

Heckova reakcija – moćno oruđe suvremene organske kemije

KUI – 21/2007
Prispjelo 19. siječnja 2006.
Prihvaćeno 1. veljače 2007.

R. Kobetić* i N. Biliškov

Laboratorij za molekularnu spektroskopiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju
Institut Rudjer Bošković, Bijenička cesta 54, p. p. 180, 10000 Zagreb, Hrvatska

Heckova reakcija može se najopćenitije definirati kao paladijem(0) katalizirano unakrsno sprezanje ugljik-ugljik između vinilnih ili arilnih halogenida ili sulfonata s alkenom u baznim uvjetima. Prava ekspanzija proučavanja i primjene ove reakcije nastala je u posljednjih 15-ak godina. Heckova reakcija primjenjuje se danas za pripremu jednostavnih ugljikovodika, premoštenih prstenastih struktura, spiro-spojeva, tetrasupstituiranih ugljikovih centara, polimera, pa sve do elegantnih kaskadnih enantioselektivnih sinteza prirodnih spojeva. Svrha ovog kraćeg pregleda je prikazati osnove mehanizma Heckove reakcije, opisati različite i pomalo misteriozne kompozicije upotrebljivih katalizatora te ukazati na trenutačno stanje i primjenu ovog reakcijskog principa.

Ključne riječi: *Heckova reakcija, paladijevi katalizatori, unakrsne reakcije ugljik-ugljik, paladijevi katalizatori na nosačima, bezligandni paladijevi katalizatori*

Uvod

Nastajanje veze ugljik-ugljik jedna je od osnovnih reakcija organske kemije, a nastajanje veze aril-aril poznato je više od stoljeća i prva je reakcija katalizirana prijelaznim metalom.¹ Ovakve reakcije nastanka veza C–C doživjele su svoj procvat sedamdesetih godina prošlog stoljeća i omogućile unakrsno sprezanje supstrata koje je ranije bilo nezamislivo.²

Nakon što su Richard Heck³ i njegova grupa ukazali na široku mogućnost primjene paladijem kataliziranih reakcija sprezanja arilnih i alkenilnih halogenida s alkenima,⁴ slijedio je impresivan broj radova o poboljšanju uvjeta i upotrebi bakrovih soli. To je rezultiralo time da je Heckova reakcija postala nezaobilazna metoda organske sinteze.

Preglednih, kao i znanstvenih radova o Heckovoj reakciji ima veoma mnogo i svakog se tjedna može naći po koji novi rad na tom području.⁵ Objavljuju se radovi o nekim novim saznanjima o reakciji, katalizatorima, supstratima, otapalima ili pak o primjeni već opisane metode u sintezi, budući da je ta reakcija našla primjenu u širokom spektru arilnih i olefinskih supstrata (shema 1).⁶

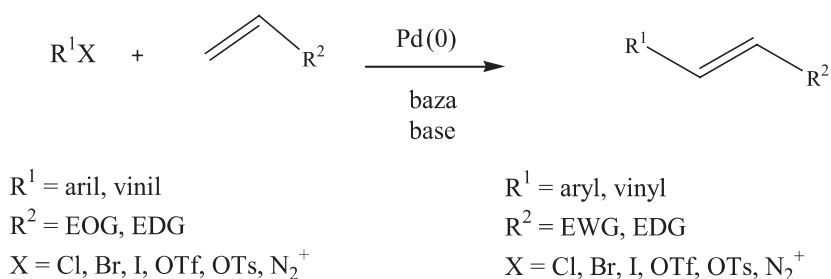
Zanimljivo je da koristeći samo katalitičku količinu paladijevog(0) kompleksa, Heckova reakcija može pridonijeti jedinstvenim strukturnim promjenama, posebno ako se radi o sekvencijskim intramolekulskim reakcijama.⁷ Ponavljanjem metalom kataliziranih reakcija istog tipa nekoliko puta (tzv. kaskadne reakcije, odnosno sekvencijske reakcije od neko-

liko stupnjeva istog mehanizma, ali različitog supstrata ili pak sekvencijske reakcije od nekoliko koraka s dva ili više reakcijskih tipova) otvara se široka mogućnost konstrukcije kompleksnih molekula jedinstvenom procedurom. Osim toga, važno je naglasiti da se Heckova reakcija odvija s izvanrednom *trans*-selektivnošću.

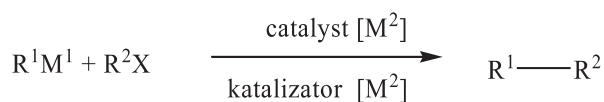
Budući da se na ovom području radi već tridesetak godina, može se činiti da je ono iscrpljeno. Međutim, fokus se samo promijenio i pažnja je sada usmjerena prema transformiranju poznatih procesa u jednostavnije, efikasnije, selektivnije, jeftinije i općenito ekološki prihvatljivije procese.

Heckova reakcija bila je kamen temeljac iz kojeg se razvio cijeli niz unakrsno spregnutih reakcija kataliziranih metalom,⁸ shema 1. Simultano je slijedio i razvoj mehanistički sličnih varijanti: reakcije Kumadinog, Suzukijevog, Stilleovog i Negishijevog sprezanja.

Svrha ovog pregleda je prikazati osnove mehanizma Heckove reakcije, upoznati se s različitim i pomalo misterioznim kompozicijama upotrebljivih katalizatora ("koktela") te ukazati na trenutačno stanje i široku primjenu ovog reakcijskog principa.



* Autor za dopisivanje, tel. 01/468-0116,
Email: rkobetic@irb.hr



$M^1 =$ Li (Murahashi)
 Mg (Kumada, Tamao, Corriu)
 B (Suzuki-Miyaura)
 Al (Nozaki-Oshima, Negishi)
 Si (Tamao-Kumada, Hiyama-Hatanaka)
 Zn (Negishi)
 Cu (Normant)
 Sn (Migita-Kosugi, Stille).....

$M^2 =$ Fe, Ni, Cu, Pd, Rh,.....

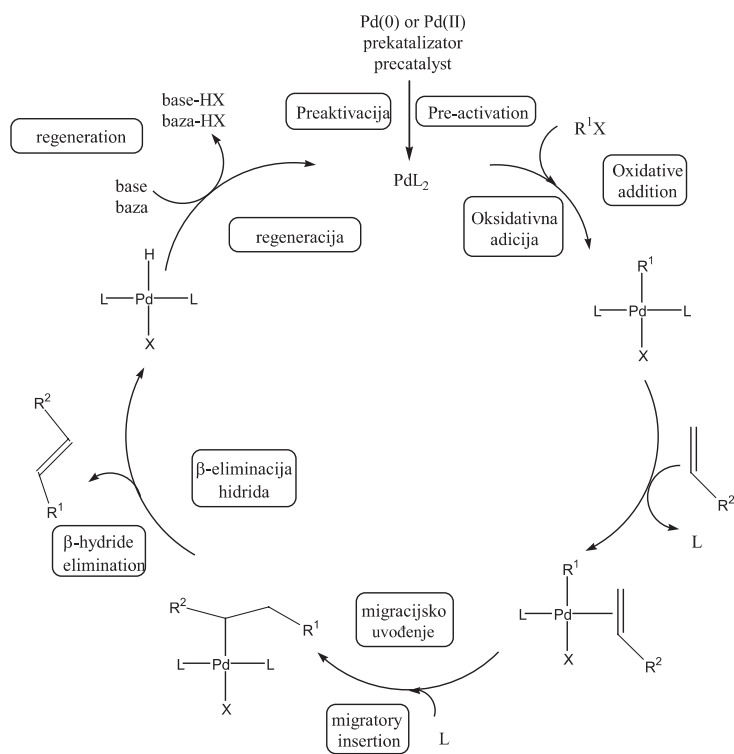
$X =$ I, Br, Cl, OSO_2R ,.....

Shema 2 / Scheme 2

Princip

Mehanizam

Heckova reakcija³ može se najopćenitije definirati kao paladijem(0) katalizirano vezanje vinilnih ili arilnih halogenida ili sulfonata s alkenom u baznim uvjetima. Početkom 70-tih godina prošlog stoljeća otkrili su je neovisno, ali istovremeno, Mizoroki⁹ u Japanu i Heck u SAD-u. Danas je to jedna od najčešće primjenjivanih metalom kataliziranih reakcija nastajanja unakrsne veze ugljik-ugljik. Glavni koraci su prikazani na shemi 3.



Shema 3¹⁰ / Scheme 3¹⁰

Prvi korak je preaktivacija, koja može biti potrebna ili ne, ovisno o tome koji paladijev katalizator upotrebljavamo. Tako se npr. tetrakis(trifenilfosfan)paladijev(0) katalizator generira in situ.¹¹ Sljedeći korak u nizu je oksidativna adicija halogenalkena ili halogenarena, pri čemu nastaje σ -alkenilni ili σ -arilni paladijev(II) kompleks.¹² Elektrofilitnost tog kompleksa je povećana i on rado koordinira molekulu alkena u zamjenu za jedan svoj ligand. Ako su alkenil (aril) i alken u *cis*-orijentaciji, rotacijom alkena postiže se koordinacija u ravnini, nakon čega slijedi *syn*-ugradnja σ -alkenil-ili σ -aril-paladijeve veze u dvostruku C–C vezu, čime nastaje σ -(β -aril)alkilpaladijev kompleks. Zatim dolazi do β -eliminacije hidrida, koja se događa nakon završetka interne rotacije oko novonastale veze. Naime, potreban je *sin*-periplanaran položaj vodika u odnosu na halogenpaladijev ostatak. Reduktivna eliminacija HX iz hidridopaladijeva halogenida potpomaže se dodatkom baze te se tako regenerira aktivni katalizator i ciklus se zatvara. Ovaj mehanizam nije do detalja potvrđen i još uvijek je predmet istraživanja.

Katalizatori

Pravilan i ispravan odabir katalizatora najvažniji je faktor za postizanje efikasne Heckove reakcije. Efikasan katalitički sustav nije onaj koji ima samo katalitičku aktivnost, već onaj koji ima i mogućnost obnavljanja i koji ne zagađuje okolinu (osobito ako se razmišlja o industrijskoj primjeni). Katalizatore možemo podijeliti u dvije grupe: bezligandne katalitičke sustave i katalizatore na nosačima. Neki češće primjenjivani katalitički sustavi su navedeni u tablici 1.

Bezligandni katalitički sustavi

Tercijarni fosfanski ligandi tradicionalno su se upotrebljavali kao katalizatori jer su sloveli kao stabilni unatoč nuspojavama kao što su toksičnost, nemogućnost recikliranja i često kompliciranje pri izolaciji produkata. Bezligandni pristup uveli su Beletskaya i Jeffery.²⁴ Paladijem katalizirana vinilizacija organskih jodida uz fazno prijelazne TBAC uvjete na sobnoj ili blizu sobne temperature i uz $NaHCO_3$ kao bazu išla je uz izvrsnih 85–98 % iskorištenja i s visokom regio- i stereoselektivnošću, što prikazuje shema 4.

Katalizatori na nosačima

Homogena Heckova reakcija nije primjenjiva u industriji zbog gubitka katalizatora (koji se često ne može obnoviti), a i primjena katalizatora je dodatno ograničena samo na arilne bromide ili jodide.²⁶ Da bi se izbjegli navedeni problemi,²⁷ prišlo se razvoju heterogene ili heterogenizirane homokatalize. Metalni kompleksi homogenih katalizatora se heterogeniziraju upotrebom modificiranih silika-nosača (SiO_2), polimernih nosača, dvofaznih katalizatora, neionskih otapala, perfluoriranih otapala i drugo. Glavni nedostatak ovog tipa katalize je nešto manja selektivnost i "curenje" metala iz katalizatora, što dovodi do zagađenja produkta. Navodimo nekoliko literaturnih primjera:

Ugljik

Paladij na ugljiku jedan je od najčešće upotrebljivanih katalizatora na nosaču za Heckovu reakciju iako uzrokuje hidrohalegeniranje halogenaromata i zagađenje paladijem koji se u malim količinama oslobađa iz katalizatora.

T a b l i c a 1 – Različiti paladijevi katalizatori primijenjeni u Heckovoj reakciji.²³T a b l e 1 – Various Pd catalysts applied in the Heck reaction.²³

Pd katalizator Pd catalyst	Primjena Application	Napomena Remarks	Refer- ence Refer- ences
Pd(OAc) ₂	Svi sustavi All systems	Najčešće korišten, jeftin Most frequently used, inexpensive	13, 14
Pd(OTf) ₂	Svi sustavi All systems	Stabilan na zraku Air stable	15
PdCl ₂	Svi sustavi All systems	Najjeftinija Pd sol Least expensive Pd salt	16
Pd(dba) ₂	Svi sustavi All systems	Stabilan na zraku Air stable	17
Pd(dba) ₃	Alkenil-triflati Alkenyl triflates	Ograničeno stabilan na zraku Limited air stable	18
Ciklički paladijev kompleks Palladacycles	Cl kao izlazna skupina Cl as a leaving group	Stabilan na zraku Air stable	19
Paladij na ugljiku Pd on C	Aroil kao izlazna skupina Aroyl as a leaving group	Jeftin Inexpensive	20
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂]	Aril-triflati Aryl triflates	Stabilan na zraku Air stable	21
Paladijevi – klasteri, – koloidi, paladij na grafitu ili derivatiziranom polistirenu ili na glini ili staklenim kuglicama Pd clusters Pd colloids Pd graphite Pd on derivatized polystyrenes, clay or on controlled-pore glass beads	Aril-halogenidi Aryl halides	Stabilan na zraku Air stable	22

Ovako katalizirane reakcije u većini slučajeva zahtijevaju visoke temperature iako ima primjera mogućnosti provođenja nekih reakcija u nešto blažim uvjetima.²⁸

Metalni oksidi i njihove soli

U grupi metalnih oksida najčešće upotrebljavan nosač u Heckovoj reakciji je silika. Pionirski dio posla su na ovom području obavili Strauss i njegovi suradnici,²⁹ koji su koristili 0,18 % paladija na poroznoj staklenoj cijevi. Cijev se mogla nekoliko puta upotrebljavati za istu ili neku drugu reakciju, ali regio- i stereoselektivnost je bila niža od očekivane.

Ipak, pokazalo se da se pripremom paladijevog katalizatora na staklenim kuglicama iz gvanidinijevog fosfana i paladijevog acetata dobiva katalizator visoke aktivnosti i malog "curenja", što je prikazano na shemi 5.

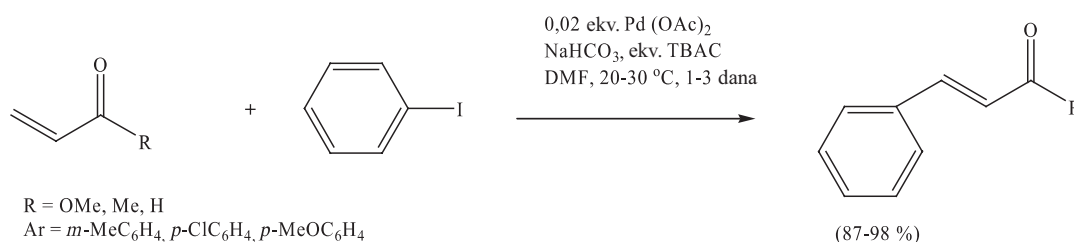
Ista grupa je priredila novi katalizator na obrnutoj fazi silika-kuglica.³¹ Na kuglice je ugrađen [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂] koji je stabilan na zraku, jednostavan za rukovanje i lako se reciklira te ga na taj način možemo upotrijebiti i do sedam puta bez značajnijeg gubitka aktivnosti. Najveća prednost ovog katalizatora je što se može koristiti i za polarnije supstrate.

Postoji još cijeli niz katalizatora kojima je zajedničko da su nastali iz kemijski modificirane silike.³² Na slici 1 prikazani su nedavno objavljeni kompleksi paladija na silika nosaču **1**,³³ **2**,³⁴ **3**,³⁵ **4**.³⁶ Svi ovi kompleksi su stabilni i djeluju kao zadovoljavajuće aktivni heterogeni katalizatori. Na osnovu objavljenih rezultata nema dvojbe o njihovoj efikasnosti i recikliranju, no nedostatak im je u samoj pripremi koja zahtijeva nekoliko stupnjeva sinteze, nakon čega slijedi sušenje, kondicioniranje itd.

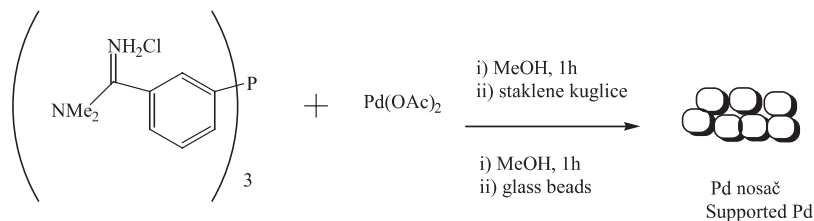
Gline, zeoliti i molekularna sita

Gline se već vrlo dugo koriste u organskoj sintezi, ali tek se nedavno koriste i u reakcijama direktnog spajanja ugljikovih atoma. Choudryjeva grupa je 1990. prva primijenila glinu kao nosač katalizatora za Heckovu reakciju.³⁷ Otkrili su da je kompleks montmorilonitril-etilsilil-difenilfosfanpaladijev(II) klorid aktivan u ariliranju stilbena i akrilata s jodbenzenom u tributilaminu pri 100 °C, tijekom 2 do 8 sati. Produkti su dobiveni u fantastičnom iskorištenju (90–98 %) i s gotovo kvantitativnom *trans*-selektivnošću. Osim toga, taj je katalizator moguće reciklirati i do četiri puta s vrlo malo deaktivacije.

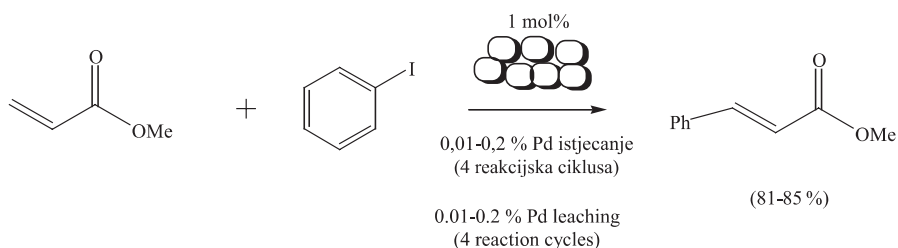
Varma³⁸ je interkalirao Pd(II)Cl₂ i tetrafenilfosfonijev bromid u glinu jednostavno ih refluksirajući s natrijem izmijenjenom glinom, filtriranjem, ispiranjem i sušenjem preko noći na 100–110 °C. Katalizator je dao izvanredne rezultate u reakcijama arilnih bromida i jodida sa supstituiranim stirenom na 140 °C, što prikazuje shema 6. Usporedimo li tu katalizu s odgovarajućom homogenu kataliziranom reakci-

Shema 4²⁵ / Scheme 4²⁵

jom, vidimo da je katalizator daleko korisniji u ovom obliku, naročito imamo li na umu i to da je moguća ponovna upotreba katalizatora bez gubitka aktivnosti i da supstrati u toj reakciji brže reagiraju.

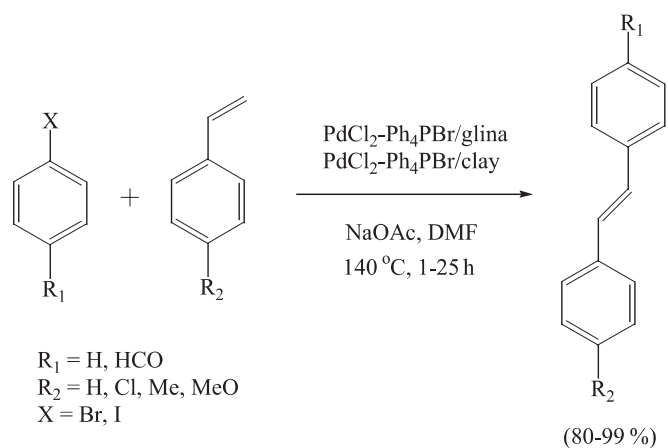


Djakovitcheva grupa³⁹ detaljno je proučavala kapacitet paladijevih kompleksa jodiranih zeolita u Heckovoj reakciji arilnih bromida s olefinima, primjenjujući standardne postupke. Velika aktivnost takvih paladijem modificiranih zeolita sumirana je u pregledu de Vosa.⁴⁰ Garcia i njegova grupa načinili su katalizator iz X zeolita s paladijev(II) kloridom izmjenjenim kalijevim i cezijevim kationima, koji se ponaša kao bifunkcionalni katalizator u Heckovoj reakciji jod- i brombenzena sa stirenom.⁴¹ Reakcije su provedene u toluenu ili polimetilbenzenima uz refluks, bez dodatka baze, budući da je zeolit bazičan sam po sebi.



Shema 5³⁰ / Scheme 5³⁰

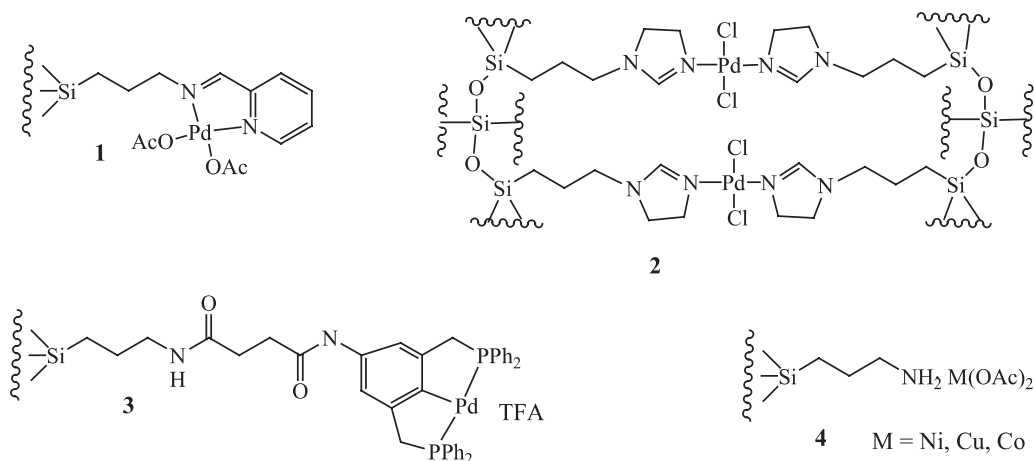
Mezoporna molekulska sita (MCM-41) posebno su interesantna za katalizu i to osobito pri radu s glomaznim supstratima zbog njihovih velikih pora (> 20 Å) za razliku od zeolita koji imaju manje pore (4–12 Å). Kao i na prethodnim sustavima tako se i ovdje ističe istraživački rad nekoliko skupina koje su načinile i primijenile paladijem obogaćene materijale kao katalizatore za Heckovu reakciju. Posebno se radi na razvoju MCM-41 nosača.



Shema 6 / Scheme 6

Novi MCM-41 aminopropilsiloksan-paladijev(0) kompleks priredio je Zhou sa suradnicima.⁴² Novi katalizator pokazao se aktivnim i stereoselektivnim u reakciji arilnih jodida i konjugiranih olefina. Katalizator se priređuje jednostavno iz MCM-41 aminopropilsiloksana u svojstvu nosača i paladijevog(II) klorida u etanolu uz redukciju natrijevim borhidridom. Produkti kataliziranih reakcija dobiveni su ekskluzivno u *trans*-konfiguraciji, u visokom iskrištenju (84–98 %) i u kratkom vremenu (2–5 sati). Nakon svake upotrebe primijećen je pad iskorištenja od 1–3 %.

Još je nekoliko grupa fokusiralo svoje istraživanje na razvoju ovog tipa katalizatora⁴³ i dnevno se publiciraju novi rezultati.



Slika 1 – Stabilni aktivni heterogeni katalizatori upotrebljavani u Heckovoj reakciji

Fig. 1 – Stable active heterogeneous catalyst applied in Heck reactions

Polimeri

Teranishi sa suradnicima prvi je pri izvođenju Heckove reakcije primijenio fosfane paladija na koje je vezao polistiren,⁴⁴ a detaljniju studiju tih katalizatora načinila je Anderssonova grupa⁴⁵ tijekom 80-ih godina. Na tom polju važnu je ulogu odigrao i Zhang,⁴⁶ koji je nešto kasnije razvio [poli(stiril)fenantrolin]paladijev(0) katalizator. Taj katalizator pokazao je veliku aktivnost u Heckovim reakcijama olefina i supstituiranih jodbenzena. Uz to, može ga se reciklirati i upotrijebiti i do deset puta bez smanjenja aktivnosti.

Prije desetak godina Fox⁴⁷ je sa suradnicima usporedio katalitičku efikasnost 1,2-bis(diizopropilfosfino)benzen-paladija(II) u obliku slobodnog kompleksa, kao i vezanog na polistirenski nosač. Za modelnu reakciju unakrsnog vezanja je, kao i mnogi drugi, izabrao reakciju jodbenzena i metilakrilata, prema shemi 7.

Pokazalo se da polimerno vezani paladijev(II) kompleks ima niz prednosti kao katalizator pred slobodnim kompleksom. Njegova je aktivnost veća nego u slučaju slobodnog kompleksa, izolacija produkata je lakša, a i reciklirani katalizator vezan na polimer ne gubi aktivnost ni nakon višekratne upotrebe.

Portnoy je priredio reprezentativnu grupu od pet različitih porodica fosfanih i fosfinitskih liganada na polimerno vezanim aminoalkoholima u ulozi nosača.⁴⁸ Tu grupu su činili α -aminofosfoni, N,β -difosfinoamini, α,β -difosfinoamini, β -aminofosfiniti i N -fosfino- β -aminofosfiniti. Ligandi su kompleksirani s paladijev(II) acetatom i testirani u reakcijama jod- i brombenzena s metilnim akrilatom u trietilaminu i NMP-u pri temperaturi od 110 °C tijekom 18 sati. Iskorištenja tih reakcija bila su mala ili osrednja, no jasna je razlika aktivnosti testiranih liganada.

Ovdje treba spomenuti još i polimerni vlaknasti nosač paladijevog katalizatora s oksazolinim prstenovima, koji je sintetiziran iz komercijalnog poliakrilnog vlakna.⁴⁹ Taj katalizator pokazao se kao dobar odabir u vezanju jodbenzena s raznim alkilakrilatima u prisustvu trietilamina u dioksanu na 100 °C u roku od 1–2 sata. Iskorištenje tih reakcija je vrlo veliko, kreće se između 94 i 97 %. Dobra je strana tog katalizatora i njegova obnovljivost bez gubitka aktivnosti i selektivnosti. Možemo ga koristiti do 20 puta.

Možemo zaključiti da anorganski i polimerni katalizatori imaju prednost u odnosu na druge katalitičke sustave sa staništa obnovljivosti katalizatora i lakoće izolacije produkata. Ipak, želimo li da nam iskorištenje bude zadovoljavajuće, potrebne su visoke temperature. Glavni nedostatak ove metode je "curenje" paladija.

Dendrimerni sustavi

Sinteza dendrimera s definiranim unutarnjim i vanjskim strukturnim elementima omogućuje pristup makromolekularnom materijalu s jedne strane, čime je moguće dobiti produkte specijalnih svojstava. Reakcije s ovakvim katalizatorima mogu se promatrati i kao prijelazni oblik između homogene i heterogene katalize.⁵⁰ Dendrimeri se osobito koriste kao domaćini za katalitički aktivne nanočestice iz nekoliko razloga: a) zbog dobrog repliciranja; b) zbog ugradnje nanočestica unutar dendrimera bez njihove aglomeracije; c) nanočestice ostaju ugrađene u dendrimer zbog steričke interakcije i dio njihove površine na taj način je aktiviran; d) dendrimerna periferija može se dizajnirati tako da kontrolira topljivost hibridnih nanokomponenta i potpomaže povezivanje na površini drugih polimera. Primjena i razvoj metalnih dendrimera kao katalizatora je tek u razvoju.

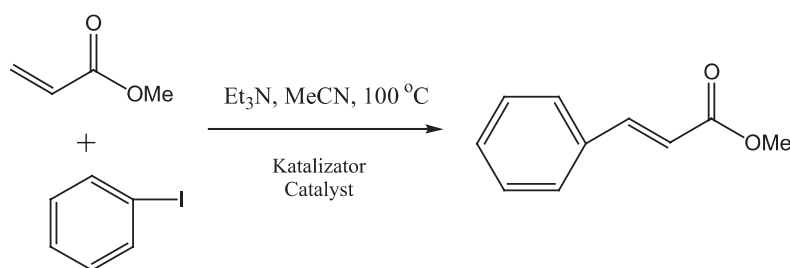
Reetz je priredio dendritin difosfanski metalni kompleks DAB-*dendr*-(NH₂)₁₆ iz komercijalno dostupnog 1,4-diaminobutana (DAB) dvostrukim fosfinometiliranjem svake primarne amino-grupe, nakon čega slijedi kompleksiranje metalnim atomom.⁵¹ Unakrsno vezanje brombenzena i stirena uz količinski udio 0,125 % tog katalizatora dao je 89 % stilbena i 11 % 1,1-difeniletana, uz konverziju od 85–90 %.

Portnoy i suradnici sintetizirali su različite polimerne arilne i benzilne etere te politioetere dendronizirane polistirenske smole u kojima su terminalne hidroksilne skupine esterificirane s 4-(difenilfosfino)benzojevom kiselinom i potom kompleksirane s paladijem(0), koristeći Pd(dba)₂, slika 2.

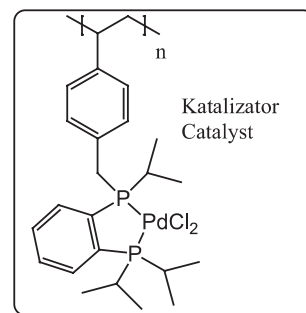
Aktivnost, kao i selektivnost dendrimernih sustava u Heckovim reakcijama slična je drugim spomenutim sustavima. Prednost im je da se mogu lakše reciklirati jer se lako talože iz odgovarajućih otapala. No, priprema tih katalizatora, posebno onih više generacije, nije jednostavna i uključuje složenu sintezu uz potrebu nekomercijalnih komponenata, tj. potrebno ih je prirediti.

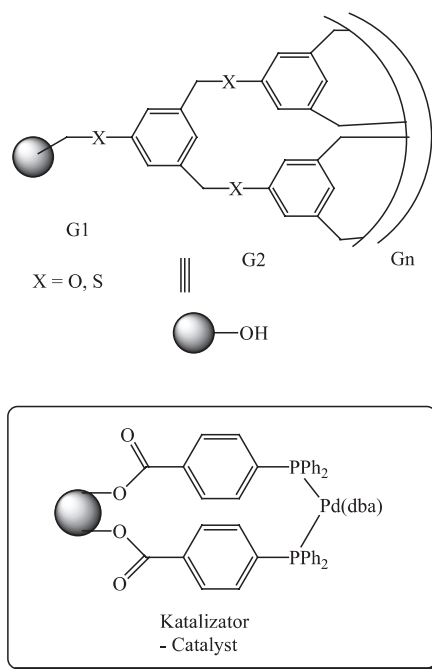
Supstrati

Većina metalom kataliziranih reakcija unakrsnog vezanja koristi halogenide ili sulfonate u ulozi elektrofila te organometalni reagens u ulozi nukleofila. U svim Heckovim reakcijama opisanim općom reakcijom na shemi 2 stehiometrijska količina baze je potrebna da bi se neutralizirala kiselina koja nastaje tijekom reakcije. Kao posljedica te neutralizacije dobiva se ekvivalentna količina otpadne halogenidne soli.



Shema 7 / Scheme 7



Slika 2 – Dendronizirane polistirenske smole⁵²Fi g. 2 – Dendronized polystyrene resins⁵²

Klasični i alternativni supstrati

U Heckovoj reakciji obično se radi s monosupstituiranim ili 1,1-disupstituiranim alkenima zbog njihove veće reaktivnosti u odnosu na druge alkene. Vežanje etena na različite bromarene elegantan je način dobivanja supstituiranih stirena i stilbena. Iako su Heckove reakcije s tetrasupstituiranim alkenima također poznate, njihovi primjeri su vrlo rijetki i obično se odnose na tetrasupstituirane alkene s konjugiranim karbonilnim skupinama, koji su nešto reaktivniji. Ovim reakcijama dobivaju se molekule s kvarternim ugljikovim centrima.⁵³

Glede arilnih supstrata, vrijedi spomenuti nekoliko važnijih primjera. De Vries je prvi uveo aromatske karboksilne anhidride u svojstvu arilnih supstrata Heckove reakcije.⁵⁴ Groößen sa suradnicima⁵⁵ proučavao je dekarbonilacijsko olefiniranje arilnih estera kako bi smanjio količinu otpada. Krenuo bi iz *p*-nitrofenilnog estera karboksilne kiseline u Heckovoj reakciji, dobio odgovarajući alkohol koji se reciklira natrag u početni ester uz vodu i CO kao jedine nusprodukte. Ta ideja proširila se i dalje, tako da se počeo upotrebljavati izopropanilni arenkarboksilat kao arilirajući agens u mediju bez soli. Borna kiselina počela se 1994. upotrebljavati kao arilirajući agens. Uemura je pokazao da arilborna kiselina reagira s alkenima u octenoj kiselini na 25 °C u prisustvu katalitičke količine paladijevog(II) acetata zajedno s natrijevim acetatom dajući odgovarajuće supstituirane alkene u visokom prinosu.⁵⁶ Alkenilborna kiselina također reagira s alkenima dajući odgovarajuće stereospecifično konjugirane diene, ali su prinosi bili daleko niži u odnosu na arilborne kiseline. Upotrebljavaju se još i arilsilanoli,⁵⁷ arilstanani,⁵⁸ arildimetiltelurijevi jodidi,⁵⁹ organo olovni⁶⁰ te antimonovi⁶¹ spojevi.

Ono što sintetičare najviše privlači k alternativnim supstratima je smanjenje količine nusprodukata i otpada.

Supstrati na nosačima

Intermolekulska Heckova reakcija na krutim nosačima primjenjuje se i u klasičnoj sintetskoj kemiji, kao i u kombiniranoj kemiji zbog dostupnosti halogenalkena i arena. Reakcije su dizajnirane tako da uključuju imobilizirane arilne halogenide, najčešće jodide te jodove soli s topljivim arilnim halogenidima. Uglavnom se primjenjuju dva standardna protokola:

- standardna Heckova reakcija [Pd(OAc)₂, Ph₃P ili (*o*-Tol)₃P, DMF, 80–100 °C], 2–24 sata;
- Jefferyevi uvjeti [Pd(OAc)₂, Ph₃P TBAC, K₂CO₃, DMF, 20–80 °C].

Intramolekulska Heckova reakcija na krutim nosačima našla je svoju primjenu u sintezi makrocikla i heterocikla (5, 6, 7 prstenastih struktura) te u konstrukciji indola, benzofurana, dihidroksikinolina i benzodiazepina.⁶²

Otapala

U standardnoj Heckovoj reakciji uglavnom se upotrebljavaju konvencionalna otapala kako bi omogućila što bolji kontakt između komponenata, bilo da se radi o homogenoj ili heterogenoj katalizi. U tablici 2 dan je pregled nekih najčešće upotrebljivanih otapala, kao i reakcijskih uvjeta, uz literaturne navode.

Tablica 2 – Najčešće upotrebljavana otapala u Heckovim reakcijama

Table 2 – The most common solvents for Heck reaction

Otapalo Solvent	Napomena Notes	Primjeri reakcijskih uvjeta Example	Reference References
DMF	Standardno otapalo Standard solvent	Pd(OAc) ₂ , NEt ₃ , PPh ₃	63
DMA, NMP	Više vrelište Higher boiling point	Baza, base Ciklički paladijev kompleks Palladacycles	64, 65
MeOH, EtOH	Za diazonijevе soli For diazonium salts	Pd/C, 60 °C, 12 h	66
THF		Pd(dba) ₂ , BINAP, K ₂ CO ₃	67
Toluen, <i>m</i> -ksilen, mezitilen, anisol Toluene, <i>m</i> -xylene, mesitylene, anisole	Nepolarno, više vrelište Non polar, higher boiling point	Pd(OAc) ₂ , BINAP, K ₂ CO ₃	57
H ₂ O	Čista ili u primjesi Neat or mixtures	Pd(OAc) ₂ , TPPTS, K ₂ CO ₃	68
Bez otapala No solvent	Alken kao otapalo Alkene acts as a solvent	Pd(OAc) ₂ , TBAB, K ₂ CO ₃	69
Taljive soli Molten salts		Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , TBAB, K ₂ CO ₃ , 100 °C, 6–43 h	70

Uglavnom se radilo na dizajnima katalizatora za reakciju, a izbor otapala se nije bitno mijenjao i polarna otapala su ostala kao najčešće upotrebljavan reakcijski medij. Zbog sve rasprostranjenije svijesti o potrebi zaštite okoline, voda je u zadnje vrijeme postala najpopularnije otapalo, tako da se pronalaze načini kako bi se što veći broj reakcija izvodio u vodi. Sengupta i suradnici nedavno su objavili kako su razvili metodu za Heckovo unakrsno vezanje u vodi pomoću kationskog površinski aktivnog spoja cetil(trimetil)amonijeva bromida (CTAB) i paladijevog bezligandnog katalizatora,⁷¹ (shema 8).

Spomenimo još Cacchija i suradnike koji su proveli reakciju butenona s arilnim jodidom bez otapala,⁷² (shema 9).

Reakcijski uvjeti

Tipična procedura za Heckovu reakciju uključuje polarna otapala, kao što su DMF ili NMP, relativno visoke temperature, 80–140 °C, a sama reakcija traje relativno dugo, između 8 i 72 sata. No i tu su načinjeni različiti probosti i to: korištenjem mikrovalnog zračenja umjesto klasičnog zagrijavanja, korištenjem povišenog tlaka, primjenom ultrazvuka, elektrokemijske aktivacije ili pak uvođenjem micela.

Fizička aktivacija

Prvi primjer upotrebe mikrovalnog zračenja u Heckovoj reakciji zabilježen je 1996. godine.⁷³ Od tada je provedeno mnogo reakcija na različitim supstratima. Tako su arilni bromidi, jodidi i triflati, kao i vinilni triflati reagirali dobro i s elektronima bogatim, odnosno siromašnim olefinima pa čak i enolima. Kao katalizatori su upotrebljavani bezli-

gandni sustavi, kao i heterogeni katalizatori na nosačima. Reakcije su izvedene u uvjetima faznog prijelaza, s otapalima ili bez njih.⁷⁴

Begbreiter i suradnici⁷⁵ su tako načinili niz reakcija unakrsnog vezanja upotrebljavajući stabilan, u vodi topljiv, na oligo(etilenglikol) vezani SCS ciklički paladijev spoj, prema shemi 10. Iskorištenja tih relativno kratkotrajnih reakcija bila su raznolika.

Iako su prednosti upotrebe mikrovalnog zračenja u sintezi vrlo očite, ne prilazi se često njegovoj uporabi jer nisu jasni utjecaji te vrste zračenja kako na okolinu tako i na same reakcije te se još uvijek proučavaju moguće opasnosti od utjecaj tog zračenja.

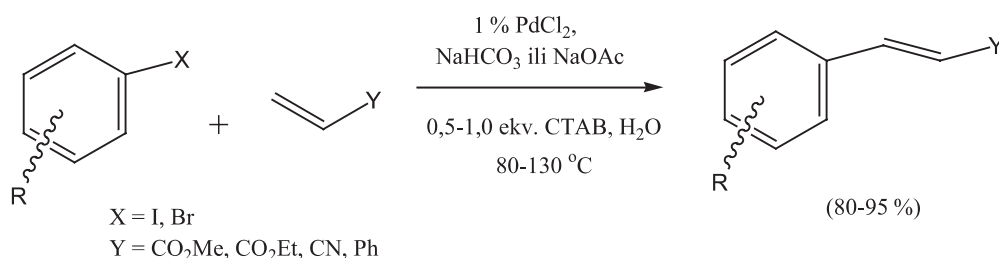
Upotreba povišenog tlaka aktivira Heckovu reakciju i ima odlučujuću ulogu u kontroli regio- i stereoselektivnosti procesa, te izvanrednu reproducibilnost. Pogledajmo primjer Reisera,⁷⁶ prikazan na shemi 11. On je opazio snažan utjecaj tlaka na regioselektivnost.

Ima još krasnih primjera utjecaja povišenog tlaka,⁷⁷ no nažalost, ova metoda može se primjenjivati samo za male volumene i samo za homogene reakcije. Uz to, oprema pogodna za takve reakcije je skupa, a potrebne su i posebne sigurnosne mjere.

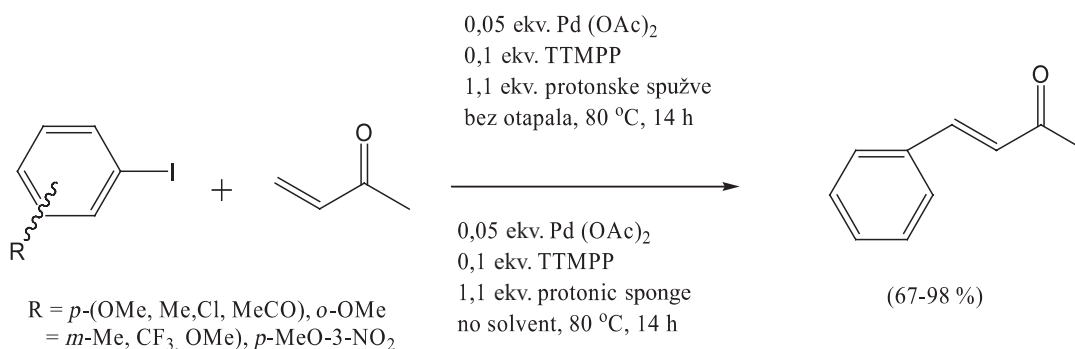
Fizičko-kemijska aktivacija

Rijetki su primjeri Heckovih reakcija u kojima su primijenjene micelarne otopine ili koje su elektrokemijski aktivirane.

Klingelhöfer⁷⁸ je radio na primjeni micelarnih otopina. Sa suradnicima je priredio nanometarske veličine paladijeve

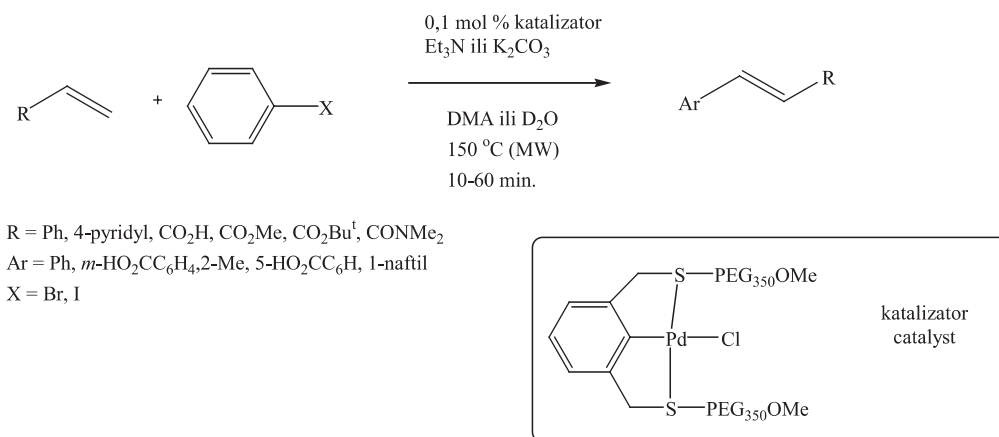


Shema 8 / Scheme 8

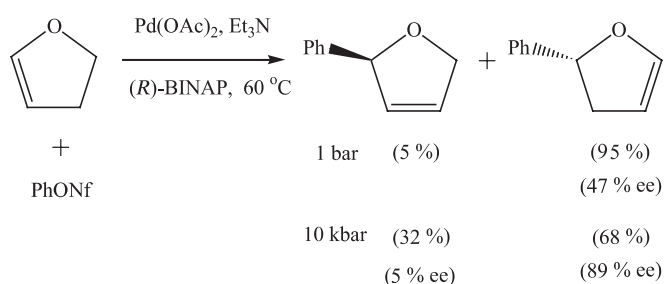


TTMPP = tris(2,4,5-trimetoksifenil)fosfan

Shema 9 / Scheme 9



Shema 10 / Scheme 10



Shema 11 / Scheme 11

koloide u bloku kopolimerne micle polistirena- β -poli-4-vinilpiridina. Sakurai⁷⁹ je isto tako radio s micelama. Obojica su primjetili da su iskorištenja reakcija bila visoka, čak i do 96 % ali samo za aktivirane halogenirane arene. Slaba primjena tih sustava leži u činjenici da je selektivnost takvih reakcija vrlo slaba, a i dugotrajne su (traju po nekoliko dana). Zbog toga se takve metode aktivacije primjenjuju samo u iznimnim slučajevima.

Elektrokemijske reakcije s katalitičkim količinama niskovalentnog nikla i paladija generiranih *in situ* iz Ni(II) i Pd(II) našle su svoju primjenu u jednostupanjnim reakcijama. No ipak većina sintetske primjene elektrokemijskih procesa tog tipa pripada reakcijama reduktivnih sprežanja.⁸⁰

Kaskadne reakcije i višestruka sprežanja

Heckova reakcija organskim sintetičarima pruža stratešku mogućnost relativno jednostavne sinteze heterocikličkih sustava s tri, četiri, i više prstena. Na tom terenu najuspješnijim su se pokazale kaskadne Heckove reakcije. U literaturi nalazimo brojne primjere inter-intermolekulskih, intra-intermolekulskih, odnosno samo intramolekulskih kaskadnih Heckovih reakcija. Također, kaskadne Heckove reakcije možemo podijeliti i prema hibridizaciji sustava na kojima su izvođene. Tako, nailazimo na primjere reakcija⁸¹

koje se odvijaju na ugljikovim atomima sa sp^2 i sp -hibridizacijom, kao i na subsekvencne cikloadicijske i elektrociklizacijske reakcije, te druge reakcije, kako je prikazano na shemi 12.

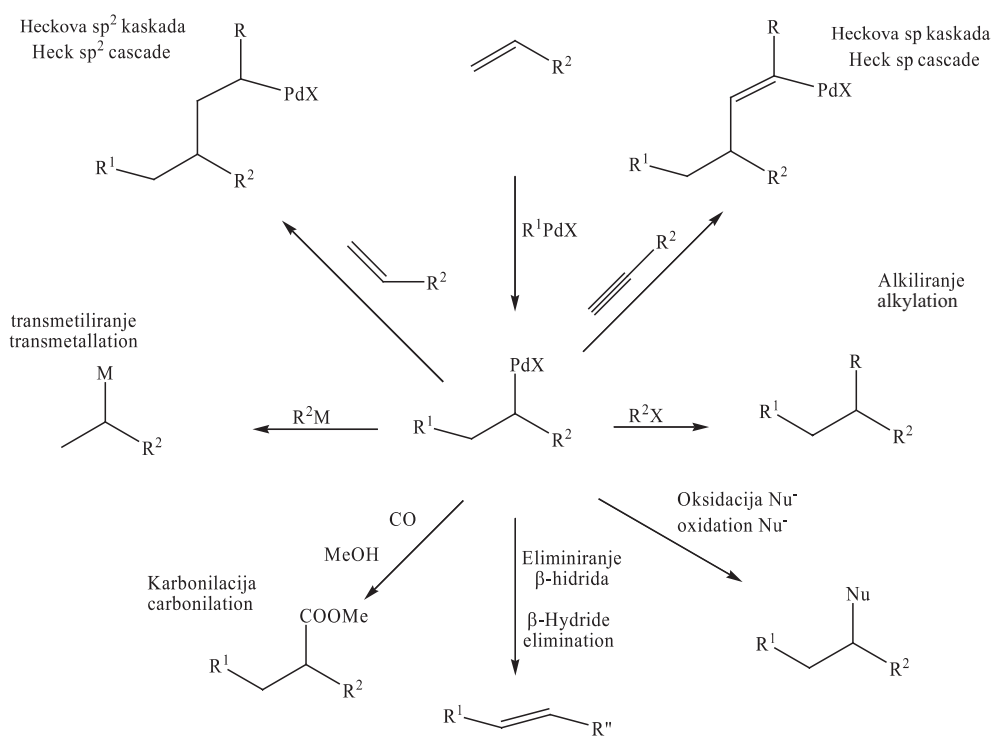
Primjera kaskadnih Heckovih reakcija ima zaista puno, no ovdje je izdvojen primjer kaskadne dvostruko intramolekulske reakcije, koja se sastoji od Heckovog unakrsnog vezanja i Diels-Alderove reakcije,⁸² što je prikazano na shemi 13.

Enantioselektivne reakcije Heckovog tipa

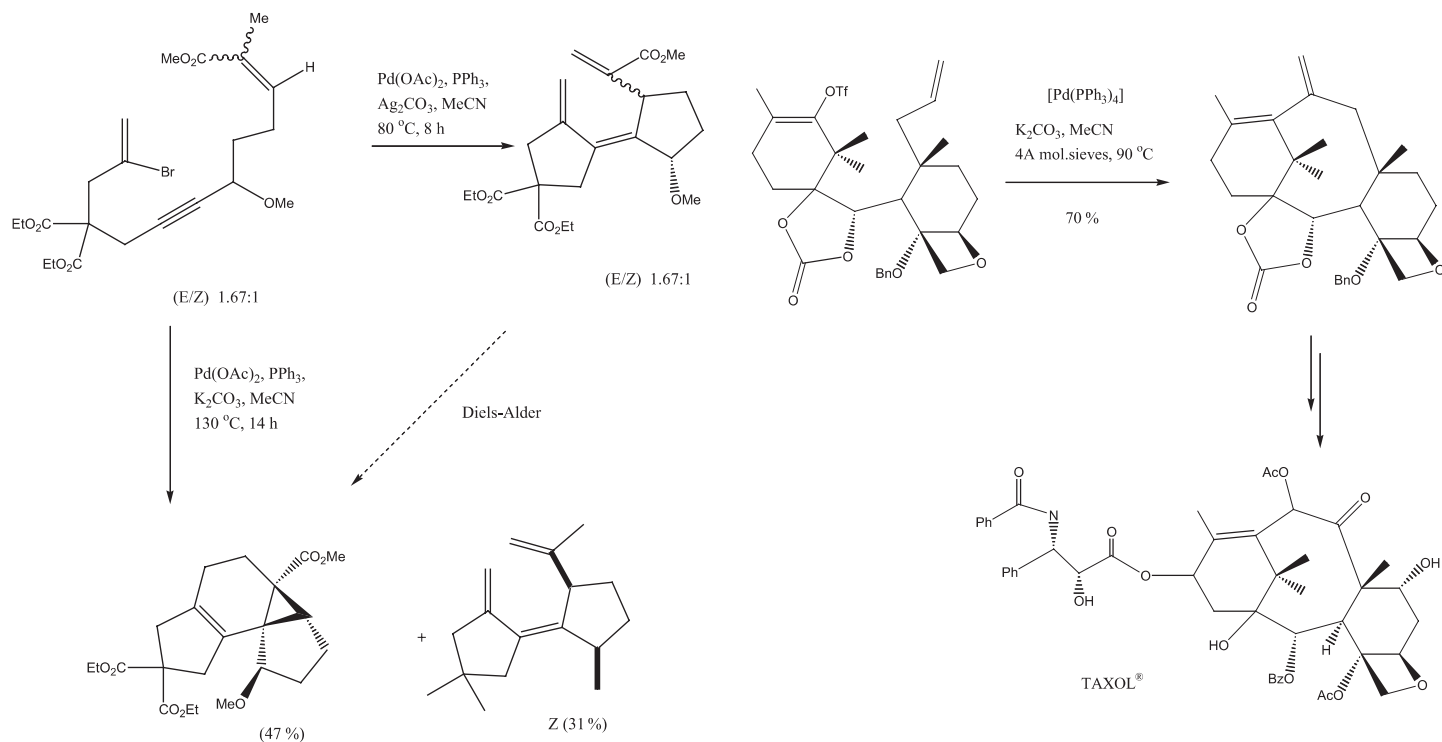
Unakrsnim vezanjem arilnih ili alkenilnih derivata s alkenom, što je zajedničko svim Heckovim reakcijama, ne nastaje novi kiralni centar. Ipak, kod cikličkih alkena stereoselektivna *sin*- β -eliminacija hidrida nakon *sin*-adicije organopaladija na dvostruku vezu daje nekonjugirane diene.⁸³ Isto tako, novi stereogeni centar može nastati koriste li se kiralni ligandi paladijevih katalizatora,⁸⁴ vidi shemu 11. Regioselektivnošću Heckovih reakcija s nesimetričnim alkenima možemo upravljati odabirom odgovarajućeg koktela katalizatora. Srebrove(I) i talijeve(I) soli znatno doprinose efikasnosti paladijem kataliziranih reakcija. Njihova uloga ne očituje se samo u povećanju regioselektivnosti i brzine reakcije.⁸⁵ Naime, ariliranjem alilnih alkohola dobili bismo više aldehida u odnosu na β -arilalilalkohol.

Sinteza prirodnih i biološki aktivnih spojeva

Ogromni potencijal intramolekulskih Heckovih reakcija očituje se u sintezama najsloženijih skeleta prirodnih spojeva. Prvih 20–ak godina Heckova reakcija samo se u vrlo rijetkim slučajevima primjenjivala u sintezi složenih molekula, no posljednjih nekoliko godina načinila je proboj i u tom, sintetičarima vrlo zanimljivom području. Veliki broj spojeva od tada je priređen primjenom Heckove reakcije u ključnim koracima sinteze. Ogleđni primjer je konstrukcija paklitaksela (Taxola[®]), prikazana na shemi 14.⁸⁶



Shema 12 / Scheme 12



Shema 13 / Scheme 13

Shema 14 / Scheme 14

Zaključak

Još uvijek nisu razjašnjeni svi detalji pojedinih koraka mehanizma Heckove reakcije, već se i dalje moramo zadovoljiti tek najvažnijim konceptima koji inače služe kao radne hipoteze reakcijskih mehanizama. Velik proboj označilo je

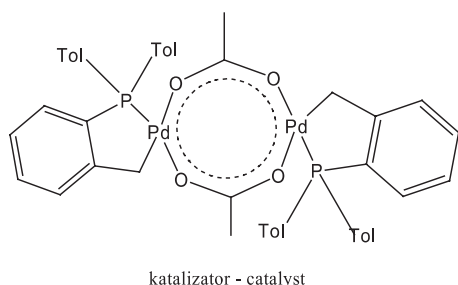
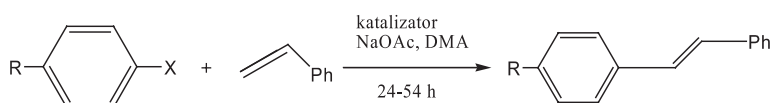
otkriće da prisutnost fazno prijelaznih katalizatora (kvarternih amonijevih soli) i krutih baza ubrzava Heckovu reakciju (tzv. Jefferyjevi uvjeti). Ovo je iniciralo mnogobrojne studije, koje se još i danas nadopunjavaju proučavanjem dodatka raznih aditiva, reagensa, modifikacija paladijevih katalizatora i primjenjivanjem novih reakcijskih uvjeta. Pro-

učavanje faktora koji su odlučujući za reaktivnost omogućuje razvoj i pojednostavljenje metode te na taj način Heckovu reakciju čini iz dana u dan sve pristupačnijom i univerzalnijom metodom organske sinteze, kao i sve moćnijim oruđem u rukama suvremenog organskog sintetičara.

Brojne slične procedure su nastale iz klasične Heckove reakcije. Kemoselektivne i regioselektivne reakcije spreznjanja su sada provedive. Oboje inter- i intramolekularna oligo-spreznjanja i višestruka spreznjanja se odvijaju uz vrlo visoka iskorištenja.

Dva ogledna eksperimenta⁸⁷

Primjer sinteze *trans*-4-acetilstilbena



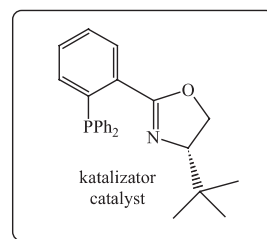
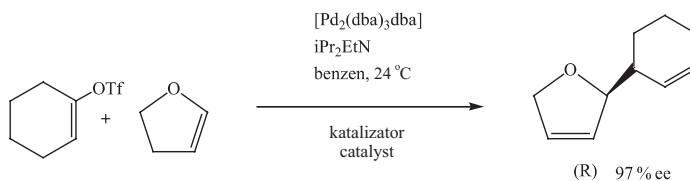
	X	R	Prinos – Yield (%)
a	Br	COCH ₃	89
b	Cl	COCH ₃	69
c	Br	F	93
d	Br	Me	65
e	Br	OMe	69
f	Cl	CN	48

Shema 15 / Scheme 15

Ovaj primjer predstavlja tipičan sintetski postupak za unakrsno vezanje arilbromida s etenima, shema 15.

U troglu tikvicu od 100 mL, opremljenu hladilom, magnetskim mješačem i termometrom, pod strujom dušika, doda se aril bromida (25 mmol), 1,64 g tetrabutilamonijevog bromida (5 mmol), etena (37 mmol), 20 mg 2,6-di-(*tert*-butil)fenola (u ulozi hvatača radikala), 2,5 g natrijevog acetata (30 mmol) i 50 mL *N,N*-dimetilacetamida. U dobro miješanu suspenziju doda se 12 mg (0,1 mol %) katalizatora i smjesa se grije na 130 °C tijekom 24 sata. Reakcijska smjesa se zatim ohladi na sobnu temperaturu i doda u 200 mL ledene vode. Nastali talog se ofiltrira, ispere vodom i prekrystalizira iz smjese acetona i vode čime se dobiva 4,9 g produkta. Iskorištenje reakcije je 89 % ako su supstrati 4-bromacetofenon i stiren.

Primjer sinteze (*R*)-2-cikloheksenil-2,5-dihidrofurana



Shema 16 / Scheme 16

Radi se o tipičnom postupku intermolekulske enantioselektivne Heckove reakcije, shema 16.

U ampulu s magnetskim mješačem i Youngovim ventilom stavi se 77,5 mg paladijevog katalizatora [Pd₂(dba)₂ · dba] (0,067 mmol) i 104,6 mg katalizatora (0,27 mmol) te im se doda 1,048 g 1-cikloheksenilnog triflata (4,55 mmol) i 424 mg *n*-tridekana (2,3 mmol) otopljeno u 10 mL argonom zasićenog benzenu u svojstvu internog standarda. Nakon toga reakcijskoj smjesi se dodaje 1,35 mL 2,3-dihidrofurana (17,9 mmol), 1,57 mL *N,N*-diizopropilamina (9,17 mmol) i 40 mL argonom zasićenog benzenu. Ampula se zatim zatvara pod argonom. Tijek reakcije se prati plinskom kromatografijom i kada je gotova, ostavi se hladiti. Ohladena reakcijska smjesa razrijedi se dodatkom oko 150 mL pentana nakon čega nastala crvena otopina filtrira se kroz 2 cm debeo sloj silikagela. Daljnjim ispiranjem dietileterom i koncentriranjem se dobije crveno ulje. To se ulje pročisti *flash*-kromatografijom (silikagel, 1:1 smjesa pentana i diklorometana), te destilacijom (pri 125 °C na 12 kPa). Dobiva se 269 mg (92 %) produkta.

Kratice

Abbreviations

Ac	– Acetil
	– Acetyl
BINAP	– 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftil
	– 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl
CTAB	– Cetilni trimetilamonijev bromid
	– Cetyltrimethyl ammonium bromide
dba	– Dibenzilidenacetone
	– Dibenzylideneacetone
DMA	– <i>N,N</i> -dimetilacetamid
	– <i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	– <i>N,N</i> -dimetilformamid
	– <i>N,N</i> -dimethylformamide
EOG	– Elektron-odvlačeća grupa
EWG	– Electron-withdrawing group
EDG	– Elektron-donirajuća skupina
	– Electron-donating group

MW	– Mikrovalovi – Microwaves
NMP	– <i>N</i> -Metilpirolidinon – <i>N</i> -Methylpyrrolidinone
TBAB	– Tetrabutylamonijev bromid – Tetrabutylammonium bromide
TBAC	– Tetrabutylamonijev klorid – Tetrabutylammonium chloride
Tf	– Trifluorometansulfonat – Trifluoromethanesulfonate
Tfa	– Trifluoracetil – Trifluoroacetyl
THF	– Tetrahidrofuran – Tetrahydrofuran
Tol	– Tolil – Tollyl
TPPTS	– Natrijeva sol trifenilfosfanskog <i>m</i> -trisulfonata – Triphenylphosphane <i>m</i> -trisulfonate sodium salt
Ts	– Tosil – Tosyl
TTMPP	– <i>Tris</i> (2,4,5-trimetoksifenil)fosfan – <i>Tris</i> (2,4,5-trimethoxyphenyl)phosphane

Literatura

References

1. F. Diederich, P. J. Stang (uredn.) Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 1998, str. 1.
2. N. Miyaura (uredn.), Cross-coupling Reactions. A Practical Guide; Springer, Berlin, 2002.
3. R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2320.
4. J. Hasan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **102** (2002) 1359–1469.
5. F. Alonso, I. P. Beletskaya, Y. Miguel, *Tetrahedron* **61** (2005) 11771–11835.
6. (a) A. De Meijere, F. A. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 2379–2411; (b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **100** (2000) 3009–3066.
7. Shun-Ichi Murahashi, Steohen G. Davis, (uredn.), Transition Metal Catalysed Reactions, A "Chemistry for the 21st Century" Monograph, Blackwell Science, Inc., Malden, USA, 2002.
8. Pogledaj specijalno izdanje: K. Tamao, T. Hiyama, E. J. Negishi (uredn.), *J. Organomet. Chem.* **653** (2002) 1.
9. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 581.
10. Uzeto iz reference 5 sa stranice 11778.
11. J. M. Brown, K. K. Hii, *Angew. Chem.* **108** (1996) 679–682.
12. C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics* **9** (1990) 2276–2282.
13. L. S. Hegedus in *Organometallics in Synthesis – A manual M. Schlosser* (uredn.), Wiley, Chichester, 1994, str. 383–459.
14. Za sintezu različitih Pd-karboksilata vidi: T. A. Stephenson, S. M. Morehuse, A. R. Powell, J. P. Heffer, G. Wikinson, *J. Chem. Soc.* (1965) 3632–3640.
15. T. R. Kelly, W. Zu, Z. Ma, Q. Li, V. Bushan, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 5843–5844.
16. M. Sevignac, S. Lemaire-Audoire, C. Dupui, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 2003–2006.
17. M. F. Rettig, P. M. Maitlis, *Inorg. Synth.* **17** (1977) 135–137.
18. S. Laschaft, F. Narjes, L. E. Overman, *Tetrahedron* **50** (1994) 347–358.
19. Paladijev ciklički spoj načinjen iz Pd(II) acetata i tris(*s*-tolil)fosfana.
20. C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 235–239; M. Beller, K. Kuhlein, *Synlett* (1995) 441–442.
21. E. D. Edstrom, Y. Wei, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 6902–6903.
22. (a) M. Beller, H. Fisher, K. Kuhlein, C.-P. Reisinger, W. A. Herrman, *J. Organomet. Chem.* **520** (1996) 257–259; (b) Z. Zhuangyu, P. Yi, H. Houwen, K. Tsi-yu, *Synthesis* (1991) 539–542; (c) L. Tonks, M. S. Anson, K. Hellgardt, A. P. Mirza, D. F. Thompson, M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 4319–4322.
23. Vidi više u referenci 1 na str. 102.
24. T. J. Jeffery, *Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 1287–1289; I. P. J. Beletskaya, *Organomet. Chem.* **250** (1983) 551–564.
25. T. J. Jeffery, *Tetrahedron Letters.* **26** (1985) 2667–2670.
26. P. Baumeister, W. Meyer, K. Oertle, G. Siegrist U. Siegrist, H. Steiner, *Chimia* **51** (1997) 144–146.
27. V. M. Wall, A. Eisenstadt, D. J. Ager, S. A. Laneman, *Platinum Met. Rev.* **43** (1999) 138–145.
28. M. Beller, K. Kuhlein, *Synlett* (1995) 441–442.
29. J. Li, A. W.-H. Mau, C. R. Strauss, *Chem. Commun* (1997) 1275–1276.
30. M. P. Leese, J. M. J. William's *Synlett* (1999) 1645–1647.
31. M. S. Anson, A. R. Mirza, L. Tonks, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 7147–7150.
32. Vidi referencu 5 stranice 11788–11795.
33. J. H. Clark, D. J. Macquarrie, E. B. Mubofu, *Green Chem.* **5** (2000) 53–55.
34. N. Gurbuz, I. Özdemir, B. Cetinkaya, T. Seckin, *Appl. Organomet. Chem.* **17** (2003) 776–780.
35. R. Chanthateyanonth, H. Alper, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **201** (2003) 23–31.
36. Y. Yang, R. Zhou, S. Zhao, Q. Li, X. Zeng, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **192** (2003) 303–306.
37. B. M. Choudary, M. R. Sarma, K. K. Rao, *Tetrahedron* **48** (1991) 719–726.
38. R. S. Varma, K. P. Naicker, P. J. Liesen *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 2075–2078.
39. L. Djakovitch, M. Wagner, C. G. Hartung, M. Beller, K. Koeller, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **219** (2004) 121–130.
40. D. E. de Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.* **102** (2002) 3615–3640.
41. A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, A. Primo, *Appl. Catal. A: Gen.* **247** (2003) 41–49.
42. J. Zhou, R. Zhou, L. Mo, S. Zhao, X. Zheng, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **178** (2002) 289–292.
43. (a) C. Gonzales-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Adv. Synth. Catal.* **346** (2004) 1758–1764; (b) H. Yang, G. Zhang, X. Hong, Y. Zhu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **210** (2004) 143–148; (c) F.-Y. Tsai, C.-C. Wu, C.-Y. Mou, M.-C. Chao, H.-P. Lin, S.-T. Liu, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 7503–7506; (d) S. B. Waghmode, S. G. Waghlikar, S. Sivvasanker, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76** (2003) 1989–1992.
44. M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. J. Teranishi, *J. Organomet. Chem.* **162** (1978) 403.
45. C. M. Andersson, K. Karabelas, A. Hallberg, C. Andersson, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3891.
46. Z. Y. Zhang, Y. Pan, H. Hu, T. Y. Kao, *Synthesis* (1991) 539–542.
47. P.-W. Wang, M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 5358–5364.
48. A. Mansour, M. Portnoy, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 2195–2198.
49. K. Lin, M. Song, D. Cai, X. Hao, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 3955–3957.

50. Y. Niu, R. C. Crooks, *Chimie* **6** (2003) 1049–1059.
51. M. T. Reetz, G. Lomer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36** (1997) 1526–1529.
52. A. Danan, M. Portnoy, *Org. Lett.* **5** (2003) 1197–1200.
53. Vidi 6b referencu.
54. M. S. Stephen, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 662–664.
55. J. Peatzold, J. L. Grooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 1095–1098.
56. C. Chou, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **465** (1994) 85–92.
57. K. Hirabayashi, T. Kondo, F. Toriyama, Y. Nagatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73** (2000) 749–750.
58. T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73** (2000) 1049–1417.
59. K. Hirabayashi, Y. Nara, T. Shimizu, N. Kamigata, *Chem. Lett.* **33** (2004) 1280–1281.
60. S.-K. Kang, S.-C. Choi, H.-C. Ryu, T. J. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 5748–5749.
61. D. V. Moiseev, V. A. Morugova, A. V. Gushchin, A. S. Shavirin, Y. A. Kursky, V. A. Dodonov, *J. Organomet. Chem.* **689** (2004) 731–737.
62. M. R. Buchmeister (uredn.) *Polymeric Materials in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2003, str. 165–168.
63. R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **12** (1979) 146–151; *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 1985.
64. D. J. Poon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36** (1997) 518–521.
65. K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, S. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 11737–11748.
66. M. Beller, K. Kühlein, *Synlett* (1995) 441–442.
67. K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, S. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 4219–4222.
68. A. Lubineau, J. Auge, Y. Queneau, *Synthesis* (1994) 741–760.
69. T. Jeffrey, *Synth. Commun.* **18** (1988) 77–84.
70. D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* (1996) 1091–1092.
71. S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 3557–3560.
72. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiammani, *Arkivoc* **13** (2003) 58–66.
73. M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 9582–9584.
74. J. Tierney, P. Lindstrom (uredn.), *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell: Oxford, 2004.
75. D. E. Bergbreiter, S. Furyk, *Green Chem.* **6** (2004) 280–285.
76. S. Hillers, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 5265–5268.
77. O. Reiser u High Pressure Chemistry. *Synthetic, Mechanistic and Supercritical Applications*, R. van Eldik, F. G. Kärner, (uredn.), Wiley-VCH: Weinheim, 2002, Poglavlje 7.
78. S. Klingelhöfer, W. Heitz, A. Greiner, S. Oestreich, S. Förster, M. Antonietti, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 10116–10120.
79. T. Sanji, Y. Ogawa, Y. Nakatsuka, M. Tanaka, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **32** (2003) 980–981.
80. For a review, see: E. Dunach, D. Franco, S. Olivero, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 1605–1622.
81. S. Torii, H. Okumoto, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 3503–3506.
82. H. Henniges, F. E. Meyer, U. Schick, F. Funke, P. J. Parson, A. de Meijere, *Tetrahedron* **52** (1996) 11545–11578.
83. R. C. Larock, W. H. Gong, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 2603–2606.
84. M. Shibasaki, *Adv. Met.-Org. Chem.* **5** (1996) 119–152.
85. T. Jefferey, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 1133–1136.
86. S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornman, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 2843–2859.
87. A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **258** (1983) 101–108.

SUMMARY

The Heck Reaction – A Powerful Tool in Contemporary Organic Synthesis

R. Kobetić and N. Biliškov

The Heck reaction is defined as a Pd(0)-mediated coupling of an aryl or vinyl halide or sulfonate with an alkene under basic conditions. The real push to study and utilize this powerful tool for C–C cross coupling reactions started about 15 years ago. The application of the Heck reaction ranges from the preparation of simple hydrocarbons, bridged cyclic structures, spiro-compounds, tetra-substituted carbon centers, novel polymers, to new advanced enantioselective synthesis of natural products.

The aim of this mini review is to summarize the current state of understanding of the basics of the Heck reaction mechanism, describe various and sometimes mysterious compositions of applicable catalyst, as well as to review the important recent developments and applications of this principle.

Laboratory of Molecular Spectroscopy,
Department of Chemistry
Rudjer Bošković Institute, Bijenička 54, P. O. Box 180,
10000 Zagreb, Croatia

Received January 19, 2006
Accepted February 1, 2007