

Mehanokemijska aktivacija veze C-H i halogeniranje potaknuto paladijem i usmjereno ligandom

Barišić, Dajana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:550317>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Dajana Barišić

**MEHANOKEMIJSKA AKTIVACIJA VEZE C–H
I HALOGENIRANJE POTAKNUTO PALADIJEM
I USMJERENO LIGANDOM**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
Dr. sc. Manda Ćurić

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Dajana Barišić

**PALLADIUM-MEDIATED LIGAND-DIRECTED C–H
BOND ACTIVATION AND HALOGENATION BY
MECHANOCHEMISTRY**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:
Dr. Manda Ćurić

Zagreb, 2022

Ova doktorska disertacija izrađena je u Laboratoriju za sintezu i katalizu u čvrstom stanju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Mande Čurić.

Disertacija je izrađena u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Mehanokemijska aktivacija i funkcionalizacija veze C–H potaknuta paladijem i usmjerena ligandom“ (HRZZ-IP-2019-04-9951).

Sadržaj

| | |
|--|------|
| SAŽETAK..... | XI |
| ABSTRACT | XIII |
| § 1. UVOD..... | 1 |
| § 2. LITERATURNI PREGLED | 5 |
| 2.1. Funkcionalizacija inertne veze C–H katalizirana spojevima prijelaznih metala..... | 5 |
| 2.1.1. <i>Paladijevi katalizatori</i> | 7 |
| 2.2. Organski halogenidi | 9 |
| 2.3. Mehanokemija | 13 |
| 2.4. Mehanokemijska funkcionalizacija veze C–H katalizirana spojevima prijelaznih metala | 15 |
| 2.5. Mehanokemijska funkcionalizacija veze C–H katalizirana paladijevim spojevima | 22 |
| 2.6. Kinetički izotopni efekt | 27 |
| 2.6.1. <i>KIE u reakcijama funkcionalizacija veza C–H kataliziranih kompleksima prijelaznih metala</i> | 29 |
| § 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 33 |
| 3.1. Materijali i metode | 33 |
| 3.2. Sintetski i eksperimentalni postupci | 35 |
| 3.2.1. <i>Sinteza početnih liganada</i> | 35 |
| 3.2.1.1. <i>Sinteza 1-(4-klorfenil)-2-fenildiazena (L2)</i> | 35 |
| 3.2.1.2. <i>Sinteza 1-(4-bromfenil)-2-fenildiazena (L3)</i> | 36 |
| 3.2.1.3. <i>Sinteza 1-(4-jodfenil)-2-fenildiazena (L4)</i> | 36 |
| 3.2.2. <i>Optimizacija regioselektivnog mehanokemijskog bromiranja LI</i> | 37 |
| 3.2.3. <i>Sinteza Pd(OTs)₂(MeCN)₂</i> | 37 |
| 3.2.3.1. <i>Otopinska sinteza Pd(OTs)₂(MeCN)₂</i> | 37 |
| 3.2.3.2. <i>Mehanokemijska sinteza Pd(OTs)₂(MeCN)₂</i> | 38 |
| 3.2.4. <i>Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje LI uz Pd(OTs)₂(MeCN)₂ kao katalizator</i> | 38 |
| 3.2.5. <i>Sinteza II-I – II-IV</i> | 39 |
| 3.2.5.1. <i>Otopinska sinteza [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (II-I)</i> | 39 |
| 3.2.5.2. <i>Mehanokemijska sinteza [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (II-I)</i> | 40 |
| 3.2.5.3. <i>Otopinska sinteza [Pd(μ-OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂ (II-II)</i> | 41 |
| 3.2.5.4. <i>Mehanokemijska sinteza [Pd(μ-OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂ (II-II)</i> | 41 |
| 3.2.5.5. <i>Sinteza [Pd(μ-OAc)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂ (II-III) u čvrstom stanju</i> | 42 |
| 3.2.5.6. <i>Otopinska sinteza [Pd(μ-C₄H₄NO₂)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂ (II-IV)</i> | 42 |

| | | |
|------------|--|----|
| 3.2.5.7. | Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-C_4H_4NO_2)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (II-IV)..... | 43 |
| 3.2.6. | <i>In situ</i> opažanje II-I tijekom Ramanovog praćenja reakcije bromiranja L1 | 43 |
| 3.2.7. | Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje L1 uz II-I - II-IV kao katalizatore | 44 |
| 3.2.8. | <i>Ex situ</i> NMR praćenje mehanokemijskih reakcija II-I – II-IV s NBS-om | 44 |
| 3.2.9. | <i>In situ</i> Ramanovo praćenje mehanokemijskog formiranja II-I i II-II | 45 |
| 3.2.10. | Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje L1-L4 | 45 |
| 3.2.10.1. | Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-fenildiazena (L1Br-I) | 46 |
| 3.2.10.2. | Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-klorfenil)diazena (L2Br-I)..... | 46 |
| 3.2.10.3. | Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-bromfenil)diazena (L3Br-I)..... | 47 |
| 3.2.10.4. | Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-jodfenil)diazena (L4Br-I)..... | 47 |
| 3.2.10.5. | Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-fenildiazena (LII-I) | 48 |
| 3.2.10.6. | Sinteza 1,2-bis(2-jodfenil)diazena (LII-II)..... | 48 |
| 3.2.10.7. | Sinteza 1-(4-klorfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (L2I-I)..... | 49 |
| 3.2.10.8. | Sinteza 1-(4-klor-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (L2I-II)..... | 49 |
| 3.2.10.9. | Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-(4-bromfenil)diazena (L3I-I)..... | 50 |
| 3.2.10.10. | Sinteza 1-(4-brom-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (L3I-II)..... | 50 |
| 3.2.10.11. | Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-(4-jodfenil)diazena (L4I-I) | 51 |
| 3.2.10.12. | Sinteza 1-(2,4-dijodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (L4I-II)..... | 51 |
| 3.2.11. | Sinteza $[Pd(OTs)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)(MeCN)]$ (I2-I)..... | 52 |
| 3.2.11.1. | Otopinska sinteza $[Pd(OTs)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)(MeCN)]$ (I2-I)..... | 52 |
| 3.2.11.2. | Mehanokemijska sinteza $[Pd(OTs)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)(MeCN)]$ (I2-I) | 53 |
| 3.2.12. | <i>In situ</i> Ramanovo praćenje mehanokemijskog formiranja I2-I i I3-I | 53 |
| 3.2.13. | <i>In situ</i> opažanje I2-I tijekom Ramanovog praćenja reakcije bromiranja L2 | 54 |
| 3.2.14. | Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje L2 uz I2-I kao katalizator..... | 54 |
| 3.2.15. | Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje L5-L8 | 55 |
| 3.2.15.1. | Sinteza 2-klor-4-(fenildiazenil)anilina (L6Cl-III)..... | 55 |
| 3.2.15.2. | Sinteza 2-klor-N,N-dimetil-4-(fenildiazenil)anilina (L7Cl-III) | 56 |
| 3.2.15.3. | Sinteza 2-klor-N,N-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (L8Cl-III)..... | 56 |
| 3.2.15.4. | Sinteza 2,6-diklor-N,N-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (L8Cl-IV) | 57 |
| 3.2.15.5. | Sinteza 1-(3-brom-4-metoksifenil)-2-fenildiazena (L5Br-III) | 57 |
| 3.2.15.6. | Sinteza 2-brom-4-(fenildiazenil)anilina (L6Br-III) | 58 |
| 3.2.15.7. | Sinteza 2-brom-N,N-dimetil-4-(fenildiazenil)anilina (L7Br-III)..... | 58 |
| 3.2.15.8. | Sinteza 2-brom-N,N-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (L8Br-III) | 59 |
| 3.2.15.9. | Sinteza 2-jod-4-(fenildiazenil)anilina (L6I-III)..... | 59 |
| 3.2.15.10. | Sinteza 1-((metil(4-(fenildiazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-diona (L7-V)..... | 60 |
| 3.2.15.11. | Sinteza 1-((metil(4-((4-nitrofenil)diazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-diona (L8-V).... | 60 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.2.16. | ^1H NMR kompeticijski eksperimenti..... | 61 |
| 3.2.16.1. | ^1H NMR kompeticijski eksperimenti halogeniranja azobenzena L1-L4 | 61 |
| 3.2.16.2. | ^1H NMR kompeticijski eksperimenti halogeniranja azobenzena L5-L8 | 61 |
| 3.2.17. | Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje L9 | 62 |
| 3.2.17.1. | Sinteza 10-klorbenzo[h]kinolina (L9Cl) | 62 |
| 3.2.17.2. | Sinteza 10-brombenzo[h]kinolina (L9Br)..... | 63 |
| 3.2.18. | Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u L9 s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ | 63 |
| 3.2.19. | Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u L9 s PdCl_2 | 64 |
| 3.2.20. | Mehanokemijska sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-OAc})(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N})]_2$ (I9-III) | 64 |
| 3.2.21. | Mehanokemijska sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N})]_2$ (I9-V) | 65 |
| 3.2.22. | Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje L9 uz I9-III kao katalizator..... | 65 |
| 3.2.23. | Ex situ NMR praćenje mehanokemijske reakcije I9-III s NBS-om..... | 66 |
| 3.2.24. | Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje L10 | 66 |
| 3.2.24.1. | Sinteza N-(2-klorfenil)acetamida (L10Cl) | 67 |
| 3.2.24.2. | Sinteza N-(2-bromfenil)acetamida (L10Br) | 67 |
| 3.2.24.3. | Sinteza N-(2-jodfenil)acetamida (L10I)..... | 68 |
| 3.2.25. | Sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (I10-II)..... | 68 |
| 3.2.25.1. | Otopinska sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (I10-II) | 68 |
| 3.2.25.2. | Mehanokemijska sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (I10-II) | 69 |
| 3.2.25.3. | Mehanokemijska sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (I10-V)..... | 69 |
| 3.2.26. | Regioselektivno mehanokemijsko kloriranje L10 uz I10-II kao katalizator | 70 |
| 3.2.27. | Ex situ NMR praćenje mehanokemijske reakcije I10-II s NCS-om | 70 |
| 3.2.28. | Istraživanje kinetičkog izotopnog efekta | 70 |
| 3.2.28.1. | Deuteriranje cisteina (Cys- d_4)..... | 70 |
| 3.2.28.2. | Mehanokemijska sinteza C-10 deuteriranog benzo[h]kinolina..... | 71 |
| 3.2.28.3. | Mehanokemijska sinteza C-2 deuteriranog acetanilida | 71 |
| 3.2.28.4. | Mehanokemijski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – benzo[h]kinolin..... | 72 |
| 3.2.28.5. | Otopinski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – benzo[h]kinolin..... | 72 |
| 3.2.28.6. | Mehanokemijski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – acetanilid..... | 73 |
| 3.2.28.7. | Otopinski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – acetanilid | 73 |
| § 4. | REZULTATI I RASPRAVA..... | 75 |
| 4.1. | Uvod | 75 |
| 4.2. | Azobenzen i njegovi 4-halogenirani derivati | 77 |
| 4.2.1. | Optimizacija mehanokemijskog bromiranja L1 | 77 |
| 4.2.2. | Istraživanje mehanizma mehanokemijskog bromiranja L1 | 80 |
| 4.2.2.1. | Formiranje $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ kao katalizatora | 80 |

| | | |
|-------------|--|--------------|
| 4.2.2.2. | <i>Paladocikli kao međuprodukti reakcije</i> | 82 |
| 4.2.2.3. | <i>Aktivacija veze C–H u L1</i> | 96 |
| 4.2.3. | <i>Mehanokemijska aktivacija veze C–H i halogeniranje u L1-L4</i> | 100 |
| 4.3. | 4-supstituirani azobenzeni s jakim elektron-donorskim skupinama | 105 |
| 4.4. | Benzo[h]kinolin | 109 |
| 4.4.1. | <i>Optimizacija mehanokemijskog halogeniranja L9</i> | 109 |
| 4.4.2. | <i>Mehanokemijska aktivacija veze C–H u L9</i> | 111 |
| 4.4.3. | <i>Mehanizam mehanokemijskog halogeniranja L9</i> | 114 |
| 4.5. | Acetanilid | 118 |
| 4.5.1. | <i>Optimizacija mehanokemijskog halogeniranja L10</i> | 118 |
| 4.5.2. | <i>Mehanokemijska aktivacija veze C–H u L10</i> | 119 |
| 4.5.3. | <i>Mehanizam mehanokemijskog halogeniranja L10</i> | 120 |
| § 5. | ZAKLJUČAK | 125 |
| § 6. | POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ | 129 |
| § 7. | LITERATURNI IZVORI | 131 |
| § 8. | DODATAK | XV |
| 8.1. | Ramanovi eksperimenti | xv |
| 8.1.1. | <i>Bromiranje L1</i> | xv |
| 8.1.1.1. | <i>In situ opažanje II-I</i> | xv |
| 8.1.1.2. | <i>Bromiranje L1 u optimiziranim reakcijskim uvjetima</i> | xviii |
| 8.1.1.3. | <i>Bromiranje L1 s II-I –II-IV kao katalizatorima</i> | xix |
| 8.1.2. | <i>Aktivacija veze C–H u L1</i> | xxiv |
| 8.1.3. | <i>Bromiranje L2-L4</i> | xxxi |
| 8.1.3.1. | <i>In situ opažanje I2-I - I4-I</i> | xxxi |
| 8.1.4. | <i>Aktivacija veze C–H u L3</i> | xxxiv |
| 8.1.5. | <i>Ramanovi spektri izoliranih vrsta</i> | xxxv |
| 8.1.6. | <i>Halogeniranje L6-L8</i> | xxxviii |
| 8.2. | NMR spektri | xliii |
| 8.2.1. | <i>NMR kompeticijski eksperimenti</i> | xliii |
| 8.2.2. | <i>NMR kompeticijski eksperimenti određivanja KIE</i> | lvi |
| 8.2.3. | <i>NMR spektri sintetiziranih spojeva</i> | lx |
| § 9. | ŽIVOTOPIS | CXXIX |



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

MEHANOKEMIJSKA AKTIVACIJA VEZE C–H I HALOGENIRANJE POTAKNUTO PALADIJEM I USMJERENO LIGANDOM

Dajana Barišić
Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, Zagreb, Hrvatska

Izravno i selektivno uvođenje funkcionalnih skupina postignuto zamjenom inertnih veza C–H jedan je od sintetskih koraka u pripremi brojnih organskih spojeva. Ove kemijske transformacije još uvijek se pretežno oslanjaju na protokole koji uključuju upotrebu otapala, koji su često dugotrajni, zahtijevaju topljive reaktante i korištenje otrovnih otapala. U ovom su radu, kao njihova ekološki prihvatljivija alternativa, razvijeni protokoli u čvrstom stanju za aktivaciju veze C–H i halogeniranje usmjereno ligandom i katalizirano paladijev(II) spojevima. Za ove transformacije odabrani su supstrati s donorskom skupinom koja se veže na metalni centar i dovodi ga u blizinu specifične veze C–H. Aktivacijom veze C–H nastaje reaktivna veza C–Pd koja se nakon reakcije s *N*-halogensukcinimidom transformira u željenu vezu C–X. Praćenjem reakcija *in situ* i/ili *ex situ* metodama te izolacijom i karakterizacijom produkata i međuprodukata pružen je uvid u mehanizam aktivacije i halogeniranja veze C–H u čvrstom stanju i otkriven snažan učinak krutih i tekućih aditiva na prirodu i reaktivnost katalitički aktivnih vrsta Pd(II) i međuprodukata.

(136 + CXXXV stranica, 81 slika, 8 tablica, 124 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: aktivacija/ čvrsto stanje/ halogeniranje/ mehanizam/ mehanokemija/ paladij

Mentor: dr. sc. Manda Ćurić, viši znanstveni suradnik

Rad prihvaćen: 6. travnja 2022.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Josip Požar
2. prof. dr. sc. Predrag Novak
3. dr. sc. Davor Margetić, zn. savj.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

PALLADIUM-MEDIATED LIGAND-DIRECTED C–H BOND ACTIVATION AND HALOGENATION BY MECHANOCHEMISTRY

Dajana Barišić

Ruđer Bošković Institute, Bijenička cesta 54, Zagreb, Croatia

Direct and selective introduction of functional groups achieved by replacement of inert C–H bonds is one of the synthetic steps in the preparation of many organic compounds. These processes still rely heavily on solvent-based protocols, which are often time-consuming and require reactants solubility, and use toxic solvents. In this work, solid-state protocols for palladium-mediated ligand-directed C–H bond activation and halogenation were developed as a more environmentally friendly alternative. Substrates with donor group that binds to the metal center, positioning it near the specific C–H bond, were selected for these transformations. A reactive C–Pd bond formed during C–H bond activation transforms into the desired C–X bond upon reaction with *N*-halosuccinimide. Monitoring of the reactions by *in situ* and/or *ex situ* methods, as well as isolation and characterization of the products and intermediates, provided insight into the mechanism of C–H bond activation and halogenation in the solid-state and revealed a strong effect of the solid and liquid additives on the nature and reactivity of the catalytically active Pd(II) species and intermediates.

(136 + CXXXV pages, 81 figures, 8 tables, 124 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: activation/ halogenation/ mechanism/ mechanochemistry/ palladium/ solid-state

Supervisor: Dr. Manda Ćurić, Senior Research Associate

Thesis accepted: April 6th 2022

Reviewers:

1. Dr. Josip Požar, Associate Professor
2. Dr. Predrag Novak, Professor
3. Dr. Davor Margetić, Senior Scientist

§ 1. UVOD

Razvoj metoda za izravnu i selektivnu zamjenu inertnih veza ugljik-vodik (C–H) vezama ugljik-halogen (C–X), ugljik-kisik (C–O), ugljik-dušik (C–N), ugljik-sumpor (C–S) te ugljik-ugljik (C–C) od iznimne je važnosti za organsku sintezu.^{1,2} Tradicionalni pristupi za nastajanje takvih veza temelje se na predfunkcionalizaciji reaktanata što obično zahtijeva skupe, višestupanjske postupke sinteze i stvaranje neželjenih nusprodukata. Istraživanja provedena tijekom posljednja dva desetljeća pokazala su da izravna transformacija inertne veze C–H potaknuta katalizatorima prijelaznih metala (npr. Pd, Ir, Rh, Pt) u druge veze značajno pojednostavljuje sintezu te smanjuje udio nusprodukata.² Ovaj pristup temelji se na upotrebi supstrata s donorskom skupinom koja se veže na metalni centar te ga time smješta u blizinu specifične veze C–H koja se nastoji zamijeniti. U procesu poznatom kao aktivacija veze C–H ili ciklometalacija dolazi do stvaranja veze ugljik-metal koja s vezom donor-metal zatvara metalociklički prsten.^{1,3} Novonastala veza ugljik-metal daleko je reaktivnija od one ugljik-vodik te se daljnjom reakcijom s odgovarajućim supstratom može postići njena pretvorba u neku od željenih veza. Donorska, tj. usmjeravajuća skupina odgovorna je za regioselektivnost tih reakcija.

Među katalizatorima prijelaznih metala ističu se paladijevi spojevi zbog svoje sposobnosti da se vežu na veliki broj usmjeravajućih skupina, da potiču aktivaciju veze C–H i na sp^2 - i sp^3 -hibridiziranim ugljikovim atomima te zbog svoje kompatibilnosti s uobičajenim oksidansima.^{1,4,5} Pored toga njihova prednost je i u lakoj izmjeni između stabilnih oksidacijskih stanja Pd(II)/Pd(0) ili Pd(II)/Pd(IV).^{1,4} Također, paladijevi spojevi obično ne zahtijevaju posebne reakcijske uvjete, nego se reakcije mogu provoditi na zraku uobičajene vlažnosti.¹ Nadalje, reakcije ciklopaladacije preferiraju nastajanje peteročlanih i šesteročlanih prstenova što omogućuje selektivnu aktivaciju specifične veze C–H.³

Iznimno važna reakcija u organskoj sintetskoj kemiji je zamjena veze C–H vezom C–X jer kao produkti reakcije nastaju organski halogenidi koji su bitni prekursori u raznim transformacijama koje vode do daljnje funkcionalizacije organskih spojeva. Zamjena veze C–X drugim vezama jedan je od sintetskih koraka prilikom pripreme brojnih organskih i prirodnih spojeva, farmaceutski aktivnih tvari, novih materijala i sl.^{6,7} Za provedbu reakcija halogeniranja veze C–H kataliziranu spojevima paladija(II) uglavnom se koriste

N-halogensukcinimidi (NXS, gdje je X = Cl, Br, I) kao oksidansi i izvori atoma halogena u prisutnosti katalizatora Pd(OAc)₂.⁸⁻¹⁰ Osim NXS-a, moguće je koristiti i oksidanse poput CuX₂ (X = Cl, Br) ili XOAc (X = Br, I) u kombinaciji s Pd(OAc)₂ kao katalizatorom.¹

Izbor oksidansa, otapala, aditiva ili sredstva za spajanje u funkcionalizaciji veze C–H kataliziranoj paladijem(II) ovisi o upotrijebljenim supstratima, ali i o željenim produktima. Ove kemijske transformacije još uvijek se pretežno oslanjaju na protokole koji zahtijevaju uporabu otapala. Oni su često dugotrajni te se redovito koriste otrovna otapala pri čemu slaba topljivost reaktanata predstavlja dodatan problem. Potreba za zelenom i održivom kemijom dovela je do razvoja sintetskih metoda u čvrstom stanju, posebice metoda mljevenja u kugličnom mlinu, koje omogućuju ekološki prihvatljiv pristup za sintezu bez otapala različitih vrsta postojećih i novih spojeva, uključujući i one koji se dobivaju u reakcijama kataliziranim metalima.¹¹ Osim toga, reakcije u kugličnom mlinu ne zahtijevaju topljive reaktante te mogu rezultirati u većim iskorištenjima produkata i kraćim reakcijskim vremenima od onih provedenim u otopinama.¹²⁻¹⁴

Premda je velik broj različitih vrsta spojeva dobiven mehanokemijskim metodama u kugličnom mlinu, njihova primjena u reakcijama halogeniranja kataliziranim spojevima prijelaznih metala još uvijek je u ranoj fazi. U sklopu ove doktorske disertacije razvijen je i primijenjen mehanokemijski protokol za selektivnu zamjenu veze C–H vezom C–X u supstratima s različitim usmjeravajućim skupinama uz upotrebu paladijevih(II) spojeva kao katalizatora te je predložen mehanizam tih reakcija u čvrstom stanju. Prije transformacije veze C–H u vezu C–X, proveden je niz reakcija između paladijevih(II) katalizatora i supstrata koji sadrže jake (N-) i slabe (O-) koordinirajuće skupine kako bi se dobili paladociklički međuprodukti i definirali najprikladniji uvjeti aktivacije veze C–H. Supstrati s kojima je provedeno istraživanje su difenildiazon (azobenzen) i njegovi 4,4'-supstituirani derivati (4-klorazobenzen, 4-bromazobenzen, 4-jodazobenzen, 4-metoksiazobenzen, 4-aminoazobenzen, 4-dimetilaminoazobenzen te 4-(dimetilamino)-4'-nitroazobenzen), benzo[*h*]kinolin i *N*-fenilacetamid (acetanilid). *In situ* Ramanovo praćenje reakcija aktivacije i funkcionalizacije, u kombinaciji s *ex situ* praćenjem spektroskopijama NMR i IR te rendgenskom difrakcijom na praškastom uzorku (PXRD), omogućilo je karakterizaciju vrsta uključenih u reakcije, izravan uvid u dinamiku transformacija i reakcijske puteve, uvid u faktore koji kontroliraju reaktivnost i selektivnost te optimizaciju procesa mljevenja.

Hipoteze na kojima se temelji ova disertacija su: (i) mehanokemijskim sintetskim metodama moguće je prirediti paladocikle istraživanih supstrata koji sadrže jake (N-) i slabe (O-) koordinirajuće skupine, (ii) mehanokemijskim sintetskim metodama moguće je funkcionalizirati inertnu vezu C–H u odabranim supstratima upotrebom paladijevih(II) soli kao katalizatora i odgovarajućih oksidansa te (iii) praćenjem istraživanih reakcija pomoću *ex situ* i/ili *in situ* metoda te izolacijom i karakterizacijom reakcijskih međuprodukata i produkata, moguće je dobiti uvid u mehanizam aktivacije veze C–H i funkcionalizacije u odabranim supstratima u čvrstom stanju.

Glavni ciljevi istraživanja su (i) razvoj i optimizacija metoda mljevenja za izravnu i selektivnu supstituciju veza ugljik-vodik u supstratima koji sadrže jake (N-) i slabe (O-) koordinirajuće i usmjeravajuće skupine vezama ugljik-halogen upotrebom paladijevih(II) soli kao katalizatora, (ii) istraživanje reakcijskog mehanizma aktivacije veze C–H i halogeniranja u odabranim supstratima u čvrstom stanju, te (iii) istraživanje parametara koji utječu na reaktivnost supstrata i selektivnost tih reakcija.

Aktivacija veza C–H u odabranim supstratima i funkcionalizacija raspravljani su uzimajući u obzir reakcijske uvjete, selektivnost i brzinu reakcija s obzirom na različite paladijeve(II) prekursore, donorsku jakost koordinirajućih skupina i supstituenata supstrata te svojstva korištenih oksidansa NXS-a. Također, reakcije provedene u čvrstom stanju uspoređene su s analognim reakcijama u otopini prateći kriterije kao što su čistoća produkata, brzina reakcije, iskorištenje i sl.

Očekuje se da će rezultati ove disertacije proširiti potencijal katalitičke funkcionalizacije veza C–H u ekološki prihvatljivim reakcijskim uvjetima, u skladu s glavnim ciljevima zelene kemije.¹¹ Nadalje, razumijevanje reakcijskog mehanizma učinit će primjenu mehanokemijskih metoda u funkcionalizaciji veza C–H bolje kontroliranom i pouzdanijom.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

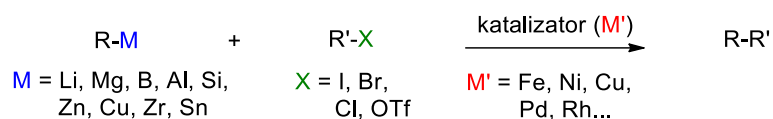
2.1. Funkcionalizacija inertne veze C–H katalizirana spojevima prijelaznih metala

Otkriće novih jednostavnijih, učinkovitijih, ekonomski i ekološki prihvatljivijih sintetskih metoda za pripremu kompleksnih organskih molekula od iznimne je važnosti za akademska istraživanja i industrijsku primjenu.^{15,16} Selektivna funkcionalizacija veza C–H, koje su prisutne u brojnim organskim molekulama, nametnula se kao pristup kojem valja posvetiti daljnje proučavanje. Izravna i selektivna supstitucija inertnih veza ugljik-vodik (C–H) vezama ugljik-halogen (C–X), ugljik-kisik (C–O), ugljik-dušik (C–N), ugljik-sumpor (C–S) te ugljik-ugljik (C–C) temeljni je korak prilikom sinteze brojnih organskih i prirodnih spojeva, farmaceutski aktivnih tvari i novih materijala.⁶ Valja spomenuti da su 2005. godine Američko kemijsko društvo (ACS), Institut za zelenu kemiju (GCI) te nekoliko vodećih svjetskih farmaceutskih kompanija istaknuli aktivacije i funkcionalizacije veza C–H kao prioritetne reakcije koje bi te kompanije željele implementirati u svoje procese.¹⁷ Primjenjivost metoda koje se oslanjaju na funkcionalizaciju veza C–H limitirana je činjenicom da je veza C–H vrlo inertna (energija disocijacije tipične aromatske veze C–H iznosi oko 110 kcal mol⁻¹, a alifatske veze C–H oko 105 kcal mol⁻¹).¹⁸ Stoga su te reakcije često dugotrajne, provode se u zahtjevnim reakcijskim uvjetima, nisu selektivne te željeni produkti nastaju u niskim iskorištenjima.

Tijekom zadnjih 50 godina područje katalize doživjelo je veliki napredak, a kataliza pomoću prijelaznih metala zadnjih 20 godina nametnula se kao neizostavan korak u modernoj sintetskoj kemiji. Dovoljno je spomenuti Nobelovu nagradu iz kemije 2010. godine dodijeljenu R. Hecku, E. Negishiju i A. Suzukiju za njihov doprinos u paladijem kataliziranim reakcijama unakrsnog spajanja u organskoj sintezi.^{19–27}

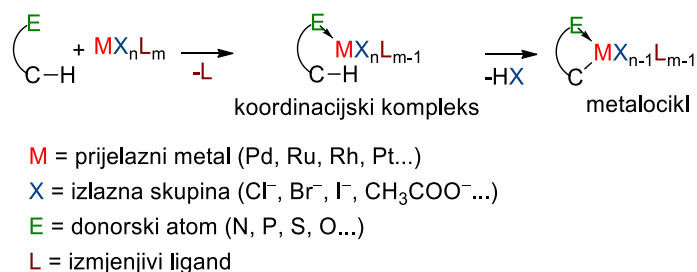
Tradicionalni pristup funkcionalizaciji veza C–H temelji se na predfunkcionalizaciji reaktanata (slika 1).²⁸ Najprije je potrebno aktivirati supstrat uvođenjem metala u njegovu strukturu čime on postaje bolji nukleofil. Potom, takav predfunkcionalizirani reaktant s aril- ili alkil-halogenidom ili pseudohalogenidom može stupiti u reakciju nastanka nove veze. Takav pristup zahtijeva višestupanjski proces sinteze jer je uz predfunkcionalizaciju početnog

supstrata, često potrebno funkcionalizirati i njegovo sredstvo za spajanje. Nadalje, takvi postupci su često dugotrajni i neučinkoviti te je teško osigurati selektivnost tih reakcija.



Slika 1. Tradicionalni pristup funkcionalizaciji veze C–H. Prilagođeno prema ref. 28.

Kao alternativa takvom postupku razvijena je izravna transformacija inertne veze C–H potaknuta katalizatorima prijelaznih metala.^{3,29} Pristup se temelji na upotrebi supstrata s donorskom, tj. usmjeravajućom skupinom (slika 2). U prvom koraku donorska skupina se veže na metalni centar i time ga smješta u blizinu specifične veze C–H na kojoj se želi provesti daljnja transformacija te nastaje koordinacijski kompleks. U idućem koraku dolazi do aktivacije veze C–H, tj. ciklometalacije prilikom čega se formira veza ugljik-metal koja s vezom donor-metal zatvara metalociklički prsten. Nova veza ugljik–metal daleko je reaktivnija od veze ugljik–vodik pa se reakcijom s odgovarajućim sekundarnim supstratom može postići njena pretvorba u neku od željenih veza C–O, C–X, C–N, C–S ili C–C.

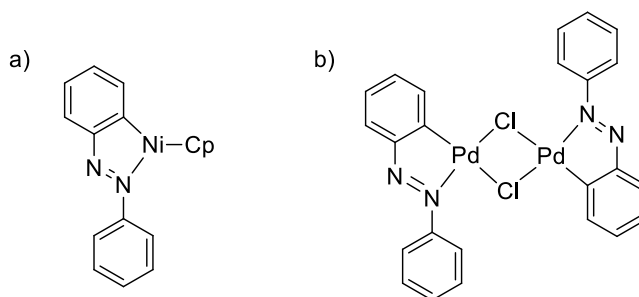


Slika 2. Izravna transformacija inertne veze C–H potaknuta katalizatorima prijelaznih metala. Prilagođeno prema ref. 3.

Selektivnost reakcije osigurava donorska skupina jer se aktivira samo ona veza C–H koja je u njoj neposrednoj blizini, tj. ona veza s kojom dolazi do zatvaranja metalocikličkog produkta. Selektivnost reakcija i izbjegnuta predfunkcionalizacija supstrata kao posljedicu imaju skraćivanje i pojednostavljivanje postupka sinteze, veća iskorištenja tih reakcija te manji nastanak nusprodukata reakcije. Mnogi katalizatori prijelaznih metala, uključujući one paladija, iridija, rutenija i platine, uspješno se koriste za funkcionalizaciju veze C–H potpomognutu heteroatomom.^{1,3}

2.1.1. Paladijevi katalizatori

Među brojnim katalizatorima prijelaznih metala posebno se ističu paladijevi katalizatori. Danas je poznat veliki broj paladijevih katalizatora, kako anorganskih soli, tako i organopaladijevih spojeva. Sinteza prvog metalocikla opisana je 1963. godine kada su Kleinman i Duback reakcijom azobenzena s NiCp_2 (Cp = ciklopentadienil) priredili peteročlani metalocikl (slika 3a).³⁰ Ubrzo nakon toga, 1965. godine Cope i Siekman sintetizirali su prvi paladocikl reakcijom azobenzena i paladijevog(II) klorida u smjesi otapala dioksana i vode (slika 3b).³¹



Slika 3. a) Struktura prvog metalocikla.³⁰ b) Struktura prvog paladocikla.³¹

Potencijal paladocikala vrlo je brzo uočen te su oni najprije prepoznati kao međuproducti u brojnim reakcijama kataliziranim paladijem ili njegovim spojevima.⁴ Danas se najviše istražuju kao novi katalizatori u brojnim organskim transformacijama. Herrmann i suradnici su 1995. godine opisali novi ciklopaladirani tri-*o*-tolil-fosfinski kompleks kao katalizator u Heckovoj reakciji koji se pokazao boljim od dotada korištenih katalizatora zbog svoje iznimne termičke stabilnosti u čvrstom stanju.³² To je otkriće potaknulo brojna daljnja istraživanja u tom smjeru, pogotovo zbog potencijalne industrijske primjene paladijem kataliziranih reakcija.⁴

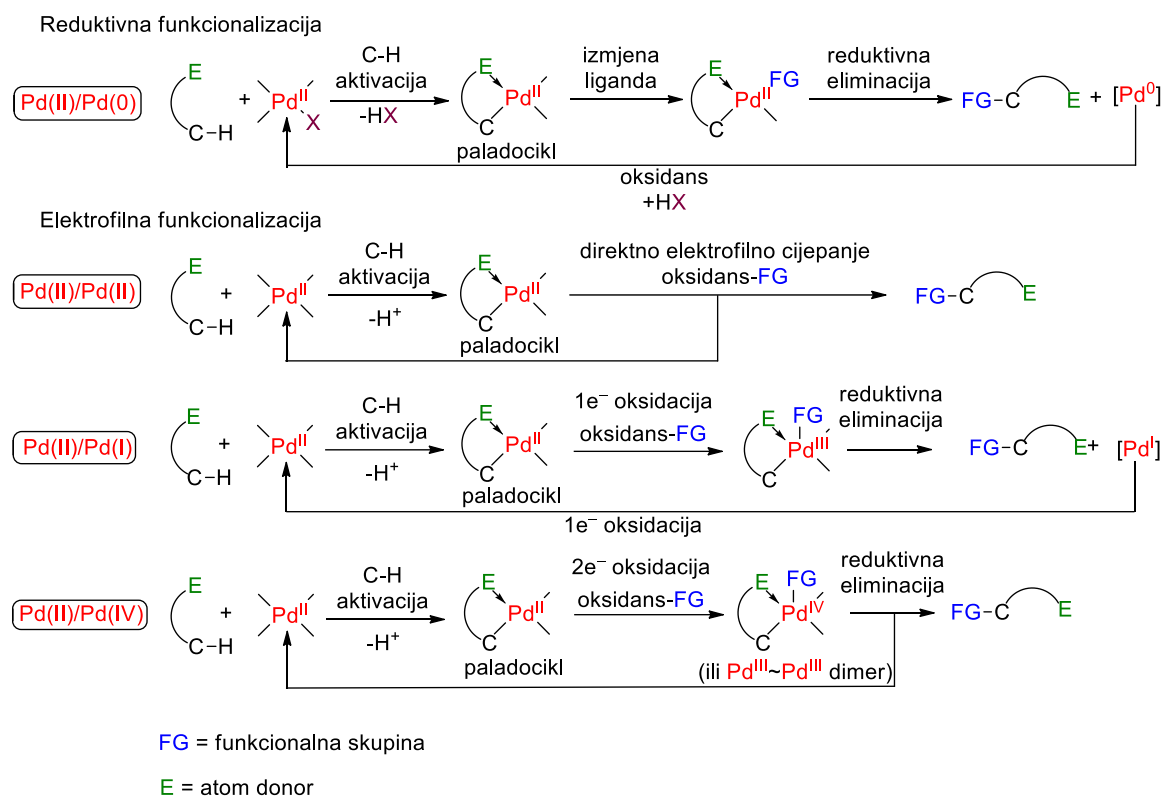
U usporedbi s drugim spojevima prijelaznih metala, paladijevi spojevi pokazuju iznimna svojstva čime su se nametnuli kao jedni od najčešće korištenih katalizatora u organskim reakcijama.^{1,4,33} Poznate su njihove reakcije u kojima dolazi do stvaranja novih C–O, C–X, C–N, C–S ili C–C veza, a takva široka primjena omogućena je činjenicom da su kompatibilni s uobičajenim oksidansima. Ističe se njihova sposobnost da se vežu na veliki broj usmjeravajućih skupina što omogućuje njihovu primjenu u reakcijama s različitim polaznim supstratima.

Odlikuju se stabilnošću u čvrstom stanju te obično ne zahtijevaju posebne reakcijske uvjete. Reakcije s paladijevim spojevima često se izvode u prisutnosti okolnog zraka uobičajene vlažnosti što ih čini poželjnijim katalizatorima od spojeva drugih prijelaznih metala, ne samo u laboratorijskim organskim sintezama, već i u industrijskoj proizvodnji. Nadalje, aktivacija veze C–H paladijevim spojevima jedna je od najistraživanijih reakcija što je dovelo do mnogih saznanja u području kemije paladijevih spojeva te su danas poznati brojni postupci koji omogućuju njihovu relativno jednostavnu sintezu i daljnju derivatizaciju. Takva istraženost, uz brojne transformacije kojima se oni mogu podvrgnuti, samo je još jedan od razloga njihove široke primjene. Osim toga, potiču aktivaciju veze C–H na sp^2 - i sp^3 -hibridiziranim ugljikovim atomima, a zbog velike sklonosti prema nastanku peteročlanih i šesteročlanih prstenova omogućena je selektivna aktivacija specifične veze C–H.

Njihova prednost je i u lakoj izmjeni između stabilnih oksidacijskih stanja Pd(II)/Pd(0) ili Pd(II)/Pd(IV).¹ Upravo su te izmjene oksidacijskih stanja primijećene u najvećem broju katalitičkih ciklusa ligandom usmjerenih funkcionalizacija veze C–H pomoću paladijevih katalizatora (slika 4).¹

Ligandom usmjerena aktivacija veze C–H paladijem(II) rezultira paladocikličkim ili ciklopaladiranim međuproduktima koji se potom podvrgavaju daljnjoj funkcionalizaciji slijedeći dva različita mehanistička puta. Prvi je reduktivna funkcionalizacija, tj. Pd(II)/Pd(0) katalitički ciklus. On najčešće uključuje procese reduktivne eliminacije ili eliminaciju β -vodika, tj. deprotonaciju kako bi se oslobodio produkt. Katalizator Pd(II) regenerira se oksidacijom Pd(0) vrste (slika 4).

Drugi mogući mehanistički put odvija se elektrofilnom funkcionalizacijom gdje ciklopaladirani međuprodukt Pd(II) stupa u reakciju s elektrofilom koja se može dogoditi na više načina. Prvi je Pd(II)/Pd(II) put koji podrazumijeva direktno elektrofilno cijepanje veze paladij-ugljik bez promjene oksidacijskog stanja metalnog centra. Drugi je Pd(II)/Pd(I) put kod kojeg dolazi do prijenosa jednog elektrona s paladocikla na organski supstrat, a treći je Pd(II)/Pd(IV) put kod kojeg dolazi do prijenosa dva elektrona s paladocikla na organski supstrat. U tom putu dolazi do formiranja Pd(IV) vrste ili Pd(III)~Pd(III) dimera, ovisno o bočnim ligandima na metalnom centru (slika 4).

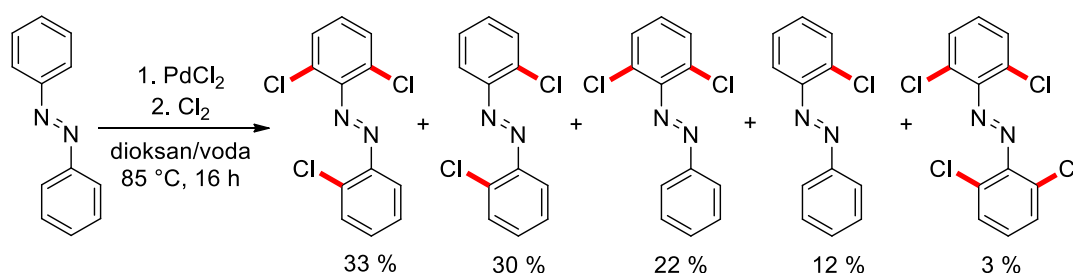


Slika 4. Shema mehanističkih puteva ligandom usmjerene i paladijem katalizirane funkcionalizacije veze C–H. Prilagođeno prema ref 1.

2.2. Organski halogenidi

Organski halogenidi važni su prekursori u raznim transformacijama koje vode do daljnje funkcionalizacije organskih spojeva. Supstitucija veze ugljik–halogen drugim vezama jedan je od sintetskih koraka u pripremi brojnih organskih i prirodnih spojeva, farmaceutski aktivnih tvari i novih materijala.^{6,7} Niska selektivnost tih reakcija, korištenje štetnih reagensa i zahtjevni reakcijski uvjeti problemi su koji su postojali prilikom tradicionalnih postupaka sinteze organskih halogenida poput reakcija elektrofilne aromatske supstitucije,³⁴ Sandmeyerove reakcije³⁵ ili *orto*-metalacije.³⁶ Korištenjem već opisanog pristupa koji uključuje halogeniranje veze C–H pomoću katalizatora prijelaznih metala došlo je do značajnog napretka u tom području te su danas opisane brojne reakcije halogeniranja katalizirane prijelaznim metalima poput paladija,^{8,37,38} rodija,^{39,40} rutenija,⁴¹ iridija,⁴⁰ kobalta⁴² i sl. U daljnjem tekstu bit će razmatrane isključivo reakcije katalizirane paladijem jer su one predmet istraživanja ove disertacije.

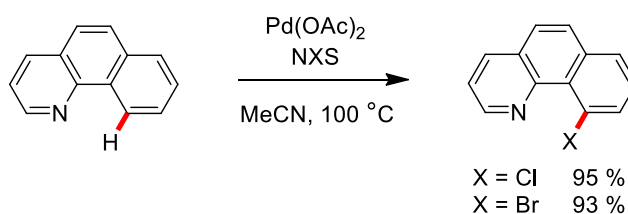
Prvi primjer ligandom usmjerenog paladijem kataliziranog halogeniranja opisao je Fahey 1970. godine (slika 5).⁴³ Reakcijom azobenzena s PdCl_2 u smjesi otapala dioksana i vode pri povišenoj temperaturi otopina je promijenila boju uslijed nastanka dimera kloridnog ciklopaladiranog azobenzena. U takvu otopinu potom je uveden elementarni klor te su kao produkti izolirani različito supstituirani klorazobenzeni (12 % 2-klorazobenzen, 22 % 2,6-diklorazobenzen, 30 % 2,2'-diklorazobenzen, 33 % 2,6,2'-triklorazobenzen i 3 % 2,6,2',6'-tetraklorazobenzen).



Slika 5. Prvi primjer ligandom usmjerenog i paladijem kataliziranog halogeniranja.⁴³

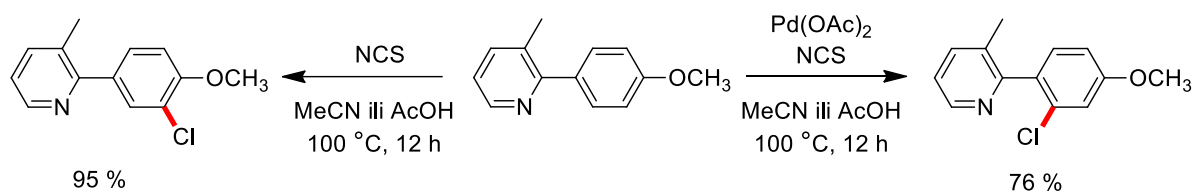
Korištenje elementarnog klora kao oksidansa, uz nisku selektivnost reakcije, ograničilo je širu upotrebu takvog postupka. Pristupilo se pronalasku sigurnijih i selektivnijih reagensa te danas postoji nekoliko boljih alternativa koje se koriste kako na laboratorijskoj, tako i na industrijskoj skali.

Najviše korišteni reagensi za halogeniranje su *N*-halogensukcinimidi (NXS, X = Cl, Br, I).¹ Sanford i suradnici su 2004. opisali selektivno kloriranje i bromiranje benzo[*h*]kinolina koristeći paladijev(II) acetat kao katalizator uz NCS i NBS kao oksidanse (slika 6).⁸



Slika 6. Selektivno kloriranje i bromiranje benzo[*h*]kinolina koristeći paladijev(II) acetat kao katalizator uz NCS i NBS kao oksidanse.⁸

U nastavku istraživanja reakcija različitih arena s *N*-halogensukcinimidima pokazalo se da se oni mogu koristiti kao učinkoviti, jednostavni, ekonomski prihvatljivi i lako dostupni oksidansi.¹⁰ Također, uočeno je da neke od tih reakcija mogu rezultirati različitim produktima ovisno o tome koristi li se paladijev katalizator u reakcijama ili ne (slika 7).^{9,10}



Slika 7. Ligandom usmjerene reakcije halogeniranja mogu rezultirati različitim produktima ovisno o prisutnosti paladijevog katalizatora.¹⁰

Na temelju dobivenih rezultata ligandi su klasificirani u četiri grupe ovisno o njihovoj reaktivnosti prema *N*-halogensukcinimidima u prisutnosti paladijevog katalizatora i bez njega.⁹ Supstrati tipa I u reakcijama s paladijevim katalizatorom rezultirali su u ligandom usmjerenim produktima, a u reakcijama bez paladijevog katalizatora nije došlo do reakcije halogeniranja. Supstrati tipa II rezultirali su različitim halogeniranim produktima ovisno o prisutnosti paladijevog katalizatora u reakcijskoj smjesi. Kod supstrata tipa III katalizirane i nekatalizirane reakcije rezultirale su istim produktima ili istim smjesama produkata. Za supstrate tipa IV uočeno je da njihova reaktivnost ovisi o upotrijebljenom oksidansu.

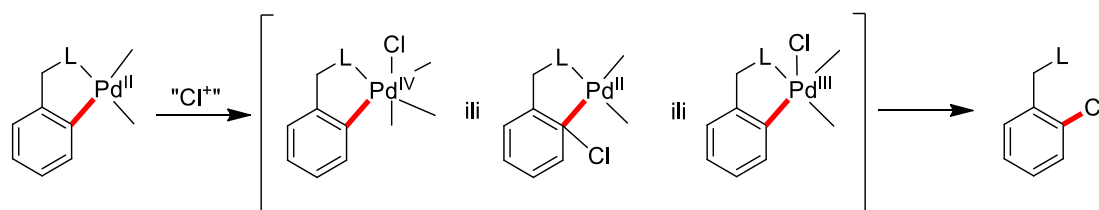
Reaktivnost supstrata uvelike je ovisila o donorskoj skupini te o elektronskim i steričkim svojstvima supstituenata. Uočeno je da i samo promjena supstituenta može rezultirati potpuno drugačijom reaktivnosti supstrata. Nadalje, nije moguće odrediti općenite optimalne reakcijske parametre za reakcije halogeniranja usmjerene ligandom i katalizirane paladijem, već se oni moraju optimizirati ovisno o upotrijebljenom supstratu. Također, uočeno je nisko iskorištenje reakcija kod supstrata kod kojih postoje dvije *orto*-veze C–H koje je moguće funkcionalizirati zbog kompeticijske reakcije u kojoj nastaju di-*orto*-halogenirani produkti.^{9,10} Povećanje prinosa reakcija prema nastanku takvih produkata moguće je postići korištenjem oksidansa u barem dvostrukom suvišku u odnosu na supstrat.

Drugi često korišteni oksidansi u reakcijama uvođenja halogenih atoma su bakrovi halogenidi općenite formule CuX₂ (X = Cl, Br).¹ Rani primjeri upotrebe tih oksidansa su za halogeniranje 2-fenil-3-metilpiridina¹⁰ ili derivata *N*-fenilacetamida.³⁸ Treći tip oksidansa su

reagensi općenite formule $XOAc$ ($X = Br, I$).¹ Oni se sintetiziraju *in situ*, a prvi primjer su opisali Yu i suradnici koji su primijenili taj reagens generiran reakcijom elementarnog joda s $PhI(OAc)_2$ za halogeniranje oksazolina.³⁷

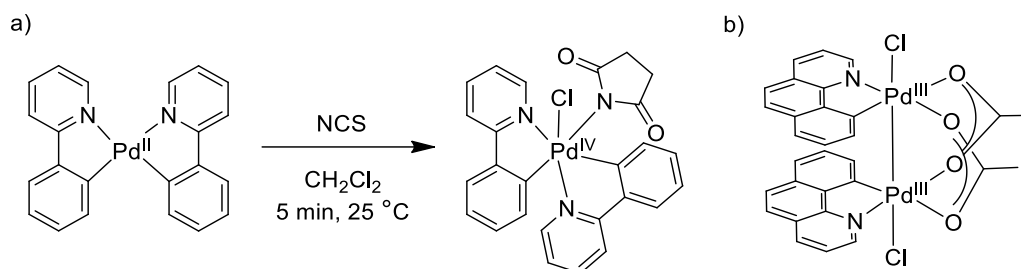
Do danas je poznat veliki broj supstrata na kojima su primijenjene spomenute metode halogeniranja, kako onih s jakim donorskom skupinom poput purina,⁴⁴ azobenzena,⁴⁵ triazola⁴⁶ i sulfoksimina,⁴⁷ tako i onih sa slabom donorskom skupinom poput *N*-fenilacetamida,³⁸ anilida,⁴⁸ benzamida,^{48,49} karbamata,⁴⁸ aril karboksilnih kiselina,⁵⁰ benzoata,⁴⁹ sulfonamida,⁴⁹ aromatskih ketona⁴⁹ i dr.

Nekoliko je mehanističkih puteva koje te reakcije mogu slijediti. Svim katalitičkim ciklusima zajedničko je da kao prvi međuprodukt nastaje ciklopaladirani supstrat u kojem se paladijev atom nalazi u oksidacijskom stanju II. U idućem koraku pretpostavljene su vrste u kojima se paladijev atom može nalaziti u oksidacijskim stanjima IV, II ili III (slika 8).⁵¹



Slika 8. Shema potencijalnih paladijevih vrsta prisutnih u reakcijama halogeniranja usmjerenih ligandom i kataliziranih paladijem.⁵¹

Takve vrste, za razliku od prvog ciklopaladiranog međuprodukta, obično nisu stabilne pri sobnoj temperaturi što sprječava njihovu daljnju karakterizaciju i istraživanje reakcijskih mehanizama. Ipak, Sanford i suradnici uspjeli su izolirati i okarakterizirati paladijevu(IV) vrstu kao prvi primjer oksidativne adicije na vezu $N-X$ *N*-halogensukcinimida (slika 9a).⁵¹ U produktu, koji je stabilan pri sobnoj temperaturi, paladijev atom nalazi se u oksidacijskom stanju IV čime je prvi put eksperimentalno potvrđena mogućnost katalitičkog ciklusa $Pd(II)/Pd(IV)$ u ovom tipu reakcija.⁵¹ S druge strane, Ritter i suradnici okarakterizirali su bimetalni $Pd(III)$ dimer te pokazali da on može biti dio katalitičkog ciklusa oksidativne i reduktivne eliminacije (slika 9b).^{52,53} Time su ponudili alternativu do tada opće prihvaćenom $Pd(II)/Pd(IV)$ katalitičkom ciklusu i otvorili put za nova istraživanja uloge paladijevih bimetalnih kompleksa.



Slika 9. a) Sinteza Pd(IV) vrste kao prvog primjera oksidativne adicije na vezu N–X *N*-halogensukcinimida.⁵¹ b) Izolirani bimetalni Pd(III) dimer potvrđuje mogućnosti prisustva Pd(III) vrsta u katalitičkim ciklusima Pd(II).⁵²

2.3. Mehanokemija

Mehanokemijske metode sinteze predstavljaju ekološki prihvatljiviju alternativu tradicionalnim reakcijama provedenim u otopini.⁵⁴ Otapala čine čak 80-90 % mase materijala koji se koristi prilikom pripreve farmaceutski aktivnih tvari (API),⁵⁵ ali slično vrijedi i za druge vrste kemijske industrije, te je razvoj novih metoda sinteze koje bi smanjile upotrebu često štetnih i opasnih otapala od velikog značaja kako za znanstvena istraživanja, tako i za industrijske procese.⁵⁶ Sve veća ekološka osviještenost i potreba za održivosti iznjedrili su 1990-ih zelenu kemiju kao područje kemije koje je usmjereno na dizajn kemijskih proizvoda i procesa tako da se smanji ili potpuno ukloni proizvodnja i uporaba opasnih tvari.⁵⁷ P. Anastas i J. C. Warner ponudili su 12 načela zelene kemije⁵⁷ kao nit vodilju za primjenu zelene kemije u istraživanjima i kemijskoj proizvodnji.

U zadnjih 15 godina mehanokemija se nametnula kao jedna od glavnih metoda sinteze koja prati načela zelene kemije i teži k održivoj kemiji.⁵⁴ Prema definiciji Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC) to su reakcije koje su inducirane apsorpcijom mehaničke energije.⁵⁸ Provode se najčešće u vibracijskom ili planetarnom mlinu, ali i u ekstruderu, ovisno o količini reakcijske smjese.⁵⁹

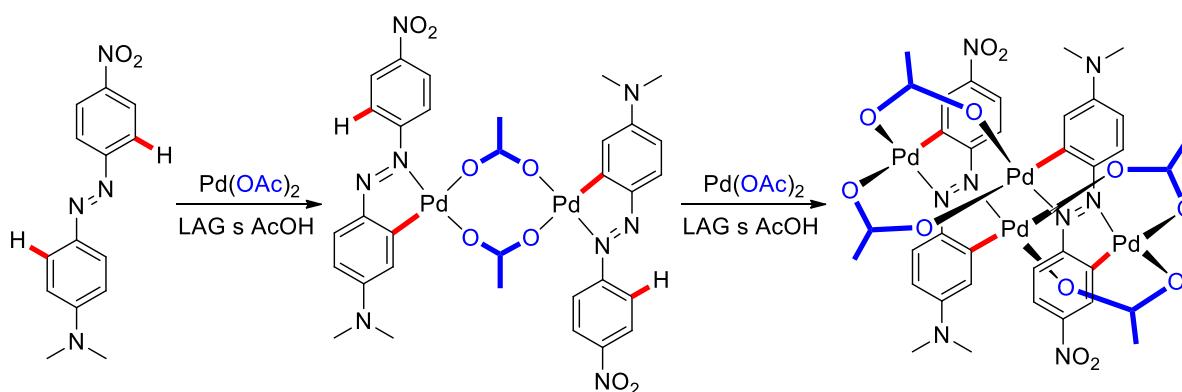
Razlikujemo nekoliko metoda mljevenja, a to su suho mljevenje (eng. *neat grinding*, NG), mljevenje potpomognuto tekućinom (eng. *liquid assisted grinding*, LAG), mljevenje potpomognuto ionima (eng. *ion assisted grinding*, IAG), mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom (eng. *ion and liquid assisted grinding*, ILAG) te u novije vrijeme mljevenje potpomognuto polimerima (eng. *polymer assisted grinding*, POLAG).⁶⁰

Ex situ metode praćenja mehanokemijskih reakcija oslanjaju se na uzorkovanje reakcijske smjese tijekom mljevenja, a neke od najčešće korištenih su difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (PXRD), Ramanova i infracrvena spektroskopija (IR) te nuklearna magnetska rezonancija (NMR).^{12,61,62} Značajan napredak ostvaren je otkrićem dviju *in situ* metoda praćenja mehanokemijskih reakcija kojima je omogućen izravan uvid u reakcijski sustav bez zaustavljanja reakcije ili promjene reakcijskih uvjeta.⁶³ Prva metoda temelji se na difrakciji sinkrotronskog rendgenskog zračenja visoke energije,⁶⁴ a druga na Ramanovoj spektroskopiji.^{62,65,66} Metode su komplementarne jer je difrakcija prikladna prvenstveno za kristalinične uzorke, dok je Ramanova spektroskopija primjenjiva na sve vrste uzoraka neovisno o tome jesu li kristalni, amorfni ili tekući. Dodatna pogodnost Ramanove spektroskopije je što je, za razliku od difrakcije, laboratorijska tehnika koja je primjenjiva u svakodnevnom radu.

Mehanokemijska metoda sinteze pokazala je velike prednosti u odnosu na tradicionalne metode sinteze koje se provode u otapalu. Neke od njih su povećana selektivnost reakcija, smanjenje reakcijskog vremena, sinteza novih produkata koje nije moguće prirediti otopinskim metodama, drugačija reaktivnost u uvjetima bez otapala te činjenica da nije potrebno voditi brigu o topljivosti reaktanata u reakcijskoj smjesi.^{14,60} Mehanokemijske metode sinteze našle su svoju primjenu u cijelom nizu organskih reakcija,⁶¹ a u nastavku ovog pregleda bit će prikazane najvažnije mehanokemijski provedene reakcije funkcionalizacije veze C–H usmjerene ligandom i katalizirane spojevima prijelaznih metala s naglaskom na one katalizirane spojevima paladija.

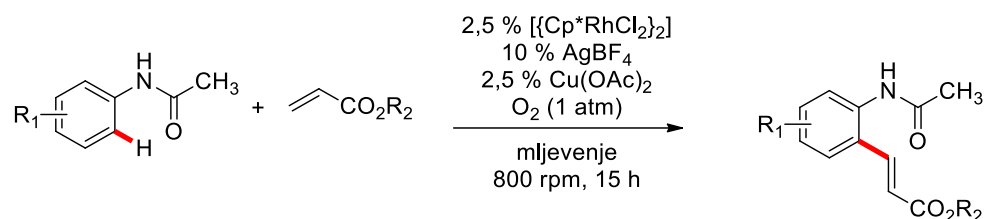
2.4. Mehanokemijska funkcionalizacija veze C–H katalizirana spojevima prijelaznih metala

Premda kemijske transformacije u čvrstom stanju potaknute mljevenjem imaju široku primjenu u različitim granama kemije, istraživanja izravne mehanokemijske funkcionalizacije veze C–H katalizirane spojevima prijelaznih metala u ranoj su fazi.^{56,67–69} Istraživanje naše grupe koje je rezultiralo otkrićem mehanokemijske aktivacije aromatske veze C–H s Pd(OAc)₂ u 2014. godini (slika 10)⁷⁰ pokazalo je da je aktivaciju veze C–H moguće postići i mehanokemijski. Reakcijom derivata azobenzena s paladijev(II) acetatom u LAG uvjetima uz dodatak octene kiseline u prvom koraku nastaje dimerni acetatni monopaladirani produkt. Budući da azobenzen sadrži dva dušikova donorska atoma, u idućem koraku dolazi do aktivacije veze C–H na drugom aromatskom prstenu azobenzena i nastanka acetatnog dipaladiranog azobenzenskog derivata kojeg nije bilo moguće dobiti reakcijama u otopini. Opisane reakcije prvi su primjer aktivacije veze C–H prijelaznim metalom u čvrstom stanju.⁶⁹



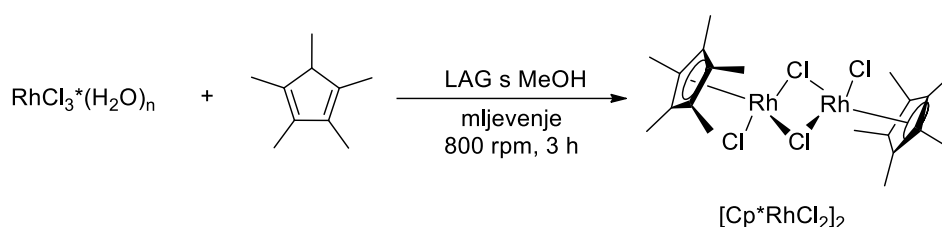
Slika 10. Prvi primjer mehanokemijske aktivacije veze C–H u čvrstom stanju.⁷⁰

Ovo otkriće dovelo je do prvih primjera mehanokemijske funkcionalizacije veze C–H usmjerene ligandom i katalizirane rodijevim dimerom [Cp*RhCl₂]₂ (Cp = pentametilciklopentadienil) (slika 11).⁷¹ U Bolmovoju grupi provedena je Heckova reakcija mljevenjem derivata acetanilida s akrilatnim derivatima u planetarnom mlinu uz Cu(OAc)₂ i AgBF₄ u atmosferi kisika te su sintetizirani produkti u dobrim iskorištenjima.



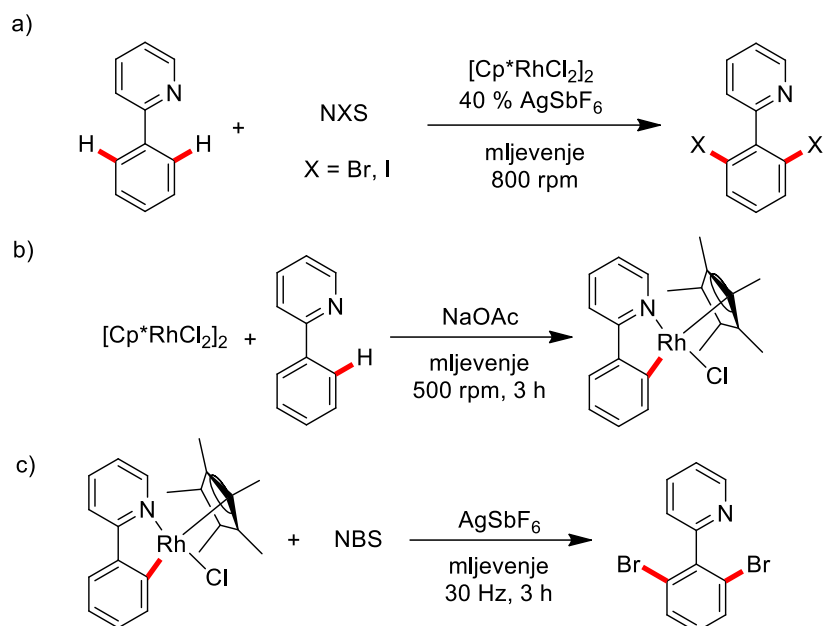
Slika 11. Prvi primjer mehanokemijske funkcionalizacije veze C–H u čvrstom stanju.⁷¹

Poznato je da je taj katalizator učinkovit u brojnim reakcijama funkcionalizacije veze C–H u otopini te se nedugo nakon tog otkrića pristupilo njegovoj LAG mehanokemijskoj sintezi reakcijom rodijevog(III) klorida i pentametilciklopentadiena (slika 12).⁷²



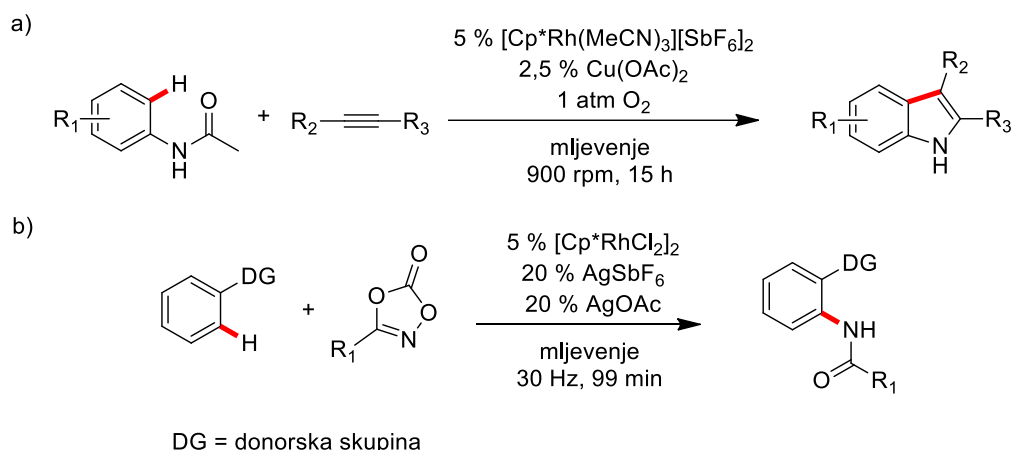
Slika 12. Sinteza katalizatora [Cp* RhCl_2]₂ u LAG uvjetima.⁷²

Njegova reaktivnost kao katalizatora istražena je u reakciji halogeniranja 2-fenilpiridina uz *N*-halogensukcinimide kao oksidanse te su priređeni *orto*-halogenirani produkti u dobrim iskorištenjima (slika 13a).⁷² Budući da je poznato da su rodijevi metalocikli pretpostavljeni međuprodukti reakcija potaknutih aktivacijom veze C–H pomoću rodijevih katalizatora, za potrebe istraživanja mehanizma te reakcije izoliran je rodijev metalocikl (slika 13b).⁷² On je priređen mehanokemijski prema prilagođenim uvjetima za njegovu sintezu u otopini u usporedivom iskorištenju reakcije, ali uz skraćivanje vremena reakcije. U reakciji tog metalocikla sa suviškom *N*-bromosukcinimida kao glavni produkt izoliran je *orto*-bromirani derivat 2-fenilpiridina (slika 13c) čime je potvrđeno da bi takav rodijev metalocikl mogao biti međuprodukt u istraživanoj reakciji halogeniranja 2-fenilpiridina pomoću rodijevog katalizatora.



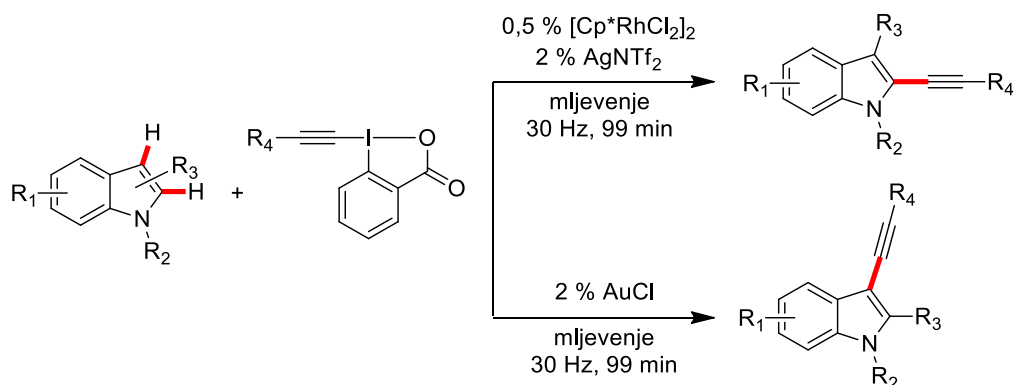
Slika 13. a) Mehanokemijsko halogeniranje 2-fenilpiridina uz $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ kao katalizator.⁷²
 b) Istraživanje mehanizma promatrane reakcije mehanokemijskom sintezom rodijevo metalocikla te c) njegovom reakcijom s NBS-om čime je potvrđeno da je on potencijalni međuprodukt u izučavanoj reakciji.⁷²

U nastavku istraživanja mehanokemijske reaktivnosti tog katalizatora priređeni su indoli reakcijom acetanilida i alkina (slika 14a).⁷³ $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ je korišten kao prekursor za sintezu rodijevo kationskog katalizatora $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ koji je korišten u toj reakciji te je priređena serija različito supstituiranih indola. Nadalje, provedena je i mehanokemijska amidacija veze C–H različitih aromatskih spojeva s dioksazonima katalizirana s $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (slika 14b).⁷⁴ Uočeno je da je pri optimiziranim reakcijskim uvjetima moguće funkcionalizirati supstrate s jakom donorskom skupinom poput benzamida, ketoksima, benzo[*h*]kinolina i piridina, ali i one sa slabom donorskom skupinom poput ketona. Vrijeme potrebno za mehanokemijsku sintezu značajno je kraće u usporedbi s onima u uvjetima sinteze u otopini.



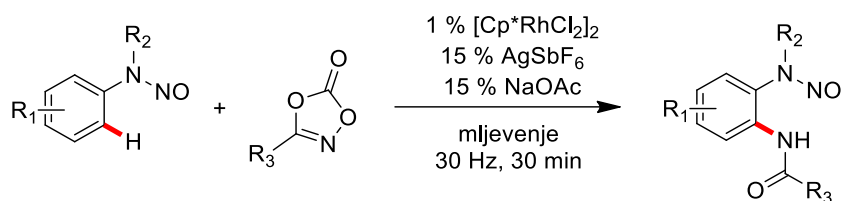
Slika 14. Mehanokemijske reakcije funkcionalizacije veze C–H uz $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ kao katalizator. a) Sinteza indola reakcijom acetanilida i alkina.⁷³ b) Amidacija veze C–H aromatskih spojeva s dioksazonima.⁷⁴

Bolm i suradnici proveli su i mehanokemijsku reakciju alkiliranja veze C–H u indolima kataliziranu spojevima rodija i zlata (slika 15).⁷⁵ Ovisno o upotrijebljenom katalizatoru, reakcije su rezultirale izolacijom alkiniranih indola na položajima C-2 ili C-3. Značajno je smanjena količina katalizatora potrebna za provedbu te reakcije u usporedbi sa sintetskim postupcima provedenim u otopini.⁷⁵



Slika 15. Alkiliranja veze C–H u indolima pomoću katalizatora rutenija(III) i zlata(I).⁷⁵

Wang i suradnici također su istraživali rodijev katalizator $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ te su opisali mehanokemijsku amidaciju veze C–H usmjerenu slabom nitrozo skupinom (slika 16).⁷⁶ Sintetizirana je serija 2-aminoanilida, a potrebna količina katalizatora u reakcijskoj smjesi znatno je manja u odnosu na protokole koji se provode u otapalu. Produkti su sintetizirani u visokom prinosu uz kratka vremena reakcija.



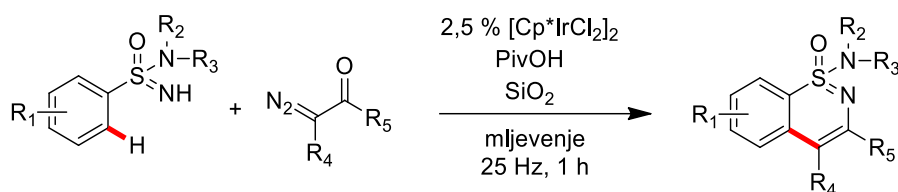
Slika 16. Mehanokemijska amidacija veze C–H usmjerena nitrozo skupinom i katalizirana rodijevim katalizatorom.⁷⁶

Osim dosad opisanih istraživanja sa spojevima rodija i zlata, istražena je i mehanokemijska upotreba spojeva iridija⁷⁷ i rutenija⁷⁸ kao katalizatora. Iridijev katalizator $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ pokazao se učinkovitim u mehanokemijskim reakcijama amidacije. Reakcijom benzamida s aril- ili alkil-sulfonilazidima došlo je do nastanka nove veze C–N (slika 17) te je to prvi primjer mehanokemijske amidacije veze C–H usmjerene ligandom i katalizirane prijelaznim metalom.⁷⁷ Prilikom istraživanja kinetičkog izotopnog efekta promatrane reakcije određena je njegova vrijednost skoro tri puta manja u odnosu na istu tu reakciju provedenu u otopalu. Iako mehanokemijske reakcije nekada slijede mehanizam reakcija provedenih u otopini,⁷¹ to ne mora uvijek vrijediti te su stoga istraživanja mehanizma mehanokemijskih reakcija od velikog značaja. U spomenutoj iridijem kataliziranoj reakciji, autori pretpostavljaju da je došlo do promjene mehanizma cijepanja veze C–H prilikom mljevenja što je uzrokovalo olakšanu funkcionalizaciju veze C–H u usporedbi s tradicionalnim protokolom u otopini.



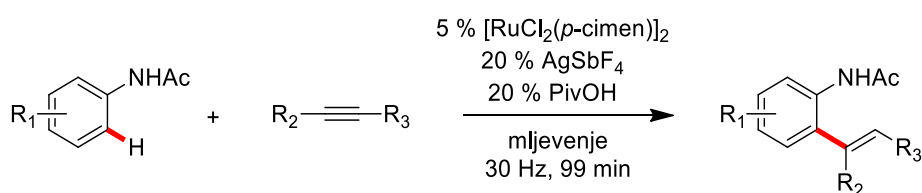
Slika 17. Mehanokemijska amidacija veze C–H uz $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ kao katalizator.⁷⁷

Nadalje, isti je katalizator primijenjen za sintezu produkata s 3,4-disupstituiranim tiazinskim prstenom koji su vrlo važni u medicinskoj kemiji (slika 18).⁷⁹ Ovi produkti priređeni su reakcijom sulfonimidamida s diazoketoesterima ili diazoketosulfonima u visokom iskorištenju.



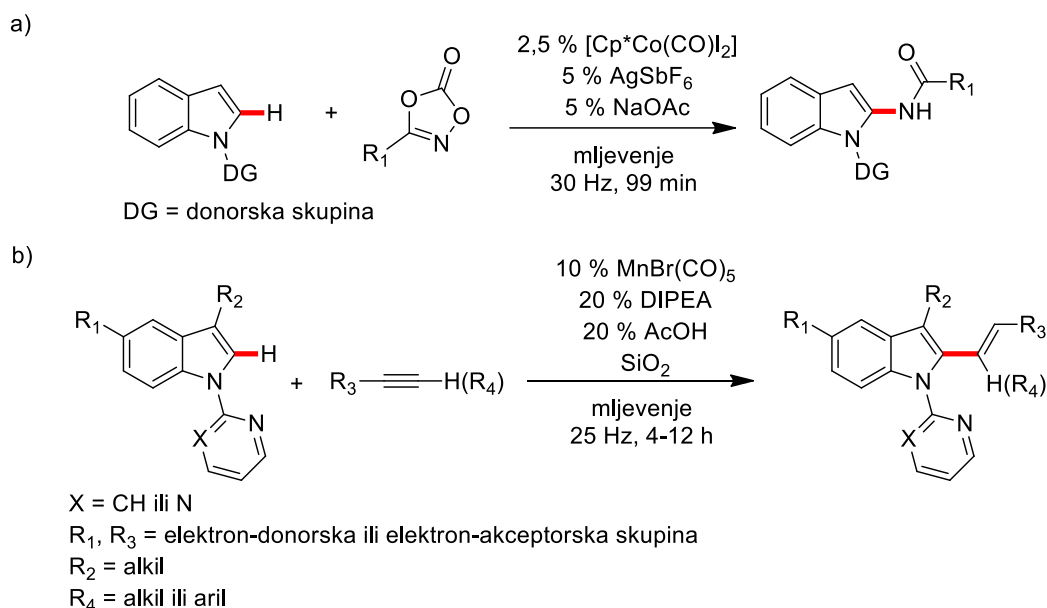
Slika 18. Mehanokemijska sinteza produkata s 3,4-disupstituiranim tiazinskim prstenom uz $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ kao katalizator.⁷⁹

Bolm i suradnici opisali su mehanokemijsku arilaciju kataliziranu rutenijevim spojem (slika 19).⁷⁸ Uz primjenu optimiziranih uvjeta bilo je moguće funkcionalizirati *para*- i *meta*-supstituirane anilide u vrlo dobrim iskorištenjima. Pokazana je velika tolerancija prema elektronskim svojstvima supstituenata kako na *para*- i *meta*-položajima anilida, tako i prema supstituentima na alkinima. Mehanokemijska metoda pripreve ponovno je rezultirala kraćim vremenom reakcije u usporedbi s otopinskim protokolom, a reakcije je moguće provesti pri sobnoj temperaturi.



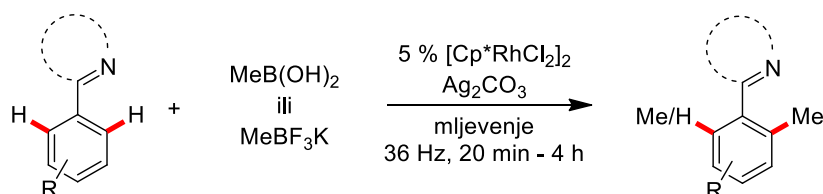
Slika 19. Mehanokemijska arilacija alkina s acetanilidima uz $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ kao katalizator.⁷⁸

Prijelazni metali poput rodija, iridija i zlata koji su do sada opisani vrlo su skupi ponajviše zbog svoje male prisutnosti u prirodi te su stoga Bolm i suradnici pristupili istraživanju reaktivnosti kobaltovog kompleksa jer je kobalt vrlo rasprostranjen te time i potencijalno više isplativ kao katalizator.⁸⁰ Opisana je mehanokemijska amidacija veze C–H uz $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2]$ kao katalizator, kojeg je također bilo moguće prirediti mehanokemijskom metodom (slika 20a). S istim ciljem Das i suradnici su upotrijebili manganov katalizator $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ za mehanokemijsko formiranje veze C–C u indolima (slika 20b).⁸¹ U oba slučaja optimizirane uvjete bilo je moguće primijeniti na širokom broju supstrata te su reakcije karakterizirale visoka iskorištenja i kraća vremena reakcija u odnosu na one provedene u otopini.



Slika 20. a) Mehanokemijska amidacija veze C–H uz $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ kao katalizator.⁸⁰
b) Mehanokemijsko formiranje veze C–C u indolima uz $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ kao katalizator.⁸¹

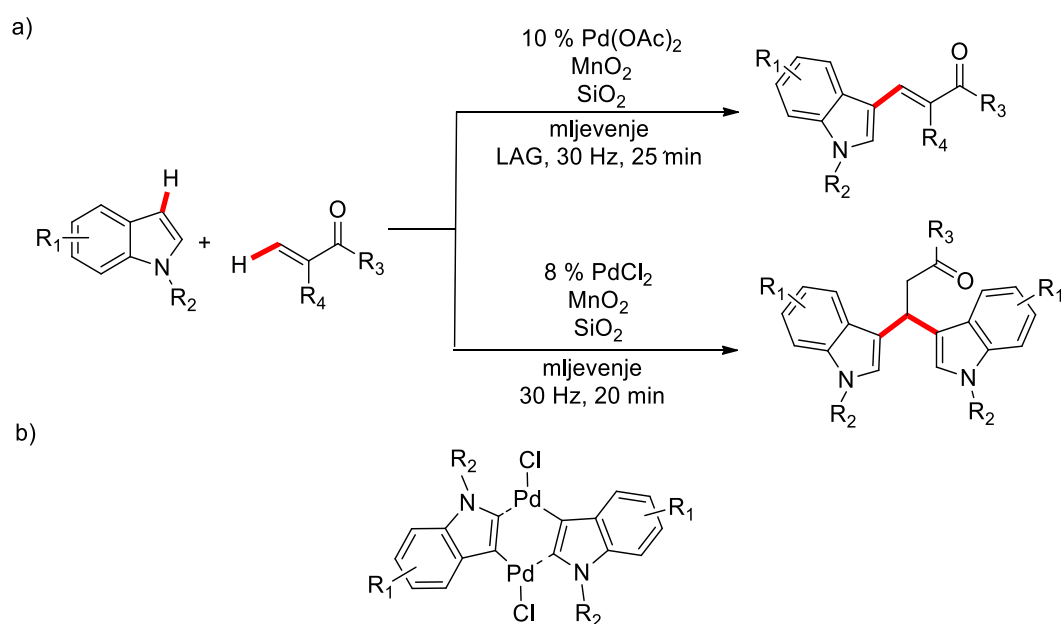
Nedavno su Pilarski i suradnici uspjeli primijeniti mehanokemijsku metodu sinteze za pripremu metiliranih heteroarena uz rodijev katalizator (slika 21).⁸² Nastanak veze aril-metil pokazao se vrlo korisnim u medicinskoj kemiji jer je uočeno da prisutnost te veze u spojevima često poboljšava lipofilnost, interakcije i stabilnost bioaktivnih molekula, a oko 40 % od 200 najprodavanijih lijekova u 2019. godini sadrži taj motiv. Koristeći metilboronsku kiselinu ili kalijev metiltrifluoroborat kao izvore metilne skupine, uspjeli su funkcionalizirati spojeve koji sadrže ukupno 20 različitih usmjeravajućih skupina i klasificiraju se u čak 12 različitih tipova heterocikala čime su pokazali veliku primjenjivost metode. Visoka regioselektivnost, kratko vrijeme provođenja reakcija i široka tolerancija funkcionalnih i usmjeravajućih skupina koje ova metoda pruža, veliki su napredak u području sinteze metiliranih heteroarena.



Slika 21. Mehanokemijska sinteza metiliranih heteroarena uz rodijev katalizator.⁸²

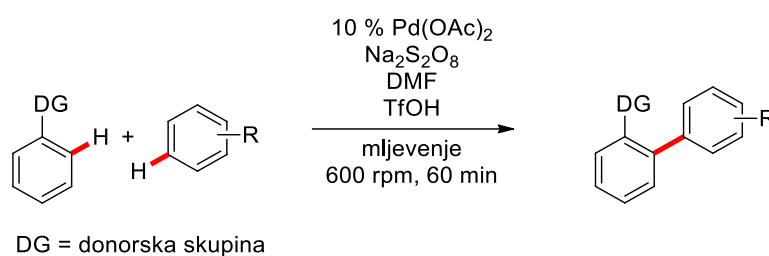
2.5. Mehanokemijska funkcionalizacija veze C–H katalizirana paladijevim spojevima

Paladijevi spojevi često su korišteni kao katalizatori u reakcijama provedenim u otopini zbog svojih iznimnih svojstava raspravljenih u prethodnim poglavljima. Što se mehanokemijskih metoda sinteze s paladijevim katalizatorima tiče, u 2016. godini Su i suradnici razvili su mehanokemijski protokol za oksidativno spajanje indola s akrilatima u prisutnosti paladijevog(II) katalizatora (slika 22a).⁸³ Uočena je različita selektivnost reakcija ovisno o upotrijebljenom katalizatoru. U reakcijama provedenim uz Pd(OAc)₂ kao katalizator, glavni produkti su 3-vinilindoli, a u reakcijama provedenim uz PdCl₂ kao katalizator, glavni produkti su β,β-diindolilpropionati. Nadalje, kada su se reakcije s paladijevim(II) kloridom provele u otopini, kao produkti su izolirani 3-vinilindoli, kao u slučaju paladijevog(II) acetata. Različita selektivnost reakcija pripisana je prisutnosti dimernog paladijevog međuprodukta, nestabilnog u otopini, a identificiranog ESI-MS analizom reakcijskih smjesa (slika 22b).



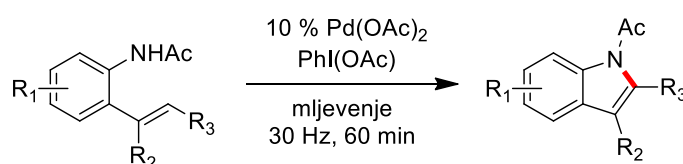
Slika 22. a) Mehanokemijsko oksidativno spajanje indola s akrilatima u prisutnosti paladijevog(II) katalizatora.⁸³ b) Dimerni paladijev međuprodukt opažen u opisanoj reakciji.⁸³

Nadalje, Xu i suradnici iste su godine razvili mehanokemijsku metodu za paladijem kataliziranu sintezu biarila (slika 23).⁸⁴ C–H/C–H arilaciju moguće je provesti s elektronima siromašnim oksimima i elektronima bogatim anilidima u reakciji s različitim aromatskim ugljikovodicima. Reakcije su provedene u blagim uvjetima i uz puno manji suvišak arena u odnosu na reakcije provedene u otapalu. Naime, u otopinskim protokolima areni se često koriste kao otapala i uvode se u velikom suvišku u odnosu na supstrat. Izolacija produkta i njegovo pročišćavanje mogu predstavljati problem, pogotovo ako su to otapala s visokim točkama vrelišta. Ovim pristupom to je izbjegnuto te je postignuta visoka selektivnost reakcija.



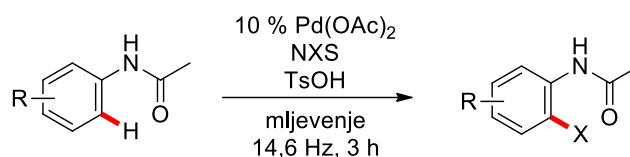
Slika 23. Paladijem katalizirana sinteza biarila arilacijom oksima s arenima.⁸⁴

Bolm i suradnici su u svom radu opisanom u prethodnom poglavlju priredili seriju ariliranih alkina reakcijom s acetanilidima uz rutenijev katalizator.⁷⁸ U nastavku tog istraživanja te su produkte preveli u *N*-acetilindole mehanokemijskom sintezom uz paladijev(II) katalizator (slika 24). Time su ponudili još jednu mogućnost sinteze indola uz već opisanu metodu reakcijom acetanilida i alkina uz $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ kao katalizator.⁷³



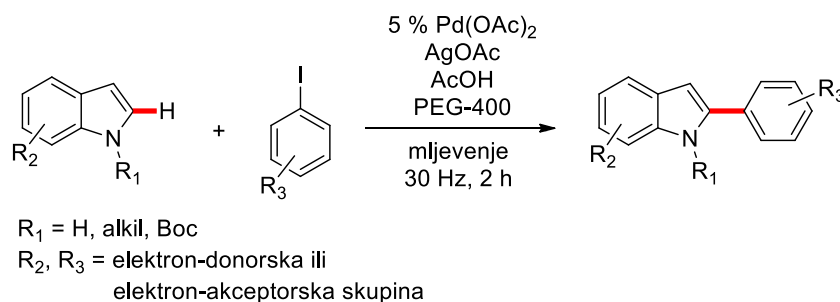
Slika 24. Paladijem katalizirana mehanokemijska sinteza indola.⁷⁸

2018. godine Wang i suradnici primijenili su mehanokemijske postupke za sintezu *orto*-halogeniranih derivata acetanilida korištenjem Pd(OAc)₂ kao katalizatora, oksidansa NXS-a i *para*-toluensulfonske kiseline (TsOH) kao promotora (slika 25).⁸⁵ Prisutnost TsOH u reakcijskom sustavu pokazala se nužnom za uspješnost reakcije. Autori pretpostavljaju da aktivna paladijeva(II) vrsta u reakciji nije Pd(OAc)₂, nego Pd(OTs)₂ koji se formira *in situ*.



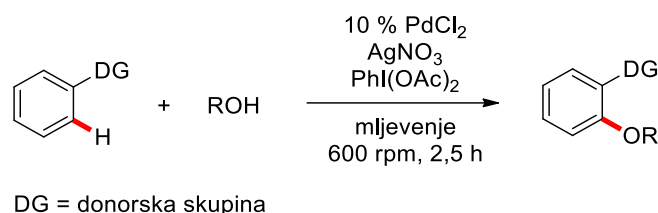
Slika 25. Paladijem katalizirana sinteza *orto*-halogeniranih derivata acetanilida.⁸⁵

Das i suradnici opisali su metodu za arilaciju indola uz paladijev(II) katalizator koja nije zahtijevala prisustvo fosfinskog liganda (slika 26).⁸⁶ Ova selektivna metoda primjenjiva je na supstratima koji sadrže elektron-donorske i elektron-akceptorske skupine kako u indolima, tako i u jodbenzenima. Prilikom optimizacije reakcijskih uvjeta autori su najprije koristili silikagel kao pomoćno sredstvo za mljevenje. Uočili su da prilikom izolacije produkata ispiranjem reakcijske smjese s organskim otapalima dolazi do značajnog smanjenja mase izoliranih produkata u odnosu na očekivanu, čak i prilikom upotrebe polarnih organskih otapala. Pretpostavili su da dolazi do adsorpcije produkata na silikagel te su istražili nekoliko drugih pomoćnih sredstava za mljevenje poput Al_2O_3 , Na_2SO_4 , NaCl i KCl , ali te su reakcije rezultirale značajno nižim iskorištenjima u odnosu na reakcije sa silikagelom. Kao najbolje pomoćno sredstvo za mljevenje (najveća iskorištenja reakcija i jednostavna izolacija produkata) pokazao se PEG-400 koji se smatra ekološki prihvatljivim sredstvom zbog svoje biorazgradivosti.



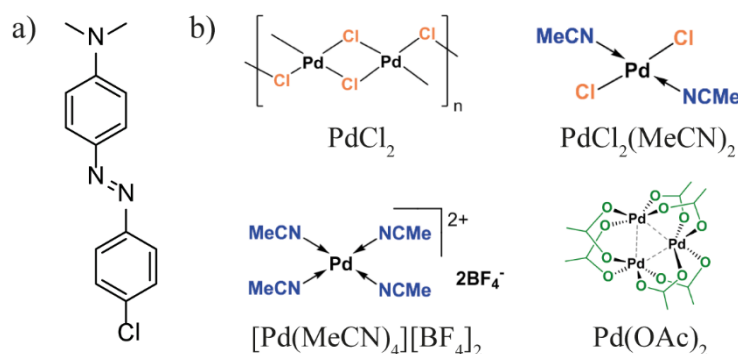
Slika 26. Arilacija indola uz paladijev(II) katalizator.⁸⁶

Nedavno su Lou, Xu i suradnici opisali prvu mehanokemijsku eterifikaciju veze C–H oksima s primarnim i sekundarnim alkoholima kataliziranu paladijem (slika 27).⁸⁷ Reakcije eterifikacije najčešće se provode uz veliki suvišak alkohola koji se koriste kao otapala u tim reakcijama što može ograničiti potencijal te metode kod skupih ili teško dostupnih alkohola. U opisanom mehanokemijskom postupku alkoholi se koriste u suvišku od 1,5 do 3 puta u odnosu na supstrat čime se značajno smanjuje njihova količina potrebna za provedbu eterifikacije.



Slika 27. Mehanokemijska eterifikacija veze C–H oksima s primarnim i sekundarnim alkoholima katalizirana paladijem.⁸⁷

Temeljito razumijevanje reaktivnosti katalizatora ključno je za optimizaciju mehanokemijskih postupaka u reakcijama kataliziranim metalima te smo stoga nedavno proveli komparativno mehanističko istraživanje mehanokemijske aktivacije veze C–H u nesimetrično supstituiranom azobenzenu s uobičajenim paladijev(II) katalizatorima uz upotrebu tekućih i/ili krutih aditiva (slika 28).⁸⁸ Praćenje reakcija pomoću metoda *ex situ* i *in situ*^{64,66} omogućilo je izravno istraživanje reakcijskog mehanizma i otkrilo kako tekući i kruti aditivi modificiraju reaktivnost katalizatora i međuprodukata te utječu na brzinu aktivacije veze C–H.



Slika 28. Komparativno mehanističko istraživanje mehanokemijske aktivacije veze C–H.⁸⁸
a) Istraživani supstrat. b) Istraživani paladijevi(II) prekursori.

U slučaju kloridnih paladijevih(II) prekursora, PdCl₂ i njegovog analoga topljivijeg u organskim otapalima PdCl₂(MeCN)₂, te ionskog prekursora [Pd(MeCN)₄][BF₄]₂ pretpostavljen je mehanizam paladacije koji se odvija u dva koraka. Najprije dolazi do brze koordinacije paladija donorskom skupinom supstrata te nastajanja koordinacijskog kompleksa. Zatim, u drugom, sporom koraku, dolazi do intramolekularne aktivacije veze C–H i tvorbe veze C–Pd. U slučaju paladijevog(II) acetata, koji je trimer u čvrstom stanju, najsporiji korak reakcije je cijepanje acetatnog trimera.

Da bi se utvrdilo slijede li opisane reakcije u čvrstom stanju mehanizam analognih reakcija u otopini, istražena je kinetika i mehanizam mono- i dipaladacije azobenzena i njihovih monopaladiranih derivata spektroskopijom NMR pri sobnoj temperaturi.⁸⁹ Budući da se PdCl₂ pokazao kao najučinkovitiji prekursor u aktivaciji dviju veza C–H u čvrstom stanju, a *N,N*-dimetilformamid (DMF) kao najučinkovitiji aditiv, istraživanje kinetike i mehanizma u otopini provedeno je u DMF-u korištenjem topljivog derivata paladijeva klorida, PdCl₂(DMF)₂ kao prekursora. Spektroskopija NMR omogućila je prvi cjelovit i detaljan uvid u prirodu i reaktivnost međuprodukata tijekom mono- i dipaladacije azobenzena i njihovih monopaladiranih derivata. Dobiveni su izravni dokazi da se dipaladacija odvija u četiri uzastopna koraka: i) koordinacija paladijevog atoma prekursora jednim od dva dušika azobenzena uz nastajanje koordinacijskog kompleksa, ii) intramolekularna aktivacija veze C–H i stvaranje monopaladiranog azobenzena, iii) koordinacija monopaladirane vrste drugim paladijem(II) koja rezultira monopaladiranim koordinacijskim kompleksom i iv) intramolekularna aktivacija veze C–H na drugom fenilnom prstenu azobenzena uz nastajanje dipaladiranog produkta. Reakcijski profili otkrili su da brzina nastajanja mono- i dipaladiranih vrsta ovisi o donorskoj jakosti 4,4'-supstituenata na azobenzenu.

Budući da je aktivacija veze C–H najjednostavnija metoda za sintezu organopaladijevih spojeva te predstavlja ključni korak u mnogim katalitičkim reakcijama potaknutim prijelaznim metalima, dobiveni rezultati pomoći će u primjeni mehanokemijskih metoda za aktivaciju i funkcionalizaciju veze C–H pomoću paladijevih(II) katalizatora.

2.6. Kinetički izotopni efekt

Poznavanje mehanizma kemijske reakcije pruža mogućnost razumijevanja čimbenika koji utječu na njenu brzinu i selektivnost.⁹⁰ Mehanizam kemijske reakcije vrijedna je informacija koja omogućuje kontrolu reakcijskih uvjeta i njihovu promjenu kako bi se reakcija usmjerila k željenom produktu. U istraživanjima mehanizama organometalnih reakcija vrlo je vrijedan podatak o vezama koje pucaju, nastaju ili se rehibridiziraju tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije (eng. *rate determining step*, RDS).⁹¹ Određivanje kinetičkih izotopnih efekata (KIE) pruža detaljniji uvid u te procese jer zamjena jednog izotopa drugim u vezi koja sudjeluje u reakcijskom koraku koji određuje brzinu kemijske reakcije ili u njenoj blizini utječe na promjenu brzine kemijske reakcije.^{91–95}

Kinetički izotopni efekt definiran je kao omjer koeficijenata brzina reakcija gdje se u brojniku nalazi koeficijent brzine reakcije provedene s lakšim izotopom (k_L), a u nazivniku koeficijent brzine reakcije provedene s težim izotopom (k_T) (jednadžba 1):⁹¹

$$\text{KIE} = \frac{k_L}{k_T} \quad (1)$$

Najčešće se provode eksperimenti zamjene procija deuterijem jer se KIE temelji na razlici u masama dvaju izotopa.^{91,95} U slučaju vodika i deuterija postoji čak dvostruka razlika u masi te je stoga takav izotopni efekt najviše izražen.⁹⁴ Moguće je odrediti izotopne efekte i drugih atoma te se onda oni zovu izotopnim efektima teških atoma, ali oni su obično mali te ih je stoga teško odrediti i ispravno interpretirati.⁹³ U slučaju zamjene vodika deuterijem, KIE je definiran jednadžbom 2 gdje su k_H i k_D koeficijenti brzina reakcija provedenih sa supstratom koji u svojoj strukturi sadrži vodik odnosno deuterij:⁹⁴

$$\text{KIE} = \frac{k_H}{k_D} \quad (2)$$

Iznos KIE daje vrijedne informacije o mehanizmu reakcije. U slučaju kada je $k_H/k_D = 1$ nema izotopnog efekta te se može zaključiti da se izotopno supstituirana veza ne mijenja tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije.⁹³ Kada je iznos $k_H/k_D > 1$ govorimo o normalnom izotopnom efektu, a kada je $k_H/k_D < 1$ o inverznom izotopnom efektu.⁹³

KIE se može klasificirati i prema položaju izotopno obilježene veze u odnosu na vezu koja se transformira tijekom RDS-a. Primarni izotopni efekt može se opaziti kada je izotopna zamjena napravljena u vezi koja sudjeluje u reakcijskom koraku koji određuje brzinu reakcije,

a sekundarni izotopni efekt kada je ona napravljena u blizini veze koja se transformira u tom koraku ili kada je promjena hibridizacije te veze reakcijski korak koji određuje brzinu reakcije.^{92,93} Iznosi sekundarnih KIE u pravilu su niži od primarnih te se njihove vrijednosti kreću u rasponu $k_H/k_D \approx 1,1-1,2$ za normalni KIE te $k_H/k_D \approx 0,8-0,9$ za inverzni KIE.⁹³

KIE nastaje kao posljedica razlika u frekvencijama vibracija molekula kada se jedan izotop zamijeni drugim.⁹¹ Potencijalna energija sustava ne mijenja se zamjenom jednog izotopa drugim, tj. ne dolazi do promjene u elektronskoj strukturi, ali dolazi do promjene u masi koja se odražava u razlikama frekvencija vibracijskih modova.⁹⁵ Ako promatramo vezu koja puca prilikom RDS-a, frekvencija vibracije istezanja te veze (ν) definirana je jednadžbom 3 gdje je k konstanta sile te veze, a μ reducirana masa (jednadžba 4):⁹⁵

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (3)$$

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (4)$$

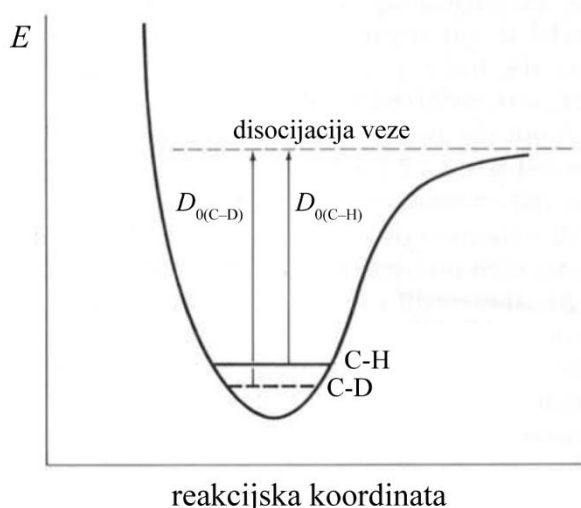
Na reduciranu masu veze koja se promatra značajno utječe zamjena lakšeg izotopa težim.⁹³ Pripadajuće vibracijske energije (E_n) definirane su jednadžbom 5 gdje je n vibracijski kvantni broj:⁹⁵

$$E_n = \left(n + \frac{1}{2} \right) h\nu \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (5)$$

Pri sobnoj temperaturi većina vibracija istezanja veze nalazi se u osnovnoj energetskej razini ($n = 0$) te je energija nulte točke (E_0) definirana jednadžbom 6:⁹¹

$$E_0 = \frac{1}{2} h\nu \quad (6)$$

Energija nulte točke molekule koja sadrži teži izotop niža je od energije nulte točke molekule koja sadrži lakši izotop (slika 29).^{91,95} Ako razmatramo primarni izotopni efekt prilikom kojeg dolazi do pucanja veza C–H i C–D, razlika u energijama disocijacije tih veza koja je posljedica razlika u njihovim energijama nultih točaka je uzrok postojanja izotopnih efekata.⁹⁵ Na iznose KIE utječu geometrija aktiviranog kompleksa i položaj prijelaznog stanja na reakcijskoj koordinati.⁹³

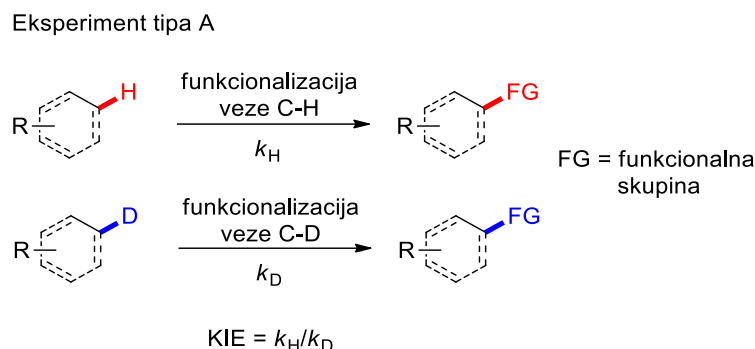


Slika 29. Razlika energija nultih točaka reaktanata uzrok je razlika njihovih energija disocijacija veza C–H i C–D. Prilagođeno prema ref. 95.

2.6.1. KIE u reakcijama funkcionalizacija veza C–H kataliziranih kompleksima prijelaznih metala

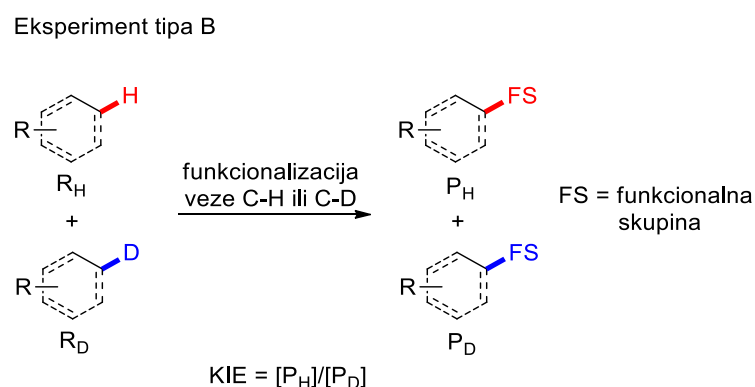
Određivanje KIE pokazalo se iznimno važnim u pretpostavljanju mehanizama reakcija prijelaznih metala. Zbog čestog korištenja ove metode, ali i čestog pogrešnog interpretiranja podataka dobivenih KIE eksperimentima, Simmons i Hartwig su saželi svoja razmatranja o pravilnom izvođenju ovih eksperimenata, ali i ukazali na informacije koje se mogu dobiti provođenjem različitih tipova eksperimenata.⁹⁰

KIE se eksperimentalno određuje pomoću dviju paralelnih reakcija s izotopno obilježenim i neobilježenim supstratom te inter- ili intramolekulskim kompeticijskim eksperimentima. U prvom slučaju (eksperiment A) KIE se određuje pomoću dva zasebna eksperimenta te je potrebno provesti jednu reakciju sa supstratom koji sadrži vezu C–H i istu tu reakciju sa supstratom koji sadrži vezu C–D (slika 30). Omjer dvaju zasebno određenih koeficijenata brzina reakcija daje KIE. Prilikom izvođenja ovog tipa eksperimenta postoji mogućnost uvođenja eksperimentalne pogreške u jedan od eksperimenata te točnost ovako određenog KIE ovisi o točnosti zasebno određenih k_H odnosno k_D standardnim eksperimentalnim metodama. KIE određen eksperimentom A pruža jednoznačnu informaciju o tome dolazi li do pucanja promatrane veze u reakcijskom koraku koji određuje brzinu kemijske reakcije.



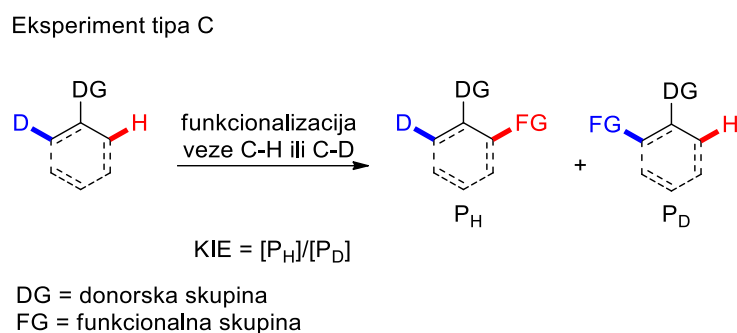
Slika 30. Određivanje KIE pomoću dviju paralelnih reakcija. Prilagođeno prema ref. 90.

Drugi tip eksperimenta (eksperiment B) odnosi se na intermolekulske kompeticijske reakcije (slika 31). Reakcija s oba supstrata provodi se istovremeno u istim reakcijskim posudicama. U ovom tipu eksperimenta izotopno obilježen i izotopno neobilježen supstrat se dodaju u suvišku te kompetiraju za reakciju sa sekundarnim supstratom koji je limitirajući reaktant. KIE se može izračunati iz omjera produkata nastalih kemijskom reakcijom ili iz omjera neizreagiranih reaktanata pri kraju reakcije. Prednost ovog tipa eksperimenta je u tome što je potrebno provesti samo jedan eksperiment čime se umanjuje mogućnost varijacije eksperimentalnih uvjeta uslijed unošenja eksperimentalne pogreške. Također, omjeri produkata ili reaktanata mogu se pouzdanije odrediti nego zasebni k_H i k_D . U slučaju kada je $k_H/k_D \approx 1$ može se zaključiti da do cijepanja veze C–H ne dolazi tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije, ali kada je $k_H/k_D \neq 1$ ne može se zaključiti da do cijepanja veze C–H dolazi tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije.



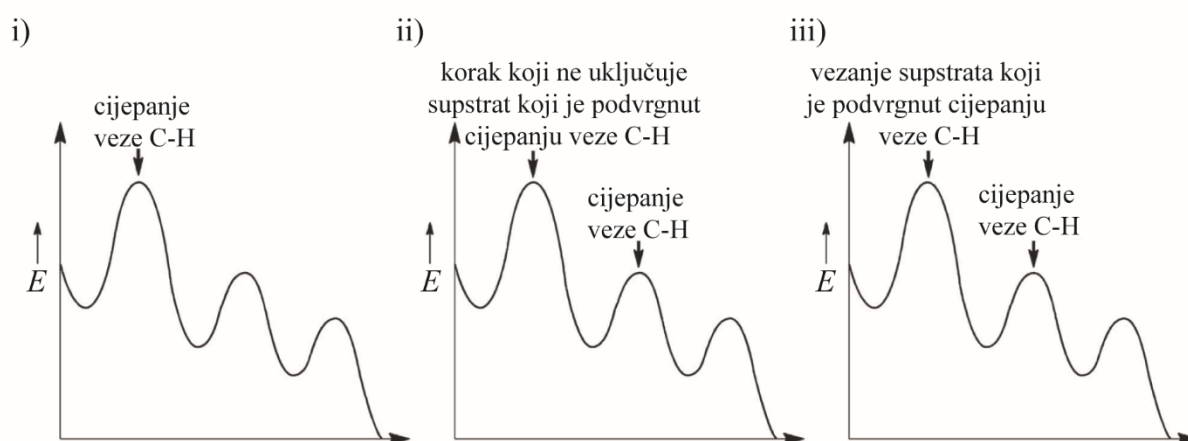
Slika 31. Određivanje KIE pomoću intermolekulske kompeticijske reakcije. Prilagođeno prema ref. 90.

Treći tip eksperimenta (eksperiment C), intramolekulska kompeticijska reakcija, sličan je intermolekulsjoj kompeticijskoj reakciji, ali se reakcija provodi na jednom supstratu koji sadrži i vezu C–H i vezu C–D koje se mogu transformirati (slika 32). Često su to supstrati koji u svojoj strukturi sadrže donorsku skupinu između veza C–H i C–D. KIE se može izračunati iz omjera produkata ove reakcije, a njegov izostanak ukazuje da tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije ne dolazi do cijepanja veze C–H, ali postojanje KIE ne znači da je to reakcijski korak koji određuje brzinu kemijske reakcije.



Slika 32. Određivanje KIE pomoću intramolekulske kompeticijske reakcije. Prilagođeno prema ref. 90.

Na slici 33 prikazano je nekoliko različitih mehanističkih puteva kako bi se objasnila razlika u zaključcima koji se mogu izvesti iz pojedinih tipova KIE eksperimenata.



Slika 33. Reprezentativni mehanistički putevi za interpretaciju KIE podataka dobivenih eksperimentima A-C. Prilagođeno prema ref. 90.

Mehanistički put i) podrazumijeva da je cijepanje veze C–H nepovratni proces koji je ujedno i RDS. Očekivano je da bi se provođenjem sva tri tipa eksperimenata opazio KIE.

U mehanističkom putu ii) cijepanje veze C–H je nepovratni proces koji se odvija poslije RDS-a, a on ne uključuje supstrat koji je podvrgnut cijepanju veze C–H. RDS takve reakcije bi mogao biti disocijacija liganda ili oksidativna adicija veze koja nije dio molekule koja sadrži vezu C–H koja će se funkcionalizirati. Zamjena veze C–H vezom C–D u eksperimentu A ne uzrokuje opažanje KIE, ali u eksperimentima B i C bi on bio opažen. U tim eksperimentima određuju se omjeri nastalih produkata, a s obzirom na razlike u brzinama kemijskih reakcija nepovratnog cijepanja veza C–H i C–D, za očekivati je da bi bio opažen primarni KIE iako je cijepanje veza C–H i C–D reakcijski korak koji određuje nastanak produkta, ali ne i reakcijski korak koji određuje brzinu kemijske reakcije.

Mehanistički put iii) podrazumijeva da tijekom RDS-a dolazi do vezanja supstrata s vezom C–H koja će se funkcionalizirati, a cijepanje veze C–H odvija se nakon tog koraka. Provođenjem eksperimenta A ne bi bio opažen KIE jer RDS ne uključuje cijepanje veze C–H. U slučaju eksperimenta B vezanje supstrata koji sadrži vezu C–H koja će se funkcionalizirati također je i reakcijski korak koji određuje nastanak produkta. S obzirom na to da taj reakcijski korak nije pretjerano osjetljiv na izotopnu supstituciju, za očekivati je da KIE ne bi bio opažen. S druge strane, eksperimentom C bi KIE bio opažen jer je cijepanje veze C–H reakcijski korak koji određuje nastanak produkta zato što supstrat sadrži oba izotopa u jednakim omjerima nakon RDS-a koji uključuje vezanje supstrata.

Navedeni primjeri samo su neki od slučajeva u kojima bi opažanje KIE u eksperimentima tipa B i C moglo pogrešno voditi do zaključka da tijekom RDS-a dolazi do cijepanja veze C–H. Kako bi se rezultati eksperimenata tipa A, B i C mogli ispravno interpretirati, treba uzeti u obzir razliku između reakcijskog koraka koji određuje brzinu kemijske reakcije i reakcijskog koraka koji određuje nastanak produkta. Nadalje, katalitičke reakcije obično se odvijaju u više reakcijskih koraka što dodatno otežava interpretaciju rezultata dobivenih KIE eksperimentima. Budući da se koncentracije reaktanata i produkata mijenjaju tijekom reakcije, reakcijski korak koji određuje obrtaj katalitičke reakcije može se mijenjati tijekom reakcije. Iz ovih razloga se opažanjem KIE u eksperimentima B i C ne može ispravno zaključiti da se cijepanje veze C–H odvija tijekom RDS-a, već samo izostanak KIE upućuje da se cijepanje veze C–H ne odvija tijekom RDS-a. Detaljnije obrazloženje navedenih tvrdnji potkrijepljenih dodatnim primjerima može se pronaći u već spomenutom tekstu Simmons i Hartwiga.⁹⁰

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Kemikalije i otapala korišteni prilikom sinteze spojeva u okviru ove doktorske disertacije analitičke su čistoće, nabavljeni od komercijalnih dobavljača i nisu dodatno pročišćavani. Tijek reakcija praćen je pomoću tankoslojne kromatografije na pločicama silikagela (60 F₂₅₄, Merck), spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (NMR), infracrvenom i Ramanovom spektroskopijom te difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku.

Mehanokemijski eksperimenti provedeni su pomoću InSolido Technologies IST500 vibracijskog mlina s ugrađenim ventilatorom za hlađenje motora pri frekvenciji mljevenja od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C. Reakcije su provedene u reakcijskim posudicama izrađenim od polimetilmetakrilata (PMMA, pleksiglas) ili politetrafluoroetilena (PTFE, teflon) volumena 14 cm³. Za mljevenje su korištene kuglice od volframovog karbida ojačane niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g, dvije kuglice od cirkonijevog(IV) dioksida promjera 8 mm i mase 1,6 g ili jedna kuglica od cirkonijevog(IV) dioksida promjera 10 mm i mase 3,5 g. Za sinteze su korištene metode suhog mljevenja (NG), tekućinom potpomognutog mljevenja (LAG), ionima potpomognutog mljevenja (IAG) i ionima i tekućinom potpomognutog mljevenja (ILAG). Kao pomoćno sredstvo za mljevenje korišten je silikagel.

Spektri NMR snimljeni su pomoću spektrometra Bruker Avance 400 MHz pri (25,0 ± 0,1) °C u deuteriranim otapalima. Kao unutarnji standard korišten je signal otapala ili 1,4-dinitrobenzen i fumarna kiselina prilikom određivanja NMR iskorištenja reakcija. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm), a konstante sprege (J) izražene su u Hz. Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet.

Infracrveni spektri snimljeni su na PerkinElmer Spectrum Two instrumentu (FTIR-IR) ATR tehnikom pri sobnoj temperaturi. HRMS spektri novih spojeva snimljeni su pomoću Bruker Microflex MALDI/TOF instrumenta. CHN analiza provedena je pomoću Perkin-Elmer Series II 2400 CHNS/O analizatora.

Ramanovi *in situ* i *ex situ* eksperimenti u čvrstom stanju provedeni su pomoću prijenosnog Ramanovog sustava s PD-LD (sada Necsel) BlueBox izvorom laserskog zračenja pobude 785 nm. Ramanov sustav opremljen je B&W-TEK Raman BAC102 sondom koja je optičkim vlaknom povezana s OceanOptics Maya2000Pro spektrometrom. Proba se nalazila oko 5 mm ispod transparentne PMMA reakcijske posudice, a fokus zrake lasera bio je oko 1 mm iznad unutarnje stijenke reakcijske posudice. Spektri su prikupljeni automatski.

Doprinos reakcijske posudice oduzet je od eksperimentalnih Ramanovih spektara, a kao referentna vrijednost za skaliranje korištena je najintenzivnija vrpca PMMA na 2955 cm^{-1} koja odgovara istežanju veze C–H. Obrada *in situ* prikupljenih Ramanovih spektara uključivala je oduzimanje pozadinskog spektra i spektra posudice za mljevenje, odabir relevantnog raspona valnih duljina, korekciju bazne linije, opažanje i korigiranje podataka koji odstupaju od ostalih podataka te normalizaciju na jediničnu normu 11.⁹⁶ Multivarijatna metoda razlučivanja s naizmjeničnim izvođenjem metode najmanjih kvadrata (MCR-ALS) upotrijebljena je za određivanje koncentracijskih i spektralnih profila reakcija. Profile reakcija dobivene pomoću MCR-ALS analize treba tumačiti kao trendove, a ne kao potpuno kvantitativne profile zbog nedostatka kalibracijskih krivulja i prisutnosti drugih vrsta u malim količinama čiji se svojstveni spektri ne mogu odrediti i stoga nisu uključeni u MCR modeliranje. Obradu Ramanovih podataka proveo je dr. sc. Darko Babić.

Difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku za rješavanje struktura $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$, $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)(\text{MeCN})]$ (**I1-I**), $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**I1-II**) i $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{ClC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4)(\text{MeCN})]$ (**I2-I**) provedena je na Panalytical Aeris difraktometru rendgenskog zračenja u Bragg-Brentano geometriji (Ni-filtrirano CuK_α zračenje). Difraktometri su snimljeni u kutnom području $2\theta = 5\text{-}50^\circ$ ili $2\theta = 5\text{-}80^\circ$, a uzorci su nanoseni u tankom sloju na silicijevu pločicu. Kristalne strukture $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$, **I1-I**, **I1-II** i **I2-I** riješio je dr. sc. Ivan Halasz.

Difrakcija rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu za rješavanje struktura 1-((metil(4-(fenildiazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-diona (**L7-V**) i $[\text{Pd}(\mu\text{-C}_4\text{H}_4\text{NO}_2)(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**I1-IV**) provedena je na XtaLAB Synergy-S difraktometru (CCD detektor, CuK_α zračenje, $\lambda = 1.54184\text{ \AA}$) pri sobnoj temperaturi. Jedinični kristali **I1-IV** priređeni su prekrizacijom iz smjese otapala metanola i izopropanola (1:1), a **L7-V** prekrizacijom iz smjese otapala etil-acetata i n-heksana (19:1). Kristalnu strukturu **I1-IV** odredio je dr. sc. Alen Bjelopetrović, a kristalnu strukturu **L7-V** Mario Pajić, mag. chem.

3.2. Sintetski i eksperimentalni postupci

3.2.1. Sinteza početnih liganada

Opći postupak sinteze polaznih liganada **L2-L4**

4-halogenirani anilin (0,8 mmol), nitrozobenzen (0,8 mmol), AcOH (20 μ L) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od politetrafluoroetilena (PTFE) volumena 14 cm³ uz dvije kuglice od cirkonijevog(IV) dioksida promjera 8 mm i mase 1,6 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23 \pm 2 °C jedan sat. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u diklormetanu i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

3.2.1.1. Sinteza 1-(4-klorfenil)-2-fenildiazena (**L2**)

Spoj **L2** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-kloranilina (102,1 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz dodatak silikagela (120 mg). Nakon izolacije dobiveno je 117,9 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 68 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁹⁷

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,56–7,46 (m, 5H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 152,57, 151,08, 137,01, 131,38, 129,44, 129,24, 124,25, 123,06.

3.2.1.2. Sinteza 1-(4-bromfenil)-2-fenildiazena (**L3**)

Spoj **L3** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-bromanilina (137,6 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz dodatak silikagela (120 mg). Nakon izolacije dobiveno je 125,8 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 60 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁹⁷

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56–7,46 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 152,57, 151,43, 132,43, 131,43, 129,26, 125,49, 124,48, 123,07.

3.2.1.3. Sinteza 1-(4-jodfenil)-2-fenildiazena (**L4**)

Spoj **L4** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-jodanilina (175,2 mg, 0,8 mmol), nitrozobenzena (85,7 mg, 0,8 mmol) i AcOH (20 μ L) uz dodatak silikagela (120 mg). Nakon izolacije dobiveno je 138,3 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 56 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁹⁸

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 7,98–7,91 (m, 4H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,59–7,44 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 152,51, 151,98, 138,42, 131,44, 129,24, 124,58, 123,09, 97,81.

3.2.2. Optimizacija regioselektivnog mehanokemijskog bromiranja **L1**

Azobenzen **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), katalizator Pd(II), kruti aditiv (*p*-toluensulfonska, amidosulfonska, sulfanilna ili kamforsulfonska kiselina, ako je korišten), tekući aditiv (MeCN, H₂O, AcOH ili DMF, ako je korišten) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C prema reakcijskim uvjetima opisanim u tablici 1. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.3. Sinteza Pd(OTs)₂(MeCN)₂

3.2.3.1. Otopinska sinteza Pd(OTs)₂(MeCN)₂

Pd(OTs)₂(MeCN)₂ sintetiziran je prema prilagođenom literaturnom postupku.⁹⁹ U otopinu paladijevog(II) acetata (300 mg, 1,34 mmol) u acetonitrilu (26 mL) je tijekom 10 minuta dokapavana otopina TsOH×H₂O (1,15 g, 6,05 mmol) u acetonitrilu (17 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 15 minuta i potom ohlađena na 0 °C. U nju je tijekom deset minuta dokapavano 35 mL hladnog dietil-etera prilikom čega dolazi do taloženja žutog produkta. Reakcijska smjesa je ostavljena u hladnjaku do kristalizacije produkta. Produkt je profiltriran uz slabi vakuum, ispran hladnim dietil-eterom te osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 514,5 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 73 %. Kristalna struktura Pd(OTs)₂(MeCN)₂ određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku. CHN: Pronađeno: C, 40,71 %; H, 4,16 %; N, 5,61 %. Izračunano za C₁₈H₂₀N₂O₆PdS₂: C, 40,72 %; H, 3,81 %; N, 5,28 %.

3.2.3.2. Mehanokemijska sinteza $Pd(OTs)_2(MeCN)_2$

Paladijev(II) acetat (89,8 mg, 0,4 mmol), TsOH×H₂O (152,2 mg, 0,8 mmol), MeCN (25 μL) i silikagel (700 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C sedam sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL MeCN i profiltrirana uz vakuum kako bi se uklonio silikagel. Matičnica je prikupljena, a otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Nakon izolacije dobiveno je 92,3 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 43 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

3.2.4. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje **L1** uz $Pd(OTs)_2(MeCN)_2$ kao katalizator

Azobenzen **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), $Pd(OTs)_2(MeCN)_2$ (13,3 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol, ako je korištena), MeCN (15 μL, ako je korišten) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g prema eksperimentalnim uvjetima opisanim u tablici 2. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C četiri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.5. Sinteza **II-I** – **II-IV**

3.2.5.1. Otopinska sinteza [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (**II-I**)

Azobenzen **L1** (601,4 mg, 3,3 mmol) je dodan u otopinu paladijevog(II) acetata (561,3 mg, 2,5 mmol) u diklormetanu (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi deset minuta te je u nju dodana otopina TsOH×H₂O (532,6 mg, 2,8 mmol) u diklormetanu (3 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi jedan sat, potom profiltrirana kroz tanki sloj celita i isprana diklormetanom. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Sirovi produkt otopljen je u 5 mL MeCN te je produkt istaložen dodatkom heksana i potom dietil-etera. Sirovi produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 1,01 g žutog praškastog produkta u iskorištenju od 80 %. Kristalna struktura **II-I** određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ/ppm: 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, AB Ar-*H*), 7,83-7,76 (m, 2H, AB Ar-*H*), 7,67-7,61 (m, 3H, AB Ar-*H*), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, TsOH Ar-*H*), 7,44-7,29 (m, 3H, AB Ar-*H*), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, TsOH Ar-*H*), 2,28 (s, 3H, TsOH CH₃), 2,07 (s, 3H, MeCN CH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ/ppm: 163,45, 153,10, 150,80, 145,33, 137,83, 132,56, 132,38, 131,61, 128,96, 128,11, 127,00, 125,52, 123,27, 20,80, 1,20.

3.2.5.2. Mehanokemijska sinteza [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (II-I)

Azobenzen **L1** (72,9 mg, 0,4 mmol), Pd(OAc)₂ (94,3 mg, 0,42 mmol), TsOH×H₂O (79,9 mg, 0,42 mmol), MeCN (25 µL) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C tri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita da se ukloni silikagel. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Sirovi produkt otopljen je u 3 mL MeCN te je produkt istaložen dodatkom heksana i potom dietil-etera. Sirovi produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 81,8 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 41 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

Spoj **II-I** moguće je pripremiti i mehanokemijskim postupkom reakcijom azobenzena **L1** (72,9 mg, 0,4 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (212,4 mg, 0,4 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg) prema prethodno opisanoj proceduri. Nakon tri sata mljevenja izolirano je 97,7 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 49 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

3.2.5.3. Otopinska sinteza $[Pd(\mu-OTs)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (**II-II**)

Azobenzen **L1** (200,5 mg, 1,1 mmol) je dodan u otopinu paladijevog(II) acetata (188,6 mg, 0,84 mmol) u diklormetanu (1 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 10 minuta te je u nju dodana otopina TsOH×H₂O (178,8 mg, 0,94 mmol) u diklormetanu (1,7 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi jedan sat, potom profiltrirana kroz tanki sloj celita i isprana diklormetanom. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. U reakcijsku tikvicu je potom dodan heksan, a ljepljivi produkt počeo se skrućivati struganjem spatulom tijekom nekoliko minuta. Sirovi produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 212 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 27 %. Kristalna struktura **II-II** određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ /ppm: 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, AB Ar-*H*), 7,83-7,76 (m, 2H, AB Ar-*H*), 7,67-7,61 (m, 3H, AB Ar-*H*), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, TsOH Ar-*H*), 7,44-7,29 (m, 3H, AB Ar-*H*), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, TsOH Ar-*H*), 2,28 (s, 3H, TsOH CH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ /ppm: 163,45, 153,10, 150,80, 145,33, 137,83, 132,56, 132,38, 131,61, 128,96, 128,11, 127,00, 125,52, 123,27, 20,80.

3.2.5.4. Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-OTs)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (**II-II**)

Azobenzen **L1** (72,9 mg, 0,4 mmol), Pd(OAc)₂ (94,3 mg, 0,42 mmol), TsOH×H₂O (79,9 mg, 0,42 mmol), MeCN (25 μ L) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C tri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita da se ukloni silikagel. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Produkt je istaložen dodatkom heksana i soniciranjem u ultrazvučnoj kupelji. Sirovi produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 17,9 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 10 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

3.2.5.5. Sinteza $[Pd(\mu-OAc)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (**II-III**) u čvrstom stanju

II-III sintetiziran je prema prilagođenom literaturnom postupku reakcijom ubrzanog starenja.¹⁰⁰ Azobenzen **L1** (45,0 mg, 0,247 mmol) i paladijev(II) acetat (58,1 mg, 0,259 mmol) homogenizirani su blagim mljevenjem u tarioniku. Reakcijska smjesa je prebačena u zatvorenu reakcijsku posudicu od 120 mL, ispunjenu parama DMF-a. ¹H NMR spektroskopija potvrdila je potpunu konverziju **L1** u **II-III** nakon 72 sata. Smeđi produkt sastrugan je iz posudice, ispran s 2-3 mL kloroforma te osušen uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 164 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 96 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰⁰

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: Glavni izomer: 7,70 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,40-7,32 (m, 6H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 7,14 (dt, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,80 (dt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,49 (dd, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,06 (s, 6H). Sporedni izomer: 7,55 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 6,97 (dt, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,72 (dt, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). Neki signali sporednog izomera se preklapaju sa signalima glavnog izomera.

3.2.5.6. Otopinska sinteza $[Pd(\mu-C_4H_4NO_2)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (**II-IV**)

Reakcijska smjesa $[Pd(\mu-OAc)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ **II-III** (139,1 mg, 0,2 mmol) i sukcinimida (396,4 mg, 4,0 mmol) miješana je u 15 ml MeCN pri temperaturi od 50 °C jedan sat te potom pri sobnoj temperaturi 18 sati. Otapalo je upareno, a kruti produkt otopljen u 10 mL diklormetana, profiltriran kroz tanki sloj celita i ispran diklormetanom. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Smeđi kruti produkt trituiran je u eteru, potom profiltriran uz vakuum, ispran eterom i osušen uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 129,1 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 83 %. Molekulska struktura **II-IV** određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalu.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 7,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, AB Ar-H), 7,44-7,30 (m, 3H, AB Ar-H), 7,30-7,20 (m, 2H, AB Ar-H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, AB Ar-H), 6,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, AB Ar-H), 6,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, AB Ar-H), 2,87-2,37 (m, 4H, succ CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 194,29, 188,13, 163,56, 152,70, 150,57, 134,57, 132,16, 130,84, 130,13, 127,94, 125,55, 123,67, 32,09.

3.2.5.7. Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-C_4H_4NO_2)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ (**II-IV**)

$[Pd(\mu-OAc)(C_6H_4N=NC_6H_5)]_2$ **II-III** (50,1 mg, 0,072 mmol) i sukcinimid (142,7 mg, 1,44 mmol) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm^3 uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od $23\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ tri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u destiliranoj vodi, profiltrirana uz vakuum, isprana destiliranom vodom te osušena uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 40 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 72 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

3.2.6. *In situ* opažanje **II-I** tijekom Ramanovog praćenja reakcije bromiranja **L1**

Azobenzen **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (33,7 mg, 0,15 mmol ili 44,9 mg, 0,2 mmol) ili $Pd(OTs)_2(MeCN)_2$ (79,6 mg, 0,15 mmol ili 106,2 mg, 0,2 mmol), $TsOH \times H_2O$ (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 μL) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm^3 uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od $23\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ četiri sata. Eksperimentalni podatci interpretirani su pomoću *in situ* prikupljenih Ramanovih spektara i spektara NMR reakcijskih smjesa.

3.2.7. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje **L1** uz **II-I** - **II-IV** kao katalizatore

Azobenzen **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), **II-I** (0,025 mmol) ili **II-II** – **II-IV** (0,0125 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 µL) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C šest sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.8. Ex situ NMR praćenje mehanokemijskih reakcija **II-I** – **II-IV** s NBS-om

Paladocikl **II-I** – **II-IV** (0,2 mmol), NBS (42,7 mg, 0,24 mmol u slučaju **II-I** ili 85,4 mg, 0,48 mmol u slučaju **II-II** – **II-IV**) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C. Reakcijska smjesa uzorkovana je u određenim vremenskim intervalima te je odmah snimljen ¹H NMR spektar sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.9. *In situ* Ramanovo praćenje mehanokemijskog formiranja **II-I** i **II-II**

Azobenzen **L1** (72,9 mg, 0,4 mmol), izvor Pd(II), kruti aditiv (TsOH×H₂O, ako je korišten), tekući aditiv (MeCN ili H₂O, ako je korišten) i silikagel stavljani su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g prema eksperimentalnim uvjetima opisanim u tablici 4. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C tri sata. Eksperimentalni podatci interpretirani su analizom *in situ* prikupljenih Ramanovih spektara i spektara NMR sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.10. Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje **L1-L4**

Opći postupak regioselektivnog mehanokemijskog halogeniranja **L1-L4**

Azobenzen **L1-L4** (0,5 mmol), NXS (X = Br ili I, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (0,025 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 µL) i silikagel (250 mg) stavljani su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C od četiri do osam sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

Prilikom određivanja NMR iskorištenja sirova reakcijska smjesa suspendirana je u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.10.1. Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-fenildiazena (**L1Br-I**)

Spoj **L1Br-I** sintetiziran je prema općem postupku iz azobenzena **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon četiri sata mljevenja dobiveno je 96,8 mg narančaste viskozne tekućine u iskorištenju od 74 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L1Br-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 83 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61–7,47 (m, 3H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 ppm (t, *J* = 7,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 152,71, 149,71, 133,83, 131,97, 131,67, 129,26, 128,07, 125,86, 123,52, 117,88.

3.2.10.2. Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-klorfenil)diazena (**L2Br-I**)

Spoj **L2Br-I** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-klorazobenzena **L2** (108,3 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon šest sati mljevenja dobiveno je 87,4 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 59 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L2Br-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 73 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 7,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,09, 149,53, 137,71, 133,96, 132,29, 129,57, 128,11, 126,16, 124,78, 117,83.

3.2.10.3. Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-bromfenil)diazena (**L3Br-I**)

Spoj **L3Br-I** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-bromazobenzena **L3** (130,6 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon osam sati mljevenja dobiveno je 102,6 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 60 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L3Br-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 72 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,71-7,63 (m, 3H, Ar-*H*), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,48, 149,59, 134,00, 132,59, 132,55, 132,36, 128,15, 126,26, 126,18, 125,01, 117,85.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₉Br₂N₂⁺ 338,9132; nađeno 338,9131.

3.2.10.4. Sinteza 1-(2-bromfenil)-2-(4-jodfenil)diazena (**L4Br-I**)

Spoj **L4Br-I** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-jodazobenzena **L4** (154,1 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon osam sati mljevenja dobiveno je 106,3 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 55 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L4Br-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 62 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,73-7,64 (m, 3H, Ar-*H*), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,93, 149,44, 138,53, 133,93, 132,32, 128,08, 126,22, 125,02, 117,79, 98,68.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₉BrIN₂⁺ 386,8994; nađeno 386,8996.

3.2.10.5. Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-fenildiazena (**LII-I**)

Spoj **LII-I** sintetiziran je kao sporedni produkt prema općem postupku iz azobenzena **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon četiri sata mljevenja dobiveno je 54,4 mg crvenog praškastog produkta u iskorištenju od 35 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **LII-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 38 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,12-7,94 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 152,42, 151,40, 139,94, 132,30, 131,70, 129,30, 129,02, 123,68, 117,45, 102,66.

3.2.10.6. Sinteza 1,2-bis(2-jodfenil)diazena (**LII-II**)

Spoj **LII-II** sintetiziran je kao glavni produkt prema općem postupku iz azobenzena **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon četiri sata mljevenja dobiveno je 60,9 mg tamnonarančastog praškastog produkta u iskorištenju od 28 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **LII-II** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 43 %. Iskorištenja su izračunana u odnosu na **L1**. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 150,97, 140,04, 132,89, 129,16, 118,38, 103,37.

3.2.10.7. Sinteza 1-(4-klorfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (**L2I-I**)

Spoj **L2I-I** sintetiziran je kao glavni produkt prema općem postupku iz 4-klorazobenzena **L2** (108,3 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon šest sati mljevenja dobiveno je 108,4 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 63 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L2I-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 66 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁵

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,19, 150,77, 140,05, 137,70, 132,60, 129,58, 129,04, 124,90, 117,41, 102,99.

3.2.10.8. Sinteza 1-(4-klor-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (**L2I-II**)

Spoj **L2I-II** sintetiziran je kao sporedni produkt prema općem postupku iz 4-klorazobenzena **L2** (108,3 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon šest sati mljevenja dobiveno je 25,1 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 11 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L2I-II** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 17 %. Iskorištenja su izračunana u odnosu na **L2**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,08-8,00 (m, 2H, Ar-*H*), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,50-7,40 (m, 2H, Ar-*H*), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 150,85, 149,58, 140,17, 139,36, 138,27, 133,17, 129,54, 129,21, 118,88, 118,34, 103,64, 103,54.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₈ClI₂N₂⁺ 468,8465; nađeno 468.8460.

3.2.10.9. Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-(4-bromfenil)diazena (**L3I-I**)

Spoj **L3I-I** sintetiziran je kao glavni produkt prema općem postupku iz 4-bromazobenzena **L3** (130,6 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon pet sati mljevenja dobiveno je 114,9 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 59 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L3I-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 69 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,71-7,60 (m, 3H, Ar-*H*), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*).
¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,14, 151,07, 140,03, 132,62, 132,54, 129,02, 126,23, 125,08, 124,78, 117,38, 103,07.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₉BrIN₂⁺ 386,8994; nađeno 386,8995.

3.2.10.10. Sinteza 1-(4-brom-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (**L3I-II**)

Spoj **L3I-II** sintetiziran je kao sporedni produkt prema općem postupku iz 4-bromazobenzena **L3** (130,6 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 μL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon pet sati mljevenja dobiveno je 19,9 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 8 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L3I-II** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 19 %. Iskorištenja su izračunana u odnosu na **L3**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 150,86, 149,95, 142,08, 140,19, 133,21, 132,48, 129,22, 126,70, 119,18, 118,35, 103,88, 103,66.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₈BrI₂N₂⁺ 512,7960; nađeno 512,7957.

3.2.10.11. Sinteza 1-(2-jodfenil)-2-(4-jodfenil)diazena (L4I-I)

Spoj **L4I-I** sintetiziran je kao glavni produkt prema općem postupku iz 4-jodazobenzena **L4** (154,1 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon sedam sati mljevenja dobiveno je 99,3 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 45 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L4I-I** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 52 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 151,70, 151,18, 140,06, 138,61, 132,67, 129,05, 125,19, 117,42, 103,07, 98,70.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₉I₂N₂⁺ 434,8855; nađeno 434,8860.

3.2.10.12. Sinteza 1-(2,4-dijodfenil)-2-(2-jodfenil)diazena (L4I-II)

Spoj **L4I-II** sintetiziran je kao sporedni produkt prema općem postupku iz 4-jodazobenzena **L4** (154,1 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol) i MeCN (15 µL) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon sedam sati mljevenja dobiveno je 46,8 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 17 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L4I-II** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 19 %. Iskorištenja su izračunana u odnosu na **L4**.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,40 (s, 1H, Ar-*H*), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,51-7,41 (m, 2H, Ar-*H*), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-*H*).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 150,84, 150,57, 147,75, 140,18, 138,42, 133,23, 129,22, 119,38, 118,35, 104,30, 103,69, 99,15.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₈I₃N₂⁺ 560,7822; nađeno 560,7809.

*3.2.11. Sinteza [Pd(OTs)(ClC₆H₄N=NC₆H₄)(MeCN)] (I2-I)**3.2.11.1. Otopinska sinteza [Pd(OTs)(ClC₆H₄N=NC₆H₄)(MeCN)] (I2-I)*

4-klorazobenzen **L2** (178,7 mg, 0,825 mmol) je dodan u otopinu paladijevog(II) acetata (140,3 mg, 0,625 mmol) u diklormetanu (3 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 10 minuta te je u nju dodana otopina TsOH×H₂O (133,2 mg, 0,7 mmol) u diklormetanu (3 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi jedan sat, potom profiltrirana kroz tanki sloj celita i isprana diklormetanom. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Sirovi produkt otopljen je u 1,5 mL MeCN te je produkt istaložen dodatkom heksana i potom dietil-etera. Kruti produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 283,1 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 85 %. Kristalna struktura **I2-I** određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ/ppm: 8,06 (dd, *J* = 7,1 Hz, 1H, AB Ar-*H*), 7,88-7,76 (m, 2H, AB Ar-*H*), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, AB Ar-*H*), 7,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, AB Ar-*H*), 7,55-7,23 (m, 5H, TsOH Ar-*H* i AB Ar-*H*), 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, TsOH Ar-*H*), 2,28 (s, 3H, TsOH CH₃), 2,07 (s, 3H, MeCN CH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ/ppm: 163,31, 162,08, 153,79, 153,28, 150,74, 149,24, 145,04, 137,99, 136,44, 136,17, 132,62, 132,60, 131,81, 131,57, 130,99, 130,29, 129,02, 128,94, 128,13, 127,19, 127,07, 125,51, 125,25, 123,34, 118,17, 20,82, 1,20. Prisutnost većeg broja signala u ¹³C NMR spektru **I2-I** od očekivanog sugerira postojanje izomera u otopini DMSO-*d*₆.

3.2.11.2. Mehanokemijska sinteza $[Pd(OTs)(ClC_6H_4N=NC_6H_4)(MeCN)]$ (**I2-I**)

4-klorazobenzen **L2** (86,7 mg, 0,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (94,3 mg, 0,42 mmol), $TsOH \times H_2O$ (79,9 mg, 0,42 mmol), MeCN (25 μ L) i silikagel (400 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C tri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita da se ukloni silikagel. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Sirovi produkt otopljen je u 3 mL MeCN te je produkt istaložen dodatkom heksana i potom dietil-etera. Kruti produkt profiltriran je uz vakuum, ispran heksanom i osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 46,2 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 22 %. Karakterizacija je u skladu s produktom dobivenim otopinskim protokolom.

3.2.12. *In situ* Ramanovo praćenje mehanokemijskog formiranja **I2-I** i **I3-I**

4-klorazobenzen **L2** (86,7 mg, 0,4 mmol) ili 4-bromazobenzen **L3** (104,5 mg, 0,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (94,3 mg, 0,42 mmol), $TsOH \times H_2O$ (79,9 mg, 0,42 mmol), MeCN (25 μ L) i silikagel (400 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C jedan sat. Eksperimentalni podatci interpretirani su analizom *in situ* prikupljenih Ramanovih spektara i spektara NMR sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.13. *In situ* opažanje **I2-I** tijekom Ramanovog praćenja reakcije bromiranja **L2**

4-klorazobenzen **L2** (108,3 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (33,7 mg, 0,15 mmol) ili Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (79,6 mg, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 μL) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C šest sati. Eksperimentalni podatci interpretirani su pomoću *in situ* prikupljenih Ramanovih spektara i spektara NMR sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.14. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje **L2** uz **I2-I** kao katalizator

4-klorazobenzen **L2** (108,3 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), **I2-I** (13,4 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 μL) i silikagela (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C šest sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.15. Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje **L5-L8**

Opći postupak regioselektivnog mehanokemijskog halogeniranja **L5-L8**

Azobenzen **L5-L8** (0,5 mmol), NXS (X = Cl, Br ili I, 0,6 mmol) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C od 1 do 15 sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

Prilikom određivanja NMR iskorištenja sirova reakcijska smjesa suspendirana je u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.15.1. Sinteza 2-klor-4-(fenildiazenil)anilina (**L6Cl-III**)

Spoj **L6Cl-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-aminoazobenzena **L6** (98,6 mg, 0,5 mmol) i NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 39,7 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 34 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L6Cl-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 46 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,85 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,75 (dd, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 4,43 (s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 152,80, 145,69, 145,56, 130,40, 129,17, 124,58, 123,82, 122,64, 119,58, 115,09.

HRMS (MALDI TOF) *m/z*: [M+H]⁺: Izračunano za C₁₂H₁₁ClN₃⁺ 232,0642; nađeno 232,0648.

3.2.15.2. Sinteza 2-klor-*N,N*-dimetil-4-(fenildiazenil)anilina (**L7Cl-III**)

Spoj **L7Cl-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-dimetilaminoazobenzena **L7** (112,6 mg, 0,5 mmol) i NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 95,3 mg narančaste viskozne tekućine u iskorištenju od 73 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L7Cl-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 85 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 7,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,90 (dd, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,84 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2,94 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 152,65, 147,60, 130,73, 129,11, 127,72, 124,21, 124,00, 122,75, 119,26, 43,47.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_3^+$ 260,0955; nađeno 260,0952.

3.2.15.3. Sinteza 2-klor-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (**L8Cl-III**)

Spoj **L8Cl-III** sintetiziran je kao glavni produkt prema općem postupku iz 4'-(dimetilamino)-4-nitroazobenzena **L8** (135,1 mg, 0,5 mmol) i NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon 15 sati mljevenja dobiveno je 110,4 mg crvenog praškastog produkta u iskorištenju od 72 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L8Cl-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 83 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-*H*), 8,03-7,95 (m, 3H, Ar-*H*), 7,87 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2,99 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 155,98, 153,89, 148,44, 147,14, 127,20, 125,05, 125,02, 124,84, 123,31, 119,08, 43,39.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2^+$ 305,0805; nađeno 305,0790.

3.2.15.4. Sinteza 2,6-diklor-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (**L8Cl-IV**)

Spoj **L8Cl-IV** sintetiziran je kao sporedni produkt prema općem postupku iz 4'-(dimetilamino)-4-nitroazobenzena **L8** (135,1 mg, 0,5 mmol) i NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon 15 sati mljevenja dobiveno je 13,5 mg crvenog praškastog produkta u iskorištenju od 8 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L8Cl-IV** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 16 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,36 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,90-7,87 (m, 2H, Ar-*H*), 3,01 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 155,42, 149,93, 148,95, 148,25, 134,46, 124,88, 124,55, 123,64, 42,77.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ 339,0416; nađeno 339,0429.

3.2.15.5. Sinteza 1-(3-brom-4-metoksifenil)-2-fenildiazena (**L5Br-III**)

Spoj **L5Br-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-metoksiazobenzena **L5** (106,1 mg, 0,5 mmol) i NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon 15 sati mljevenja dobiveno je 130,8 mg narančastog praškastog produkta u iskorištenju od 90 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L5Br-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 96 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁵

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 158,10, 152,59, 147,24, 130,99, 129,23, 126,29, 125,90, 122,88, 111,48, 56,70.

3.2.15.6. Sinteza 2-brom-4-(fenildiazenil)anilina (**L6Br-III**)

Spoj **L6Br-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-aminoazobenzena **L6** (98,6 mg, 0,5 mmol) i NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 74,3 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 54 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L6Br-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 72 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,85 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,79 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-*H*), 4,48 (s, 1H, NH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 152,71, 146,75, 145,64, 130,37, 129,14, 127,03, 125,08, 122,51, 114,89, 109,31.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_3^+$ 276,0136; nađeno 276,0136.

3.2.15.7. Sinteza 2-brom-*N,N*-dimetil-4-(fenildiazenil)anilina (**L7Br-III**)

Spoj **L7Br-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-dimetilaminoazobenzena **L7** (112,6 mg, 0,5 mmol) i NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 102,2 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 67 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L7Br-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 79 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,91-7,85 (m, 3H, Ar-*H*), 7,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2,92 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 154,24, 152,71, 148,17, 130,89, 129,21, 127,55, 124,61, 122,86, 119,85, 118,43, 44,06.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_3^+$ 304,0449; nađeno 304,0448.

3.2.15.8. Sinteza 2-brom-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilina (**L8Br-III**)

Spoj **L8Br-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4'-(dimetilamino)-4-nitroazobenzena **L8** (135,1 mg, 0,5 mmol) i NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon sedam sati mljevenja dobiveno je 65,2 mg tamnoljubičastog praškastog produkta u iskorištenju od 37 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L8Br-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 53 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,35 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar-*H*), 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 2,97 (s, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 155,91, 155,42, 148,50, 147,63, 128,33, 125,53, 124,85, 123,35, 119,62, 117,60, 43,85.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}_2^+$ 349,0300; nađeno 349,0313.

3.2.15.9. Sinteza 2-jod-4-(fenildiazenil)anilina (**L6I-III**)

Spoj **L6I-III** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-aminoazobenzena **L6** (98,6 mg, 0,5 mmol) i NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 34,4 mg smeđeg praškastog produkta u iskorištenju od 21 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L6I-III** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 30 %.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ/ppm : 8,31 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,91-7,76 (m, 3H, Ar-*H*), 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-*H*), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-*H*), 4,29 (s, 1H, NH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ/ppm : 152,75, 149,36, 146,00, 133,84, 130,37, 129,16, 125,70, 122,62, 113,85, 83,66.

HRMS (MALDI TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$: Izračunano za $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{IN}_3^+$ 323,9998; nađeno 324,0014.

3.2.15.10. Sinteza 1-((metil(4-(fenildiazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-diona (L7-V)

Spoj **L7-V** sintetiziran je prema općem postupku iz 4-dimetilaminoazobenzena **L7** (112,6 mg, 0,5 mmol) i NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 46,3 mg tamnonarančastog praškastog produkta u iskorištenju od 29 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L7-V** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 39 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, Ar-*H*), 5,17 (s, 2H, CH₂), 3,26 (s, 3H, CH₃), 2,72 (s, 4H, succ CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 177,51, 153,12, 149,67, 145,18, 129,93, 129,08, 124,84, 122,48, 112,93, 56,74, 40,13, 28,31.

HRMS (MALDI TOF) m/z : [M+H]⁺: Izračunano za C₁₈H₁₉N₄O₂⁺ 323,1508; nađeno 323,1515.

3.2.15.11. Sinteza 1-((metil(4-((4-nitrofenil)diazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-diona (L8-V)

Spoj **L8-V** sintetiziran je prema općem postupku iz 4'-(dimetilamino)-4-nitroazobenzena **L8** (135,1 mg, 0,5 mmol) i NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol) uz dodatak silikagela (250 mg). Nakon pet sati mljevenja dobiveno je 57,4 mg tamnonarančastog praškastog produkta u iskorištenju od 31 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L8-V** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 38 %.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-*H*), 8,0-7,89 (m, 4H, Ar-*H*), 7,12 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, Ar-*H*), 5,21 (s, 2H, CH₂), 3,31 (s, 3H, CH₃), 2,75 (s, 4H, succ CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 177,50, 156,55, 150,92, 147,86, 145,17, 125,81, 124,80, 122,97, 112,96, 56,52, 40,21, 28,35.

HRMS (MALDI TOF) m/z : [M+H]⁺: Izračunano za C₁₈H₁₈N₅O₄⁺ 368,1359; nađeno 368,1351.

3.2.16. ^1H NMR kompeticijski eksperimenti

3.2.16.1. ^1H NMR kompeticijski eksperimenti halogeniranja azobenzena **L1-L4**

Azobenzen **L1** (0,75 mmol), 4-halogenirani azobenzen **L2-L4** (0,75 mmol), NXS (X = Br ili I, 0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,025 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C pet sati, tj. dok nije opažena potpuna potrošnja NXS-a. Omjer produkata izračunan je analizom ^1H NMR spektara sirove reakcijske smjese.

3.2.16.2. ^1H NMR kompeticijski eksperimenti halogeniranja azobenzena **L5-L8**

Azobenzen **A** (0,75 mmol), azobenzen **B** (0,75 mmol), NXS (X = Cl, Br ili I, 0,5 mmol) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C dok nije opažena potpuna potrošnja NXS-a. Omjer produkata izračunan je analizom ^1H NMR spektara sirove reakcijske smjese.

3.2.17. Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje **L9**

Opći postupak regioselektivnog mehanokemijskog halogeniranja **L9**

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), NXS (X = Cl ili Br, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (0,025 mmol) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C pet sati u slučaju NCS-a i jedan sat u slučaju NBS-a. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

Prilikom određivanja NMR iskorištenja sirova reakcijska smjesa suspendirana je u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.17.1. Sinteza 10-klorbenzo[*h*]kinolina (**L9Cl**)

Spoj **L9Cl** sintetiziran je prema općem postupku iz benzo[*h*]kinolina (89,6 mg, 0,5 mmol), NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol) i Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol) uz dodatak silikagela (120 mg). Nakon pet sati mljevenja dobiveno je 96,4 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 90 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L9Cl** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 94 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁵²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 9,12 (dd, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60–7,53 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 147,69, 146,54, 136,39, 135,72, 132,42, 131,60, 128,20, 127,76, 127,67, 127,62, 127,61, 126,70, 121,78.

3.2.17.2. Sinteza 10-brombenzo[*h*]kinolina (**L9Br**)

Spoj **L9Br** sintetiziran je prema općem postupku iz benzo[*h*]kinolina (89,6 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol) i Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol) uz dodatak silikagela (120 mg). Nakon jednog sata mljevenja dobiveno je 121,6 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 94 %. Iskorištenje izračunano usporedbom intenziteta signala **L9Br** u NMR spektru obrađene reakcijske smjese sa intenzitetom signala standarda iznosi 97 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁵²

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ /ppm: 9,12 (dd, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,8$ Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ /ppm: 147,10, 146,07, 136,34, 135,69, 135,57, 128,46, 128,20, 128,0, 127,43, 126,62, 121,95, 119,56.

3.2.18. Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s Pd(OAc)₂

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (117,9 mg, 0,525 mmol), tekući aditiv (15 μ L, ako je korišten), kruti aditiv (0,55 mmol, ako je korišten) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23 \pm 2 °C prema reakcijskim uvjetima opisanim u tablici 7. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.19. Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s PdCl₂

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), PdCl₂ (186,2 mg, 1,05 mmol), tekući aditiv (15 µL DMF-a, H₂O, MeCN ili AcOH, ako je korišten), kruti aditiv (0,55 mmol NaOAc, NaOH ili NaBF₄, ako je korišten) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C prema reakcijskim uvjetima opisanim u tablici 8. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem fumarne kiseline kao unutarnjeg standarda.

3.2.20. Mehanokemijska sinteza [Pd(μ-OAc)(C₁₃H₈N)]₂ (**19-III**)

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (117,9 mg, 0,525 mmol), DMF (15 µL) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C tri sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL kloroforma, profiltrirana uz vakuum i isprana kloroformom. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana destiliranom vodom tri puta. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. Nakon izolacije dobiveno je 160,8 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 93 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁸

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 7,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 182,34, 152,97, 148,66, 148,59, 139,81, 135,13, 132,27, 128,76, 127,69, 127,50, 124,79, 122,75, 121,94, 119,63, 25,06.

3.2.21. Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-Cl)(C_{13}H_8N)]_2$ (**I9-V**)

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), PdCl₂ (186,2 mg, 1,05 mmol), NaOAc (41,0 mg, 0,5 mmol), H₂O (15 μL) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C jedan sat. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, suspendirana u 10 mL acetonitrila, profiltrirana uz vakuum i isprana acetonitriplom. Matičnica je prikupljena i otapalo je upareno. Sirovi produkt suspendiran je u 20 mL destilirane vode, profiltriran uz vakuum i ispran redom destiliranom vodom, metanolom, kloroformom te ponovno metanolom i osušen uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 118,6 mg žutog praškastog produkta u iskorištenju od 74 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰²

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ/ppm: 9,47 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,80-8,60 (br), 8,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,91-7,78 (m, 3H), 7,78-7,70 (br), 7,69-7,60 (br), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,30 (br).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 153,11, 151,48, 149,77, 147,17, 140,85, 139,06, 133,62, 129,97, 128,71, 128,59, 126,62, 124,30, 123,66, 122,13.

3.2.22. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje **L9** uz **I9-III** kao katalizator

Benzo[*h*]kinolin (89,6 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), **I9-III** (8,6 mg, 0,0125 mmol) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C jedan sat.

Prilikom određivanja NMR iskorištenja sirova reakcijska smjesa suspendirana je u 10 mL diklormetana i profiltrirana kroz tanki sloj celita. Matičnica je prikupljena i ekstrahirana sa zasićenom vodenom otopinom NaHCO₃, destiliranom vodom i zasićenom vodenom otopinom NaCl. Organski sloj je prikupljen, osušen iznad bezvodnog Na₂SO₄, potom profiltriran te je otapalo upareno. NMR iskorištenje izračunano je korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

3.2.23. *Ex situ* NMR praćenje mehanokemijske reakcije **I9-III** s NBS-om

Paladocikl **I9-III** (137,5 mg, 0,2 mmol), NBS (85,4 mg, 0,48 mmol) i silikagel (170 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C. Reakcijska smjesa je uzorkovana u određenim vremenskim intervalima te je odmah snimljen ¹H NMR spektar sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.24. Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje **L10**

Opći postupak regioselektivnog mehanokemijskog halogeniranja **L10**

Acetanilid (67,6 mg, 0,5 mmol), NXS (X = Cl, Br ili I, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (190,2 mg, 1,00 mmol) i silikagel (400 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C dva sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

3.2.24.1. Sinteza *N*-(2-klorfenil)acetamida (**L10Cl**)

Spoj **L10Cl** sintetiziran je prema općem postupku iz acetanilida (67,6 mg, 0,5 mmol), NCS-a (80,1 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol) i TsOH×H₂O (190,2 mg, 1,00 mmol) uz dodatak silikagela (400 mg). Nakon dva sata mljevenja dobiveno je 63,0 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 74 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.⁴⁸

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 168,40, 134,67, 129,04, 127,75, 124,72, 121,86, 24,87.

3.2.24.2. Sinteza *N*-(2-bromfenil)acetamida (**L10Br**)

Spoj **L10Br** sintetiziran je prema općem postupku iz acetanilida (67,6 mg, 0,5 mmol), NBS-a (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol) i TsOH×H₂O (190,2 mg, 1,00 mmol) uz dodatak silikagela (400 mg). Nakon dva sata mljevenja dobiveno je 80,5 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 75 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰³

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 168,33, 135,78, 132,28, 128,43, 125,27, 122,14, 113,40, 24,90.

3.2.24.3. Sinteza *N*-(2-jodfenil)acetamida (**L10I**)

Spoj **L10I** sintetiziran je prema općem postupku iz acetanilida (67,6 mg, 0,5 mmol), NIS-a (135,0 mg, 0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol) i TsOH×H₂O (190,2 mg, 1,00 mmol) uz dodatak silikagela (400 mg). Nakon dva sata mljevenja dobiveno je 100,6 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 75 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰⁴

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ/ppm: 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ/ppm: 168,38, 138,88, 138,33, 129,35, 126,14, 122,35, 90,24, 24,91.

3.2.25. Sinteza [Pd(μ-OTs)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-II**)

3.2.25.1. Otopinska sinteza [Pd(μ-OTs)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-II**)

I10-II sintetiziran je prema prilagođenom literaturnom postupku.¹⁰⁵ Acetanilid (540 mg, 4,00 mmol), Pd(OAc)₂ (885 mg, 3,94 mmol) i TsOH×H₂O (764 mg, 4,02 mmol) otopljeni su u 20 mL dioksana. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi jedan sat prilikom čega dolazi do nastanka žutog taloga. Suspenzija je prebačena u dvije Falcon epruvete volumena 50 mL i centrifugirana 10 minuta pri 3000 rpm. Supernatant je odekantiran, a talog u svakoj Falcon epruveti suspendiran u 15 mL dietil-etera. Suspenzija je centrifugirana 10 minuta pri 3000 rpm, potom je supernatant odekantiran, a talog u svakoj Falcon epruveti suspendiran u 15 mL dietil-etera te je postupak ponovljen još tri puta. Isprani talog profiltriran je uz vakuum, ispran eterom te osušen na zraku. Nakon izolacije dobiveno je 1,48 g žutozelenog praškastog produkta u iskorištenju od 90 %. Karakterizacija je u skladu s literaturnim podacima.¹⁰⁵

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ/ppm: 12,04 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,8 Hz), 7,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ/ppm: 168,45, 145,36, 137,86, 134,35, 131,68, 128,04, 126,49, 125,49, 124,80, 120,56, 117,48, 21,07, 20,78.

3.2.25.2. Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-OTs)(C_8H_8NO)]_2$ (**II0-II**)

Acetanilid (54,1 mg, 0,40 mmol), $Pd(OAc)_2$ (94,3 mg, 0,42 mmol), $TsOH \times H_2O$ (79,9 mg, 0,42 mmol) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm^3 uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od $23 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ tri sata. Analizom ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese moguće je zaključiti da tijekom reakcije dolazi do potpune konverzije acetanilida u $[Pd(\mu-OTs)(C_8H_8NO)]_2$, ali je navedeni kompleks teško izolirati iz reakcijske smjese zbog slabe topljivosti u većini organskih otapala.

3.2.25.3. Mehanokemijska sinteza $[Pd(\mu-Cl)(C_8H_8NO)]_2$ (**II0-V**)

$[Pd(\mu-OTs)(C_8H_8NO)]_2$ (**II0-II**) (164,7 mg, 0,2 mmol) i LiCl (169,6 mg, 4,0 mmol) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm^3 uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od $23 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ devet sati. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice i suspendirana u 10 mL destilirane vode. Potom je profiltrirana uz vakuum, isprana destiliranom vodom te osušena uz vakuum. Nakon izolacije dobiveno je 78,2 mg žutozelenog praškastog produkta u iskorištenju od 71 %.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ/ppm : 11,44 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,04 (t, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,96-6,73 (m, 2H), 2,27 (s, 1H).

3.2.26. Regioselektivno mehanokemijsko kloriranje **L10** uz **I10-II** kao katalizator

Acetanilid (67,6 mg, 0,5 mmol), NCS (80,1 mg, 0,6 mmol), **I10-II** (10,3 mg, 0,0125 mmol), TsOH×H₂O (190,2 mg, 1,00 mmol) i silikagel (400 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C dva sata. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 19:1.

3.2.27. Ex situ NMR praćenje mehanokemijske reakcije **I10-II** s NCS-om

Paladocikl **I10-II** (164,7 mg, 0,2 mmol), NCS (64,1 mg, 0,48 mmol) i silikagel (150 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C. Reakcijska smjesa je uzorkovana u određenim vremenskim intervalima te je odmah snimljen ¹H NMR spektar sirovih reakcijskih smjesa.

3.2.28. Istraživanje kinetičkog izotopnog efekta

3.2.28.1. Deuteriranje cisteina (Cys-d₄)

Cistein (4,22 g, 34,8 mmol) je otopljen uz zagrijavanje u 22,5 mL D₂O. Reakcijska smjesa je refluksirana jedan sat, potom ohlađena na sobnu temperaturu te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Bijeli kruti produkt zatim je otopljen u 22,5 mL D₂O te je postupak ponovljen još dva puta. Nakon izolacije dobiveno je 4,20 g bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 96 %. Deuteriranost uzorka potvrđena je usporedbom infracrvenih i Ramanovih spektara uzorka sa spektrima nedeuteriranog cisteina.

3.2.28.2. Mehanokemijska sinteza C-10 deuteriranog benzo[h]kinolina

[Pd(μ -Cl)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-V**) (128,0 mg, 0,2 mmol) i cistein-*d*₄ (200,3 mg, 1,6 mmol) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od cirkonijevog(IV) dioksida promjera 10 mm i mase 3,5 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C 24 sata. U reakcijsku smjesu potom je dodano 150 mg silikagela te je mljevenje nastavljeno još pet minuta. Sirovi narančasti praškasti produkt je sastrugan iz reakcijske posudice te je pročišćen kromatografijom na kratkom stupcu silikagela uz kloroform kao eluens. Nakon izolacije dobiveno je 45,1 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 63 %. Deuteriranost uzorka određena je pomoću ¹H NMR spektroskopije usporedbom integrala signala spektra izoliranog produkta sa spektrom nedeuteriranog benzo[h]kinolina te iznosi 69 %.

3.2.28.3. Mehanokemijska sinteza C-2 deuteriranog acetanilida

[Pd(μ -Cl)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-V**) (164,7 mg, 0,2 mmol) i cistein-*d*₄ (200,3 mg, 1,6 mmol) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od cirkonijevog(IV) dioksida promjera 10 mm i mase 3,5 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C 24 sata. U reakcijsku smjesu potom je dodano 150 mg silikagela te je mljevenje nastavljeno još pet minuta. Sirovi narančasti praškasti produkt je sastrugan iz reakcijske posudice te je pročišćen kromatografijom na kratkom stupcu silikagela uz kloroform kao eluens. Nakon izolacije dobiveno je 41,0 mg bijelog praškastog produkta u iskorištenju od 75 %. Deuteriranost uzorka određena je pomoću ¹H NMR spektroskopije usporedbom integrala signala spektra izoliranog produkta sa spektrom nedeuteriranog acetanilida te iznosi 61 %.

3.2.28.4. Mehanokemijski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – benzo[h]kinolin

C-10 deuterirani benzo[h]kinolin (44,98 mg, deuteriranost 69 %, 0,25 mmol C-10 deuteriranog benzo[h]kinolina i 0,0775 mmol benzo[h]kinolina), benzo[h]kinolin (30,92 mg, 0,1725 mmol), NCS (40,06 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (2,81 mg, 0,0125 mmol) i silikagel (120 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C 30 minuta. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 29:1. Vrijednost KIE određena je analizom ¹H NMR spektra neizreagiranih reaktanata.

3.2.28.5. Otopinski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – benzo[h]kinolin

C-10 deuterirani benzo[h]kinolin (44,98 mg, deuteriranost 69 %, 0,25 mmol C-10 deuteriranog benzo[h]kinolina i 0,0775 mmol benzo[h]kinolina), benzo[h]kinolin (30,92 mg, 0,1725 mmol), NCS (40,06 mg, 0,3 mmol) i Pd(OAc)₂ (2,81 mg, 0,0125 mmol) otopljeni su u 2,5 mL MeCN. Reakcijska smjesa je refluksirana osam sati, potom ohlađena na sobnu temperaturu te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 29:1. Vrijednost KIE određena je analizom ¹H NMR spektra neizreagiranih reaktanata.

3.2.28.6. Mehanokemijski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – acetanilid

C-2 deuterirani acetanilid (47,22 mg, deuteriranost 61 %, 0,25 mmol C-2 deuteriranog acetanilida i 0,0975 mmol acetanilida), acetanilid (20,61 mg, 0,1525 mmol), NCS (40,06 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (2,81 mg, 0,0125 mmol), TsOH×H₂O (95,11 mg, 0,5 mmol) i silikagel (250 mg) stavljeni su u reakcijsku posudicu izrađenu od polimetilmetakrilata (PMMA) volumena 14 cm³ uz jednu kuglicu od volframovog karbida ojačanu niklom promjera 7 mm i mase 3,9 g. Reakcijska posudica stavljena je na vibracijski mlin te je reakcijska smjesa mljevena pri frekvenciji od 30 Hz i pri sobnoj temperaturi od 23±2 °C 15 minuta. Reakcijska smjesa je sastrugana iz reakcijske posudice, a sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 29:1. Vrijednost KIE određena je analizom ¹H NMR spektra neizreagiranih reaktanata.

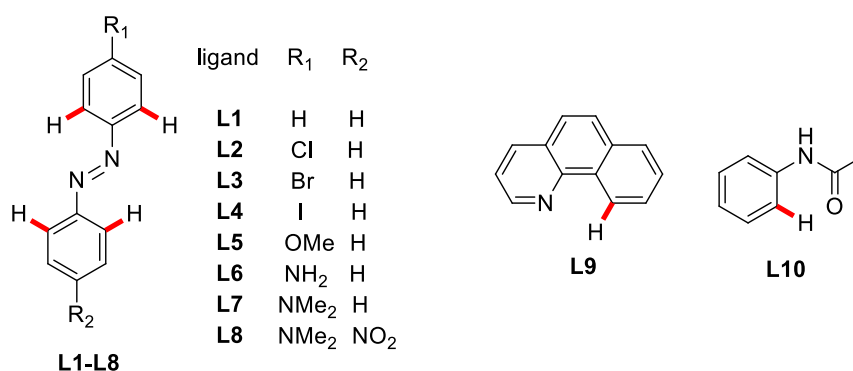
3.2.28.7. Otopinski intermolekulski kompeticijski KIE eksperiment – acetanilid

C-2 deuterirani acetanilid (47,22 mg, deuteriranost 61 %, 0,25 mmol C-2 deuteriranog acetanilida i 0,0975 mmol acetanilida), acetanilid (20,61 mg, 0,1525 mmol), NCS (40,06 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (2,81 mg, 0,0125 mmol) i TsOH×H₂O (95,11 mg, 0,5 mmol) suspendirani su u 2,5 mL toluena. Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 15 minuta, potom je miješanje zaustavljeno te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz sustav otapala heksan:etil-acetat = 29:1. Vrijednost KIE određena je analizom ¹H NMR spektra neizreagiranih reaktanata.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

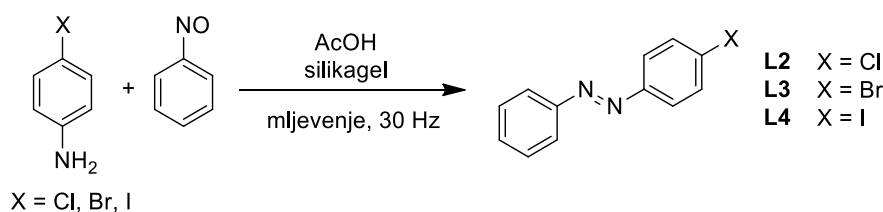
4.1. Uvod

Mehanokemijska aktivacija veze C–H i halogeniranje provedeni u okviru ove doktorske disertacije istraženi su na spojevima prikazanim na slici 34.



Slika 34. Struktura spojeva na kojima su provedena istraživanja mehanokemijske aktivacije veze C–H i halogeniranja.

Spojevi **L2-L4** pripremljeni su LAG reakcijom odgovarajućeg 4-halogeniranog anilina i nitrobenzena uz dodatak octene kiseline u iskorištenjima od 56 do 68 % (slika 35). Kao jedini nusprodukti provedenih reakcija identificirani su odgovarajući azoksibenzeni.



Slika 35. Mehanokemijska sinteza **L2-L4**.

Ispitano je regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje veze C–H istraživanih spojeva u prisustvu različitih katalizatora Pd(II) te *N*-halogensukcinimida kao izvora halogenog atoma. Reakcije su praćene raznim tehnikama *in situ* i/ili *ex situ*, ovisno o spektralnim karakteristikama

reakcijskog sustava, kako bi se dobio uvid u mehanizam tih reakcija u čvrstom stanju. Utvrđen je presudan utjecaj krutih i tekućih aditiva na ishod promatranih reakcija te su identificirani paladocikli kao međuprodukti u tim reakcijama.

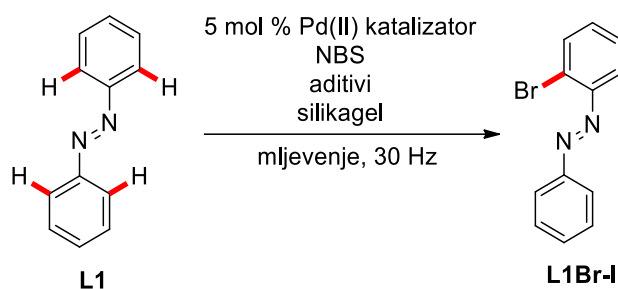
S obzirom na različitu reaktivnost istraživanih liganada, rezultati i rasprava bit će prikazani u četiri zasebna dijela. U prvom dijelu raspravit će se reaktivnost azobenzena i njegovih 4-halogeniranih derivata (**L1-L4**), u drugom dijelu reaktivnost ostalih istraživanih derivata azobenzena (**L5-L8**) te u zasebnim poglavljima reaktivnost benzo[*h*]kinolina (**L9**) i acetanilida (**L10**).

Uz ove supstrate, istražene su reakcije halogeniranja drugih supstrata koji sadrže jake (N- i S-) i slabe (O-) koordinirajuće skupine (2-fenilkinolin, fenil-(piridin-2-il)-metanon, *N*-feniltiobenzamid, benzil-metil-sulfid, *N*-metilbenzilamin, 2-metilbenzojeva kiselina i 4-metilbenzojeva kiselina), no halogenirani produkti nisu opaženi u tim reakcijama.

4.2. Azobenzen i njegovi 4-halogenirani derivati

4.2.1. Optimizacija mehanokemijskog bromiranja **L1**

Za optimizaciju uvjeta mehanokemijskog halogeniranja azobenzena (**L1**) i njegovih 4-halogeniranih derivata (**L2-L4**) odabrana je reakcija bromiranja **L1** NBS-om (slika 36, tablica 1).



Slika 36. Shema optimizacije uvjeta mehanokemijskog halogeniranja **L1** NBS-om uz katalizator Pd(II).

Reakcija bez prisustva katalizatora Pd(II) rezultirala je izolacijom početnog supstrata **L1** (tablica 1, unos 1) nakon čega su istražene reakcije **L1** s NBS-om uz 5 mol % nekoliko različitih katalizatora Pd(II), Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdCl₂(MeCN)₂ i Pd(MeCN)₄(BF₄)₂. Očekivani *orto*-bromirani produkt **L1Br-I** nije opažen ili je dobiven u vrlo niskom iskorištenju (tablica 1, unosi 2-5).

Budući da se pokazalo da je prisutnost različitih Brønstedovih kiselina nužna u mnogim paladijem kataliziranim reakcijama funkcionalizacije veze C–H u otopini,^{45,106–108} istražen je utjecaj *p*-toluensulfonske kiseline (TsOH×H₂O), amidosulfonske kiseline (ASA), sulfanilne kiseline (SA) i kamforsulfonske kiseline (CSA) na bromiranje **L1** u čvrstom stanju (tablica 1, unosi 6-9). Uočeno je da dodatak od 0,5 ekvivalenata kiselina povećava prinos reakcije od 31 do 39 % u slučaju amidosulfonske i sulfanilne kiseline te čak 59 % u slučaju *p*-toluensulfonske i kamforsulfonske kiseline. Od tih dviju kiselina, TsOH×H₂O izabrana je za nastavak daljnje optimizacije reakcijskih uvjeta. Povećanje količine TsOH×H₂O na jedan ekvivalent ili njeno smanjivanje na 0,25 ekvivalenata rezultiralo je nižim iskorištenjima reakcije (tablica 1, unosi 10 i 11).

Tablica 1. Optimizacija uvjeta mehanokemijskog halogeniranja **L1** NBS-om.^a

| unos | katalizator Pd(II) | kruti aditiv | tekući aditiv | <i>t</i> / h | η / % ^b |
|-----------|---|------------------------------------|------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | - | - | - | 2 | 0 |
| 2 | Pd(OAc) ₂ | - | - | 2 | 4 |
| 3 | PdCl ₂ | - | - | 2 | 0 |
| 4 | PdCl ₂ (MeCN) ₄ | - | - | 2 | 0 |
| 5 | Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ | - | - | 2 | 4 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | - | 2 | 59 |
| 7 | Pd(OAc) ₂ | ASA | - | 2 | 31 |
| 8 | Pd(OAc) ₂ | SA | - | 2 | 33 |
| 9 | Pd(OAc) ₂ | CSA | - | 2 | 59 |
| 10 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O ^c | - | 2 | 46 |
| 11 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O ^d | - | 2 | 49 |
| 12 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 2 | 68 |
| 13 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | H ₂ O | 2 | 54 |
| 14 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | AcOH | 2 | 58 |
| 15 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | DMF | 2 | 58 |
| 16 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 3 | 79 |
| 17 | Pd(MeCN) ₄ (BF ₄) ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 3 | 78 |
| 18 | PdCl ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 3 | 23 |
| 19 | PdCl ₂ (MeCN) ₄ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 3 | 20 |
| 20 | Pd(OAc)₂ | TsOH×H₂O | MeCN | 4 | 83 |
| 21 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 6 | 78 |
| 22 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O ^e | MeCN | 4 | 74 |
| 23 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O ^f | MeCN | 4 | 56 |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), katalizator Pd(II) (0,025 mmol), kruti aditiv (0,25 mmol, ako je korišten), tekući aditiv (15 μ L, ako je korišten), SiO₂ (250 mg).

^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

^c TsOH×H₂O (0,5 mmol)

^d TsOH×H₂O (0,125 mmol)

^e Pd(OAc)₂ (0,05 mmol)

^f Pd(OAc)₂ (0,0125 mmol)

Nadalje, istražen je utjecaj dodatka tekućina različitih protičnosti i kiselinso-baznih svojstava na ispitivanu reakciju (tablica 1, unosi 12-15). Istražene su reakcije s dodatkom 15 μL acetonitrila (MeCN), vode, octene kiseline (AcOH) i *N,N*-dimetilformamida (DMF) te je uočen njihov pozitivan utjecaj na nastanak željenog produkta ($\eta = 54\text{-}68\%$), a kao najbolji tekući aditiv pokazao se acetonitril ($\eta = 68\%$).

Nakon što je uočeno da $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ i MeCN pozitivno utječu na željeni ishod reakcije, ponovno su testirani različiti katalizatori Pd(II) uz produljenje vremena reakcije na tri sata (tablica 1, unosi 16-19). To je povoljno utjecalo na reakciju kataliziranu s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ jer je iskorištenje reakcije povećano na 79 %. Usporedivo iskorištenje uočeno je i u reakciji kataliziranoj s $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ ($\eta = 78\%$), ali je za nastavak optimizacije uvjeta odabran $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zbog svoje veće inertnosti u prisutnosti zraka uobičajene vlažnosti u odnosu na $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$. Dodatak $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ i MeCN imao je povoljan utjecaj i na reakcije katalizirane s PdCl_2 ($\eta = 23\%$) i $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_4$ ($\eta = 20\%$), ali je u oba slučaja iskorištenje reakcija znatno niže nego u reakcijama kataliziranim s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Također, u oba slučaja, analizom ^1H NMR spektara uočeno je da dolazi do kompeticijske reakcije u kojoj kao sporedni produkt nastaje *para*-bromazobenzen koji nije zamijećen u prijašnjim reakcijama.

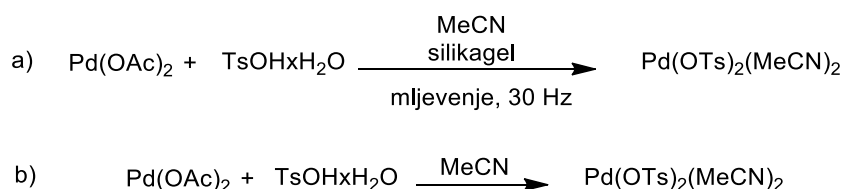
Daljnje produljenje vremena reakcije katalizirane s 5 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ uz dodatak 0,5 ekvivalenata $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ i 15 μL MeCN na četiri sata povećalo je iskorištenje reakcije na 83 % (tablica 1, unos 20). Produljenje vremena reakcije na šest sati pokazalo je negativan utjecaj (tablica 1, unos 21), kao i povećanje količine $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na 10 mol % (tablica 1, unos 22) ili njegovo smanjivanje na 2,5 mol % (tablica 1, unos 23).

Identificirani optimalni reakcijski uvjeti halogeniranja **L1** s 1,2 ekvivalenata NBS-a, 5 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,5 ekvivalenata $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ i 15 μL MeCN su u skladu s uvjetima koji su se pokazali optimalnima u otopini.⁴⁵ U usporedbi s protokolom u acetonitrilu,⁴⁵ reakcijom halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranom s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ u čvrstom stanju značajno se smanjilo vrijeme reakcije (s deset sati na četiri sata) uz usporedivo iskorištenje. Mehanokemijski protokol pokazao se kao ekološki prihvatljivija metoda s E-faktorom¹⁰⁹ više od četiri puta nižim u odnosu na otopinski protokol. E-faktor (ekološki faktor) definiran je kao omjer mase otpada i mase produkta nastalih tijekom kemijske reakcije. On je dio metričkog sustava zelene kemije te služi kao pokazatelj utjecaja kemijskih reakcija i proizvodnih procesa na okoliš. Niži E-faktor ukazuje da je promatrani proces povoljniji za okoliš u odnosu na proces s višim E-faktorom.

4.2.2. Istraživanje mehanizma mehanokemijskog bromiranja **L1**4.2.2.1. Formiranje $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ kao katalizatora

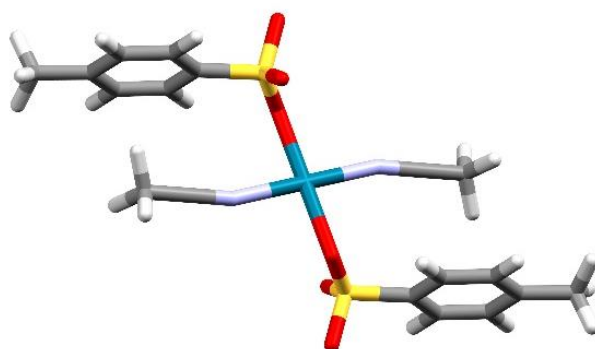
Prilikom optimizacije uvjeta za mehanokemijsko bromiranje **L1** pokazalo se da je dodatak $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ ključan za uspješnu realizaciju tih reakcija. Slični rezultati već su zamijećeni u istraživanjima različitih paladijem kataliziranih reakcija funkcionalizacije veze C–H u otopini,^{45,106–108} te su potaknuli na razmišljanje da je $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ samo pretkatalizator u istraživanoj reakciji, a da je pravi katalizator $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ koji se formira *in situ*.

Kako bi se potvrdila ta hipoteza, pristupilo se sintezi $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$. On je pripremljen LAG reakcijom $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ i MeCN u vibracijskom mlinu uz silikagel kao pomoćno sredstvo za mljevenje (slika 37a). Spoj $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ moguće je dobiti i analognom reakcijom u acetonitrilu (slika 37b).



Slika 37. Shema a) mehanokemijske i b) otopinske sinteze $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$.

Njegova molekulska struktura određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (slika 38) te je pokazano da su atomi kisika iz tosilatnih liganada koordinirani na paladijev(II) atom u *trans* konfiguraciji.



Slika 38. Molekulska struktura $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$.

Kako bi se provjerilo je li Pd(OTs)₂(MeCN)₂ uistinu katalizator u istraživanoj reakciji, provedeni su eksperimenti halogeniranja **L1** NBS-om u optimiziranim reakcijskim uvjetima u prisustvu 5 mol % Pd(OTs)₂(MeCN)₂ umjesto 5 mol % Pd(OAc)₂ kao katalizatora (tablica 2).

Tablica 2. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranje **L1** uz Pd(OTs)₂(MeCN)₂ kao katalizator.^a

| unos | katalizator Pd(II) | kruti aditiv | tekući aditiv | <i>t</i> / h | η / % ^b |
|------|--|-----------------------|---------------|--------------|-------------------------|
| 1 | Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ | - | - | 4 | 67 |
| 2 | Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ | TsOH×H ₂ O | - | 4 | 65 |
| 3 | Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ | - | MeCN | 4 | 46 |
| 4 | Pd(OTs) ₂ (MeCN) ₂ | TsOH×H ₂ O | MeCN | 4 | 78 |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (13,3 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol, ako je korištena), MeCN (15 μL, ako je korišten) i silikagel (250 mg).

^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

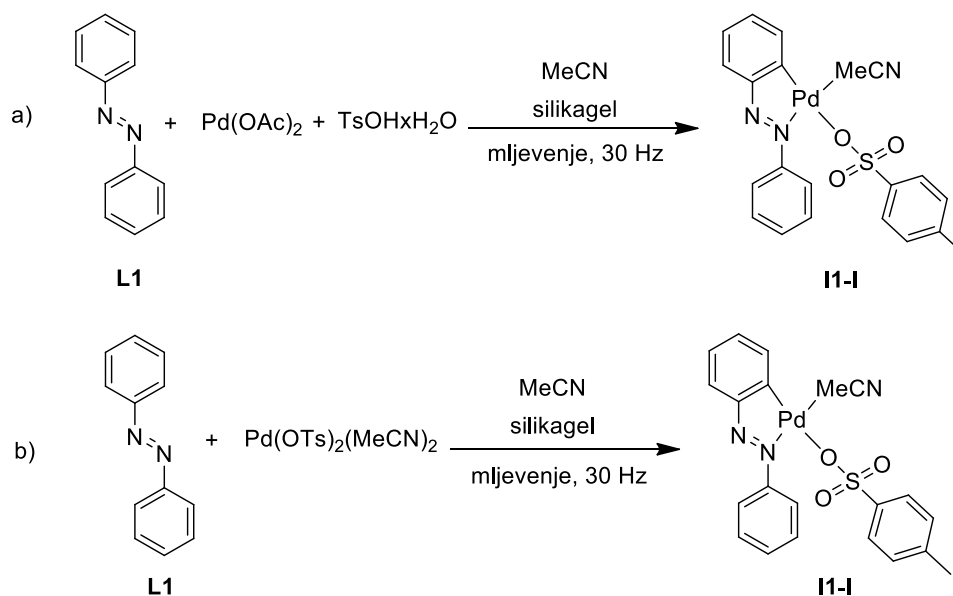
Reakcija gdje je korišten samo Pd(OTs)₂(MeCN)₂ kao katalizator bez TsOH×H₂O i MeCN kao aditiva rezultirala je sa željenim produktom u iskorištenju od 67 % (tablica 2, unos 1) čime je potvrđeno da Pd(OTs)₂(MeCN)₂ služi kao katalizator u mehanokemijskoj reakciji bromiranja **L1** NBS-om. Reakcija uz dodatak TsOH×H₂O rezultirala je usporedivim iskorištenjem od 65 % (tablica 2, unos 2), dok je reakcija gdje je korišten samo MeCN kao tekući aditiv rezultirala nižim iskorištenjem reakcije (tablica 2, unos 3). U reakciji provedenoj u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz Pd(OTs)₂(MeCN)₂ kao katalizator, željeni produkt nastao je u iskorištenju od 78 % (tablica 2, unos 4) što je usporedivo s iskorištenjem iste te reakcije uz Pd(OAc)₂ kao pretkatalizator.

Eksperimentalni rezultati ukazuju da je pravi katalizator ove reakcije Pd(OTs)₂(MeCN)₂ koji se formira *in situ* u optimiziranim reakcijskim uvjetima. Njegova mehanokemijska sinteza u LAG uvjetima iz Pd(OAc)₂, TsOH×H₂O i MeCN dokazuje da je njegov *in situ* nastanak moguć u primijenjenim eksperimentalnim uvjetima.

4.2.2.2. Paladocikli kao međuproducti reakcije

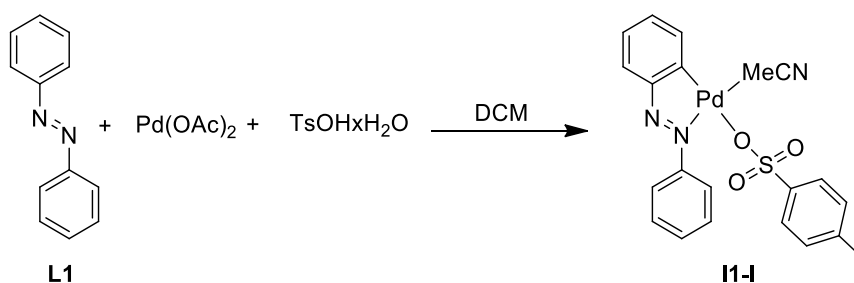
Budući da su paladocikli pretpostavljeni međuproducti u reakcijama funkcionalizacije veze C–H katalizirane paladijem i usmjerene ligandom, pristupilo se sintezi nekoliko potencijalnih paladocikličkih vrsta koje mogu nastati u primijenjenim eksperimentalnim uvjetima.

Najprije su provedene mehanokemijske reakcije azobenzena **L1**, Pd(OAc)₂ i TsOH×H₂O u ekvimolarnim količinama s i bez prisustva acetonitrila. U prvom slučaju izolirana je monomerna vrsta [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (**I1-I**) u iskorištenju od 41 % (slika 39a). Isti paladocikl bilo je moguće sintetizirati i mehanokemijskom reakcijom azobenzena **L1** i Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u iskorištenju od 49 % (slika 39b). Analizom ¹H NMR spektara sirovih reakcijskih smjesa nakon 3 sata mljevenja može se opaziti da je sav azобенzen u potpunosti izreagirao te se preveo u [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)]. U oba slučaja kao pomoćno sredstvo za mljevenje korišten je silikagel te je uočeno da prilikom izolacije produkta dolazi do djelomičnog adsorbiranja produkta na silikagel što smanjuje njegovo izolirano iskorištenje, a slično je već zapaženo i u drugim mehanokemijskim reakcijama.⁸⁶



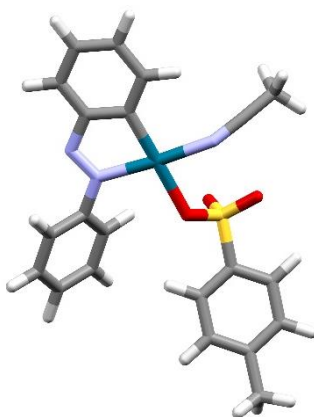
Slika 39. Shema mehanokemijske sinteze [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (**I1-I**) uz a) **L1**, Pd(OAc)₂ i TsOH×H₂O te b) **L1** i Pd(OTs)₂(MeCN)₂ kao reaktante.

Isti produkt moguće je pripremiti otopinskim protokolom gdje se najprije azobenzen **L1** i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ miješaju u DCM-u pri sobnoj temperaturi 10 minuta kako bi se formirao $[\text{Pd}(\mu\text{-OAc})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**II-III**). Dodatkom otopine $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ u reakcijsku smjesu bez izolacije prethodnog produkta, dolazi do supstitucije acetatnih liganada tosilatnima, a nakon otapanja u MeCN i do cijepanja dimerne strukture i formiranja **II-I** (slika 40). Željeni produkt **II-I** izoliran je u iskorištenju od 80 % što je više nego mehanokemijskim postupkom jer je izbjegnuto problem adsorbiranja produkta na silikagel. Iako je i u ovom slučaju analizom ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese po završetku reakcije moguće zaključiti da je sav azobenzen preveden u **II-I**, produkt nije izoliran u kvantitativnom iskorištenju zbog otežanog taloženja produkta iz sirove reakcijske smjese.



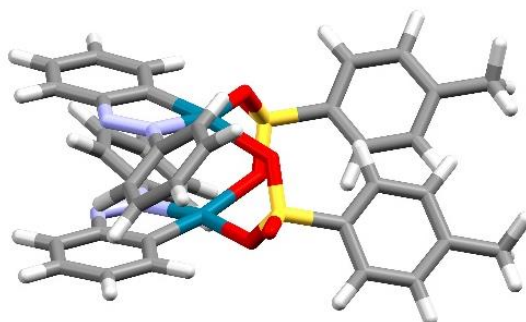
Slika 40. Shema otopinske sinteze $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)(\text{MeCN})]$ (**II-I**).

Paladocikl **II-I** okarakteriziran je spektroskopijom NMR u otopini (slike D162-D166 u dodatku), a njegova struktura u čvrstom stanju određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (slika 41). Paladijev atom u monomernom paladociklu **II-I** koordiniran je dušikovim atomom iz azo skupine i ugljikovim atomom iz fenilne skupine azobenzena, dušikovim atomom iz acetonitrila te kisikovim atomom iz tosilata koji je *trans* konfiguracije u odnosu na vezu Pd–C.



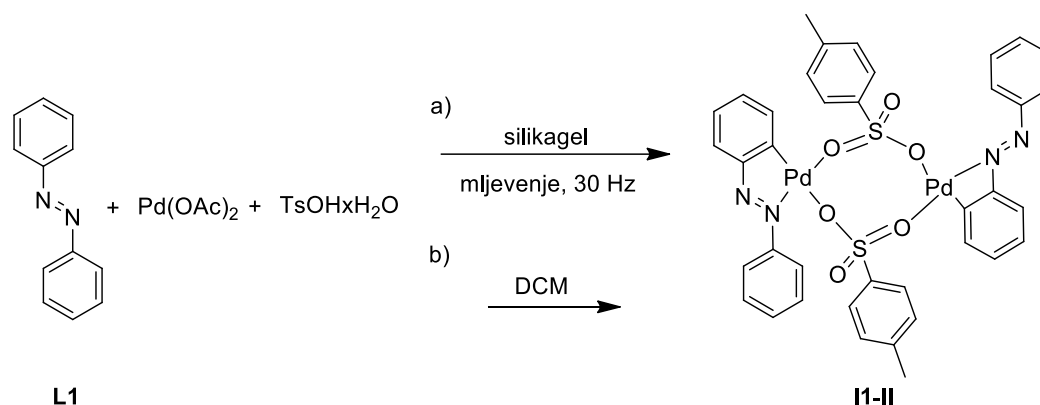
Slika 41. Molekulska struktura $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)(\text{MeCN})]$ (**II-I**).

Mehanokemijskom reakcijom azobenzena **L1**, Pd(OAc)₂ i TsOH×H₂O u ekvimolarnim količinama bez prisustva acetonitrila pripravljena je dimerna vrsta [Pd(μ-OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)]₂ (**II-II**). Njena molekulska struktura također je određena difrakcijom rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (slika 42). Ustanovljeno je da je **II-II** dimer s transoidnom geometrijom u kojoj su dvije monociklopaladirane azobenzenske podjedinice premoštene s dva tosilatna liganda u konformaciji „otvorene knjige“.



Slika 42. Molekulska struktura [Pd(μ-OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)]₂ (**II-II**).

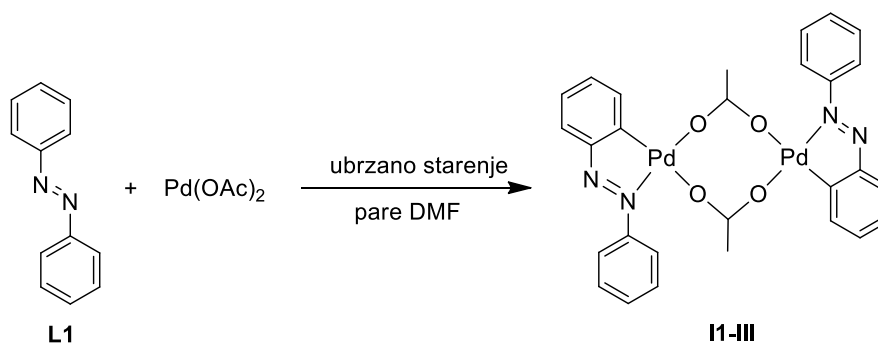
Mehanokemijski postupak rezultirao je izolacijom **II-II** u iskorištenju od 10 % (slika 43a). Isti produkt dobiven je analognom otopinskom reakcijom u iskorištenju od 27 % (slika 43b) koja se od otopinske reakcije za sintezu **II-I** razlikuje samo u načinu obrade reakcijske smjese. Naime, prilikom sinteze **II-I** u zadnjem koraku izolacije sirova reakcijska smjesa se otopi u 5 mL acetonitrila te se zatim željeni produkt **II-I** taloži dodatkom heksana i potom dietil-etera. Prilikom sinteze **II-II** obrada se razlikuje utoliko što se sirova reakcijska smjesa ne otopi u 5 mL acetonitrila, nego u 5 mL DCM, te se potom željeni produkt **II-II** taloži dodatkom heksana. Također, mehanokemijski protokoli za sintezu **II-I** i **II-II** vrlo su slični te se razlikuju samo po prisustvu acetonitrila tijekom same reakcije ili obrade reakcijske smjese po završetku reakcije.



Slika 43. Shema a) mehanokemijske i b) otopinske sinteze $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**II-II**).

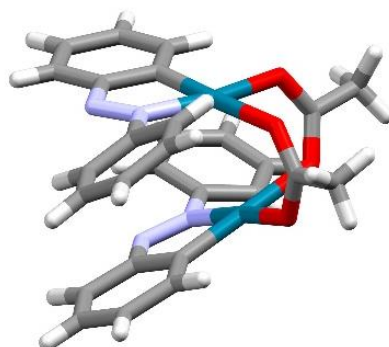
Karakterizacija $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**II-II**) u otopini provedena je spektroskopijom NMR u $\text{DMSO-}d_6$ kao jedinom otapalu u kojem je izolirani spoj dovoljno topljiv (slike D167 i D168 u dodatku). Usporedbom ^1H i ^{13}C NMR spektara **II-I** i **II-II** ustanovljeno je da se oni razlikuju samo u prisustvu jednog signala u oba spektra. U ^1H NMR spektru **II-I** prisutan je signal pri 2,07 ppm, a u ^{13}C NMR spektru signal pri 1,20 ppm koji se pripisuju CH_3 skupini acetonitrila kojim je koordiniran paladijev atom. Uočeno je da prilikom otapanja **II-II** u $\text{DMSO-}d_6$ kao jakom donorskom otapalu dolazi do cijepanja te dimerne vrste u monomernu. Nadalje, nestabilnost dimerne vrste u prisustvu donorskih otapala razlog je činjenici da se u prisustvu MeCN tijekom reakcije ili obrade **II-I** kao produkt izolira monomerna, a ne dimerna vrsta.

Treći potencijalni paladociklički međuprodukt je acetatni dimer $[\text{Pd}(\mu\text{-OAc})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**II-III**) koji je prethodno sintetiziran i okarakteriziran unutar naše grupe.¹⁰⁰ Pripravljen je metodom ubrzanog starenja u pari DMF -a (slika 44).



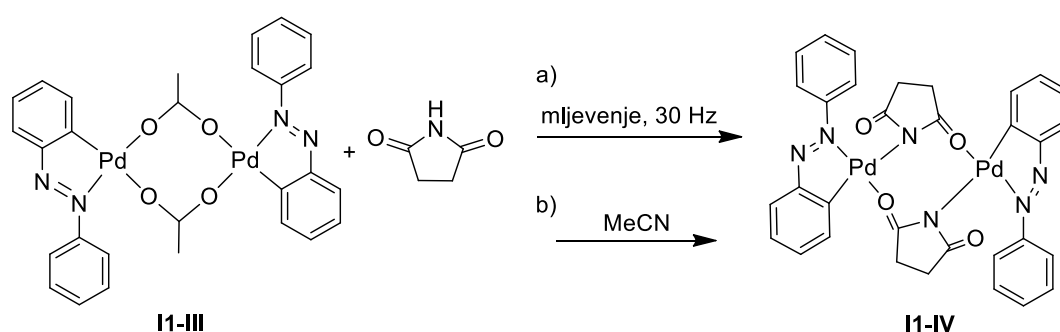
Slika 44. Sinteza $[\text{Pd}(\mu\text{-OAc})(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**II-III**) u čvrstom stanju metodom ubrzanog starenja u pari DMF -a.

Ekvimolarne količine **L1** i Pd(OAc)₂ homogenizirane su blagim mljevenjem u tarioniku. Nakon 72 sata izlaganja reakcijske smjese pari DMF-a izoliran je željeni produkt u iskorištenju od 96 %. U čvrstom stanju **II-III** je dimer u kojem su dvije monociklopaladirane azobenzenske podjedinice premoštene s dva acetatna liganda (slika 45).¹⁰⁰



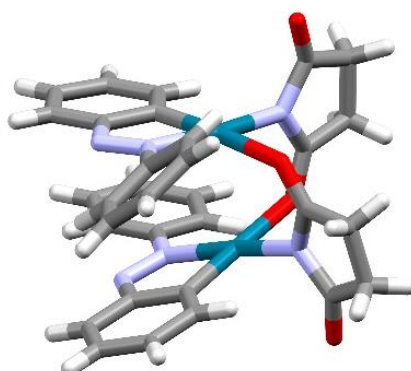
Slika 45. Molekulska struktura [Pd(μ-OAc)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (II-III).¹⁰⁰

Kao još jedan potencijalni paladociklički međuprodukt sintetiziran je [Pd(μ-C₄H₄NO₂)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (II-IV) metodom izmjene liganada u čvrstom stanju prema protokolu nedavno razvijenom unutar naše grupe.¹¹⁰ Mljevenjem [Pd(μ-OAc)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (II-III) sa suviškom sukcinimida dolazi do supstitucije acetatnih liganada sukcinimidatima te je željeni produkt izoliran u iskorištenju od 72 % (slika 46a). Isti produkt moguće je pripremiti otopinskim protokolom u MeCN u iskorištenju od 83 % (slika 46b).



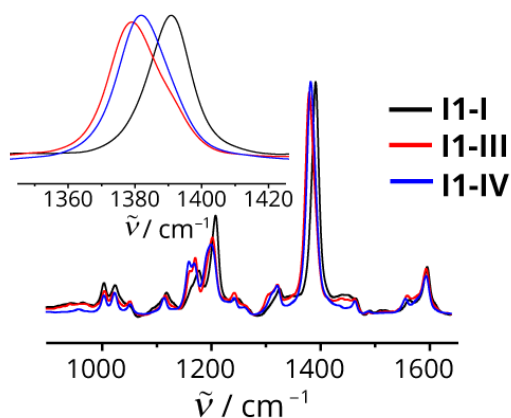
Slika 46. Shema a) mehanokemijske i b) otopinske sinteze [Pd(μ-C₄H₄NO₂)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (II-IV).

Molekulska struktura **I1-IV** određena je pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na jediničnom kristalu, a jedinični kristali priređeni su prekristalizacijom iz smjese otapala metanola i izopropanola (1:1). U čvrstom stanju **I1-IV** je dimer u kojem su dvije monociklopaladirane azobenzenske podjedinice premoštene s dva sukcinimidatna liganda (slika 47). Svaki paladijev atom koordiniran je dušikovim atomom iz azo skupine i ugljikovim atomom iz fenilne skupine azobenzena te dušikovim atomom iz jednog sukcinimidata i kisikovim atomom iz drugog sukcinimidata.



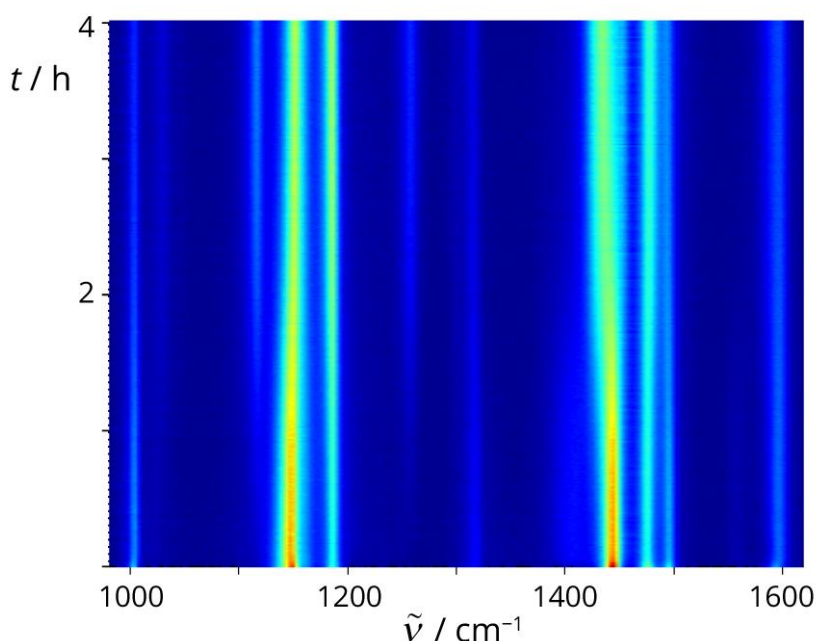
Slika 47. Molekulska struktura $[\text{Pd}(\mu\text{-C}_4\text{H}_4\text{NO}_2)(\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_5)]_2$ (**I1-IV**).

Mehanizam mehanokemijskog bromiranja **L1** istražen je pomoću Ramanove spektroskopije. Najprije su snimljeni *ex situ* Ramanovi spektri sintetiziranih paladocikala **I1-I** – **I1-IV** u čvrstom stanju te je ustanovljeno da se oni međusobno razlikuju u položaju karakterističnih vrpca istezanja veze N=N koja se nalazi u području valnih duljina $1380\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ (slika 48, slike D26-D28 u dodatku). Zbog jake fluorescencije paladocikla **I1-II** nije bilo moguće snimiti njegov Ramanov spektar u čvrstom stanju.



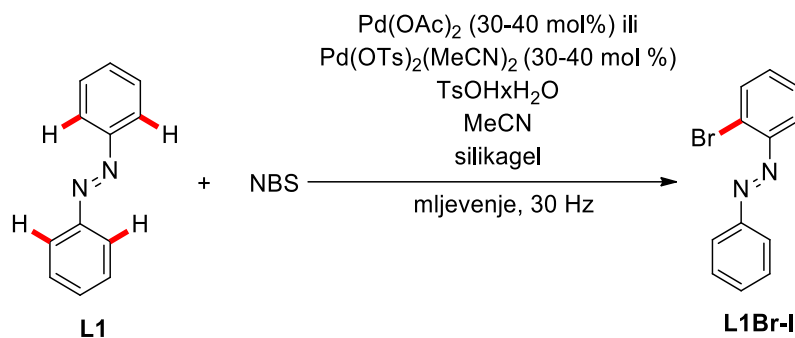
Slika 48. Ramanovi spektri **I1-I**, **I1-III** i **I1-IV** u čvrstom stanju. Umetak: povećani prikaz karakteristične vrpce u području valnih duljina $1380\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$.

Budući da mogući međuprodukti **I1-I** – **I1-IV** imaju različite Ramanove spektre, očekivalo se da će *in situ* Ramanovo praćenje bromiranja **L1** NBS-om otkriti koji se od njih javlja kao međuprodukt u ovoj reakciji. Praćenje reakcije u optimiziranim reakcijskim uvjetima s 5 mol % Pd(OAc)₂ (slika 49) omogućilo je opažanje vrpce koje odgovaraju **L1** (slika D25 u dodatku) na početku reakcije te njihovu transformaciju u vrpce koje odgovaraju produktu **L1Br-I** (slika D29 u dodatku) po završetku reakcije, ali ne i opažanje vrpce koje bi se mogle pripisati međuproduktima. Uz samo 5 mol % Pd(II) katalizatora i uzimajući u obzir reaktivnost sintetiziranih paladocikala kao i niski intenzitet njihovih karakterističnih vrpce u odnosu na karakteristične vrpce **L1** i **L1Br-I**, koncentracija formiranih paladocikličkih međuprodukata u reakcijskom sustavu je preniska za njihovo opažanje u spektrima.



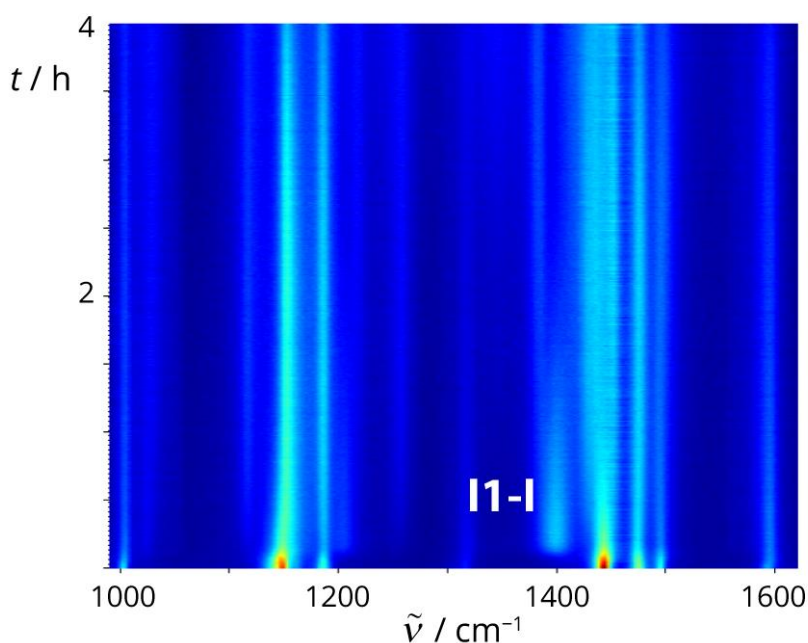
Slika 49. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg).

S ciljem *in situ* opažanja potencijalnih paladijevih vrsta koje bi se mogle okarakterizirati kao međuprodukti, provedene su analogne reakcije s 30 mol % ili 40 mol % Pd(OAc)₂ (slika 50).



Slika 50. Reakcijska shema eksperimenata kojima je *in situ* opažen paladociklički međuprodukt u reakciji bromiranja **L1** NBS-om kataliziranoj Pd(II) spojevima.

In situ Ramanovo praćenje mehanokemijske reakcije bromiranja **L1** u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz povećanje količine Pd(OAc)_2 na 30 mol % ili 40 mol % potvrdilo je da je jedan od međuprodukata u reakciji **I1-I** (slika 51, slika D1 u dodatku).



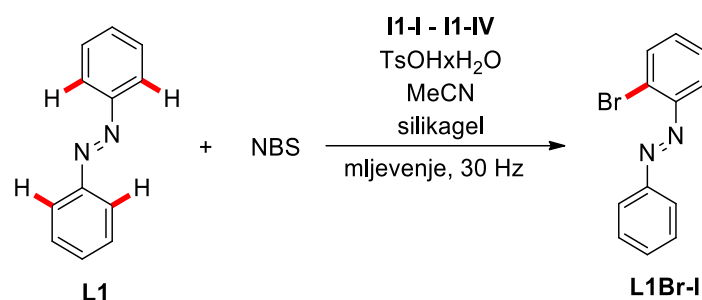
Slika 51. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OAc)_2 (40 mol %, 0,2 mmol), $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO_2 (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I1-I** kao međuprodukta halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranog s Pd(OAc)_2 u čvrstom stanju.

Nakon 15 minuta reakcije opaženo je pojavljivanje vrpce pri 1395 cm^{-1} koja je pripisana karakterističnom istežanju veze N=N paladocikla **II-I**. Ovo je prvi puta da je paladociklički međuprodukt opažen *in situ* tijekom praćenja reakcije halogeniranja u čvrstom stanju. Ramanovim praćenjem bromiranja **L1** utvrđeno je da je prvi korak reakcije nastajanje paladocikla **II-I**, nakon čega slijedi njegova transformacija do *orto*-bromiranog azobenzena **L1Br-I**. Osim karakteristične vrpce paladocikla **II-I**, opažena je i vrpca niskog intenziteta pri 1382 cm^{-1} koja je pripisana vibraciji istežanja veze N=N paladocikla **II-IV** koji može nastati sporednom reakcijom iz sukcinimidata koji se oslobađa tijekom reakcije bromiranja **L1** NBS-om.

Analogna reakcija provedena u uvjetima suhog mljevenja, tj. bez dodatka acetonitrila, također je rezultirala izolacijom željenog produkta **L1Br-I**, što je potvrđeno spektroskopijom NMR. Ramanovo praćenje te reakcije nije bilo moguće zbog vrlo jake fluorescencije reakcijskog sustava što je onemogućilo daljnje istraživanje njenog mehanizma (slika D5 u dodatku). Pretpostavljeno je da je u tim uvjetima međuprodukt reakcije dimerni tosilatni paladocikl **II-II** koji pokazuje vrlo jaku fluorescenciju.

U eksperimentima u kojima je umjesto 30 mol % ili 40 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ korišteno 30 mol % ili 40 mol % $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ u optimiziranim reakcijskim uvjetima također je opažena karakteristična vrpca pri 1395 cm^{-1} pripisana paladociklu **II-I** (slike D2 i D3 u dodatku). Nadalje, istu vrpcu bilo je moguće opaziti i u eksperimentu gdje je korišteno 30 mol % $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ u optimiziranim reakcijskim uvjetima, ali bez dodatka MeCN (slika D4 u dodatku). Iz svega navedenog može se zaključiti da je preferirani mehanistički put istraživane reakcije u optimiziranim LAG reakcijskim uvjetima s $15\text{ }\mu\text{L}$ MeCN onaj koji uključuje tosilatni monomerni paladocikl **II-I**. U uvjetima u kojima nema MeCN u reakcijskom sustavu, preferirani mehanistički put je onaj koji uključuje tosilatni dimerni paladocikl **II-II**.

Kako bi se potvrdilo da svi izolirani paladocikli mogu biti uključeni u katalitički ciklus bromiranja **L1**, provedeni su eksperimenti u kojima su se oni koristili kao katalizatori u optimiziranim reakcijskim uvjetima umjesto $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (slika 52).



Slika 52. Mehanokemijsko halogeniranje **L1** NBS-om u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz **II-I – II-IV** kao katalizatore.

Reakcije su provedene s 5 mol % monomernog **II-I** kao katalizatora ili 2,5 mol % dimernih **II-II – II-IV** kao katalizatora. Uočeno je da su svi testirani paladocikli učinkoviti katalizatori u reakciji bromiranja **L1** (tablica 3, unosi 1-5). U optimiziranim LAG reakcijskim uvjetima uz 15 μL MeCN u svim reakcijama je sintetiziran *orto*-bromirani azobenzen **L1Br-I** kao produkt u iskorištenju usporedivom s onim u optimiziranim reakcijskim uvjetima (tablica 3, unos 4). U reakciji **II-II** u uvjetima bez MeCN, tj. u uvjetima u kojima se ne može formirati **II-I**, željeni produkt je nastao u nižem iskorištenju ($\eta = 41\%$) što upućuje na preferiranost mehanističkog puta koji uključuje **II-I** kao međuprodukt (tablica 3, unos 3).

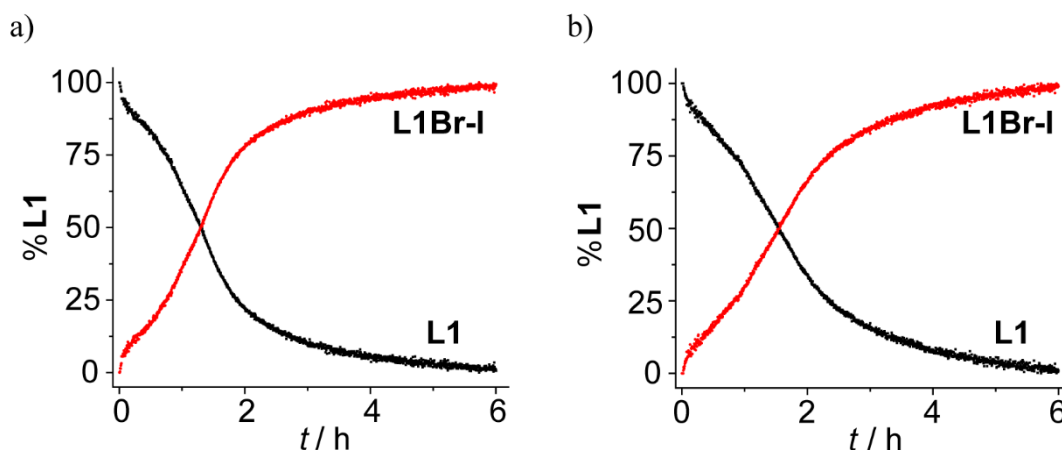
Tablica 3. Regioselektivno mehanokemijsko bromiranja **L1** uz **II-I - II-II** kao katalizatore.^a

| unos | Pd(II) izvor | kruti aditiv | tekući aditiv | $\eta / \%^b$ |
|------|---------------|--------------------------------|---------------|---------------|
| 1 | II-I | TsOH \times H ₂ O | MeCN | 71 |
| 2 | II-II | TsOH \times H ₂ O | MeCN | 75 |
| 3 | II-II | TsOH \times H ₂ O | - | 41 |
| 4 | II-III | TsOH \times H ₂ O | MeCN | 74 |
| 5 | II-IV | TsOH \times H ₂ O | MeCN | 72 |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L1** (91,1 mg, 0,5 mmol), NBS (106,8 mg, 0,6 mmol), Pd(II) izvor (5 mol % relativno prema paladiju), TsOH \times H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 μL , ako je korišten) i silikagel (250 mg).

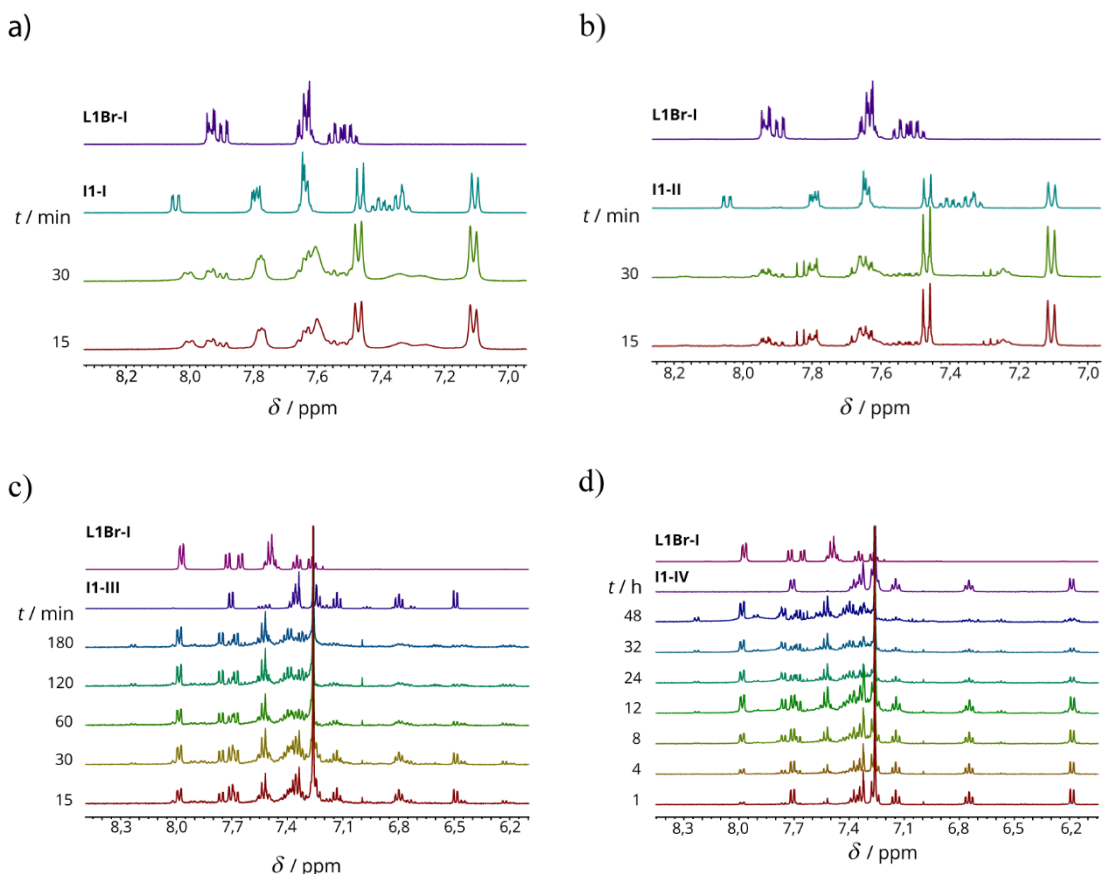
^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

Reakcijski profili pokazuju da su brzine transformacije **L1** u **L1Br-I** u prisutnosti paladocikla **II-I** – **II-IV** kao katalizatora usporedive s onima u analognim reakcijama kada se kao pretkatalizator koristi Pd(OAc)₂ u optimiziranim reakcijskim uvjetima (slika 53, slike D7-D11 u dodatku).



Slika 53. Reakcijski profili mehanokemijskih reakcija halogeniranja **L1** NBS-om uz katalizatore Pd(II) dobiveni multivarijatnom metodom razlučivanja s naizmjeničnim izvođenjem metode najmanjih kvadrata (MCR-ALS). **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μ L) i a) **II-I** (5 mol %) te b) Pd(OAc)₂ (5 mol %) kao katalizatori.

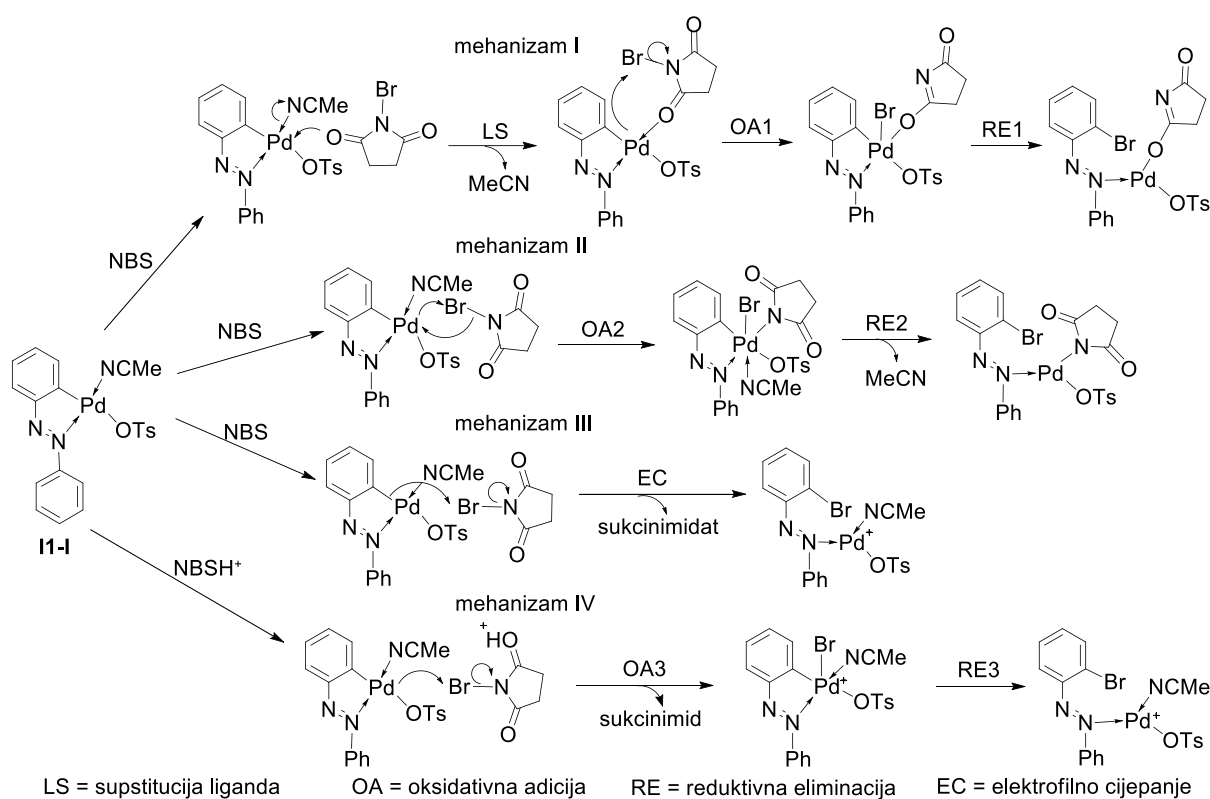
Sudjelovanje izoliranih paladocikala u katalitičkom ciklusu bromiranja **L1** dodatno je potkrijepljeno njihovim reakcijama s NBS-om koje su također rezultirale monobromiranim produktom **L1Br-I**. Provedene su reakcije mljevenja **II-I** – **II-IV** s 1,2 ekvivalenta NBS-a u slučaju monomernog **II-I** te s 2,4 ekvivalenta NBS-a u slučaju dimernih **II-II** – **II-IV** uz silikagel kao pomoćno sredstvo za mljevenje. Fluorescencija reakcijskog sustava spriječila je praćenje ovih reakcija *in situ* Ramanovom spektroskopijom te su stoga one praćene *ex situ* spektroskopijom NMR (slika 54).



Slika 54. *Ex situ* NMR praćenje NG mehanokemijskih reakcija **II-I** – **II-IV** (0,2 mmol) s NBS-om. a) **II-I** s 1,2 ekvivalenta NBS-a (0,24 mmol) u DMSO- d_6 . b) **II-II** s 2,4 ekvivalenta NBS-a (0,48 mmol) u DMSO- d_6 . c) **II-III** s 2,4 ekvivalenta NBS-a (0,48 mmol) u $CDCl_3$. d) **II-IV** s 2,4 ekvivalenta NBS-a (0,48 mmol) u $CDCl_3$.

U slučaju tosilatnih paladocikala **II-I** i **II-II** uočeno je da nakon 30 minuta mljevenja reakcijska smjesa sadrži početni paladocikl i *orto*-bromirani azobenzen **L1Br-I** u množinskom omjeru 1:1 (slika 54a i 54b). Daljnjim mljevenjem reakcijskih smjesa njihov omjer se ne mijenja. Dodatak jednog ekvivalenta **L1** u početnu reakcijsku smjesu rezultirao je potpunim nestankom signala paladocikala **II-I** i **II-II** te njihovom transformacijom u **L1Br-I** nakon jednog sata mljevenja. *Ex situ* NMR praćenje NG reakcija **II-III** i **II-IV** s NBS-om pokazalo je da do potpune transformacije paladocikala u produkt **L1Br-I** dolazi nakon 3 odnosno 48 sati mljevenja (slika 54c i 54d). Ovi rezultati dodatno su potvrdili mogućnost da svi sintetizirani paladocikli mogu biti dio istraživanog katalitičkog ciklusa.

Međuproducti koji nastaju reakcijom paladocikala s NBS-om nisu opaženi tijekom *in situ* Ramanovog praćenja reakcije, niti *ex situ* praćenjima pomoću spektroskopije NMR, difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku, infracrvene spektroskopije i spektrometrije masa. Razlog tomu mogu biti velika reaktivnost tog međuproducta, njegova nestabilnost u korištenim reakcijskim uvjetima i niske koncentracije u reakcijskoj smjesi. Kako bi se ipak dobio uvid u mehanizam halogeniranja paladocikličkih međuproducta, reakcija bromiranja ciklopaladiranog azobenzena **II-I** NBS-om modelirana je kvantnomehaničkom DFT metodom (eng. *density-functional theory*). DFT modeliranjem identificirana su i istražena četiri moguća mehanizma (slika 55).¹¹¹



Slika 55. Četiri moguća mehanizma bromiranja ciklopaladiranog azobenzena **II-I** identificirana i istražena DFT modeliranjem.¹¹¹

Tri mehanistička puta, mehanizmi I, II i IV, odvijaju se u dva glavna koraka, (i) oksidativnom adicijom broma na paladijev atom, te (ii) reduktivnom eliminacijom premještanjem broma na ugljikov atom. Izvor broma u mehanizmima I i II je neutralna vrsta NBS ili neutralni kompleks NBS i TsOH povezan vodikovim vezama, a u mehanizmu IV

protonirani NBS. U mehanizmu I najprije dolazi do zamjene neutralnog liganda NBS-om, a utvrđeno je da se oksidativna adicija može odviti tek nakon što se NBS približi koordinacijskoj sferi paladijevog atoma. U mehanizmu II paladijev atom je umetnut u vezu N–Br NBS-a, dok je u mehanizmu IV izvor broma protonirani NBS te se u tom slučaju transfer Br^+ na paladijev atom odvija spontano. Uz ove mehanizme koji se odvijaju procesima oksidativne adicije i reduktivne eliminacije, moguć je i mehanizam III kod kojeg dolazi do elektrofilnog cijepanja koje uključuje premještanje broma s NBS-a na aktivirani ugljikov atom.

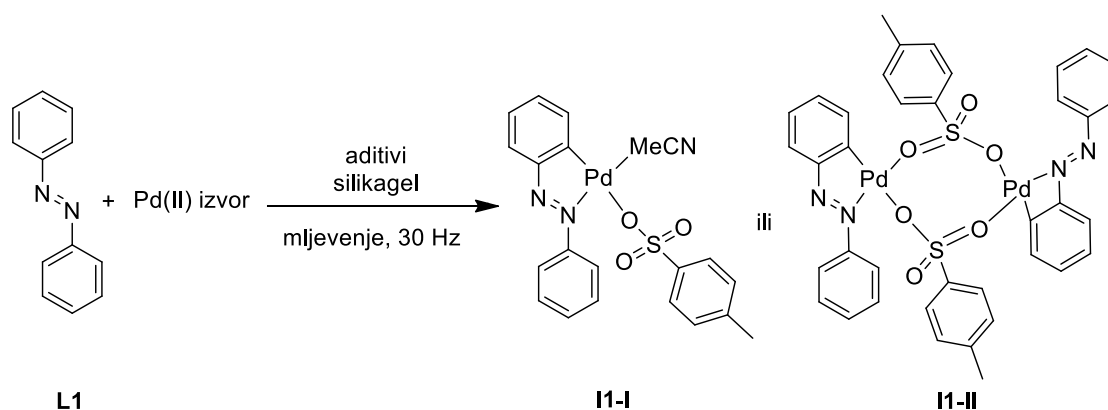
Pozitivan utjecaj *p*-toluensulfonske kiseline na ishod proučavane reakcije ide u prilog mehanizmima III i IV. S druge strane, mehanizam I je jedini koji se može dogoditi bez prisustva kiseline te se njime može objasniti činjenica da do nastanka produkta **LBr-I** dolazi i u NG reakcijama svih paladocikala **II-I** – **II-IV** s NBS-om bez prisustva kiseline. Niti jedan od predloženih mehanizama ne može se odbaciti na temelju eksperimentalnih rezultata te se može zaključiti da su sva tri mehanizma moguća i da njihova uključenost u halogeniranje paladocikličkih međuprodukata ovisi o reakcijskim uvjetima.

Nadalje, uz halogeniranje **II-I** NBS-om istraženo je i halogeniranje **II-I** NCS-om i NIS-om. Najveće energetske barijere izračunane su za reakcije kloriranja, a najniže za reakcije jodiranja što je u skladu s eksperimentalnim rezultatima koji će biti prikazani u idućim poglavljima.

Eksperimentalni i računalni rezultati idu u prilog ranijim istraživanjima koja tvrde da se dodatak kiselina može odraziti na reakcije funkcionalizacije veze C–H potaknute paladijem i usmjerene ligandom na barem pet različitih načina: (i) formiranjem katalizatora reakcijom s pretkatalizatorom, (ii) utjecanjem na reaktivnost paladija tijekom aktivacije veze C–H, (iii) protoniranjem početnog supstrata, (iv) utjecanjem na oksidacijski potencijal paladocikla i time na njegovu reaktivnost tijekom funkcionalizacije, te (v) izmjenom aniona u drugim često korištenim reagensima.¹¹²

4.2.2.3. Aktivacija veze C–H u **L1**

Kako bi se dobio potpuni uvid u prirodu i reaktivnost ciklopaladiranih vrsta koje su očekivani međuprodukti u reakcijama halogeniranja, pristupilo se *in situ* Ramanovim praćenjima reakcije azobenzena **L1** i Pd(OAc)₂ ili Pd(OTs)₂(MeCN)₂ s i bez dodatka TsOH×H₂O i MeCN (slika 56, tablica 4).



Slika 56. Shema mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L1** i nastanka **II-I** ili **II-II**.

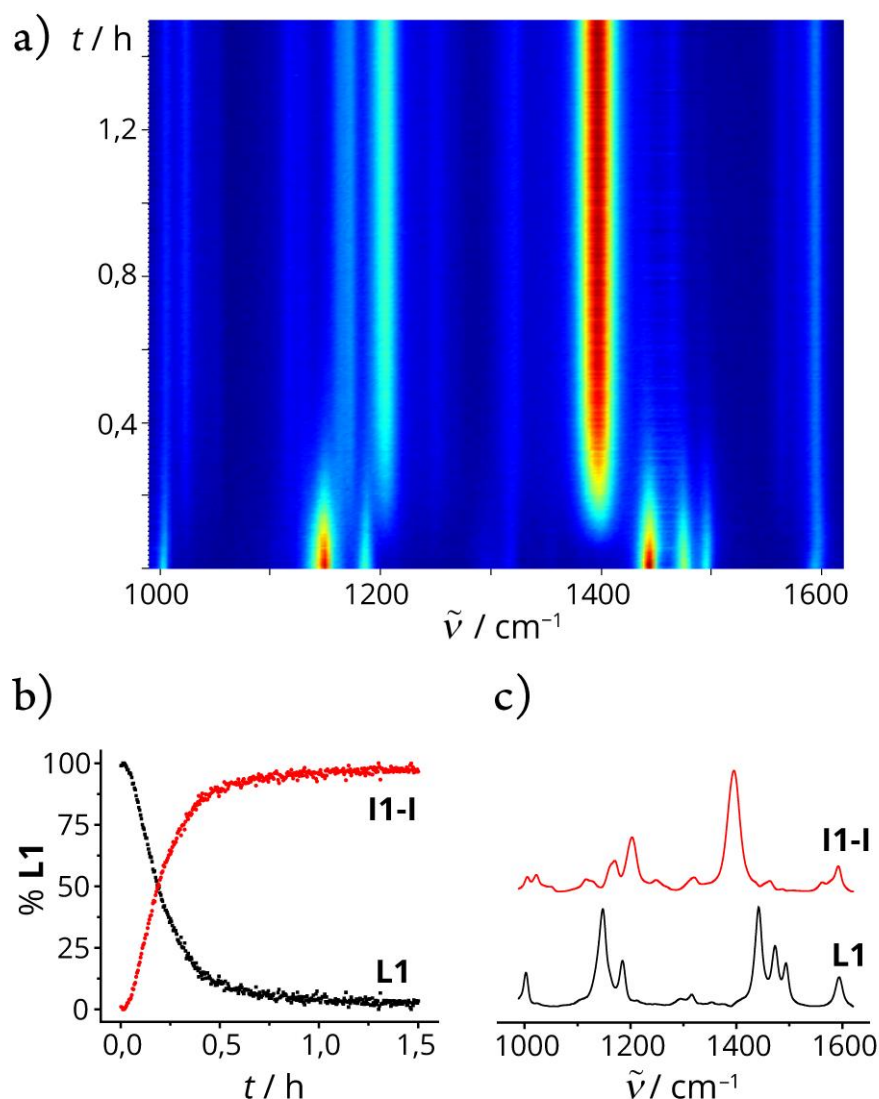
Tablica 4. Mehanokemijsko formiranje **II-I** i **II-II** aktivacijom veze C–H u **L1**.^a

| unos | izvor Pd(II) | kruti aditiv (mol %) | tekući aditiv | silikagel (m / mg) | produkt |
|------|--|-----------------------------|------------------|--------------------|---|
| 1 | Pd(OTs) ₂ MeCN ₂ | - | - | 400 | II-1 |
| 2 | Pd(OTs) ₂ MeCN ₂ | - | MeCN | 400 | II-1 |
| 3 | Pd(OTs) ₂ MeCN ₂ | TsOH×H ₂ O (105) | - | 400 | II-1 |
| 4 | Pd(OTs) ₂ MeCN ₂ | TsOH×H ₂ O (200) | - | 700 | II-1 |
| 5 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O (105) | MeCN | 400 | II-1 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O (200) | MeCN | 700 | II-1 |
| 7 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O (105) | - | 400 | II-II |
| 8 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O (200) | - | 700 | II-II |
| 9 | Pd(OAc) ₂ | TsOH×H ₂ O (105) | H ₂ O | 400 | II-1 ^b i II-II |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, 3 sata, **L1** (72,9 mg, 0,4 mmol), izvor Pd(II) (0,42 mmol), kruti aditiv (ako je korišten), tekući aditiv (25 μL, ako je korišten) i silikagel.

^b Monomerni monopaladirani kompleks **L1** s bidentantno vezanim tosilatom ili s H₂O kao bočnim ligandom.

Mljevenje **L1** s $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ u množinskim omjerima 1:1 u NG i LAG uvjetima kao produkt dalo je monomerni **I1-I**, što je potvrđeno spektroskopijom NMR (tablica 4, unosi 1 i 2). *In situ* Ramanovo praćenje obje reakcije potvrdilo je potpunu konverziju **L1** u **I1-I** nakon 90 minuta mljevenja (slike 57 i D12 u dodatku). To je rezultiralo velikim pomakom vrpce $\nu(\text{N}=\text{N})$ **L1** pri 1493, 1472 i 1442 cm^{-1} na 1395 cm^{-1} vrpce **I1-I** te smanjenjem intenziteta i pomakom vrpce $\nu(\text{C}-\text{N})$ **L1** pri 1147 cm^{-1} na 1207 cm^{-1} vrpce **I1-I**.



Slika 57. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ (0,42 mmol), MeCN (25 μL , 0,48 mmol) i SiO_2 (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

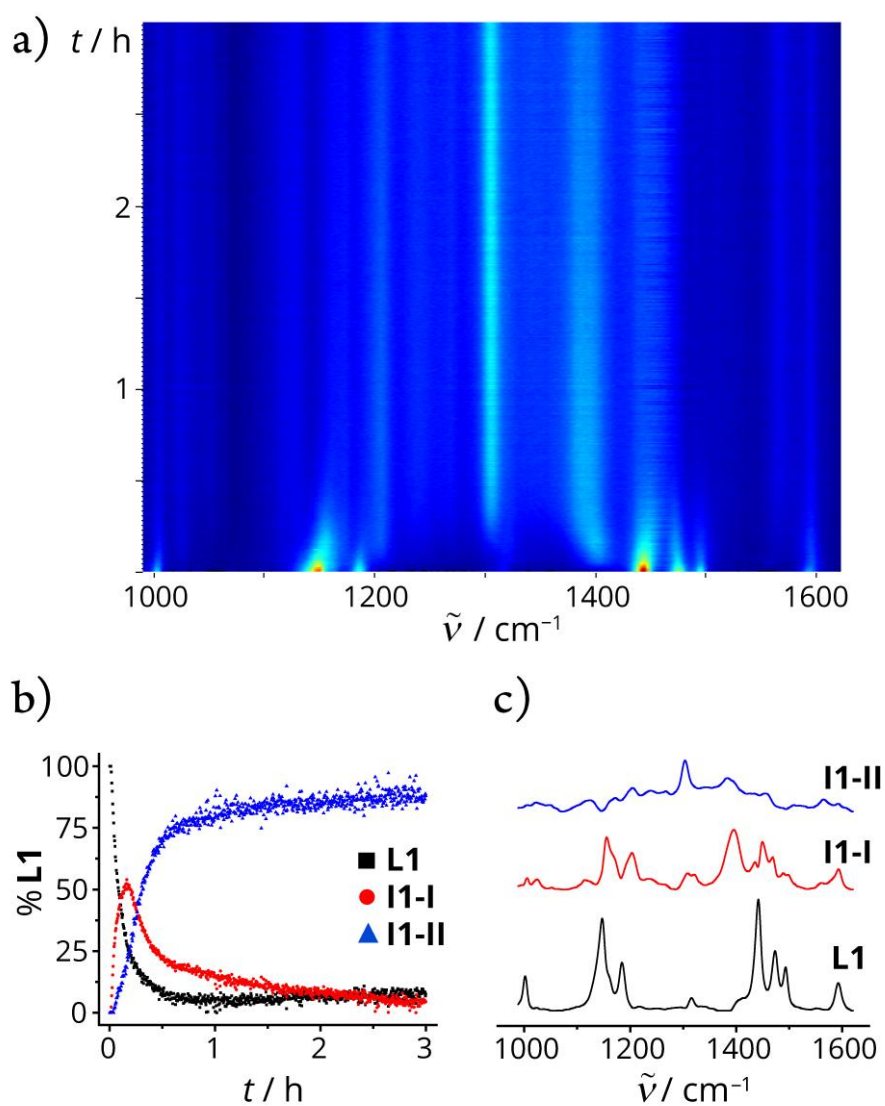
Reakcijski profili pokazali su da nema razlike u brzinama pretvorbi ovih NG i LAG reakcija. Dodatak jednog ekvivalenta $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ ubrzao je aktivaciju veze C–H što sugerira da *p*-toluensulfonska kiselina potiče prijenos protona s fenilnog prstena **L1** na tosilatni ligand (tablica 2, unos 3; slika D13 u dodatku). Dodatak još jednog ekvivalenta $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ usporio je promatranu transformaciju (tablica 2, unos 4; slika D14 u dodatku).

LAG reakcije **L1** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ u množinskim omjerima 1:1 s jednim i dva ekvivalenta $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ također su rezultirale nastankom monomernog **II-I** (tablica 4, unosi 5 i 6; slike D15 i D16 u dodatku). Ove reakcije malo su sporije u odnosu na reakcije s $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ što ukazuje da u reakcijama s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ najprije dolazi do cijepanja acetatnog trimera te potom formiranja tosilatne vrste što usporava tu reakciju.

S druge strane, kada u reakcijskom sustavu nije bio prisutan acetonitril, *in situ* Ramanovim praćenjem reakcije uočene su drugačije spektralne promjene. Mljevenje **L1** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ u množinskim omjerima 1:1 uz dodatak jednog ili dva ekvivalenta $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ rezultiralo je formiranjem dimernog **II-II** nakon 3 sata mljevenja (tablica 4, unosi 7 i 8; slike 58 i D17 u dodatku).

Ramanovim praćenjem reakcije utvrđeno je da u prvom koraku dolazi do brzog pada intenziteta vrpce koje pripadaju **L1** i pojavljivanja vrpce pri 1396 i 1203 cm^{-1} . U usporedbi s reakcijama u kojima nastaje **II-I**, može se pretpostaviti da dolazi do nastanka monomerne tosilatne vrste u kojoj je H_2O bočni ligand ili monomerne vrste s bidentantno vezanim tosilatom. H_2O se unosi u sustav dodatkom *p*-toluensulfonske kiseline u obliku monohidrata. Dodatna potvrda da bi se moglo raditi o monomernoj tosilatnoj vrsti u kojoj je H_2O bočni ligand dobivena je analognim LAG eksperimentom i dodatkom $25\text{ }\mu\text{L}$ H_2O gdje su kao produkti uočene i monomerna i dimerna vrsta (tablica 4, unos 9; slika D18 u dodatku).

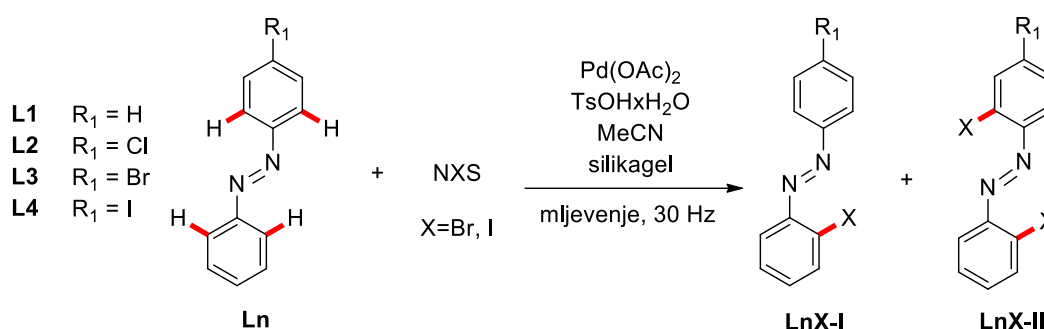
U idućem koraku reakcije intenzitet vrpce pri 1396 i 1203 cm^{-1} pada, a pojavljuju se nove vrpce pri 1384 i 1303 cm^{-1} koje mogu odgovarati **II-II**. Detaljniju analizu onemogućila je već spomenuta činjenica da **II-II** pokazuje jaku fluorescenciju u čvrstom stanju pri korištenim eksperimentalnim uvjetima. Rezultati ukazuju da se dimerizacija produkta odvija nakon ciklopaladacije te su dodatno potvrdili nastanak **II-I** i **II-II** kao međuprodukata u mehanokemijskim reakcijama bromiranja **L1** NBS-om.



Slika 58. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,42 mmol) i SiO_2 (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

4.2.3. Mehanokemijska aktivacija veze C–H i halogeniranje u **L1-L4**

Nakon što je mehanizam mehanokemijskog bromiranja detaljno istražen na azobenzenu **L1** kao modelnom supstratu, optimizirani reakcijski uvjeti primijenjeni su u reakcijama supstitucije vodika na *orto*-položaju azobenzenskog prstena halogenim atomom na 4-halogeniranim azobenzenima: 4-klorazobenzenu (**L2**), 4-bromazobenzenu (**L3**) i 4-jodazobenzenu (**L4**) (slika 59). Eksperimenti su provedeni s ciljem istraživanja utjecaja elektron-odvlačećih skupina na ishod ovih reakcija te su ispitane i reakcije s drugim *N*-halogensukcinimidima, NCS-om i NIS-om.



Slika 59. Shema mehanokemijskog halogeniranja **L1-L4** s *N*-halogensukcinimidima ($\text{X} = \text{Br, I}$) uz katalizator Pd(II).

Mehanokemijsko kloriranje u optimiziranim reakcijskim uvjetima koristeći NCS nije rezultiralo nastankom željenih produkata, već izolacijom reaktanata. U slučaju reakcija s NIS-om, dobivene su smjese mono- i di-jodiranih azobenzena na *orto*-položajima jednog ili oba fenilna prstena azobenzena (**LnI-I** i **LnI-II**).

U reakcijama **L2-L4** s NBS-om u optimiziranim reakcijskim uvjetima izolirani su monobromirani produkti u kojima se brom nalazi u *orto*-položaju u odnosu na azo skupinu azobenzena na nesupstituiranom prstenu u dobrim iskorištenjima (tablica 5, unosi 2-4). Položaj supstitucije kao i struktura produkata potvrđeni su spektroskopijom NMR. Vremena reakcije bromiranja istraživanih azobenzena rastu u nizu **L1**<**L2**<**L3**=**L4**. Isti produkti izolirani su u usporedivim iskorištenjima u analognim reakcijama s $\text{Pd(OTs)}_2(\text{MeCN})_2$ kao katalizatorom umjesto Pd(OAc)_2 , kao u slučaju azobenzena **L1**.

Tablica 5. Mehanokemijsko halogeniranje **L1-L4** NXS-om (X = Br, I) katalizirano s Pd(OAc)₂.^a

| unos | ligand | NXS | produkt | <i>t</i> / h | η / % ^b |
|------|-----------|-----|---------------|--------------|-------------------------|
| 1 | L1 | NBS | L1Br-I | 4 | 83 (74) |
| 2 | L2 | NBS | L2Br-I | 6 | 73 (59) |
| 3 | L3 | NBS | L3Br-I | 8 | 72 (60) |
| 4 | L4 | NBS | L4Br-I | 8 | 62 (55) |
| 5 | L1 | NIS | L1I-I | 4 | 38 (35) |
| | | | L1I-II | | 43 (28) ^c |
| 6 | L2 | NIS | L2I-I | 6 | 66 (63) |
| | | | L2I-II | | 17 (11) ^c |
| 7 | L3 | NIS | L3I-I | 5 | 69 (59) |
| | | | L3I-II | | 19 (8) ^c |
| 8 | L4 | NIS | L4I-I | 7 | 52 (45) |
| | | | L4I-II | | 19 (17) ^c |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L1-L4** (0,5 mmol), NXS (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (5,61 mg, 0,025 mmol), TsOH×H₂O (47,6 mg, 0,25 mmol), MeCN (15 μL), SiO₂ (250 mg).

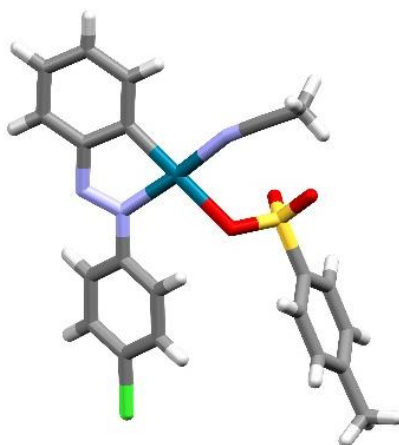
^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda, a izolirano iskorištenje prikazano je u zagradama.

^c Iskorištenje izračunano u odnosu na **L1-L4**.

U reakcijama **L1-L4** s NIS-om dobivena su dva tipa produkata, monojodirani **LnI-I** i diiodirani **LnI-II** (n = 1-4). Iskorištenja ovih reakcija niža su nego u slučajevima s NBS-om zbog kompeticijskih reakcija nastanka dihalogeniranih produkata koje nisu primijećene kod mehanokemijskog bromiranja s NBS-om (tablica 5, unosi 5-8). Produkt **LnI-I** (n = 1-4) nastaje regioselektivno supstitucijom u *orto*-položaju u odnosu na azo skupinu nesupstituiranog fenilnog prstena. Aktivacija veze C–H odvija se preferirano na tom položaju te je takav rezultat u skladu s pretpostavkom da mehanizam tih reakcija uključuje ciklopaladirane spojeve kao međuprodukte.⁸⁹ U produktima **LnI-II** (n = 1-4), koji su najčešće izolirani u nižim iskorištenjima, dva joda nalaze se u *orto*-položaju u odnosu na azo skupinu na različitim fenilnim prstenima azobenzena. Struktura produkata reakcija jodiranja potvrđena je spektroskopijom NMR.

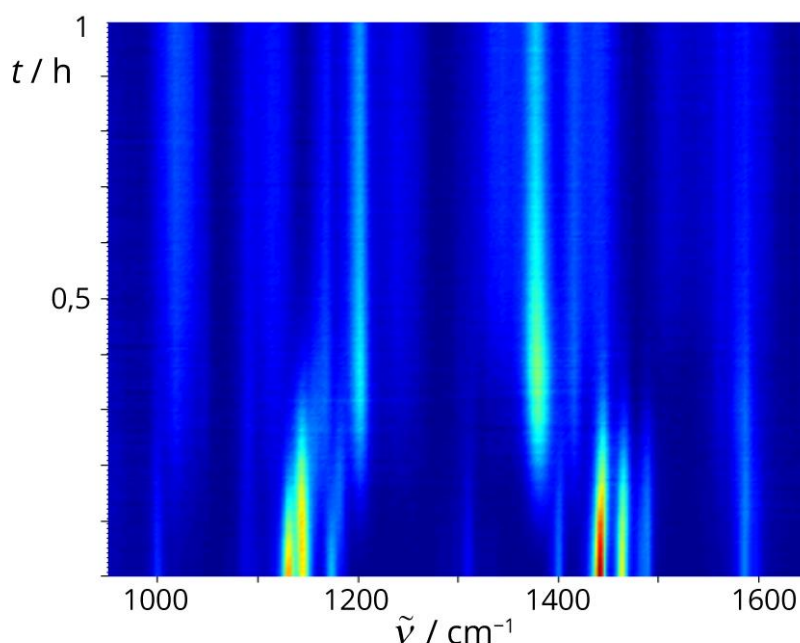
Kako bi se istražilo slijedi li mehanizam tih reakcija mehanizam bromiranja azobenzena u čvrstom stanju, pristupilo se pripremi monomernih tosilatnih ciklopaladiranih vrsta analognih paladociklu **I1-I** za koji je utvrđeno da nastaje kao međuprodukt reakcija halogeniranja azobenzena u čvrstom stanju.

Monomerni tosilatni paladocikl 4-klorazobenzena $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{ClC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4)(\text{MeCN})]$ (**I2-I**) pripremljen je prema postupku za pripremu **I1-I** u iskorištenju od 85 % u slučaju otopinskog i 22 % u slučaju mehanokemijskog protokola te je njegova struktura određena pomoću difrakcije rendgenskog zračenja na praškastom uzorku (slika 60). Analogno strukturi **I1-I**, paladijev atom vezan je na MeCN preko dušikovog atoma, na tosilat preko kisikovog atoma te na azobenzen preko dušika iz azo skupine i ugljikovog atoma na fenilnom prstenu azobenzena.



Slika 60. Molekulska struktura $[\text{Pd}(\text{OTs})(\text{ClC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{NC}_6\text{H}_4)(\text{MeCN})]$ (**I2-I**).

In situ Ramanovo praćenje reakcija aktivacije veze C–H u 4-halogeniranim azobenzenima bilo je moguće u slučaju **L2** i **L3**, dok je **L4** pokazao veliku fluorescenciju što je onemogućilo praćenje te reakcije u čvrstom stanju. Analizom Ramanovih spektara LAG reakcije azobenzena **L2** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ uz dodatak 25 μL MeCN i silikagela kao pomoćnog sredstva za mljevenje uočen je pomak vrpce $\nu(\text{N}=\text{N})$ **L2** pri 1485, 1461 i 1439 cm^{-1} na 1378 cm^{-1} vrpcu **I2-I** te pomak vrpce $\nu(\text{C}-\text{N})$ **L2** pri 1142 cm^{-1} na 1200 cm^{-1} vrpcu **I2-I** (slika 61). Analogne promjene uočene su i u slučaju **L3** gdje je opažen pomak vrpce $\nu(\text{N}=\text{N})$ **L3** pri 1489, 1464 i 1442 cm^{-1} na 1379 cm^{-1} vrpcu **I3-I** te pomak vrpce $\nu(\text{C}-\text{N})$ **L3** pri 1146 cm^{-1} na 1202 cm^{-1} vrpcu **I3-I** (slika D24 u dodatku).

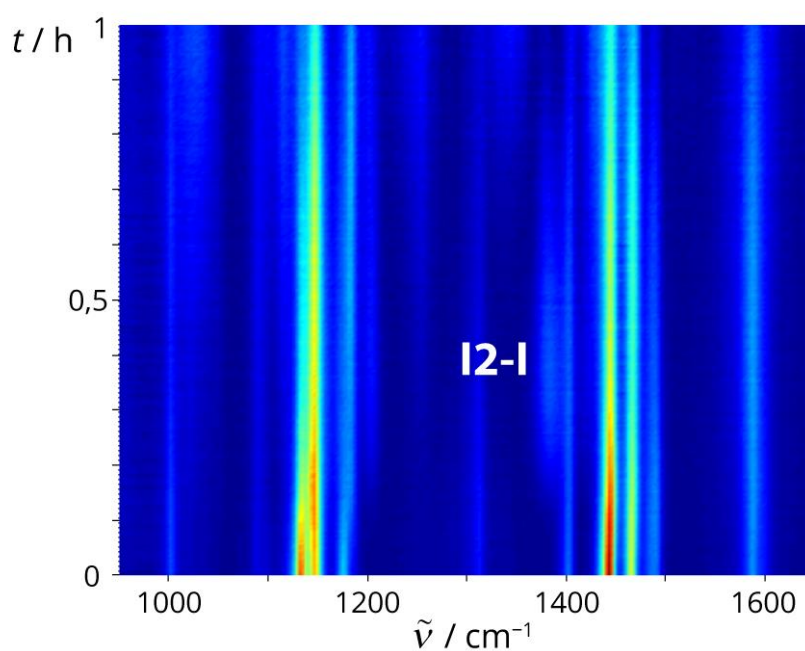


Slika 61. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L2** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,42 mmol), MeCN (25 μL , 0,48 mmol) i SiO_2 (250 mg).

Nadalje, provedeno je *in situ* Ramanovo praćenje reakcija bromiranja **L2-L4** s 30 mol % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ili $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ kao katalizatora (slike 62 i D19-D23 u dodatku). Kao u slučaju **L1**, uočene su nove vrpce oko 1380 cm^{-1} koje su pripisane vibracijama istežanja veze $\text{N}=\text{N}$ monomernih monopaladiranih azobenzena **In-I** ($n = 2-4$).

Izolirani paladocikl **I2-I** katalizirao je reakciju bromiranja **L2** kada se koristio kao katalizator umjesto $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Eksperimentalni podatci u skladu su s onima za azобенzen **L1** te upućuju da i halogenirani azobenzeni **L2-L4** slijede mehanizam Pd(II) kataliziranog bromiranja **L1** NBS-om u čvrstom stanju.

Provedeni su i kompeticijski eksperimenti reakcija bromiranja i jodiranja azobenzena **L1** i njegovih 4-halogeniranih derivata **L2-L4**. Eksperimentalni rezultati ukazuju na značajno slabiju reaktivnost azobenzena s elektron-odvlačećim skupinama **L2-L4** u odnosu na **L1**. U slučaju reakcija s NBS-om reaktivnost pada u nizu **L1** >> **L2** > **L3-L4** (slike D42-D44 u dodatku), a u slučaju reakcija s NIS-om u nizu **L1** >> **L2-L4** > **L3** (slike D45-D47 u dodatku). Može se zaključiti da na reakcije halogeniranja usmjerene ligandom i katalizirane spojevima Pd(II) u čvrstom stanju značajno utječe priroda *N*-halogensukcinimida i supstituenata na azobenzenskom prstenu.

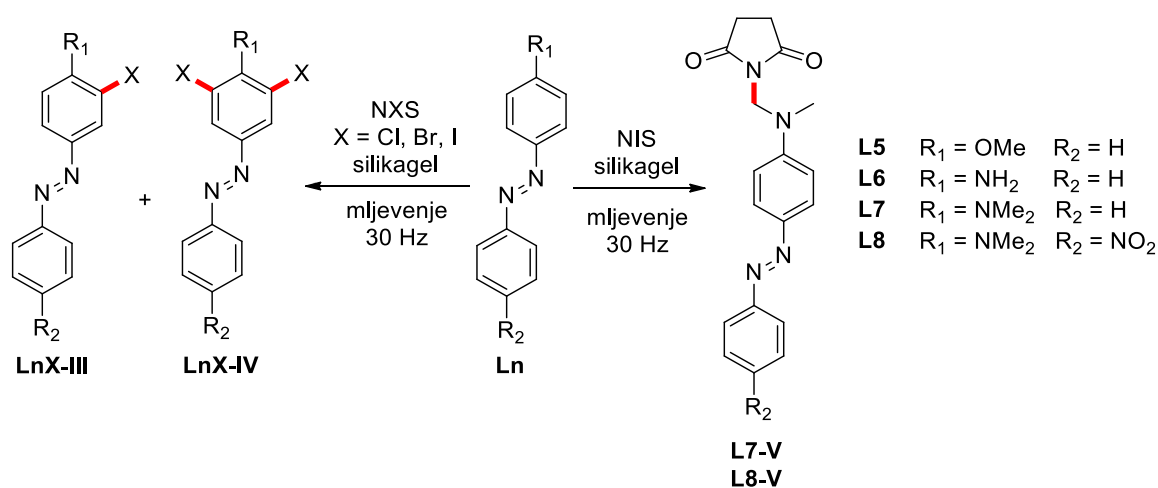


Slika 62. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja reakcije **L2** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30 mol %, 0,15 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO_2 (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I2-I** kao međuprodukta halogeniranja **L2** NBS-om kataliziranog s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ u čvrstom stanju.

4.3. 4-supstituirani azobenzeni s jakim elektron-donorskim skupinama

U nastavku istraživanja provedene su mehanokemijske reakcije halogeniranja azobenzenskih derivata s jakim elektron-donorskim skupinama, 4-metoksiazobenzenom (**L5**), 4-aminoazobenzenom (**L6**), 4-dimetilaminoazobenzenom (**L7**) i 4-(dimetilamino)-4'-nitroazobenzenom (**L8**). Korištenjem optimiziranih reakcijskih uvjeta za paladijem katalizirane reakcije halogeniranja azobenzena i njegovih halogeniranih derivata u čvrstom stanju (0,5 mmol azobenzenskog derivata, 0,6 mmol NXS, 0,025 mmol Pd(OAc)₂, 0,25 mmol TsOH×H₂O, 15 μL MeCN i 250 mg SiO₂) reakcije halogeniranja **L5-L8** uglavnom su rezultirale smjesom produkata. Analizom NMR spektara te izolacijom i karakterizacijom produkata ustanovljeno je da u većini slučajeva kao glavni produkti nastaju derivati halogenirani u *orto*-položaju u odnosu na elektron-donorsku skupinu ili smjesa derivata halogeniranih u *orto*- i *meta*-položaju u odnosu na elektron-donorsku skupinu. Ovi rezultati upućuju da u tim eksperimentalnim uvjetima postoji kompeticija između paladijem kataliziranih i nekataliziranih reakcija.

S obzirom na dobivene rezultate, provedene su mehanokemijske reakcije azobenzena **L5-L8** s *N*-halogensukcinimidima bez katalizatora paladija(II) i aditiva u prisutnosti silikagela kao pomoćnog sredstva za mljevenje (slika 63). U većini slučajeva izolirani su produkti elektrofilne supstitucije halogenirani u *orto*-položaju u odnosu na elektron-donorsku skupinu.



Slika 63. Shema mehanokemijskog halogeniranja **L5-L8** *N*-halogensukcinimidima.

U NG reakcijama **L6** i **L7** s NCS-om kao produkti su izolirani monosupstituirani **L6Cl-III** i **L7Cl-III** nakon jednog sata mljevenja u iskorištenjima od 34 % odnosno 73 % (tablica 6, unosi 1 i 2). S druge strane, reakcijom **L8** s NCS-om izoliran je **L8Cl-III** kao glavni produkt i dihalogenirani **L8Cl-IV** kao sporedni produkt reakcije nakon 15 sati mljevenja u iskorištenjima od 72 % odnosno 9 % (tablica 6, unos 3).

Tablica 6. Mehanokemijsko halogeniranje **L5-L8** *N*-halogensukcinimidima.^a

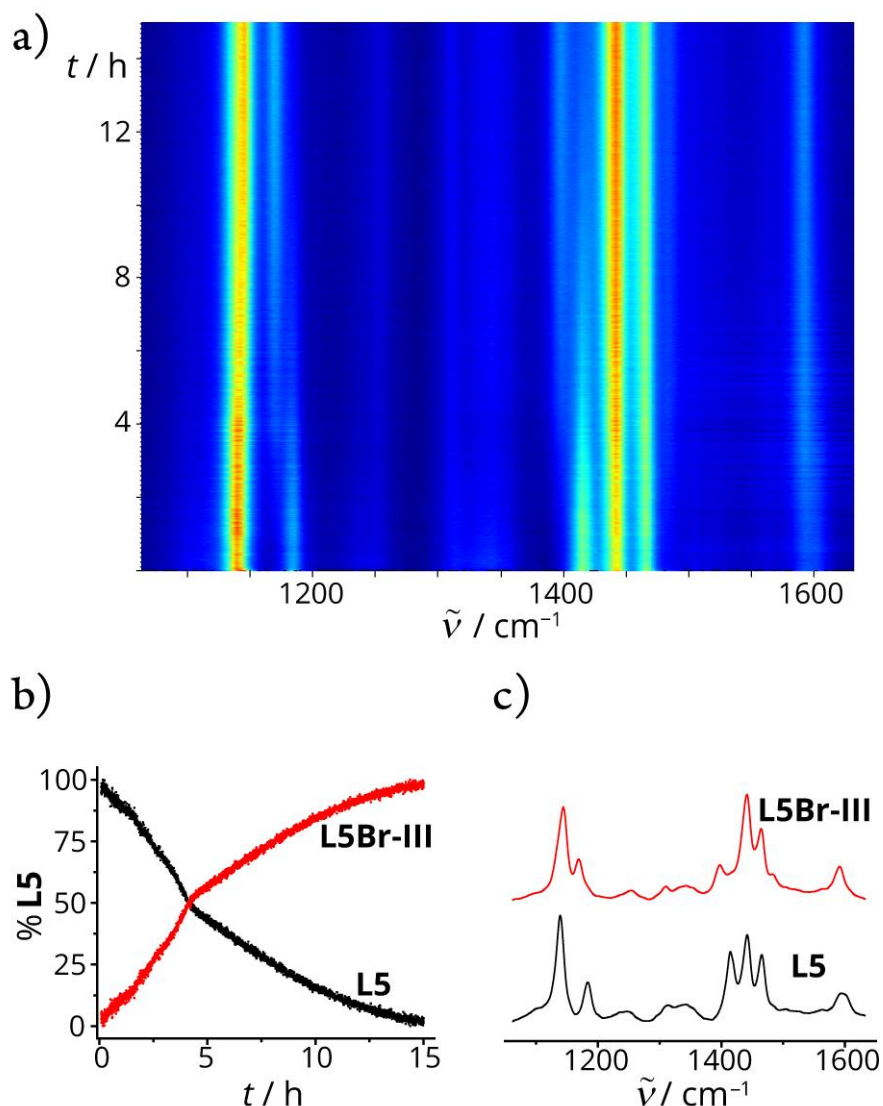
| unos | ligand | NXS | produkt | <i>t</i> / h | η / % ^b |
|------|-----------|-----|-----------------|--------------|-------------------------|
| 1 | L6 | NCS | L6Cl-III | 1 | 46 (34) |
| 2 | L7 | NCS | L7Cl-III | 1 | 85 (73) |
| 3 | L8 | NCS | L8Cl-III | 15 | 83 (72) |
| | | | L8Cl-IV | | 16 (8) ^c |
| 4 | L5 | NBS | L5Br-III | 15 | 96 (90) |
| 5 | L6 | NBS | L6Br-III | 1 | 72 (54) |
| 6 | L7 | NBS | L7Br-III | 1 | 79 (67) |
| 7 | L8 | NBS | L8Br-III | 7 | 53 (37) |
| 8 | L6 | NIS | L6I-III | 1 | 30 (21) |
| 9 | L7 | NIS | L7-V | 1 | 39 (29) |
| 10 | L8 | NIS | L8-V | 5 | 38 (31) |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L1-L4** (0,5 mmol), NXS (0,6 mmol), SiO₂ (250 mg).

^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda, a izolirano iskorištenje prikazano je u zagradama.

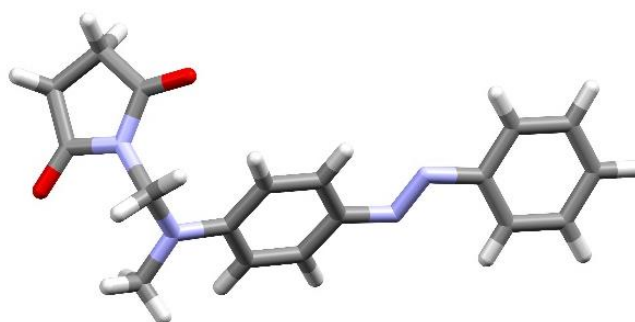
^c Iskorištenje izračunano u odnosu na **L8**.

Reakcije **L5** s NCS-om i NIS-om rezultirale su izolacijom početnog supstrata. Međutim, reakcijom **L5** s NBS-om dobiven je monohalogenirani **L5Br-III** u iskorištenju od 90 % nakon 15 sati mljevenja (slika 64; tablica 6, unos 4). Takva reaktivnost 4-metoksiazobenzena zamijećena je i u otopini,⁴⁵ a u usporedbi s otopinskim protokolom, produkt **L5Br-III** izoliran je u većem iskorištenju. Reakcijama **L6**, **L7** i **L8** s NBS-om također su izolirani *orto*-monobromirani produkti u odnosu na elektron-donorsku skupinu u iskorištenjima 37-67 % nakon jednog do sedam sati mljevenja (tablica 6, unosi 5-7).



Slika 64. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja reakcije **L5** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

Reakcijom **L6** s NIS-om izoliran je **L6I-III** nakon jednog sata mljevenja u iskorištenju od 21 % (tablica 6, unos 8). S druge strane, reakcijama **L7** i **L8** nisu nastali očekivani halogenirani derivati, već sukcinimidni produkti **L7-V** i **L8-V** nakon jednog i pet sati mljevenja (tablica 6, unosi 9 i 10). Produkti su okarakterizirani spektroskopijom NMR (slike D137-D141 i D157-161 u dodatku), a kako bi se dodatno potvrdila njihova struktura, priređeni su jedinični kristali **L7-V** prekrizacijom iz smjese otapala etil-acetata i n-heksana (19:1) (slika 65). Potvrđeno je da se imidacija odvija na metilnoj grupi dimetilamino supstituenta.



Slika 65. Molekulska struktura **L7-V**.

Slični produkti zabilježeni su u otopinskim reakcijama *N,N*-dimetilanilina s *N*-halogeniranim imidima i amidima,¹¹³ kao i u reakcijama *N,N*-dimetilamida i amina s NBS-om.¹¹⁴ Imidi i amidi neki su od najviše istraživanih skupina spojeva te su nove metode za njihovu pripremu, pogotovo ekološki prihvatljivi protokoli, od velikog značaja za sintetsku organsku kemiju.¹¹⁵ Ovaj rezultat predstavlja novu metodu sinteze produkata imidacije azobenzena koji sadrže dimetilamino skupinu u uvjetima bez otapala, katalizatora ili dodatnih aditiva.

Kao i u slučaju prethodno istraženih azobenzena **L1-L4**, uočeno je da tijekom reakcije dolazi do djelomičnog adsorbiranja azobenzena na silikagel što umanjuje izolirana iskorištenja produkata nastalih ovim reakcijama u odnosu na iskorištenja određena spektroskopijom NMR.

Nadalje, provedeni su kompeticijski eksperimenti kako bi se utvrdila reaktivnost azobenzena s elektron-donorskim skupinama **L5-L8** prema *N*-halogensukcinimidima. U slučaju NCS-a njihova reaktivnost pada u nizu **L7>L6>L8** (slike D48 i D49 u dodatku), u slučaju NBS-a u nizu **L6>L7>L8>>L5** (slike D50-D53 u dodatku) te u slučaju nastanka imidatnih produkata u nizu **L7>>L8** (slika D54 u dodatku). Elektron-akceptorska nitro skupina u *para*-položaju drugog fenilnog prstena azobenzena **L8** značajno smanjuje njegovu reaktivnost u odnosu na druge azobenzene. Može se zaključiti da nitro skupina zbog konjugiranosti sustava djeluje kroz cijeli azobenzenski kostur i utječe na vrijeme reakcija i reaktivnost **L8**. Također, niska reaktivnost **L5** u reakcijama bromiranja u usporedbi s ostalim proučavanim azobenzenima može se objasniti nižom elektron-donorskom snagom metoksi skupine u odnosu na druge amino skupine.

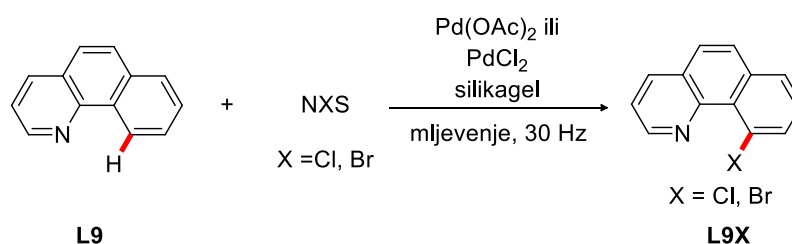
Zaključno, razvijen je novi protokol u blagim i ekološki prihvatljivim uvjetima za halogeniranje i imidaciju azobenzena s jakim elektron-donorskim supstituentima bez otapala, katalizatora te dodatnih oksidansa i aditiva.

4.4. Benzo[*h*]kinolin

Azobenzen i njegovi derivati izabrani su za početak istraživanja mehanokemijske aktivacije veze C–H i halogeniranja potaknutog paladijem i usmjerenog ligandom zbog njihovih vrlo intenzivnih karakterističnih vrpci u Ramanovim spektrima koje su omogućile praćenje tih reakcija *in situ*. Kako bi se istraživanje proširilo na supstrate s drugim donorskim skupinama, mehanokemijske reakcije halogeniranja s i bez $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ te uz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 i $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ kao katalizatore istražene su na benzo[*h*]kinolinu, 2-fenilkinolinu, fenil-(piridin-2-il)-metanonu, *N*-feniltiobenzamidu, acetanilidu, benzil-metil-sulfidu, *N*-metilbenzilaminu, 2-metilbenzojevoj kiselini i 4-metilbenzojevoj kiselini. Samo u slučaju benzo[*h*]kinolina i acetanilida opaženi su produkti halogeniranja te će se o njihovoj reaktivnosti raspraviti u iduća dva poglavlja.

4.4.1. Optimizacija mehanokemijskog halogeniranja **L9**

Za razliku od azobenzena, kod benzo[*h*]kinolina (**L9**) postoji mogućnost aktivacije i funkcionalizacije samo jedne veze C–H usmjerene ligandom i to one na položaju C-10. Halogeniranje benzo[*h*]kinolina NXS-om najprije je provedeno bez dodatka katalizatora što je rezultiralo izolacijom reaktanta. Nakon toga, izvedene su reakcije uz dodatak paladijevih katalizatora $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i PdCl_2 kojima su dobiveni željeni produkti u visokim iskorištenjima s NCS-om i NBS-om (slika 66).



Slika 66. Shema mehanokemijskog halogeniranja **L9**.

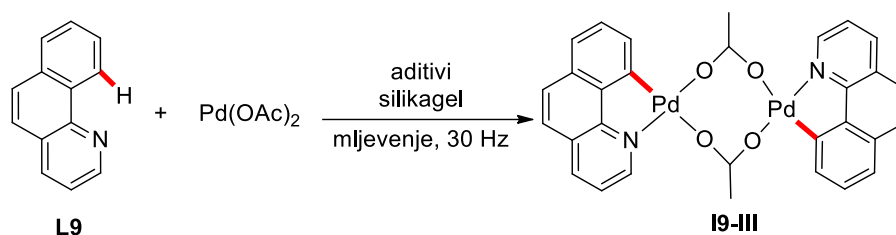
U oba slučaja regioselektivno su sintetizirani **L9Cl** i **L9Br**, dok je reakcija s NIS-om rezultirala izolacijom nepromijenjenog supstrata što može biti posljedica steričkih faktora prisutnih u čvrstom stanju. Silikagel kao pomoćno sredstvo za mljevenje nije uzrokovao smanjenje izoliranih iskorištenja u odnosu na ona određena spektroskopijom NMR. Produkt **L9Cl** izoliran je nakon 5 sati mljevenja u prisutnosti Pd(OAc)₂ kao katalizatora uz iskorištenje od 90 % (NMR iskorištenje 94 %), a **L9Br** nakon svega jednog sata mljevenja uz iskorištenje od 94 % (NMR iskorištenje 97 %).

Imajući na umu da se u slučaju azobenzena i njegovih derivata dodatak TsOH×H₂O pokazao ključnim za učinkovitost reakcije, provedeni su eksperimenti halogeniranja u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz dodatak TsOH×H₂O kao krutog aditiva. Analizom spektra NMR sirove reakcijske smjese uočeno je da je došlo do značajnog pomaka signala koji odgovaraju benzo[*h*]kinolinu, ali nisu uočeni signali koji bi odgovarali bromiranom produktu **L9Br**. Također, isti pomak uočen je u sirovim spektrima reakcija benzo[*h*]kinolina s TsOH×H₂O (slika D181 u dodatku). Takav rezultat može se pripisati nastanku soli benzo[*h*]kinolina i *p*-toluensulfonske kiseline što je ranije opaženo u reakcijama benzo[*h*]kinolina i drugih kiselina u otopini.¹¹⁶

Mehanokemijske reakcije aktivacije veze C–H i halogeniranja **L9** nije bilo moguće pratiti *in situ* Ramanovom spektroskopijom zbog niskog intenziteta karakterističnih vrpci benzo[*h*]kinolina i produkata tih reakcija.

4.4.2. Mehanokemijska aktivacija veze C–H u **L9**

Kako bi se provjerilo jesu li u slučaju mehanokemijskog halogeniranja benzo[*h*]kinolina paladocikli međuproducti tih reakcija, pristupilo se istraživanju mehanokemijske aktivacije veze C–H primjenom reakcijskih uvjeta aktivacije veze C–H u azobenzenskom derivatu.⁸⁸ Najprije je istražena aktivacije veze C–H s Pd(OAc)₂ (slika 67, tablica 7).



Slika 67. Shema mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s Pd(OAc)₂.

Tablica 7. Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s Pd(OAc)₂.^a

| unos | tekući aditiv | kruti aditiv | <i>t</i> / h | η / % ^b |
|-----------|------------------|----------------------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | - | - | 2 | 64 |
| 2 | DMF | - | 2 | 90 |
| 3 | MeCN | - | 2 | 88 |
| 4 | H ₂ O | - | 2 | 42 |
| 5 | AcOH | - | 2 | 42 |
| 6 | - | - | 4 | 99 |
| 7 | - | NaOAc | 4 | 72 |
| 8 | - | Na ₂ CO ₃ | 4 | 90 |
| 9 | - | NaOH | 4 | 79 |
| 10 | - | NaBF ₄ | 4 | 90 |
| 11 | - | NaH ₂ PO ₄ | 4 | 99 |
| 12 | DMF | NaH ₂ PO ₄ | 2 | 74 |
| 13 | DMF | - | 3 | 99 |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L9** (89,5 mg, 0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (117,9 mg, 0,525 mmol), tekući aditiv (15 μL, ako je korišten), kruti aditiv (0,55 mmol, ako je korišten), SiO₂ (120 mg).

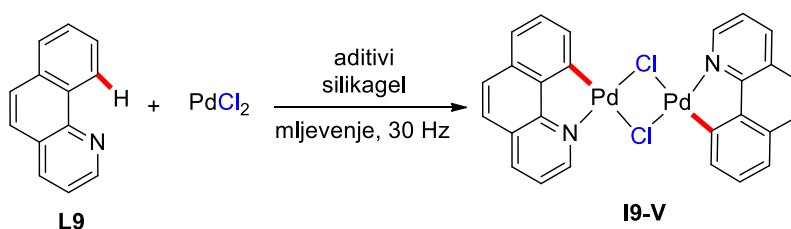
^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem 1,4-dinitrobenzena kao unutarnjeg standarda.

Nakon dva sata mljevenja u NG uvjetima uočen je nastanak produkta u iskorištenju od 64 % (tablica 7, unos 1). Nadalje, testirane su tekućine različitih protičnosti i bazičnosti te je utvrđeno da DMF i MeCN povoljno djeluju na istraživanu reakciju (tablica 7, unosi 2 i 3), dok H₂O i AcOH smanjuju iskorištenje reakcije (tablica 7, unosi 4 i 5). Produljenje reakcije na četiri sata rezultiralo je potpunom transformacijom početnog **L9** u [Pd(μ -OAc)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-III**) (tablica 7, unos 6).

Budući da je poznato da bazični uvjeti pogoduju aktivaciji veze C–H, istražene su reakcije s dodatkom različitih soli kao aditiva. Kao i u slučaju azobenzenskog derivata, dodatak NaOAc, Na₂CO₃, NaOH i NaBF₄ negativno djeluje na reakciju, za razliku od NaH₂PO₄ (tablica 7, unosi 7-11). ILAG reakcija s DMF-om i NaH₂PO₄ (tablica 7, unos 12) pokazala se nepovoljnijom u odnosu na LAG reakciju (tablica 7, unos 2).

Produljenjem vremena te reakcije pronađeni su optimalni uvjeti za mehanokemijsku aktivaciju veze C–H u **L9** s Pd(OAc)₂, a to je LAG reakcija s DMF-om u trajanju od tri sata (tablica 7, unos 13). Dobiveni rezultati u skladu su s ranijim rezultatima te sugeriraju da DMF kao bazično otapalo pospješuje cijepanje veze C–H i tako povoljno djeluje na aktivaciju te veze. Razvijena mehanokemijska procedura sinteze **I9-III** ekološki je prihvatljivija i jednostavnija u odnosu na otopinski protokol koji uključuje refluksiranje reaktanata u octenoj kiselini preko noći u inertnoj atmosferi dušika.¹¹⁷

Također su optimizirani uvjeti za mehanokemijsku aktivaciju veze C–H u **L9** s PdCl₂ (slika 68). Iz ranijih istraživanja poznato je da je reakcije aktivacije veze C–H s PdCl₂ u čvrstom stanju potrebno provesti uz suvišak PdCl₂ zbog nastanka kloropaladatnih vrsta u sporednoj reakciji kojom se troši prekursor Pd(II).¹¹⁸ Iz tog razloga u ovim reakcijama PdCl₂ je korišten u dvostrukom suvišku u odnosu na benzo[*h*]kinolin.



Slika 68. Shema mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s PdCl₂.

NG reakcija provedena u prisutnosti dva ekvivalenta PdCl₂ rezultirala je niskim iskorištenjem [Pd(μ -Cl)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-V**) ($\eta = 27\%$) nakon dva sata mljevenja (tablica 8, unos 1). Od istraženih tekućih aditiva (DMF, H₂O, MeCN i AcOH) tek je dodatak DMF-a neznatno povećao iskorištenje reakcije (tablica 8, unosi 2-5). Natrijev acetat pokazao se ključnim za učinkovitost reakcije (tablica 8, unos 6), za razliku od NaOH i NaBF₄ (tablica 8, unosi 7 i 8). Aktivacijom veze C–H oslobađa se HCl koji pospješuje povratnu reakciju cijepanjem veze Pd–C. Dodatkom natrijevog acetata u reakcijsku smjesu dolazi do oslobađanja AcOH koja ne sudjeluje u povratnoj reakciji čime se značajno povećava iskorištenje reakcije. Nakon što je ustanovljen povoljan utjecaj DMF-a i NaOAc na ishod reakcije, daljnjom optimizacijom reakcijskih uvjeta (tablica 8, unosi 9-11) utvrđeni su kao najpovoljniji ILAG uvjeti s NaOAc uz DMF kao tekući aditiv u trajanju od jednog sata reakcije (tablica 8, unos 10).

Tablica 8. Optimizacija mehanokemijske aktivacije veze C–H u **L9** s PdCl₂.^a

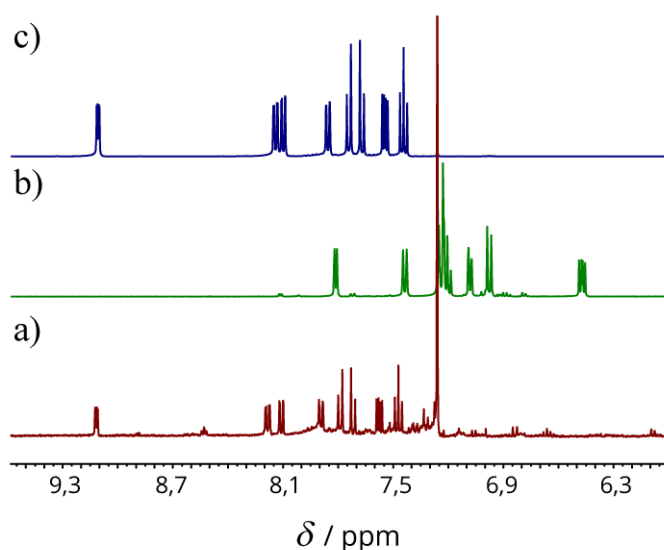
| unos | tekući aditiv | kruti aditiv | <i>t</i> / min | η / % ^b |
|-----------|------------------|-------------------|----------------|-------------------------|
| 1 | - | - | 2 | 27 |
| 2 | DMF | - | 2 | 35 |
| 3 | H ₂ O | - | 2 | 30 |
| 4 | MeCN | - | 2 | 27 |
| 5 | AcOH | - | 2 | 27 |
| 6 | - | NaOAc | 2 | 90 |
| 7 | - | NaOH | 2 | 68 |
| 8 | - | NaBF ₄ | 2 | 28 |
| 9 | DMF | NaOAc | 2 | 93 |
| 10 | DMF | NaOAc | 1 | 93 |
| 11 | - | NaOAc | 1 | 85 |

^a Reakcijski uvjeti: PMMA reakcijska posudica volumena 14 cm³, vibracijski mlin, jedna kuglica od volframovog karbida ojačana niklom (promjera 7 mm, mase 3,9 g), 30 Hz, **L9** (89,5 mg, 0,5 mmol), PdCl₂ (186,2 mg, 1,05 mmol), tekući aditiv (15 μ L, ako je korišten), kruti aditiv (0,55 mmol, ako je korišten), SiO₂ (120 mg).

^b NMR iskorištenje izračunano korištenjem fumarne kiseline kao unutarnjeg standarda.

4.4.3. Mehanizam mehanokemijskog halogeniranja **L9**

Kako bi se potvrdilo da je ciklopaladirani benzo[*h*]kinolinski acetatni dimer međuprodukt mehanokemijske reakcije halogeniranja **L9** NXS-om u čvrstom stanju, provedeno je *ex situ* praćenje reakcije **I9-III** s NBS-om spektroskopijom NMR (slika 69).



Slika 69. ¹H NMR spektri a) sirove reakcijske smjese nakon 15 minuta mljevenja **I9-III** (137,5 mg, 0,2 mmol) i NBS (85,4 mg, 0,48 mmol) uz SiO₂ kao pomoćno sredstvo za mljevenje (170 mg), b) **I9-III** i c) **L9Br** u CDCl₃.

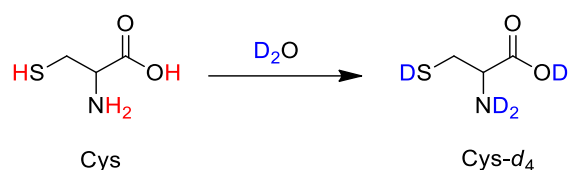
Nakon 15 minuta mljevenja **I9-III** s 2,4 ekvivalenta NBS-a, sav početni **I9-III** transformirao se u **L9Br**. Nadalje, proveden je eksperiment mljevenja benzo[*h*]kinolina i NBS-a u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz **I9-III** kao katalizator umjesto Pd(OAc)₂. Nakon jednog sata mljevenja sintetiziran je **L9Br** u iskorištenju od 93 % što je usporedivo s iskorištenjem reakcije uz Pd(OAc)₂ kao katalizator ($\eta = 97\%$). Oba eksperimenta potvrđuju mogućnost prisustva **I9-III** kao međuprodukta u katalitičkom ciklusu bromiranja **L9**.

Daljnji uvid u mehanizam mehanokemijskih reakcija halogeniranja benzo[*h*]kinolina dobiven je određivanjem kinetičkog izotopnog efekta. Nedavno smo pokazali, korištenjem istovremenog *in situ* praćenja mehanokemijskih reakcija i korištenjem izotopno obilježenih reaktanata, da tijekom mljevenja reaktanata dolazi do izmjene atoma vodika između kristalita mljevenih krutina, neovisno o tome nastaju li pritom nove molekule, odnosno odvija li se usporedno kemijska reakcija.¹¹⁹ Osim izmjene atoma vodika, izmjenjuju se i same molekule

između kristalita tijekom mljevenja. Ovi rezultati potaknuli su razvijanje protokola za regioselektivno deuteriranje supstrata s donorskim skupinama.¹²⁰

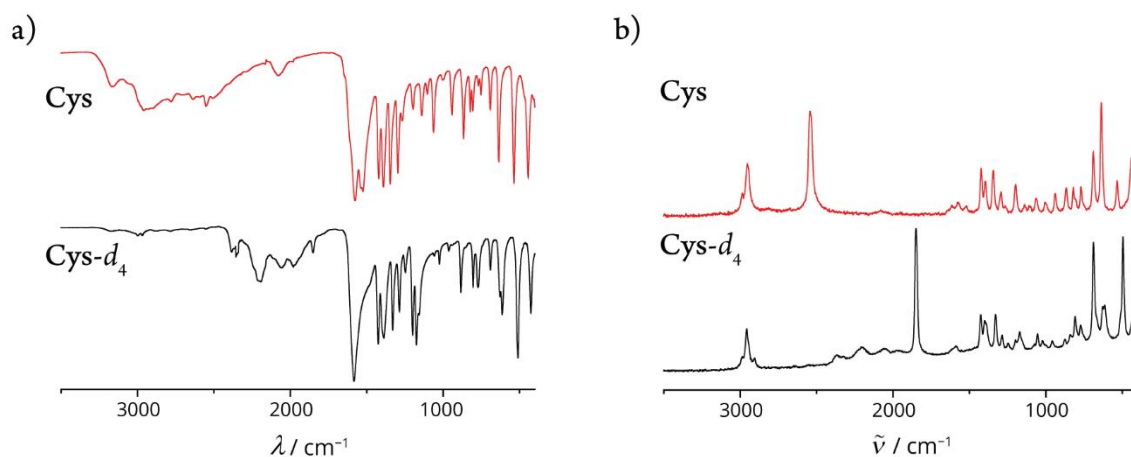
Pd(II) može tvoriti komplekse sa spojevima koji sadrže tiolne, amino i karboksilne skupine poput aminokiselina. Ramanovim praćenjem mljevenja cisteina (Cys) i PdCl₂ u množinskim omjerima 2:1 (Cys : PdCl₂) uočen je nastanak nove faze koja je vrlo slabo topljiva u organskim otapalima. Iako se njezina struktura nije uspjela riješiti koristeći karakterizacijske metode u čvrstom stanju ili otopini, pretpostavljeno je da se radi o kompleksu PdCys₂ kod kojeg je paladij vezan na sumporove i dušikove atome dva cisteina.¹²¹ Mljevenjem paladocikla [Pd(μ -Cl)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-V**) sa suviškom cisteina uočeno je da dolazi do disocijacije veze Pd–C i oslobađanja benzo[*h*]kinolina. Ovi rezultati vodili su do ideje da se korištenjem deuteriranog cisteina može regioselektivno uvesti deuterij na položaj C-10 benzo[*h*]kinolina.

Deuteriranje cisteina provedeno je otopinski refluksiranjem cisteina u suvišku D₂O (slika 70). Tim postupkom došlo je do supstitucije lako izmjenjivih protona na tiolnoj, karboksilnoj i amino skupini cisteina deuterijem iz D₂O. Kako bi se osigurala što veća deuteriranost uzorka, postupak je ponovljen tri puta za svaki uzorak.



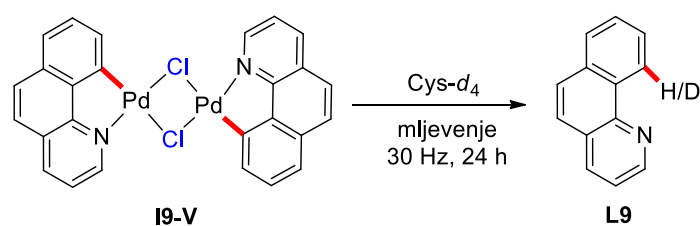
Slika 70. Shema supstitucije lako izmjenjivih protona cisteina deuterijem iz D₂O.

Deuteriranost uzorka potvrđena je u čvrstom stanju usporedbom infracrvenih i Ramanovih spektara nedeuteriranog cisteina s deuteriranim uzorkom (slika 71). U infracrvenom spektru može se opaziti smanjenje intenziteta vrpce $\nu(\text{O–H})$ pri 3117 cm⁻¹, $\nu(\text{N–H})$ pri 2964 cm⁻¹, $\nu(\text{S–H})$ pri 2550 cm⁻¹ i $\nu(\text{C–NH}_2)$ pri 1054 cm⁻¹ što upućuje na uvođenje deuterija u tim skupinama (slika 71a).¹²² U Ramanovim spektrima može se uočiti značajan pomak vrpce $\nu(\text{S–H})$ pri 2535 cm⁻¹ u nedeuteriranom cisteinu na $\nu(\text{S–D})$ pri 1850 cm⁻¹ u deuteriranom uzorku (slika 71b). Pomak vrpce u Ramanovom spektru koja odgovara vibraciji tiolne skupine već je zabilježen u slučaju deuteriranih uzoraka te dodatno potvrđuje uvođenje deuterija u toj skupini.¹²³



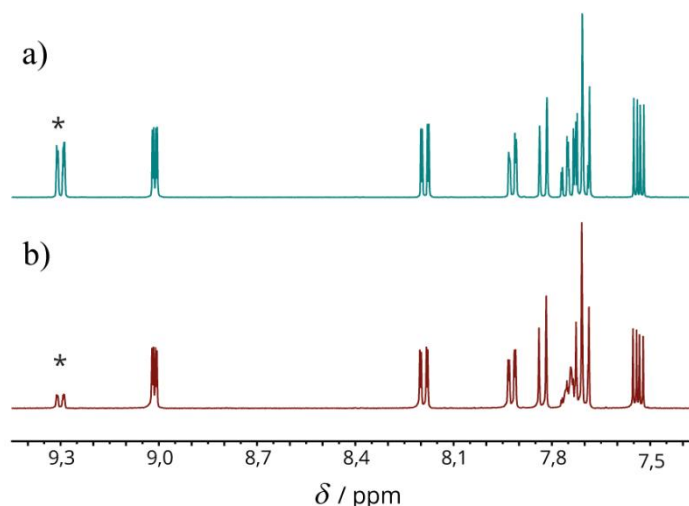
Slika 71. Usporedba a) infracrvenih i b) Ramanovih spektara u čvrstom stanju nedeuteriranog cisteina i cisteina- d_4 .

Mljevenjem $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N})_2]$ (**I9-V**) sa suviškom cisteina- d_4 tijekom 24 sata dolazi do disocijacije veze Pd–C (slika 72). Paladij pokazuje veliku sklonost prema ligandima s tiolnim skupinama¹⁰⁰ te se stoga pretpostavlja da tijekom mljevenja dolazi prvo do cijepanja kloridnih mostova i kelatnog vezanja jednog cisteina na paladij pri čemu se oslobađa DCl. Ona uzrokuje disocijaciju veze Pd–C nakon koje se kelatno veže druga molekula cisteina uz nastajanje kompleksa $\text{Pd}(\text{Cys-}d_4)_2$ i oslobađanje benzo[*h*]kinolina. Nakon pročišćavanja sirove reakcijske smjese kromatografijom na kratkom stupcu silikagela izoliran je bijeli praškasti produkt.



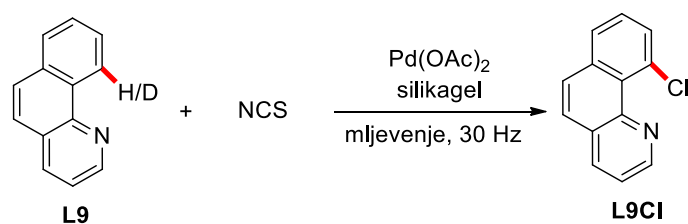
Slika 72. Shema mehanokemijske sinteze C-10 deuteriranog benzo[*h*]kinolina.

Analizom ^1H NMR spektra tog uzorka utvrđeno je da je izoliran benzo[*h*]kinolin koji je većinom deuteriran na položaju C-10 (slika 73). Usporedbom ^1H NMR spektra izoliranog uzorka sa spektrom nedeuteriranog benzo[*h*]kinolina utvrđeno je smanjenje integrala signala pri 9,30 ppm koji se može pripisati protonu vezanom na ugljik C-10 te je određena deuteriranost uzorka koja iznosi 69 %.



Slika 73. Aromatski dio ^1H NMR spektara a) benzo[*h*]kinolina i b) uzorka većinom deuteriranog benzo[*h*]kinolina u CDCl_3 . Zvezdicom (*) je označen signal čije smanjenje integrala sugerira supstituciju vodika deuterijem u izoliranom uzorku.

Deuterirani uzorak benzo[*h*]kinolina iskorišten je za određivanje kinetičkog izotopnog efekta reakcije kloriranja **L9** s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizatorom. Proveden je mehanokemijski kompeticijski eksperiment mljevenja ekvimolarne smjese benzo[*h*]kinolina i C-10 deuteriranog benzo[*h*]kinolina u suvišku uz NCS i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizator (slika 74). Analizom ^1H NMR spektra neizreagiranih reaktanata određena je vrijednost $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,22$. Analogni eksperiment proveden u otopini MeCN rezultirao je s vrijednošću $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,13$. Iz tih podataka može se pretpostaviti da se mehanokemijsko kloriranje **L9** NCS-om uz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizator vjerojatno odvija mehanizmom koji je prisutan i u otopini budući da su KIE mehanokemijskog i otopinskog eksperimenta usporedivog iznosa. Također, niska vrijednost primarnog kinetičkog izotopnog efekta sugerira da do pucanja veze C–H ne dolazi tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu reakcije što je detaljnije obrazloženo u literaturnom pregledu (poglavlje 2.6.1).⁹⁰



Slika 74. Shema kompeticijskog određivanja kinetičkog izotopnog efekta mehanokemijske reakcije kloriranja **L9** NCS-om uz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao katalizator.

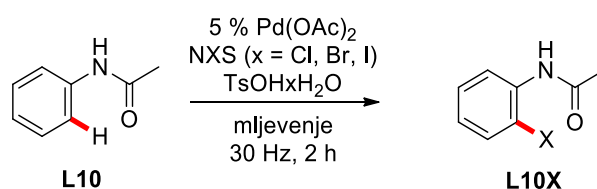
4.5. Acetanilid

Funkcionalizacija acetanilida usmjerena ligandom i katalizirana paladijem može se dogoditi na *orto*-položajima na fenilnom prstenu acetanilida (**L10**) u odnosu na amidnu skupinu. Iako sadrži dva donorska atoma, kisik i dušik, zbog sklonosti paladija da tvori stabilne peteročlane i šesteročlane prstenove, preferirano će se odviti tvoreći šesteročlani prsten s kisikovim atomom.

Kao i u slučaju benzo[*h*]kinolina, mehanokemijske reakcije aktivacije veze C–H i halogeniranja **L10** nije bilo moguće pratiti *in situ* Ramanovom spektroskopijom zbog niskog intenziteta karakterističnih vrpca acetanilida i produkata tih reakcija.

4.5.1. Optimizacija mehanokemijskog halogeniranja **L10**

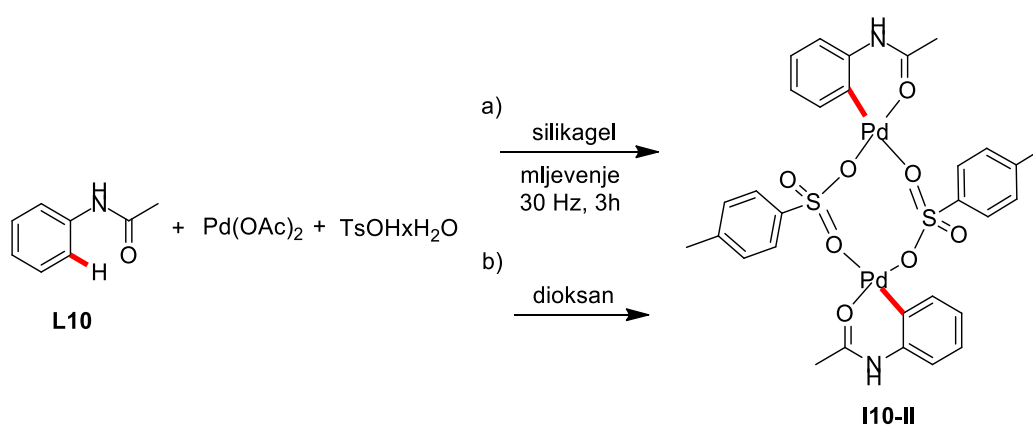
Mehanokemijske reakcije halogeniranja acetanilida NXS-om bez dodatka paladijevog(II) katalizatora rezultirale su izolacijom početnog liganda, što je također opaženo u reakciji acetanilida s NCS-om u prisutnosti 5 mol % Pd(OAc)₂ kao katalizatora. Ranija istraživanja pokazala su da je dodatak *p*-toluensulfonske kiseline nužan za reakcije halogeniranja **L10**.⁸⁵ Najprije je istražena reakcija **L10** s NCS-om u prisutnosti 5 mol % Pd(OAc)₂ kao pretkatalizatora, 0,5 ekvivalenta TsOH×H₂O i silikagela kao pomoćnog sredstva za mljevenje. Nakon dva sata mljevenja u spektru NMR sirove reakcijske smjese bili su prisutni signali željenog produkta **L10Cl**, ali i reaktanta. Daljnjim mljevenjem omjer intenziteta njihovih signala nije se mijenjao. Povećanjem količine TsOH×H₂O na dva ekvivalenta, nakon dva sata mljevenja u spektru sirove reakcijske smjese nisu bili prisutni signali početnog liganda, a produkt **L10Cl** izoliran je u iskorištenju od 74 % (slika 75). Analognim postupkom s NBS-om i NIS-om izolirani su **L10Br** u iskorištenju od 75 % i **L10I** također u iskorištenju od 75 %.



Slika 75. Shema mehanokemijskog regioselektivnog halogeniranja **L10** uz Pd(OAc)₂ kao katalizator.

4.5.2. Mehanokemijska aktivacija veze C–H u **L10**

U reakcijama halogeniranja azobenzena kataliziranih s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ u prisustvu $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ identificiran je monomerni paladocikl **II-I** kao međuprodukt te reakcije. Budući da je za uspješnost reakcija halogeniranja **L10** u čvrstom stanju također bio nužan dodatak *p*-toluensulfonske kiseline, pretpostavilo se da je tosilatni paladocikl acetanilida također međuprodukt ovih reakcija. Radi toga, pristupilo se njegovoj mehanokemijskoj sintezi analogno reakcijama sinteze tosilatnih paladocikala azobenzena, **II-I** i **II-II** (slika 76).

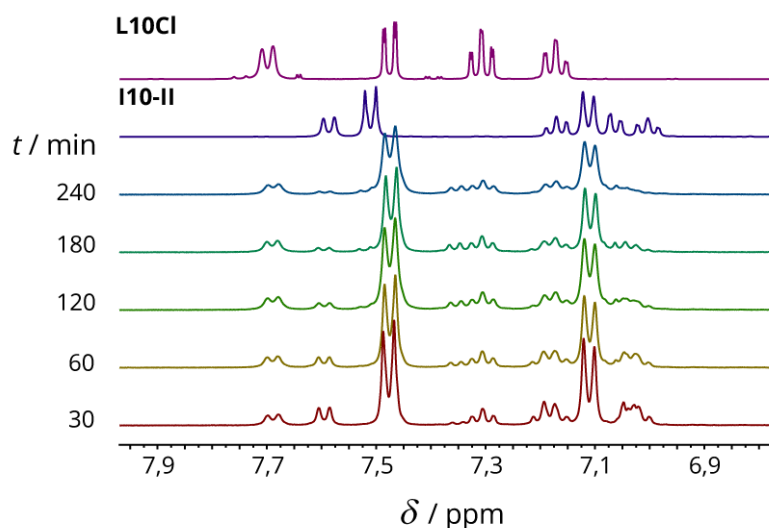


Slika 76. Shema a) mehanokemijske i b) otopinske sinteze $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (**II-11**).

Mljevenje smjese **L10**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ tri sata (slika 76a) rezultiralo je potpunom konverzijom acetanilida u $[\text{Pd}(\mu\text{-OTs})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (**II-11**) što je potvrđeno analizom ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese. Međutim, produkt **II-11** bilo je teško izolirati iz reakcijske smjese zbog slabe topljivosti u većini organskih otapala. Dimerni ciklopaladirani produkt **II-11** sintetiziran je analognim otopinskim protokolom u dioksanu pri sobnoj temperaturi u iskorištenju od 90 % (slika 76b). Prisustvo acetonitrila prilikom sinteze ili obrade **II-11** nije uzrokovalo pucanje dimernog mosta i nastanak monomernog paladocikla kao što je slučaj s azobenzenom i njegovim derivatima.

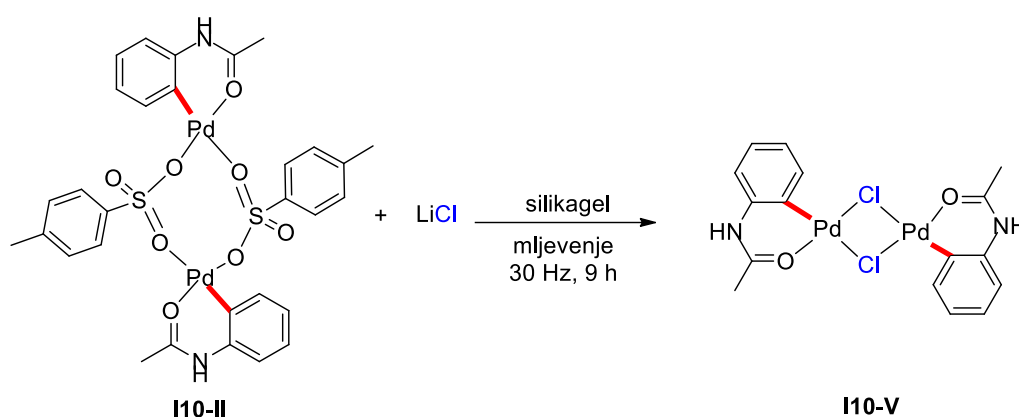
4.5.3. Mehanizam mehanokemijskog halogeniranja **L10**

Mehanokemijska reakcija **I10-II** s 2,4 ekvivalenta NCS-a praćena je *ex situ* spektroskopijom NMR (slika 77). Tijekom četiri sata mljevenja uočena je postupna transformacija **I10-II** u **L10Cl** što se najbolje može pratiti smanjenjem intenziteta signala pri 7,60 ppm koji pripada **I10-II** te povećanjem intenziteta signala pri 7,69 ppm koji pripada **L10Cl**. Također je provedeno mljevenje acetanilida i NCS-a u optimiziranim reakcijskim uvjetima uz **I10-II** kao katalizator umjesto Pd(OAc)₂. Kao produkt reakcije izoliran je **L10Cl** u iskorištenju od 73 %. Rezultati ovih eksperimenata potvrđuju da je **I10-II** mogući međuprodukt u katalitičkom ciklusu halogeniranja **L10**.



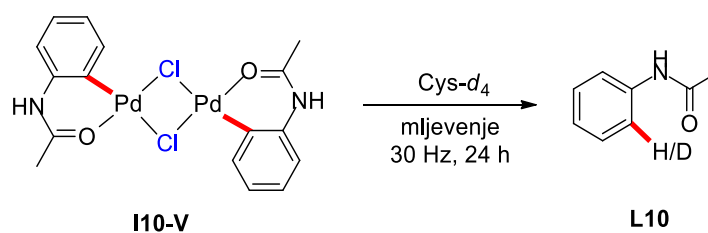
Slika 77. *Ex situ* NMR praćenje NG mehanokemijske reakcije **I10-II** (0,2 mmol) s NCS-om (0,48 mmol) u DMSO-*d*₆. Aromatski dio ¹H NMR spektara promatrane reakcije i ¹H NMR spektri **I10-II** i **L10Cl**.

Kao i u slučaju benzo[*h*]kinolina, protokol za regioselektivno deuteriranje supstrata s donorskim skupinama¹²⁰ primijenjen je na acetanilidu. Za tu namjenu sintetiziran je kloridni dimerni paladocikl **I10-V** metodom izmjene liganada u čvrstom stanju prema protokolu nedavno razvijenom unutar naše grupe.¹¹⁰ Tosilatni paladocikl [Pd(μ -OTs)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-II**) mljeven je sa suviškom litijevog klorida te je po završetku reakcije izoliran kloridni paladocikl [Pd(μ -Cl)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-V**) u iskorištenju od 71 % (slika 78).



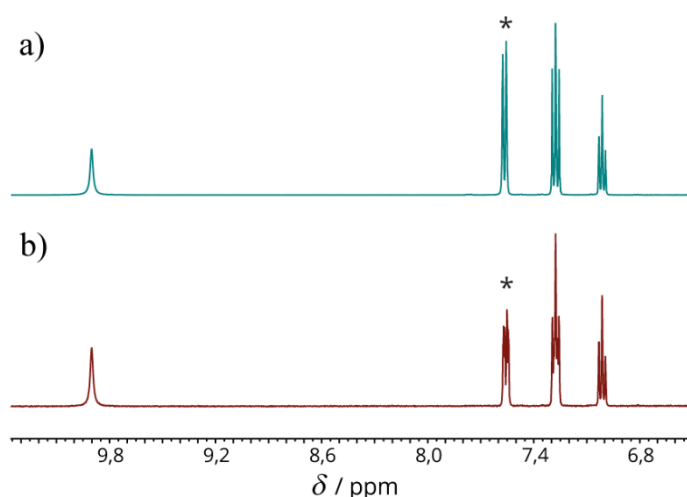
Slika 78. Shema mehanokemijske sinteze $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (**I10-V**).

Izolirani $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})]_2$ (**I10-V**) mljeven je sa suviškom cisteina- d_4 tijekom 24 sata te je po završetku reakcije i pročišćavanja sirove reakcijske smjese kromatografijom na kratkom stupcu silikagela izoliran bijeli praškasti produkt (slika 79).



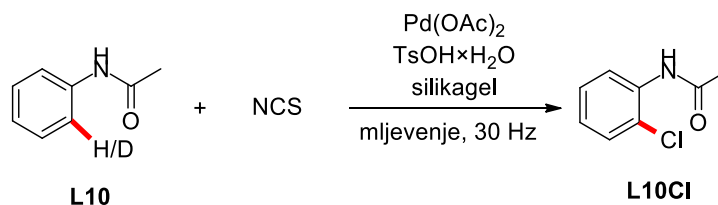
Slika 79. Shema mehanokemijske sinteze C-2 deuteriranog acetanilida.

Spektroskopijom NMR potvrđeno je da je izolirani uzorak acetanilid koji je većinom deuteriran na položaju C-2 (slika 80). Uočeno je smanjenje integrala signala pri 7,56 ppm koji se pripisuje protonu vezanom za ugljik u C-2 položaju acetanilida. Usporedbom integrala signala spektra izoliranog produkta sa spektrom nedeuteriranog acetanilida izračunana je deuteriranost uzorka te ona iznosi 61 %. Također, može se primijetiti da ne dolazi do smanjenja integrala signala pri 9,90 ppm koji se pripisuje NH skupini acetanilida. To sugerira da sama prisutnost deuteriranog cisteina nije dovoljna za izmjenu protona deuterijem, već da do te supstitucije dolazi samo na položajima koji su aktivirani nastankom veze Pd–C čime je osigurana regioselektivnost reakcije.



Slika 80. Aromatski dio ^1H NMR spektara a) acetanilida i b) uzorka većinom deuteriranog acetanilida u $\text{DMSO-}d_6$. Zvezdicom (*) je označen signal čije smanjenje integrala sugerira supstituciju vodika deuterijem u izoliranom uzorku.

Korištenjem deuteriranog uzorka acetanilida određen je kinetički izotopni efekt reakcije kloriranja **L10** NCS-om u prisutnosti $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kao pretkatalizatora i $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ kao aditiva (slika 81). Mehanokemijskim kompeticijskim eksperimentom mljevenja ekvimolarne smjese acetanilida i C-2 deuteriranog acetanilida u suvišku uz NCS, $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i silikagel te analizom ^1H NMR spektra neizreagiranih reaktanata određena je vrijednost kinetičkog izotopnog efekta $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,27$. Također je proveden analogni eksperiment u toluenu te je određena vrijednost kinetičkog izotopnog efekta $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1,04$. Zbog slabe topljivosti veće količine *p*-toluensulfonske kiseline u toluenu pogreška u iznosu određenog kinetičkog izotopnog efekta reakcije u otopini može biti nešto veća.



Slika 81. Shema kompeticijskog određivanja kinetičkog izotopnog efekta reakcije mehanokemijskog kloriranja **L10** NCS-om.

Dobivene vrijednosti kinetičkog izotopnog efekta u skladu su s prethodno određenim vrijednostima kinetičkog izotopnog efekta za reakcije halogeniranja derivata acetanilida u otopini.¹²⁴ Kao i u slučaju benzo[*h*]kinolina, bliske vrijednosti kinetičkog izotopnog efekta za reakcije kloriranja **L10** NCS-om u otopini i čvrstom stanju upućuju na sličnost njihovih mehanizama. Također, dobivene vrijednosti ukazuju da se pucanje veze C–H ne odvija tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu reakcije što je detaljnije obrazloženo u literaturnom pregledu (poglavlje 2.6.1).⁹⁰

§ 5. ZAKLJUČAK

Razvijen je i primijenjen mehanokemijski protokol za selektivnu zamjenu inertne veze ugljik-vodik (C–H) vezom ugljik-halogen (C–X) u supstratima s različitim usmjeravajućim skupinama i supstituentima uz upotrebu paladijevih(II) spojeva kao katalizatora. Istraženi su reakcijski mehanizmi i faktori koji utječu na reaktivnost supstrata kao i selektivnost aktivacije veza C–H i halogeniranja *in situ* Ramanovom spektroskopijom u kombinaciji s *ex situ* eksperimentima rendgenske difrakcije na prahu (PXR) i infracrvene spektroskopije (IR) u čvrstom stanju te spektroskopije nuklearne magnetske rezonancije (NMR) u otopini. Utvrđen je snažan učinak krutih i tekućih aditiva na prirodu i reaktivnost katalitički aktivnih vrsta Pd(II) i međuprodukata.

Azobenzen i njegovi 4-halogenirani derivati regioselektivno su halogenirani u *orto*-položaju u odnosu na azo skupinu uz *N*-halogensukcinimide kao oksidanse i donore halogenih atoma. Dodatak *p*-toluensulfonske kiseline (TsOH×H₂O) i acetonitrila (MeCN) pokazao se ključnim za učinkovitost reakcija halogeniranja.

U prvom koraku reakcije dolazi do *in situ* formiranja katalitički aktivne vrste Pd(OTs)₂(MeCN)₂ iz pretkatalizatora Pd(OAc)₂, TsOH×H₂O i MeCN nakon čega slijedi bromiranje azobenzena. Ramanovom spektroskopijom u prisutnosti različitih količina Pd(OAc)₂ te TsOH×H₂O i MeCN kao krutih i tekućih aditiva, opaženi su ciklopaladirani azobenzeni kao međuprodukti.

Kada je u reakcijskom sustavu prisutan acetonitril, bromiranje azobenzena odvija se uz nastanak monomernog ciklopaladiranog međuprodukta [Pd(OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)(MeCN)] (**I1-I**), a kada acetonitril nije prisutan preko dimernog međuprodukta [Pd(μ-OTs)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (**I1-II**). Oba međuprodukta, kao i sukcinimidni paladocikl [Pd(μ-C₄H₄NO₂)(C₆H₄N=NC₆H₅)₂] (**I1-IV**) i monomerni ciklopaladirani *p*-klorazobenzen [Pd(OTs)(ClC₆H₄N=NC₆H₄)(MeCN)] (**I2-I**) novi su spojevi. Svi izolirani paladocikli kataliziraju bromiranje azobenzena, a njihovim reakcijama s NBS-om kao produkt je identificiran *orto*-bromirani azobenzen što upućuje na mogućnost njihova sudjelovanja u katalitičkom ciklusu.

Pripravljeno je dvanaest mono- i dihalogeniranih spojeva azobenzena i njegovih 4-halogeniranih derivata od kojih sedam do sada nije literaturno opisano (1-(2-bromfenil)-2-(4-bromfenil)diazen (**L3Br-I**), 1-(2-bromfenil)-2-(4-jodfenil)diazen (**L4Br-I**), 1-(4-klor-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazen (**L2I-II**), 1-(2-jodfenil)-2-(4-bromfenil)diazen (**L3I-I**), 1-(4-brom-2-jodfenil)-2-(2-jodfenil)diazen (**L3I-II**), 1-(2-jodfenil)-2-(4-jodfenil)diazen (**L4I-I**) i 1-(2,4-dijodfenil)-2-(2-jodfenil)diazen (**L4I-II**)).

Halogeniranje azobenzena koji sadrže jake elektron-donirajuće supstituente nije zahtijevalo prisutnost katalizatora Pd(II), TsOH×H₂O i tekuće aditive. Reakcije halogeniranja NCS-om, NBS-om i NIS-om rezultirale su produktima elektrofilne supstitucije u kojima su halogenirane veze C–H koje se nalaze u *orto*-položaju u odnosu na elektron-donorske skupine. U slučaju reakcija azobenzena s jakim donorskom dimetilamino skupinom i *N*-jodosukcinimida, kao produkti izolirani su sukcinimidni derivati azobenzena pri čemu se imidacija zbivala na metilnoj grupi dimetilamino supstituenta. Razvijena je nova metoda sinteze u blagim i ekološki prihvatljivim uvjetima za halogeniranje i imidaciju azobenzena s jakim elektron-donorskim supstituentima bez otapala ili metalnih katalizatora koja ne zahtijeva dodatne oksidanse i aditive.

Sintetizirano je devet halogeniranih derivata azobenzena s jakim elektron-donorskim skupinama, od kojih osam do sada nije literaturno opisano (2-klor-4-(fenildiazenil)anilin (**L6Cl-III**), 2-klor-*N,N*-dimetil-4-(fenildiazenil)anilin (**L7Cl-III**), 2-klor-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilin (**L8Cl-III**), 2,6-diklor-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilin (**L8Cl-IV**), 2-brom-4-(fenildiazenil)anilin (**L6Br-III**), 2-brom-*N,N*-dimetil-4-(fenildiazenil)anilin (**L7Br-III**), 2-brom-*N,N*-dimetil-4-((4-nitrofenil)diazenil)anilin (**L8Br-III**) i 2-jod-4-(fenildiazenil)anilina (**L6I-III**)). Također, sintetizirana su dva nova imida azobenzena, 1-((metil(4-(fenildiazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-dion (**L7-V**) i 1-((metil(4-((4-nitrofenil)diazenil)fenil)amino)metil)pirolidin-2,5-dion (**L8-V**).

Reakcijski uvjeti paladijem(II) kataliziranog halogeniranja azobenzena i njegovih nesimetrično supstituiranih derivata primijenjeni su u reakcijama halogeniranja supstrata koji sadrže jake (N- i S-) i slabe (O-) koordinirajuće skupine (benzo[*h*]kinolin, 2-fenilkinolin, fenil-(piridin-2-il)-metanon, *N*-feniltiobenzamid, *N*-fenilacetamid (acetanilid), benzil-metil-sulfid, *N*-metilbenzilamin, 2-metilbenzojeva kiselina i 4-metilbenzojeva kiselina), no halogenirani produkti opaženi su samo u reakcijama benzo[*h*]kinolina i acetanilida.

Regioselektivno halogeniranje benzo[*h*]kinolina bilo je moguće provesti uz katalizator Pd(II) i NCS odnosno NBS, dok reakcija s NIS-om nije rezultirala halogeniranim produktom što se može pripisati steričkim faktorima u čvrstom stanju. Halogeniranje acetanilida provedeno je sa svim *N*-halogensukcinimidima uz Pd(OAc)₂ kao pretkatalizator i suvišak TsOH×H₂O kao kruti aditiv. Kao i u slučaju azobenzena, katalitički aktivna vrsta u tim reakcijama je *in situ* formiran Pd(OTs)₂(MeCN)₂.

Dimerni acetatni paladocikl [Pd(μ-OAc)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-III**) identificiran je kao mogući međuprodukt reakcija halogeniranja s benzo[*h*]kinolinom, a dimerni tosilatni paladocikl [Pd(μ-OTs)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-II**) reakcija s acetanilidom. Oba paladocikla mogu se koristiti kao katalizatori u reakcijama halogeniranja benzo[*h*]kinolina odnosno acetanilida. Njihovim reakcijama s NBS-om odnosno NCS-om mogu se regioselektivno sintetizirati odgovarajući halogenirani produkti što potvrđuje mogućnost njihovog prisustva kao međuprodukata u proučavanim katalitičkim ciklusima.

Kako bi se dobio dodatni uvid u mehanizam reakcija halogeniranja benzo[*h*]kinolina i acetanilida u čvrstom stanju, provedeni su eksperimenti kompeticijskog određivanja kinetičkog izotopnog efekta (KIE). Razvijen je protokol za selektivno deuteriranje benzo[*h*]kinolina na položaju C-10 i acetanilida na položaju C-2 mehanokemijskom reakcijom njihovih dimernih kloridnih monociklopaladiranih kompleksa [Pd(μ-Cl)(C₁₃H₈N)]₂ (**I9-V**) i [Pd(μ-Cl)(C₈H₈NO)]₂ (**I10-V**) s deuteriranim cisteinom. Određeni *k_H/k_D* za reakcije halogeniranja benzo[*h*]kinolina i acetanilida u čvrstom stanju i otopini sličnih su iznosa vrijednosti bliskih 1. Ti podatci ukazuju da se mehanizam halogeniranja ovih supstrata u čvrstom stanju vjerojatno ne razlikuje od onoga u otopini te da do pucanje veze C–H ne dolazi tijekom reakcijskog koraka koji određuje brzinu tih reakcija.

Rezultati ove doktorske disertacije proširit će potencijal katalitičke funkcionalizacije veze C–H u ekološki prihvatljivim reakcijskim uvjetima, u skladu s glavnim ciljevima zelene kemije. Osim toga, razumijevanje reakcijskog mehanizma, koje je omogućeno iz spektroskopskih podataka *in situ* i *ex situ* praćenja, bit će od velike pomoći za buduće planiranje i kontrolu paladijem katalizirane mehanokemijske funkcionalizacije veze C–H te za razvoj učinkovitijih paladijevih katalizatora.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

| | |
|----------------|---|
| ASA | amidosulfonska kiselina |
| CSA | kamforsulfonska kiselina |
| Cys | cistein |
| d | dublet |
| DCM | diklormetan |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamid |
| DMSO | dimetilsulfoksid |
| IAG | mljevenje potpomognuto ionima |
| ILAG | mljevenje potpomognuto ionima i tekućinom |
| IR | infracrvena spektroskopija |
| KIE | kinetički izotopni efekt |
| LAG | mljevenje potpomognuto tekućinom |
| m | multiplet |
| MCR-ALS | multivarijatna metoda razlučivanja s naizmjeničnim izvođenjem metode najmanjih kvadrata |
| NBS | <i>N</i> -bromosukcinimid |
| NCS | <i>N</i> -klorosukcinimid |
| NG | suho mljevenje |
| NIS | <i>N</i> -jodosukcinimid |
| NMR | nuklearna magnetska rezonancija |
| NXS | <i>N</i> -halogensukcinimid |
| PEG | polietilen glikol |
| PMMA | polimetilmetakrilat |
| ppm | dijelovi na milijun |
| PTFE | politetrafluoroetilen |
| <i>p</i> -TsOH | <i>para</i> -toluensulfonska kiselina |
| PXRD | difrakcija rendgenskog zračenja na praškastom uzorku |
| RDS | reakcijski korak koji određuje brzinu kemijske reakcije |
| s | singlet |
| SA | sulfanilna kiselina |
| t | triplet |

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. T. W. Lyons i M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **110** (2010) 1147–1169.
2. P. H. Dixneuf i L. Doucet, H, *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization I*, Springer International Publishing, Cham, 2016.
3. M. Albrecht, *Chem. Rev.* **110** (2010) 576–623.
4. J. Dupont i M. Pfeffer, *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, Wiley, Weinheim, Germany, 2008.
5. J. Dupont, C. S. Consorti i J. Spencer, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2527–2572.
6. W. Hao i Y. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **11** (2015) 2132–2144.
7. R. Das i M. Kapur, *Asian J. Org. Chem.* **7** (2018) 1524–1541.
8. A. R. Dick, K. L. Hull i M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 2300–2301.
9. D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani i M. S. Sanford, *Tetrahedron* **62** (2006) 11483–11498.
10. D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani i M. S. Sanford, *Org. Lett.* **8** (2006) 2523–2526.
11. P. J. Dunn, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1452–1461.
12. D. Tan i T. Friščić, *Eur. J. Org. Chem.* **2018** (2018) 18–33.
13. J. L. Do i T. Friščić, *Synlett* **28** (2017) 2066–2092.
14. J. L. Howard, Q. Cao i D. L. Browne, *Chem. Sci.* **9** (2018) 3080–3094.
15. P. Gandeepan i L. Ackermann, *Chem* **4** (2018) 199–222.
16. D. A. Petrone, J. Ye i M. Lautens, *Chem. Rev.* **116** (2016) 8003–8104.
17. D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks i T. Y. Zhang, *Green Chem.* **9** (2007) 411–420.
18. S. Govaerts, A. Nyuchev i T. Noel, *J. Flow Chem.* **10** (2020) 13–71.
19. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5518–5526.
20. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5526–5531.
21. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5531–5534.
22. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5538–5542.
23. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5542–5546.
24. E. Negishi, L. F. Valente i M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 3298–3299.

25. E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **15** (1982) 340–348.
26. N. Miyaura i A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 866.
27. N. Miyaura, K. Yamada i A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **20** (1979) 3437–3440.
28. N. Miyura, *Cross-Coupling Reactions*, Springer, Berlin, 2002.
29. J. M. Zakis, T. Smejkal i J. Wencel-Delord, *Chem. Commun.* **58** (2022) 483–490.
30. J. P. Kleiman i M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1544–1545.
31. A. C. Cope i R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 3272–3273.
32. W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller i H. Fischer, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **34** (1995) 1844–1848.
33. J. Dupont, C. S. Consorti i J. Spencer, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2527–2571.
34. I. Saikia, A. J. Borah i P. Phukan, *Chem. Rev.* **116** (2016) 6837–7042.
35. H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **40** (1947) 251–277.
36. V. Snieckus, *Chem. Rev.* **90** (1990) 879–933.
37. R. Giri, X. Chen i J. Q. Yu, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **44** (2005) 2112–2115.
38. X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang i Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 7416–7417.
39. N. Schröder, J. Wencel-Delord i F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 8298–8301.
40. H. Hwang, J. Kim, J. Jeong i S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 10770–10776.
41. L. Wang i L. Ackermann, *Chem. Commun.* **50** (2014) 1083–1085.
42. D. G. Yu, T. Gensch, F. De Azambuja, S. Vásquez-Céspedes i F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 17722–17725.
43. D. R. Fahey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1970) 3272.
44. H. M. Guo, W. H. Rao, H. Y. Niu, L. L. Jiang, G. Meng, J. J. Jin, X. N. Yang i G. R. Qu, *Chem. Commun.* **47** (2011) 5608–5610.
45. X. T. Ma i S. K. Tian, *Adv. Synth. Catal.* **355** (2013) 337–340.
46. Q. Tian, X. Chen, W. Liu, Z. Wang, S. Shi i C. Kuang, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 7830–7833.
47. R. K. Rit, M. R. Yadav, K. Ghosh, M. Shankar i A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **16** (2014) 5258–5261.
48. R. B. Bedford, J. U. Engelhart, M. F. Haddow, C. J. Mitchell i R. L. Webster, *Dalton Trans.* **39** (2010) 10464–10472.

49. X. Sun, G. Shan, Y. Sun i Y. Rao, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **52** (2013) 4440–4444.
50. T. S. Mei, R. Giri, N. Maugele i J. Q. Yu, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **47** (2008) 5215–5219.
51. S. R. Whitfield i M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 15142–15143.
52. D. C. Powers i T. Ritter, *Nat. Chem.* **1** (2009) 302–309.
53. D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein i T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 17050–17051.
54. K. J. Ardila-Fierro i J. G. Hernández, *ChemSusChem* **14** (2021) 2145–2162.
55. C. M. Alder, J. D. Hayler, R. K. Henderson, A. M. Redman, L. Shukla, L. E. Shuster i H. F. Sneddon, *Green Chem.* **18** (2016) 3879–3890.
56. A. Porcheddu, E. Colacino, L. De Luca i F. Delogu, *ACS Catal.* **10** (2020) 8344–8394.
57. P. Anastas i J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
58. A. D. McNaught i A. Wilkinson, eds., *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed., Scientific Publications, Oxford, 2009.
59. J. Andersen i J. Mack, *Green Chem.* **20** (2018) 1435–1443.
60. T. Friščić, C. Mottillo i H. M. Titi, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **59** (2020) 1018–1029.
61. D. Margetić i V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier Inc., Amsterdam, 2013.
62. D. Tan i F. García, *Chem. Soc. Rev.* **48** (2019) 2274–2292.
63. A. A. L. Michalchuk i F. Emmerling, *Angew. Chem. - Int. Ed.* (2022).
64. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki i R. E. Dinnebier, *Nat. Chem.* **5** (2013) 66–73.
65. D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz i K. Užarević, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **53** (2014) 6193–6197.
66. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević i I. Halasz, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 13941–13949.
67. F. Effaty, X. Ottenwaelder i T. Friščić, *Curr. Opin. Green Sust. Chem.* **32** (2021).
68. J. G. Hernández, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 17157–17165.
69. S. Zhao, Y. Li, C. Liu i Y. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **59** (2018) 317–324.
70. M. Juribašić, K. Užarević, D. Gracin i M. Čurić, *Chem. Commun.* **50** (2014) 10287–10290.

71. G. N. Hermann, P. Becker i C. Bolm, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **54** (2015) 7414–7417.
72. J. G. Hernández i C. Bolm, *Chem. Commun.* **51** (2015) 12582–12584.
73. G. N. Hermann, C. L. Jung i C. Bolm, *Green Chem.* **19** (2017) 2520–2523.
74. G. N. Hermann i C. Bolm, *ACS Catal.* **7** (2017) 4592–4596.
75. G. N. Hermann, M. T. Unruh, S. H. Jung, M. Krings i C. Bolm, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **57** (2018) 10723–10727.
76. L. Li i G. W. Wang, *Tetrahedron* **74** (2018) 4188–4196.
77. G. N. Hermann, P. Becker i C. Bolm, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **55** (2016) 3781–3784.
78. H. Cheng, J. G. Hernández i C. Bolm, *Org. Lett.* **19** (2017) 6284–6287.
79. J. H. Schöbel, P. Elbers, K. N. Truong, K. Rissanen i C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **363** (2021) 1322–1329.
80. H. Cheng, J. G. Hernández i C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **360** (2018) 1800–1804.
81. D. Das, A. A. Bhosle, P. C. Panjikar, A. Chatterjee i M. Banerjee, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **8** (2020) 19105–19116.
82. S. Ni, M. Hribersek, S. K. Baddigam, F. J. L. Ingner, A. Orthaber, P. J. Gates i L. T. Pilarski, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **60** (2021) 6660–6666.
83. K. Y. Jia, J. B. Yu, Z. J. Jiang i W. K. Su, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 6049–6055.
84. S. J. Lou, Y. J. Mao, D. Q. Xu, J. Q. He, Q. Chen i Z. Y. Xu, *ACS Catal.* **6** (2016) 3890–3894.
85. Z. Liu, H. Xu i G. W. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* **14** (2018) 430–435.
86. D. Das, Z. T. Bhutia, A. Chatterjee i M. Banerjee, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 10764–10774.
87. K. Zhou, H. Y. Hao, Y. J. Mao, Q. Z. Wu, L. Chen, S. Wang, W. Jin, Z. Y. Xu, S. J. Lou i D. Q. Xu, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **9** (2021) 4433–4439.
88. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsár i M. Ćurić, *Chem. Eur. J.* **24** (2018) 10672–10682.
89. A. Bjelopetrović, D. Barišić, Z. Duvnjak, I. Džajić, M. Juribašić Kulcsár, I. Halasz, M. Martínez, A. Budimir, D. Babić i M. Ćurić, *Inorg. Chem.* **59** (2020) 17123–17133.
90. E. M. Simmons i J. F. Hartwig, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **51** (2012) 3066–3072.
91. E. V. Anslyn i D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, 2011.

92. P. Atkins i J. de Paula, *Physical Chemistry*, 8th ed., Oxford University Press, Oxford, 2006.
93. M. Gómez-Gallego i M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **111** (2011) 4857–4963.
94. J. Clayden, N. Greeves i S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, 1995.
95. T. H. Lowry i K. Schueller Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper & Row, New York, 1987.
96. S. Lukin, K. Užarević i I. Halasz, *Nat. Protoc.* **16** (2021) 3492–3521.
97. S. Cai, H. Rong, X. Yu, X. Liu, D. Wang, W. He i Y. Li, *ACS Catal.* **3** (2013) 478–486.
98. S. Schultzke, M. Walther i A. Staubitz, *Molecules* **26** (2021) 3916.
99. E. Drent, J. A. M. Van Broekhoven i M. J. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **417** (1991) 235–251.
100. A. Monas, K. Užarević, I. Halasz, M. Juribašić Kulcsár i M. Ćurić, *Chem. Commun.* **52** (2016) 12960–12963.
101. R. Thorwirth, F. Bernhardt, A. Stolle, B. Ondruschka i J. Asghari, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 13236–13242.
102. T. Furuya, H. M. Kaiser i T. Ritter, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **47** (2008) 5993–5996.
103. C. C. Kofink, B. Blank, S. Pagano, N. Götz i P. Knochel, *Chem. Commun.* (2007) 1954–1956.
104. R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell i R. L. Webster, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **50** (2011) 5524–5527.
105. C. J. Mulligan, S. M. Bagale, O. J. Newton, J. S. Parker i K. K. M. Hii, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **7** (2019) 1611–1615.
106. M. D. K. Boele, G. P. F. Van Strijdonck, A. H. M. De Vries, P. C. J. Kamer, J. G. De Vries i P. W. N. M. Van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 1586–1587.
107. C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones i K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 10066–10067.
108. C. J. Mulligan, J. S. Parker i K. K. M. Hii, *React. Chem. Eng.* **5** (2020) 1104–1111.
109. R. A. Sheldon, *Green Chem.* **19** (2017) 18–43.
110. A. Bjelopetrović, M. Robić, I. Halasz, D. Babić, M. Juribašić Kulcsár i M. Ćurić, *Organometallics* **38** (2019) 4479–4484.

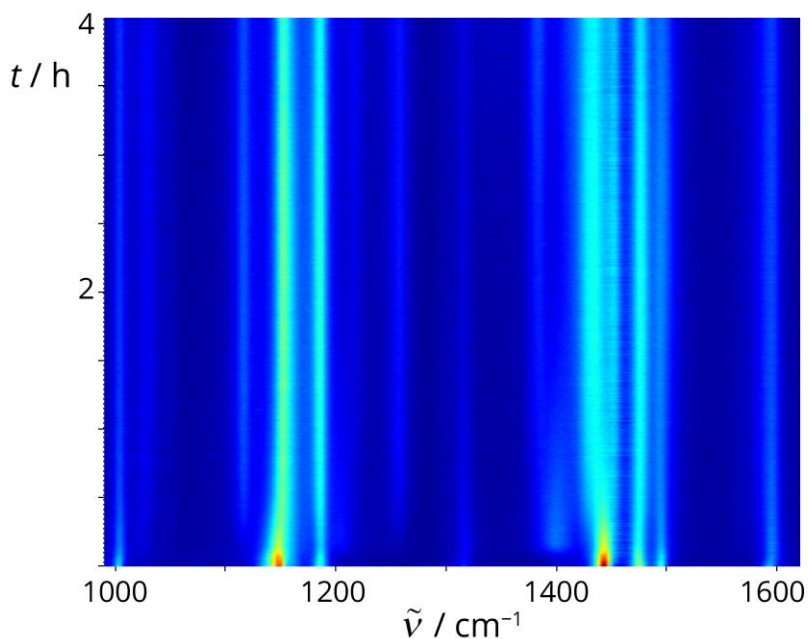
111. D. Barišić, I. Halasz, A. Bjelopetrović, D. Babić i M. Ćurić, Mechanistic Study of the Mechanochemical Pd^{II}-Catalyzed Bromination of Aromatic C–H bonds by Experimental and Computational methods, *u postupku recenzije*.
112. J. Váňa, J. Bartáček, J. Hanusek, J. Roithová i M. Sedlák, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 12746–12754.
113. X. J. Xu, A. Amuti i A. Wusiman, *Adv. Synth. Catal.* **362** (2020) 5002–5008.
114. C. Caristi, A. Ferlazzo i M. Gattuso, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1984) 281.
115. R. M. De Figueiredo, J. S. Suppo i J. M. Campagne, *Chem. Rev.* **116** (2016) 12029–12122.
116. E. Tervola, K. N. Truong, J. S. Ward, A. Priimagi i K. Rissanen, *RSC Adv.* **10** (2020) 29385–29393.
117. I. Aiello, A. Crispini, M. Ghedini, M. La Deda i F. Barigelletti, *Inorg. Chim. Acta* **308** (2000) 121–128.
118. M. Ćurić, D. Babić, Ž. Marinić, L. Paša-Tolić, V. Butković, J. Plavec i L. Tušek-Božić, *J. Organomet. Chem.* **687** (2003) 85–99.
119. S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. Di Michiel, K. Užarević i I. Halasz, *J. Am. Chem. Soc.* **141** (2019) 1212–1216.
120. A. Bjelopetrović, D. Barišić, I. Halasz, M. Ćurić i S. Lukin, Room temperature regioselective hydrogen-isotope exchange of sp² C–H bonds in the solid state, *rukopis u pripremi*.
121. P. P. Corbi, A. C. Massabni, A. G. Moreira, F. J. Medrano, M. G. Jasiulionis i C. M. Costa-Neto, *Can. J. Chem.* **83** (2005) 104–109.
122. F. Huang, Y. Lan i P. Chen, *J. Mater. Sci.* **46** (2011) 5732–5736.
123. F. Paquin, J. Rivnay, A. Salleo, N. Stingelin i C. Silva, *J. Mater. Chem. C* **3** (2015) 10715–10722.
124. R. Das i M. Kapur, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 1114–1126.

§ 8. DODATAK

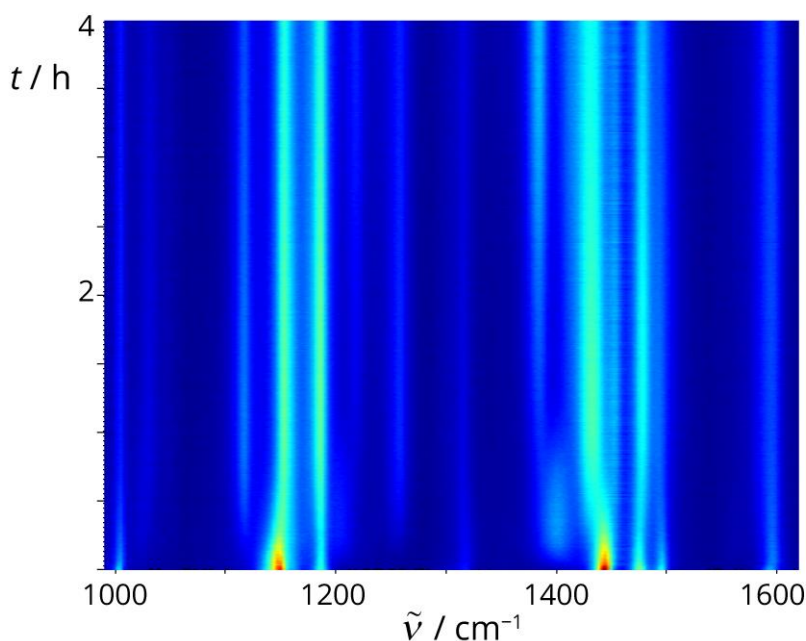
8.1. Ramanovi eksperimenti

8.1.1. Bromiranje **L1**

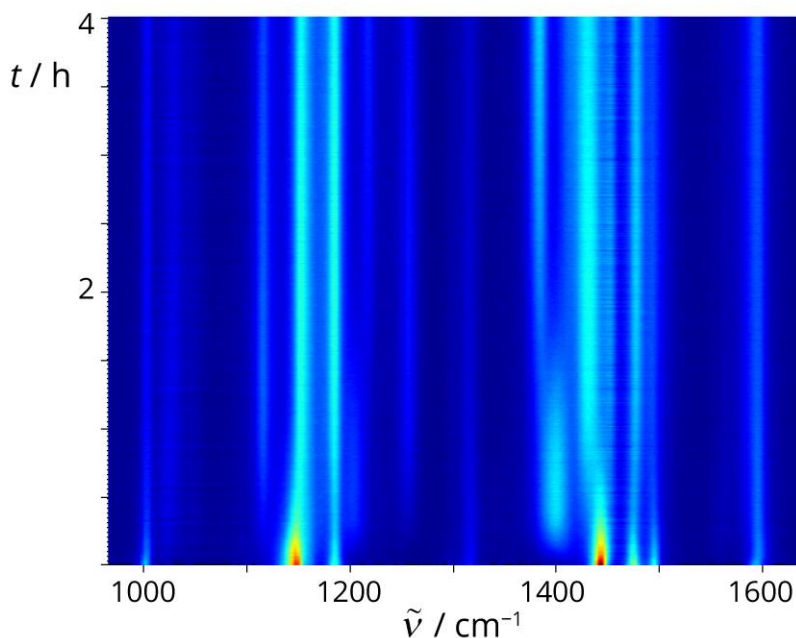
8.1.1.1. *In situ* opažanje **II-I**



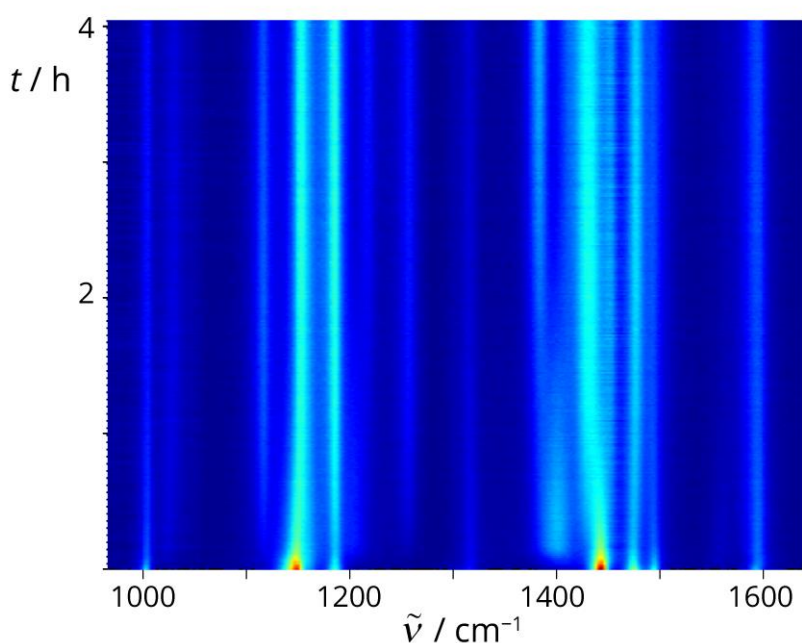
Slika D1. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **II-I** kao međuprodukta halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranog s Pd(OAc)₂ u čvrstom stanju.



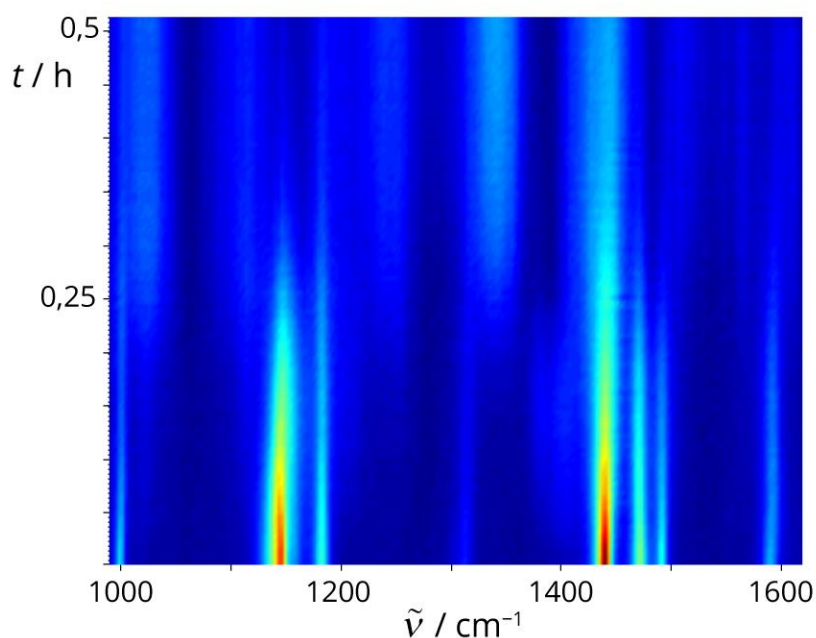
Slika D2. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (400 mg). *In situ* opažanje paladocikla **II-I** kao međuprodukta halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.



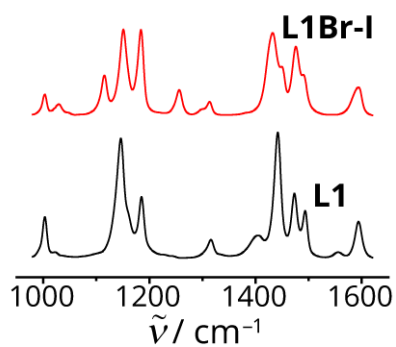
Slika D3. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (40 mol %, 0,2 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (400 mg). *In situ* opažanje paladocikla **II-I** kao međuprodukta halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.



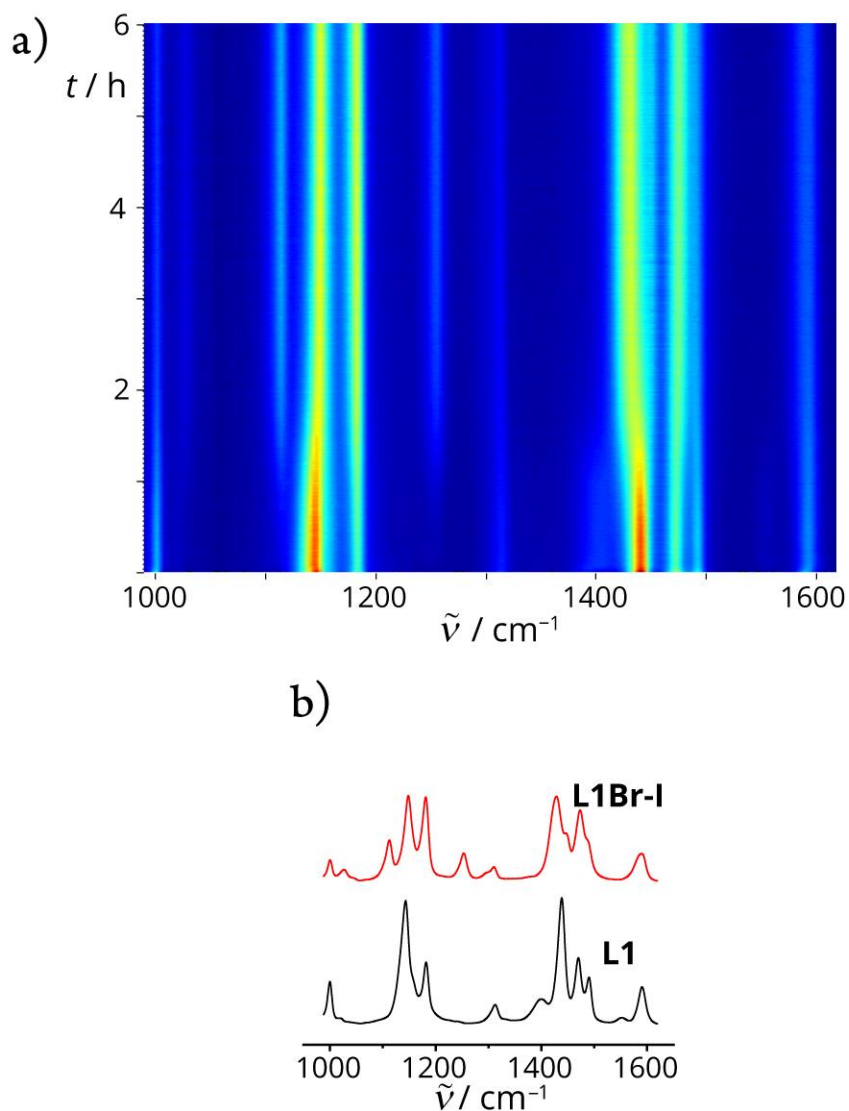
Slika D4. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol) i SiO₂ (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **II-I** kao međuprodukta halogeniranja **L1** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.



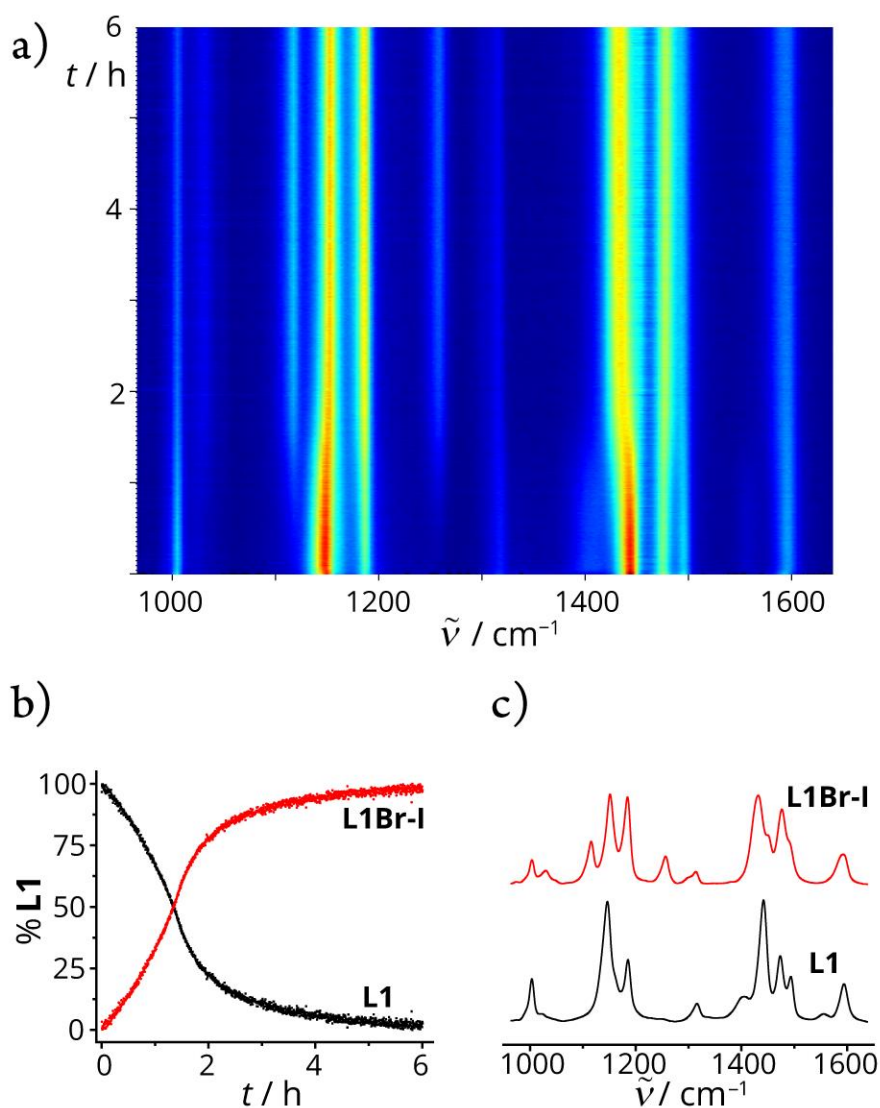
Slika D5. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,5 mmol), NBS (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol) i SiO₂ (250 mg). Prikazani su samo Ramanovi spektri prije fluorescencije.

8.1.1.2. Bromiranje **L1** u optimiziranim reakcijskim uvjetima

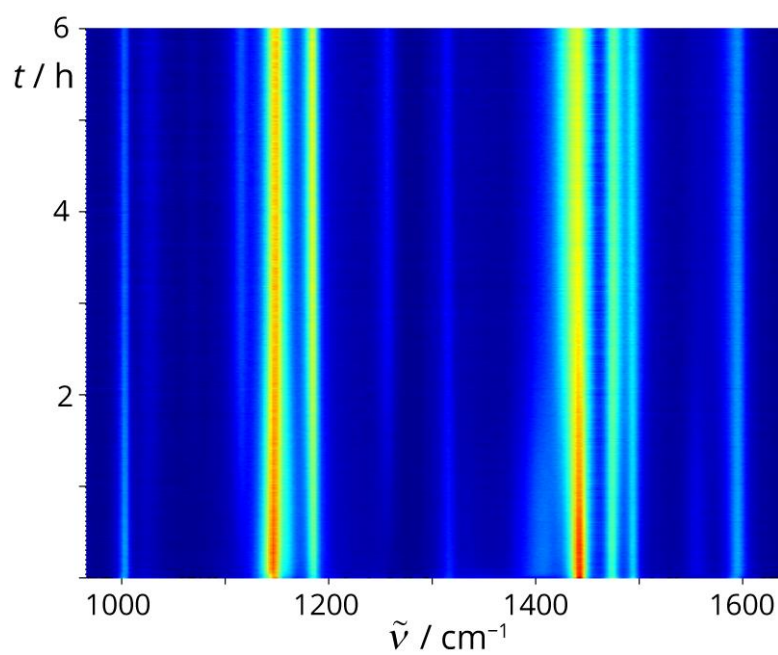
Slika D6. Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (0,025 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg) dobiveni MCR-ALS analizom.

8.1.1.3. Bromiranje **L1** s **II-I**–**II-IV** kao katalizatorima

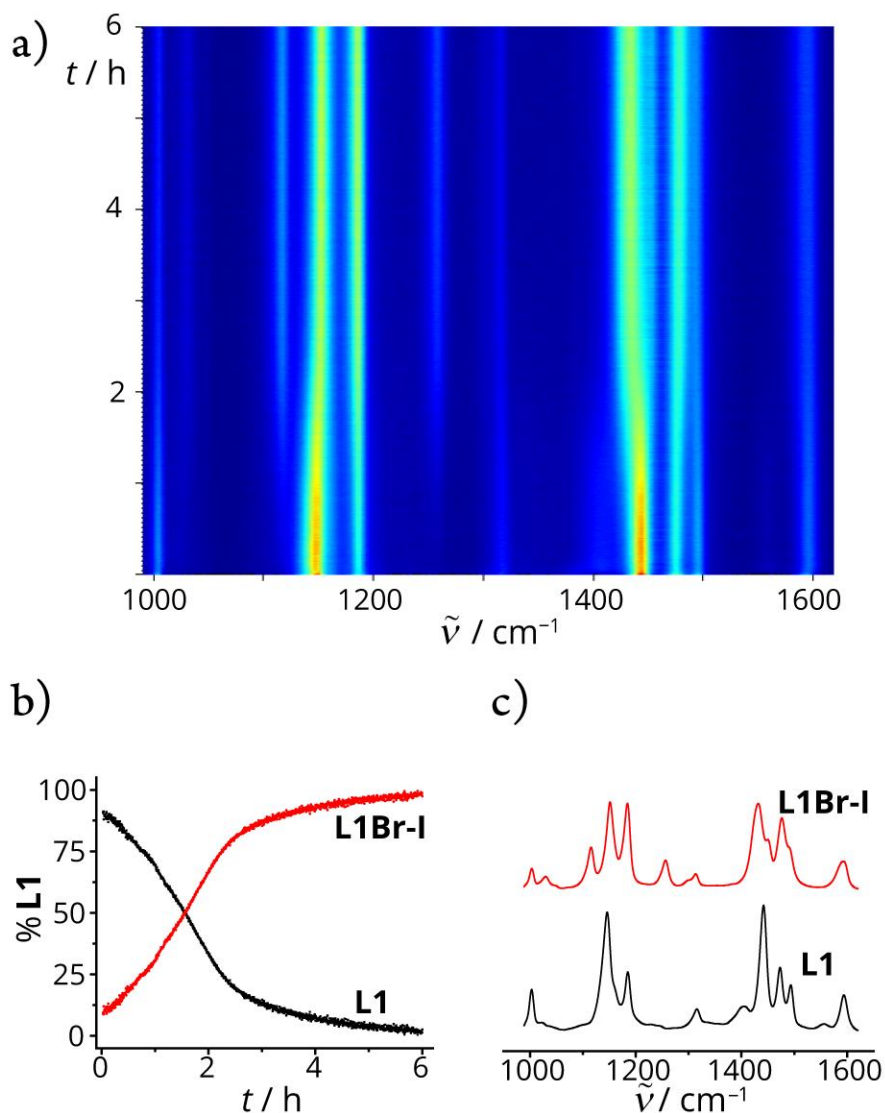
Slika D7. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), **II-I** (0,025 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). b) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



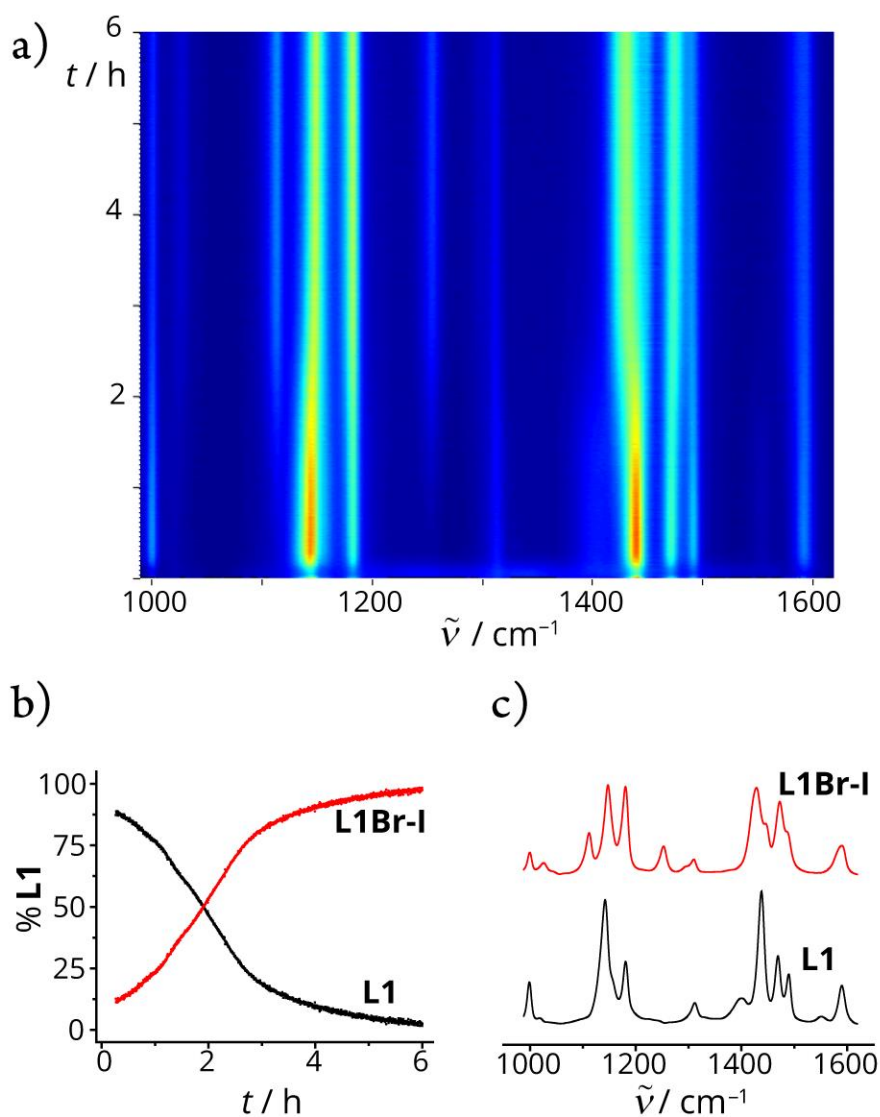
Slika D8 a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), **I1-II** (0,0125 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



Slika D9. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), **I1-II** (0,0125 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol) i SiO₂ (250 mg).

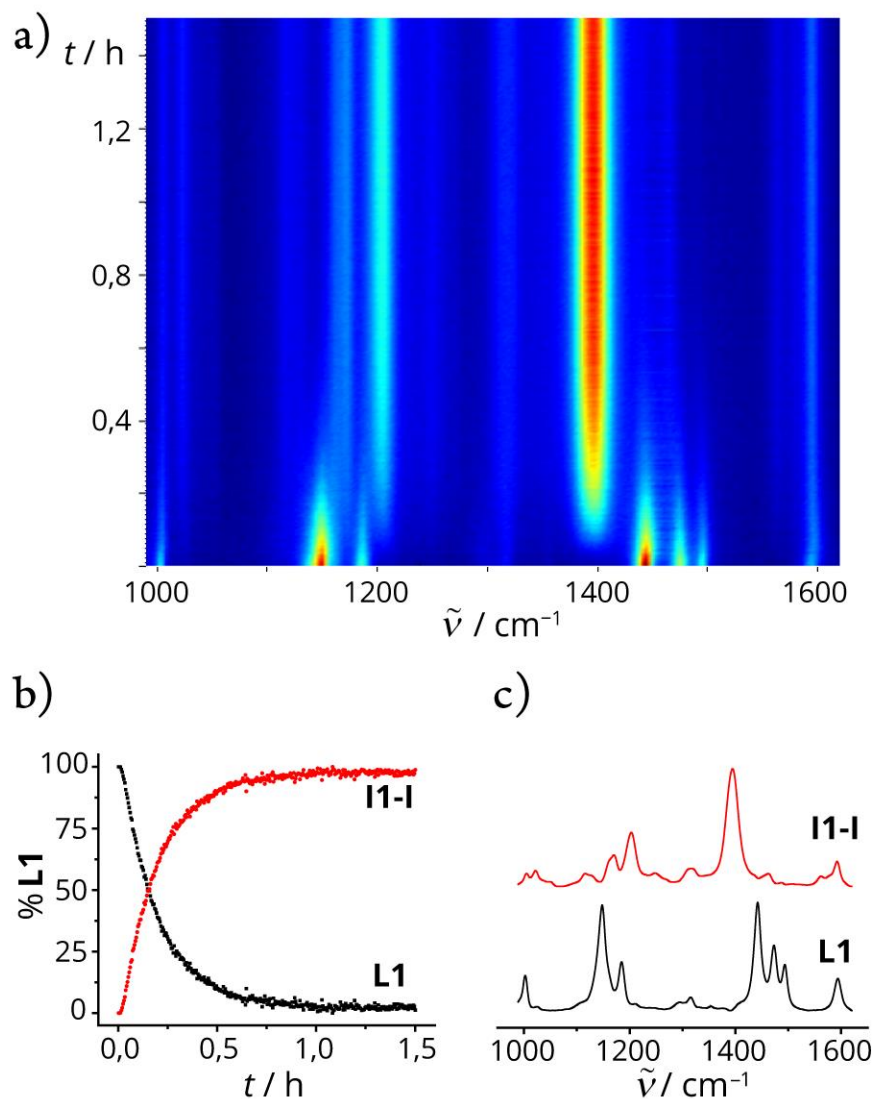


Slika D10. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), **I1-III** (0,0125 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

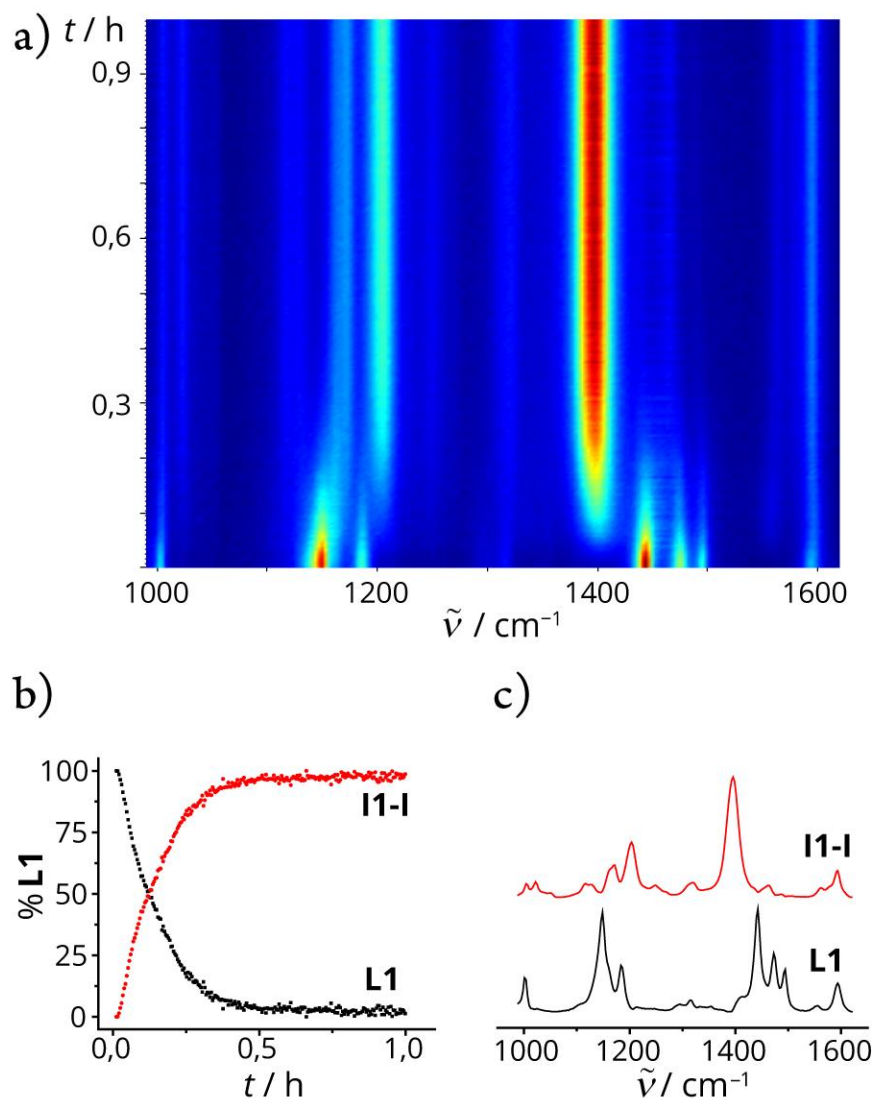


Slika D11. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,5 mmol) s NBS (0,6 mmol), **I1-IV** (0,0125 mmol), TsOH \times H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μ L) i SiO₂ (250 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

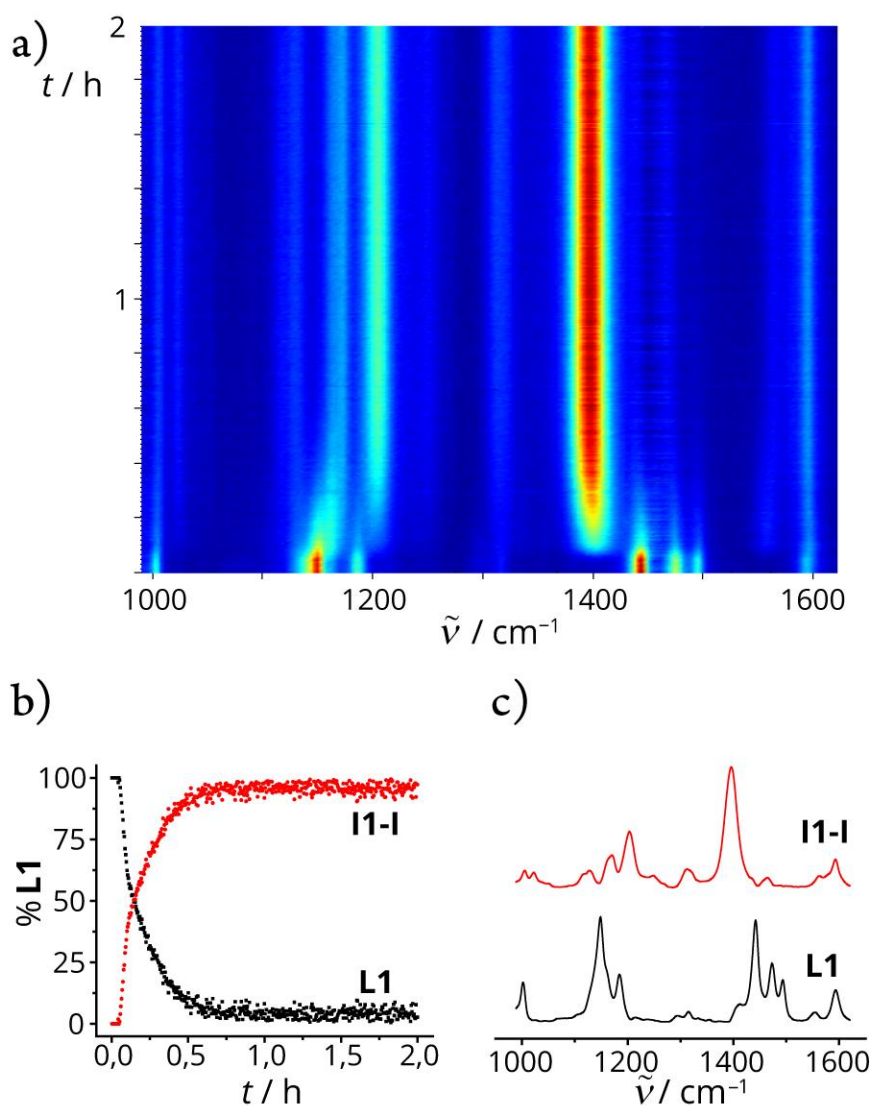
8.1.2. Aktivacija veze C–H u L1



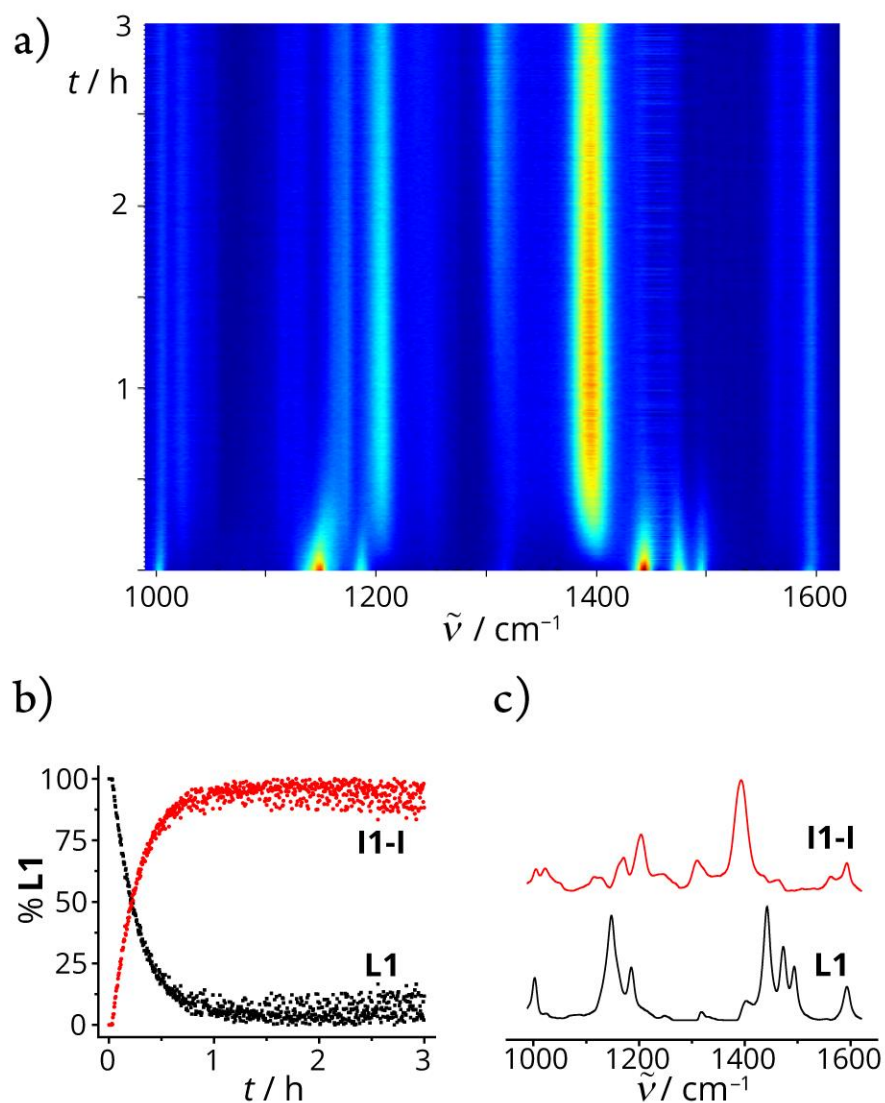
Slika D12. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,4 mmol) s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (0,42 mmol) i SiO₂ (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



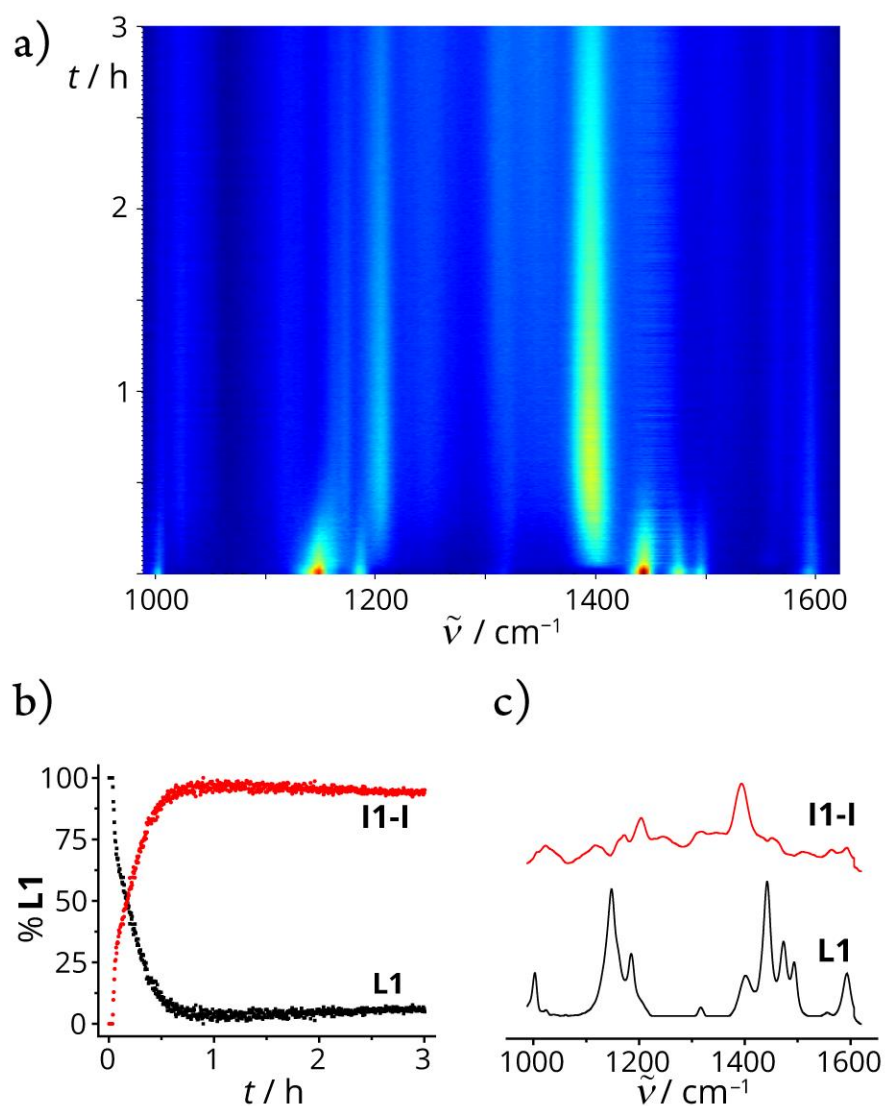
Slika D13. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,42 mmol) i SiO_2 (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



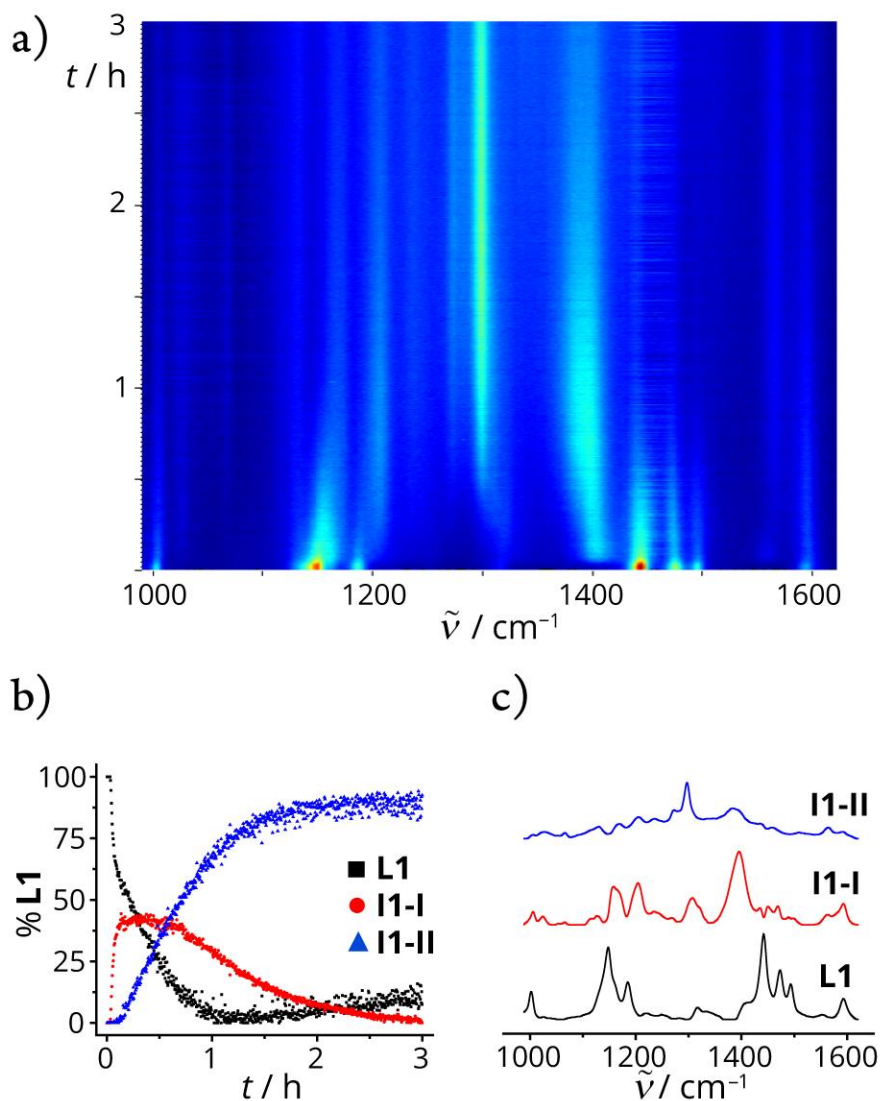
Slika D14. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,8 mmol) i SiO_2 (700 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



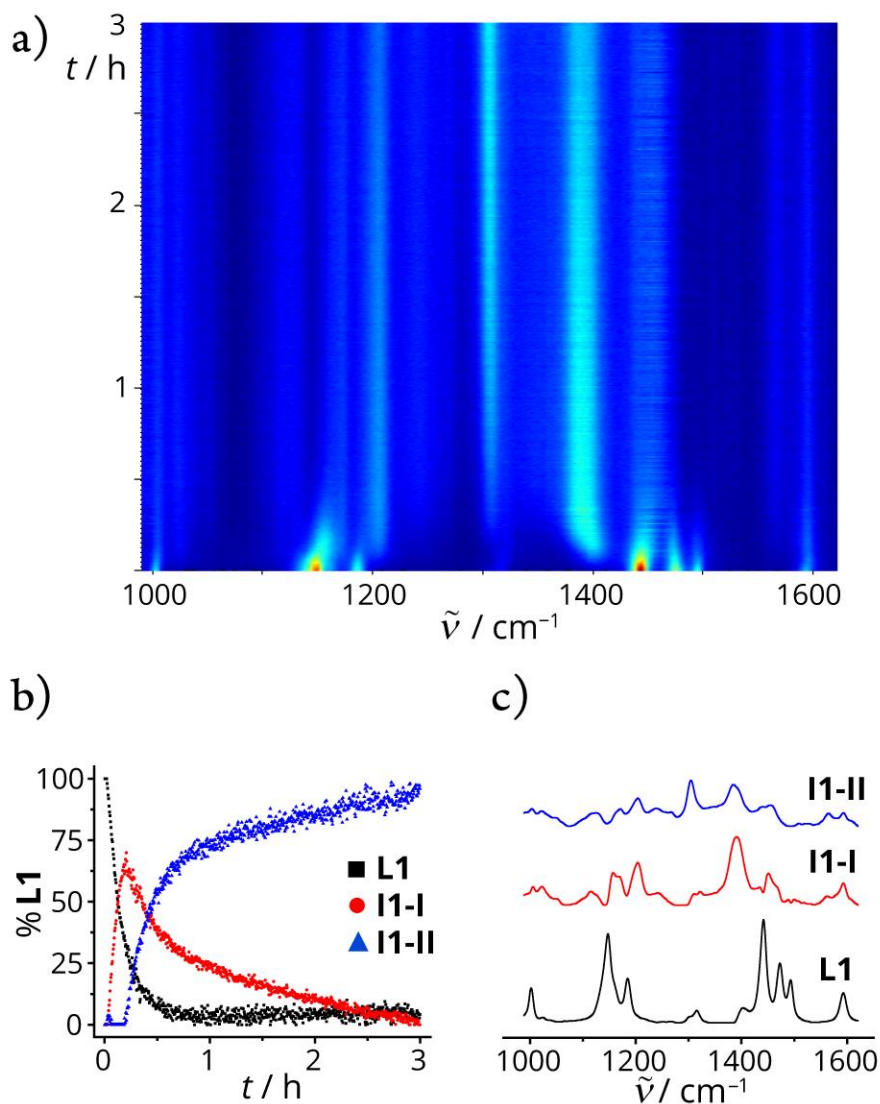
Slika D15. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,4 mmol) s Pd(OAc)₂ (0,42 mmol), TsOH×H₂O (0,42 mmol), MeCN (25 μL, 0,48 mmol) i SiO₂ (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



Slika D16. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,8 mmol), MeCN (25 μL , 0,48 mmol) i SiO_2 (700 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



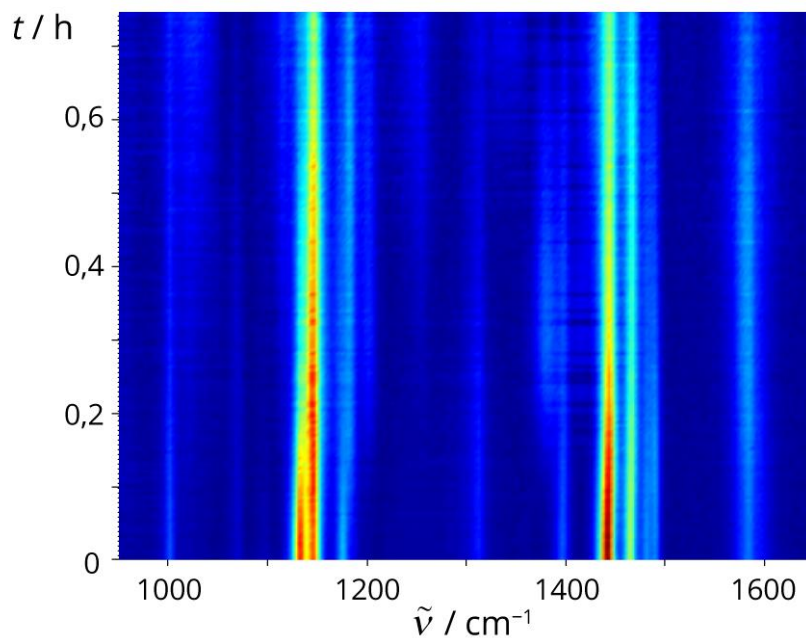
Slika D17. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L1** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,8 mmol) i SiO_2 (700 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.



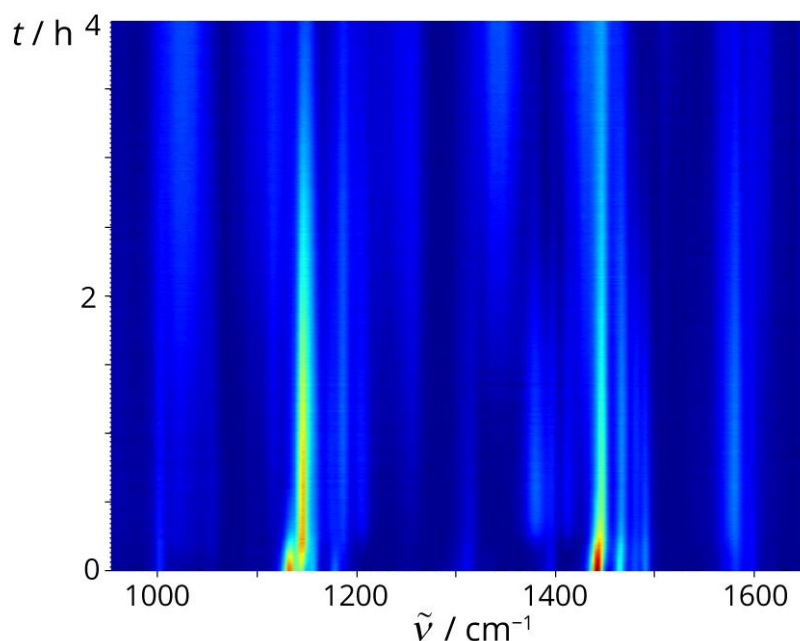
Slika D18. a) 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L1** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,42 mmol), H_2O (25 μL) i SiO_2 (400 mg). b) Reakcijski profil dobiven MCR-ALS analizom. c) Ramanovi spektri vrsta opaženih tijekom Ramanovog praćenja reakcije dobiveni MCR-ALS analizom.

8.1.3. Bromiranje L2-L4

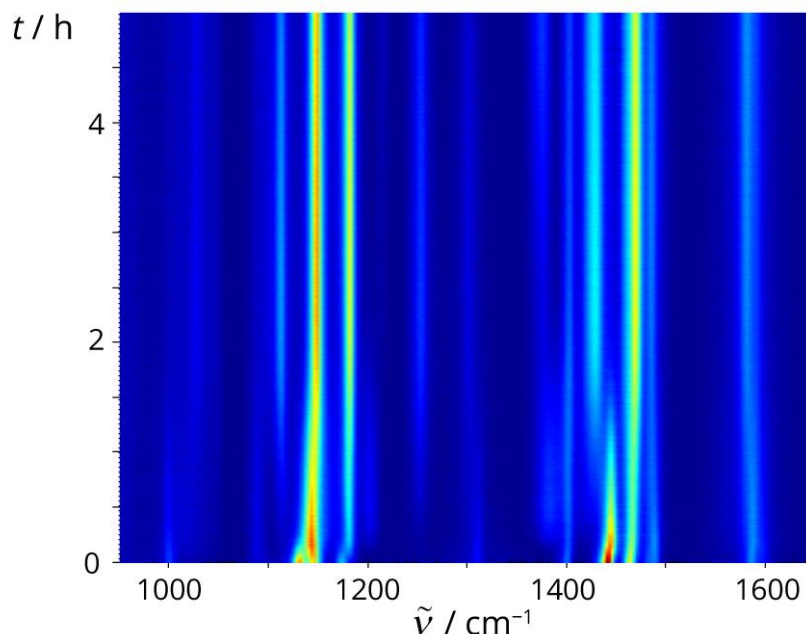
8.1.3.1. In situ opažanje I2-I - I4-I



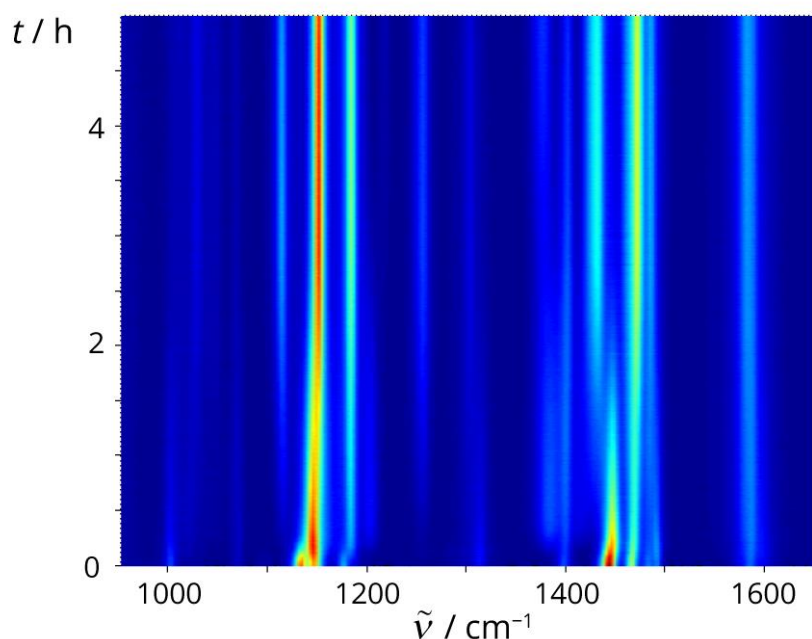
Slika D19. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L3** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I3-I** kao međuprodukta halogeniranja **L3** NBS-om kataliziranog s Pd(OAc)₂ u čvrstom stanju.



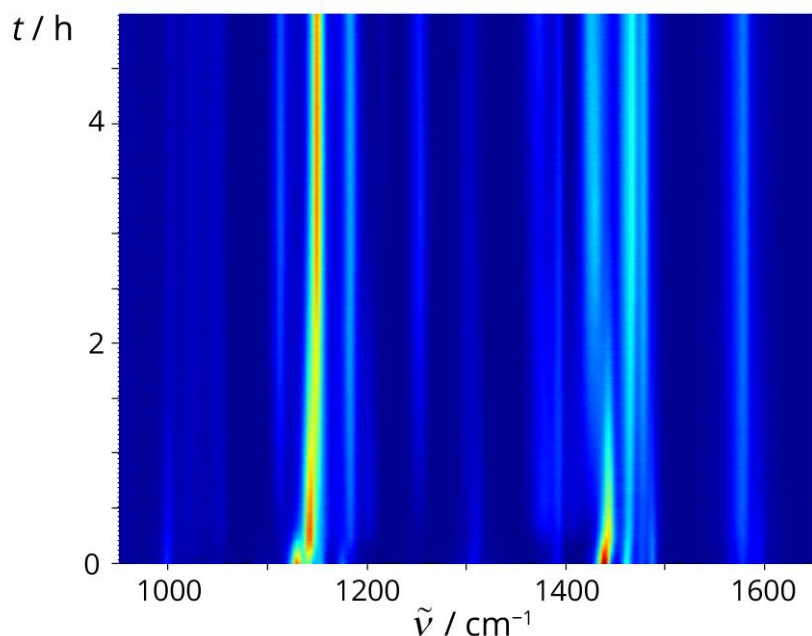
Slika D20. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L4** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (250 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I4-I** kao međuprodukta halogeniranja **L4** NBS-om kataliziranog s Pd(OAc)₂ u čvrstom stanju.



Slika D21. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L2** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (400 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I2-I** kao međuprodukta halogeniranja **L2** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.

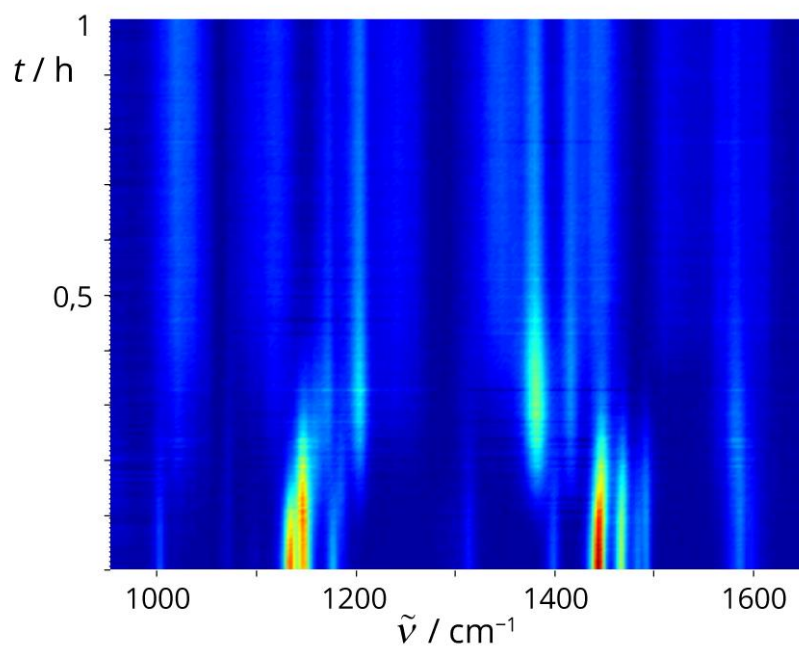


Slika D22. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L3** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (400 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I3-I** kao međuprodukta halogeniranja **L3** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.



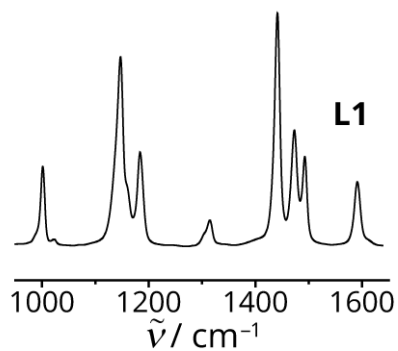
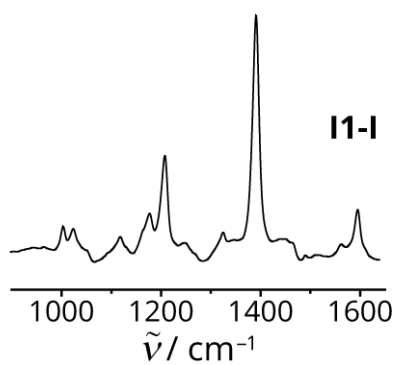
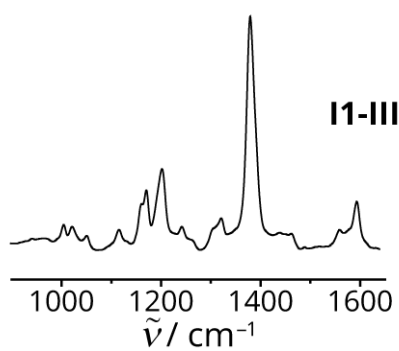
Slika D23. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L4** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol), Pd(OTs)₂(MeCN)₂ (30 mol %, 0,15 mmol), TsOH×H₂O (0,25 mmol), MeCN (15 μL) i SiO₂ (400 mg). *In situ* opažanje paladocikla **I4-I** kao međuprodukta halogeniranja **L4** NBS-om kataliziranog s Pd(OTs)₂(MeCN)₂ u čvrstom stanju.

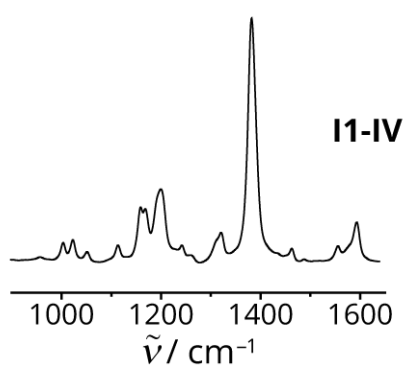
8.1.4. Aktivacija veze C–H u L3



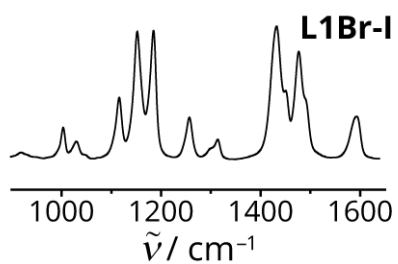
Slika D24. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja LAG reakcije **L3** (0,4 mmol) s $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,42 mmol), $\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (0,42 mmol), MeCN (25 μL , 0,48 mmol) i SiO_2 (250 mg).

8.1.5. Ramanovi spektri izoliranih vrsta

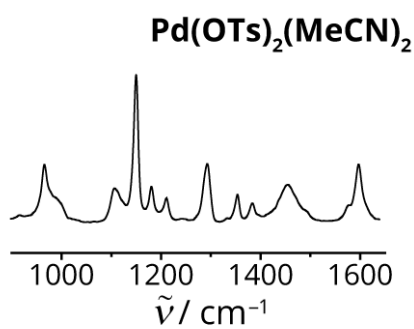
Slika D25. Ramanov spektar **L1** u čvrstom stanju.Slika D26. Ramanov spektar **I1-I** u čvrstom stanju.Slika D27. Ramanov spektar **I1-III** u čvrstom stanju.



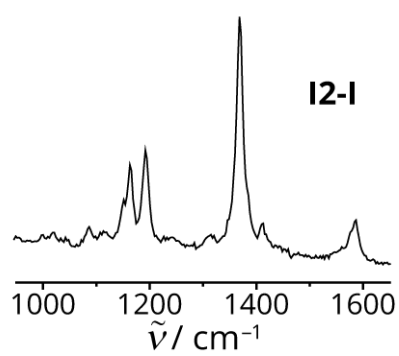
Slika D28. Ramanov spektar **I1-IV** u čvrstom stanju.



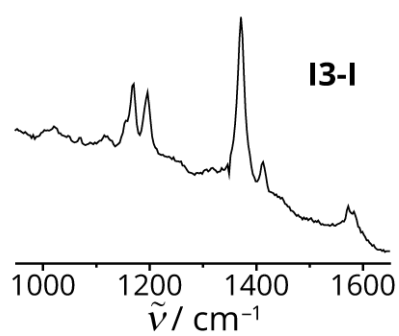
Slika D29. Ramanov spektar **L1Br-I** u čvrstom stanju.



Slika D30. Ramanov spektar $\text{Pd}(\text{OTs})_2(\text{MeCN})_2$ u čvrstom stanju.

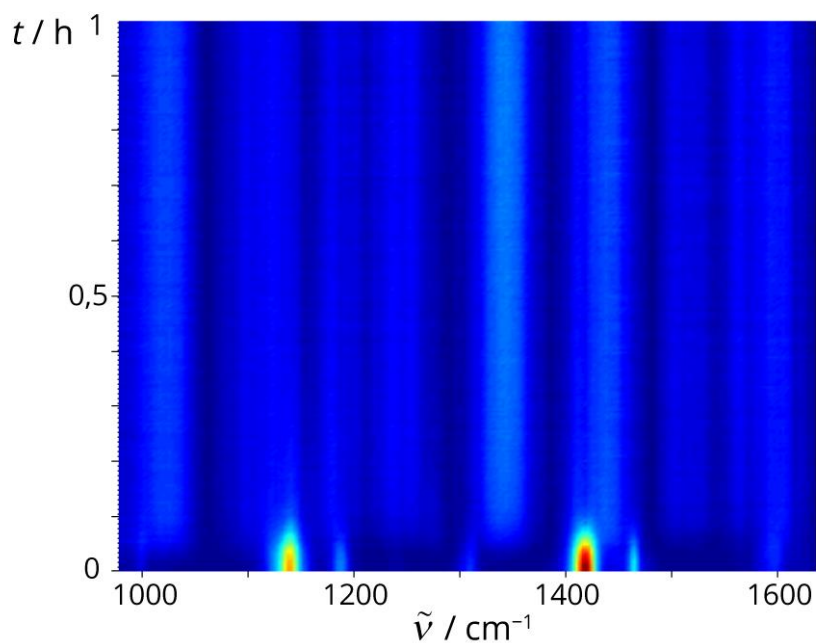


Slika D31. Ramanov spektar **12-I** u čvrstom stanju.

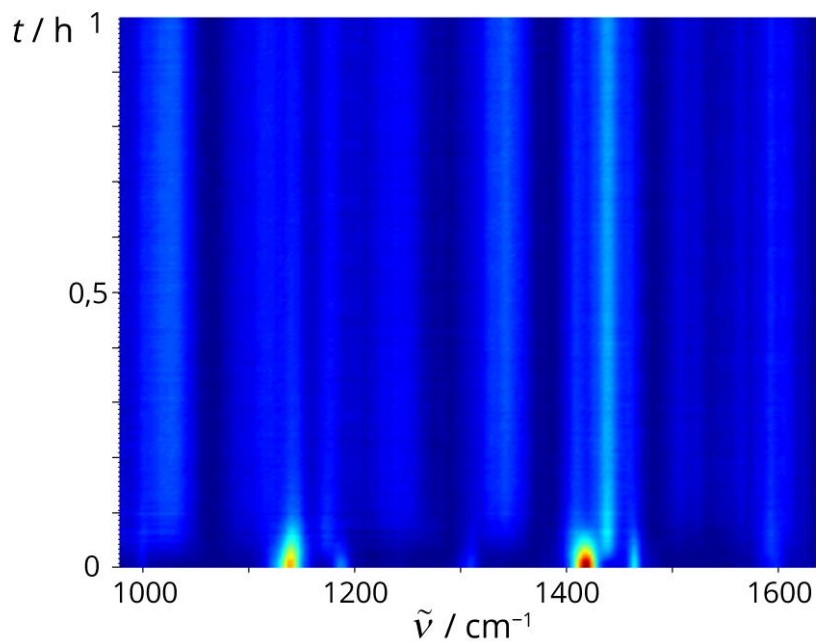


Slika D32. Ramanov spektar **13-I** u čvrstom stanju.

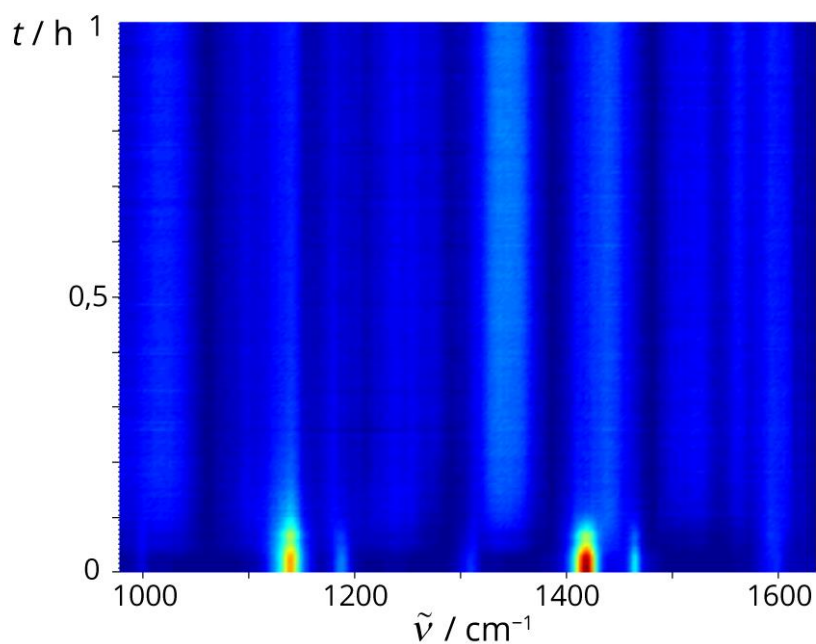
8.1.6. Halogeniranje L6-L8



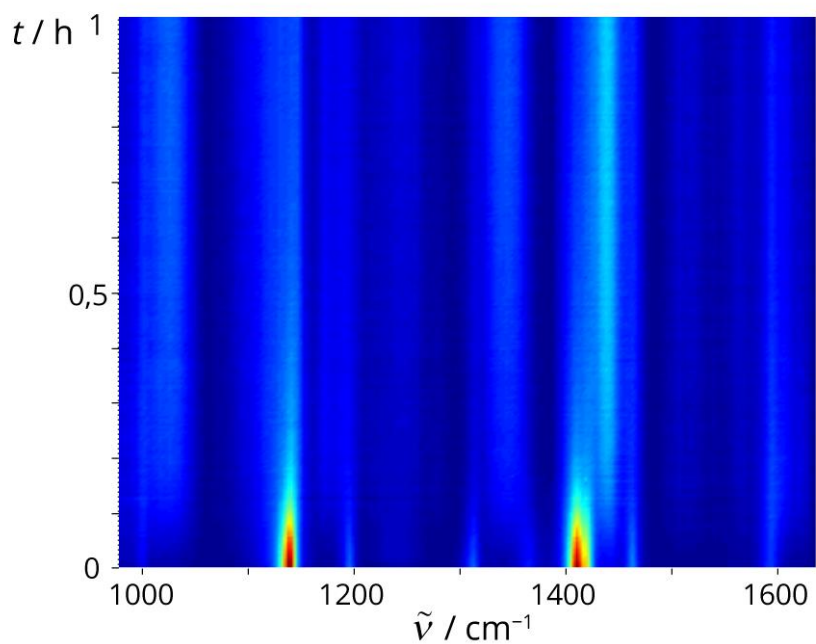
Slika D33. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije L6 (0,5 mmol) s NCS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).



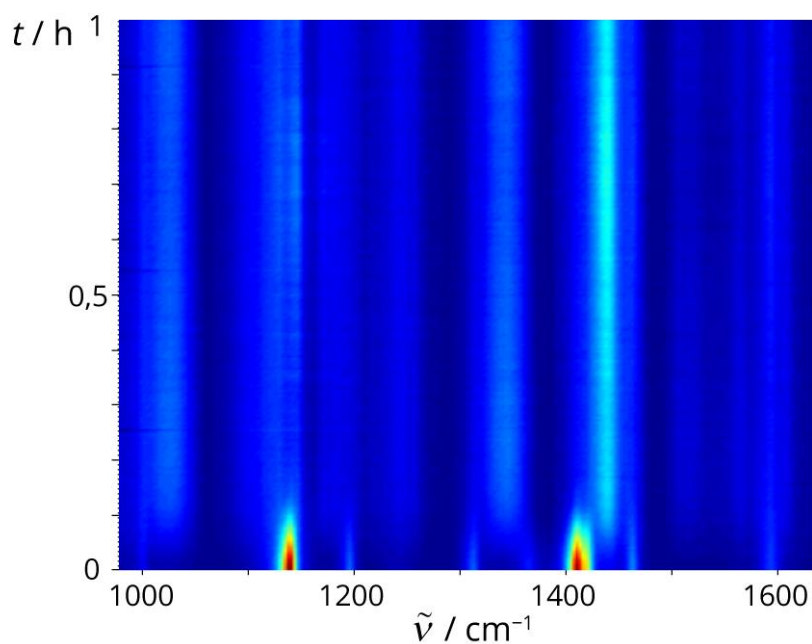
Slika D34. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije L6 (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).



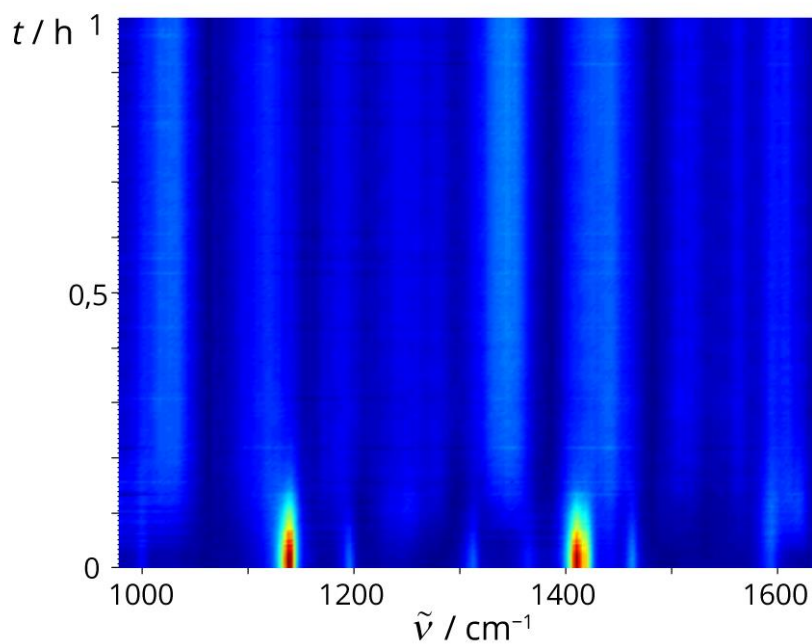
Slika D35. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L6** (0,5 mmol) s NIS-om (0,6 mmol) i SiO_2 (250 mg).



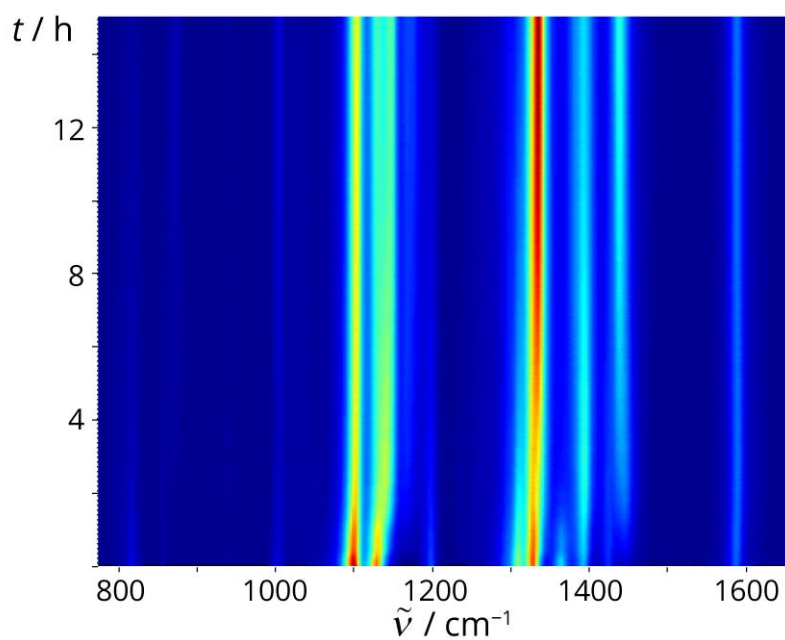
Slika D36. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L7** (0,5 mmol) s NCS-om (0,6 mmol) i SiO_2 (250 mg).



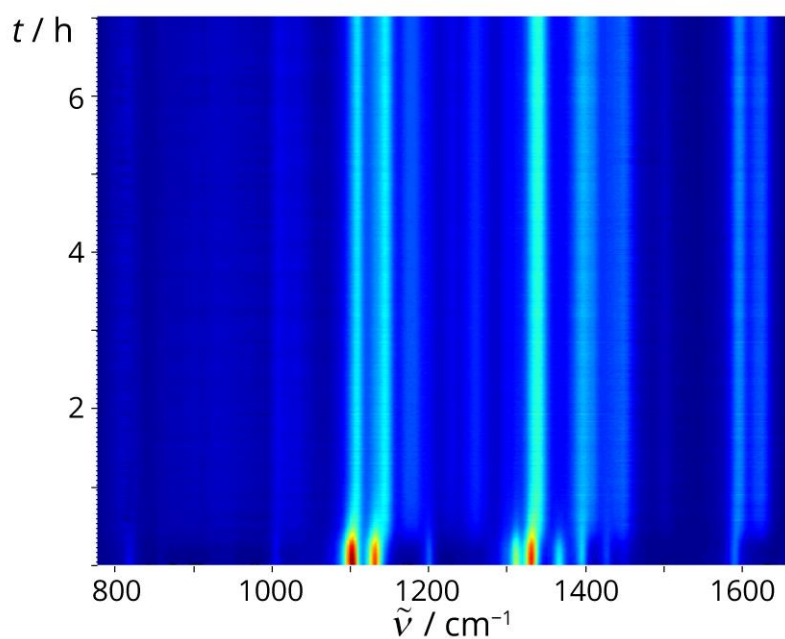
Slika D37. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L7** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).



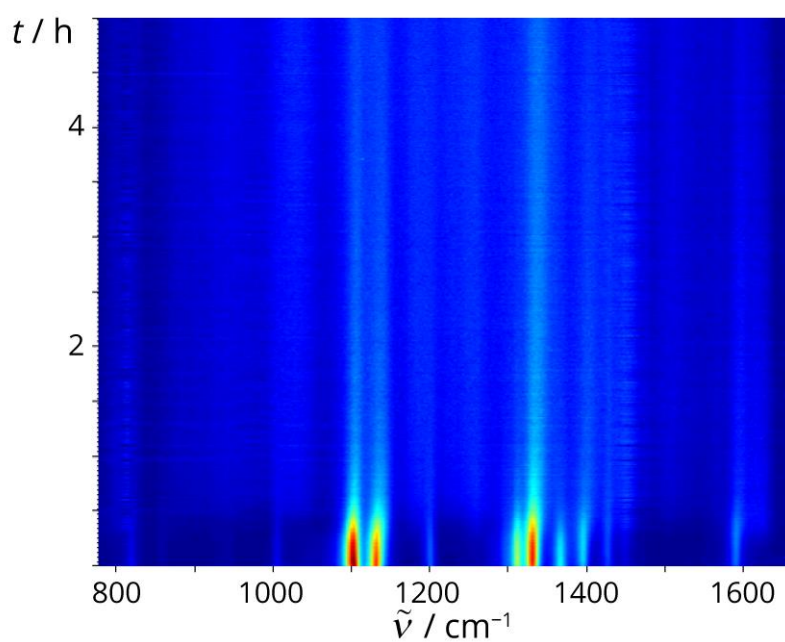
Slika D38. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L7** (0,5 mmol) s NIS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).



Slika D39. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L8** (0,5 mmol) s NCS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).



Slika D40. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L8** (0,5 mmol) s NBS-om (0,6 mmol) i SiO₂ (250 mg).

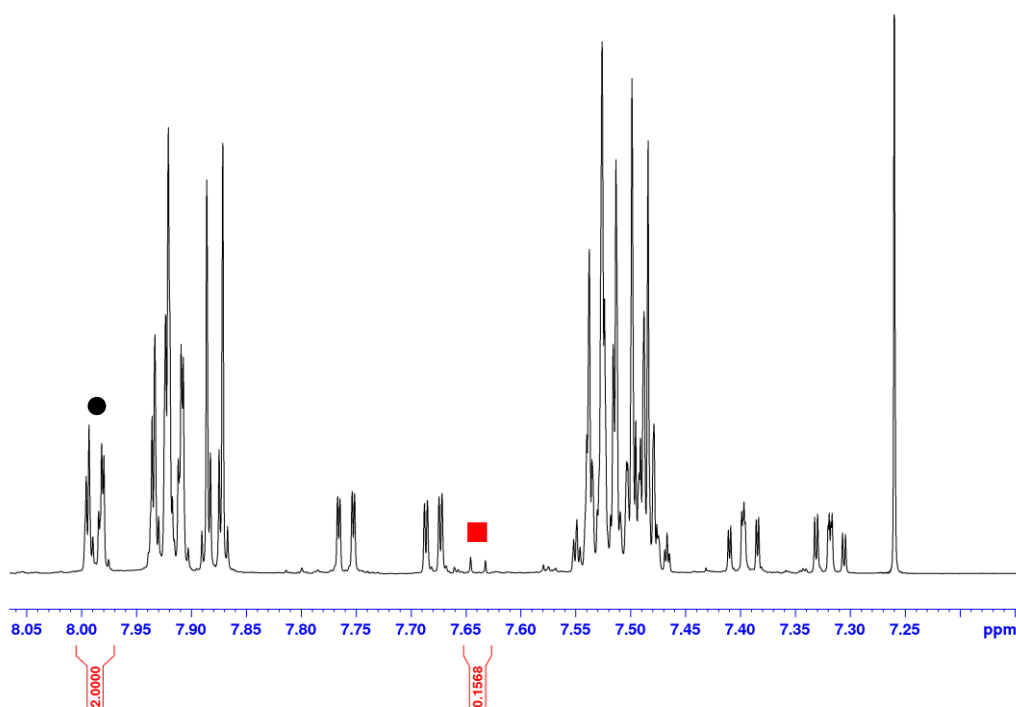
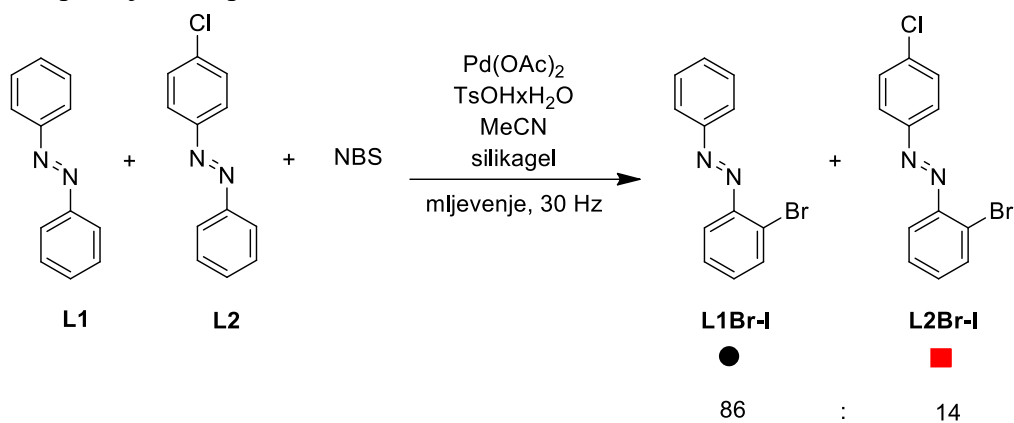


Slika D41. 2D prikaz vremenski razlučenog Ramanovog praćenja NG reakcije **L8** (0,5 mmol) s NIS-om (0,6 mmol) i SiO_2 (250 mg).

8.2. NMR spektri

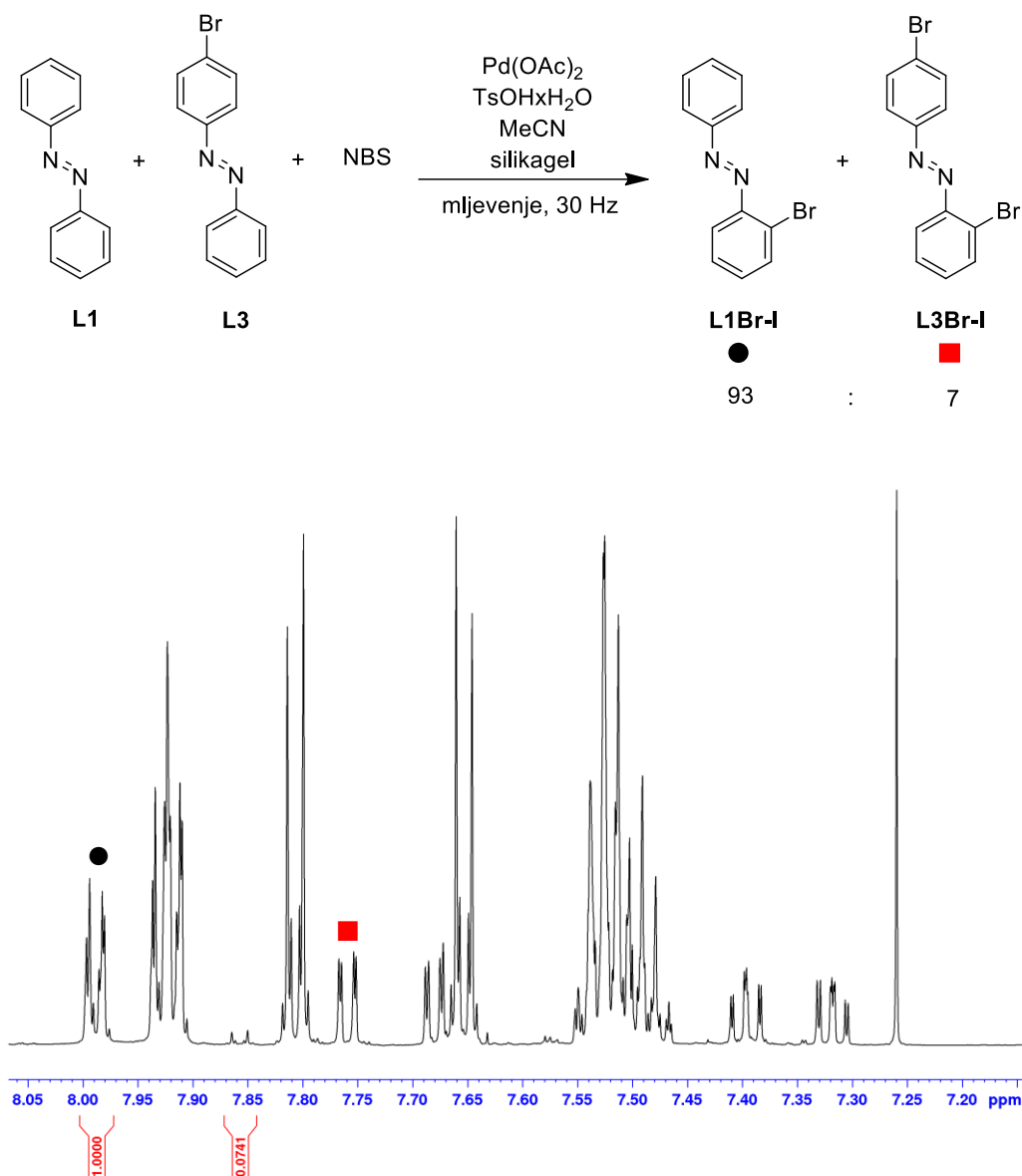
8.2.1. NMR kompeticijski eksperimenti

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L2** s NBS-om



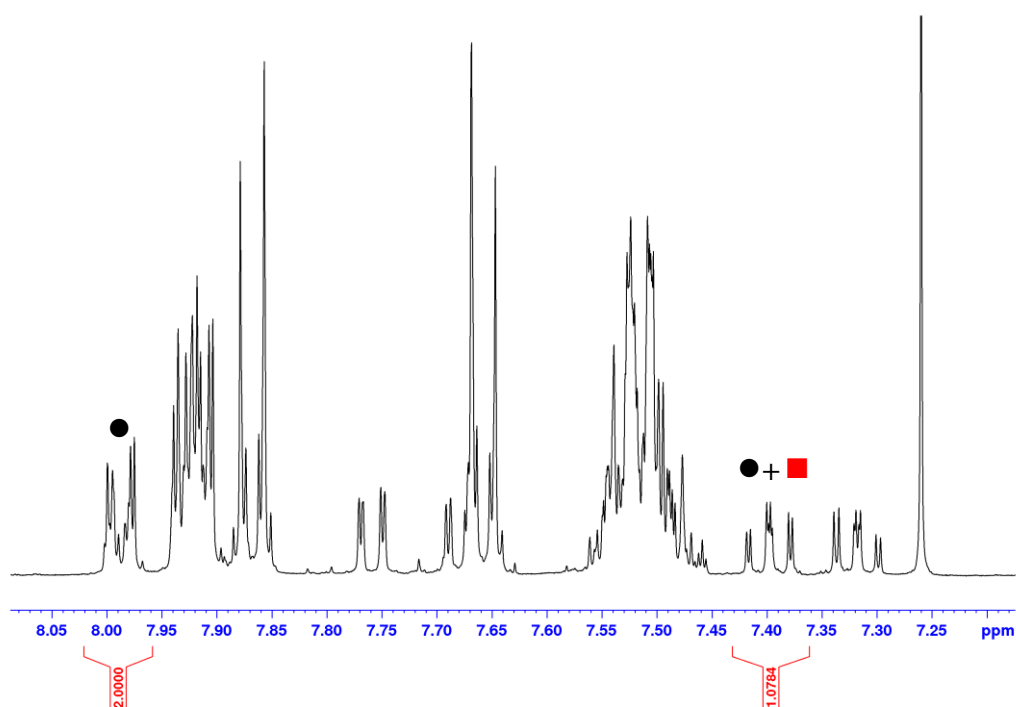
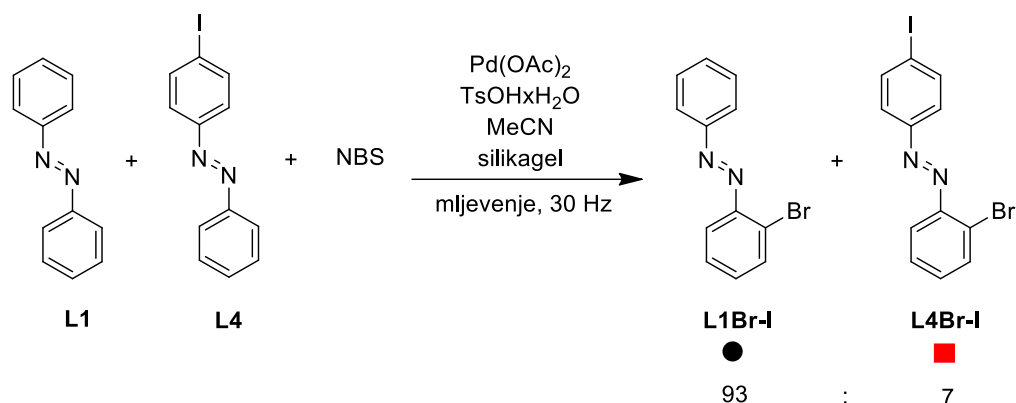
Slika D42. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L2** s NBS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L3** s NBS-om



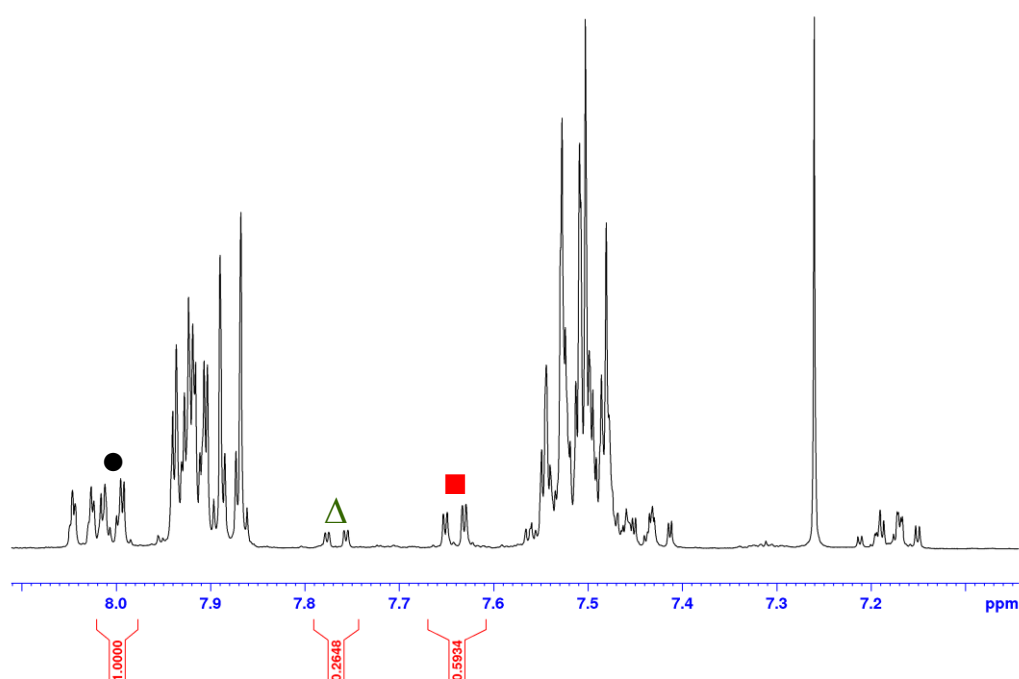
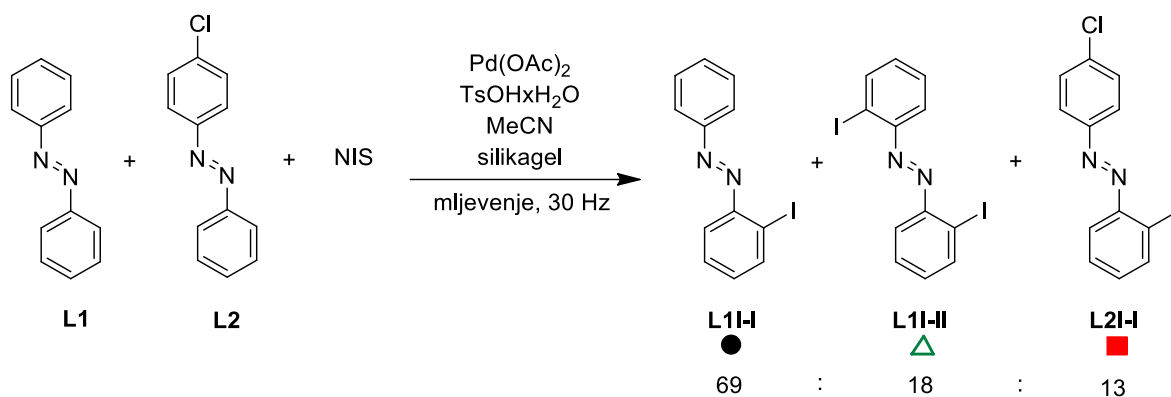
Slika D43. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L3** s NBS-om u CDCl₃ (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L4** s NBS-om



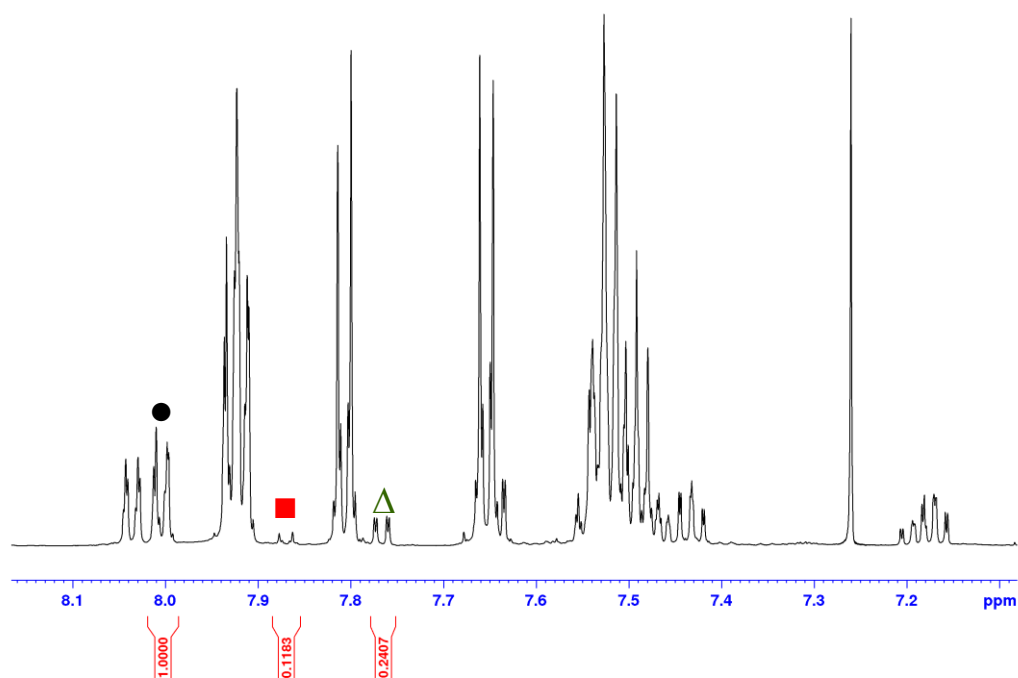
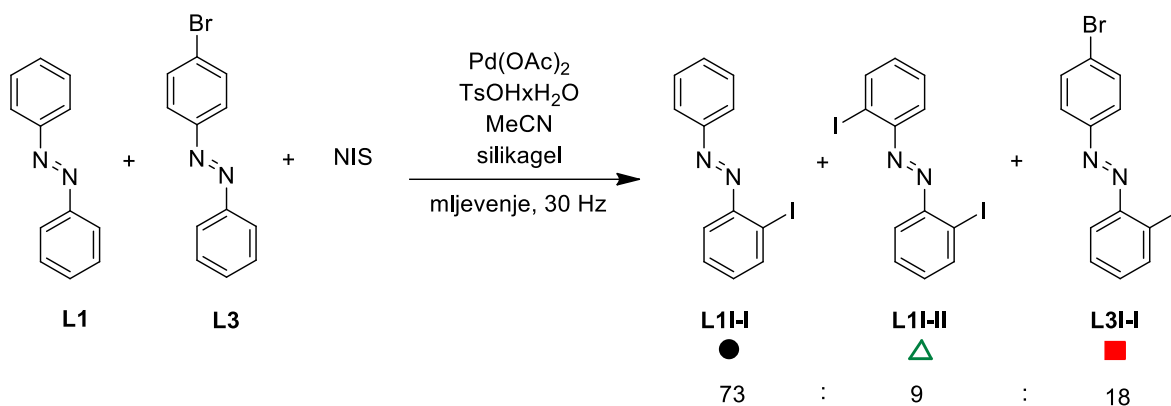
Slika D44. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L4** s NBS-om u CDCl_3 (400 MHz). Preklapanje karakterističnih signala **L1Br-I** i **L4Br-I**.

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L2** s NIS-om



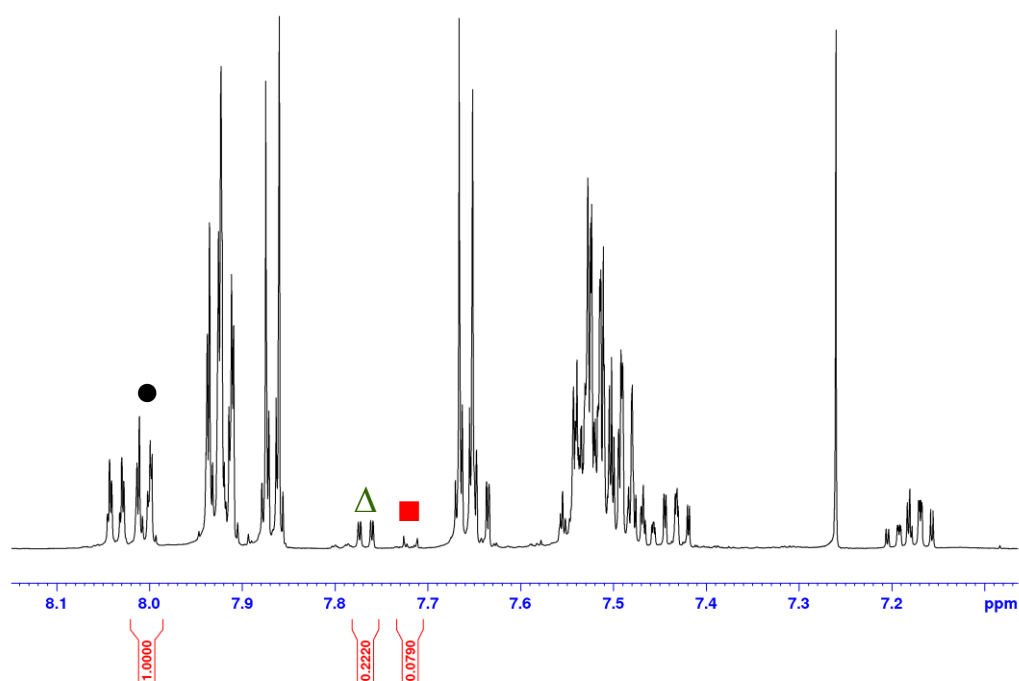
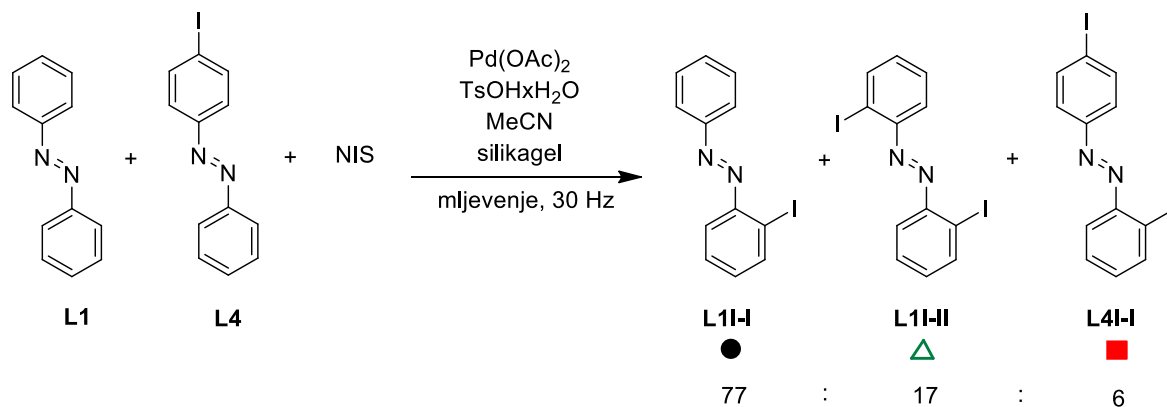
Slika D45. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L2** s NIS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L3** s NIS-om



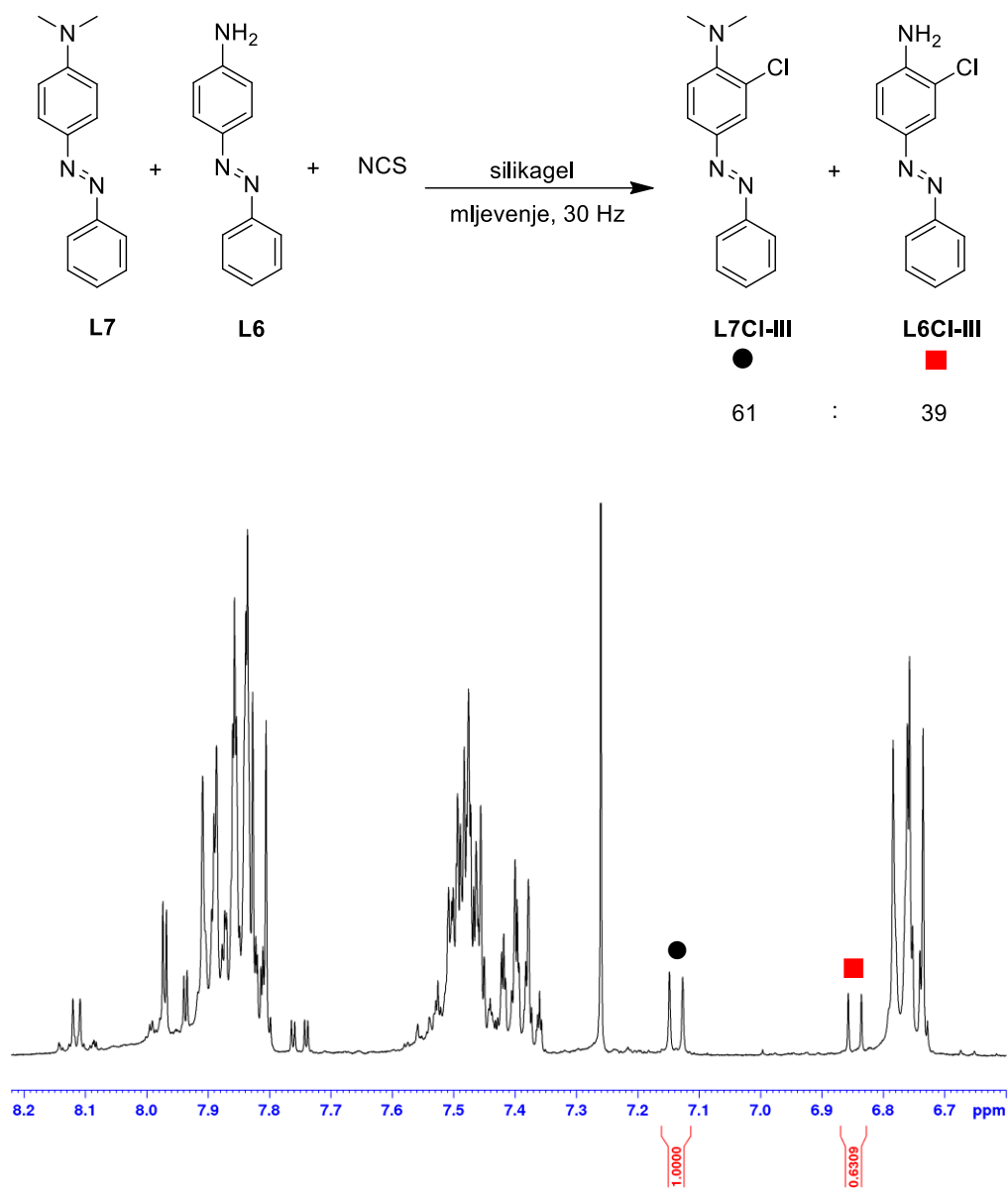
Slika D46. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L3** s NIS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L1** i **L4** s NIS-om



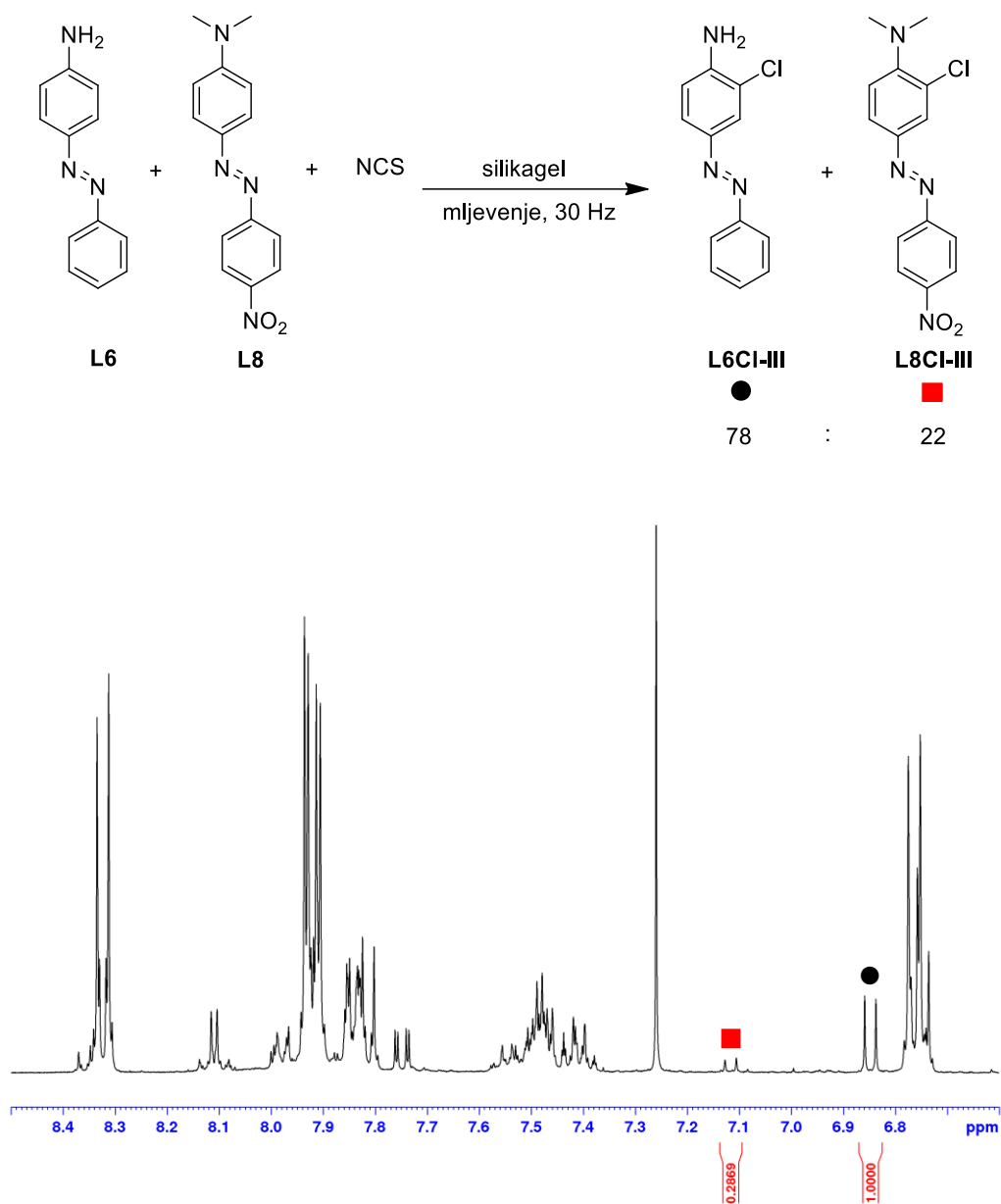
Slika D47. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L1** i **L4** s NIS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L7** i **L6** s NCS-om



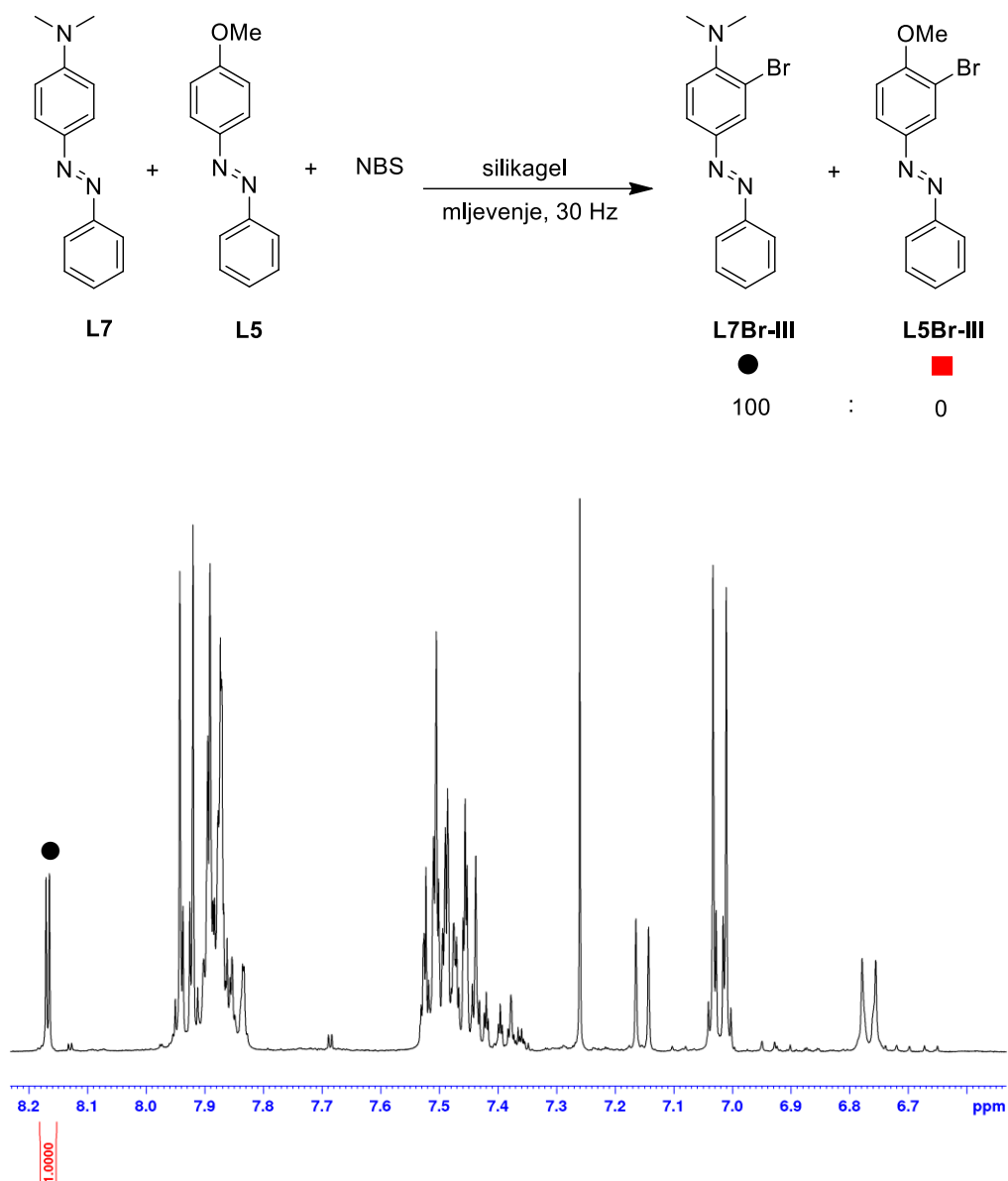
Slika D48. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L7** i **L6** s NCS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L6** i **L8** s NCS-om



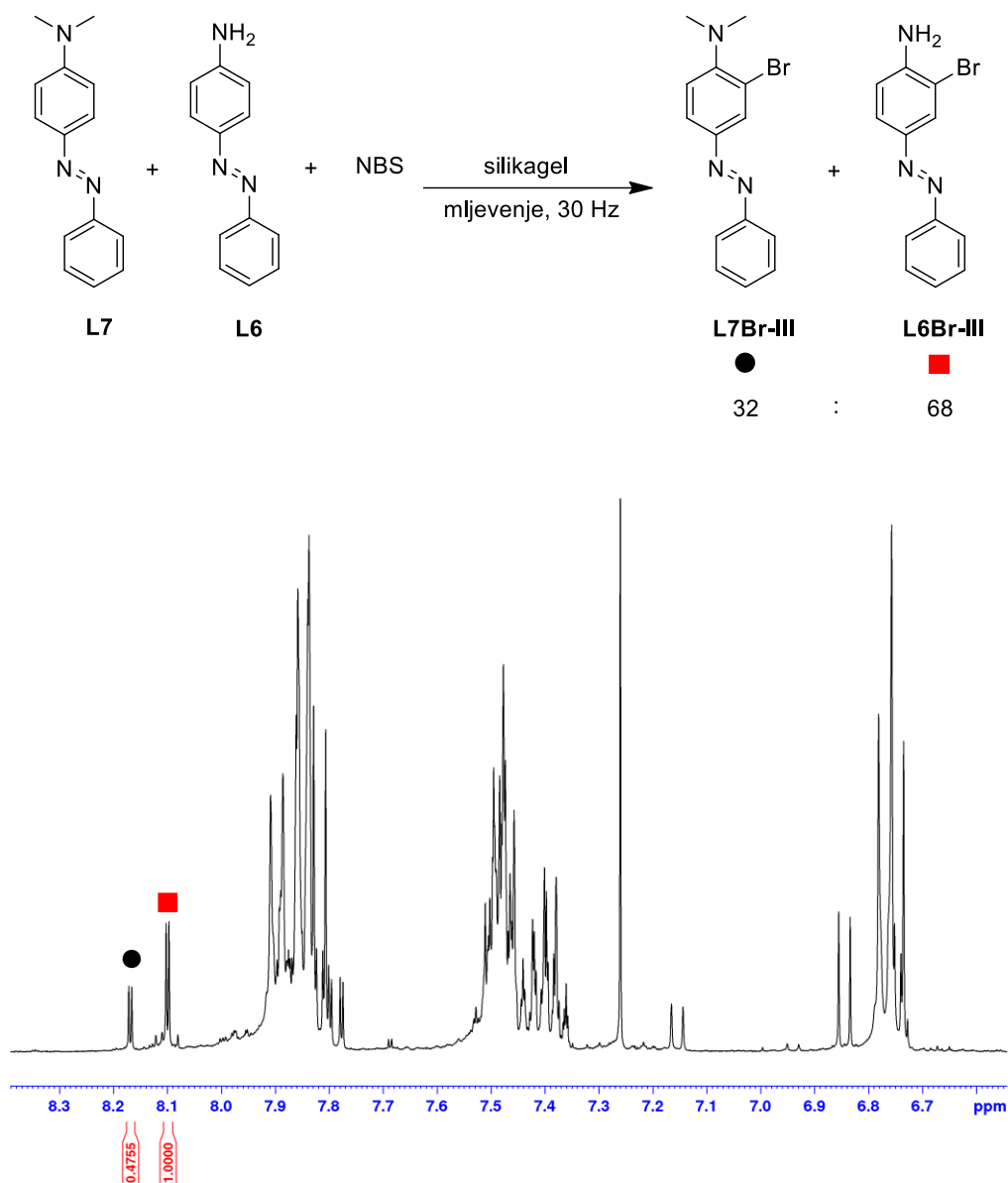
Slika D49. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L6** i **L8** s NCS-om u CDCl₃ (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L7** i **L5** s NBS-om



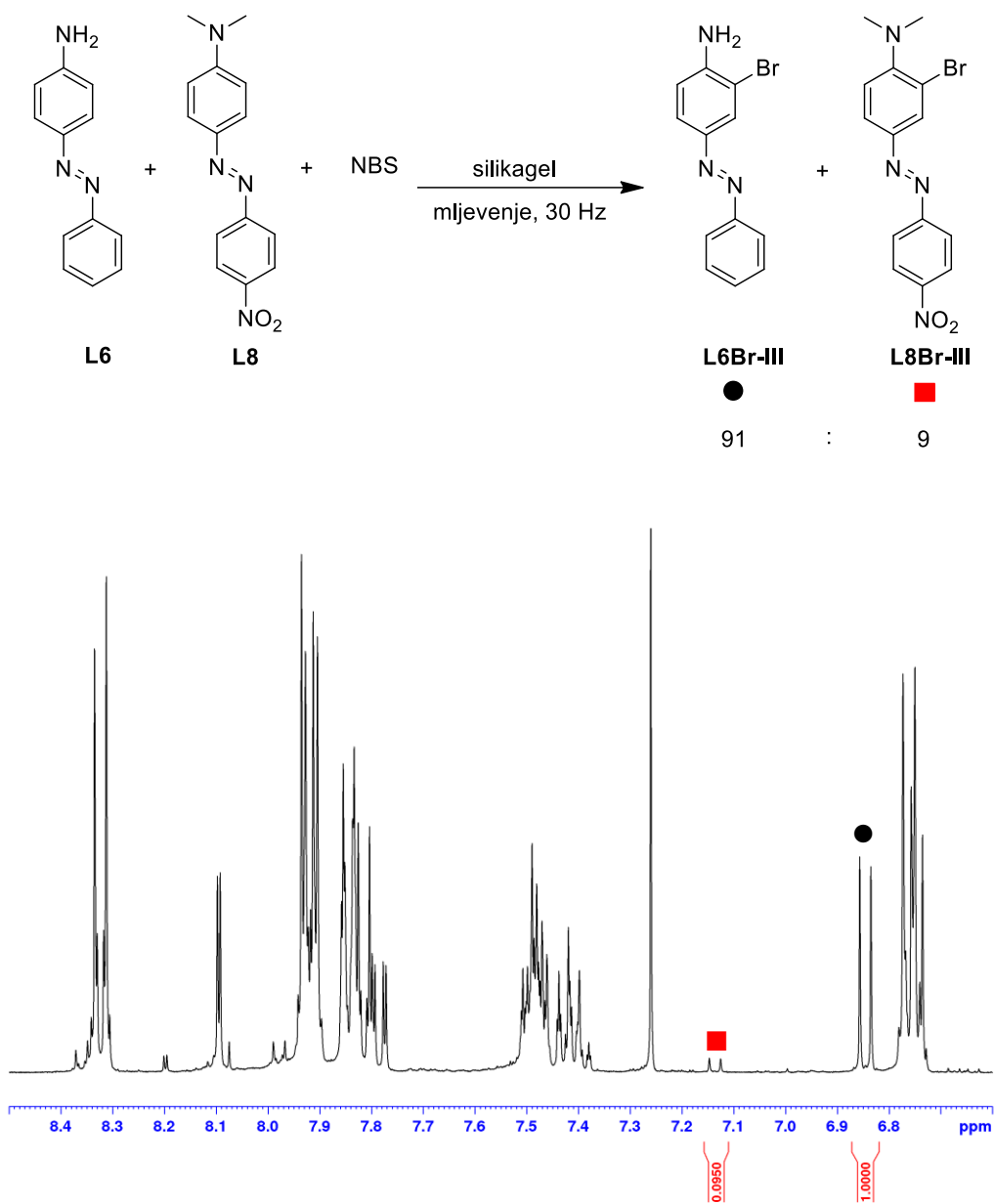
Slika D50. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L7** i **L5** s NBS-om u CDCl₃ (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L7** i **L6** s NBS-om



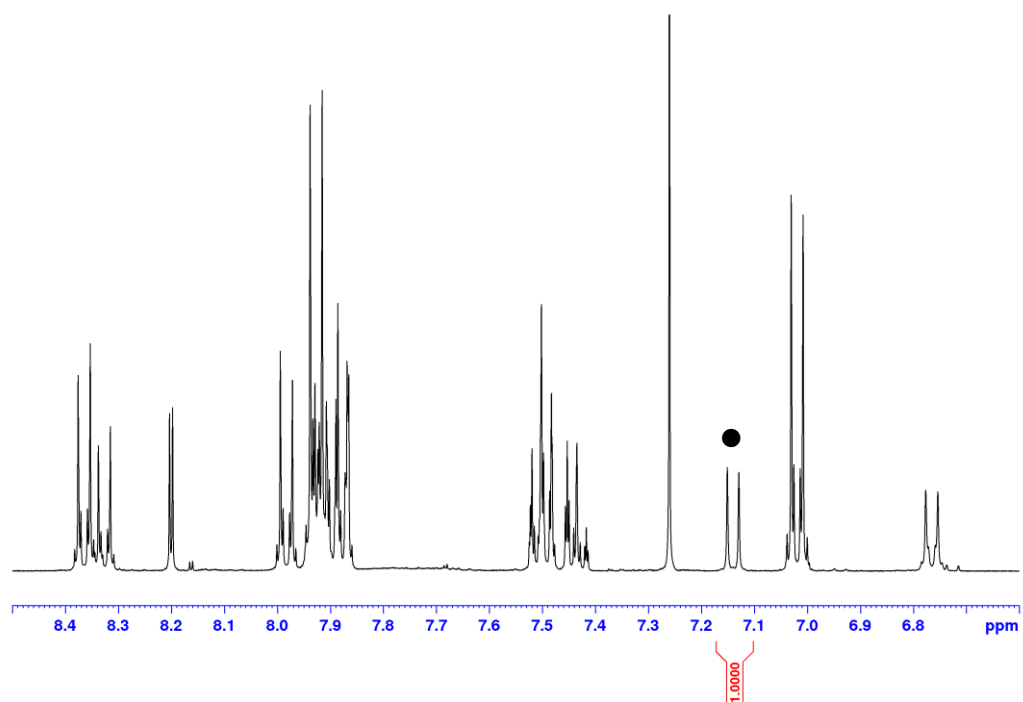
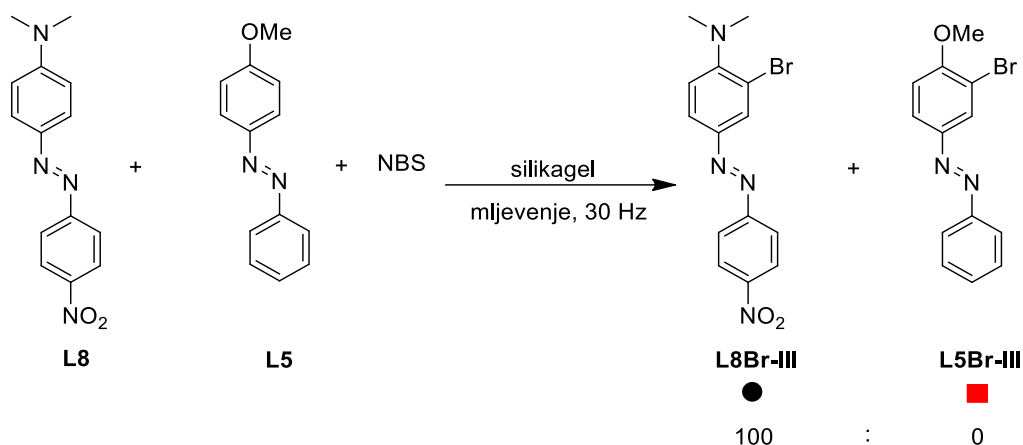
Slika D51. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L7** i **L6** s NBS-om u CDCl₃ (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L6** i **L8** s NBS-om



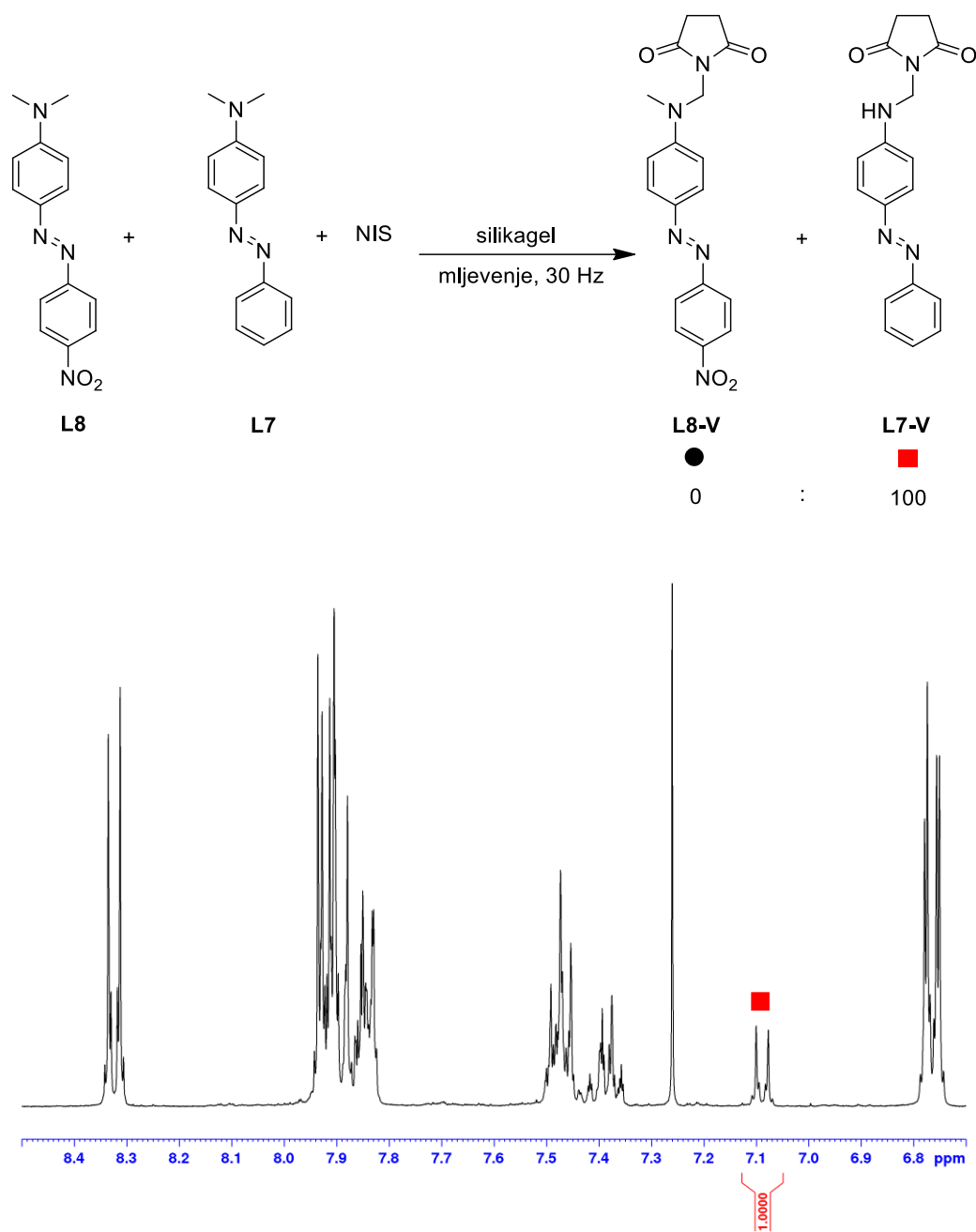
Slika D52. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L6** i **L8** s NBS-om u CDCl₃ (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L8** i **L5** s NBS-om



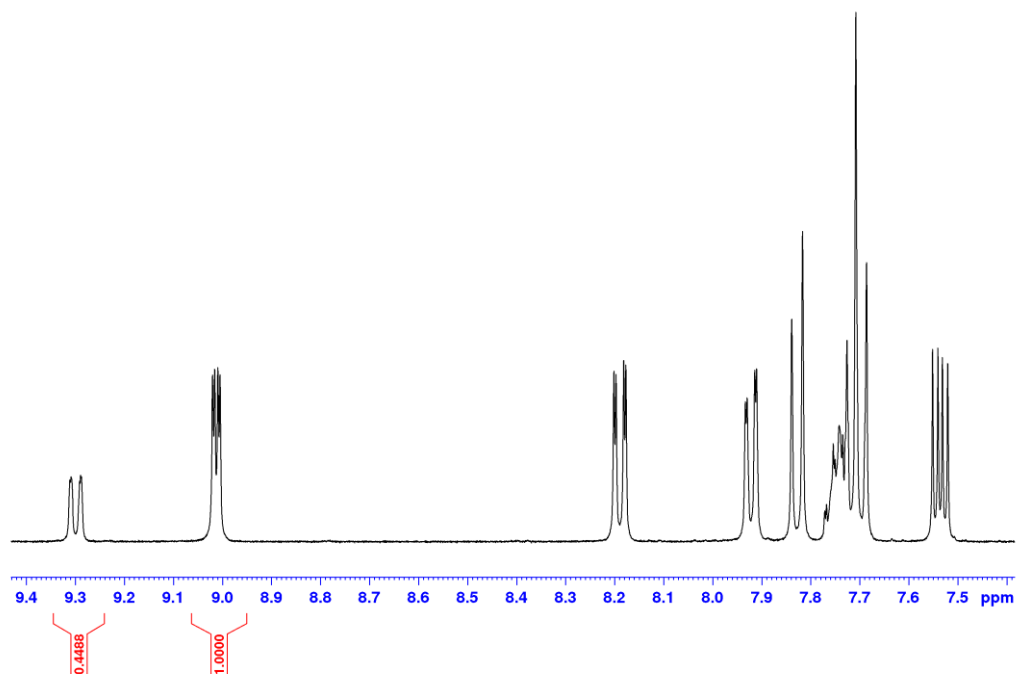
Slika D53. Aromatski dio ^1H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L8** i **L5** s NBS-om u CDCl_3 (400 MHz).

- kompeticijski eksperiment između **L8** i **L7** s NIS-om



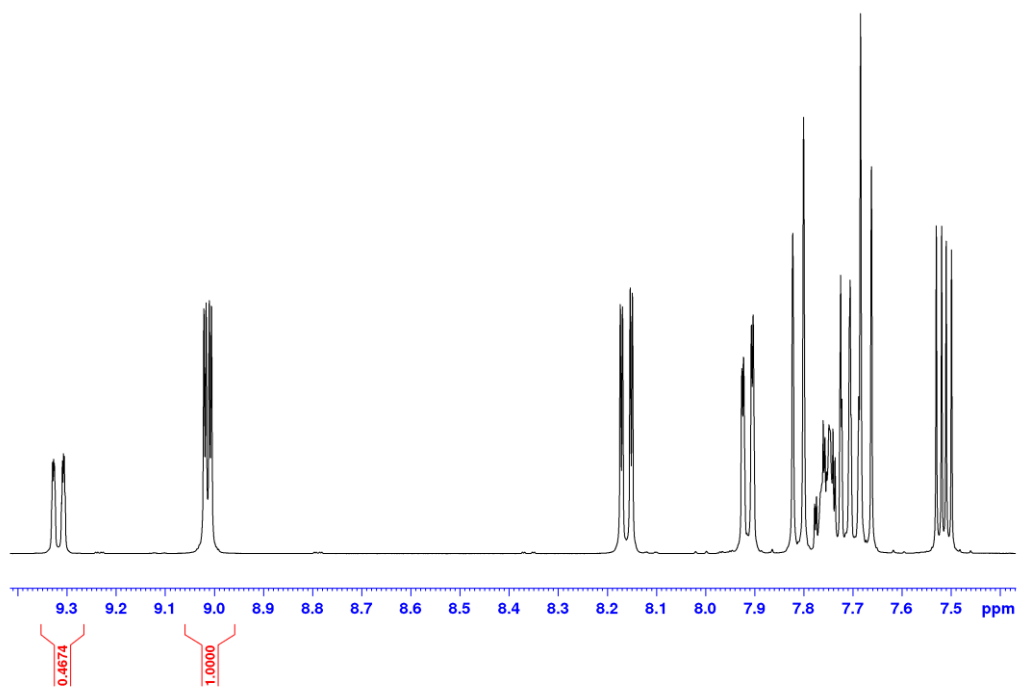
Slika D54. Aromatski dio ¹H NMR spektra sirove reakcijske smjese kompeticijskog eksperimenta između **L8** i **L7** s NIS-om u CDCl₃ (400 MHz).

8.2.2. NMR kompeticijski eksperimenti određivanja KIE



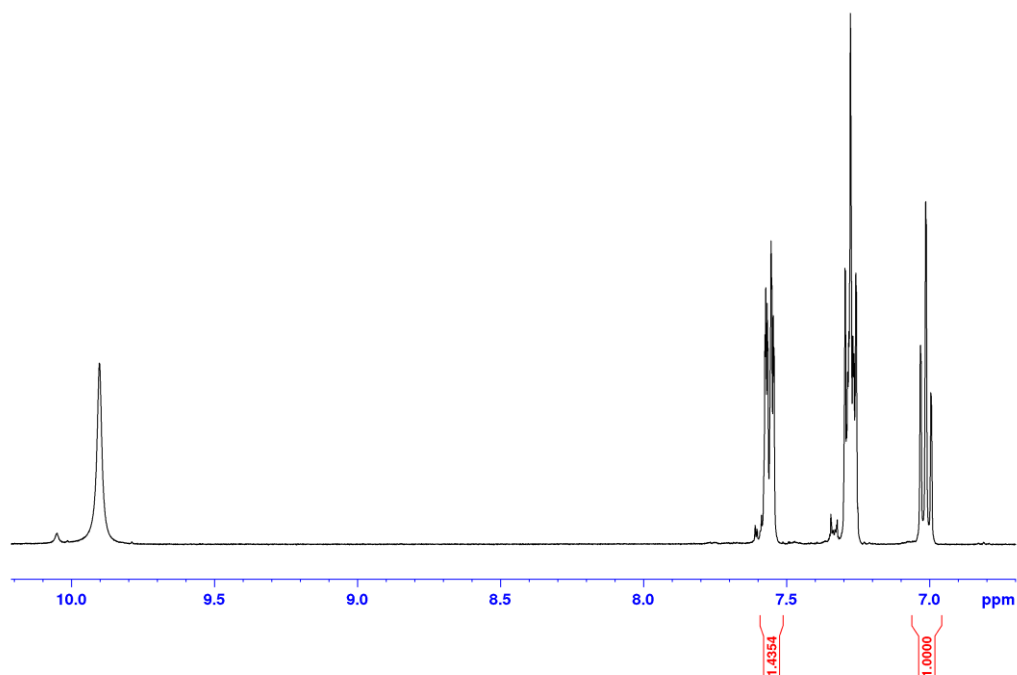
Slika D55. Aromatski dio ¹H NMR spektra pročišćenih reaktanata za određivanje KIE mehanokemijskog bromiranja **L9** u CDCl₃ (400 MHz).

$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{55}{45} = 1,22$$



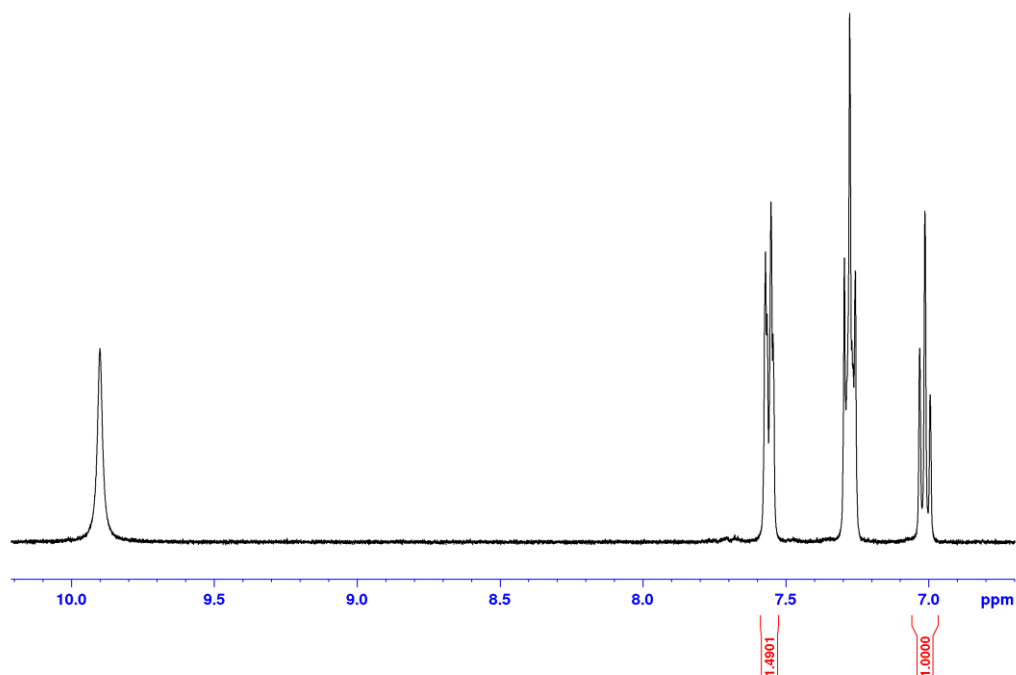
Slika D56. Aromatski dio ^1H NMR spektra pročišćenih reaktanata za određivanje KIE otopinskog bromiranja **L9** u CDCl_3 (400 MHz).

$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{53}{47} = 1,13$$



Slika D57. Aromatski dio ^1H NMR spektra pročišćenih reaktanata za određivanje KIE mehanokemijskog kloriranja **L10** u $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz).

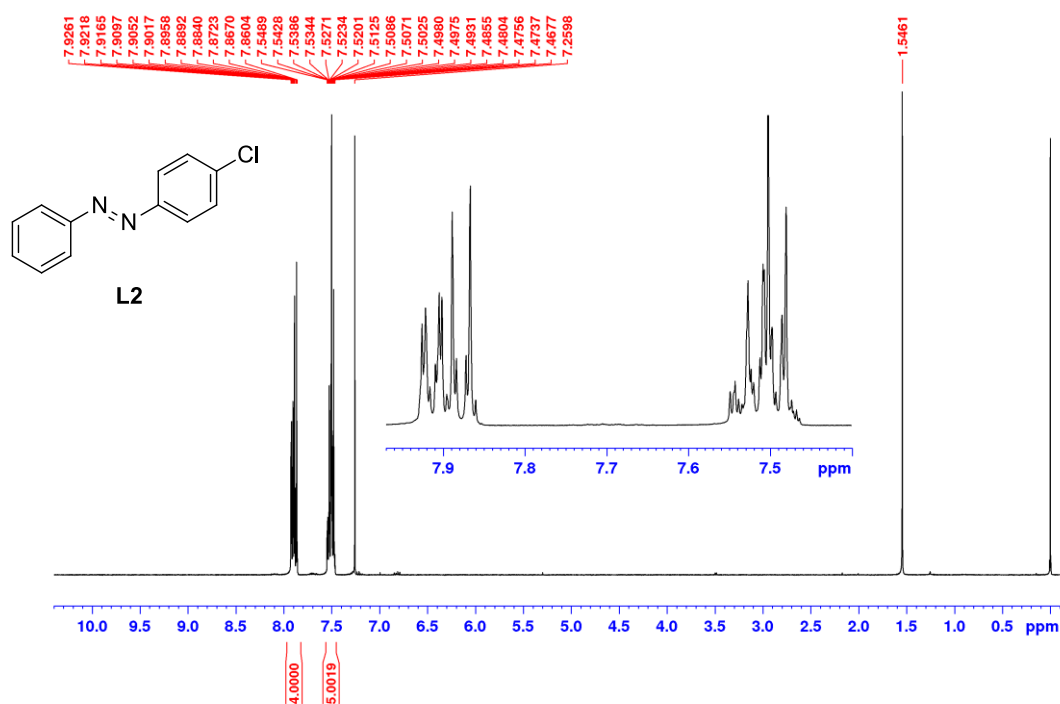
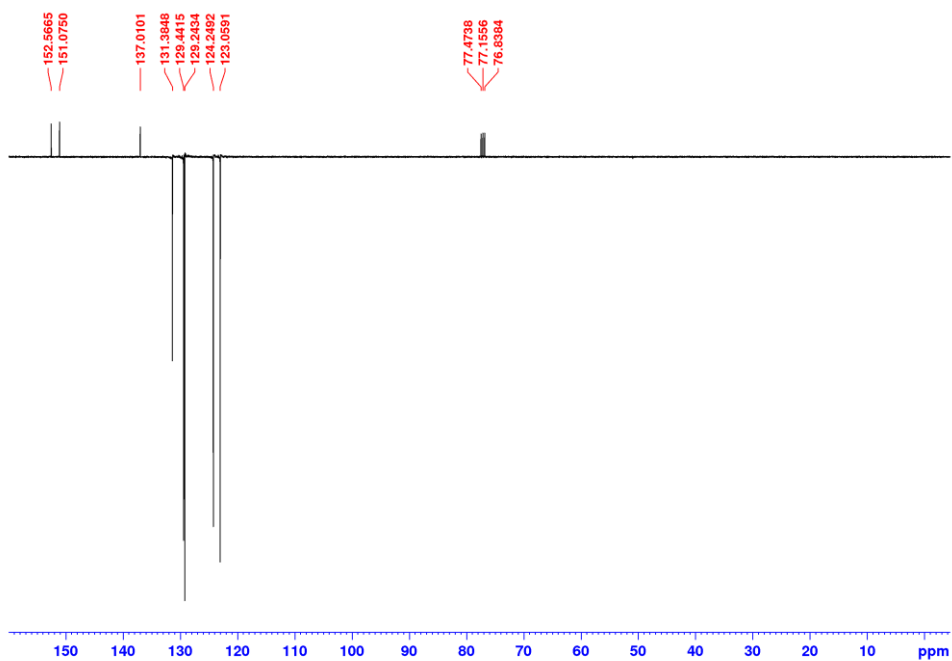
$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{56}{44} = 1,27$$

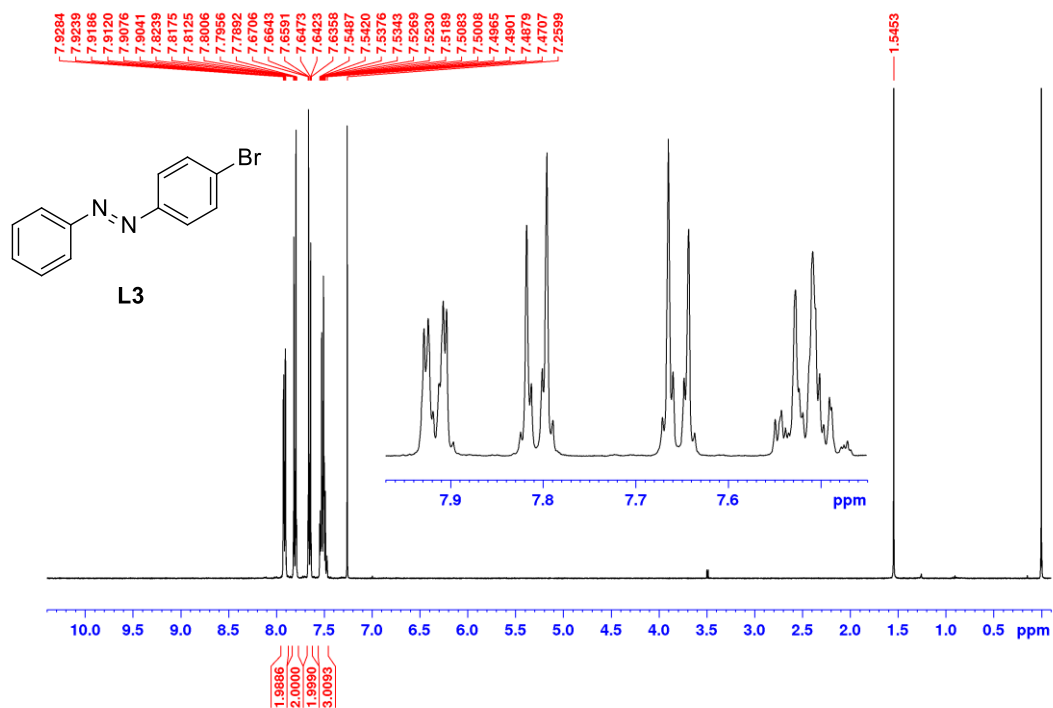
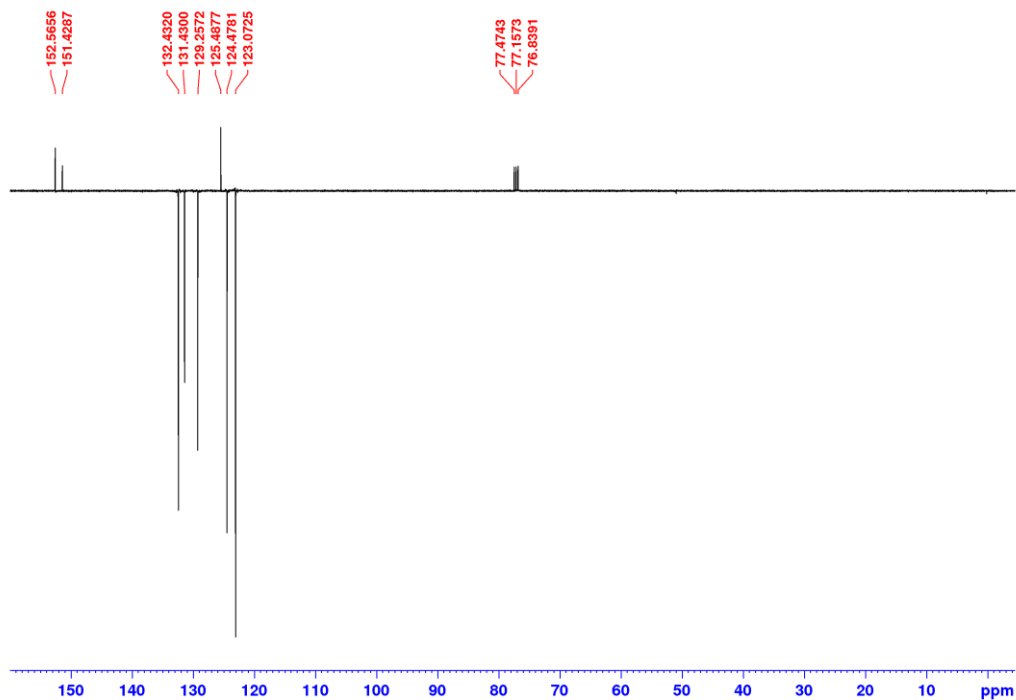


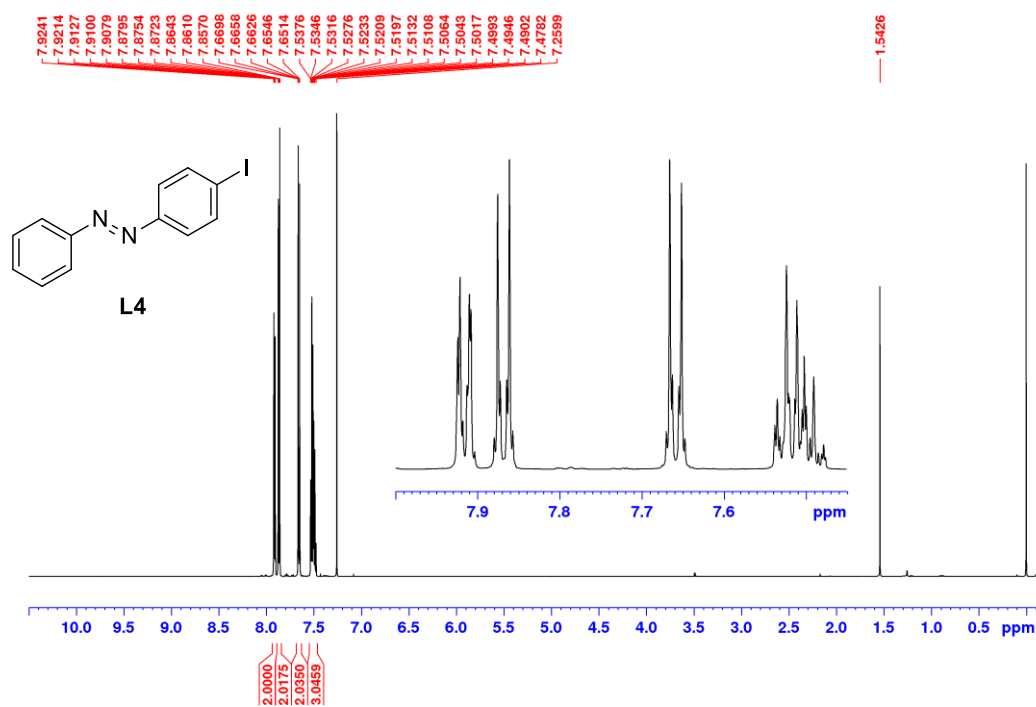
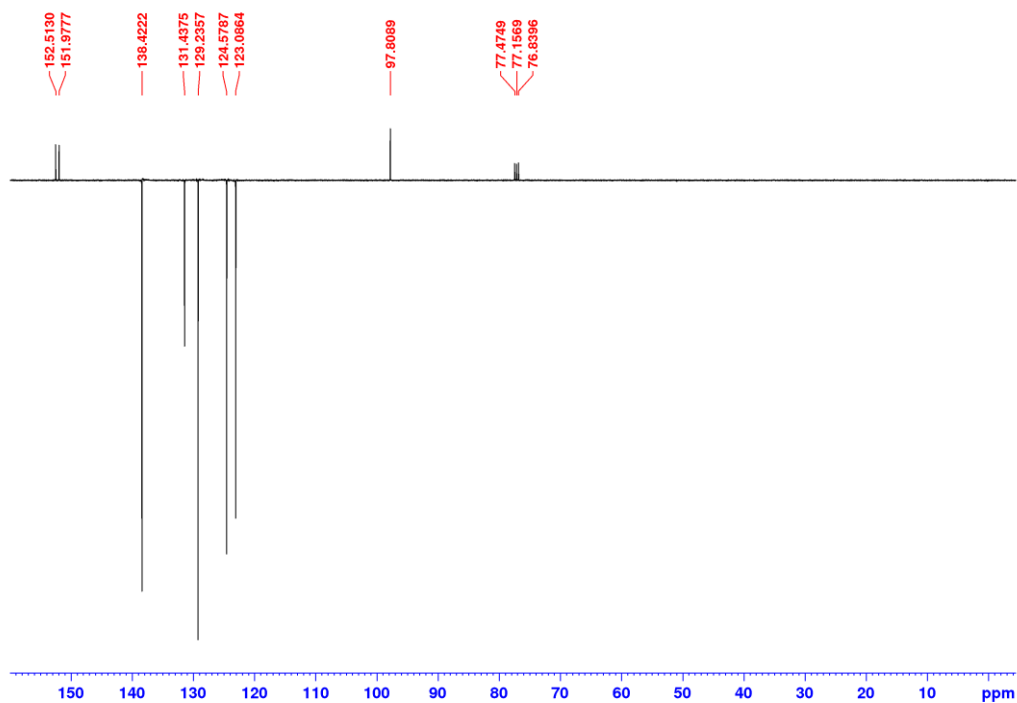
Slika D58. Aromatski dio ^1H NMR spektra pročišćenih reaktanata za određivanje KIE otopinskog kloriranja **L10** u $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz).

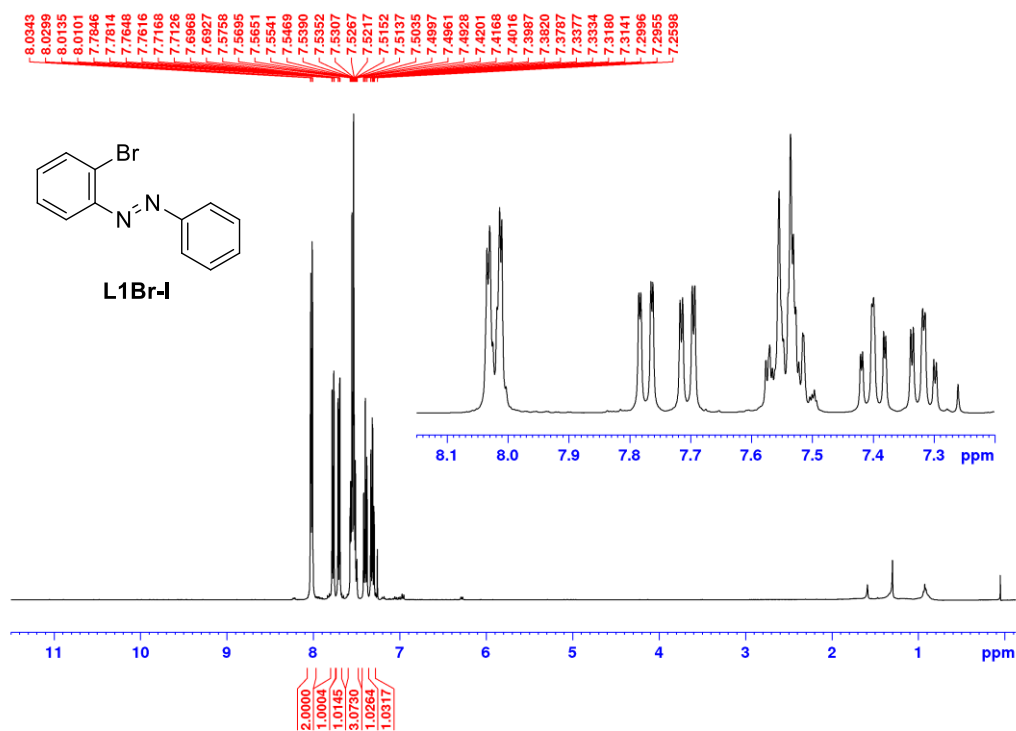
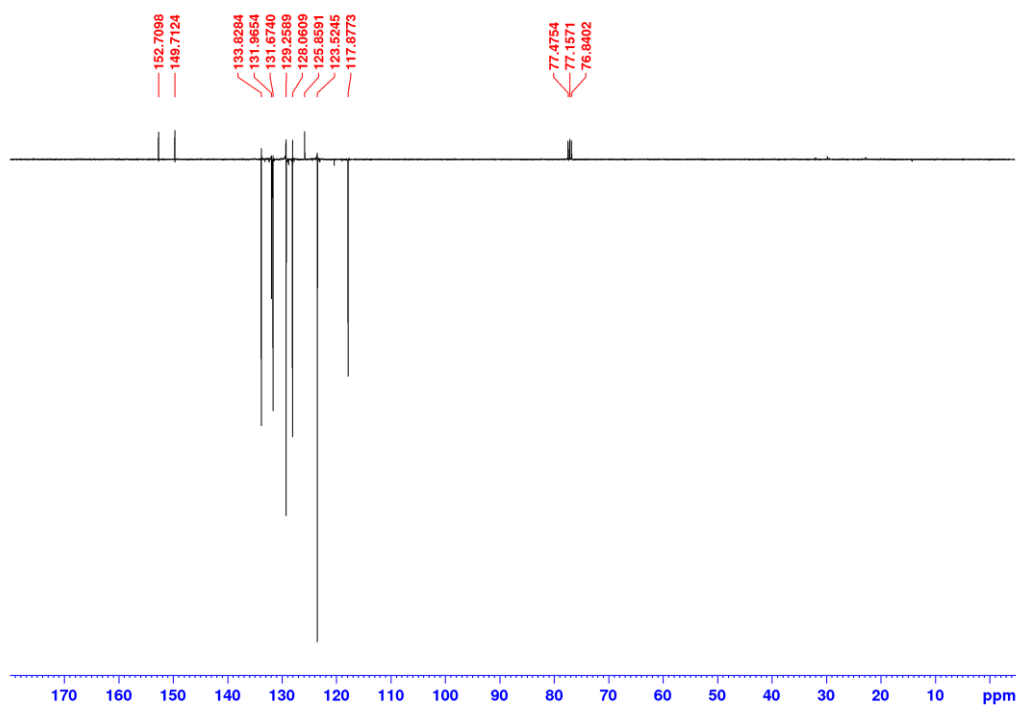
$$\frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}} = \frac{51}{49} = 1,04$$

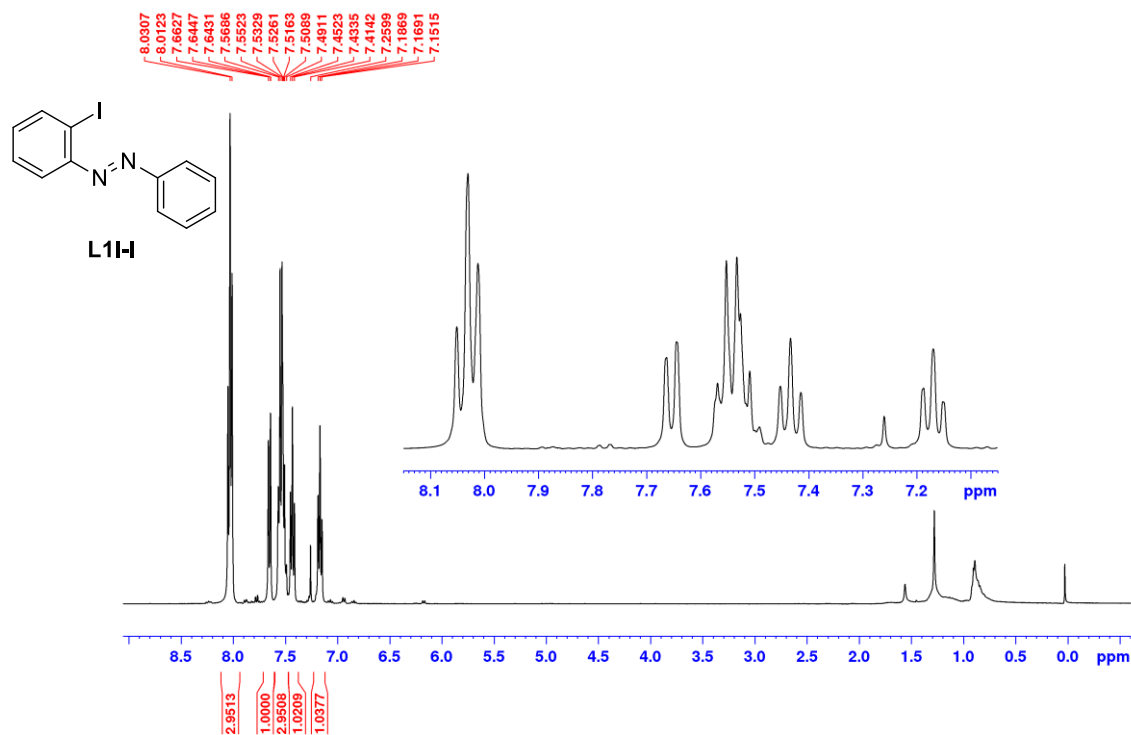
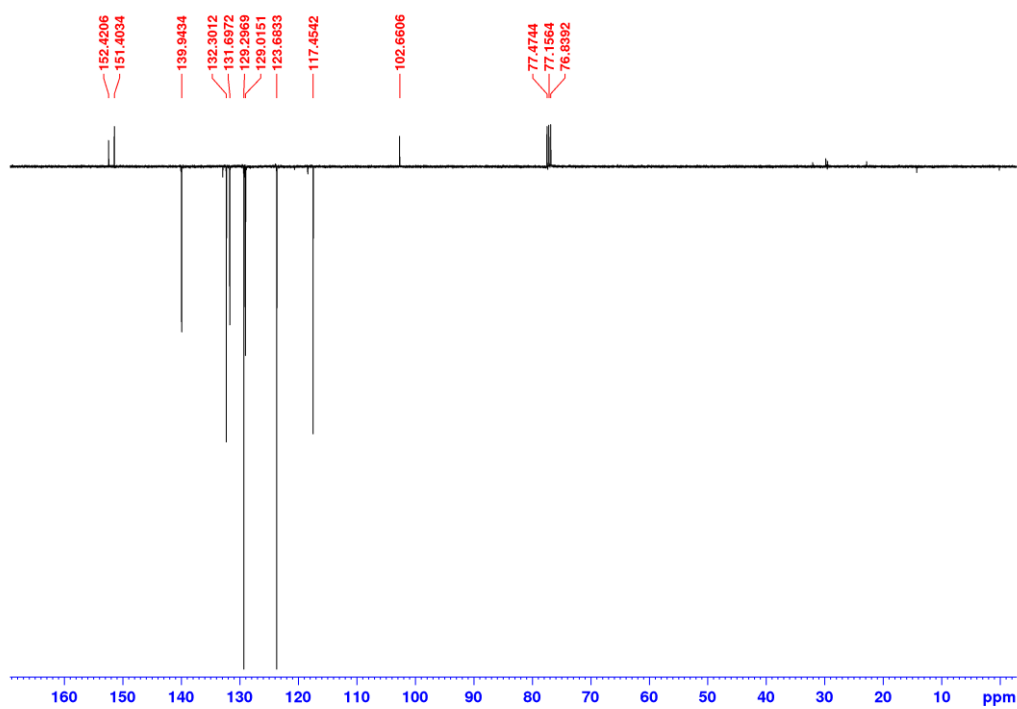
8.2.3. NMR spektri sintetiziranih spojeva

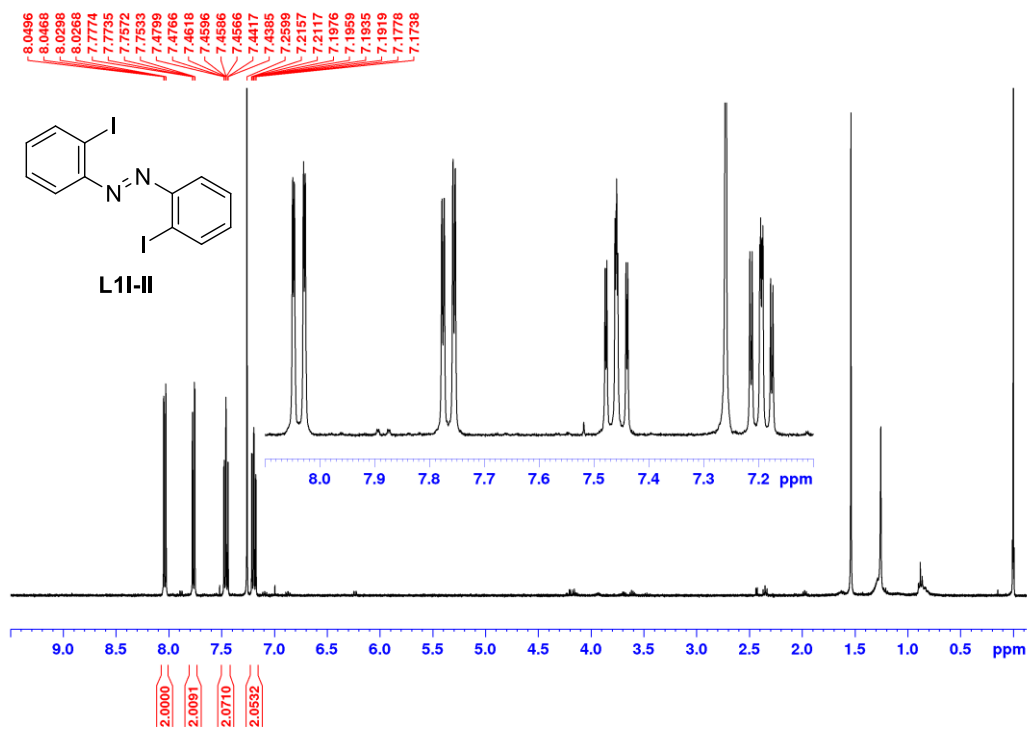
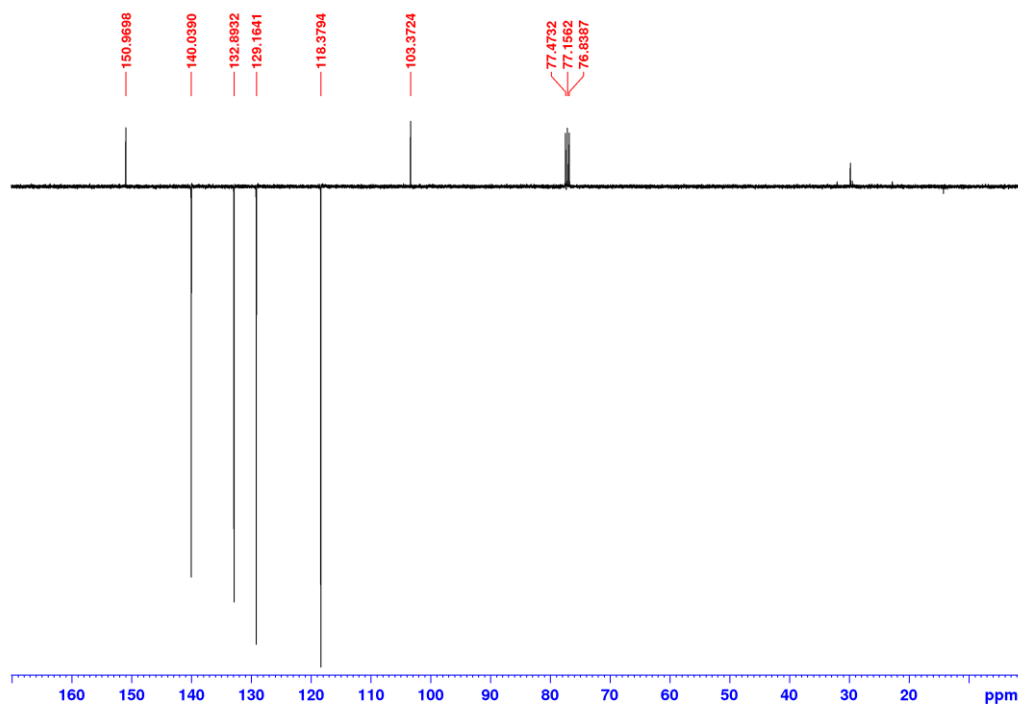
Slika D59. ¹H NMR spektar L2 u CDCl₃ (400 MHz).Slika D60. ¹³C NMR spektar L2 u CDCl₃ (101 MHz).

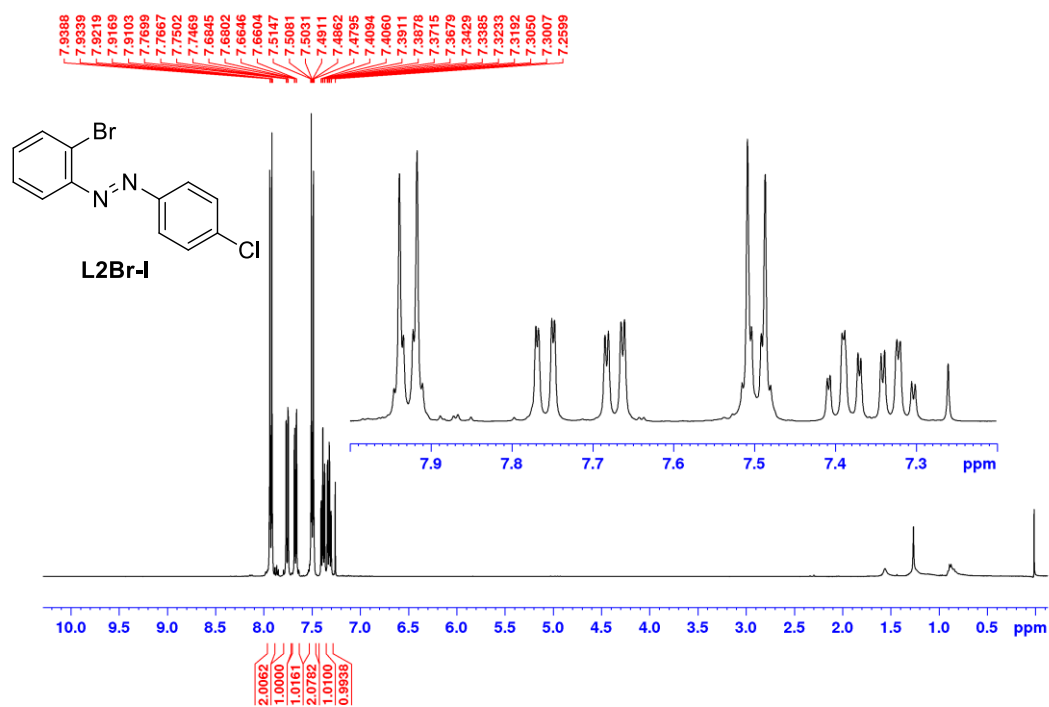
Slika D61. ¹H NMR spektar L3 u CDCl₃ (400 MHz).Slika D62. ¹³C NMR spektar L3 u CDCl₃ (101 MHz).

Slika D63. ^1H NMR spektar L4 u CDCl_3 (400 MHz).Slika D64. ^{13}C NMR spektar L4 u CDCl_3 (101 MHz).

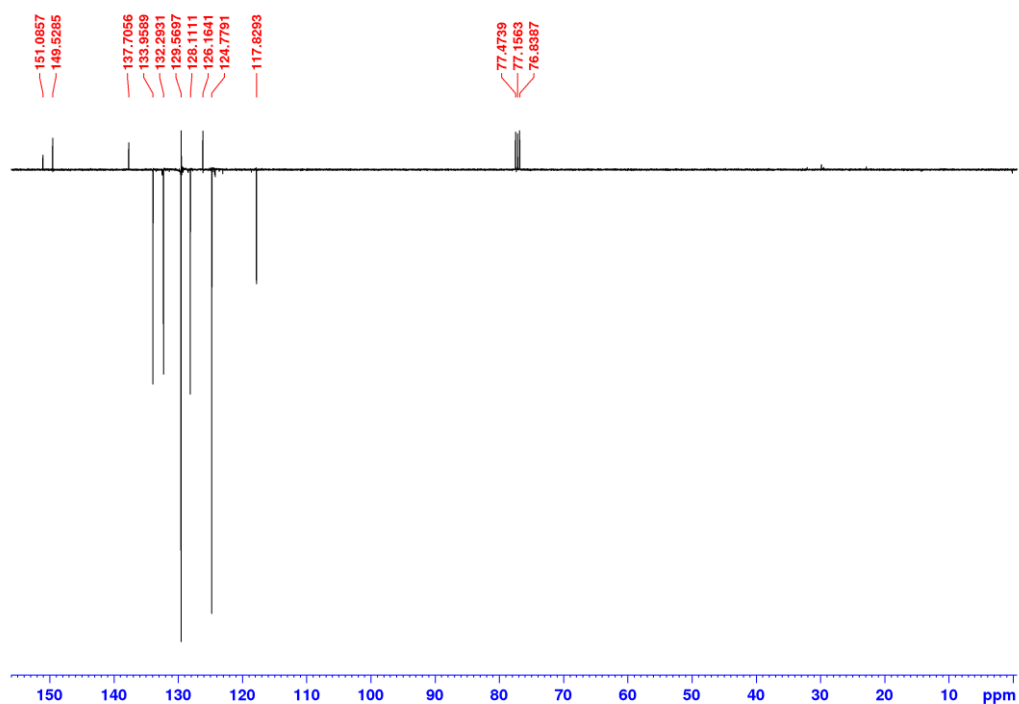
Slika D65. ^1H NMR spektar **L1Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D66. ^{13}C NMR spektar **L1Br-I** u CDCl_3 (101 MHz).

Slika D67. ^1H NMR spektar **L1I-I** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D68. ^{13}C NMR spektar **L1I-I** u CDCl_3 (101 MHz).

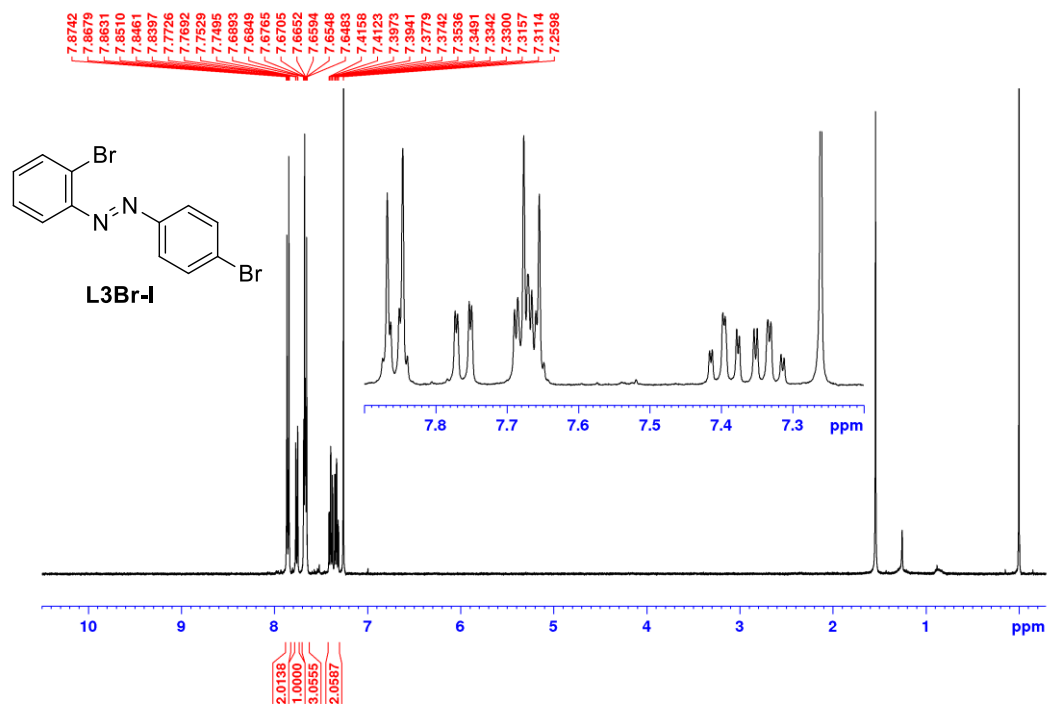
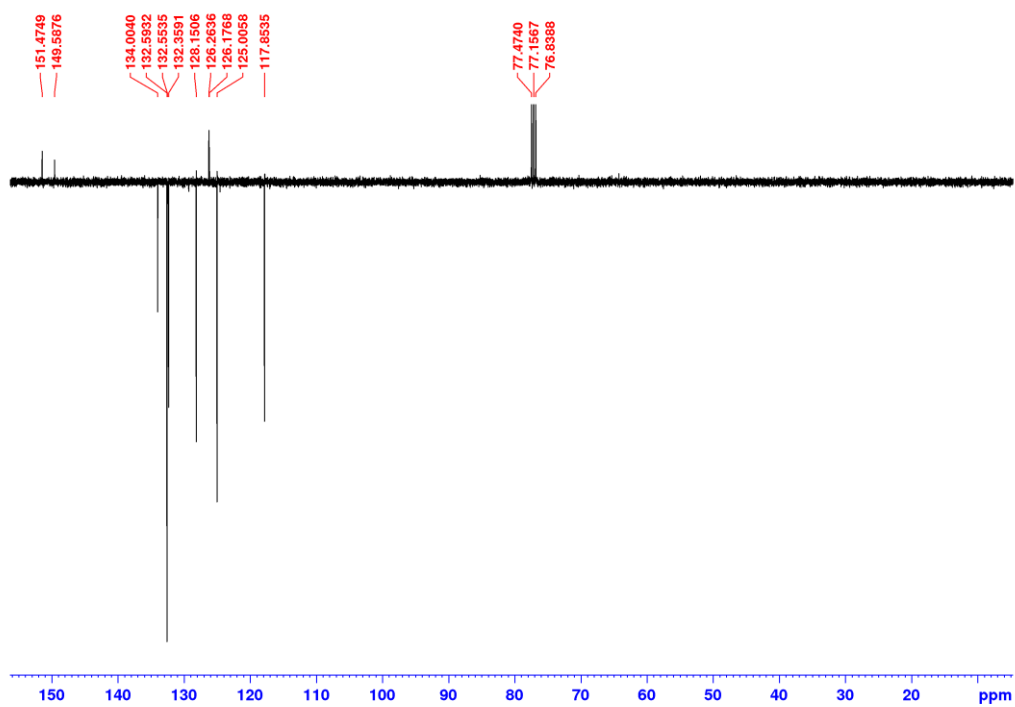
Slika D69. ^1H NMR spektar **L11-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D70. ^{13}C NMR spektar **L11-II** u CDCl_3 (101 MHz).

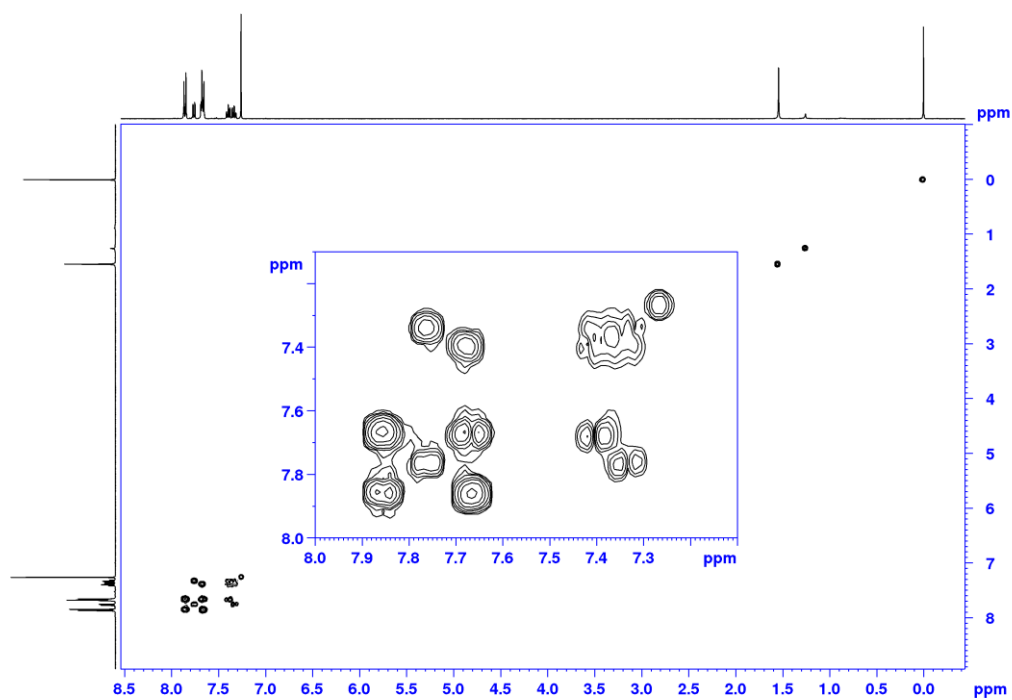


Slika D71. ^1H NMR spektar **L2Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

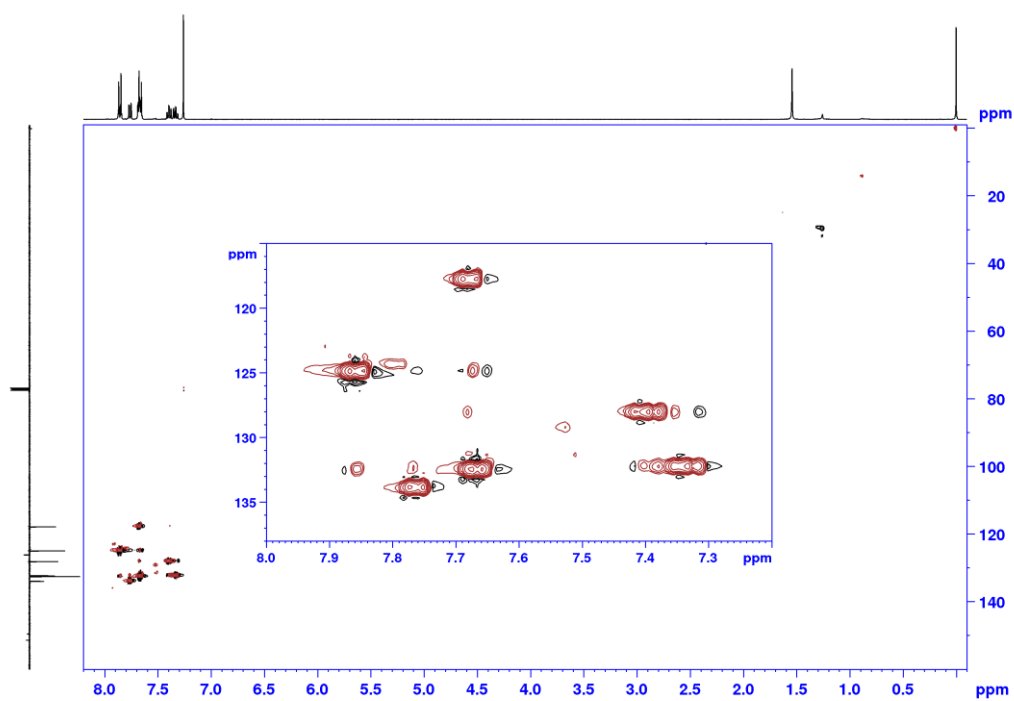


Slika D72. ^{13}C NMR spektar **L2Br-I** u CDCl_3 (101 MHz).

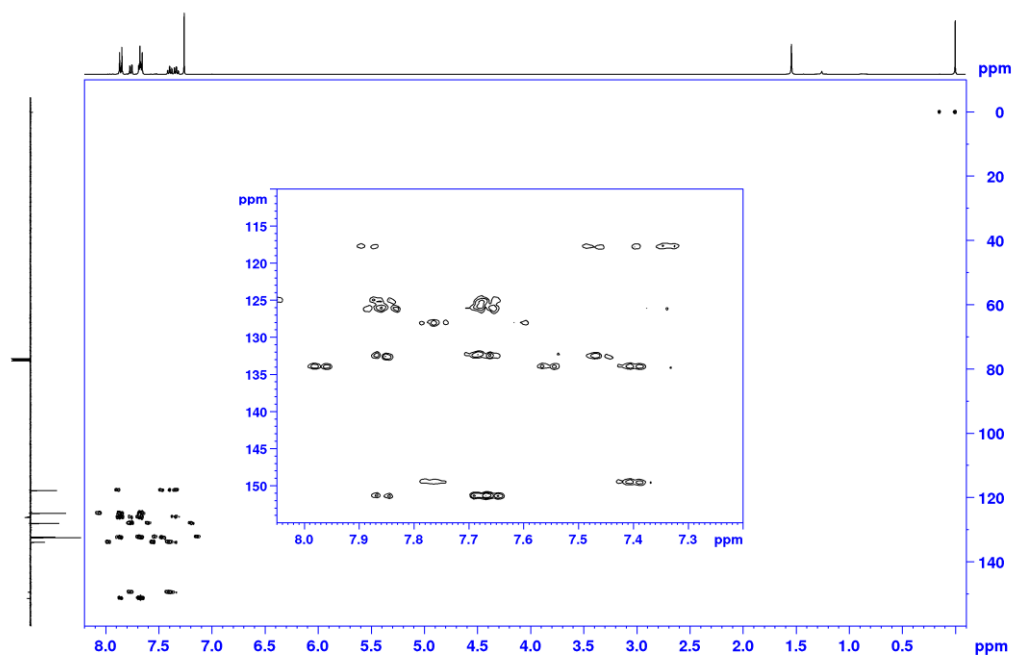
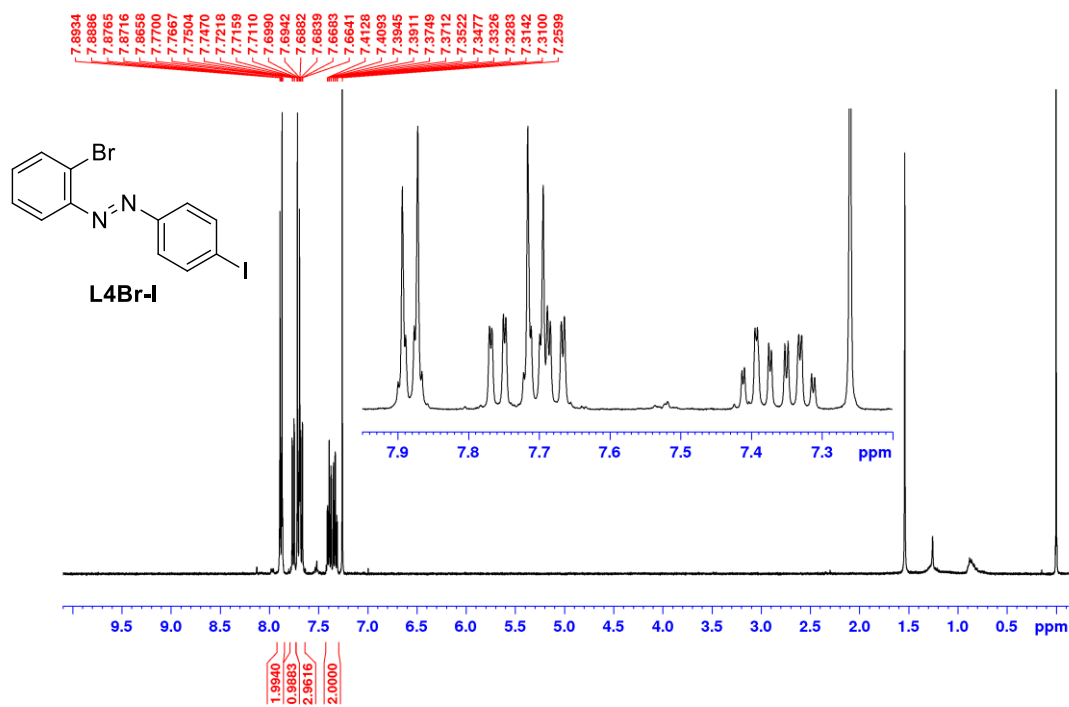
Slika D73. ¹H NMR spektar **L3Br-I** u CDCl₃ (400 MHz).Slika D74. ¹³C NMR spektar **L3Br-I** u CDCl₃ (101 MHz).

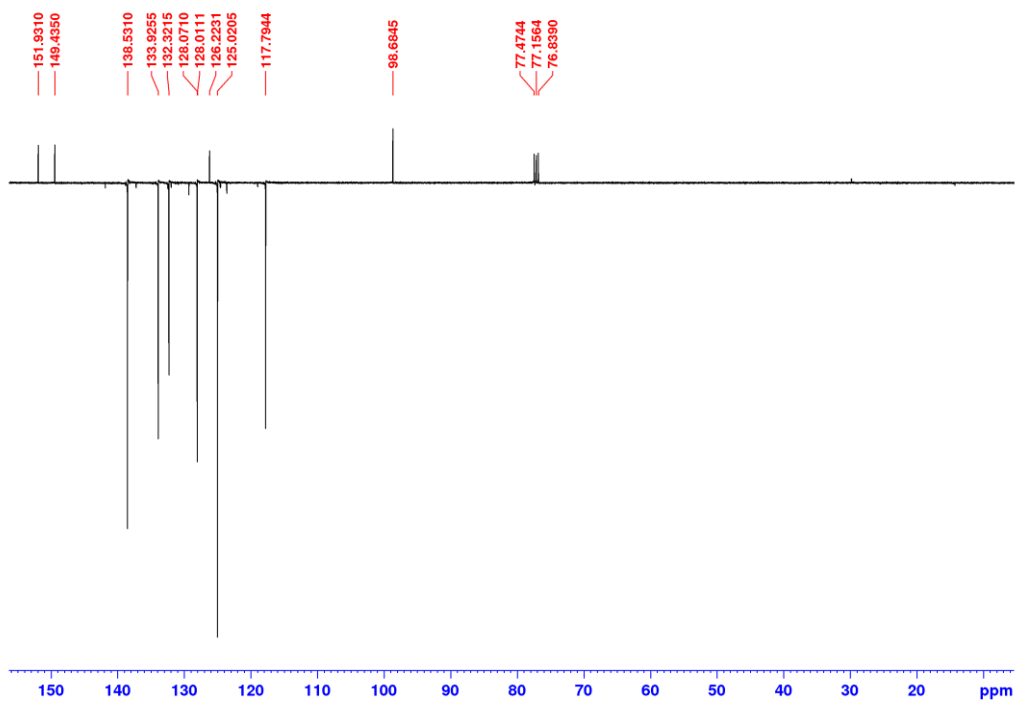


Slika D75. COSY spektar **L3Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

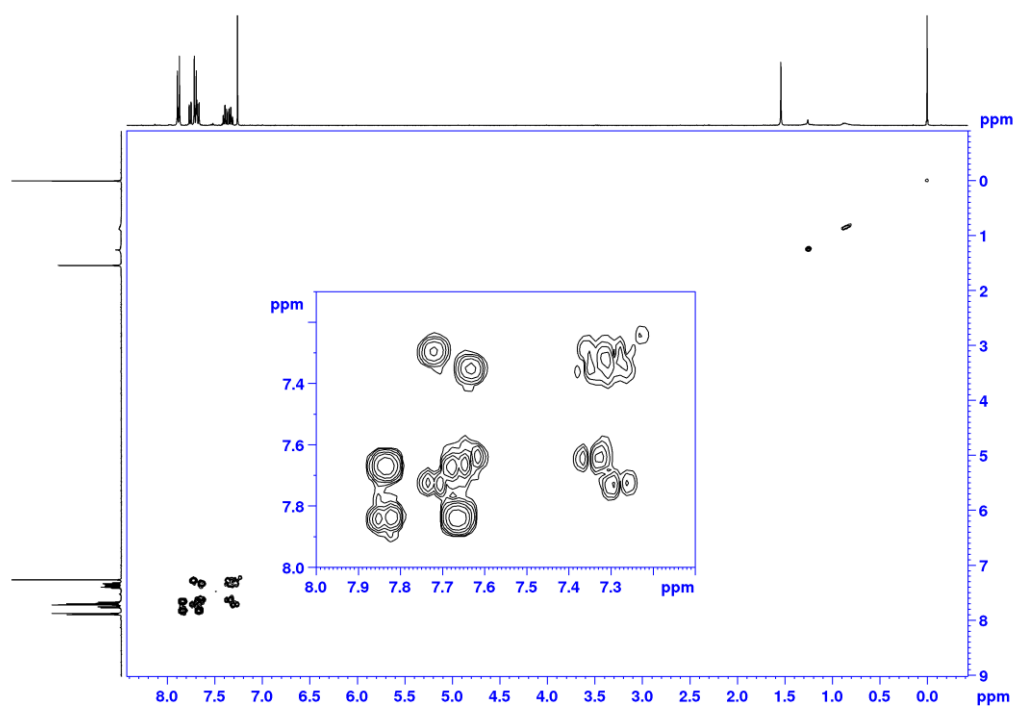


Slika D76. HSQC spektar **L3Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

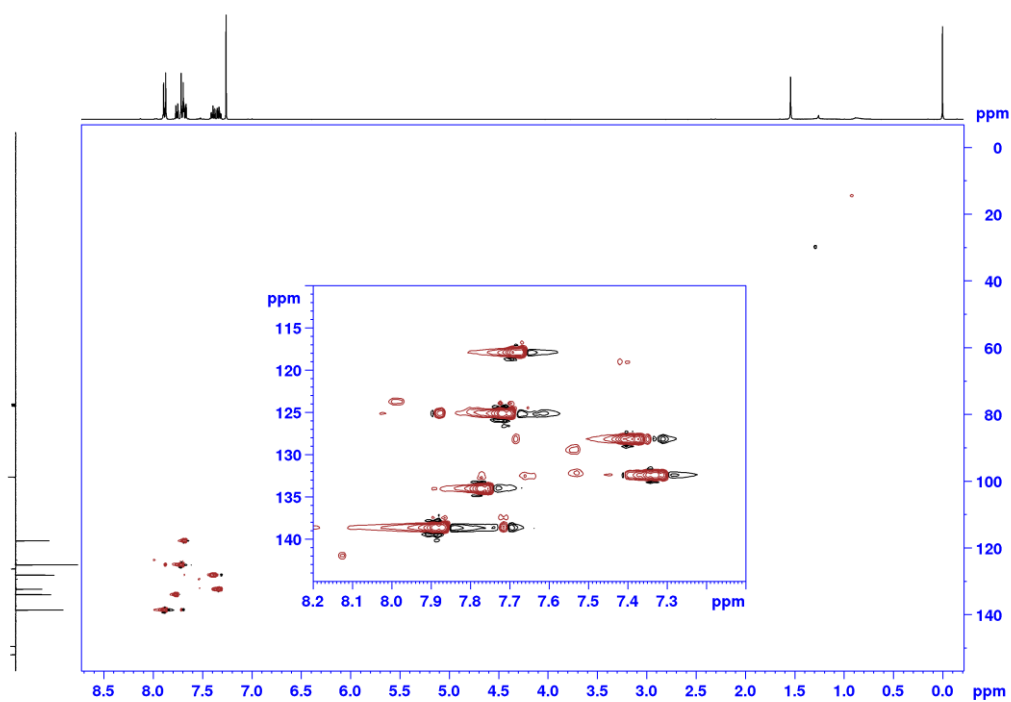
Slika D77. HMBC spektar **L3Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D78. ^1H NMR spektar **L4Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).



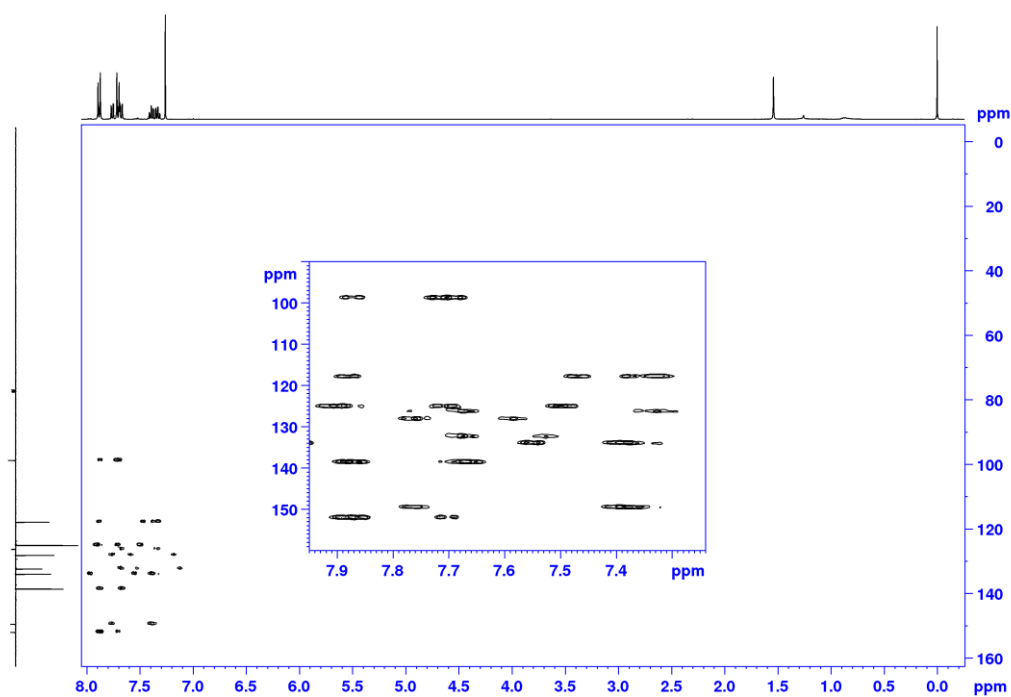
Slika D79. ^{13}C NMR spektar **L4Br-I** u CDCl_3 (101 MHz).



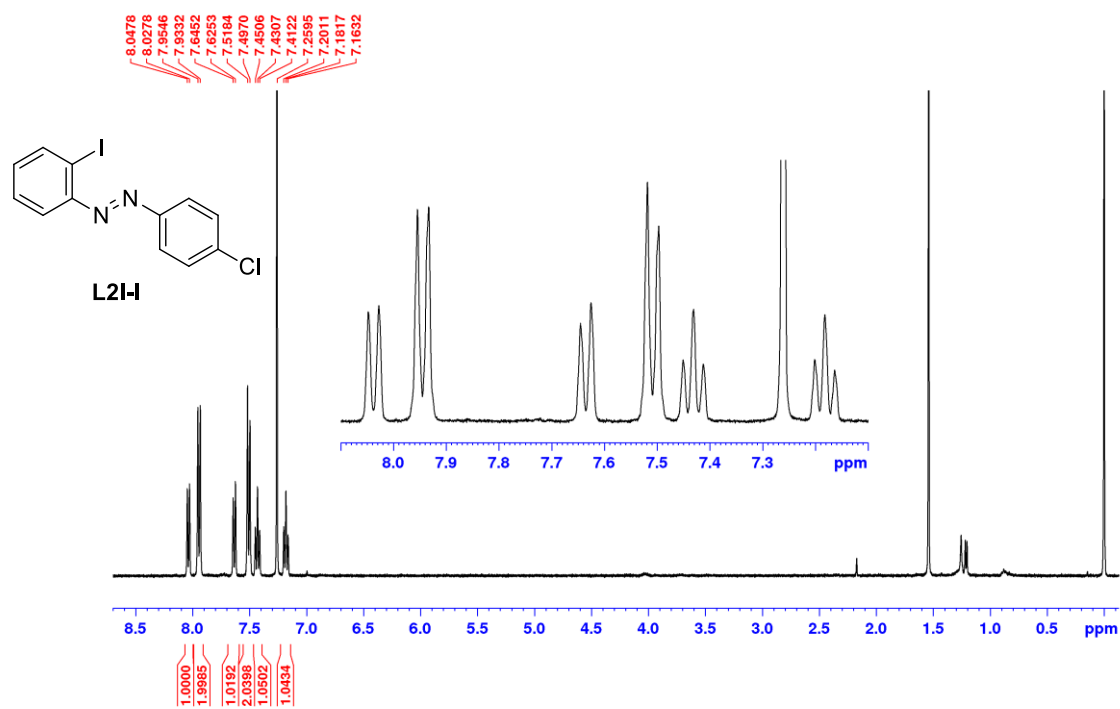
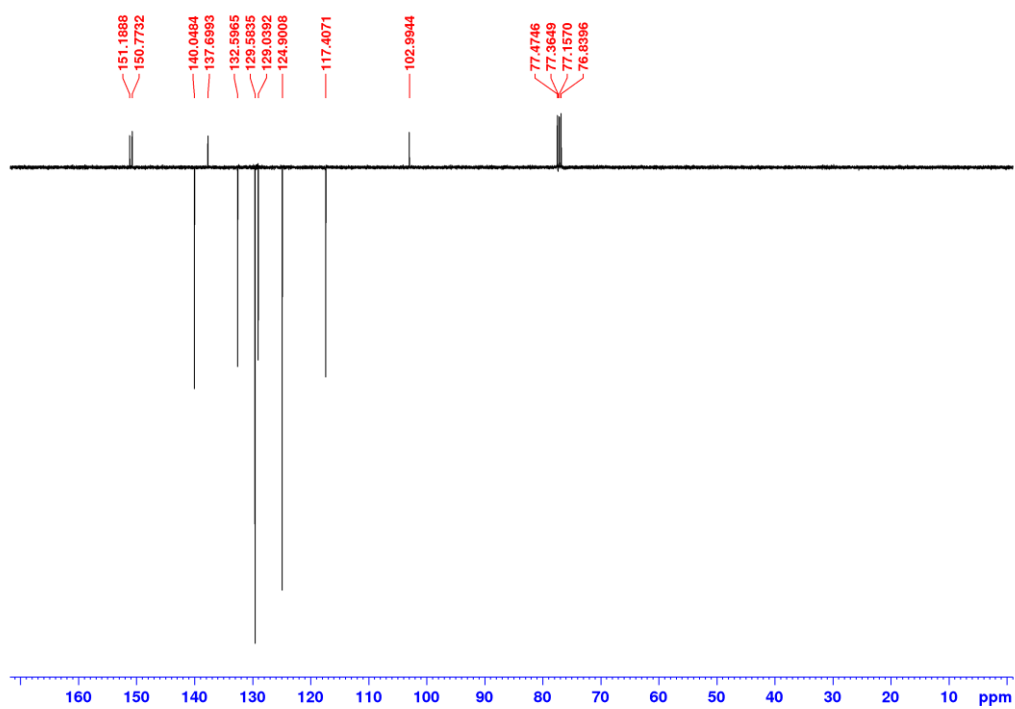
Slika D80. COSY spektar **L4Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

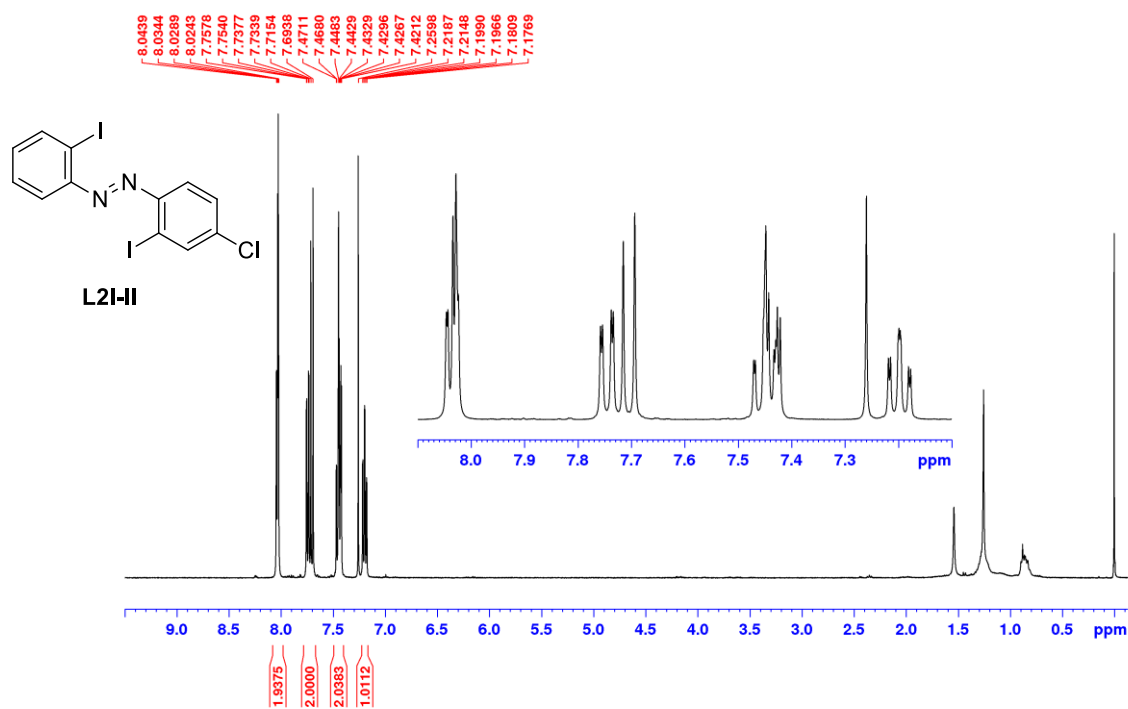
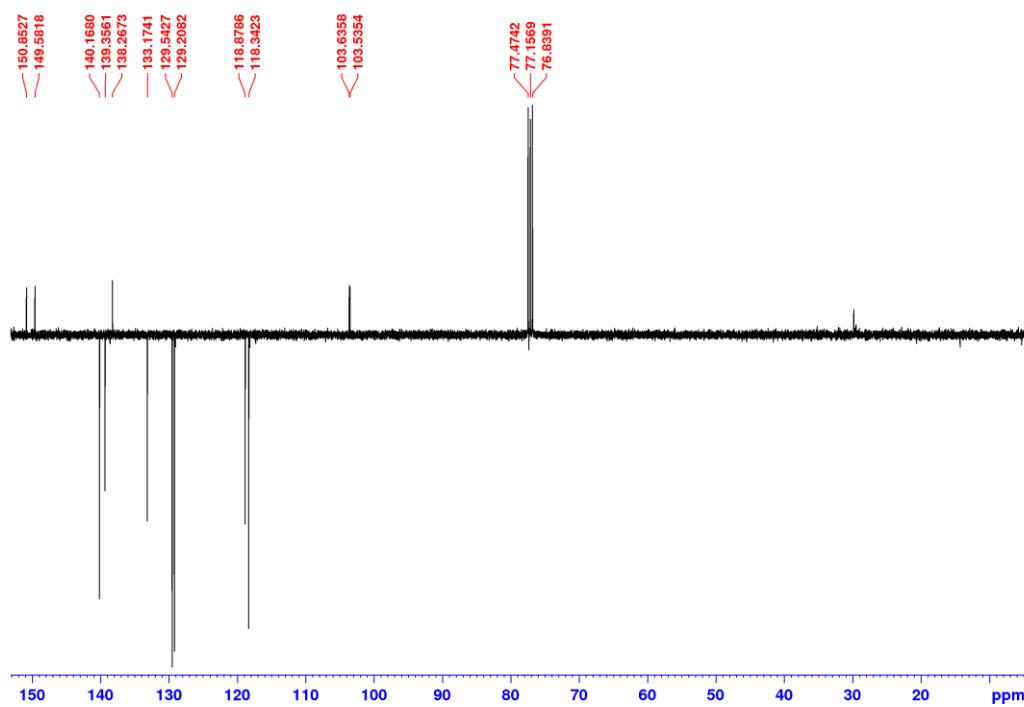


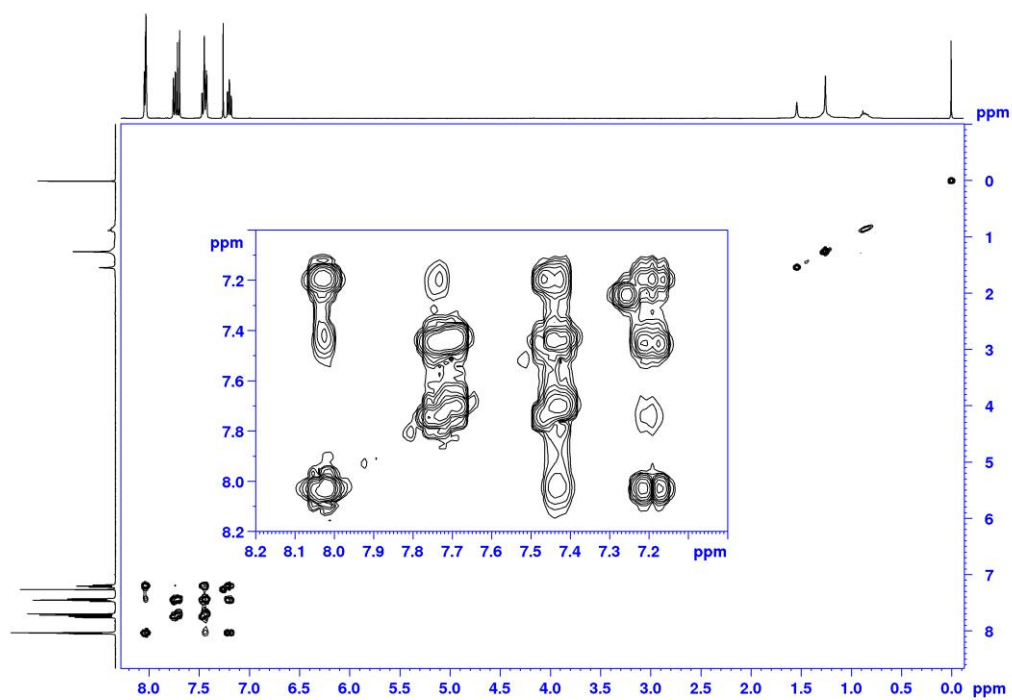
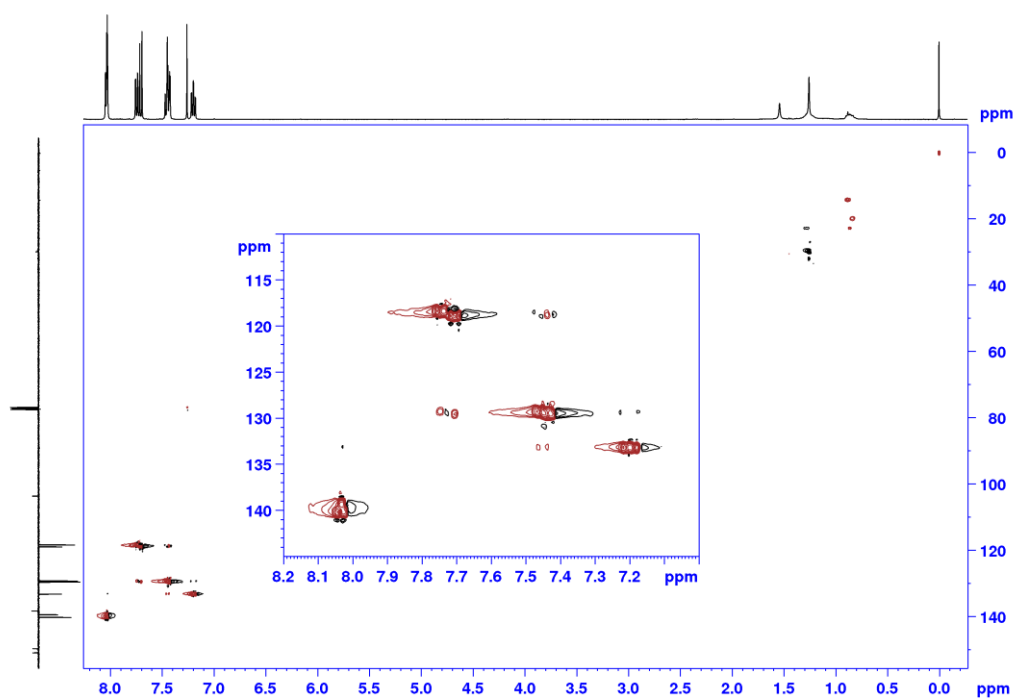
Slika D81. HSQC spektar **L4Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

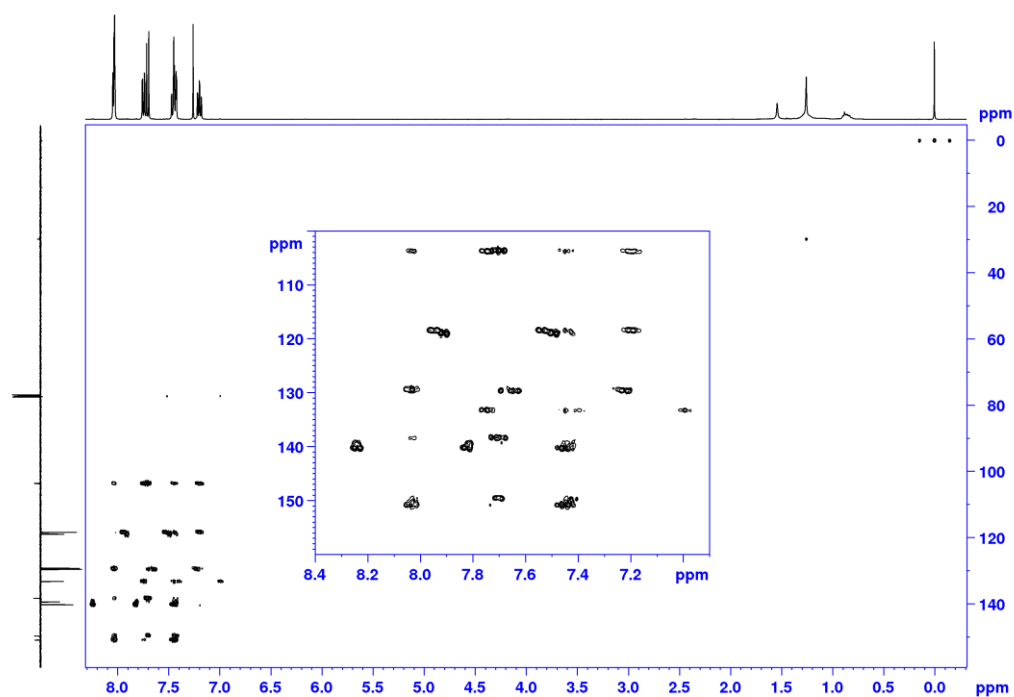
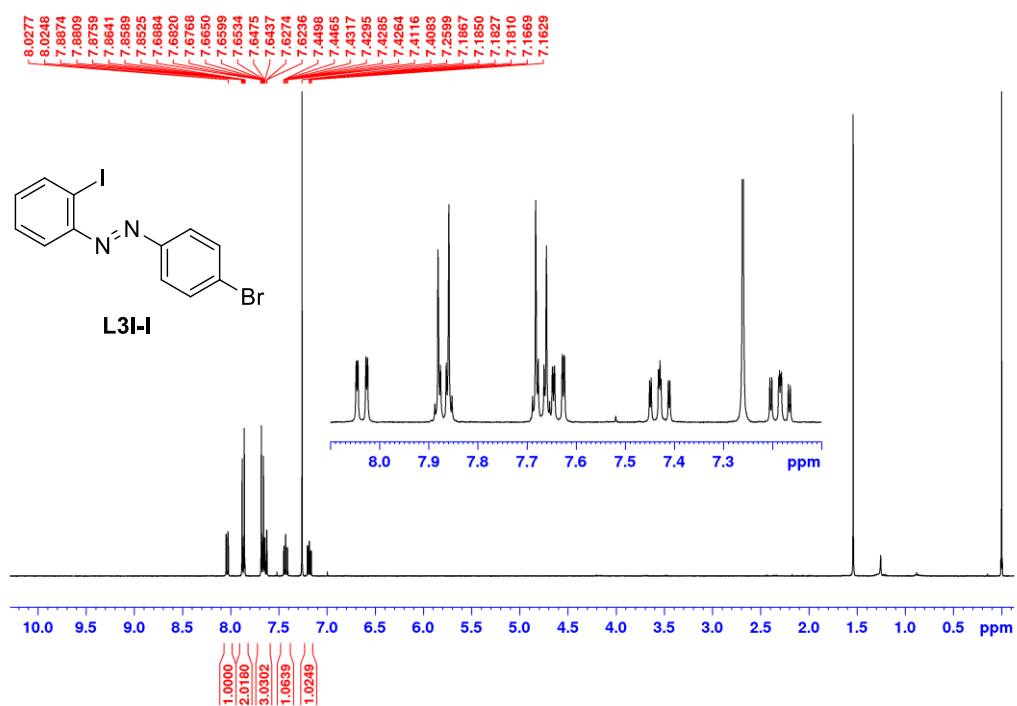


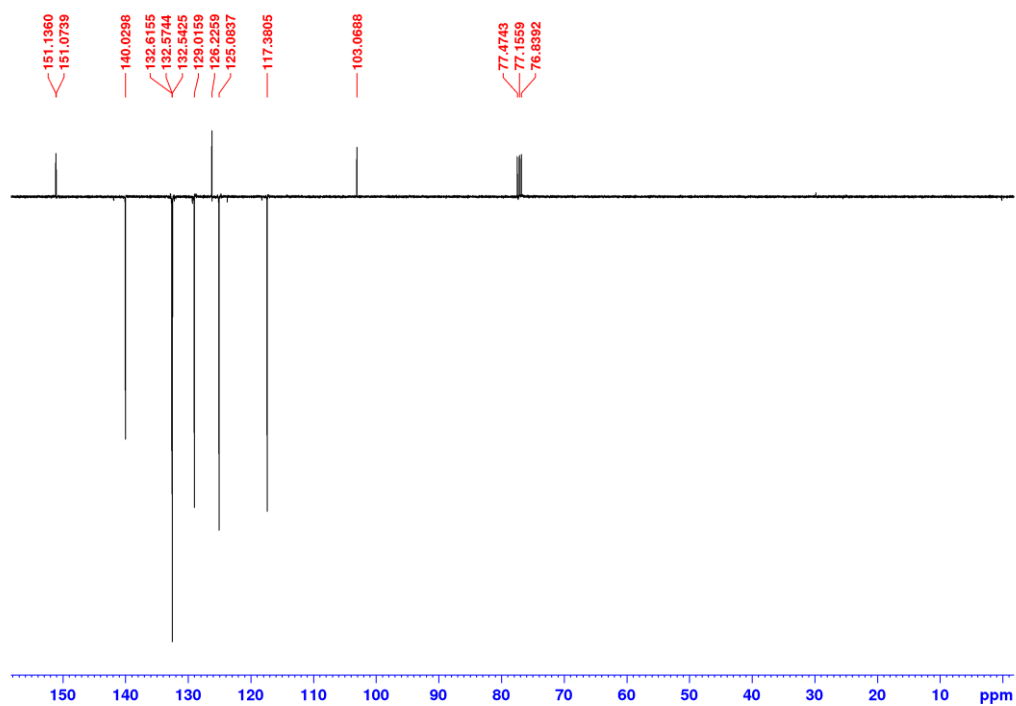
Slika D82. HMBC spektar **L4Br-I** u CDCl_3 (400 MHz).

Slika D83. ^1H NMR spektar **L2I-I** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D84. ^{13}C NMR spektar **L2I-I** u CDCl_3 (101 MHz).

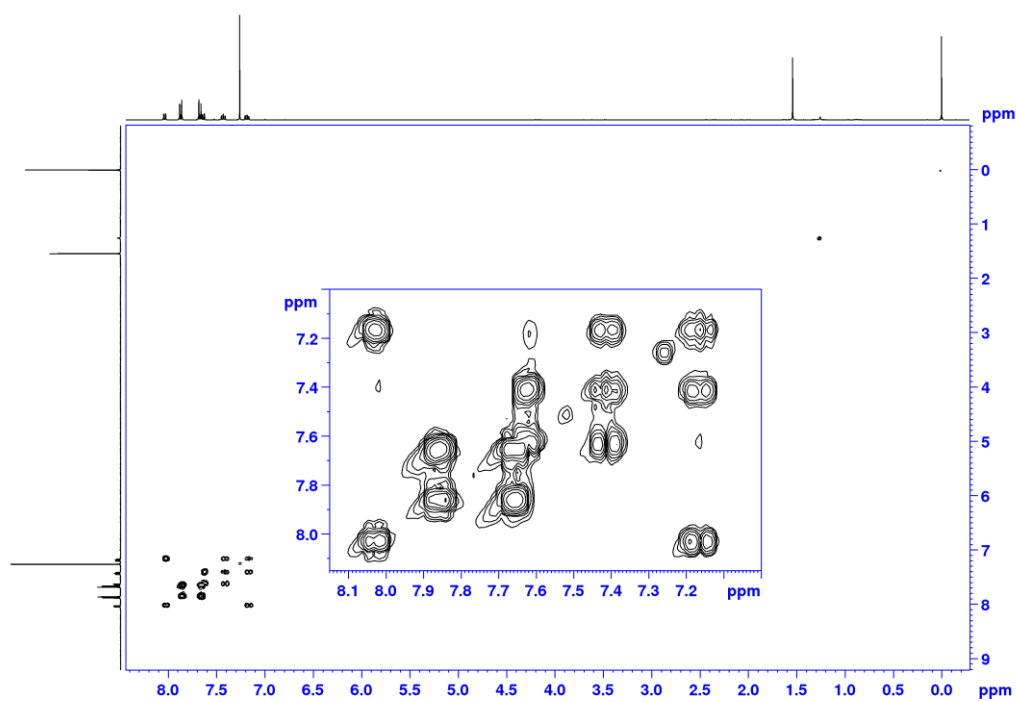
Slika D85. ^1H NMR spektar **L2I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D86. ^{13}C NMR spektar **L2I-II** u CDCl_3 (101 MHz).

Slika D87. COSY spektar **L2I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D88. HSQC spektar **L2I-II** u CDCl_3 (400 MHz).

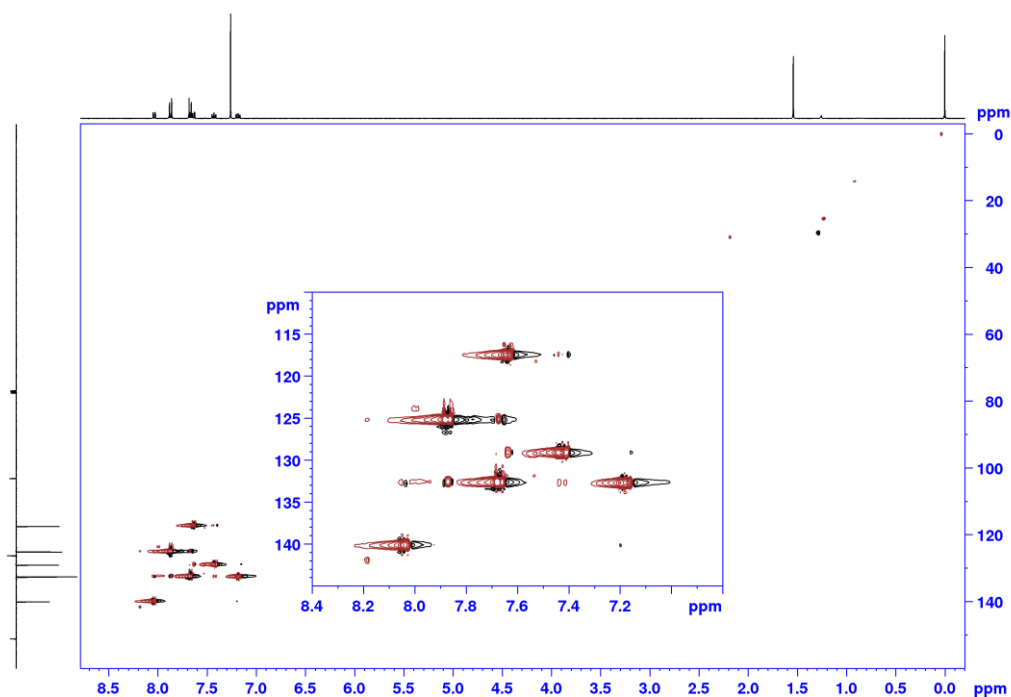
Slika D89. HMBC spektar **L2I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D90. ^1H NMR spektar **L3I-I** u CDCl_3 (400 MHz).



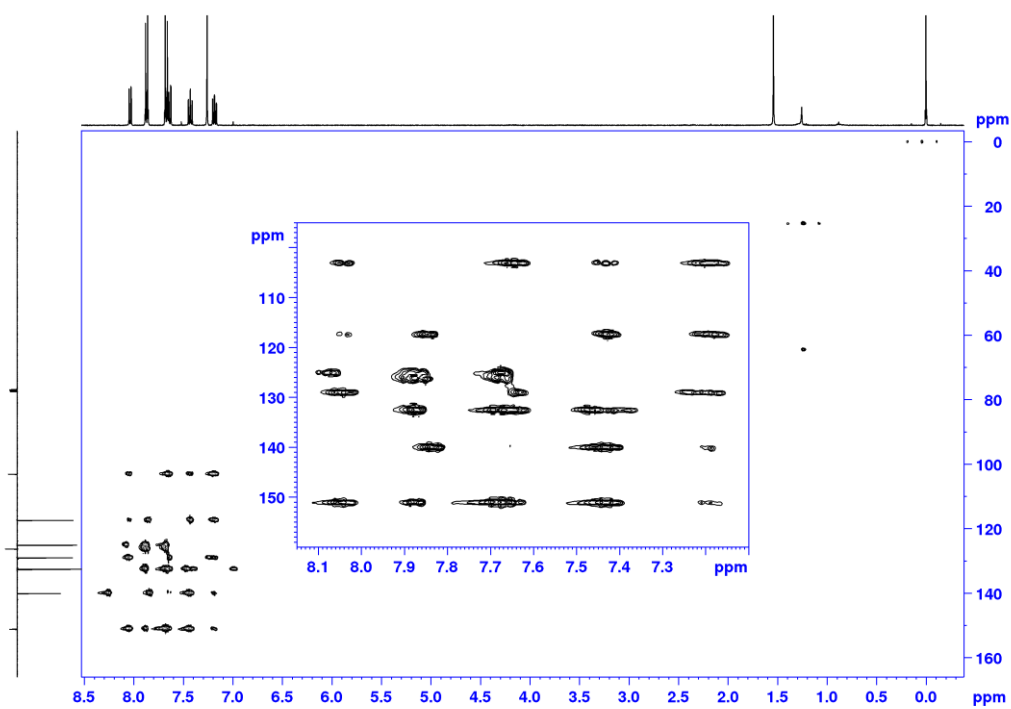
Slika D91. ^{13}C NMR spektar **L3I-I** u CDCl_3 (101 MHz).



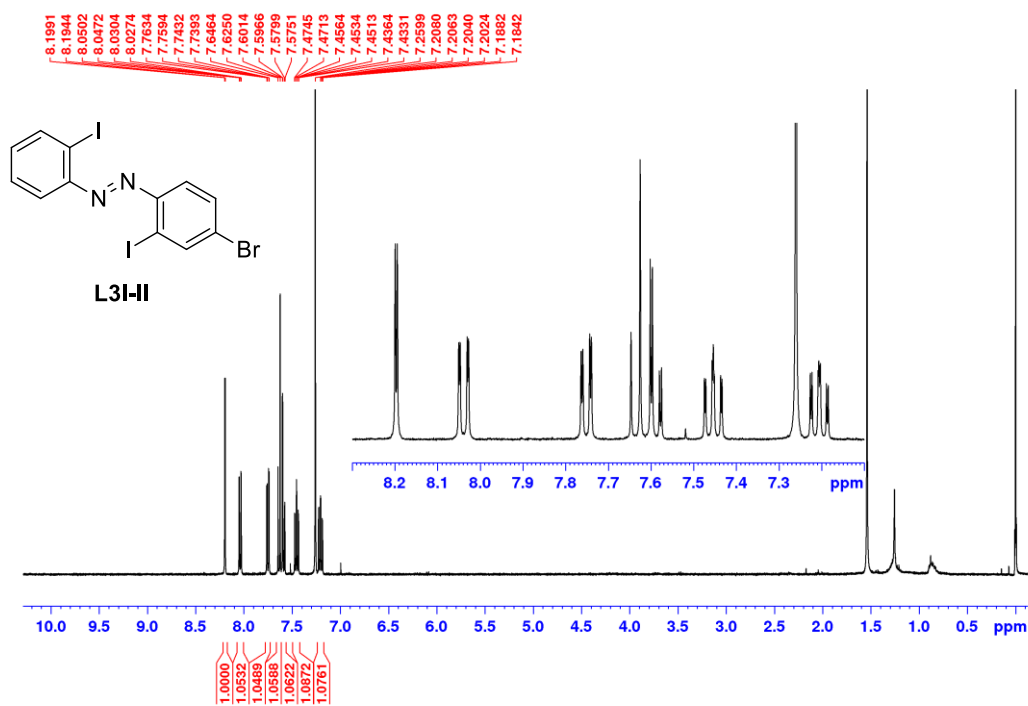
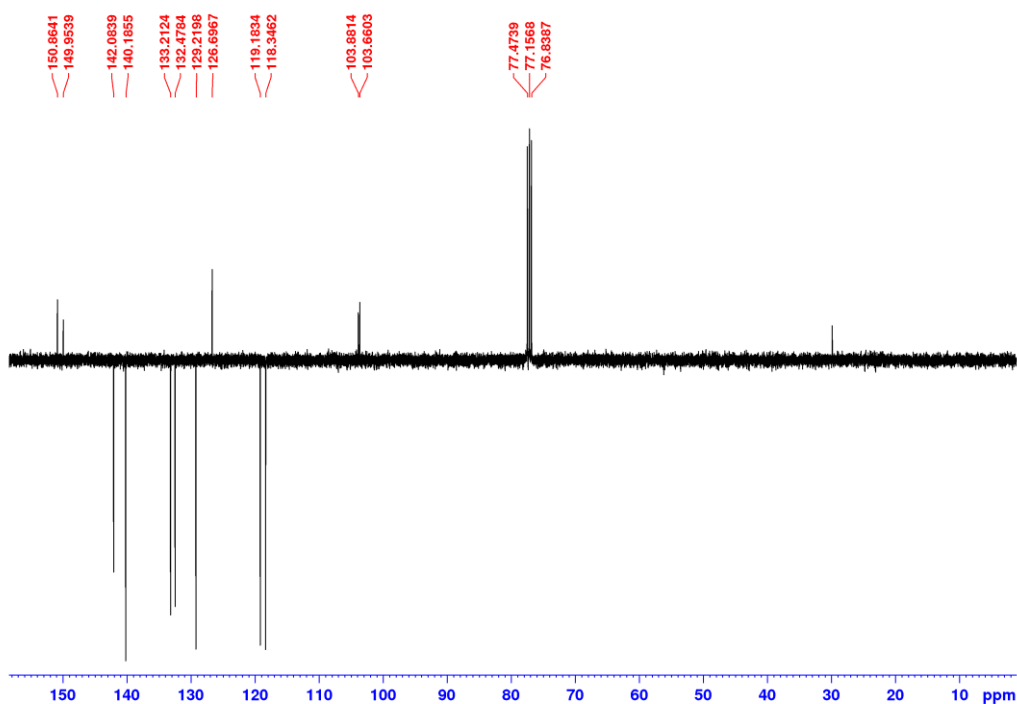
Slika D92. COSY spektar **L3I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

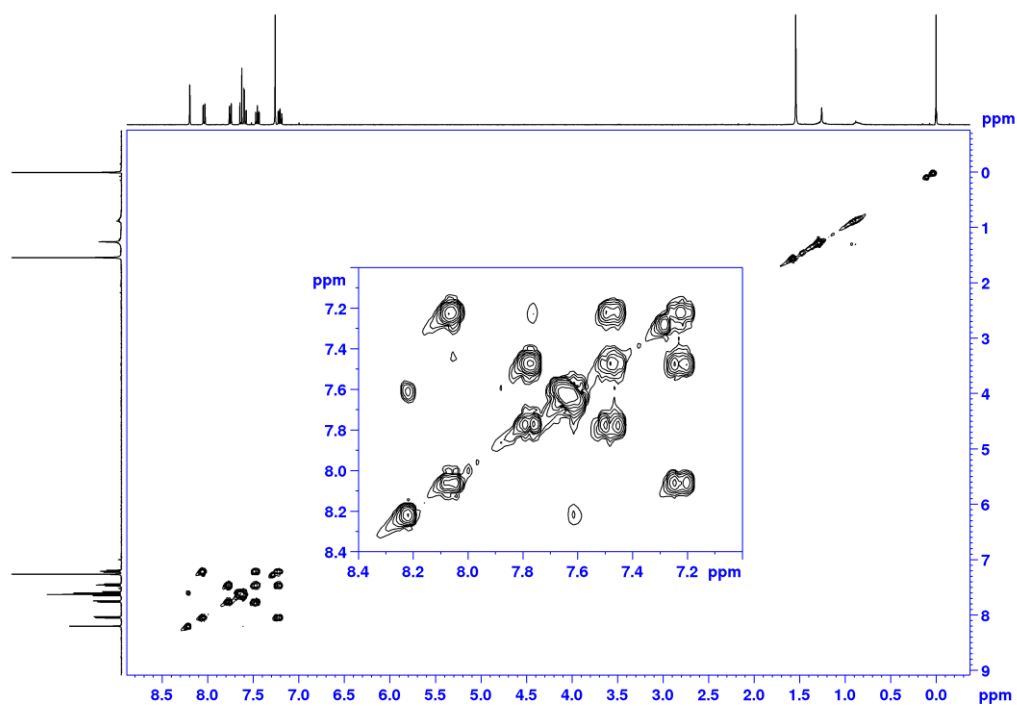


Slika D93. HSQC spektar **L3I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

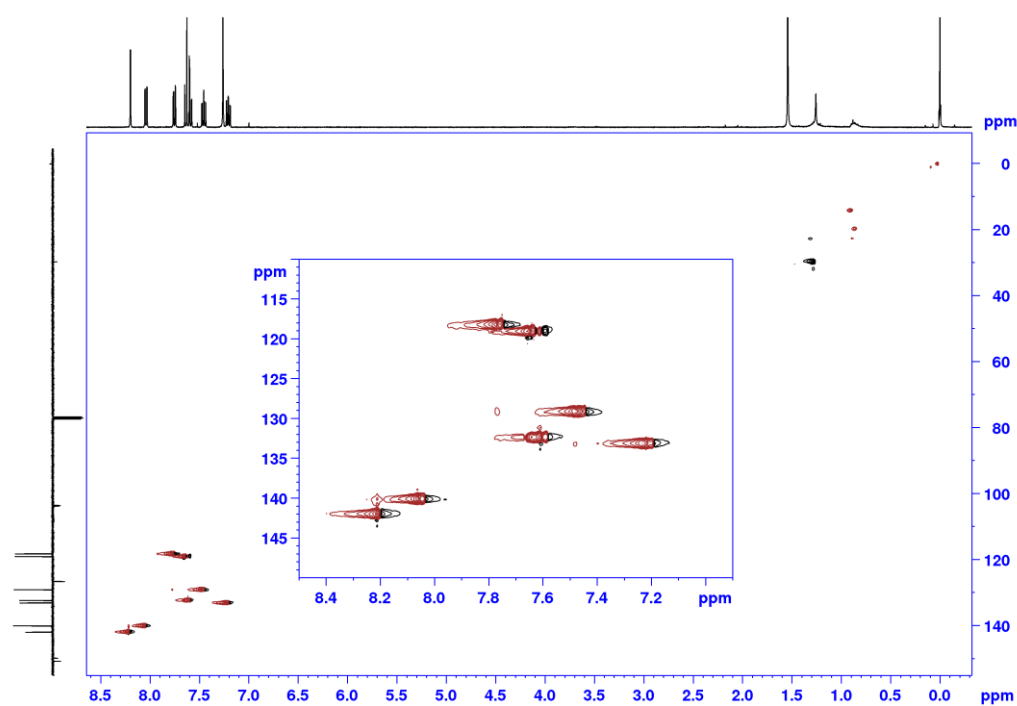


Slika D94. HMBC spektar **L3I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

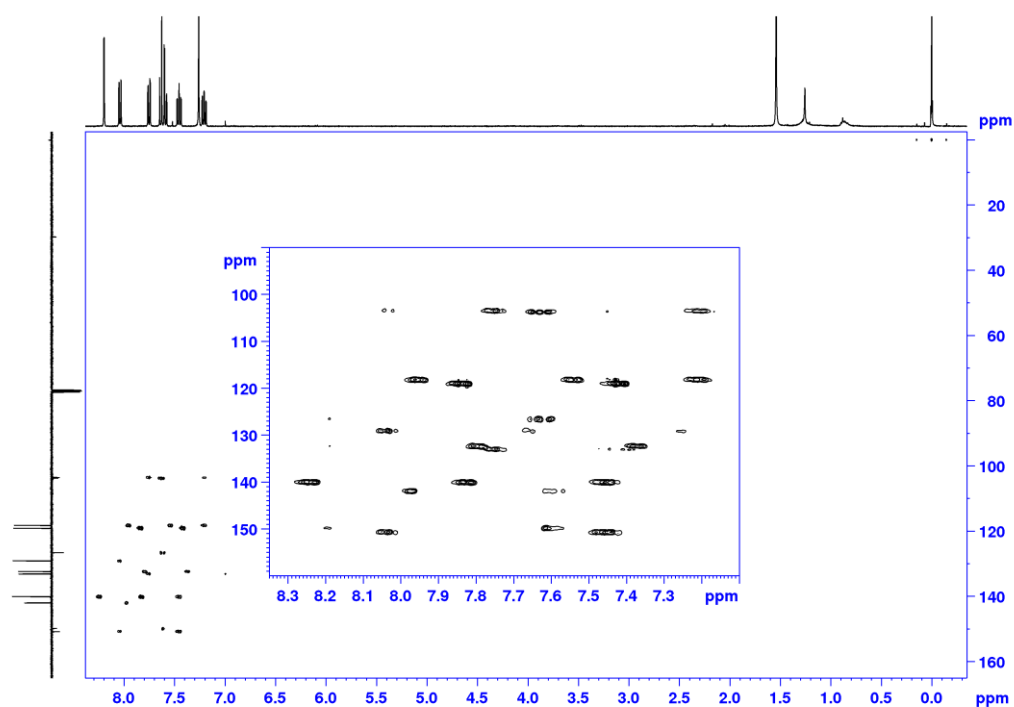
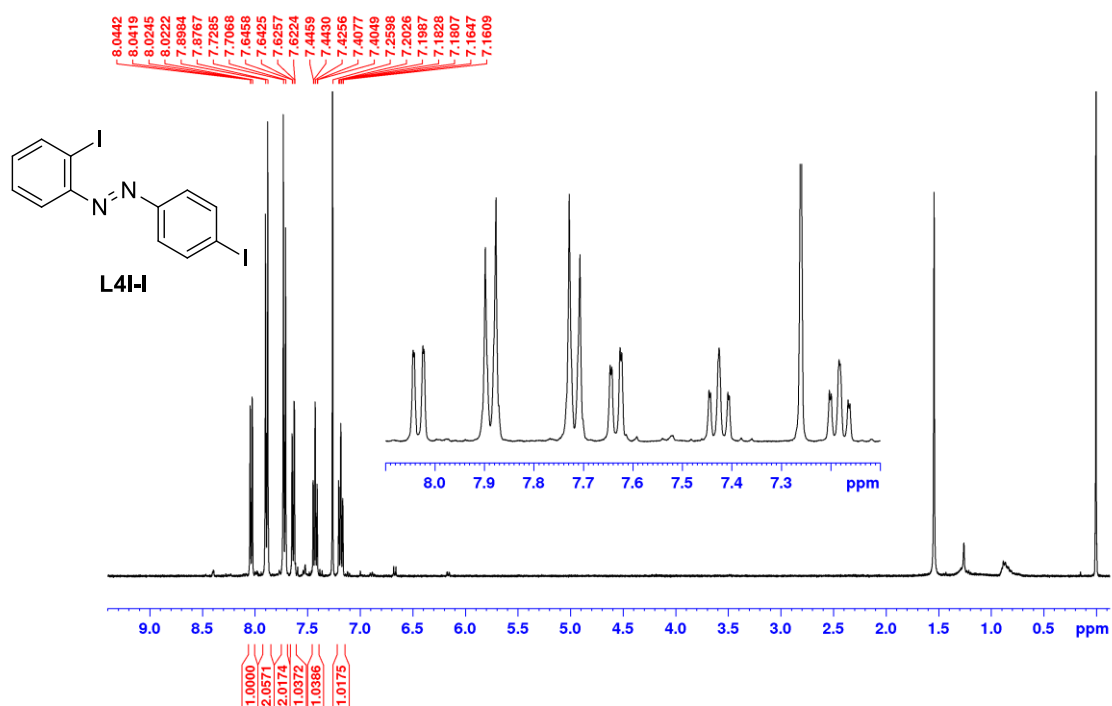
Slika D95. ¹H NMR spektar L3I-II u CDCl₃ (400 MHz).Slika D96. ¹³C NMR spektar L3I-II u CDCl₃ (101 MHz).

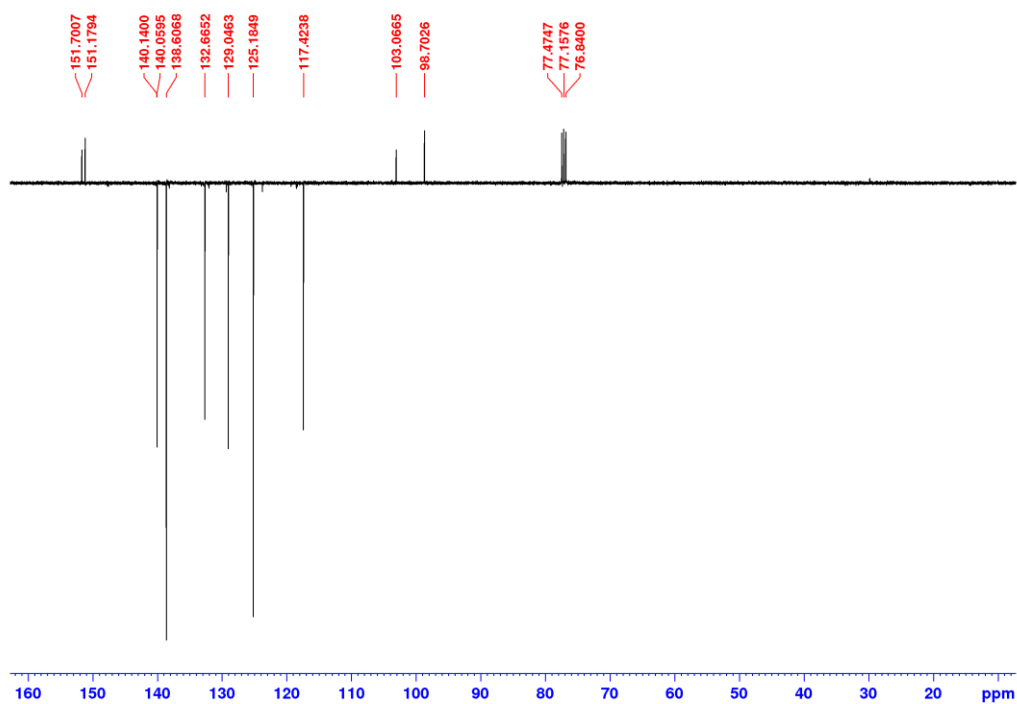


Slika D97. COSY spektar **L3I-II** u CDCl_3 (400 MHz).

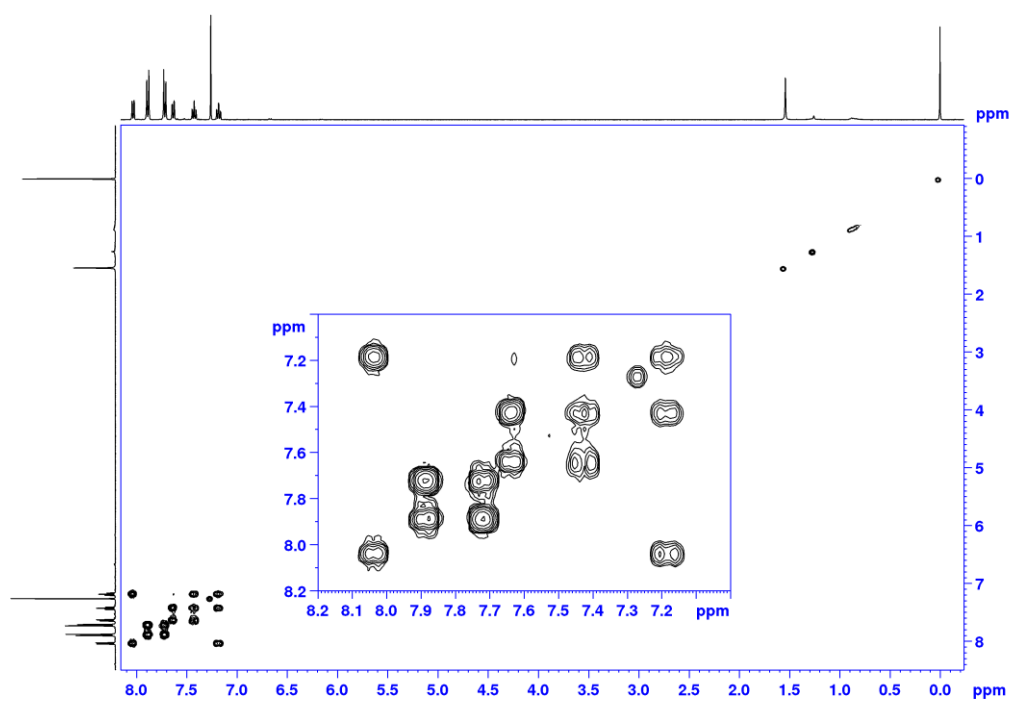


Slika D98. HSQC spektar **L3I-II** u CDCl_3 (400 MHz).

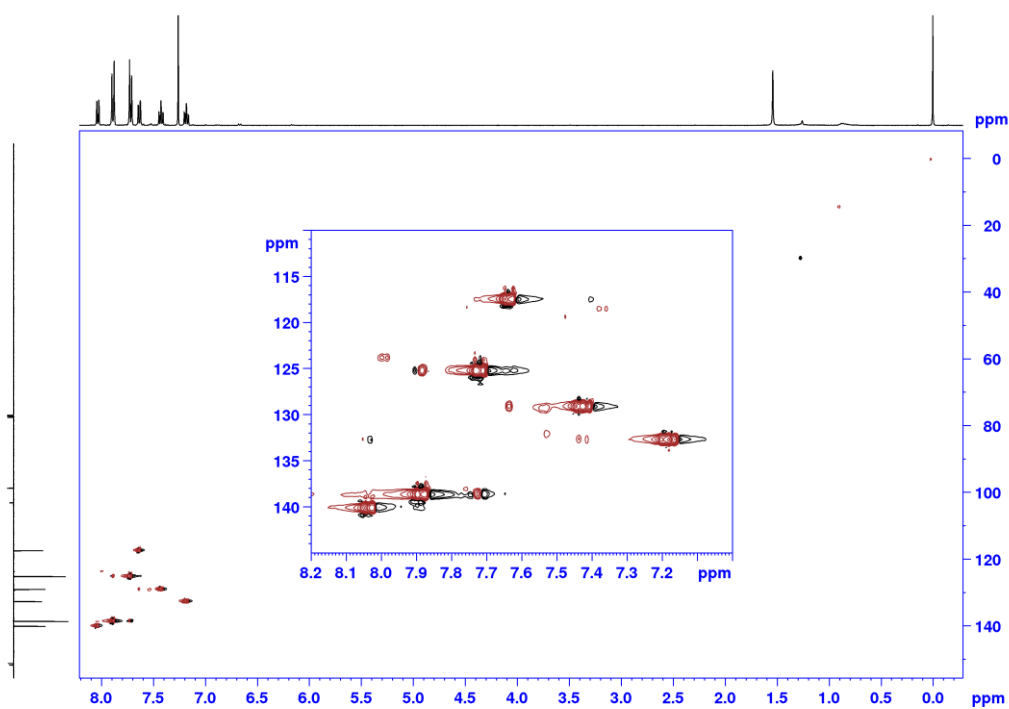
Slika D99. HMBC spektar **L3I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D100. ^1H NMR spektar **L4I-I** u CDCl_3 (400 MHz).



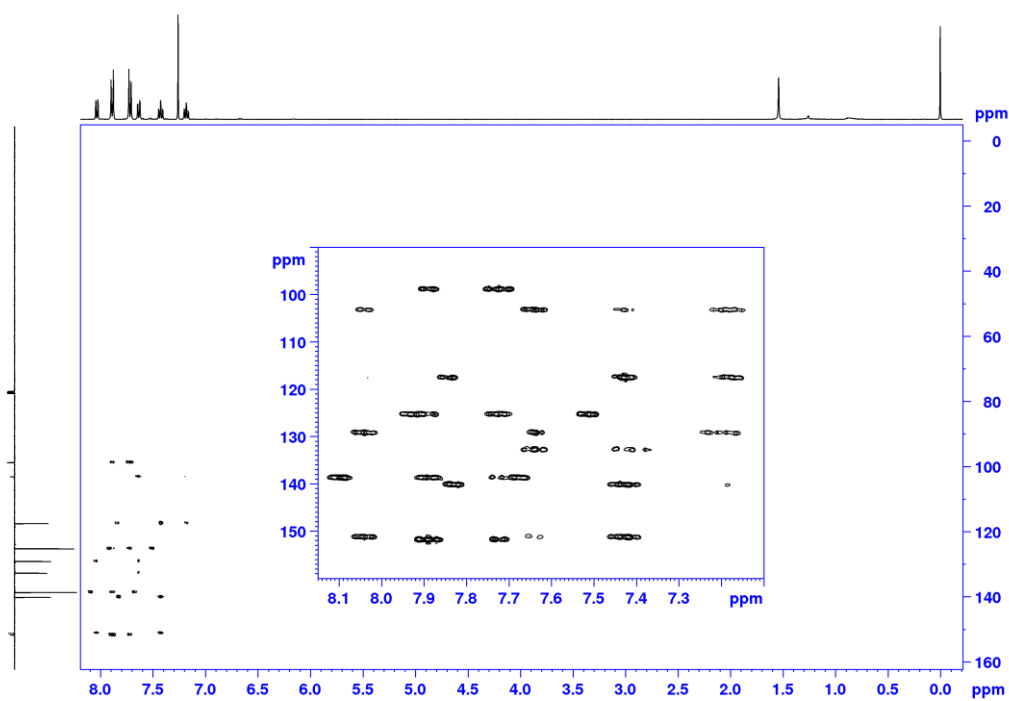
Slika D101. ^{13}C NMR spektar **L4I-I** u CDCl_3 (101 MHz).



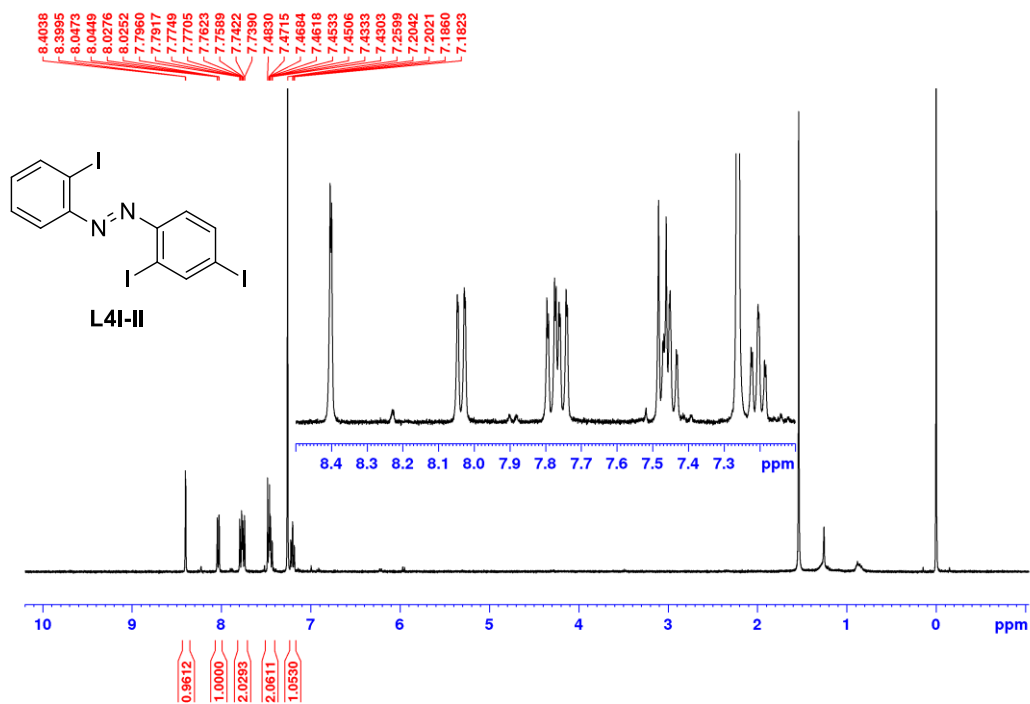
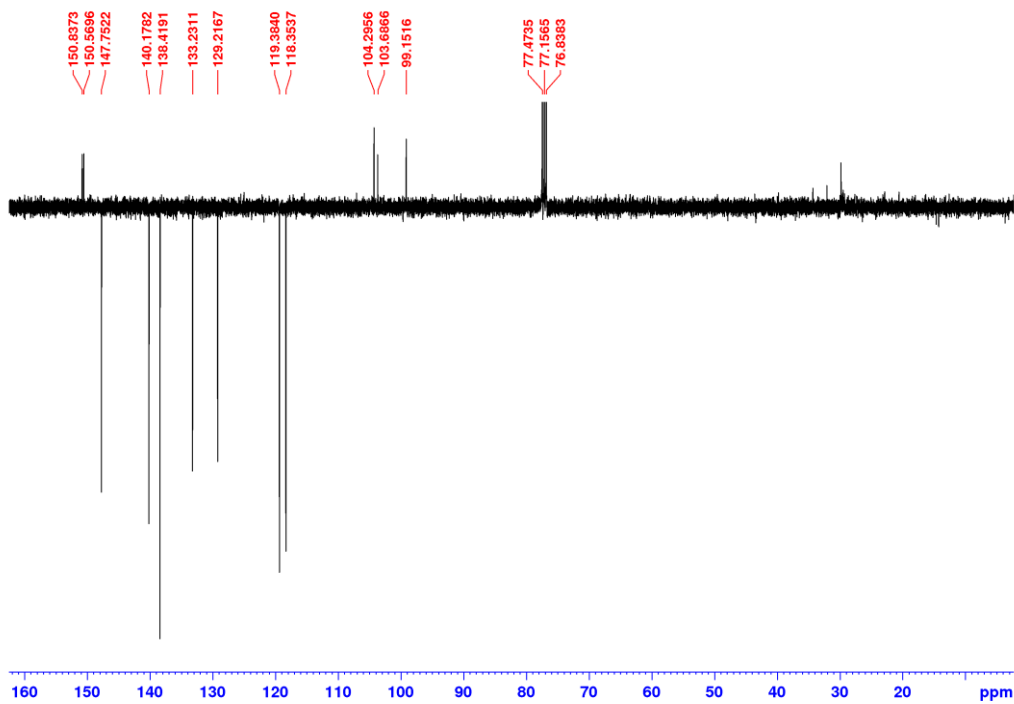
Slika D102. COSY spektar **L4I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

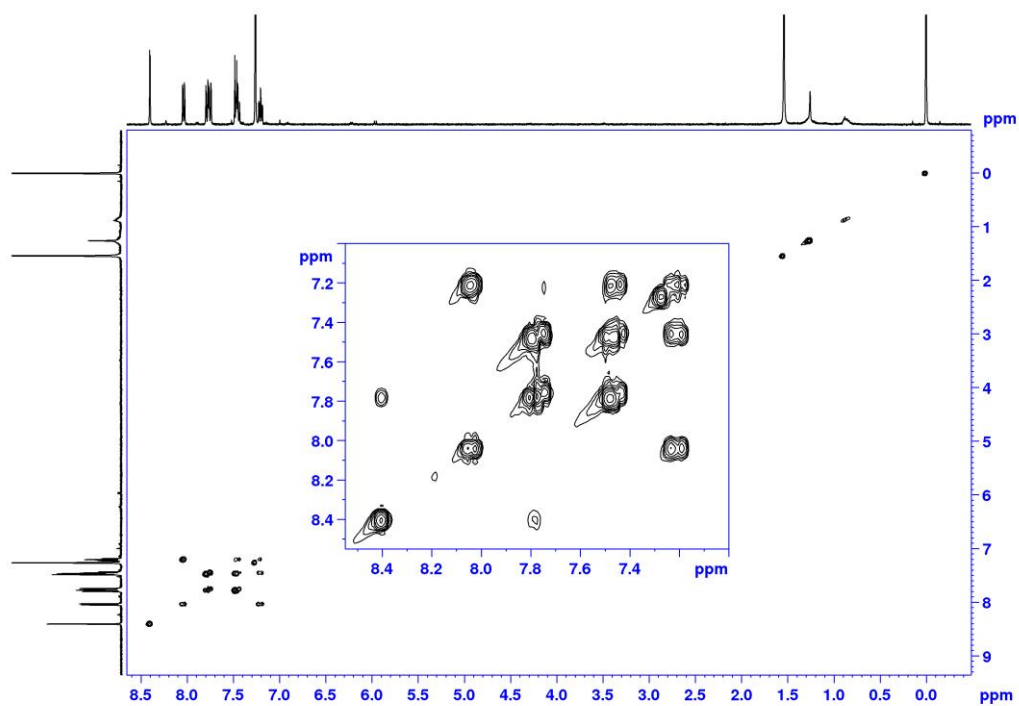


Slika D103. HSQC spektar **L4I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

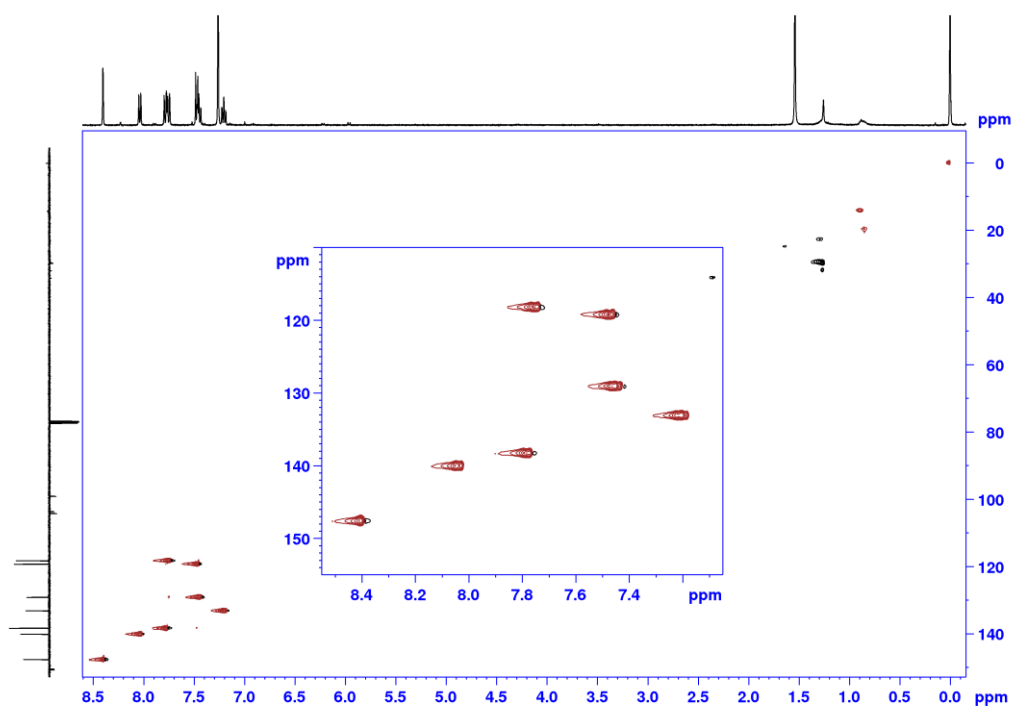


Slika D104. HMBC spektar **L4I-I** u CDCl_3 (400 MHz).

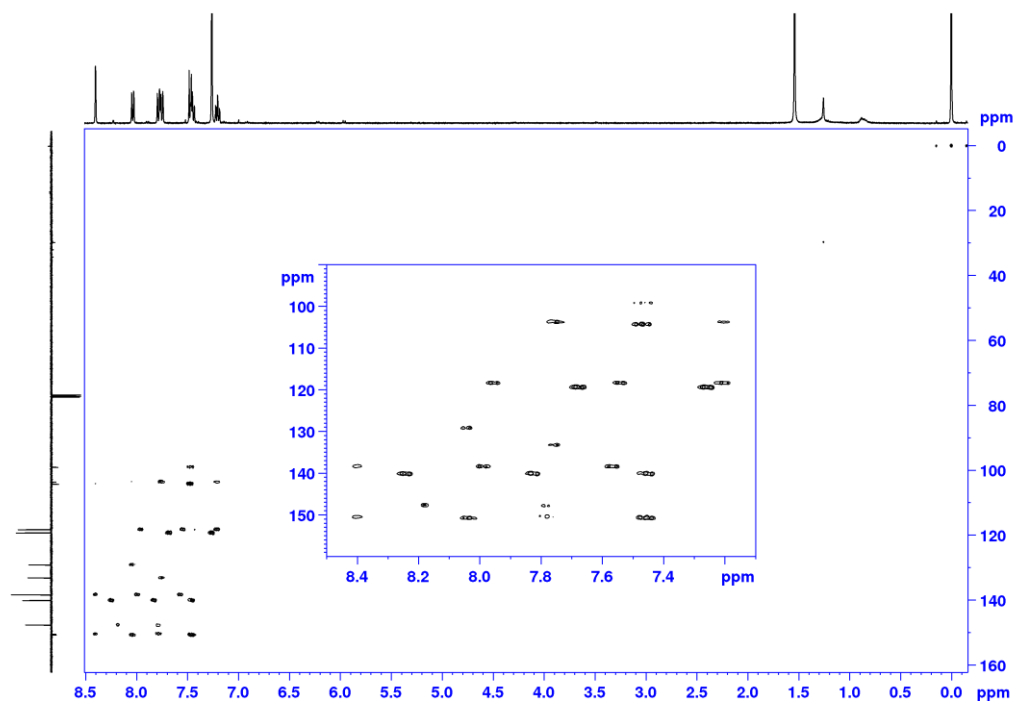
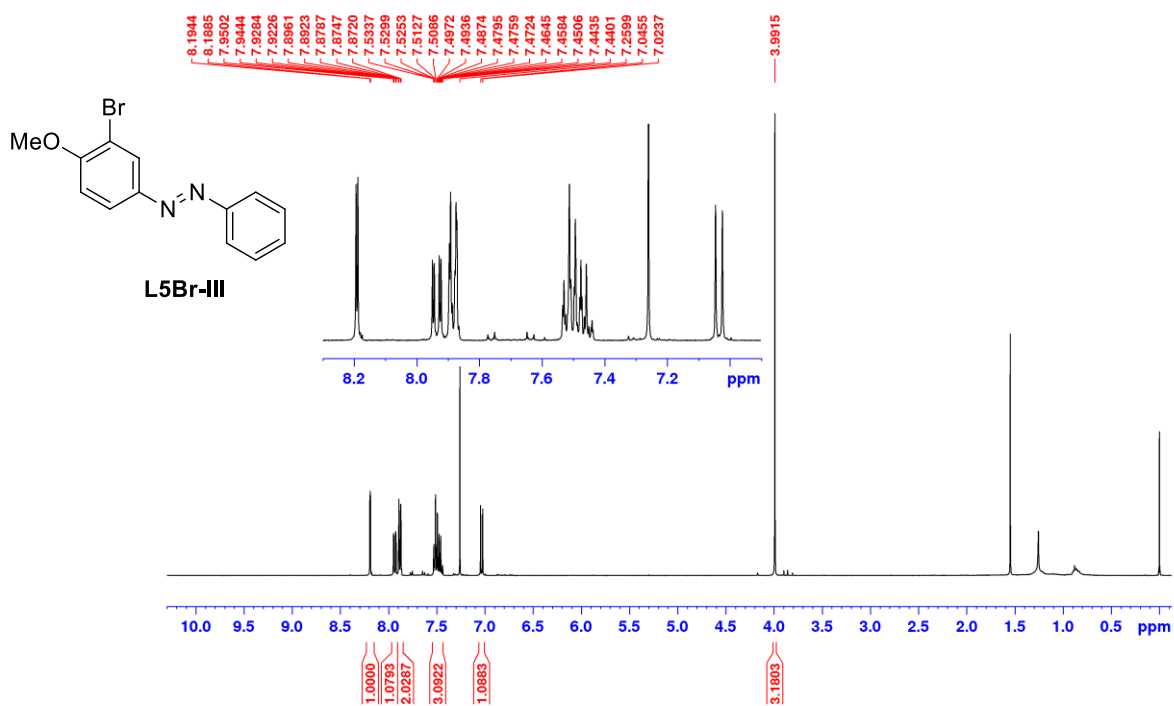
Slika D105. ^1H NMR spektar **L4I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D106. ^{13}C NMR spektar **L4I-II** u CDCl_3 (101 MHz).

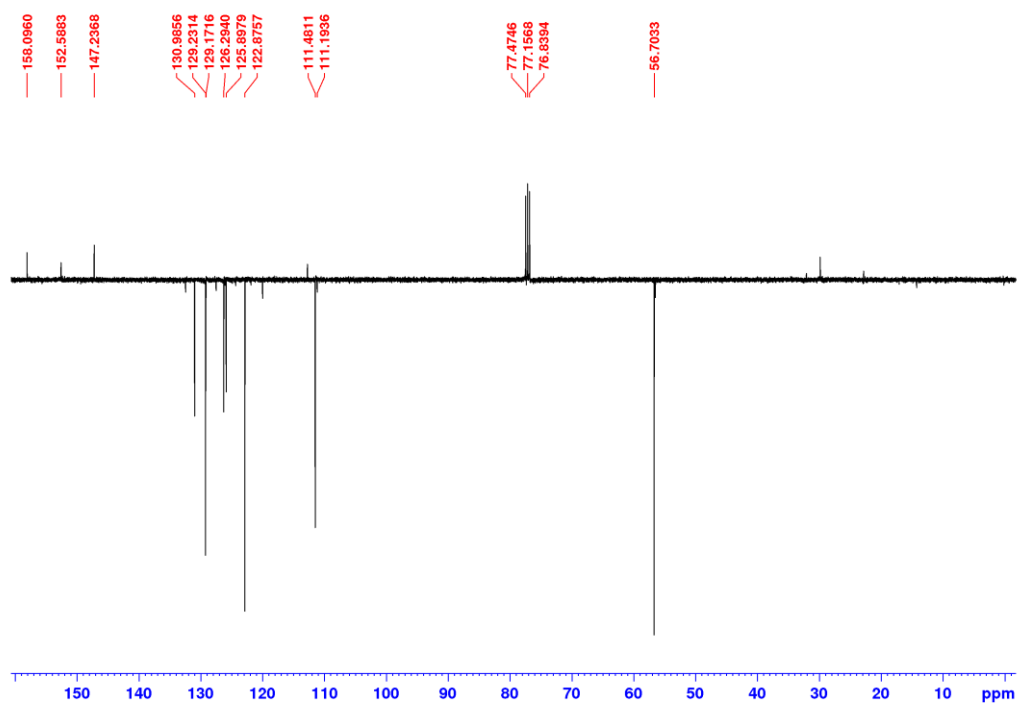
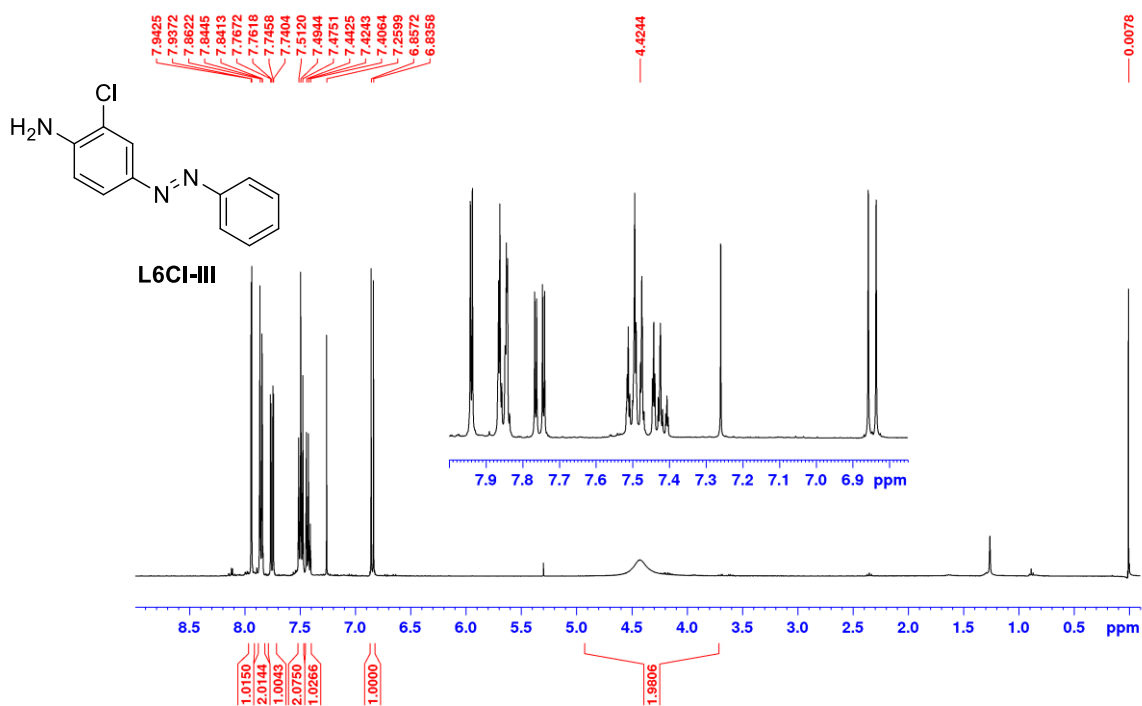


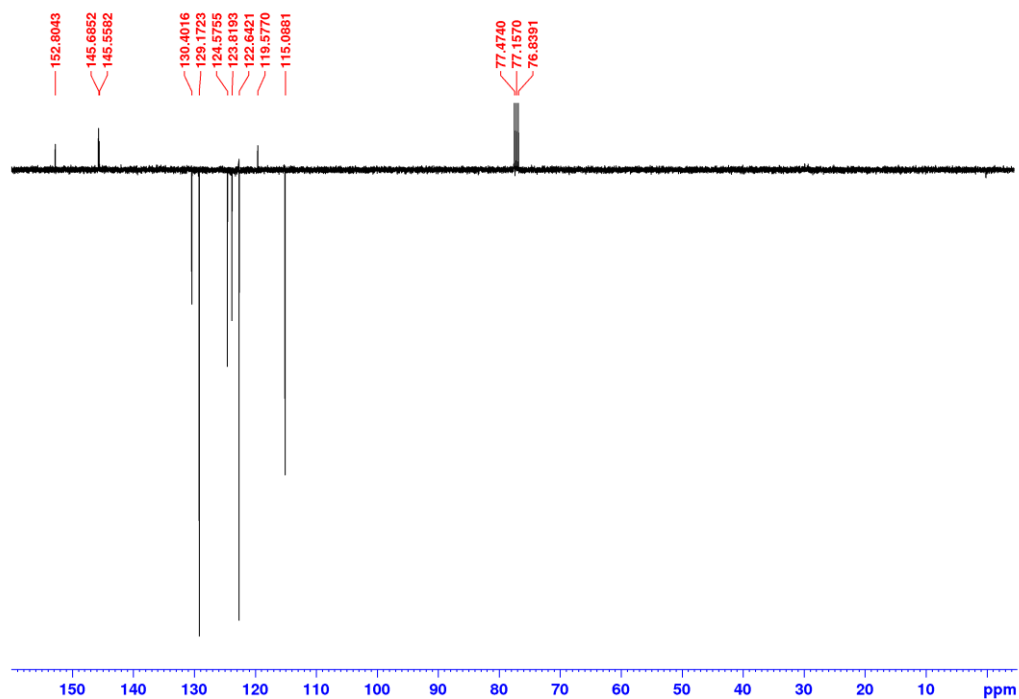
Slika D107. COSY spektar **L4I-II** u CDCl_3 (400 MHz).



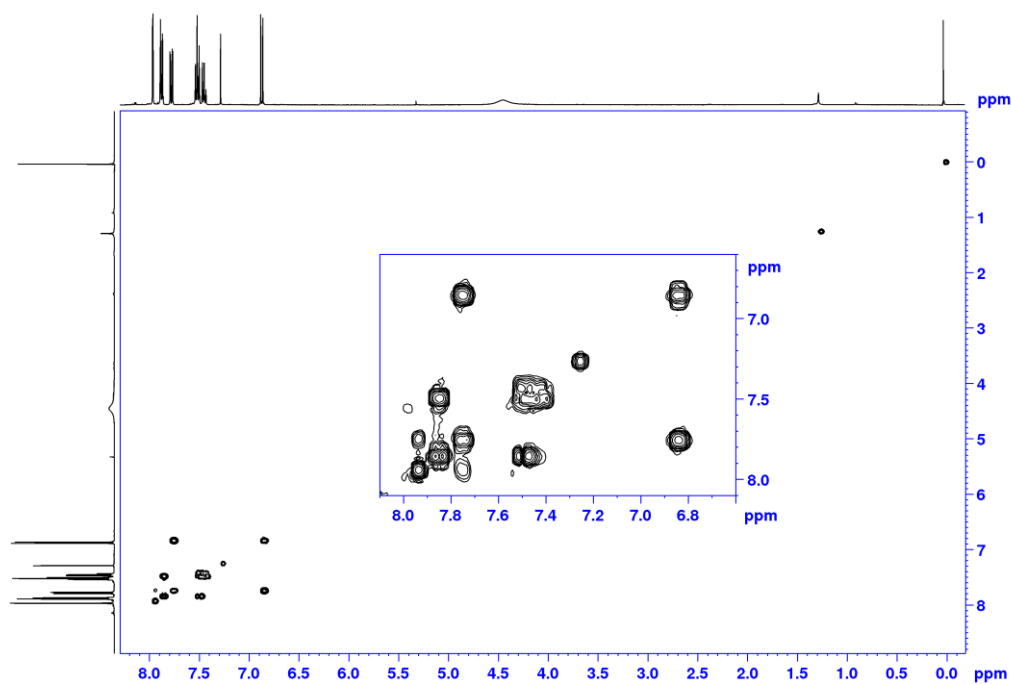
Slika D108. HSQC spektar **L4I-II** u CDCl_3 (400 MHz).

Slika D109. HMBC spektar **L4I-II** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D110. ^1H NMR spektar **L5Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

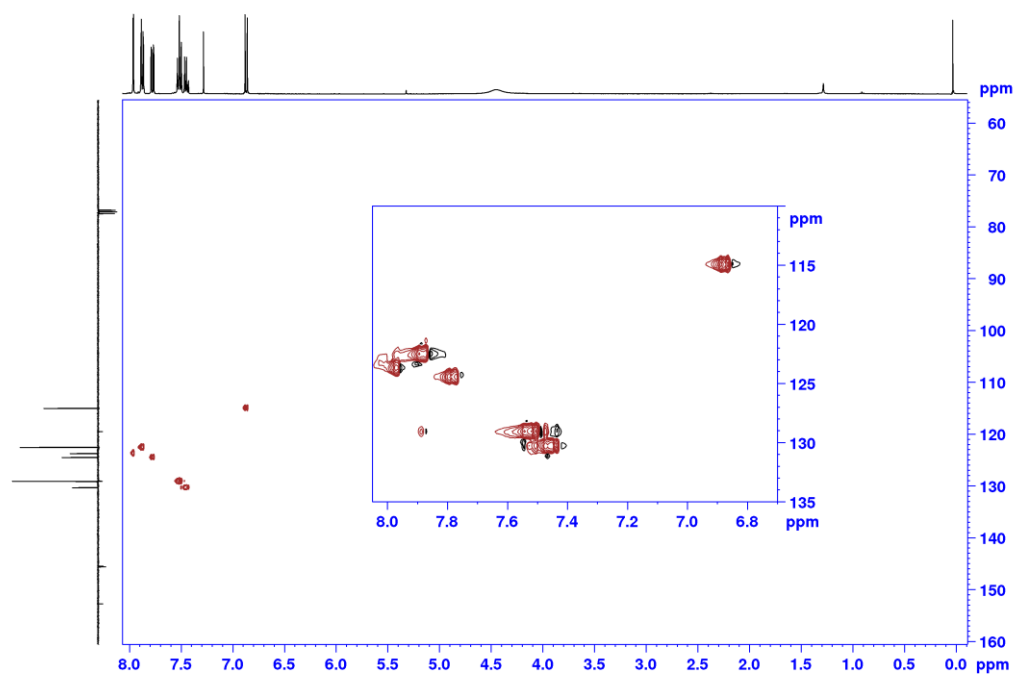
Slika D111. ¹³C NMR spektar L5Br-III u CDCl₃ (101 MHz).Slika D112. ¹H NMR spektar L6Cl-III u CDCl₃ (400 MHz).



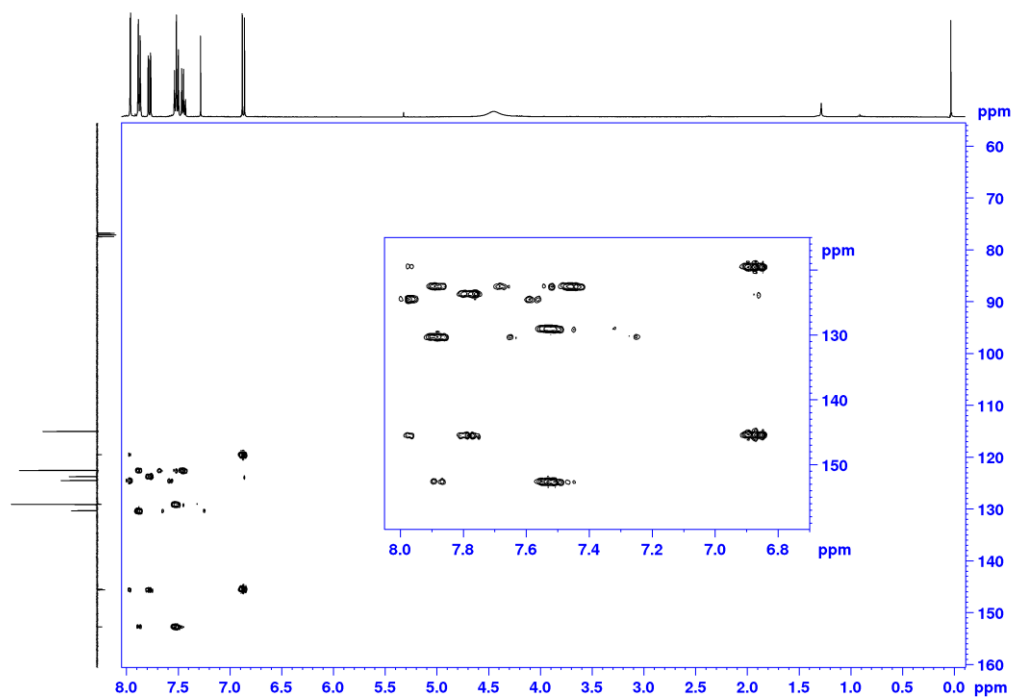
Slika D113. ^{13}C NMR spektar **L6Cl-III** u CDCl_3 (101 MHz).



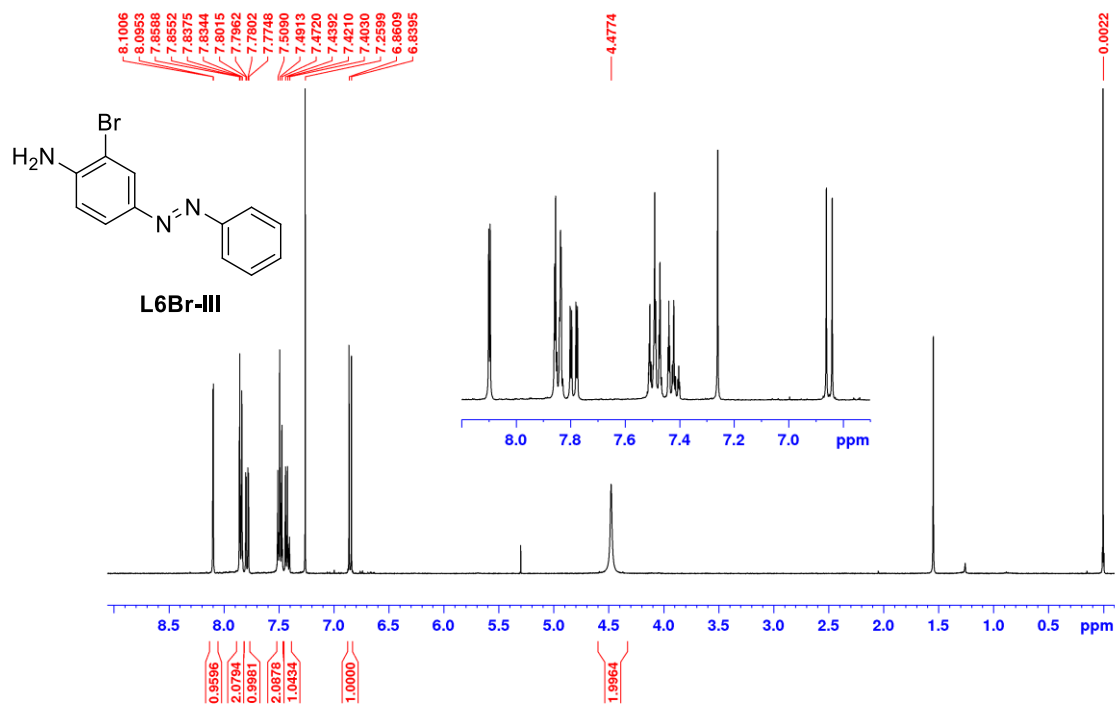
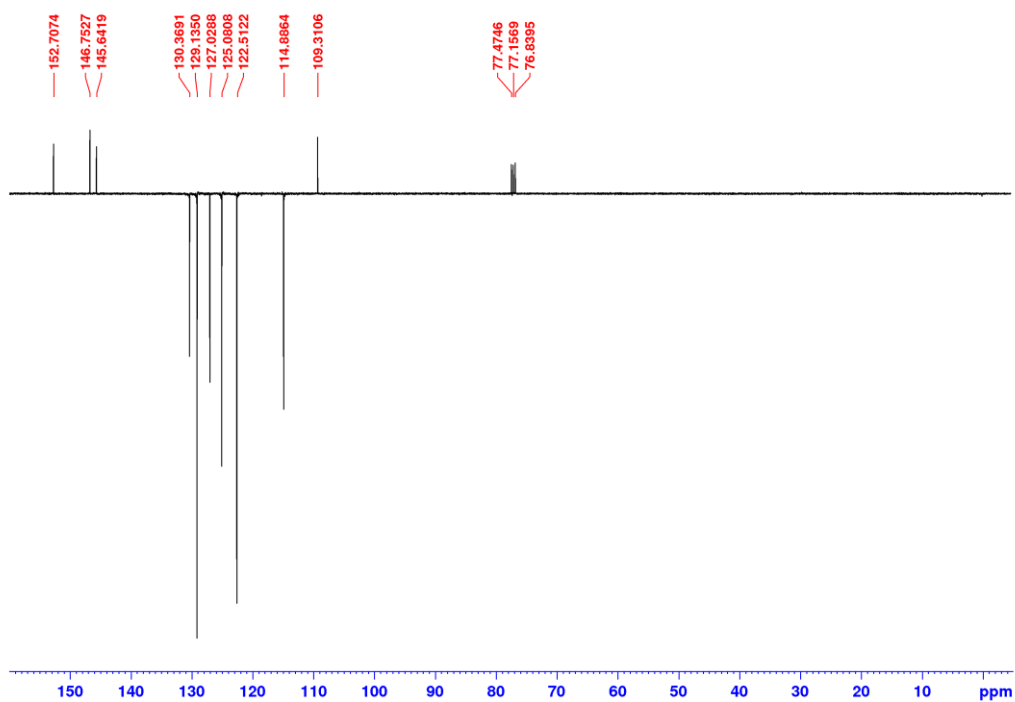
Slika D114. COSY spektar **L6Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).

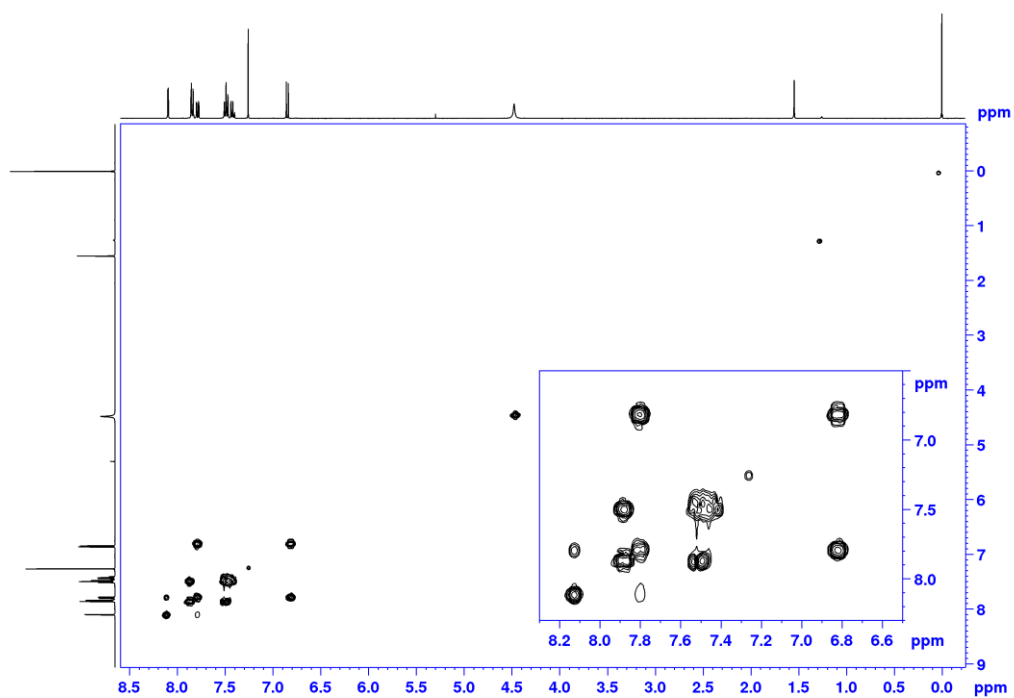


Slika D115. HSQC spektar **L6Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).

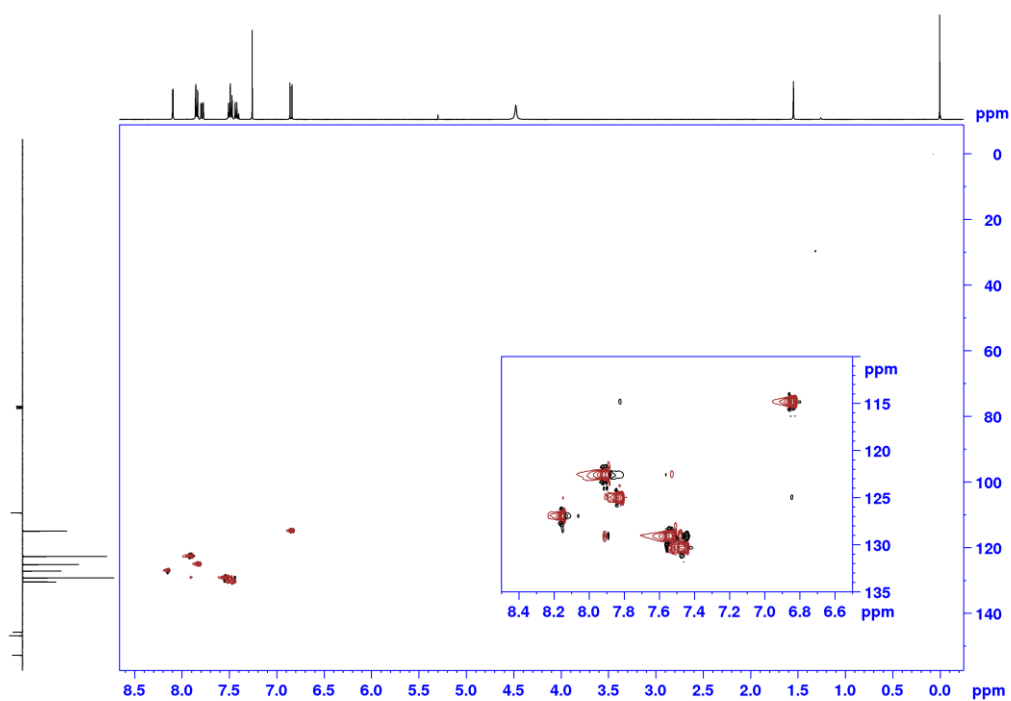


Slika D116. HMBC spektar **L6Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).

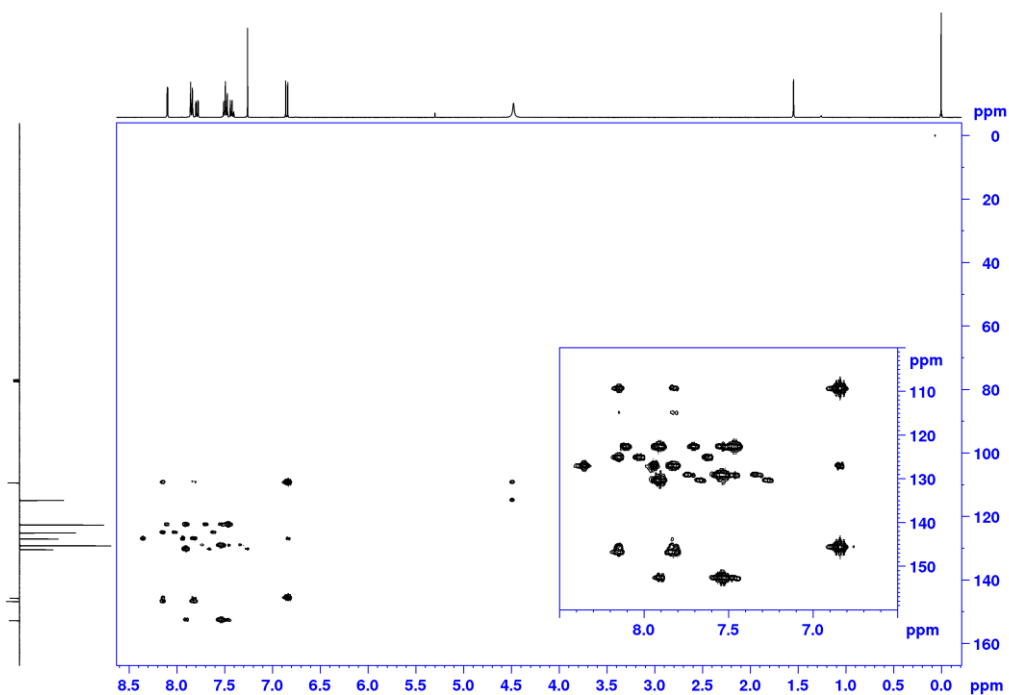
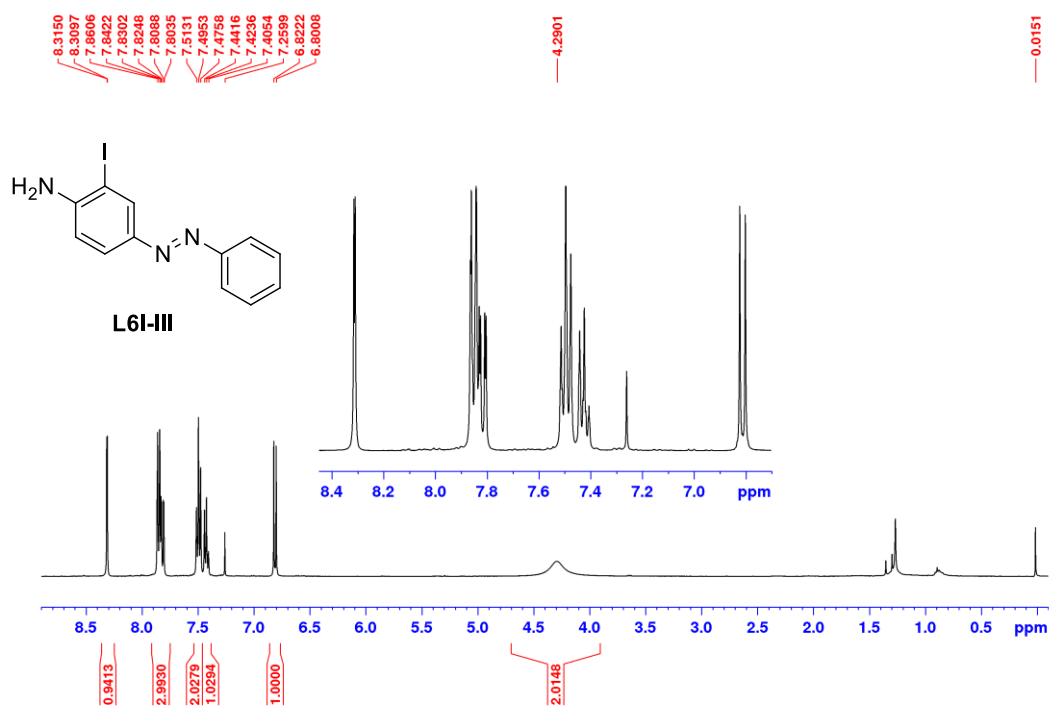
Slika D117. ^1H NMR spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D118. ^{13}C NMR spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (101 MHz).

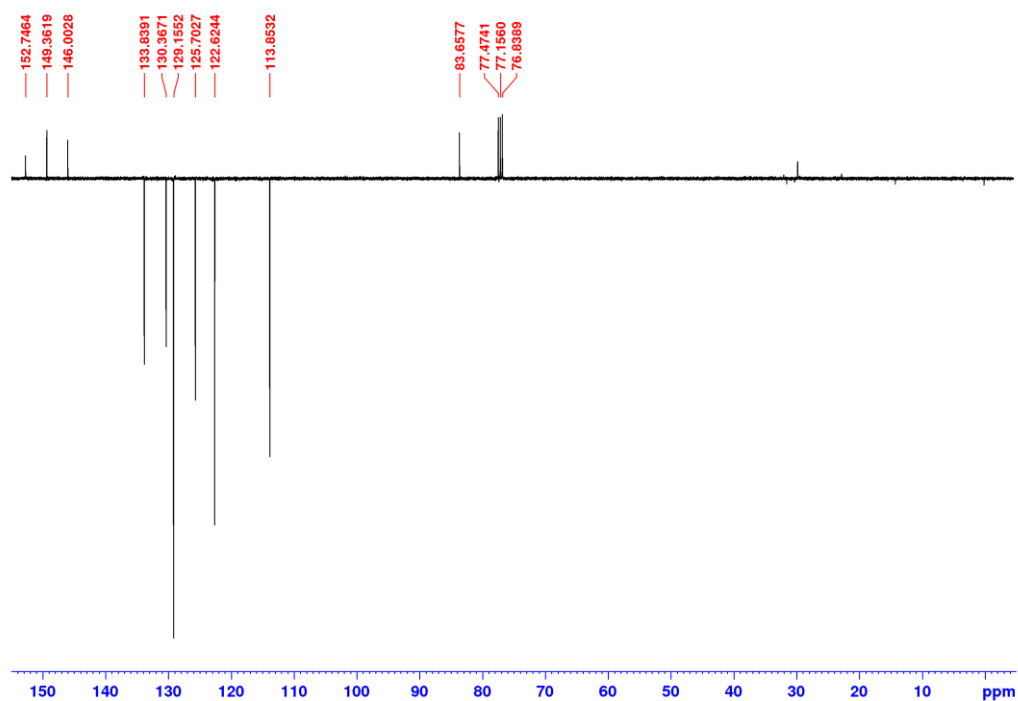


Slika D119. COSY spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

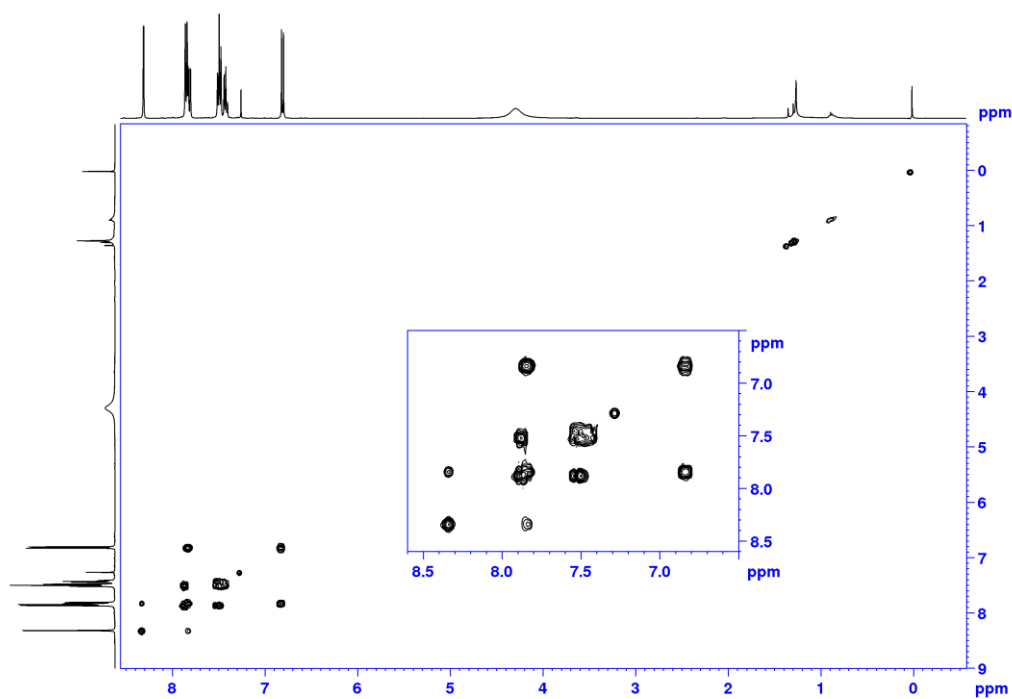


Slika D120. HSQC spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

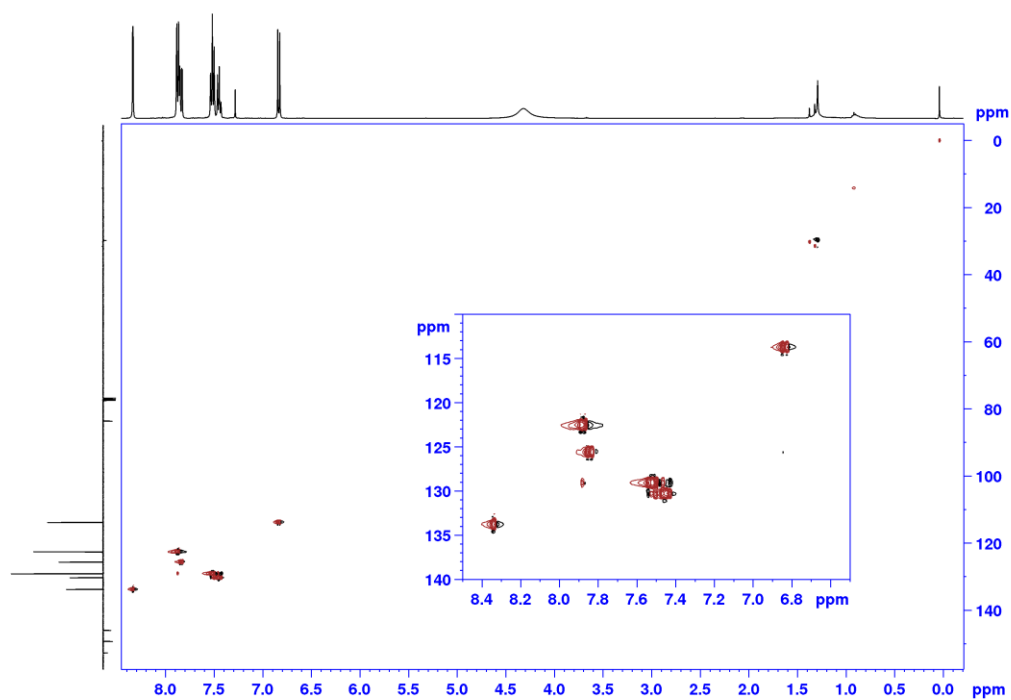
Slika D121. HMBC spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D122. ^1H NMR spektar **L6I-III** u CDCl_3 (400 MHz).



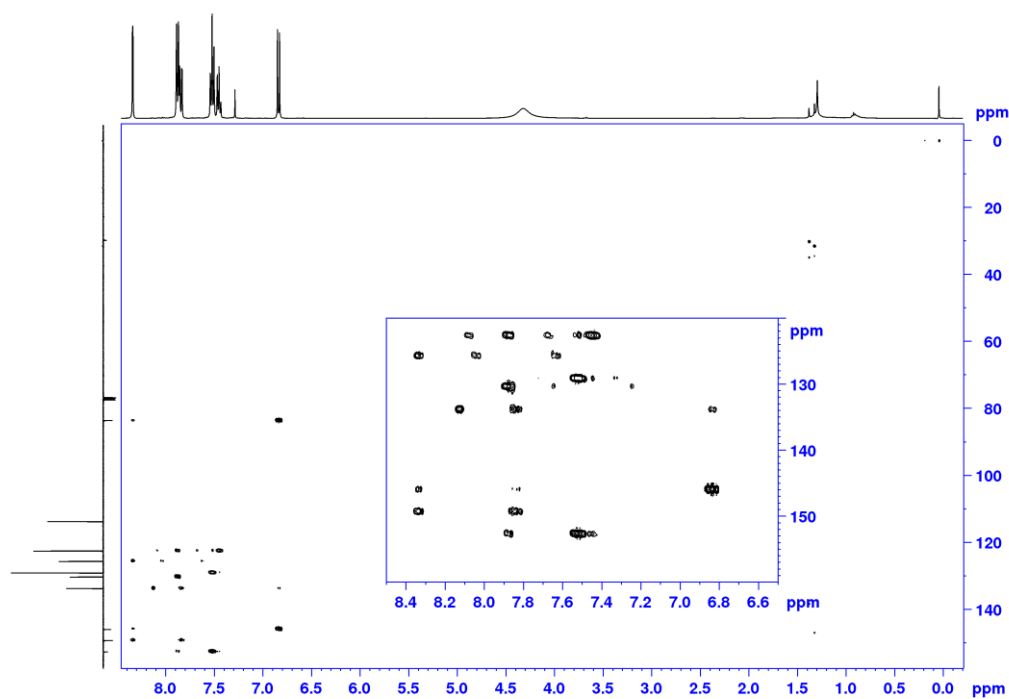
Slika D123. ^{13}C NMR spektar **L6I-III** u CDCl_3 (101 MHz).



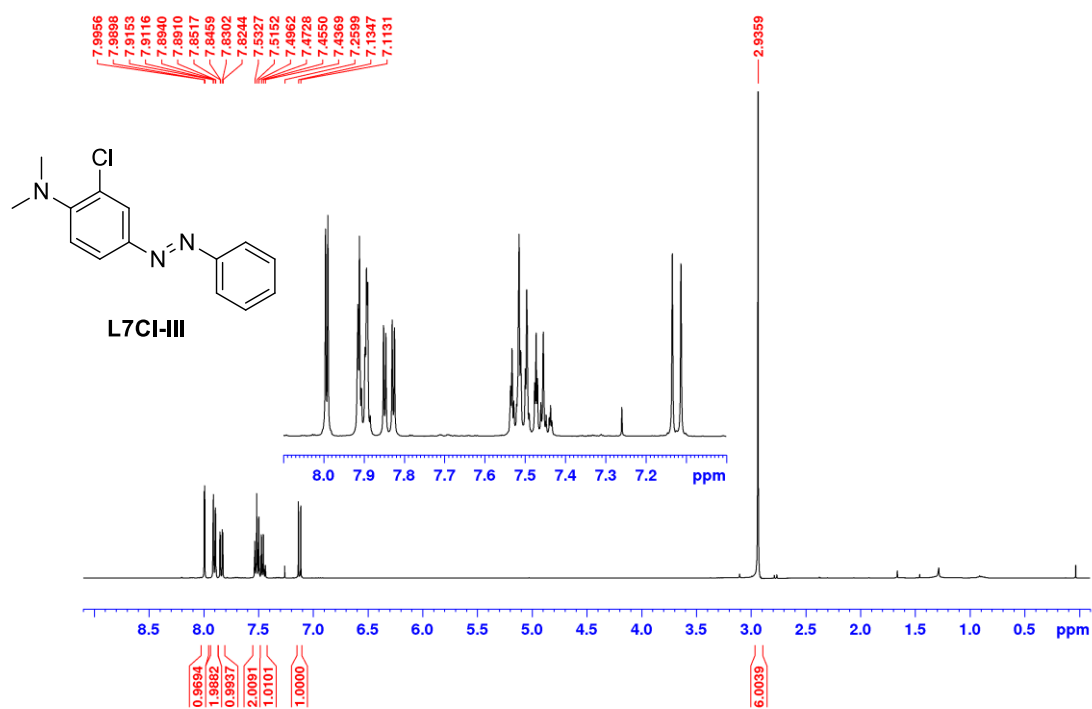
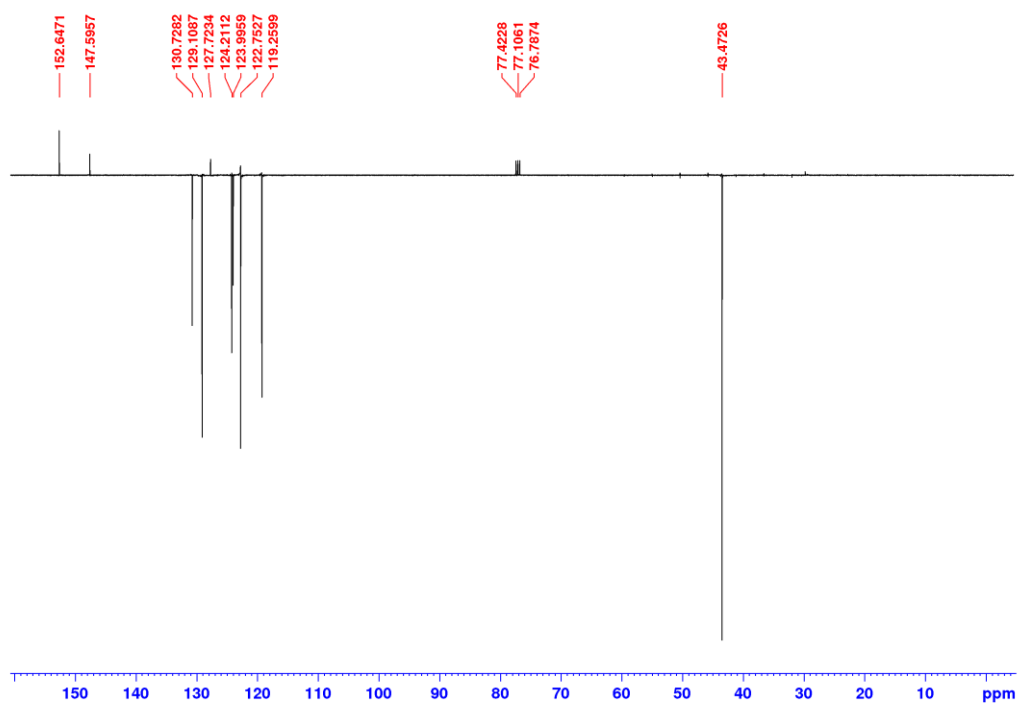
Slika D124. COSY spektar **L6I-III** u CDCl_3 (400 MHz).

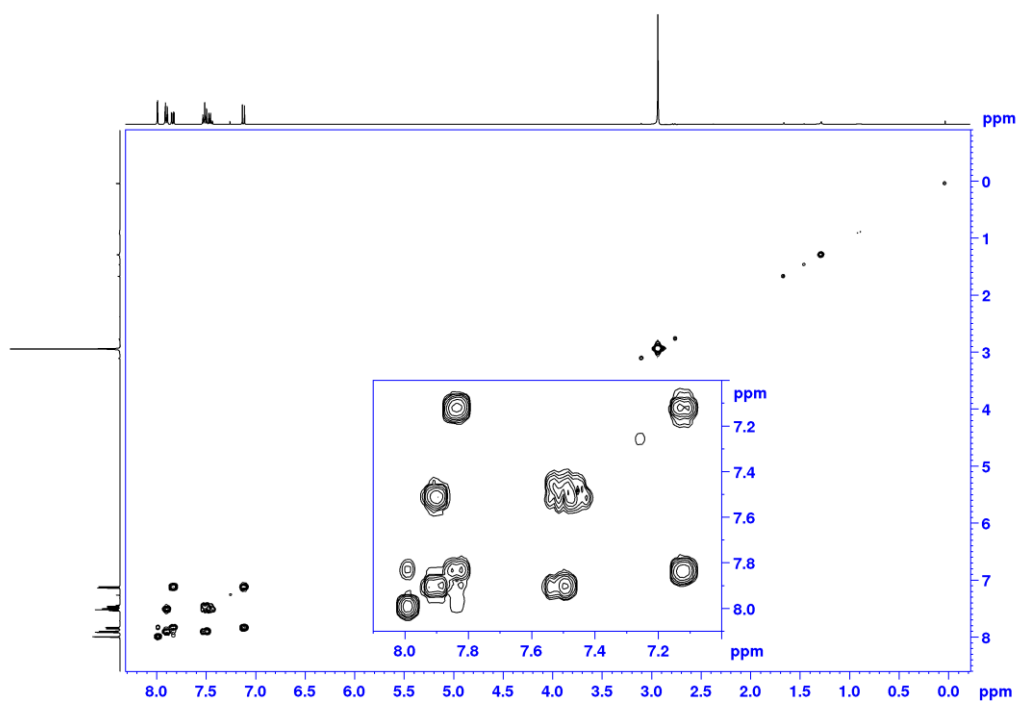


Slika D125. HSQC spektar **L6I-III** u CDCl_3 (400 MHz).

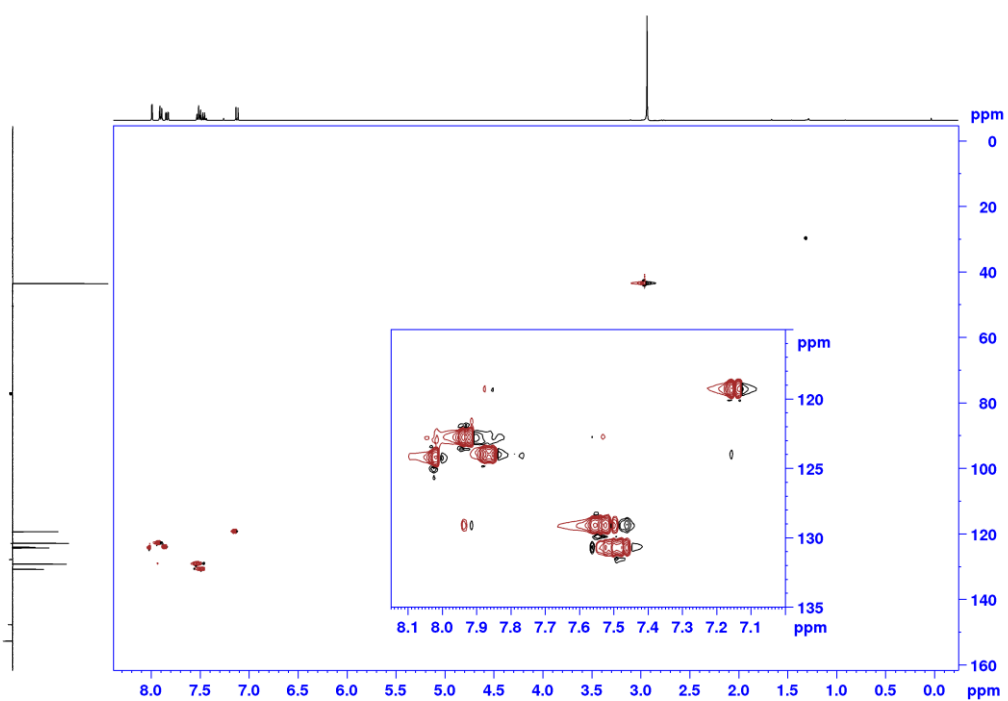


Slika D126. HMBC spektar **L6Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

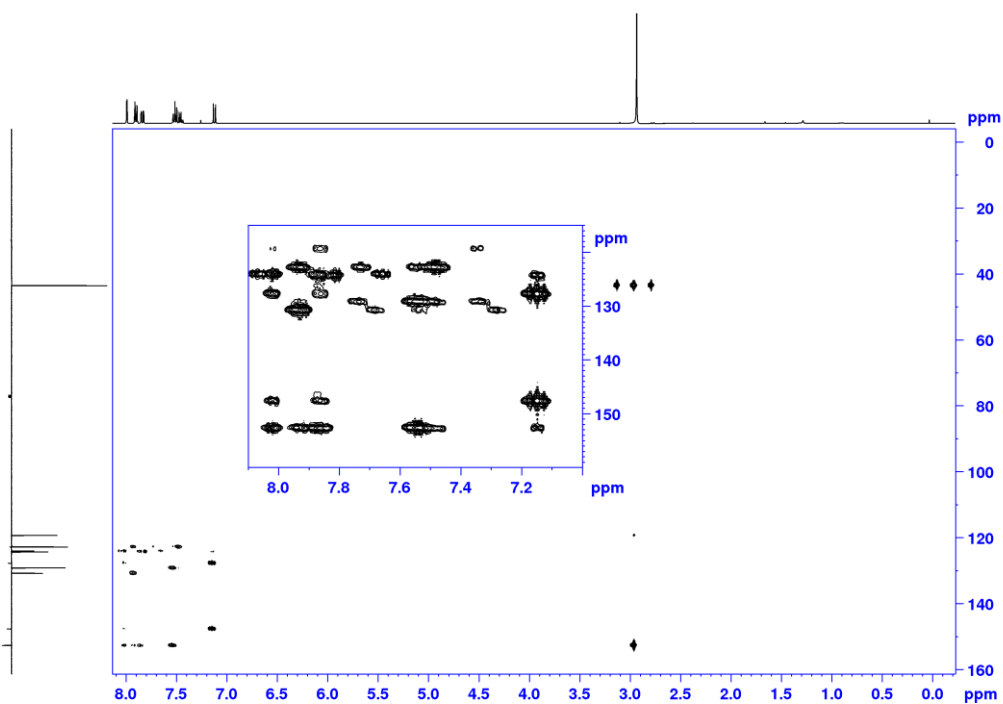
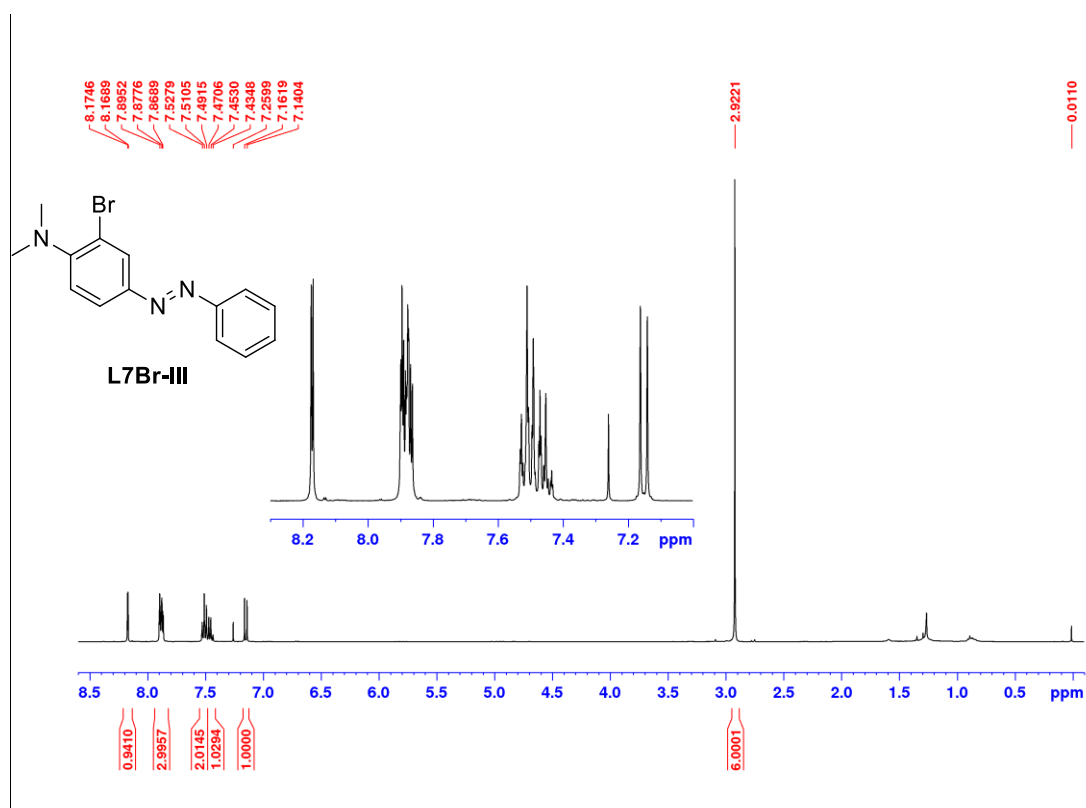
Slika D127. ^1H NMR spektar **L7Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D128. ^{13}C NMR spektar **L7Cl-III** u CDCl_3 (101 MHz).

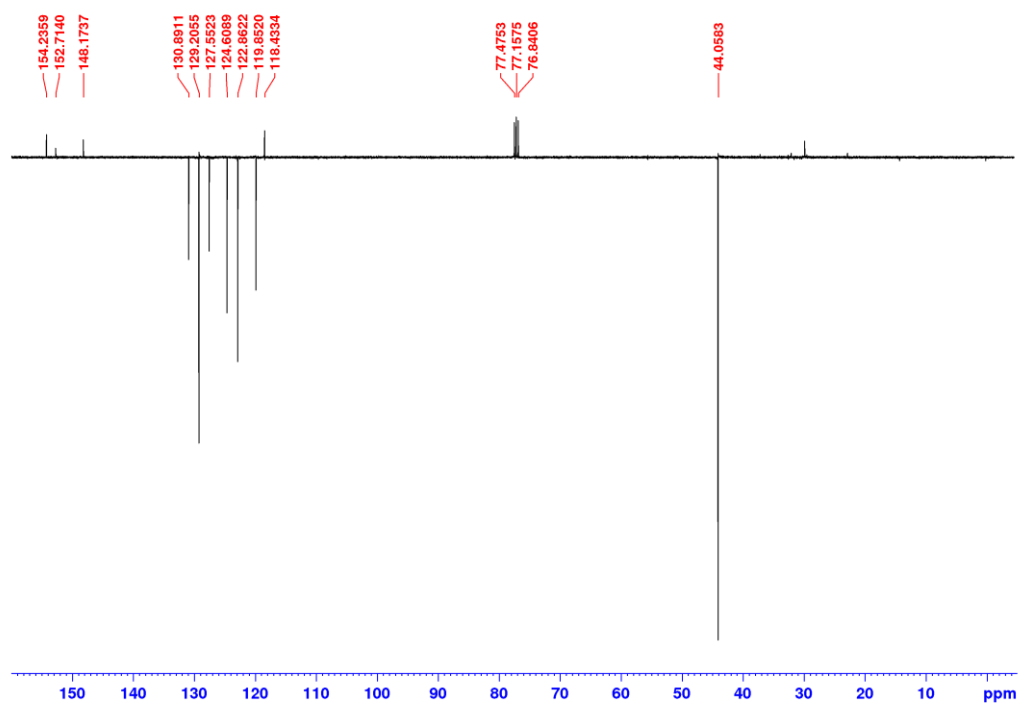


Slika D129. COSY spektar **L7Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).

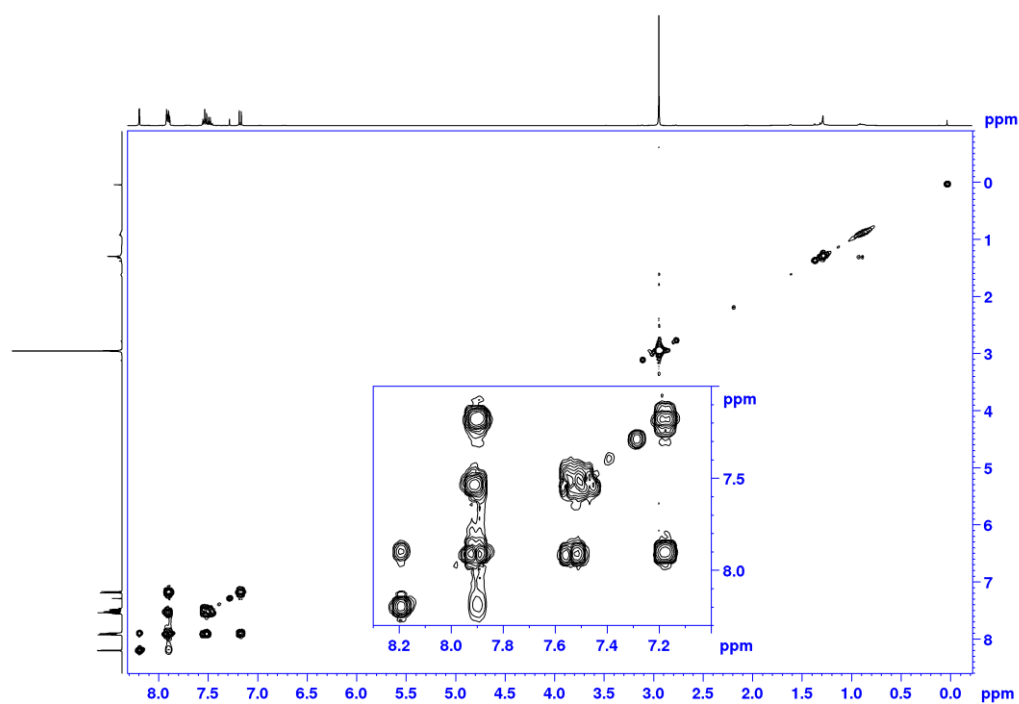


Slika D130. HSQC spektar **L7Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).

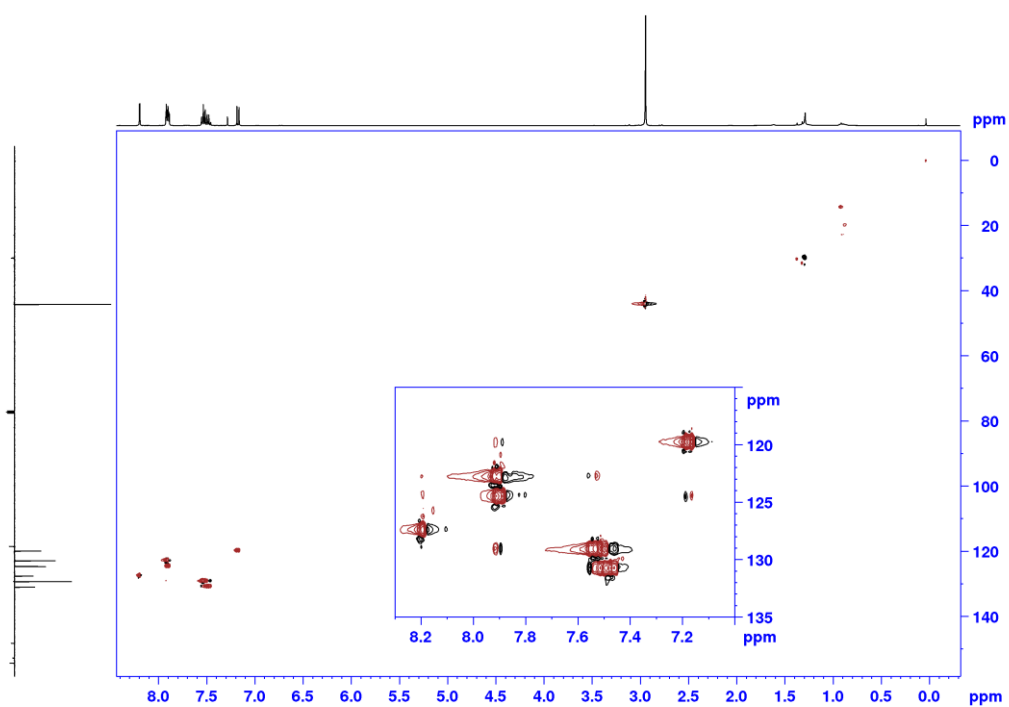
Slika D131. HMBC spektar **L7Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D132. ^1H NMR spektar **L7Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).



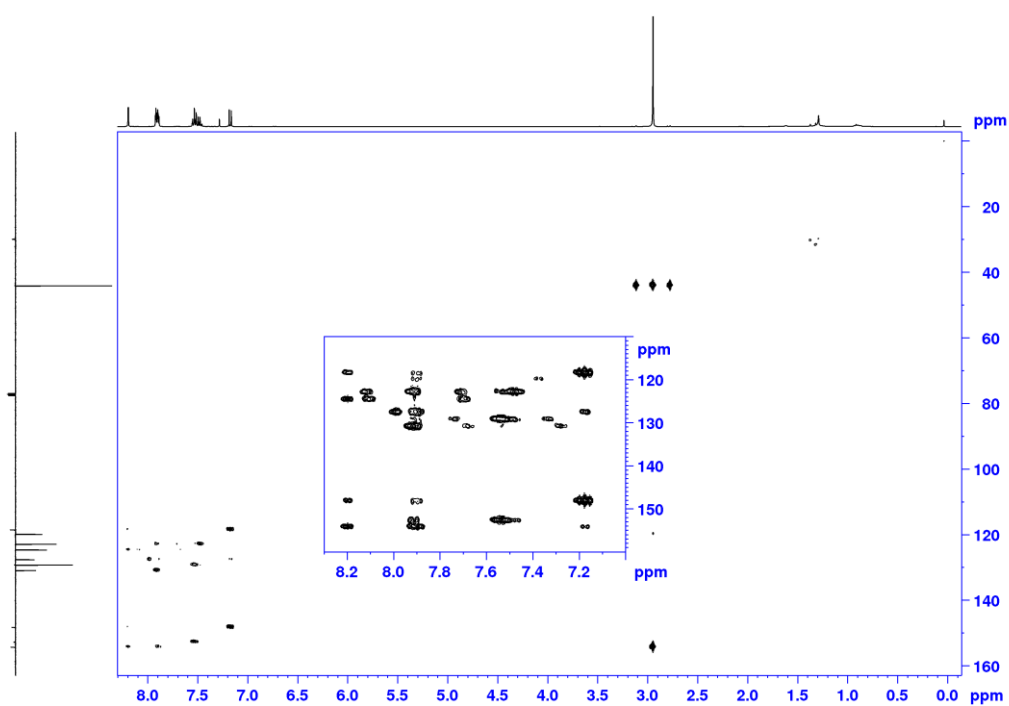
Slika D133. ^{13}C NMR spektar **L7Br-III** u CDCl_3 (101 MHz).



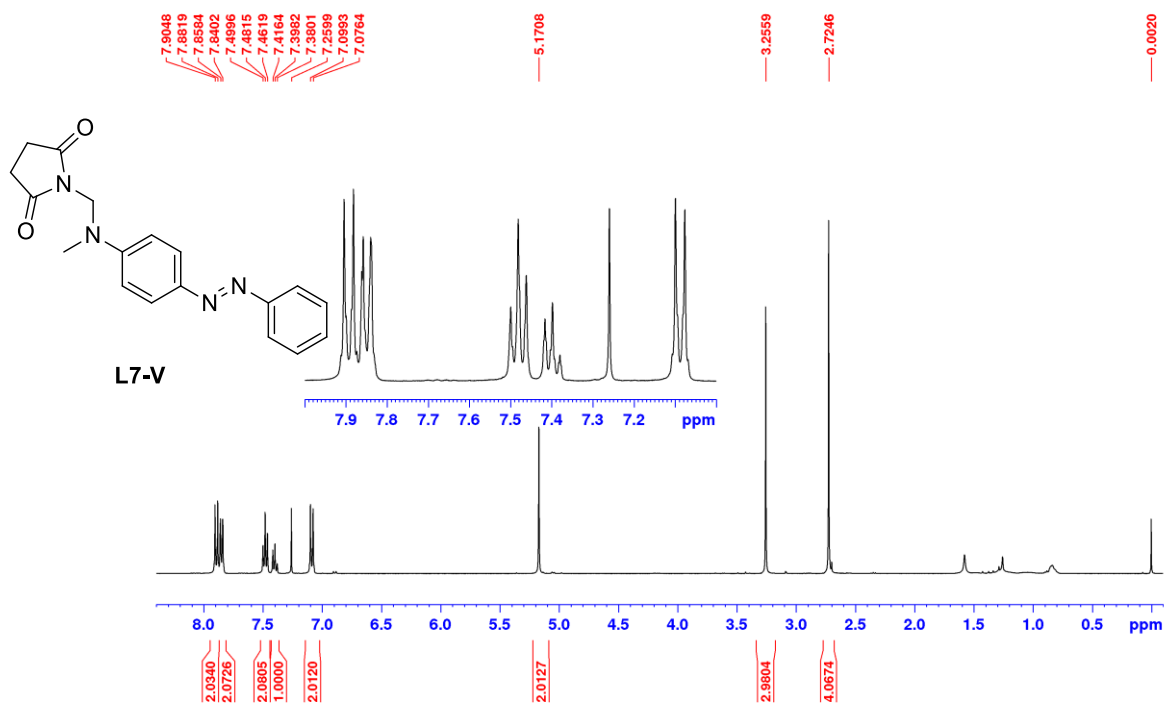
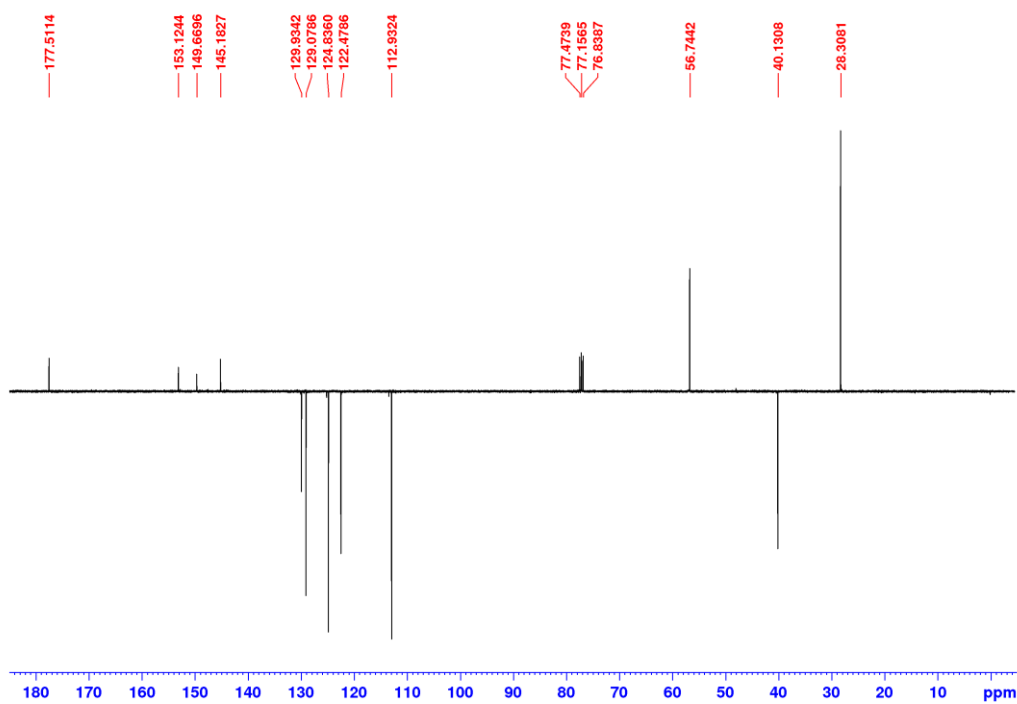
Slika D134. COSY spektar **L7Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

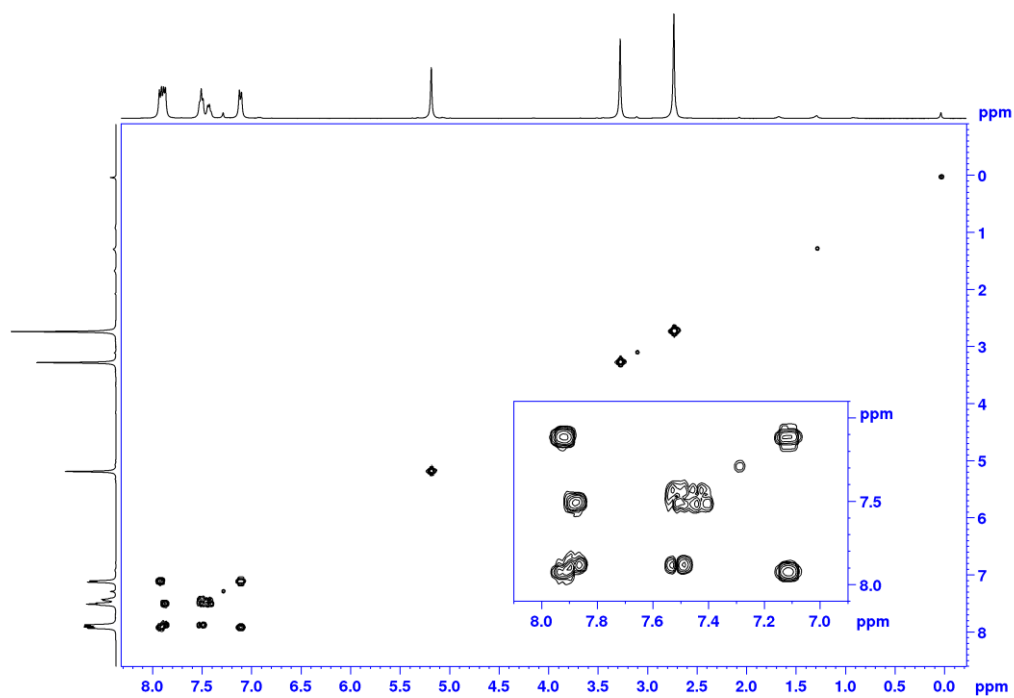


Slika D135. HSQC spektar **L7Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

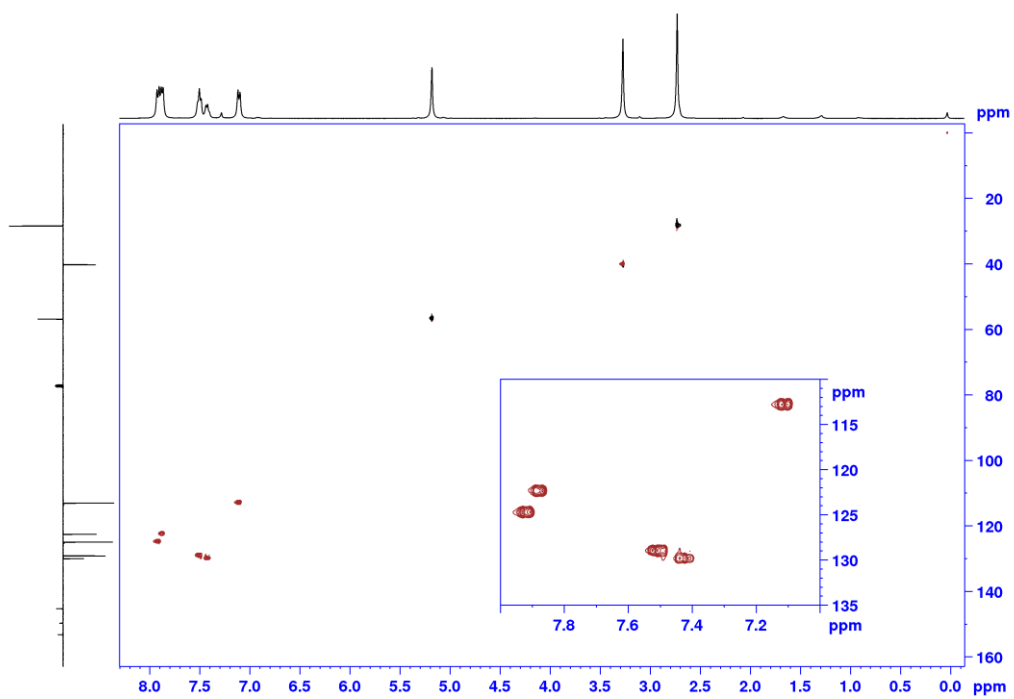


Slika D136. HMBC spektar **L7Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

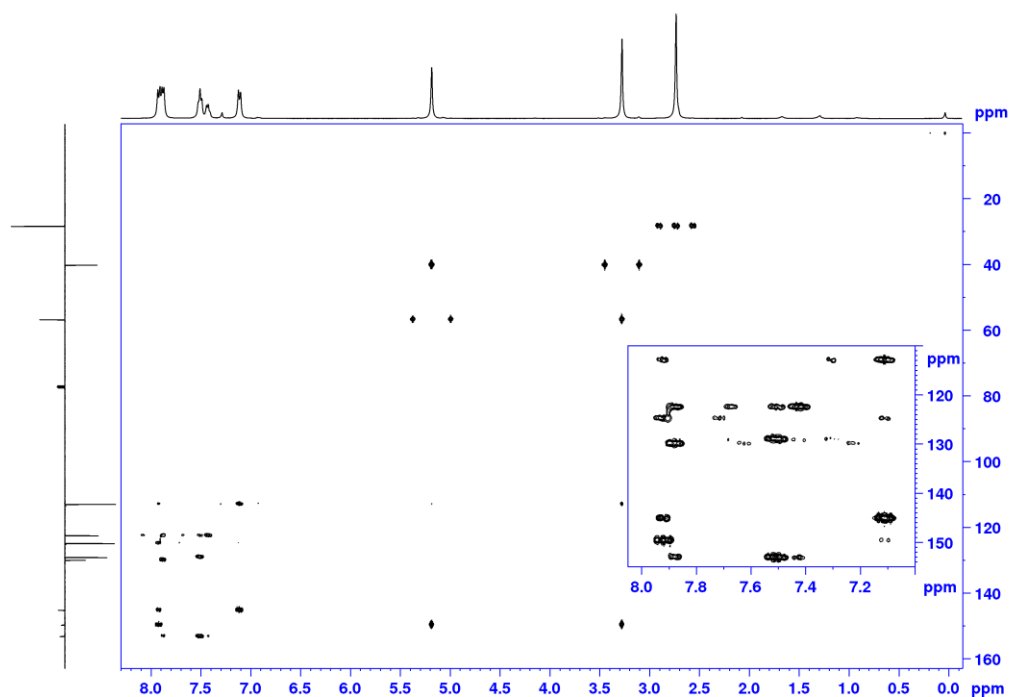
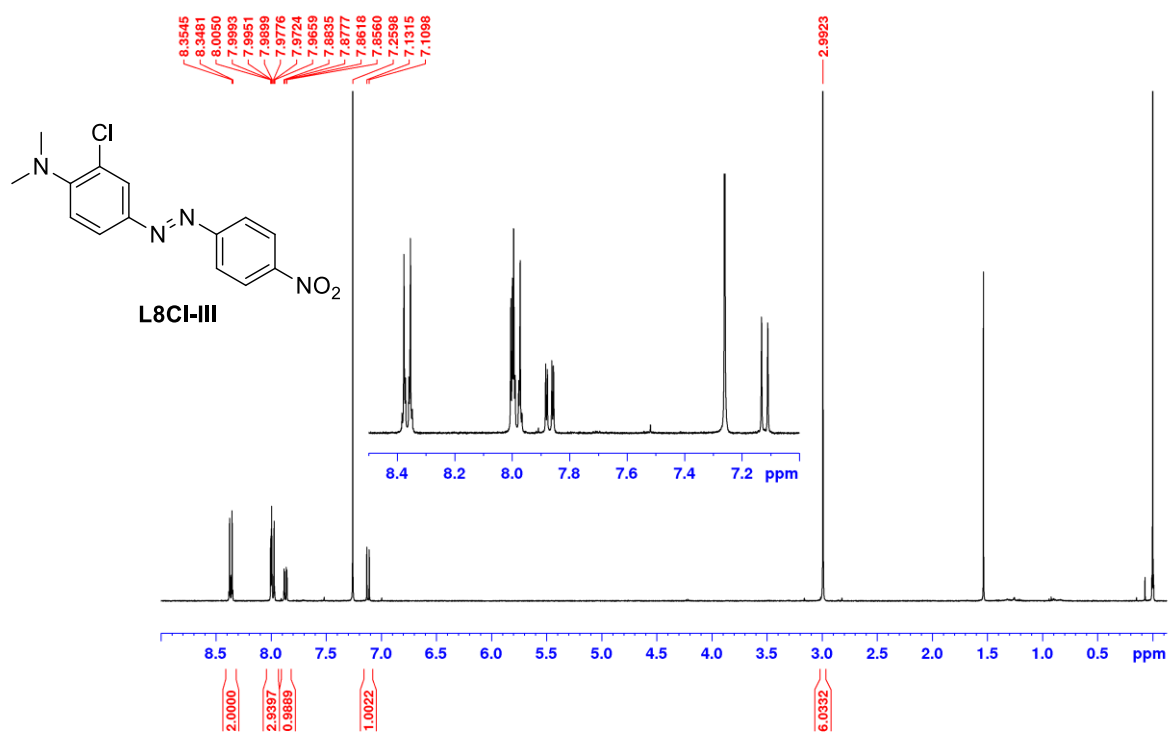
Slika D137. ^1H NMR spektar **L7-V** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D138. ^{13}C spektar **L7-V** u CDCl_3 (400 MHz).

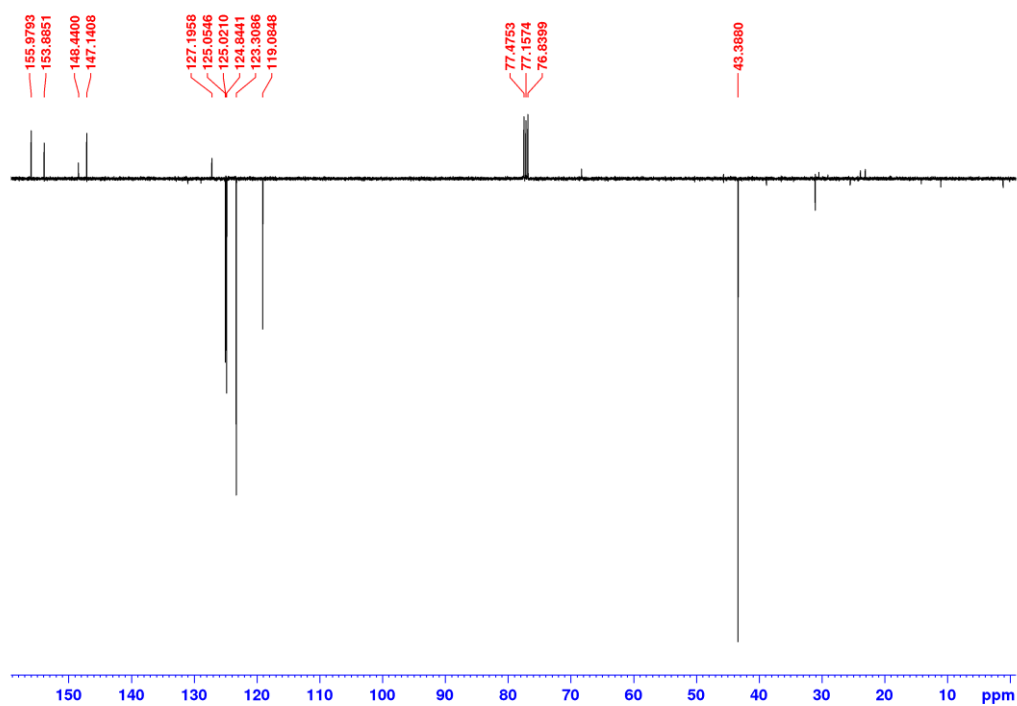


Slika D139. COSY spektar **L7-V** u CDCl_3 (400 MHz).

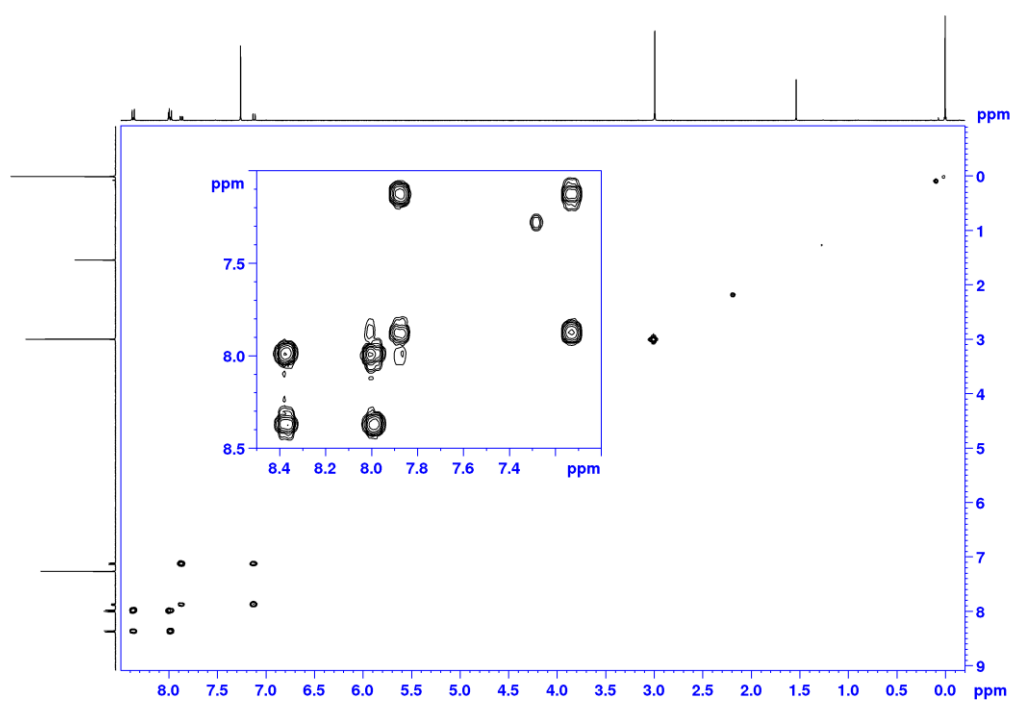


Slika D140. HSQC spektar **L7-V** u CDCl_3 (400 MHz).

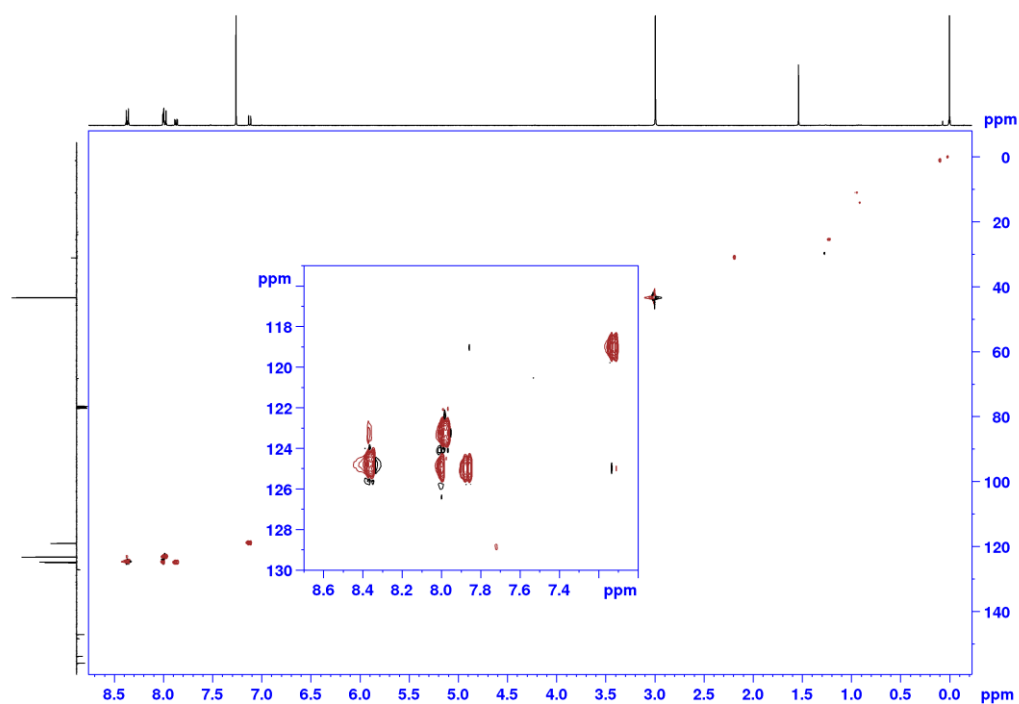
Slika D141. HMBC spektar **L7-V** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D142. ^1H NMR spektar **L8Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).



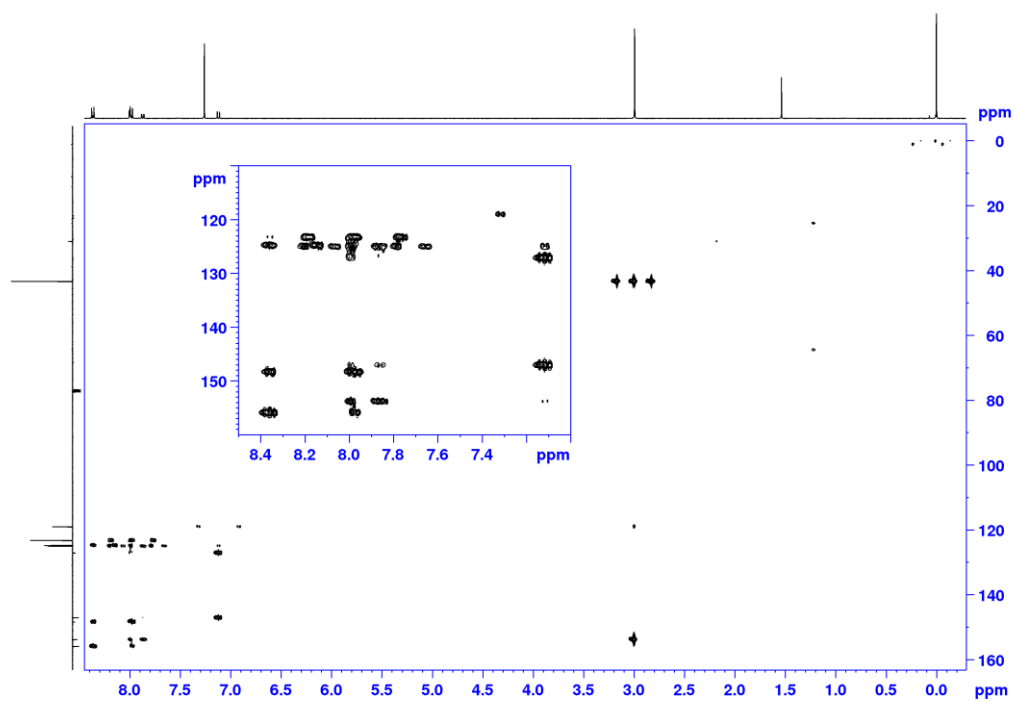
Slika D143. ^{13}C NMR spektar **L8Cl-III** u CDCl_3 (101 MHz).



Slika D144. COSY spektar **L8Cl-III** u CDCl_3 (400 MHz).



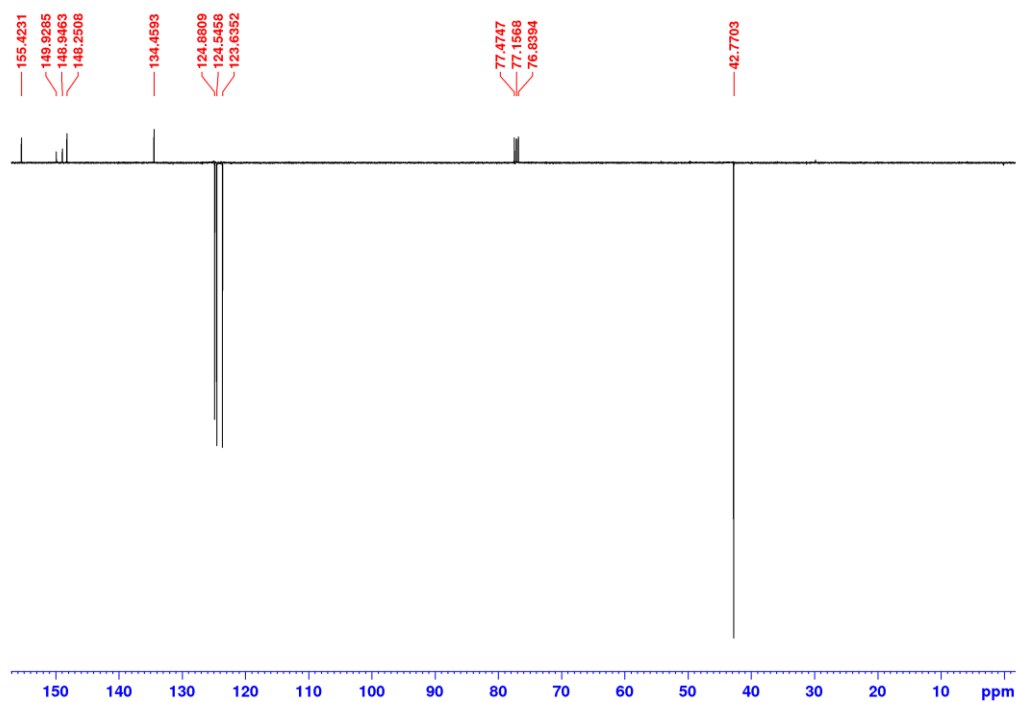
Slika D145. HSQC spektar L8Cl-III u CDCl₃ (400 MHz).



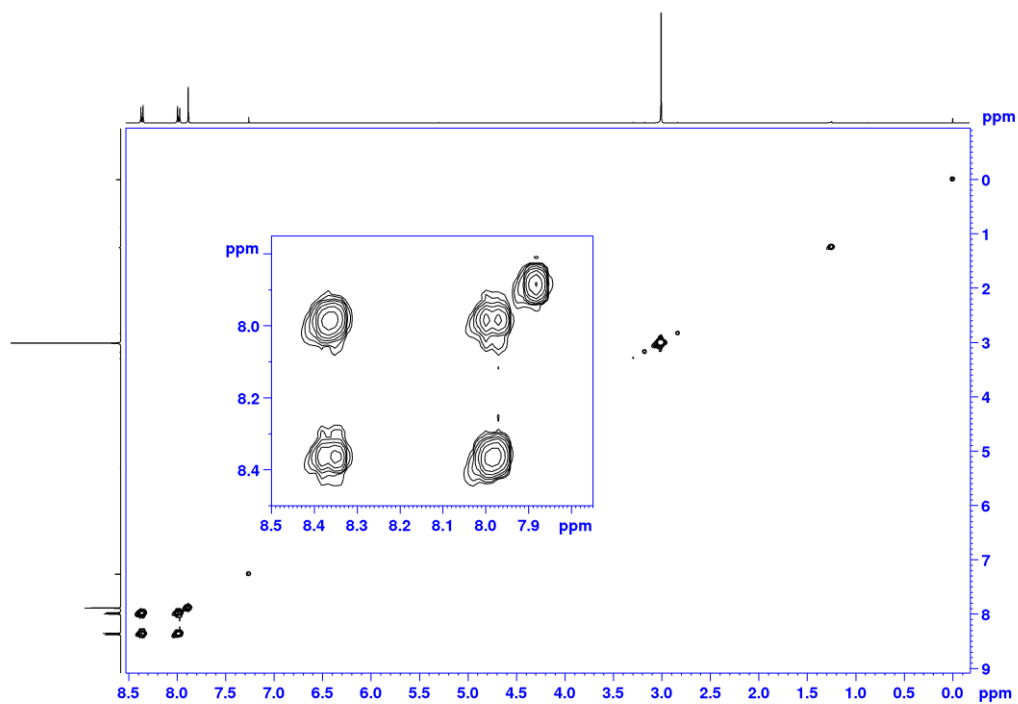
Slika D146. HMBC spektar L8Cl-III u CDCl₃ (400 MHz).



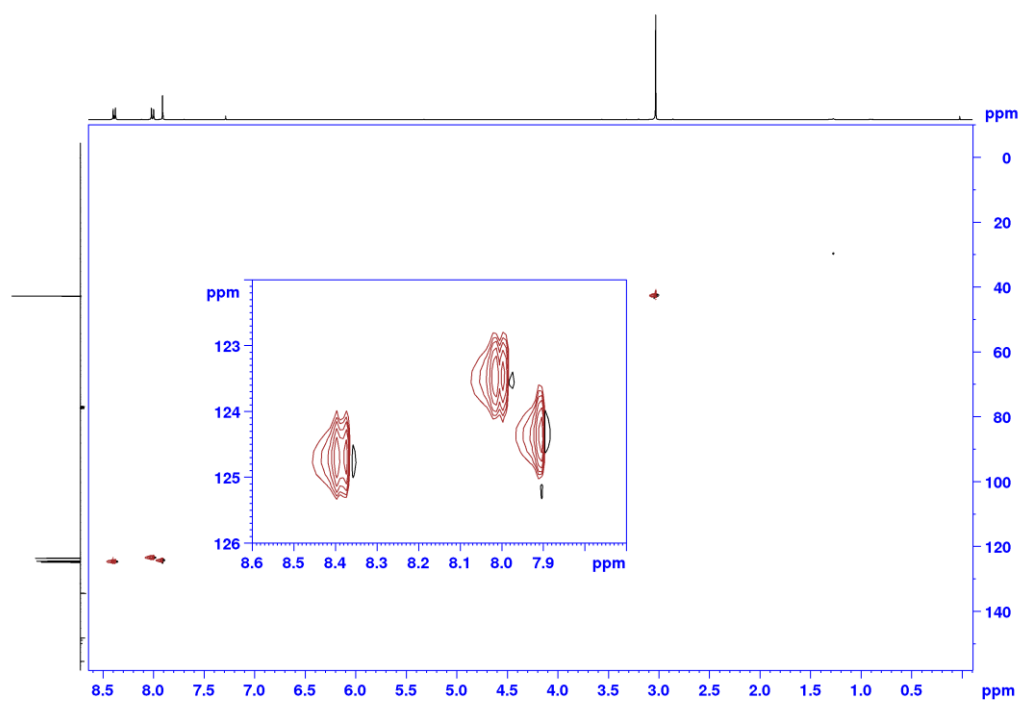
Slika D147. ¹H NMR spektar **L8Cl-IV** u CDCl₃ (400 MHz).



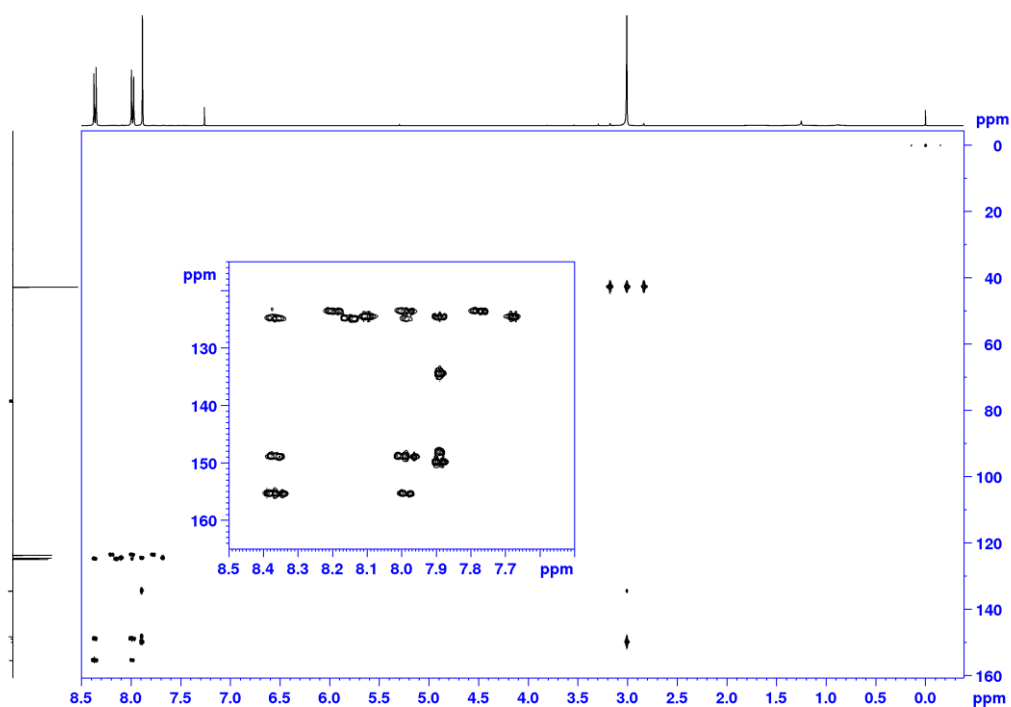
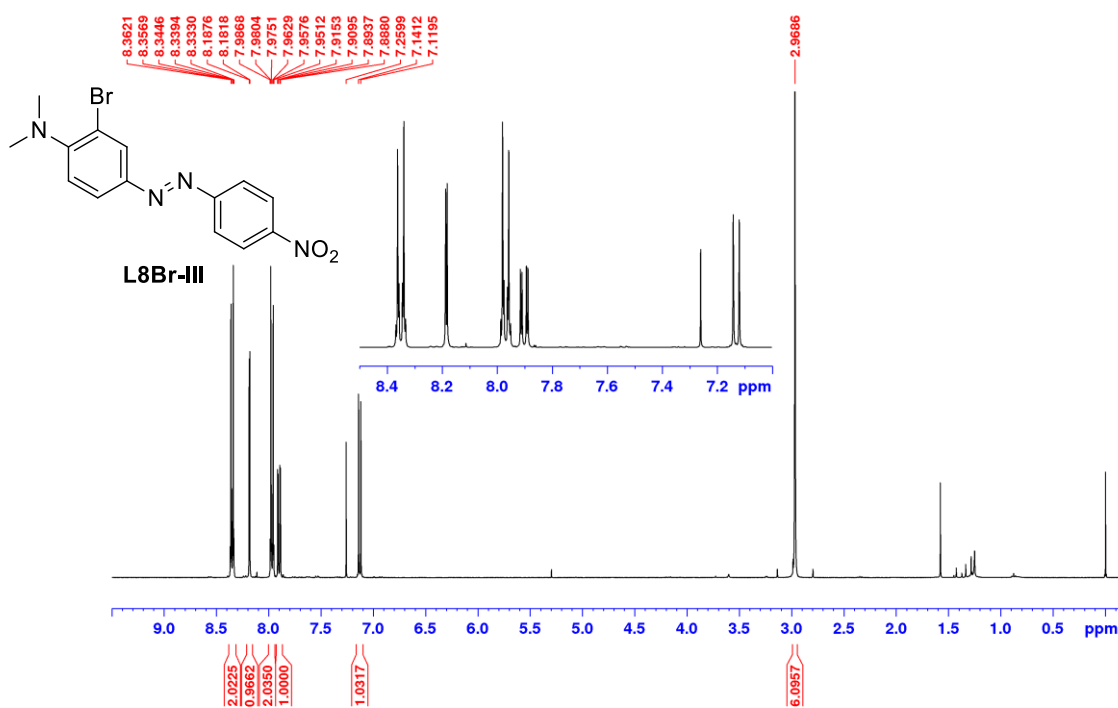
Slika D148. ¹³C NMR spektar **L8Cl-IV** u CDCl₃ (101 MHz).

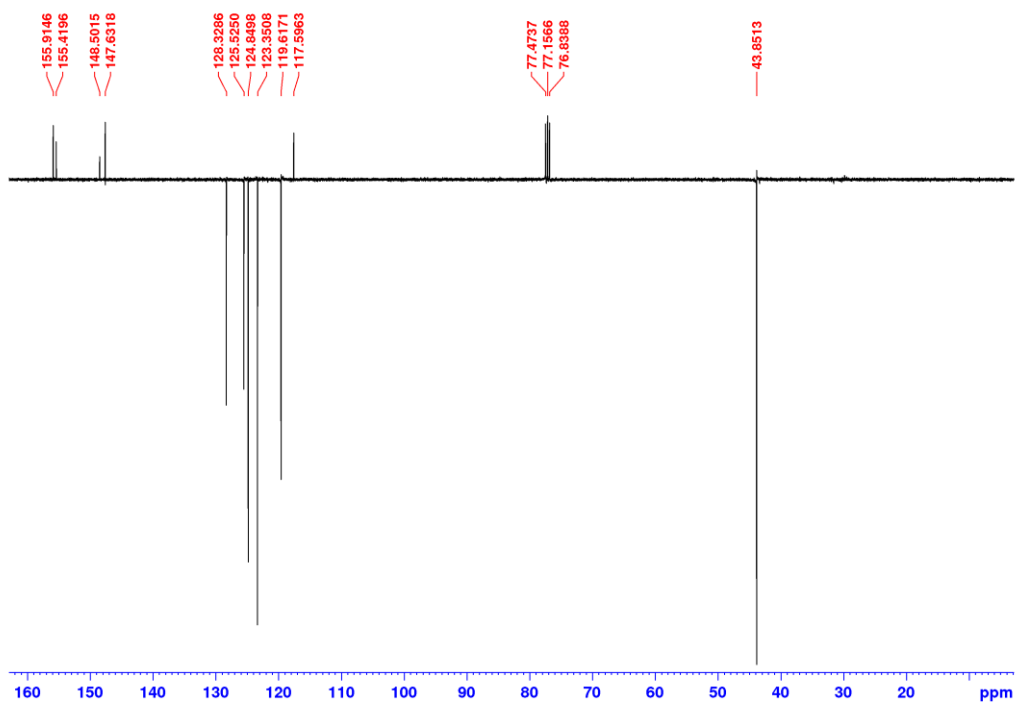


Slika D149. COSY spektar **L8Cl-IV** u CDCl_3 (400 MHz).

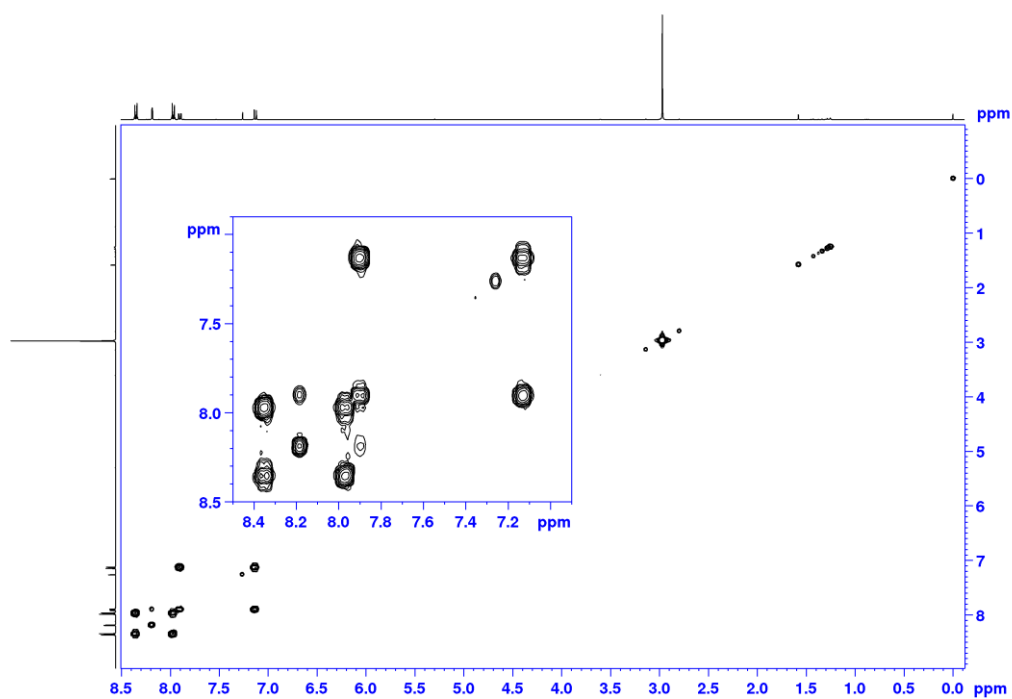


Slika D150. HSQC spektar **L8Cl-IV** u CDCl_3 (400 MHz).

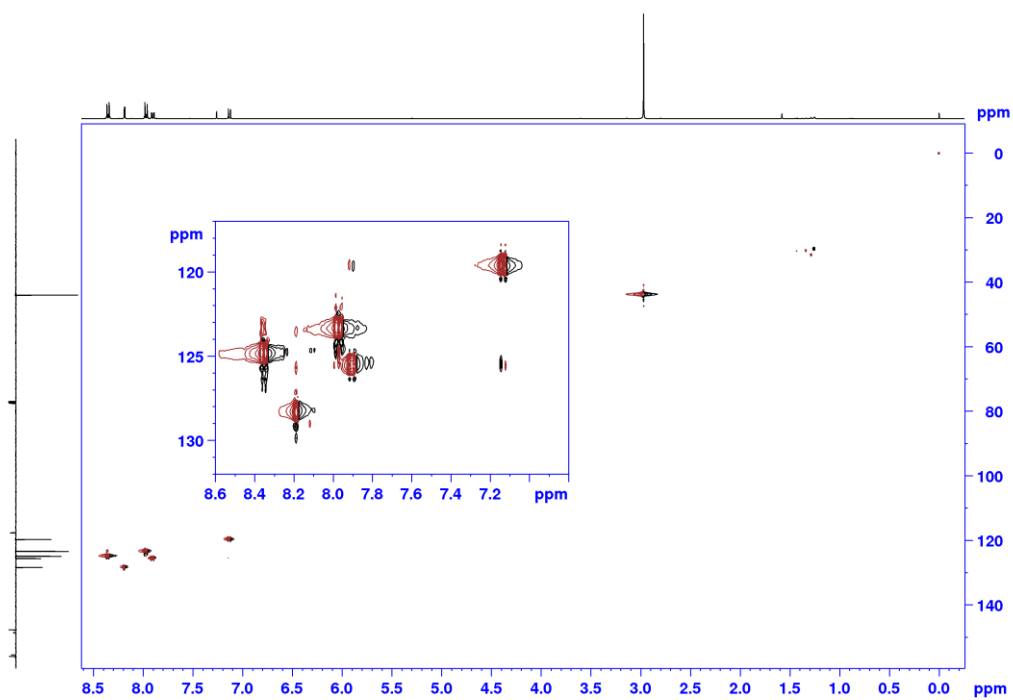
Slika D151. HMBC spektar **L8Cl-IV** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D152. ^1H NMR spektar **L8Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).



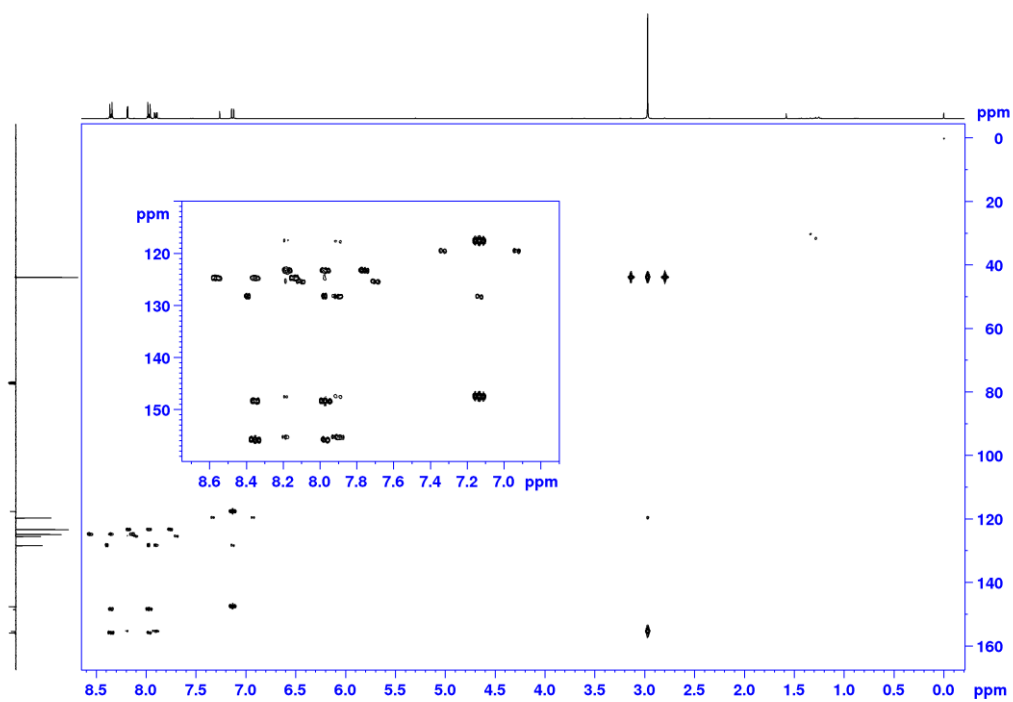
Slika D153. ^{13}C NMR spektar **L8Br-III** u CDCl_3 (101 MHz).



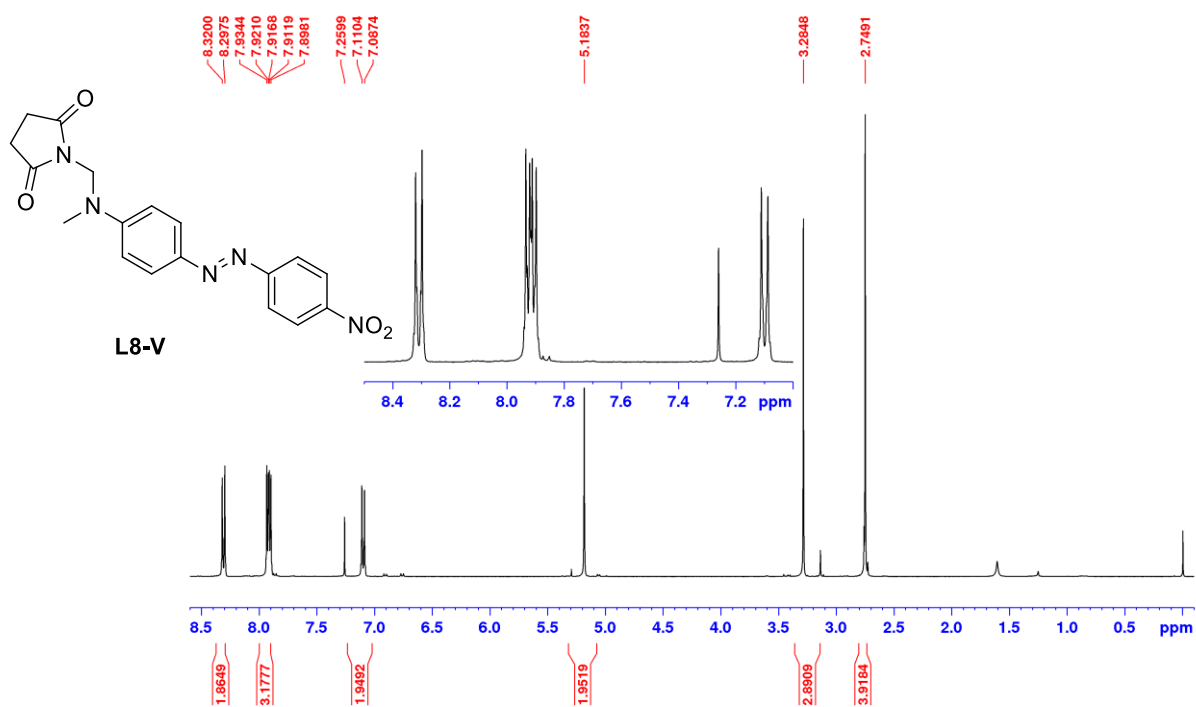
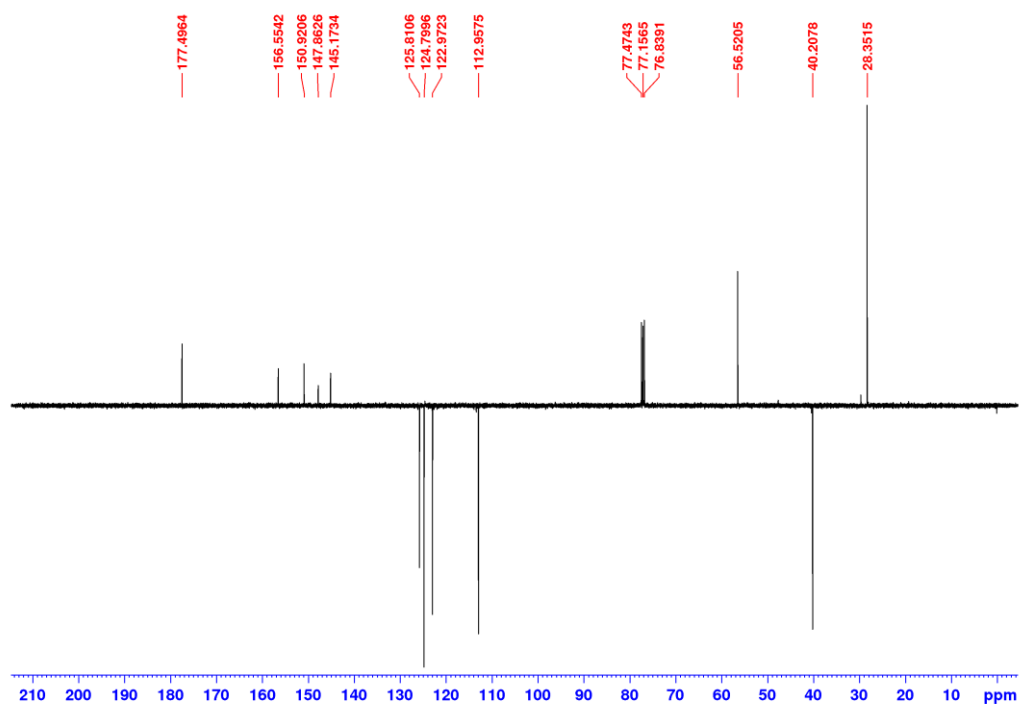
Slika D154. COSY spektar **L8Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

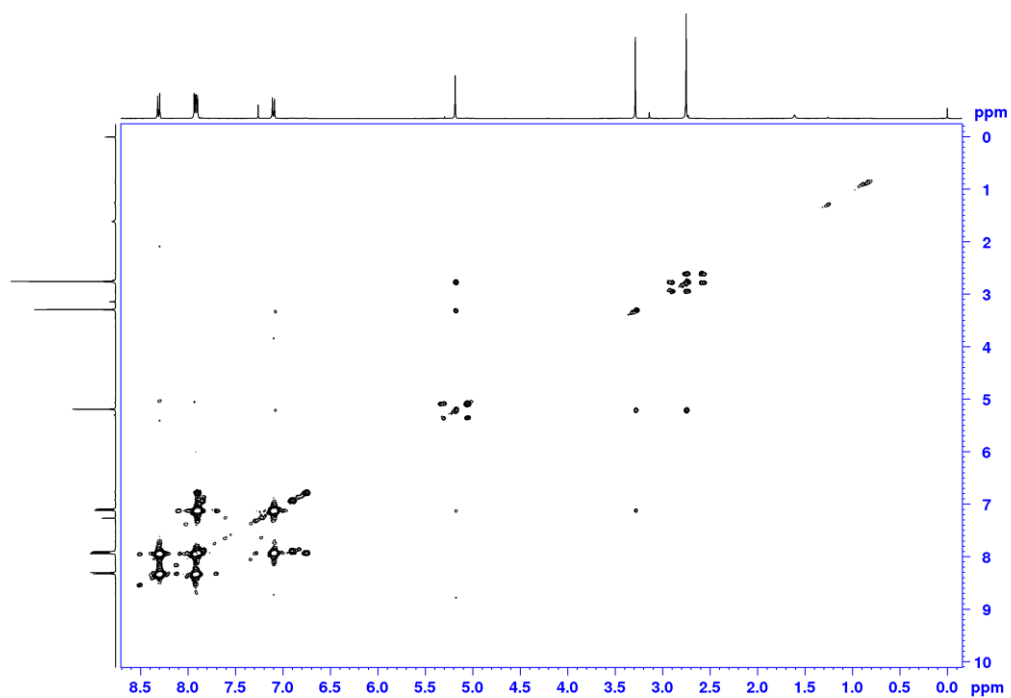


Slika D155. HSQC spektar **L8Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

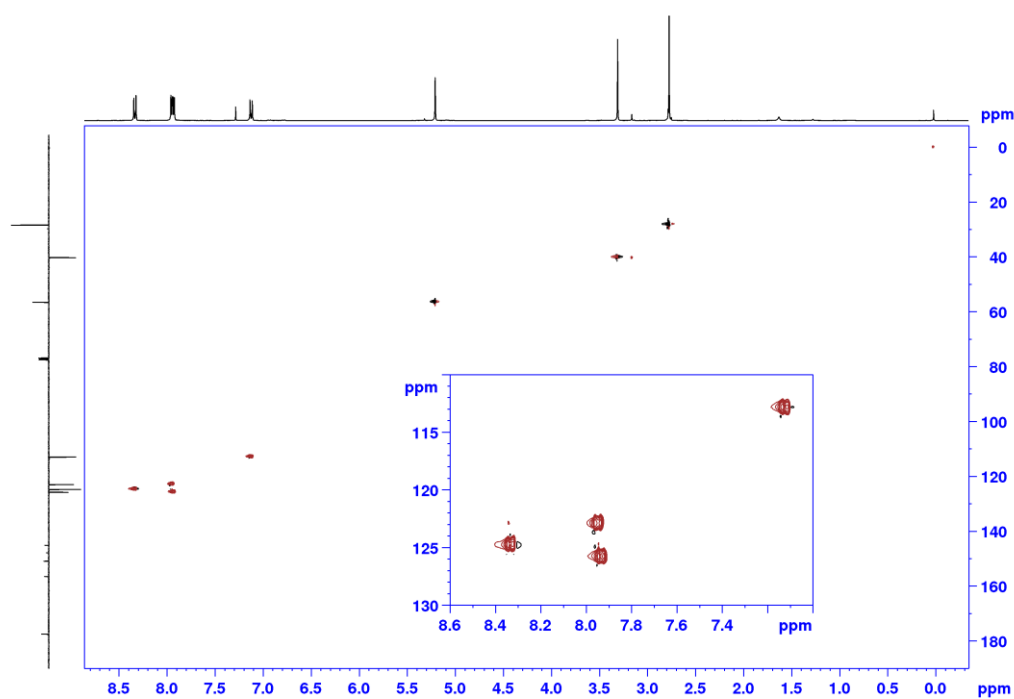


Slika D156. HMBC spektar **L8Br-III** u CDCl_3 (400 MHz).

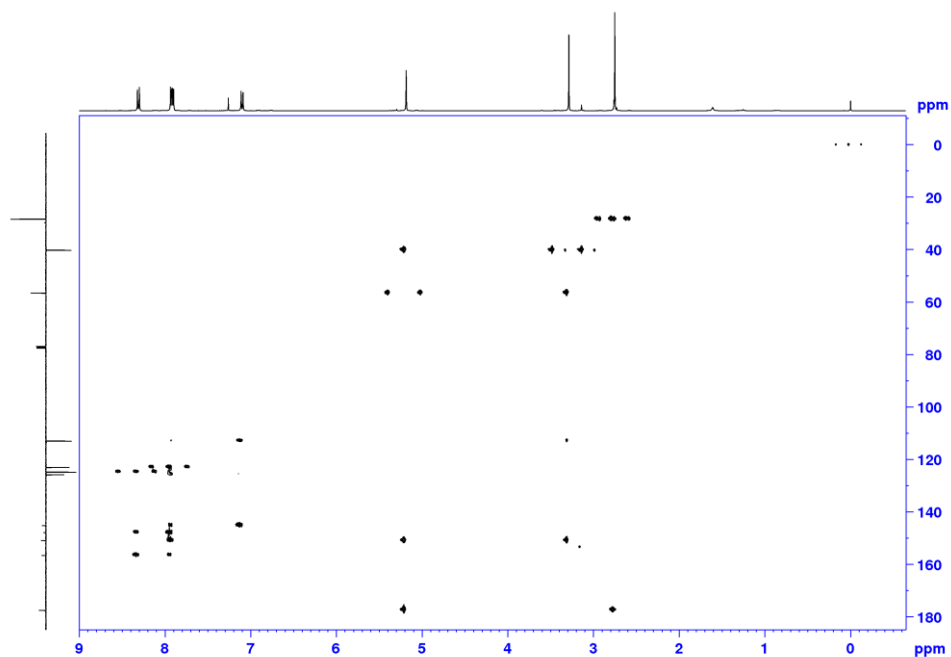
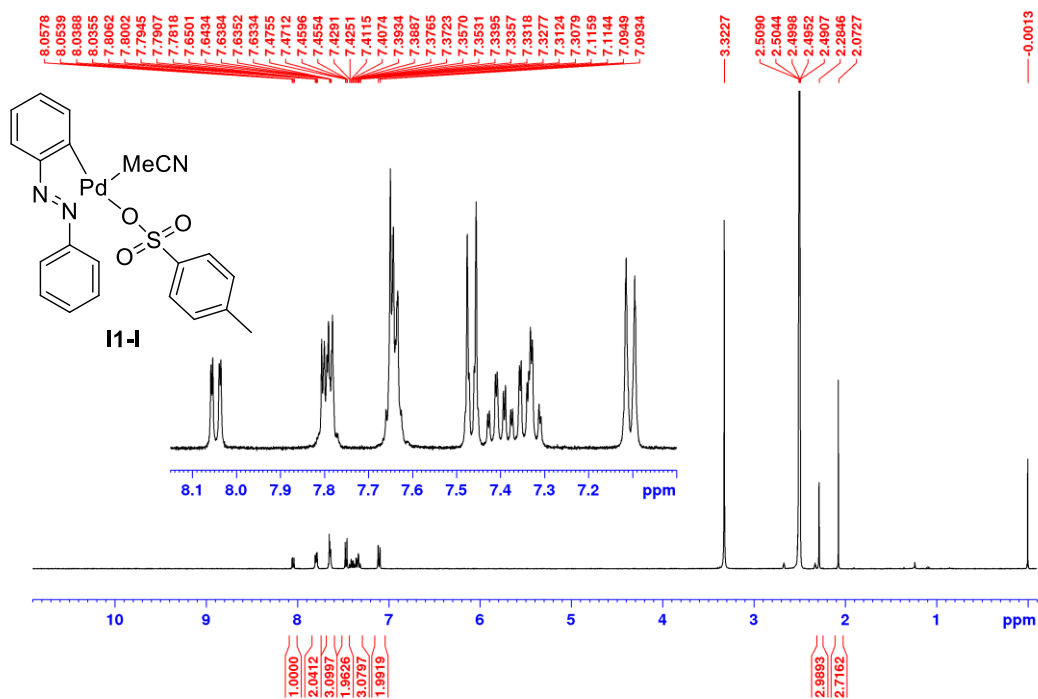
Slika D157. ¹H NMR spektar **L8-V** u CDCl₃ (400 MHz).Slika D158. ¹³C NMR spektar **L8-V** u CDCl₃ (101 MHz).

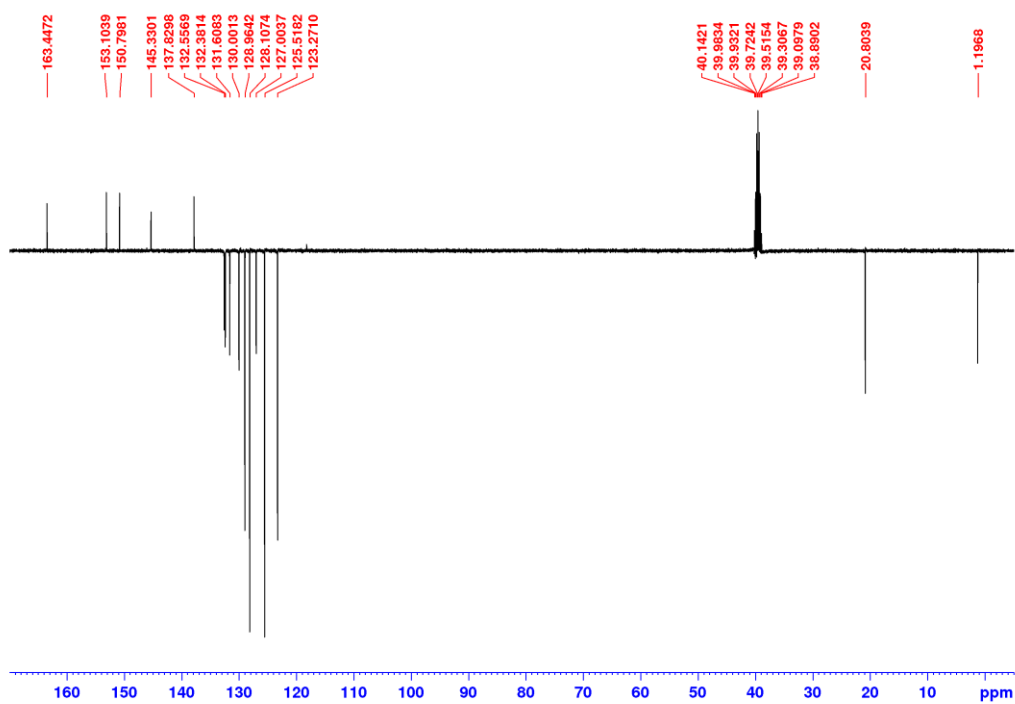


Slika D159. COSY spektar **L8-V** u CDCl_3 (400 MHz).

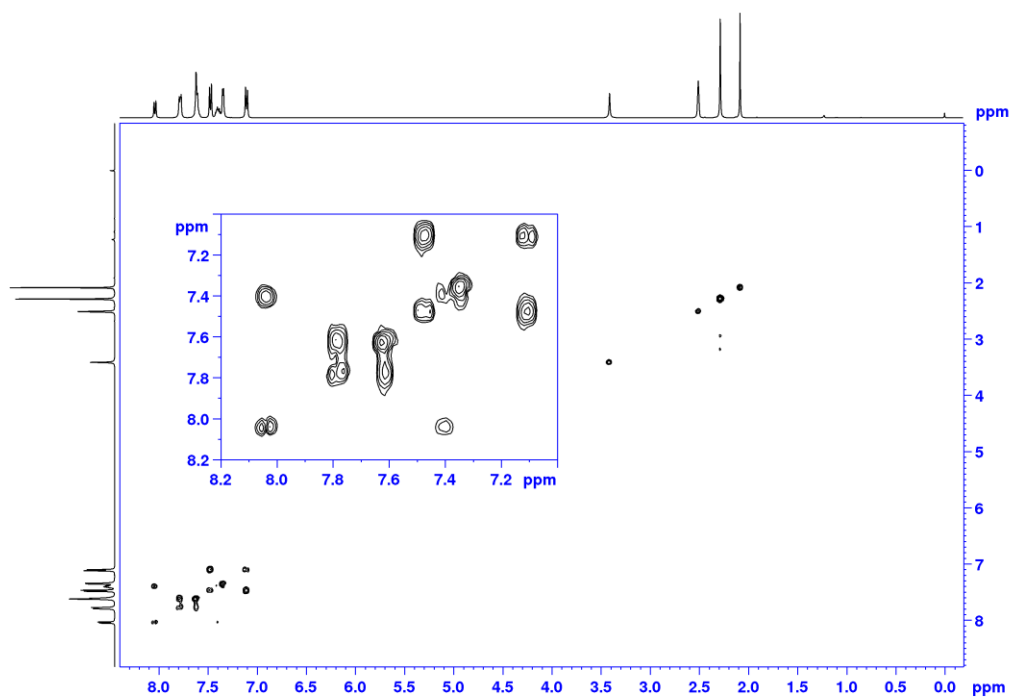


Slika D160. HSQC spektar **L8-V** u CDCl_3 (400 MHz).

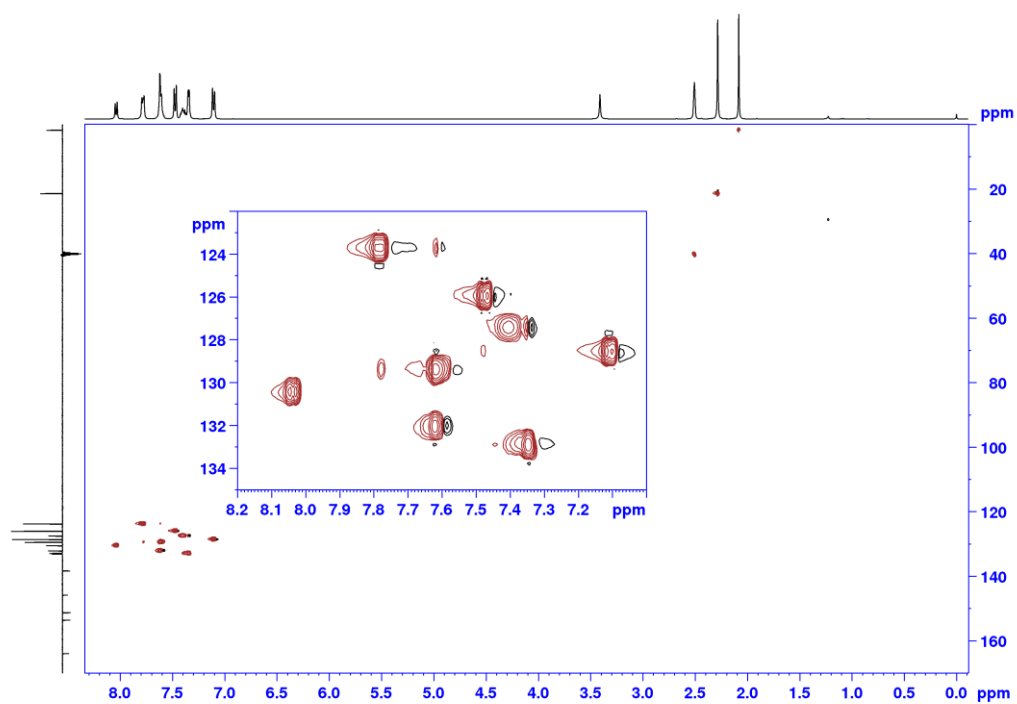
Slika D161. HMBC spektar L8-V u CDCl_3 (400 MHz).Slika D162. ^1H NMR spektar **I1-I** u $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz). $\text{DMSO-}d_6$ kao snažno donorsko otapalo zamijeni MeCN kao ligand nakon otapanja **I1-I** u $\text{DMSO-}d_6$.



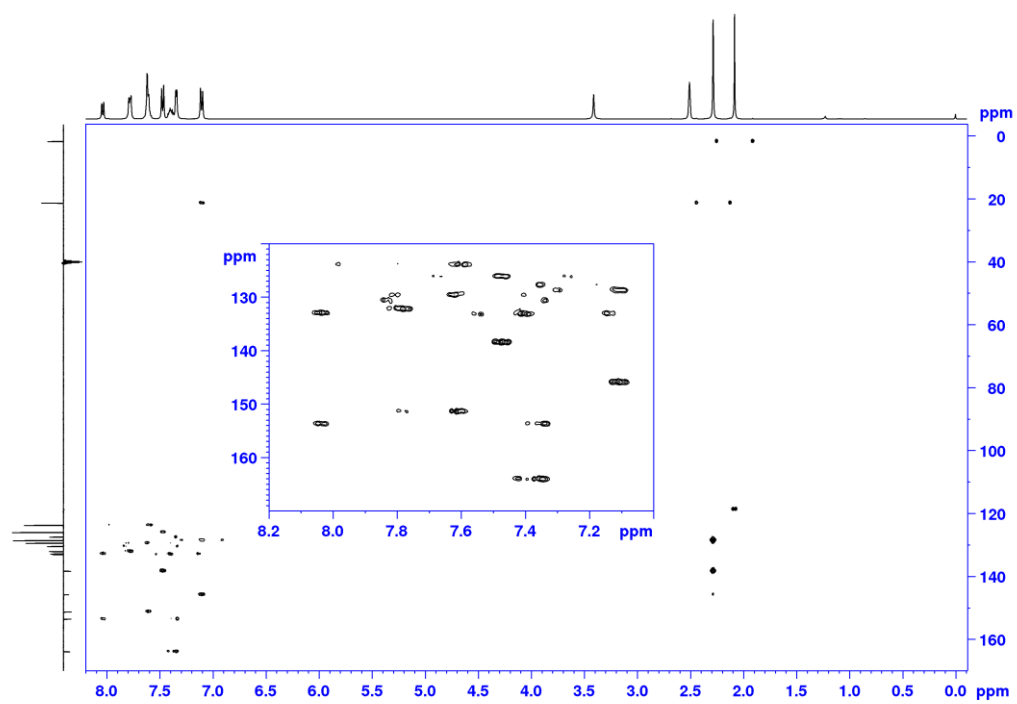
Slika D163. ^{13}C NMR spektar **I1-I** u $\text{DMSO-}d_6$ (101 MHz).



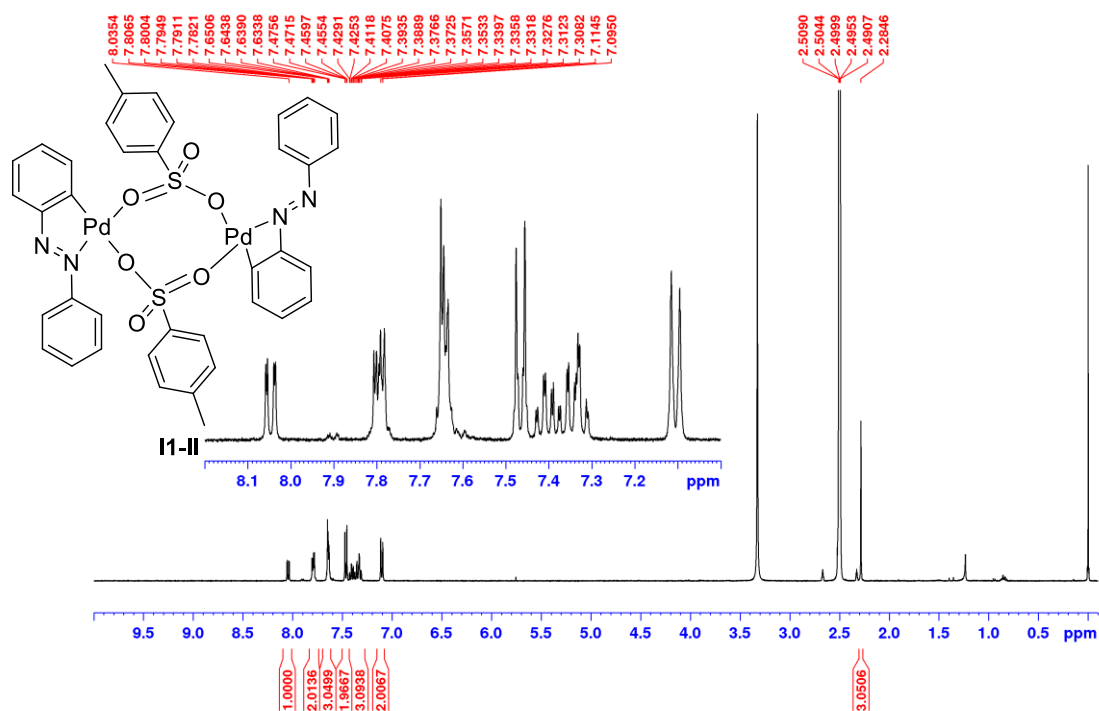
Slika D164. COSY spektar **I1-I** u $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz).



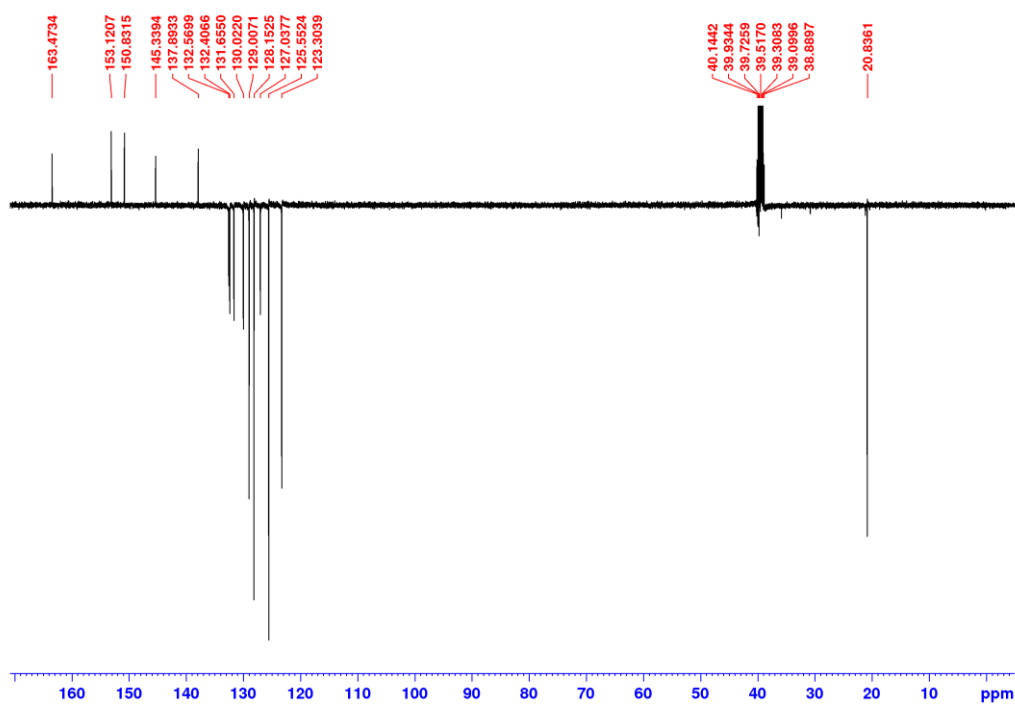
Slika D165. HSQC spektar **II-I** u DMSO- d_6 (400 MHz).



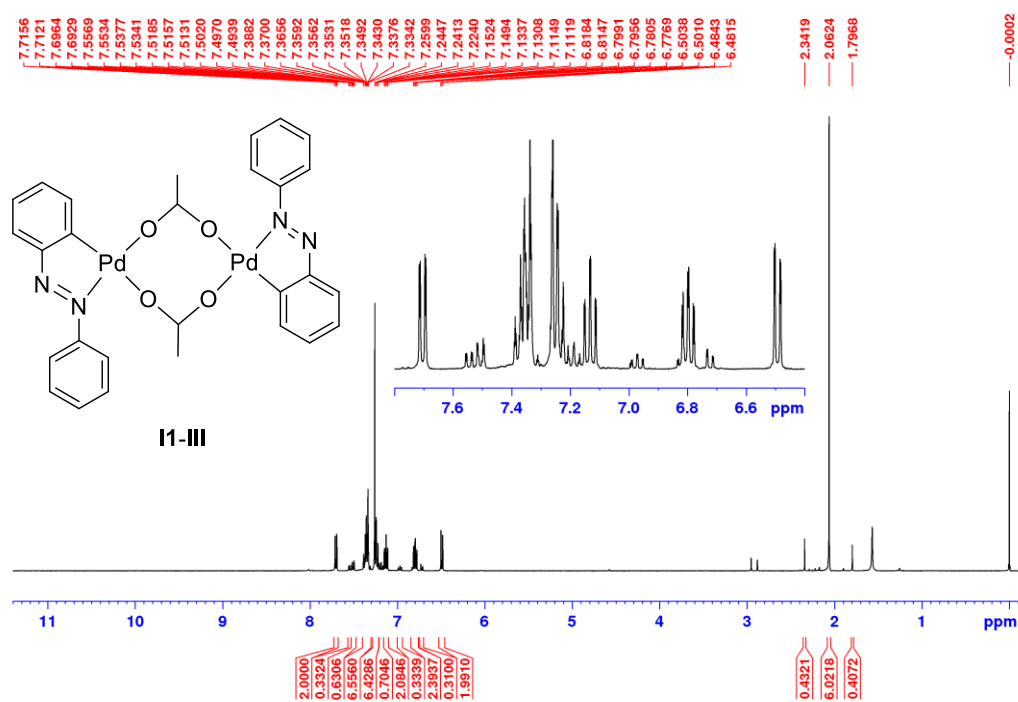
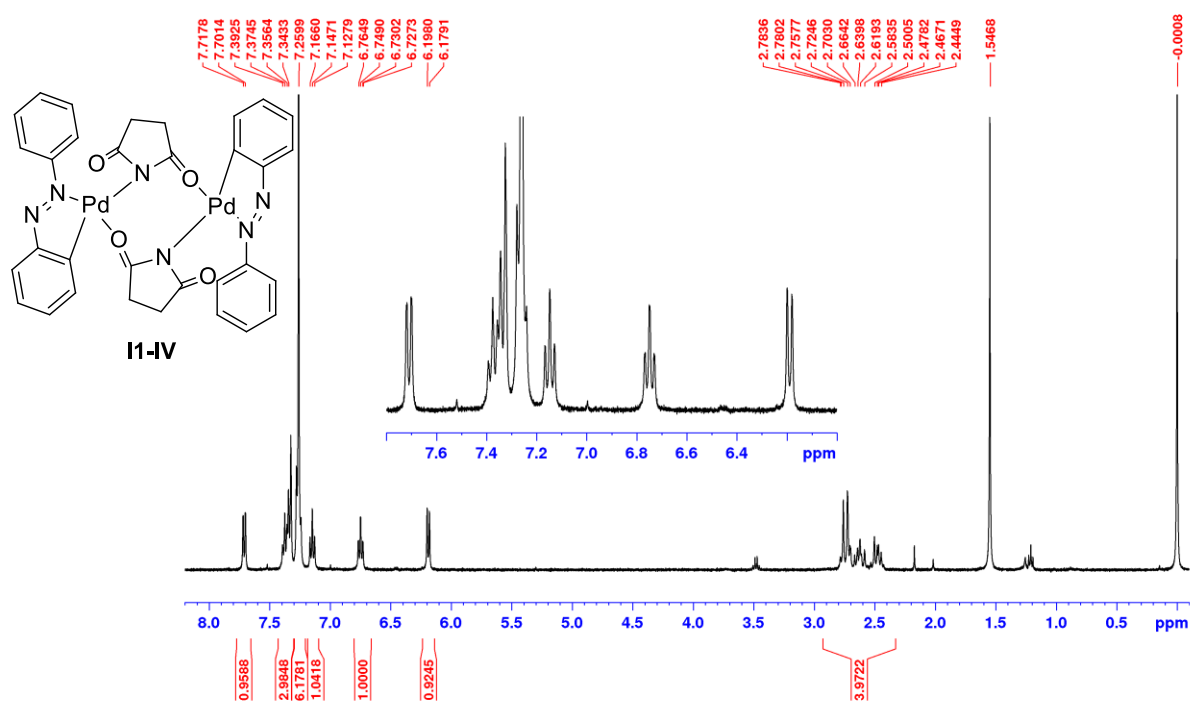
Slika D166. HMBC spektar **II-I** u DMSO- d_6 (400 MHz).

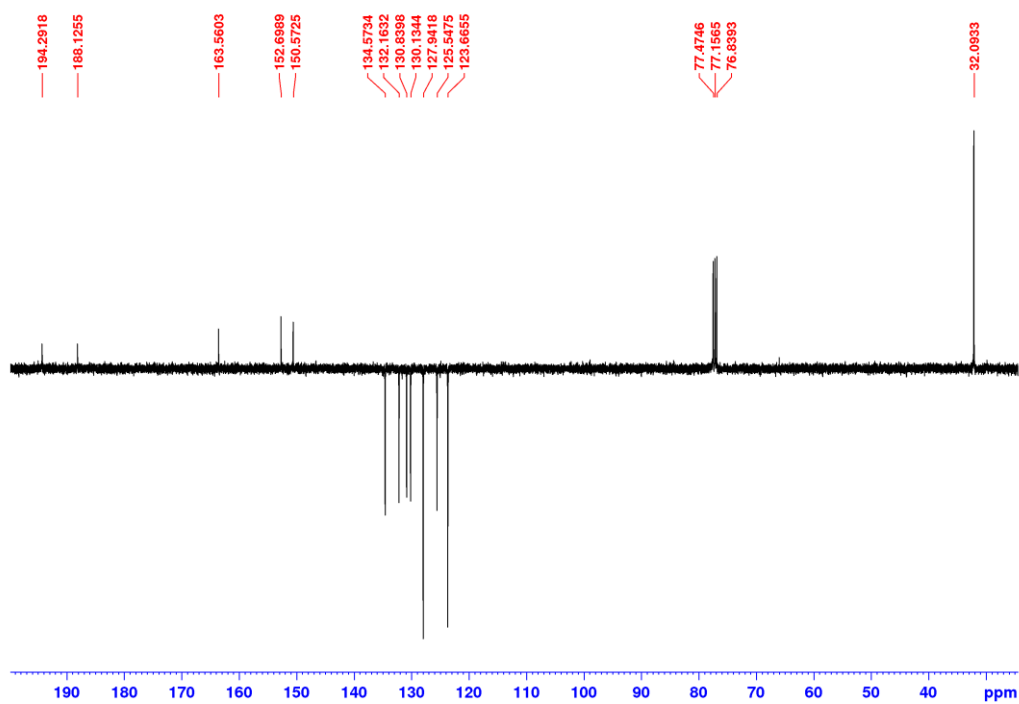


Slika D167. ¹H NMR spektar **II-II** u DMSO-*d*₆ (400 MHz). DMSO-*d*₆ kao snažno donorsko otapalo cijepa dimernu strukturu **II-II** u monomernu nakon otapanja **II-II** u DMSO-*d*₆.

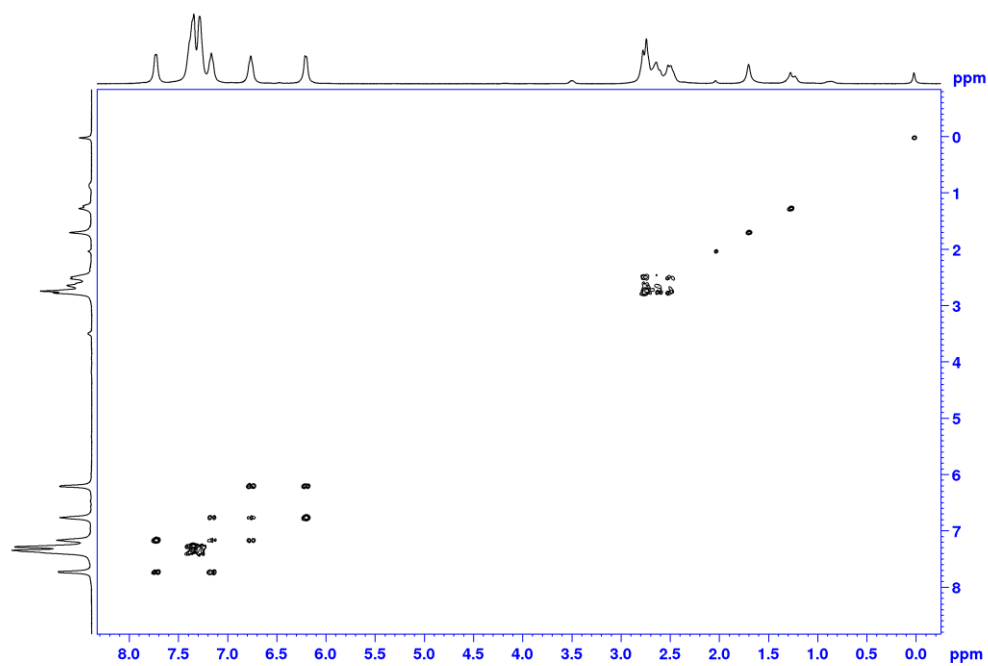


Slika D168. ¹³C NMR spektar **II-II** u DMSO-*d*₆ (101 MHz).

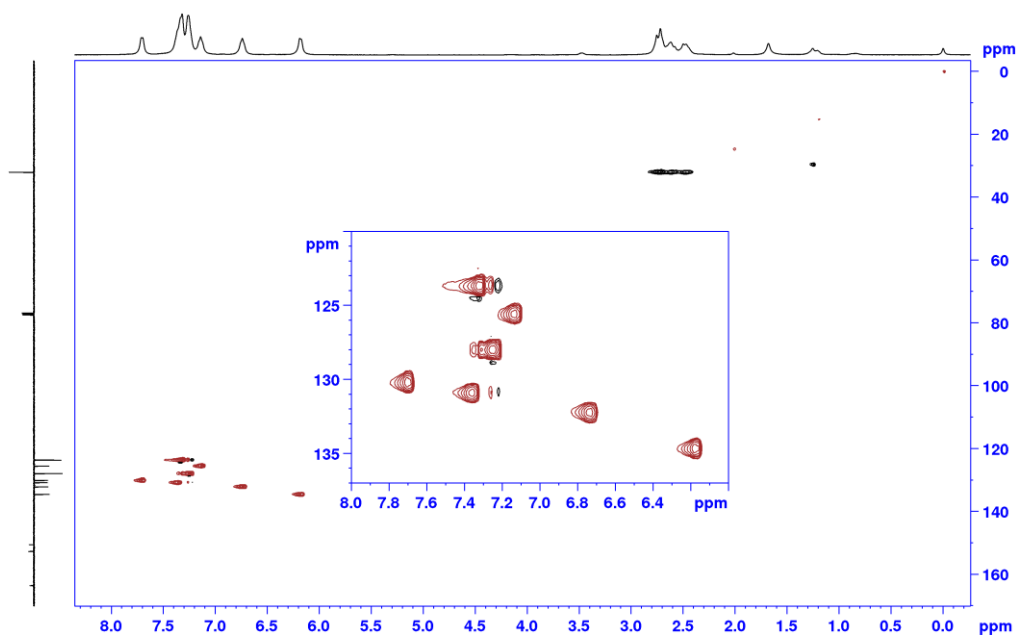
Slika D169. ^1H NMR spektar **I1-III** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D170. ^1H NMR spektar **I1-IV** u CDCl_3 (400 MHz).



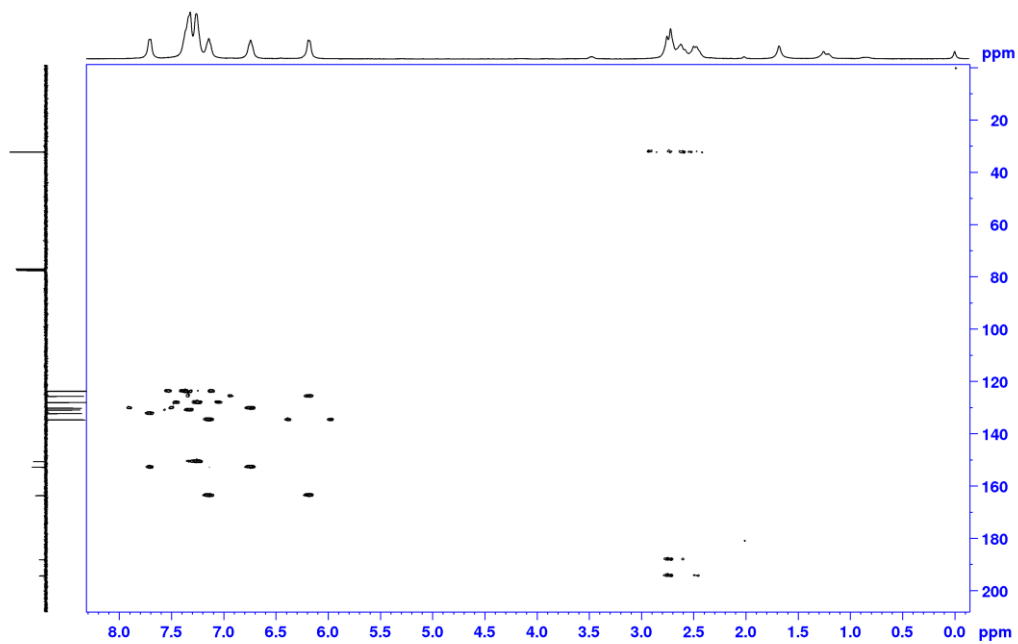
Slika D171. ^{13}C NMR spektar **I1-IV** u CDCl_3 (101 MHz).



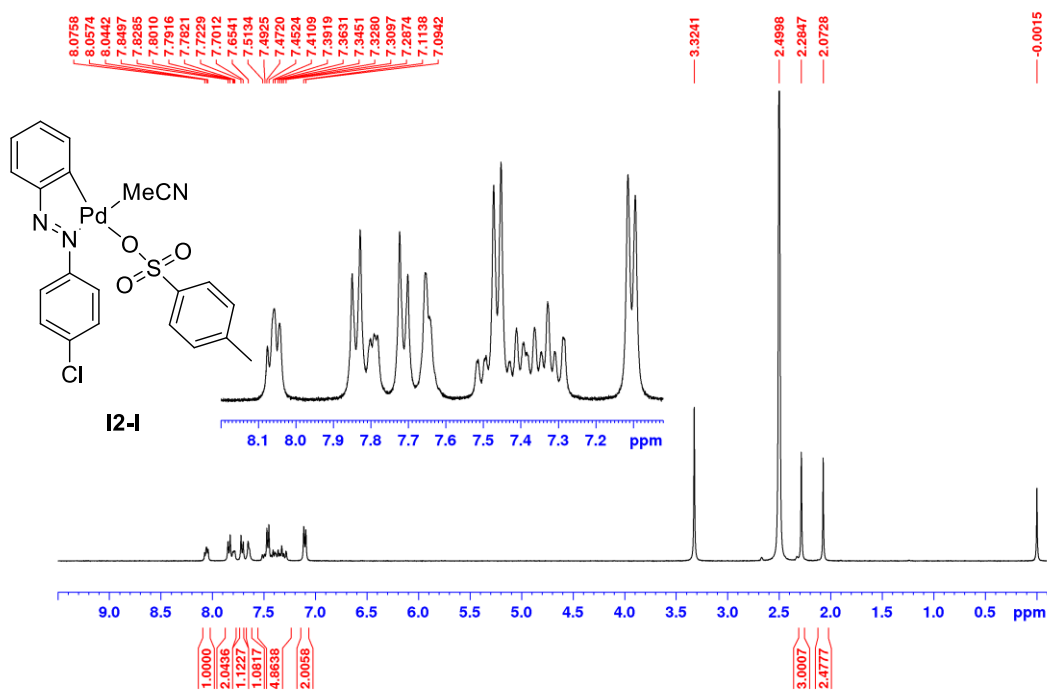
Slika D172. COSY spektar **I1-IV** u CDCl_3 (400 MHz).



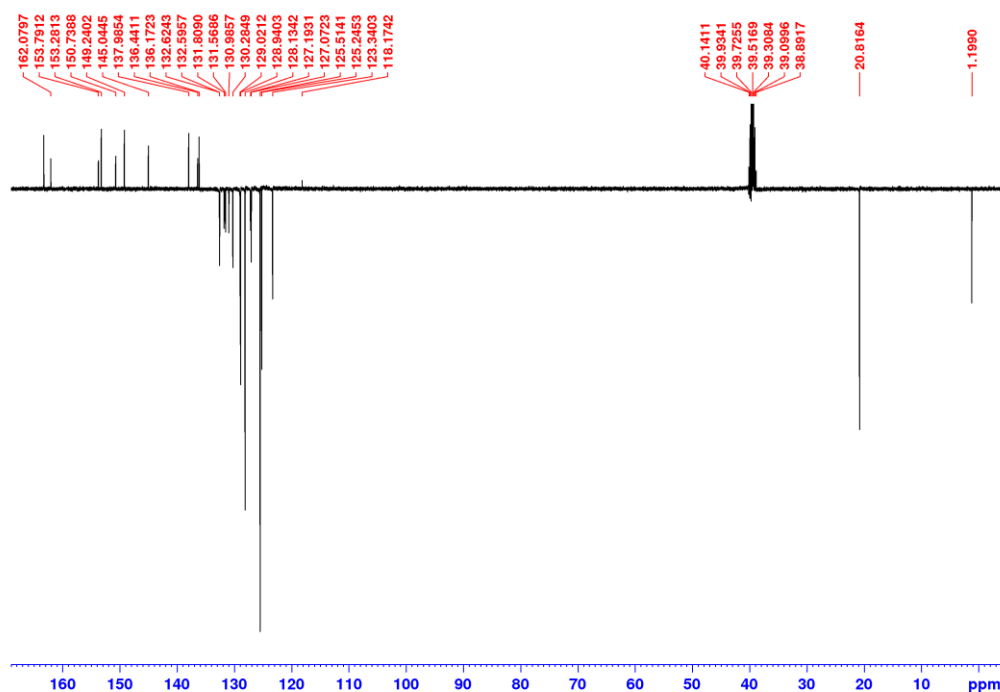
Slika D173. HSQC spektar **I1-IV** u CDCl_3 (400 MHz).



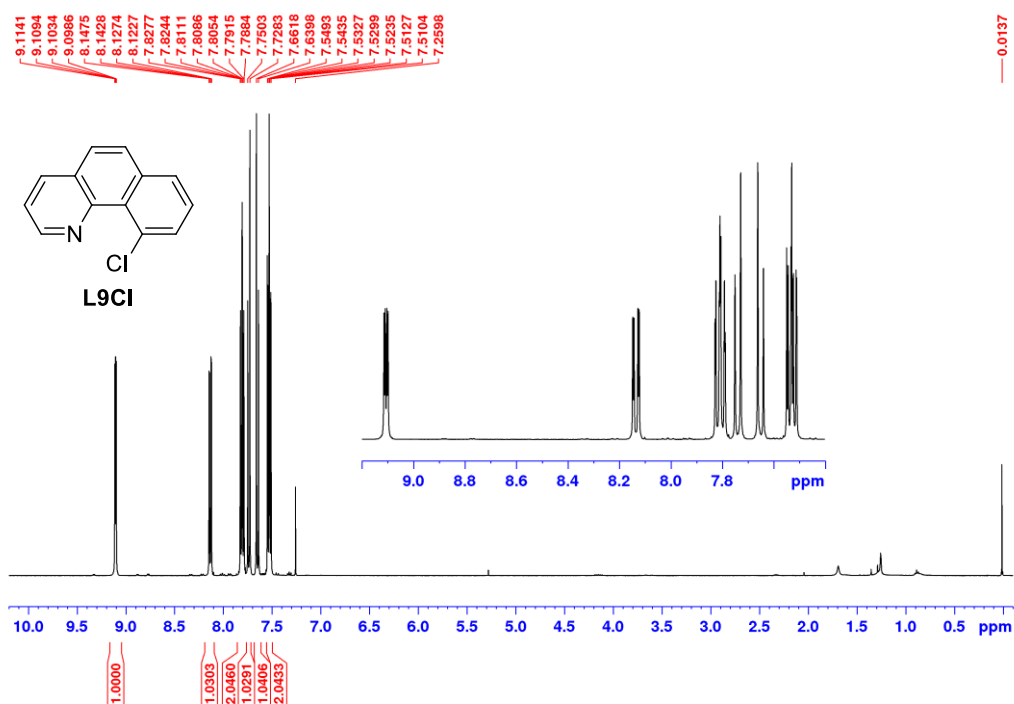
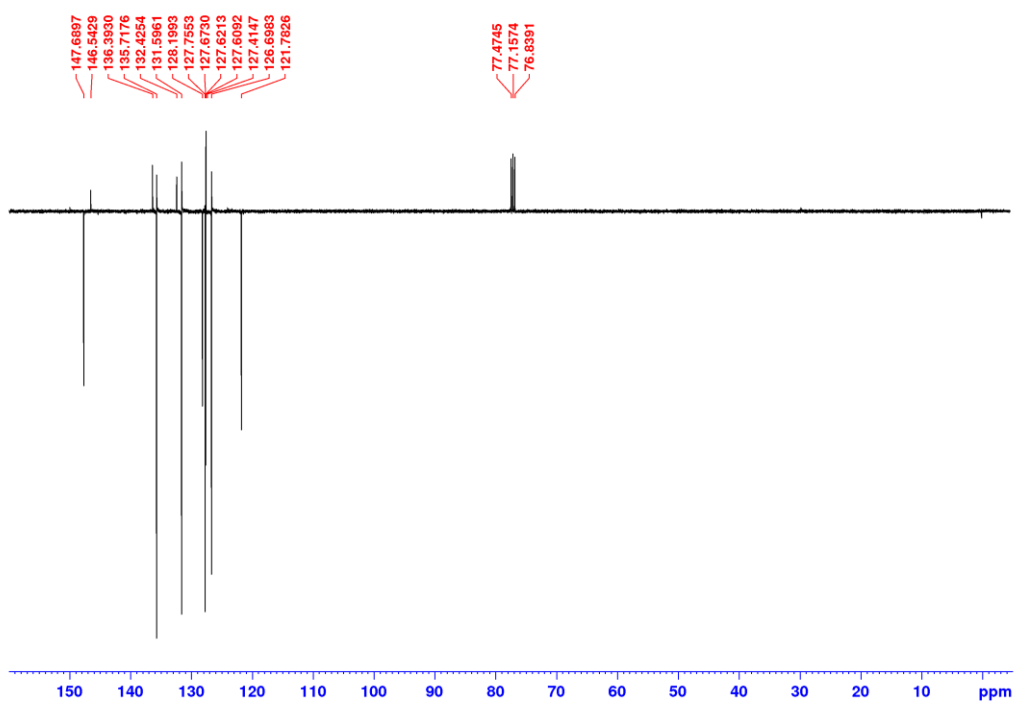
Slika D174. HMBC spektar **I1-IV** u CDCl_3 (400 MHz).

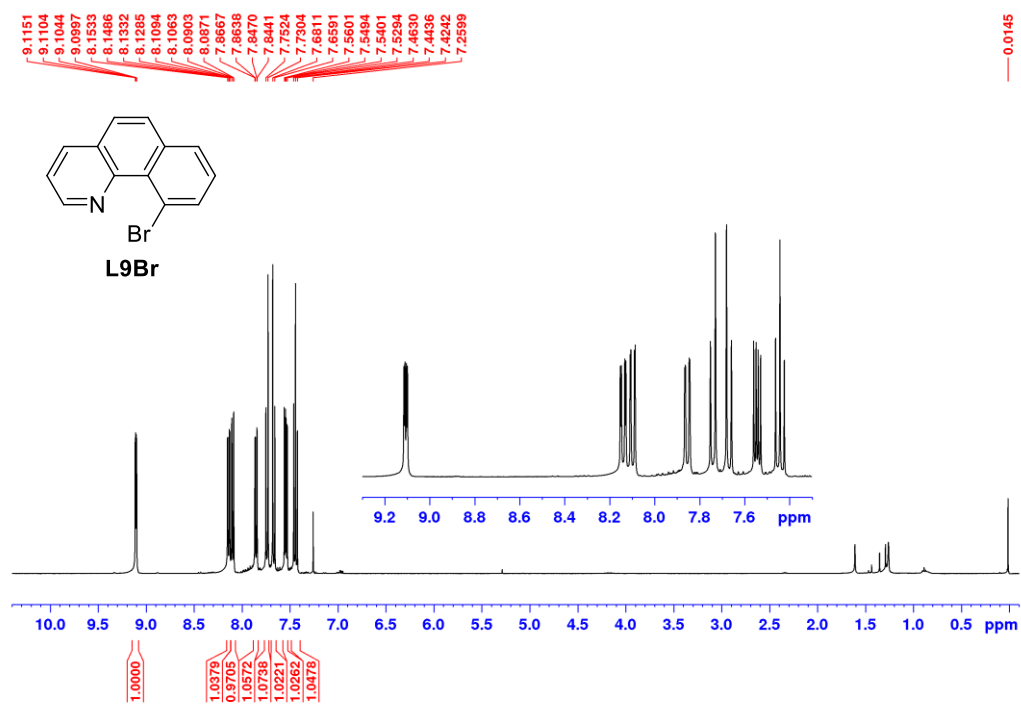
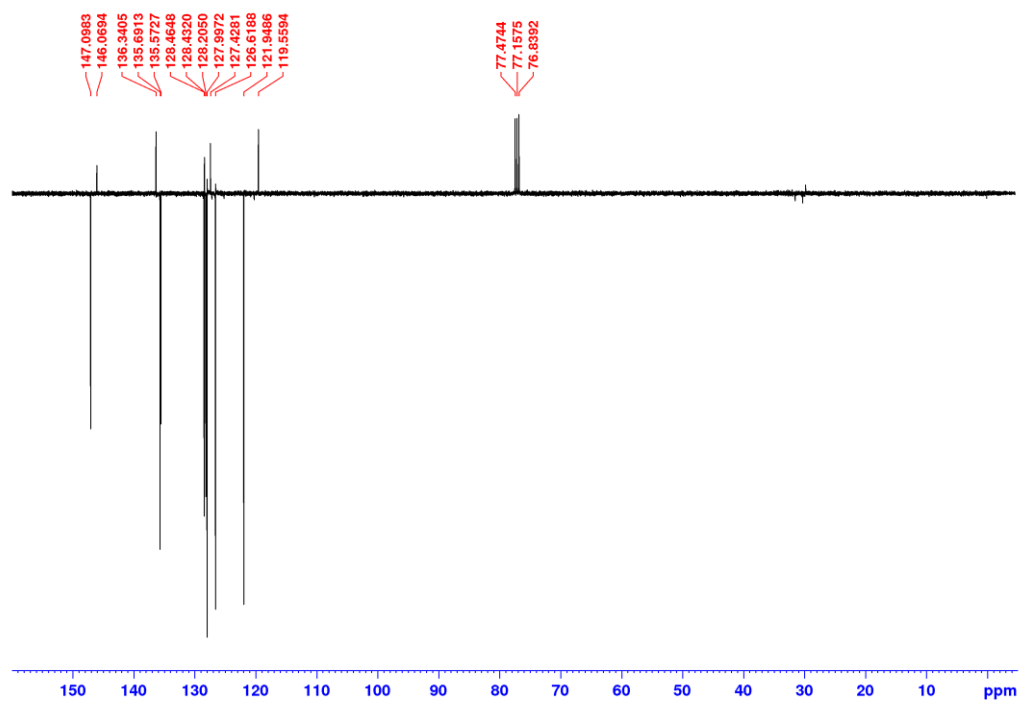


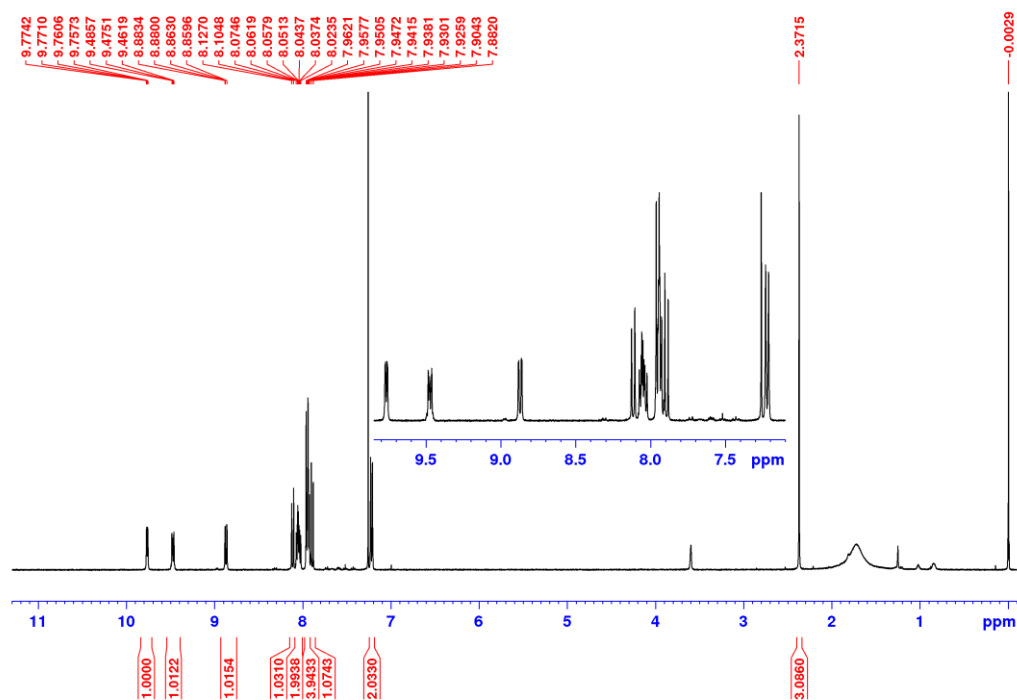
Slika D175. ¹H NMR spektar **I2-I** u DMSO-*d*₆ (400 MHz). DMSO-*d*₆ kao snažno donorsko otapalo zamijeni MeCN kao ligand nakon otapanja **I2-I** u DMSO-*d*₆.



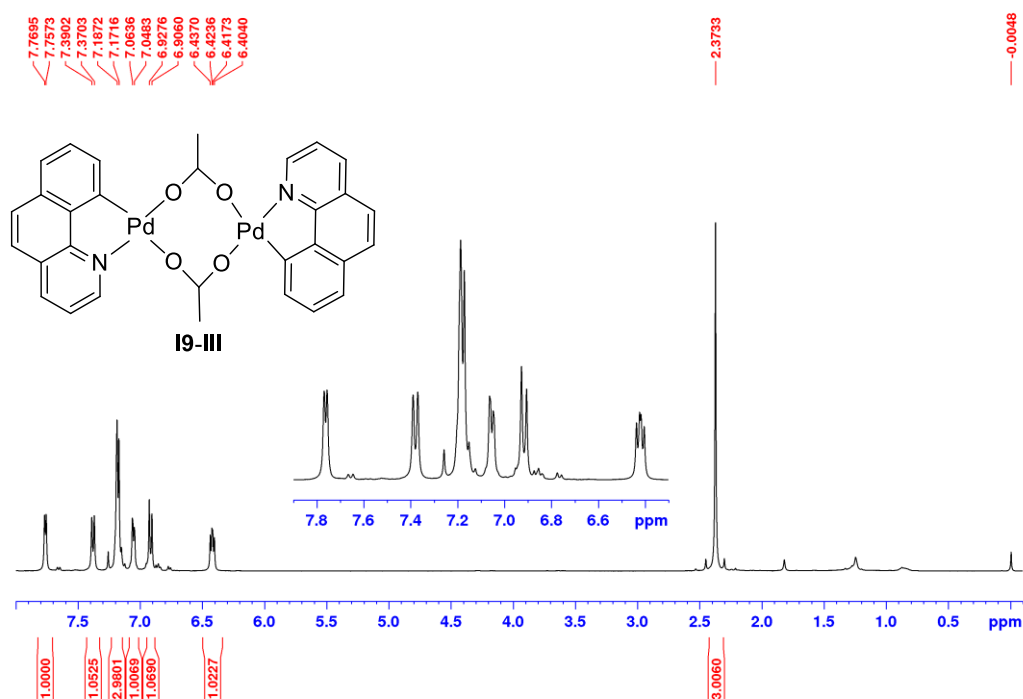
Slika D176. ¹³C NMR spektar **I2-I** u DMSO-*d*₆ (101 MHz).

Slika D177. ^1H NMR spektar L9Cl u CDCl_3 (400 MHz).Slika D178. ^{13}C NMR spektar L9Cl u $\text{DMSO-}d_6$ (101 MHz).

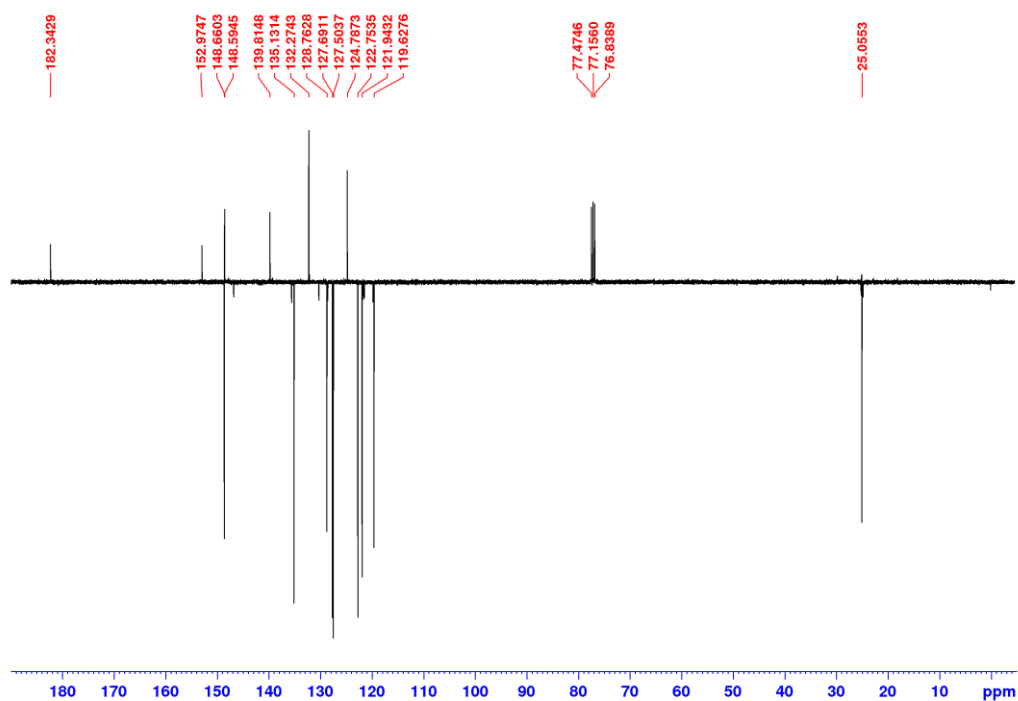
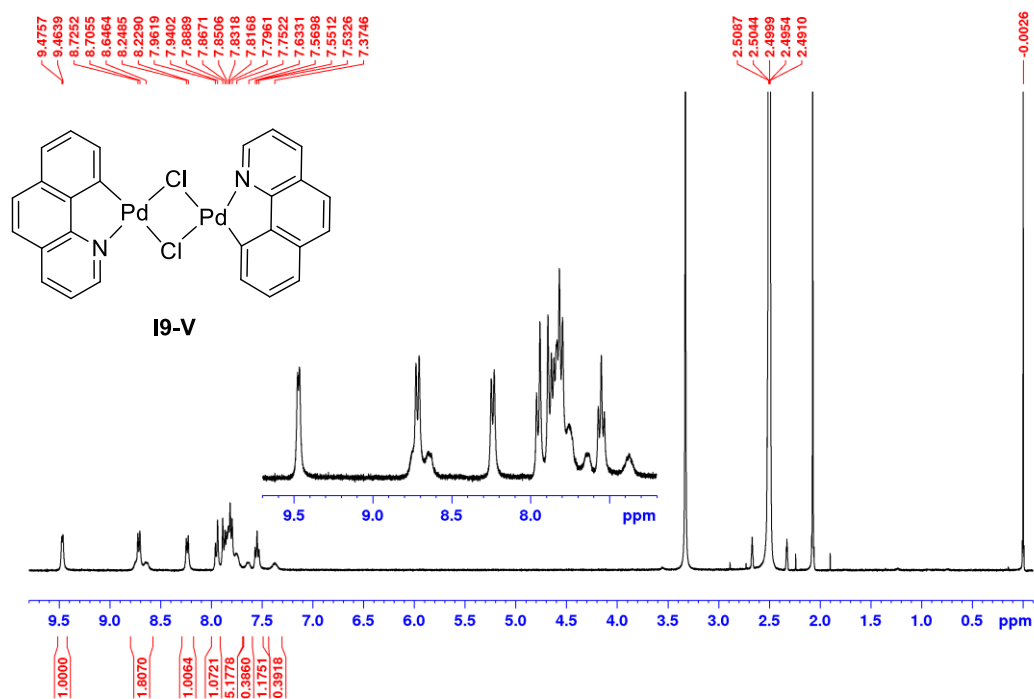
Slika D179. ^1H NMR spektar **L9Br** u CDCl_3 (400 MHz).Slika D180. ^{13}C NMR spektar **L9Br** u CDCl_3 (101 MHz).

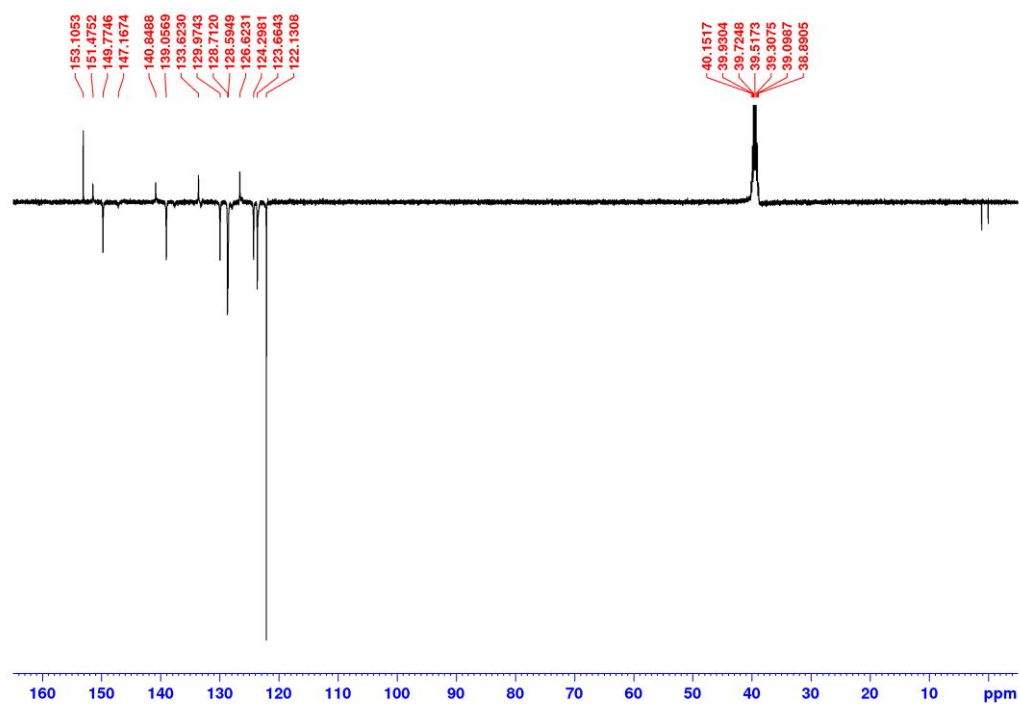
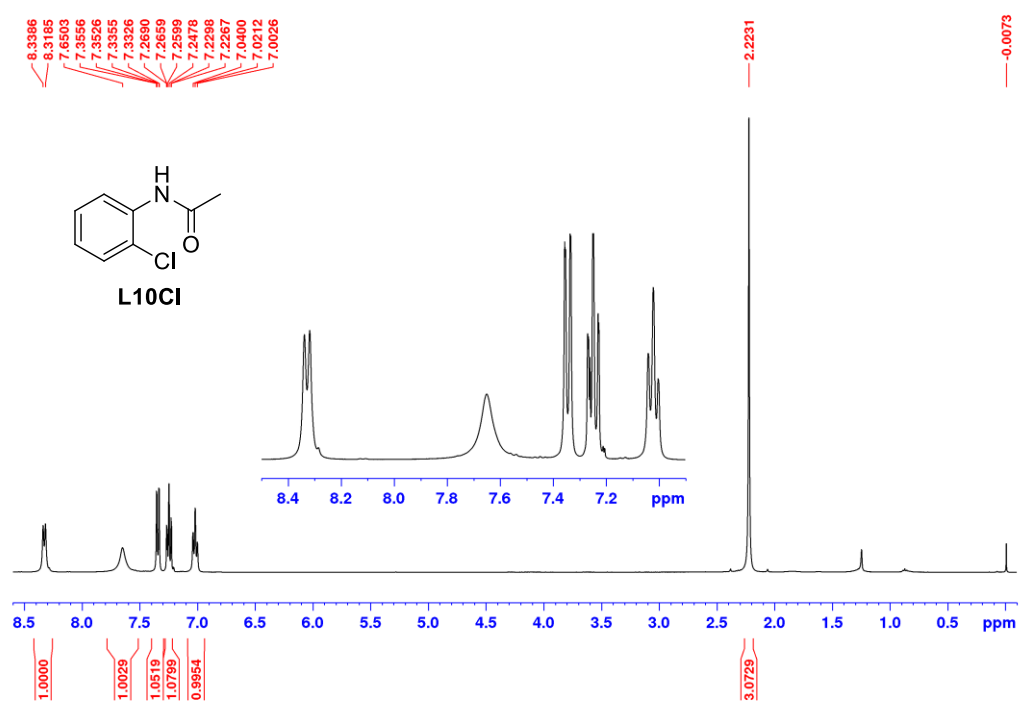


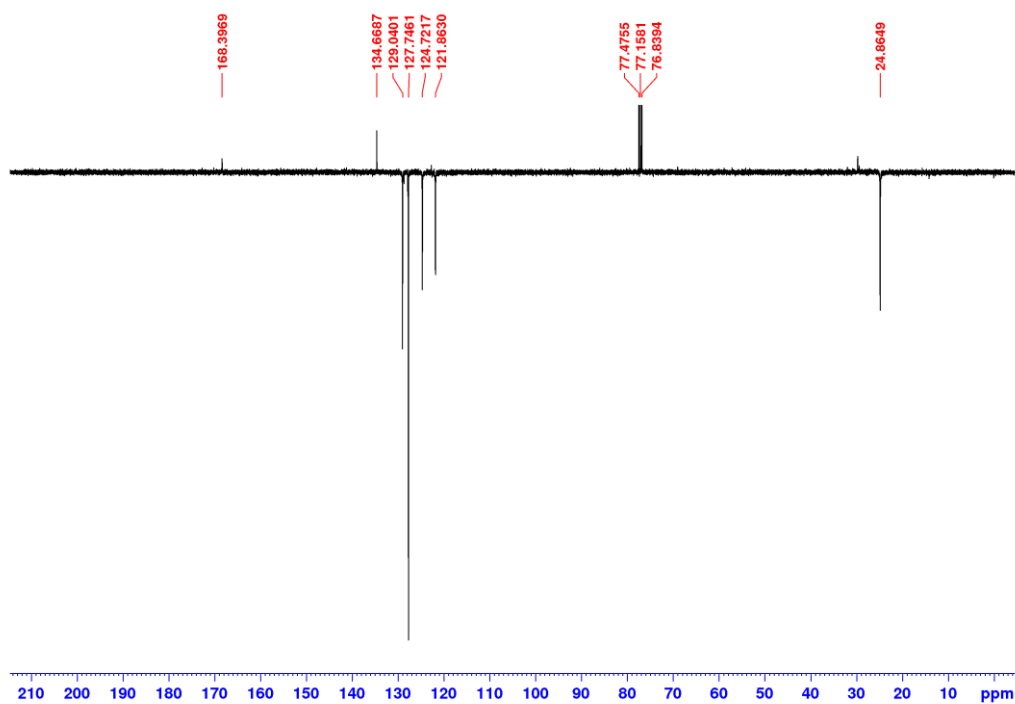
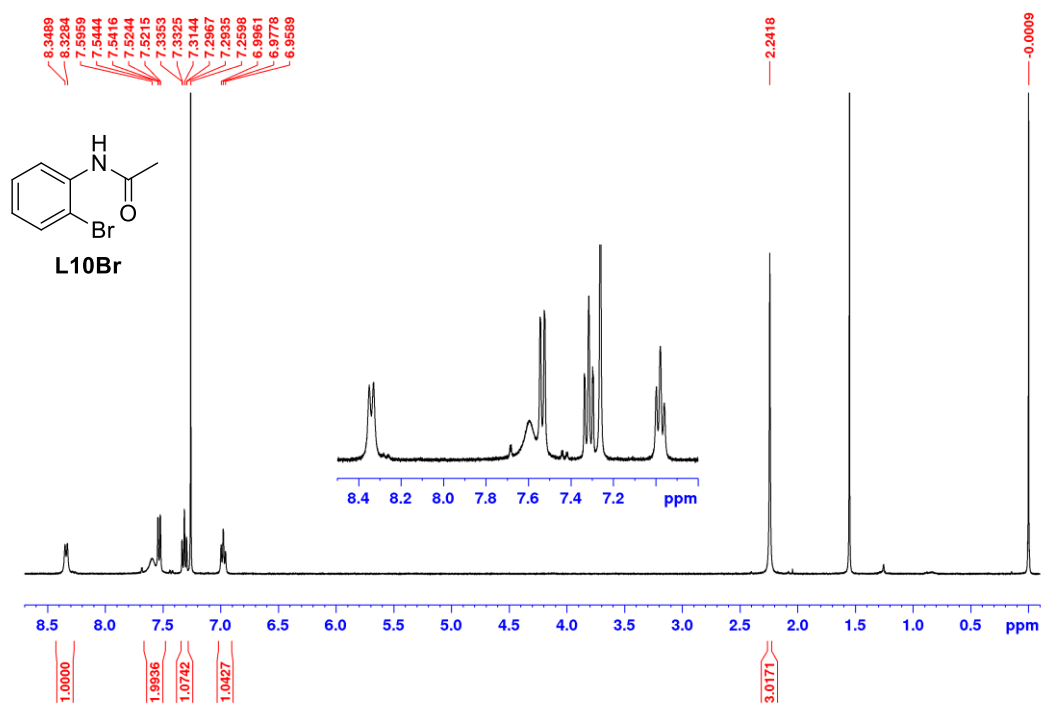
Slika D181. ^1H NMR spektar sirove reakcijske smjese NG reakcije **L9** (0,5 mmol) i $\text{TsOH}\times\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol) u CDCl_3 (400 MHz).

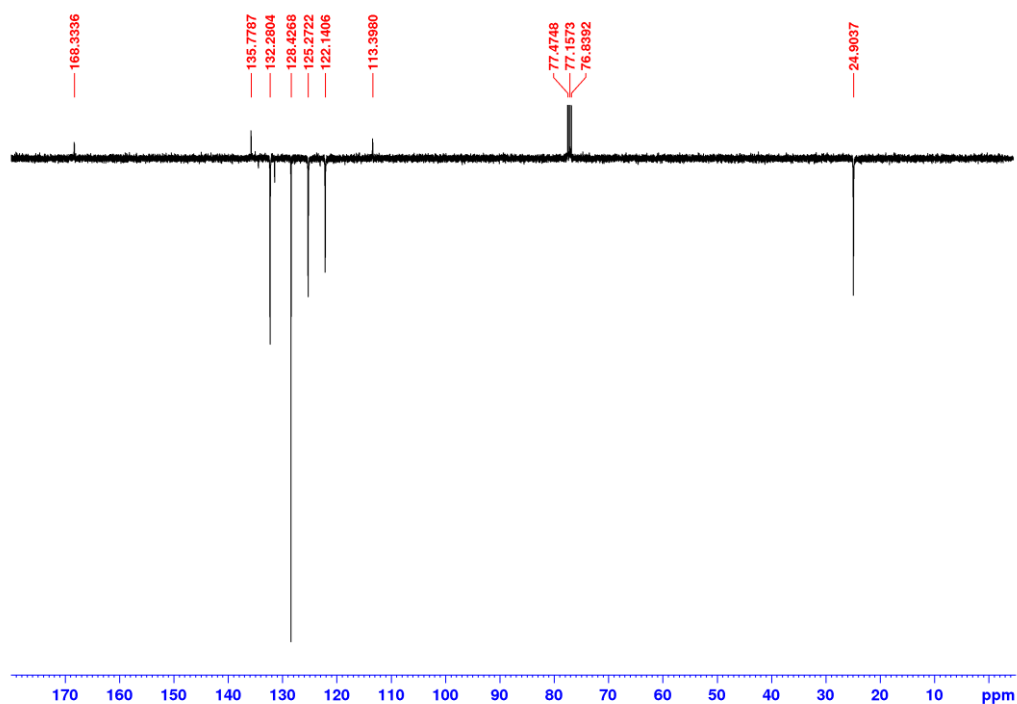
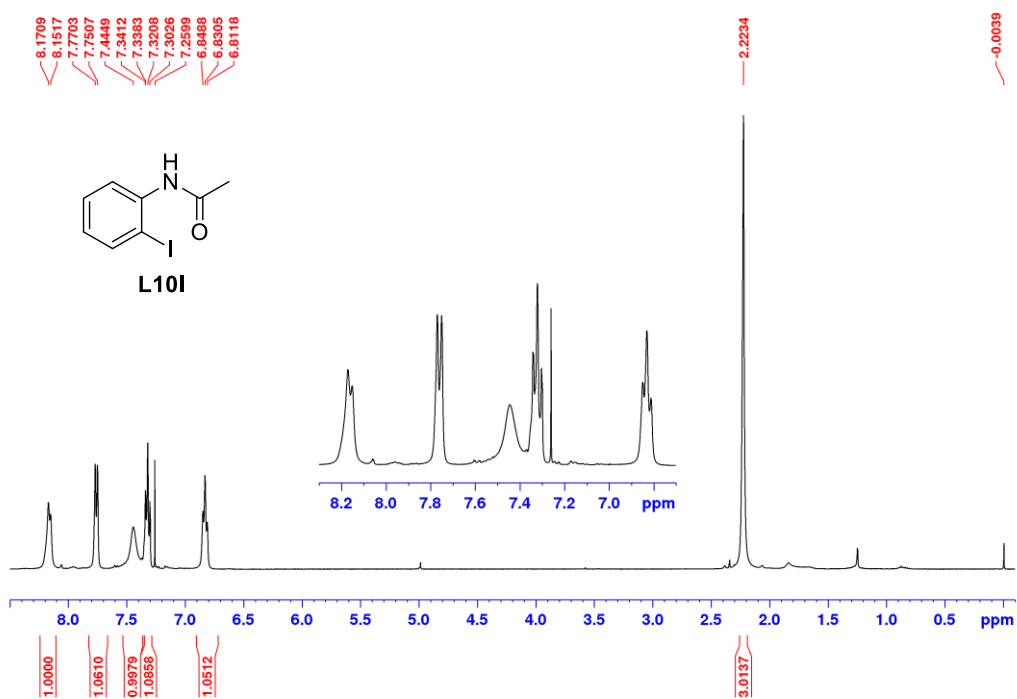


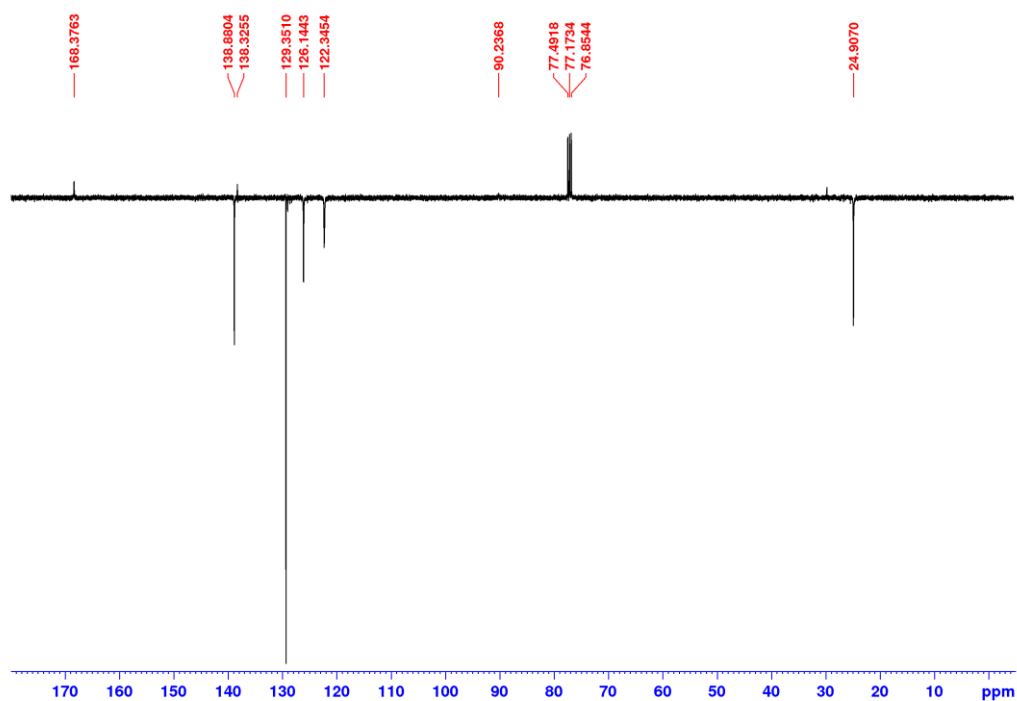
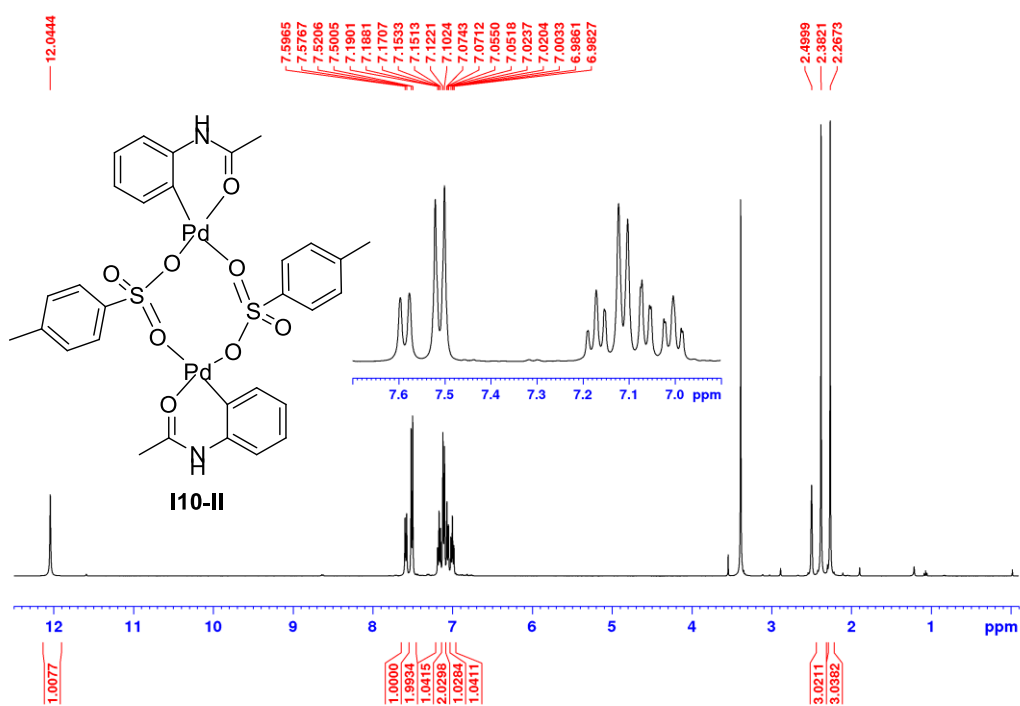
Slika D182. ^1H NMR spektar **I9-III** u CDCl_3 (400 MHz).

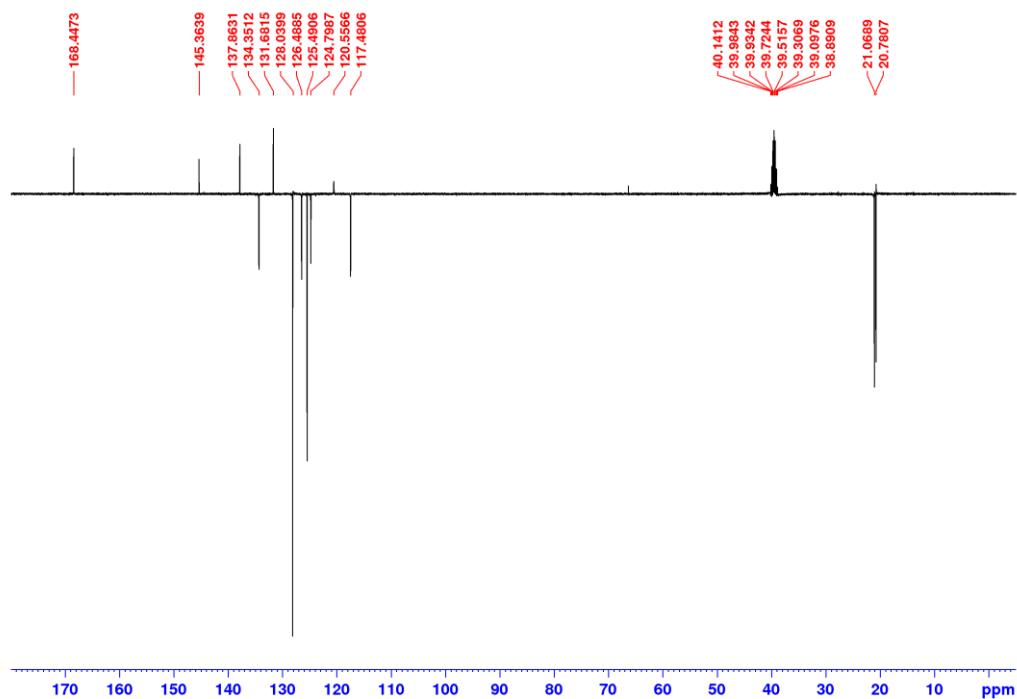
Slika D183. ^{13}C NMR spektar **I9-III** u CDCl_3 (101 MHz).Slika D184. ^1H NMR spektar **I9-V** u $\text{DMSO}-d_6$ (400 MHz).

Slika D185. ¹³C NMR spektar **I9-V** u DMSO-*d*₆ (101 MHz).Slika D186. ¹H NMR spektar **L10Cl** u CDCl₃ (400 MHz).

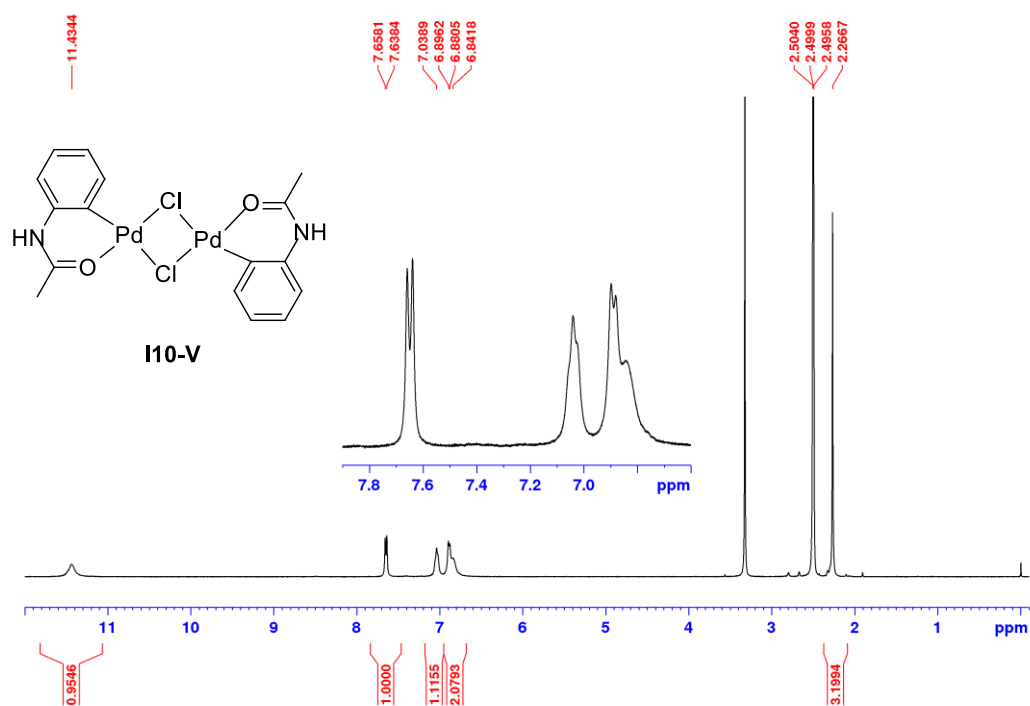
Slika D187. ^{13}C NMR spektar **L10Cl** u CDCl_3 (101 MHz).Slika D188. ^1H NMR spektar **L10Br** u CDCl_3 (400 MHz).

Slika D189. ¹³C NMR spektar L10Br u CDCl₃ (101 MHz).Slika D190. ¹H NMR spektar L10I u CDCl₃ (400 MHz).

Slika D191. ^{13}C NMR spektar **L10I** u CDCl_3 (101 MHz).Slika D192. ^1H NMR spektar **I10-II** u $\text{DMSO}-d_6$ (400 MHz).



Slika D193. ^{13}C NMR spektar **I10-II** u $\text{DMSO-}d_6$ (101 MHz).



Slika D194. ^1H NMR spektar **I10-V** u $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz).

§ 9. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Dajana Barišić
Datum rođenja: 18.05.1991.
E-mail: Dajana.Barisic@irb.hr

OBRAZOVANJE

2017-danas Sveučilišni doktorski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2014-2016 Sveučilišni diplomski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
magistra kemije, mag. chem., mentor: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
2010-2014 Sveučilišni preddiplomski studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
sveučilišna prvostupnica kemije, univ. bacc. chem.

ZAPOSLENJE

2017-danas asistent, Institut Ruđer Bošković, Zavod za fizičku kemiju, Laboratorij za sintezu i katalizu u čvrstom stanju

ZNANSTVENE AKTIVNOSTI

2017-danas 12 publikacija (citiranih u bazi Current Contents), 29 sažetaka sa skupova i dvije uredničke knjige (<https://www.bib.irb.hr/pregled/profil/34158#>)
2020-danas Istraživač na HRZZ projektu IP-2019-04-9951 „Mehanokemijska aktivacija i funkcionalizacija veze C–H potaknuta paladijem i usmjerena ligandom“. Voditelj projekta: dr. sc. Manda Ćurić
2017-2019 Istraživač na HRZZ projektu IP-2014-09-7984 „Zelena sinteza foto-osjetljivih organopaladijevih spojeva“. Voditelj projekta: dr. sc. Manda Ćurić
2020, 2021 Član organizacijskog odbora i glavna urednica Knjiga sažetaka Simpozija studenata doktorskih studija PMF-a

NASTAVNE AKTIVNOSTI

2018-2020 Praktikum fizikalne kemije 1 (asistent), Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2015-2016 Fizikalna kemija 1 (demonstrator), Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

POPULARIZACIJA ZNANOSTI

2011-danas preko 200 znanstvenih radionica i predavanja;
sudjelovanje na Otvorenim danima IRB-a, Festivalima znanosti, Noći
istraživača, Znanstvenom pikniku, Otvorenom danu PMF-a i sl.

NAGRADE

2017-danas Pet Godišnjih nagrada IRB-a za znanstvene radove objavljene u vrhunskim časopisima

2017 Nagrada za najbolje postersko priopćenje, konferencija Adriatic NMR, Mali Ston, Hrvatska

2016 Nagrada Kemijskog odsjeka za znanstveno-istraživački rad studenata, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2016 Rektorova nagrada za individualni znanstveni rad, mentor: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2013 Posebna Rektorova nagrada za područje prirodnih znanosti za sudjelovanje u aktivnostima u sklopu Otvorenog dana Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

2011 Posebna Rektorova nagrada za područje prirodnih znanosti za volonterski projekt Znanstvene čarolije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu (voditeljica projekta od 2013. do 2016.)

Popis znanstvenih publikacija:

1. J. G. Hernández, K. J. Ardila-Fierro, D. Barišić, H. Geneste, Multi-faceted reactivity of *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) under mechanochemical conditions: fluorination, fluorodemethylation, sulfonylation, and amidation reactions, *Beilstein J. Org. Chem.*, 18 (2022), 182-189.
2. D. Barišić, N. Cindro, N. Vidović, N. Bregović, V. Tomišić, Protonation and anion-binding properties of aromatic sulfonylurea derivatives, *RSC Adv.*, 11 (2021), 23992-24000.
3. A. Bjelopetrović, D. Barišić, Z. Duvnjak, I. Džajić, M. Juribašić Kulcsar, I. Halasz, M. Martinez, A. Budimir, D. Babić, M. Ćurić, A Detailed Kinetic-Mechanistic Investigation on the Palladium C–H Bond Activation in Azobenzenes and Their Monopalladated Derivatives, *Inorg. Chem.*, 59 (2020), 23; 17123-17133.
4. B. Karadeniz, D. Žilić, I. Huskić, L. S. Germann, A. M. Fidelli, S. Muratović, I. Lončarić, M. Etter, R. E. Dinnebier, D. Barišić, N. Cindro, T. Islamoglu, O. K. Farha, T. Friščić, K. Užarević, Controlling the Polymorphism and Topology Transformation in Porphyrinic Zirconium Metal–Organic Frameworks via Mechanochemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, 141 (2019), 49; 19214-19120.

5. D. Barišić, V. Tomišić, N. Bregović, Acid-Base Properties of Phosphoric and Acetic Acid in Aprotic Organic Solvents – a Complete Thermodynamic Characterisation, *Anal. Chim. Acta*, 1046 (2019), 77-92.
6. S. Lukin, M. Tireli, T. Stolar, D. Barišić, M. V. Blanco, M. di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, Isotope Labeling Reveals Fast Atomic and Molecular Exchange in Mechanochemical Milling Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 141 (2019), 3; 1212-1216.
7. D. Barišić, N. Cindro, M. Juribašić Kulcsár, M. Tireli, K. Užarević, N. Bregović, V. Tomišić, Protonation and anion binding properties of aromatic bis-urea derivatives – apprehending the proton transfer, *Chem. Eur. J.*, 25 (2019), 18; 4695-4706.
8. N. Cindro, J. Požar, D. Barišić, N. Bregović, K. Pičuljan, R. Tomaš, L. Frkanec, V. Tomišić, Neutral Glycoconjugated Amide-Based Calix[4]arenes: Complexation of Alkali Metal Cations in Water, *Org. Biomol. Chem.*, 16 (2018), 6; 904-912.
9. S. Lukin, M. Tireli, I. Lončarić, D. Barišić, P. Šket, D. Vrsaljko, M. di Michiel, J. Plavec, K. Užarević, I. Halasz, Mechanochemical carbon-carbon bond formation that proceeds via a cocrystal intermediate, *Chem. Commun.*, 54 (2018), 13216-13219.
10. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsar, M. Čurić, Mechanism of Mechanochemical C–H Bond Activation in an Azobenzene Substrate by Pd(II) Catalysts, *Chem. Eur. J.*, 24 (2018), 42; 10672-10682.
11. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, D. Barišić, M. di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, Solid-State Supramolecular Assembly of Salicylic Acid and 2-Pyridone, 3-Hydroxypyridine or 4-Pyridone, *Croat. Chem. Acta*, 90 (2017), 4; 707-710.
12. N. Bregović, N. Cindro, B. Bertoša, D. Barišić, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, Dehydroacetic acid derivatives bearing amide and urea moieties as effective anion receptors, *Chem. Eur. J.*, 23 (2017), 43; 10396-10406.

Uredničke knjige:

1. Book of Abstracts - PhD Student Symposium 2021., Barišić, Dajana (ur.). Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2021 (zbornik sažetaka).
2. Knjiga sažetaka - Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a 2020., S. Rončević, D. Barišić (ur.). Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2020 (zbornik sažetaka).

Sažetci sa skupova:

1. D. Barišić, I. Halasz, A. Bjelopetrović, D. Babić, M. Ćurić, Mechanistic study of mechanochemical regioselective halogenation of aromatic C–H bond with Pd^{II} catalysts, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog, Veli Lošinj, 2021. (postersko priopćenje)
2. A. Bjelopetrović, S. Lukin, D. Barišić, M. Pajić, M. Ćurić, Mechanistic insight into solid-state C–H bond activation in azobenzene by palladium(II) chloride, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog, Veli Lošinj, 2021. (postersko priopćenje)
3. M. Pajić, D. Barišić, A. Bjelopetrović, M. Juribašić Kulcsár, M. Ćurić, Solid-state Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions catalyzed by dimeric monopalladated azobenzenes, 27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog, Veli Lošinj, 2021. (postersko priopćenje)
4. N. Bregović, D. Barišić, N. Cindro, N. Vidović, K. Užarević, M. Tireli, F. Lešić, V. Tomišić, Receptors based on sulfonylurea and amide functional groups – newcomers and veterans in anion-coordination chemistry, Adriatic NMR Conference 2021, Primošten, 2021. (pozvano predavanje)
5. D. Barišić, D. Babić, I. Halasz, M. Ćurić, Solvent- and metal-free regioselective halogenation of electron rich azobenzene derivatives, Adriatic NMR Conference 2021, Primošten, 2021. (postersko priopćenje)
6. A. Budimir, D. Barišić, A. Bjelopetrović, D. Babić, M. Ćurić, Kinetics and mechanism of the C–H bond activation in azobenzenes and their monopalladated derivatives by Pd^{II}, Adriatic NMR conference 2021, Primošten, 2021. (pozvano predavanje)
7. D. Barišić, M. Ćurić, Palladium-mediated regioselective C–H bond halogenation of azobenzene substrates by mechanochemistry, Adriatic NMR Conference, Peroj, 2020. (predavanje)

8. D. Barišić, M. Juribašić Kulcsár, M. Čurić, Regioselektivno mehanokemijsko halogeniranje veze C–H u azobenzenu pomoću paladijevih(II) katalizatora, Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, 2020. (postersko priopćenje)
9. N. Cindro, D. Barišić, N. Bregović, K. Užarević, V. Tomišić, Synthesis and photochemical properties of an anion receptor containing azocarboxamide groups, 26. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera s međunarodnim sudjelovanjem i 4. Simpozij Vladimir Prelog, Šibenik, 2019. (postersko priopćenje)
10. A. Bjelopetrović, S. Lukin, D. Barišić, M. Juribašić Kulcsar, M. Čurić, Effect of Different Additives on the Rates of Mechanochemical C–H Bond Activation, Solid-State Science & Research Meeting, Zagreb, 2019. (postersko priopćenje)
11. D. Barišić, M. Juribašić Kulcsar, M. Čurić, Activation of C–H Bond in Benzo[*h*]quinoline with Various Pd^{II} Precursors, Solid-State Science & Research Meeting 2019, Zagreb, 2019. (postersko priopćenje)
12. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, V. Tomišić, Protonation and Anion Binding Properties of Urea Derivatives – Comprehending the Proton Transfer, III. Simpozij supramolekulske kemije, Zagreb, 2019. (predavanje)
13. N. Bregović, D. Barišić, N. Cindro, K. Užarević, V. Tomišić, Complex equilibrium systems in supramolecular chemistry – „A blessing or a curse?“, III. Simpozij supramolekulske kemije, Zagreb, 2019. (pozvano predavanje)
14. D. Barišić, A. Budimir, M. Čurić, M. Juribašić Kulcsar, Thermodynamics of complexes formation of dicyclopalladated 4-dimethylaminoazobenzene with nitrogen ligands in solution, 26. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Šibenik, 2019. (postersko priopćenje)
15. D. Barišić, A. Bjelopetrović, M. Juribašić Kulcsar, M. Čurić, Insight into the second cyclopalladation of monopalladated azobenzenes by ¹H NMR spectroscopy, Adriatic NMR Conference 2019, Mali Ston, 2019. (postersko priopćenje)
16. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsar, M. Čurić, X-Ray Identification and Characterization of Azobenzene Palladacycles Obtained by Solid-State C–H Bond Activation, 26th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, Poreč, 2018. (predavanje)
17. N. Cindro, J. Požar, D. Barišić, N. Bregović, K. Pičuljan, R. Tomaš, L. Frkanec, V. Tomišić, Synthesis and complexation properties of novel glycoconjugated calix[4]arenes, Adriatic NMR Conference 2018, Mali Ston, 2018. (pozvano predavanje)

18. D. Barišić, A. Budimir, M. Ćurić, M. Juribašić Kulcsar, Characterisation of Exchange of Solvent Ligands on Dicyclopalladated Azobenzenes in Solution, Adriatic NMR Conference 2018, Mali Ston, 2018. (postersko priopćenje)
19. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, D. Barišić, M. Juribašić Kulcsar, M. Ćurić, Mechanism of Solid-State C–H Bond Activation by Different Pd(II) Catalysts, XXVIII International Conference on Organometallic Chemistry, Italija, 2018. (postersko priopćenje)
20. A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsar, M. Ćurić, X-Ray Analysis of Intermediates and Products Involved in Solid-State C–H Bond Activation by Pd(II) Chloride Precursors, 26th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting, Poreč, 2018. (predavanje)
21. D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsar, J. Plavec, M. Ćurić, Cyclopalladation of 4,4'-disubstituted azobenzenes by palladium(II) acetate, Adriatic NMR Conference, Mali Ston, 2017. (postersko priopćenje)
22. N. Cindro, R. Tomaš, J. Požar, D. Barišić, N. Bregović, K. Pičuljan, L. Frkanec, V. Tomišić, Synthesis and complexation properties of calix[4]arene glycoconjugates, 25. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera s međunarodnim sudjelovanjem i 3. Simpozij Vladimir Prelog, Poreč, 2017. (postersko priopćenje)
23. N. Bregović, D. Barišić, N. Cindro, M. Juribašić Kulcsar, V. Tomišić, Protonation and anion complexation equilibria of aromatic urea derivatives in solution, European Winter School of Physical Organic Chemistry, Bressanone, Italija, 2017. (postersko priopćenje)
24. N. Bregović, D. Barišić, V. Tomišić, NMR Spectroscopic Characterization of Acid-base Equilibria in Aprotic Organic Solvents, Adriatic NMR Conference 2017, Mali Ston, 2017. (predavanje)
25. A. Bjelopetrović, D. Barišić, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, M. Juribašić Kulcsar, M. Ćurić, Mechanosynthesis of 4,4'-bis(*N,N*-dimethylamino)-azobenzene and its dicyclopalladated complex, Solid-State Science & Research 2017, Zagreb, 2017. (postersko priopćenje)
26. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, Sinteza i kompleksacijska svojstva aromatskih diurea, 2. Simpozij studenata kemičara, Zagreb, 2015. (predavanje)
27. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, Complexation properties of aromatic diureas, Pharma NMR Conference: Application of NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Industry, Crveni otok, Rovinj, 2015. (postersko priopćenje)

-
28. N. Bregović, D. Barišić, V. Tomišić, Protonation and homoconjugation equilibria in aprotic organic solvents, 13th International Congress of Young Chemists, Varšava, Poljska, 2015. (predavanje)
29. D. Barišić, N. Cindro, N. Bregović, L. Frkanec, K. Užarević, V. Tomišić, Synthesis and complexation properties of aromatic diureas and phenantroline ditopic receptor, 24. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, 2015. (postersko priopćenje)