

Heckova reakcija

Žepić, Ines

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:217:523087>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Ines Žepić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

HECKOVA REAKCIJA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Neposredni voditelj rada: dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2017.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

3. kolovoza 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2017.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	1
§ 1. UVOD.....	2
1.1. Kratki povijesni pregled.....	2
1.2. Kemija prijelaznih metala i utjecaj na razvoj organske sinteze.....	4
§ 2. HECKOVA REAKCIJA.....	6
2.1. Obilježja Heckove reakcije.....	6
2.1.1. <i>Supstrati</i>	6
2.1.2. <i>Reakcijski uvjeti</i>	9
2.1.3. <i>Katalizatori</i>	10
2.1.4. <i>Ciklički paladijevi kompleksi kao katalizatori</i>	13
2.2. Reakcijski mehanizam.....	14
2.2.1. <i>Preaktivacijski korak</i>	16
2.2.2. <i>Oksidativna adicija</i>	17
2.2.3. <i>Karbometalacija i migracijsko uvođenje ČEGA?</i>	17
2.2.4. <i>β-hidridna eliminacija</i>	18
2.2.5. <i>Regeneriranje paladijevog katalizatora</i>	20
2.3. Regioselektivnost Heckove reakcije.....	20
2.3.1. <i>Intermolekulske reakcije</i>	20
2.3.2. <i>Intramolekulske reakcije</i>	22
2.4. Enantioselektivnost Heckove reakcije.....	23
2.5. Neki primjeri intramolekulske Heckove reakcije.....	24
2.5.1. <i>Primjena u sintezi Taxola</i>	25
2.5.2. <i>Kaskadne Heckove reakcije</i>	27
2.6. Zaključak.....	28
2.7. Popis kratica.....	30
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXXI

§ Sažetak

Otkriće Heckove reakcije imalo je značajan utjecaj na razvoj organometalne kemije i suvremene organske sinteze. Za razliku od klasičnih reakcija dobivanja ugljik-ugljik veze, poput aldolne, Claisenove ili Mannichove, kataliza prijelaznim metalima omogućava unakrsno sprezanje velikog broja različitih supstrata, odnosno jedinstvenu transformaciju koja je bila nezamisliva primjenom tradicionalnih sintetskih metoda. Pored toga, reakcije katalizirane prijelaznim metalom nisu ograničene u pogledu reakcijskih uvjeta.

Od prve verzije, koju su izveli Heck i Mizoroki, konstantno se radilo na nadograđivanju ove reakcije uvođenjem različitih supstrata i katalizatora, osobito za industrijsku primjenu, te promjenom reakcijskih uvjeta čijom se modifikacijom ponekad dobiju zapanjujući rezultati, naročito u pogledu stereo- i regioselektivnosti. Tako su poznate različite verzije intramolekulskih Heckovih reakcija, s posebnim naglaskom na intramolekulske kaskadne reakcije koje jednostavnim procedurom pružaju mogućnost sinteze vrlo složenih molekula poput vitamina D.

Heckovom reakcijom moguće je prirediti niz raznovrsnih spojeva, od najjednostavnijih supstituiranih alkena do izrazito kompleksnih prirodnih spojeva, pa ova reakcija ima široku primjenu, posebice u farmaceutskoj industriji. Jedan takav primjer je i sinteza Taxola, poznatog antitumorskog agensa, gdje ključnu ulogu u jednom od koraka ima intramolekulska verzija ove reakcije.

§ 1. UVOD

1.1. Kratki povijesni pregled

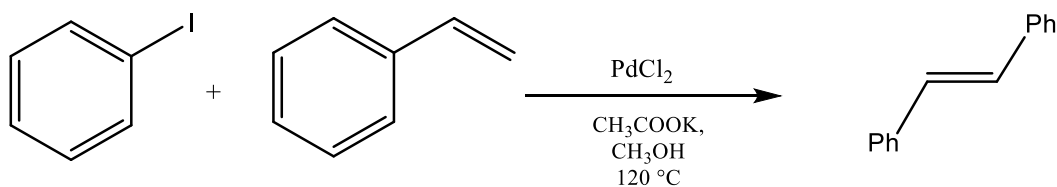
Početak sedamdesetih godina prošloga stoljeća, dvojica znanstvenika Richard F. Heck i Tsutomu Mizoroki (slika 1) otkrili su, neovisno jedan o drugome, paladijem kataliziranu reakciju sprežavanja alkena s aril-jodidima, koja je njima u čast dobila ime Mizoroki – Heckova reakcija.¹ Otkriće takve reakcije omogućilo je velik broj raznovrsnih sintetskih strategija te je do danas učinilo nezaobilaznom u organskim sintezama.

Heck se intenzivno bavio proučavanjem kemije prijelaznih metala o kojoj se u njegovo vrijeme nije znalo baš mnogo. Radio je na reakcijama alkiliranja, ariliranja te karboksialkiliranja alkena. Poseban interes usmjerio je na reakcije ariliranja čiji je razvoj povezan s današnjim poimanjem Heckove reakcije. Prilikom ariliranja alkena koristio je soli prijelaznih metala (Ru, Rh, Pd), točnije kloride prijelaznih metala kao što su litijev tetrakloropaladat(II) te litijev trikloropaladat(IV), zbog njihove lake dostupnosti i dobre topljivosti u reakcijskom mediju. Takve soli u reakciji s alkenima te arilnim derivatima žive, olova ili kositra daju različito supstituirane alkene. Alkilirajuće i arilirajuće agense (organoživini, organokositrovi i organoolovni spojevi) priređivao je reakcijama izmjene iz manje reaktivnih organometalnih spojeva. Osim što su reaktivniji, tako pripremljeni organometalni spojevi mogu se koristiti i u polarnim organskim otapalima. Ovakav Heckov pristup imao je određene nedostatke kao na primjer skupoća soli prijelaznih metala te izrazita toksičnost organoživinih i organoolovnih spojeva.²

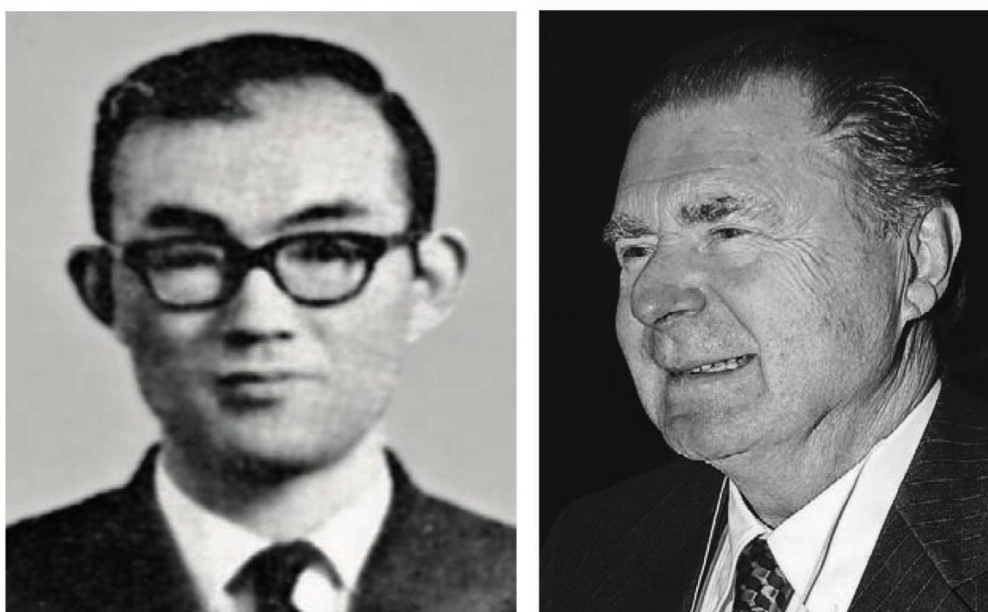
U daljnjem radu Heck se fokusirao na dobivanje supstituiranih alken-arilnih organoživinih spojeva (alken-aril–merkurata) isključivo pomoću paladijevih soli, konkretno paladijeva(II) acetata, kako bi izbjegao određene nedostatke uočene kod uporabe paladijevih halogenida, kao što su primjerice *cis-trans* izomerizacija produkata te stehiometrijska količina soli potrebna za uspješnu reakciju.^{3,4}

Navedene probleme riješio je Mizoroki sa suradnicima 1971. godine koji je umjesto izrazito toksičnih organoživinih spojeva kao arilirajuće agense upotrebljavao aril-halogenide, točnije aril-jodide u reakciji s različitim alkenima: etenom, stirenom, propenom te metil-akrilatom uz katalitičku količinu paladijeva(II) klorida. Također, dodatak kalijevog acetata (baze) poslužio je za neutralizaciju nastalog halogenovodika pri čemu su produkti dobiveni uz vrlo visoko

iskorištenje (shema 1). Reakcije je provodio u autoklavu pri temperaturi od 120 do 125 °C, a za kvantitativnu analizu korištena je plinska kromatografija.⁴

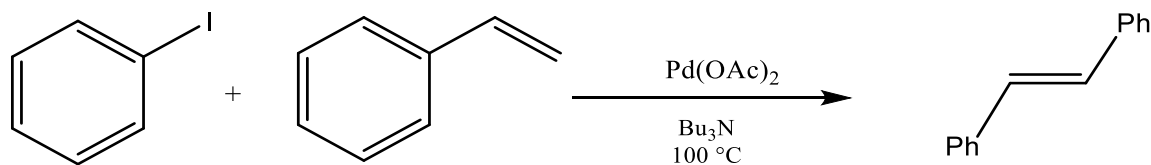


Shema 1: Primjer reakcije koju je izveo Mizoroki sa suradnicima.



Slika 1: Tsutomu Mizoroki (lijevo) i Richard F. Heck (desno).⁵

Gotovo istovremeno, slične pokuse provodio je i Heck koristeći različite aril-halogenide i alkene (stiren, metil-akrilat, supstituirane propene). Heck je uspio unaprijediti reakcijske uvjete (reakciju je provodio u tikvici s povratnim hladilom u vodenoj kupelji pri 100°C) koristeći kao bazu sterički ometan *n*-tributilamin umjesto kalijevog acetata, a za izvođenje reakcije nije bilo potrebno korištenje otapala (shema 2).⁶



Shema 2: Originalna verzija Heckove reakcije uz poboljšane reakcijske uvjete.

Originalna verzija Mizoroki – Heckove reakcije odnosila se isključivo na reakcije različitih aril-halogenida s alkenima. Budući da je reakcija u početku imala zanimljiv sintetski potencijal, s vremenom su se i brojni drugi supstrati pokazali dovoljno dobrima za sudjelovanje u reakcijama ovog tipa. Modifikacija reakcijskih uvjeta i upotreba različitih supstrata ukazala je na pravu sintetsku moć Mizoroki – Heckove reakcije. Za razvoj reakcija unakrsnog ugljik-ugljik sprezanja kataliziranih paladijem, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi i Akira Suzuki podijelili su Nobelovu nagradu⁷ za kemiju 2010. godine.

1.2. Kemija prijelaznih metala i utjecaj na razvoj organske sinteze

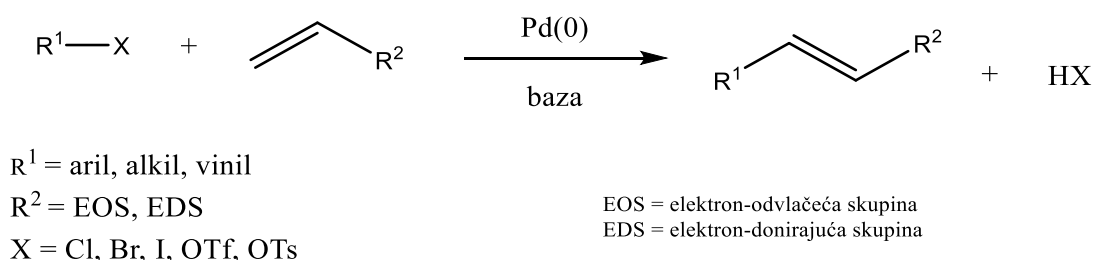
Proučavanje kemije prijelaznih metala posljednjih 50 godina u fokusu je istraživanja mnogih kemičara što je nedvojbeno uzrokovalo svojevrsnu revoluciju u sintetskom pristupu u suvremenoj organskoj kemiji. Prijelazni elementi imaju nepopunjene ili djelomično popunjene *d* orbitale koje im pružaju mogućnost interakcije s različitim funkcijskim skupinama, što dovodi do nastanka raznovrsnih kompleksnih spojeva. Reagensi i kompleksi koji sadrže prijelazne metale vrlo su važni u suvremenoj organskoj sintezi jer omogućavaju provedbu na prvi pogled neizvedivih reakcija aktivirajući organske supstrate. Mehanistički dosta drugačija od tradicionalnih sintetskih organskih tehnika, organometalna kemija bazirana na prijelaznim metalima podigla je mogućnosti organske sinteze na novu razinu, omogućivši unakrsnim sprežanjem različitih supstrata nastajanje veza ugljik-ugljik, ugljik-dušik, ugljik-kisik, ugljik-sumpor. Jedan od izvanrednih primjera važnosti kemije prijelaznih metala u organskoj sintezi je i paladijem katalizirana Heckova reakcija čije će najvažnije značajke i doprinos biti predstavljene kroz ovaj rad. Pored Heckove reakcije, postoje još i razne mehanistički slične reakcije poput Suzukijevog, Negishijevog, Stilleovog te Kumadinog sprežanja koje uključuju nastanak nove ugljik-ugljik veze, a glavna karakteristika im je kataliza pomoću nekog prijelaznog metala. Mnoge su prednosti organometalne katalize od kojih svakako vrijedi

istaknuti visoku selektivnost te dobivanje čistih produkata uz visoki prinos. Upotrebom različitih prijelaznih metala, ali i supstrata, moguće je pripraviti širok spektar spojeva, ne samo od akademskog interesa, već i od industrijskog značaja, a posebice farmaceutskog. Zbog važne primjene opisanih reakcija kataliziranih prijelaznim metalom, ovo područje istraživanja sve do danas nije iscrpljeno. Još se uvijek pokušavaju maksimalno poboljšati reakcijski uvjeti tako da reakcije budu učinkovitije, isplativije, selektivnije te da budu ekološki prihvatljivije.

§ 2. HECKOVA REAKCIJA

2.1. Obilježja Heckove reakcije

Heckova reakcija može se definirati kao paladijem(0) katalizirano unakrsno ugljik-ugljik sprežanje alkil-, aril- ili vinil-halogenida s alkenom u prisutnosti baze, pri čemu kao produkt nastaje novosupstituirani alken *trans* konfiguracije (shema 3). Ova reakcija odlikuje se efikasnošću i sintetski je vrlo korisna jer omogućava posebnu vrstu transformacije koja je bila nezamisliva primjenom tradicionalnijih sintetskih tehnika. Heckovom je reakcijom moguće na jednostavan i elegantan način prirediti niz različitih vrsta spojeva poput supstituiranih alkena, diena, polimernih spojeva s primjenom u farmaceutskoj industriji, ali i drugim važnim industrijama.^{1, 8-9}



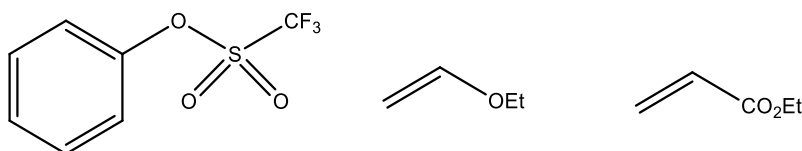
Shema 3: Općeniti prikaz Heckove reakcije.

2.1.1. Supstrati

Supstrati u Heckovoj reakciji mogu biti različiti spojevi koji sadrže dobre izlazne skupine poput primjerice aril- ili alkil-halogenida, tosilata, sulfonata ili triflata koji nemaju β-vodikovih atoma na *sp*³ hibridiziranom ugljikovom atomu.

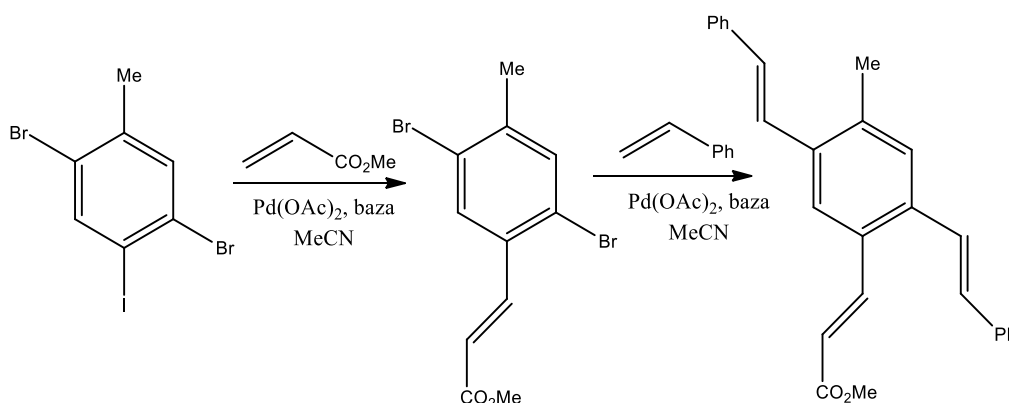
Reaktivnost alkena u velikoj je mjeri uvjetovana steričkim faktorima¹⁰ pa tako alkeni koji sudjeluju u Heckovoj reakciji mogu biti monosupstituirani ili disupstituirani koji su ujedno i reaktivniji u usporedbi s ostalim višesupstituiranim alkenima. Dodatno, mogu biti bogati ili siromašni elektronima, ali i neutralni.⁸ Trisupstituirani alkeni sudjeluju isključivo u intramolekulskim Heckovim reakcijama¹⁰ o čemu će biti riječi u daljnjim poglavljima. Također,

poznate su i reakcije u kojima sudjeluju tetrasupstituirani alkeni, ali takvi su primjeri vrlo rijetki.¹ Heckovu reakciju moguće je provesti sa supstratima koji sadrže različite funkcijske skupine koje su ili elektron-odvlačeće (EOS) i elektron-donirajuće (EDS) karaktera, pri čemu mogu biti vezane na oba supstrata uključena u ovu reakciju (slika 2).⁸



Slika 2: Elektron-odvlačeće i elektron-donirajuće skupine na uobičajenim supstratima za Heckovu reakciju.

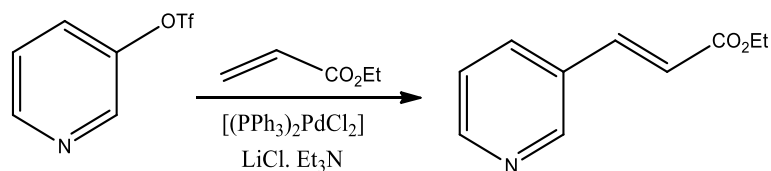
Reaktivnost alkil- i aril-halogenida uvjetovana je strukturom halogenida i opada u nizu $I > Br \gg Cl$. S obzirom na to da se reaktivnost organskih halogenida tako značajno razlikuje, Heckova reakcija može se regioselektivno dogoditi samo na reaktivnijem centru (shema 4).¹⁰



Shema 4: Razlika u reaktivnosti aril-halogenida uvjetuje mjesto odvijanja Heckove reakcije.

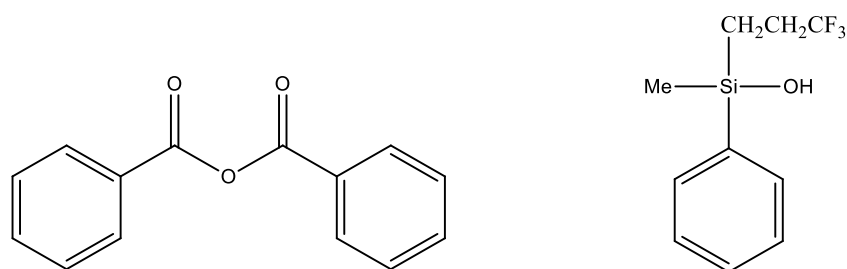
Prilikom korištenja triflatnih supstrata (shema 5) može se dogoditi da umjesto disocijacije liganda s metala, nužne za koordinaciju alkena u koraku karbometalacije (poglavlje 2.2, shema 9), disocira triflatni anion te se arilni kation koordinira paladijem. Posljedično, jedno koordinacijsko mjesto paladija je prazno, a kompleks paladija dobiva pozitivan naboj što znači da će bolje reagirati s onim alkenima koji su bogati elektronima. Ipak, moguće su reakcije triflata s alkenima koji su osiromašeni elektronima, ali uz dodatak LiCl jer kloridni anion može zamijeniti disocirani triflat. Time se omogućava disocijacija liganda i postiže prazno

koordinacijsko mjesto za nadolazeći alken. Kao izlazne skupine na arilnom supstratu mogu poslužiti i diazonijeve soli. Iako nestabilne, dosta su reaktivne i u nekim slučajevima daju bolju selektivnost.¹⁰



Shema 5: Primjer arilnog triflata kao supstrata u Heckovoj reakciji.

Kako bi se smanjila količina nusprodukata i otpada, sve se češće pribjegava korištenju alternativnih supstrata u Heckovoj reakciji. Pokazalo se da dobar supstrat u Heckovoj reakciji može biti i anhidrid benzojeve kiseline u ulozi arilirajućeg agensa zbog toga što su nusprodukti u takvim reakcijama ugljikov(II) oksid koji se vrlo lako sagorijevanjem može prevesti u ugljikov(IV) oksid, te benzojeva kiselina koju je moguće jednostavno reciklirati nazad do anhidrida (slika 3).¹¹ Hidroksidna skupina u arilnim silanolima uzrokuje aktivaciju ugljik-silicij veze, pa takva vrsta spojeva zbog svoje jedinstvene reaktivnosti mogu također biti zadovoljavajući supstrati za Heckovu reakciju. Primjena aril-silanola uz katalitičku količinu paladijeva(II) acetata te dodatak bakrova(II) acetata ili srebrove(I) soli daje supstituirane alkene i biarile uz dobre prinose.¹² U te svrhe se, osim navedenih spojeva, upotrebljavaju i aril-stanani, arildimetiltelurijevi jodidi te organoolovni i organoantimonovi spojevi.¹



Slika 3: Alternativni supstrati u Heckovoj reakciji: a) anhidrid benzojeve kiseline i b) aril-silanolni derivat.

2.1.2. Reakcijski uvjeti

Uobičajeni reakcijski uvjeti Heckove reakcije podrazumijevaju prisutnost fosfinskih liganada (PPh_3 ili $\text{P}(o\text{-Tol})_3$), baze i paladijevog spoja kao katalizatora uz neko polarno otapalo. Postoji i bezligandni pristup, u literaturi poznat pod nazivom „Jeffreyevi uvjeti“, koji će biti predstavljen u idućem odlomku.

U Heckovoj reakciji najčešće se upotrebljavaju polarna otapala poput dimetilformamida (DMF) ili *N*-metil-2-pirolidona (NMP). Otapala trebaju biti takva da omogućavaju što bolji kontakt između komponenata, bez obzira radi li se o homogenoj ili heterogenoj katalizi. U tablici 1 navedena su uobičajena otapala za Heckovu reakciju, kao i pripadajući reakcijski uvjeti.

Za reakciju je također nužna i baza, koja ne mora biti osobito jaka, tek toliko da osigura bazične uvjete u reakcijskoj smjesi. Pogodne baze za Heckovu reakciju stoga su Et_3N , NaOAc ili vodena otopina Na_2CO_3 . Uloga baze u Heckovoj reakciji bit će objašnjena prilikom osvrta na reakcijski mehanizam u idućem odlomku.

Heckova reakcija se inače provodi pri povišenoj temperaturi, a temperaturni raspon kreće se od 80 do 140 °C. Trajanje reakcije je relativno dugo, od 8 do 72 sata. U novije vrijeme ostvaren je napredak u području poboljšanja reakcijskih uvjeta pa su poznate izvedbe Heckove reakcije uz mikrovalno zračenje umjesto klasičnog zagrijavanja, primjenu ultrazvuka pa čak i micelarnih otopina.^{1,8}

Tablica 1. Najčešći reakcijski uvjeti Heckove reakcije.

Otapalo:	Ostali reakcijski uvjeti:
DMF	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N, PPh ₃
DMA, NMP	baza, ciklički paladijev kompleks
MeOH, EtOH	Pd/C, 60 °C, 12 h
THF	Pd(dba) ₂ , BINAP, K ₂ CO ₃
toluen, <i>m</i> -ksilen, anisol	Pd(OAc) ₂ , BINAP, K ₂ CO ₃
bez otapala (alken kao otapalo)	Pd(OAc) ₂ , TBAB, K ₂ CO ₃
taljive soli	[Pd(PPh ₃)Cl ₂], TBAB, K ₂ CO ₃ , 100 °C, 6-43 h
H ₂ O	Pd(OAc) ₂ , TPPTS, K ₂ CO ₃

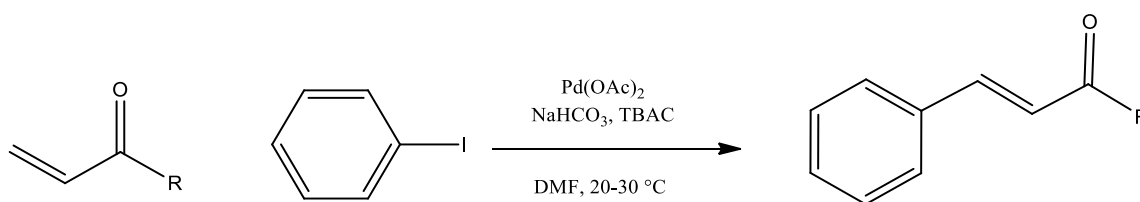
2.1.3. Katalizatori

Kao što je prethodno navedeno, Heckova reakcija kao i mnoge druge sintetski korisne reakcije katalizirana je paladijem. Paladij se često upotrebljava u katalizi jer omogućava uvođenje najrazličitijih funkcijskih skupina uz odličnu selektivnost. Kemijom paladija dominiraju 2 oksidacijska stanja: +2 (više) i 0 (niže). Kompleksi paladija koji zadovoljavaju takozvano 18-elektronsko pravilo vrlo su inertni zbog stabilne konfiguracije središnjeg atoma paladija koji ima 18 elektrona u vanjskim valentnim ljuskama, a takva konfiguracija postignuta je kombinacijom već postojećih valentnih elektrona metala i donorskih elektrona liganda popunjavajući jednu *s*, tri *p* i pet *d* orbitala s po 2 elektrona. Katalizator, dakle, mora biti stabilan, ali treba postojati mogućnost njegove aktivacije u otopini kako bi mogao reagirati sa

supstratom.⁸ Osim katalitičke učinkovitosti, pogodan katalizator mora imati mogućnost regeneracije i ne smije biti ekološki neprihvatljiv.

Razlikujemo homogenu i heterogenu katalizu, ovisno o tome jesu li reakcijska smjesa i katalizator u istoj fazi ili nisu. Ako su reakcijska smjesa i katalizator u istoj fazi, to znači da ne postoji vidljiva granica među njima i tada govorimo o homogenoj katalizi. Nasuprot tome, kod heterogene katalize reakcijska smjesa i katalizator su u različitim fazama, a metal se često nalazi na nekom čvrstom nosaču. Heckova reakcija može biti i homogeno, ali i heterogeno katalizirana. Budući da homogeno katalizirana Heckova reakcija nije primjenjiva u industriji zbog gubitka katalizatora, problema sa zagađenjem i izolacijom produkata ali i zbog ograničene primjene na aril-bromide i jodide, u industrijske svrhe koristi se uglavnom heterogenizirana homokataliza. U toj vrsti katalize metalni kompleksi homogenih katalizatora heterogeniziraju se pomoću silicijevih ili polimernih nosača, upotrebom dvofaznih katalizatora te neionskih otapala. Najviše korišteni katalitički sustavi mogu se podijeliti na katalizatore na nosačima i bezligandne katalitičke sustave.¹

Unatoč svojoj stabilnosti, terciarni fosfinski ligandi korišteni u tradicionalnoj Heckovoj reakciji imaju i brojne negativne strane kao što su toksičnost, nemogućnost recikliranja, skupoća, te problemi pri izolaciji produkata. Takvi nedostaci doveli su do razvoja bezligandnih katalitičkih sustava (shema 6). Pokazalo se da prisutnost liganada nije nužna za odvijanje katalitičkog ciklusa⁹ te ovaj pristup može imati prednost u sterički ometanim sustavima. Primjer jednog bezligandnog katalitičkog sustava uključuje upotrebu kvaternih amonijevih soli kao *phase-transfer* katalizatora i netopljivih baza poput NaHCO_3 , što uzrokuje dovoljno ubrzanje reakcije omogućivši njeno odvijanje pri znatno nižim temperaturama („Jeffreyevi uvjeti“). Poboljšanje brzine reakcije može se objasniti stabilizacijom kompleksa paladija koordinacijom s halogenidnim ionima koji potječu od arilirajućeg agensa (poglavlje 2.2, shema 9), stoga je manje vjerojatno da će se katalizator raspasti pri uvjetima Heckove reakcije.¹³

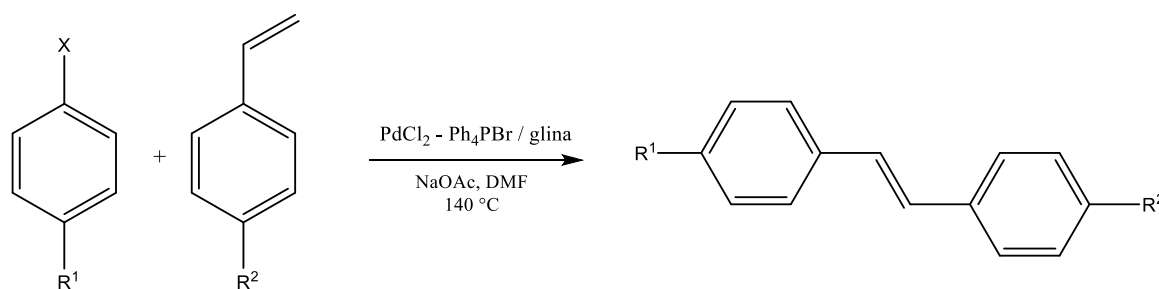


R = OMe, Me, H

Ar = *m*-MeC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄

Shema 6: “Jeffreyevi uvjeti” - primjer bezligandnog katalitičkog sustava.

U kontekstu heterogene katalize treba se osvrnuti na sustave katalizatora na različitim nosačima. Ulogu nosača imaju različiti spojevi, od kojih su najviše proučavani metalni oksidi, gline, zeoliti, pa čak i polimerne molekule. Iz skupine metalnih oksida, kao nosači najčešće se koriste različiti spojevi nastali iz kemijski modificirane silike. Ugradnjom [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂] na kuglice silike¹, dobiva se efikasan katalitički sustav čije su glavne prednosti mogućnost recikliranja, stabilnost na zraku te uporaba uz polarnije supstrate. Interkaliranje olovovog(II) klorida i tetrafenilfosfonijevog bromida u glinu (shema 7) izvrsna je metoda za katalizu Heckovih reakcija u kojima sudjeluju aril-bromidi ili jodidi i supstituirani stiren dajući produkte uz odlične prinose od 80 do 99 % i značajno ubrzanje reakcije, što je izvanredan napredak u usporedbi s odgovarajućom homokataliziranom reakcijom. Lakoća korištenja i rukovanja, kao i mogućnost ponovne upotrebe bez značajnog gubitka katalitičke aktivnosti prednosti su ovog načina katalize Heckove reakcije.¹



R¹ = H, CHO

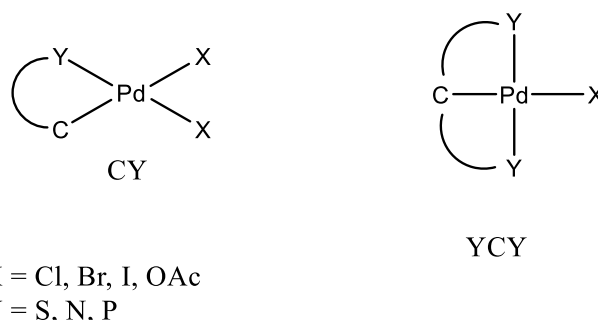
R² = H, Cl, Me, MeO

X = Br, I

Shema 7: Upotreba gline u heterogenoj katalizi Heckove reakcije.

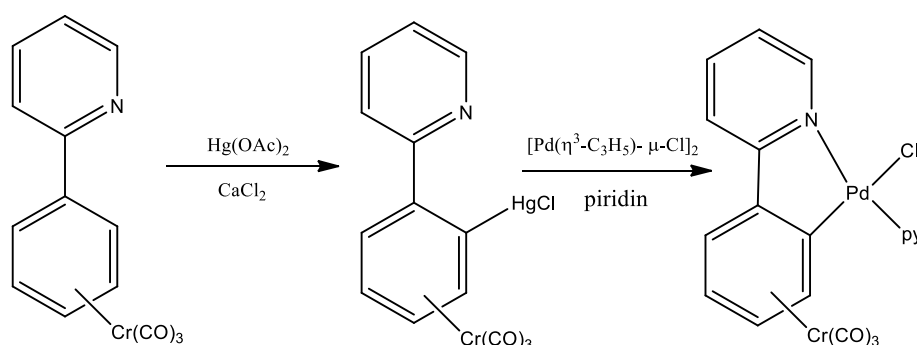
2.1.4. Ciklički paladijevi kompleksi kao katalizatori

U cikličke paladijeve sustave ubrajamo kompleksne spojeve Pd(II) u kojima je barem jedna metal-ugljik veza stabilizirana najmanje jednim donorskim atomom. Takvi sustavi su katalitički vrlo efikasni te su našli svoju primjenu u brojnim reakcijama nastanka ugljik-ugljik te ugljik-heteroatom veze. Uobičajena je podjela cikličkih paladijevih sustava na 4-elektronske donore (CY) i 6-elektronske donore (YCY) (slika 4).¹⁴



Slika 4: Općenita podjela cikličkih paladijevih kompleksa.

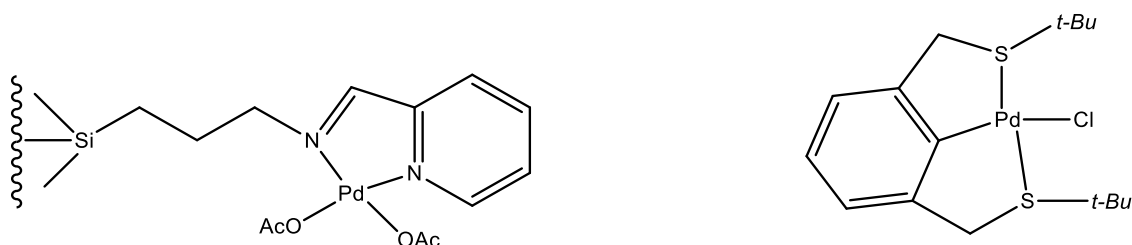
Mnogi su načini priređivanja cikličkih paladijevih sustava, a bit će naveden jedan od njih koji uključuje *o*-merkuriranje η^6 arenskih trikarbonilnih kromovih spojeva, nakon čega slijedi transmetalacija pomoću paladijevih(II) soli (shema 8).¹⁴



Shema 8: Jedan od načina sinteze cikličkih paladijevih kompleksa.

Variranjem veličine metalocikličkog prstena, prirode ugljikovog atoma (aromatski, vinilni ili alifatski), vrstom donorske skupine (-S, -P, -N, -O) i prirode liganda, moguće je modulirati sterička i elektronska svojstva sustava. Isto tako, ovi se spojevi odlikuju termičkom stabilnošću,

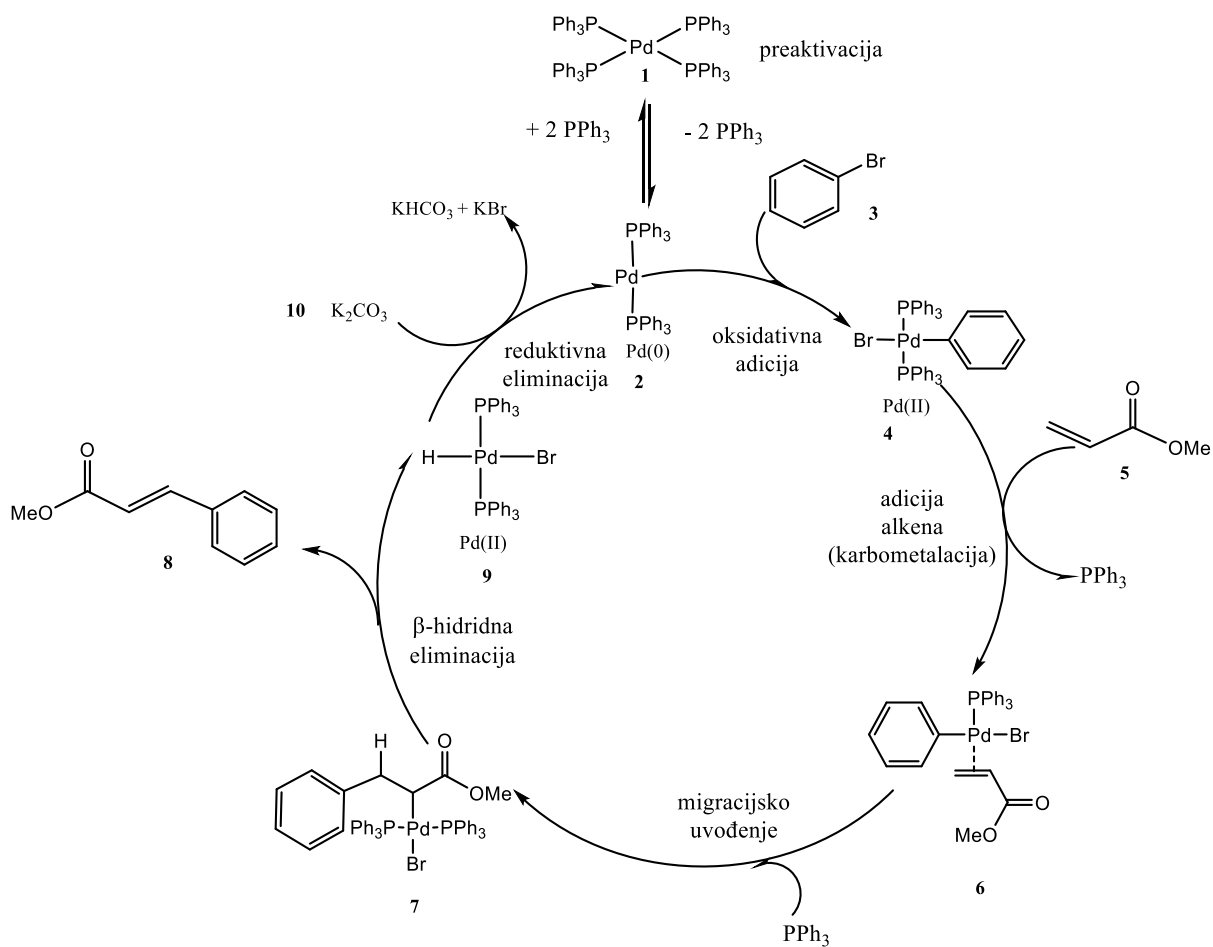
otpornošću na vlagu, mogućnosti regeneracije i izrazitom katalitičkom učinkovitošću (visoke vrijednosti obrtnih brojeva) što se posebno očituje kod sumporovih analoga. Zbog navedenih svojstava, ciklički paladijevi kompleksi pokazali su se dobrim katalizatorima, kako za homogenu, tako i za heterogenu katalizu (slika 5).¹⁴



Slika 5: Strukturne formule cikličkih paladijevih kompleksa – heterogenih (lijevo) i homogenih (desno) katalizatora.

2.2. Reakcijski mehanizam

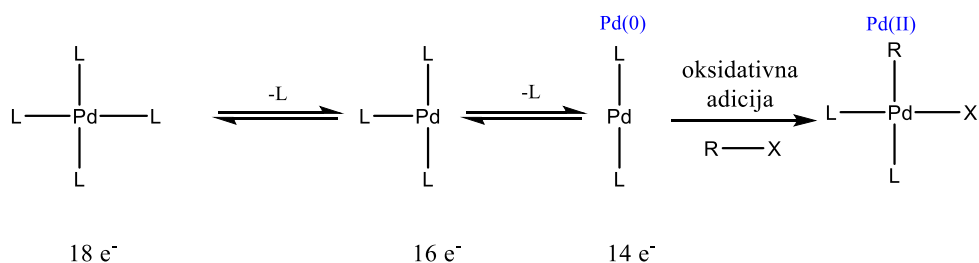
Mehanizam Heckove reakcije katalitički je ciklus koji još uvijek nije u potpunosti razjašnjen¹, te je u pojednostavljenom obliku prikazan na shemi 9. Budući da je gotovo nemoguće konstruirati jednu shemu koja obuhvaća sve značajke Heckove reakcije, ovaj prikaz predstavlja aproksimaciju cjelovitog reakcijskog mehanizma, drugim riječima, samo najvažnije korake Heckove reakcije. Najopćenitije, mehanizam se sastoji od 5 koraka: preaktivacijskog koraka, oksidativne adicije, karbometalacije i migracijskog uvođenja liganda, β -hidridne eliminacije te regeneriranja paladijevog katalizatora.



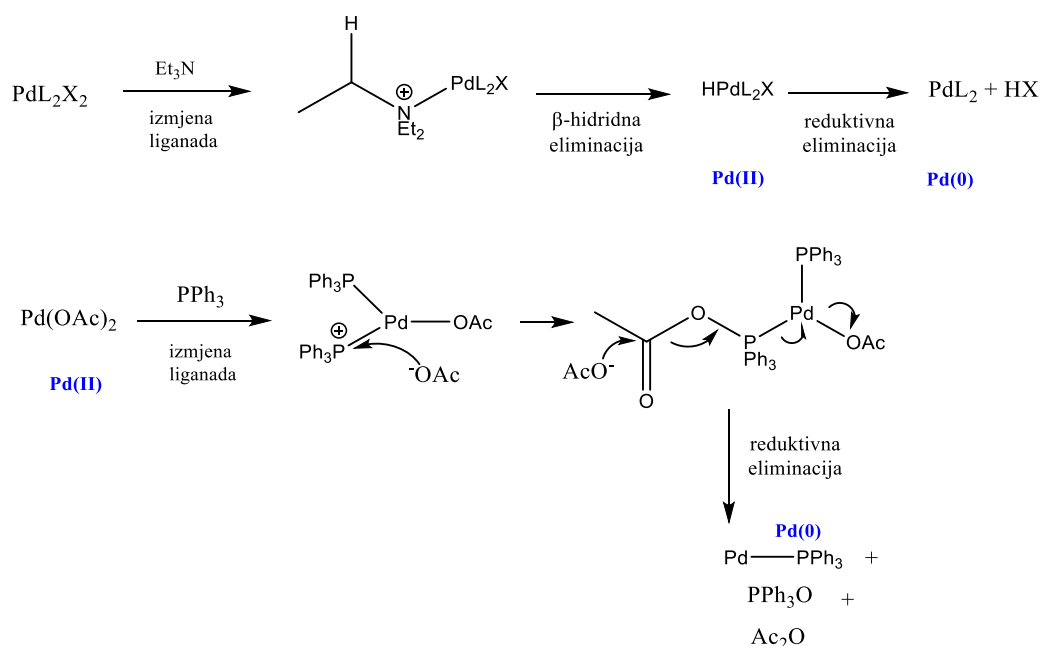
Shema 9: Općeniti katalitički ciklus Heckove reakcije.

2.2.1. Preaktivacijski korak

Ovisno o katalizatoru koji se koristi za izvedbu Heckove reakcije, preaktivacijski korak (shema 9) može biti potreban, ali nije nužan. Kako bi paladijev spoj bio pogodan katalizator, paladij mora biti u oksidacijskom stanju 0, to jest mora imati zadovoljavajuću koordinacijsku sferu (spoj **2**, shema 9). Kompleksi nižeg oksidacijskog stanja paladija poput tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) (spoj **1**, shema 9), koji se generira *in situ*, bogati su elektronima (donori elektrona) i zadovoljavaju 18-elektronsko pravilo. Ukoliko dva liganda napuste koordinacijsku sferu paladija, nastaje elektronima osiromašen 14-elektronski sustav koji je upravo zbog svoje koordinacijske nezasićenosti dobar supstrat za nadolazeći korak oksidativne adicije (shema 10). U praksi se najčešće polazi od nekog paladijevog spoja gdje je paladij u oksidacijskom stanju +2, kao što je Pd(OAc)₂, pa je potrebno reducirati paladij do oksidacijskog stanja 0. Postoji više načina za redukciju paladijevih(II) spojeva koja se odvija *in situ*, tako je za sustave u kojima nisu prisutni fosfinski ligandi redukcija potpomognuta najčešće nekim tvrdim nukleofilima, primjerice hidroksidima, alkoksidima ili acetatnim anionima. U sustavima koji ne sadrže fosfinske ligande, pretpostavljeno je da je redukcija posredovana aminima koji služe kao baze (shema 11) ili čak samim alkenom.^{1, 8-9}



Shema 10: Aktivacija katalizatora i korak oksidativne adicije.



Shema 11: *In situ* generiranje katalizatora redukcijom Pd(II) spojeva.

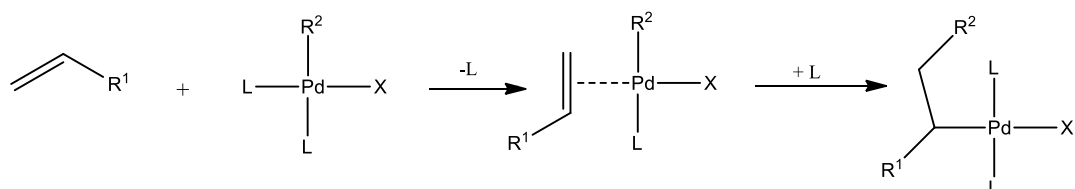
2.2.2. Oksidativna adicija

Idući korak je adicija alkil- ili aril-halogenida (spoj **3**, shema 9) na elektronima osiromašeni 14-elektronski sustav spoja **2** generiran u preaktivacijskom koraku, pri čemu nastaje σ -alkenilni ili arilni kompleks paladija(II) (spoj **4**, shema 9). Novonastala σ veza C-Pd izrazito je reaktivna, osobito u reakciji s π vezom alkena,^{1,8} što je vrlo bitno za idući korak adicije alkena (karbometalacije). Mehanizam oksidativne adicije je usklađen proces, što znači da je cijepanje C-X veze sinkronizirano s nastankom Pd-C i Pd-X veza. Ovaj korak puno je osjetljiviji na prirodu C-X i M-X veza nego na supstituente prisutne u nezasićenom sustavu.⁹

2.2.3. Karbometalacija i migracijsko uvođenje ČEGA?

U ovom koraku (sheme 9 i 12) dolazi do *syn* adicije alkena (spoj **5**, shema 9) (karbometalacije) na elektrofilni σ -alkenilni ili σ -arilni kompleks paladija(II), spoj **4**, koji najprije mora otpustiti jedan svoj ligand kako bi osigurao slobodno koordinacijsko mjesto za alken pri čemu nastaje π -kompleks, spoj **6** (shema 9). Tada dolazi do migracije alkila ili arila iz koordinacijske sfere paladija na alken što čini paladij koordinacijski nezasićenim. Zbog toga dolazi do asocijacije liganda i nastaje stabilan σ -(β -aril)alkil paladijev kompleks, spoj **7**. Ovaj korak ključan je u

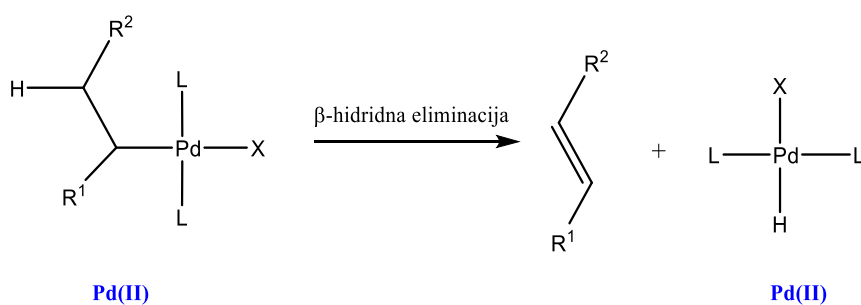
mehanizmu Heckove reakcije jer upravo ovdje dolazi do formiranja nove ugljik-ugljik veze. Isto tako, odgovoran je za stereoselektivnost i regioselektivnost Heckove reakcije, kao i za specifičnost prema supstratu.^{1,8-9}



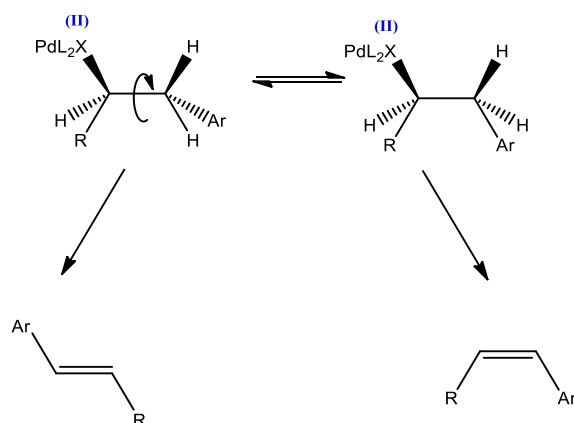
Shema 12: Korak adicije alkena na σ -kompleks paladija(II).

2.2.4. β -hidridna eliminacija

β -hidridnom eliminacijom (sheme 9 i 13) iz σ -(β -aril)alkil paladijevog kompleksa **7** dolazi do nastanka konačnog i glavnog produkta Heckove reakcije – supstituiranog alkena, spoja **8**. Stereokemijski gledano, da bi uopće moglo doći do β -hidridne eliminacije i oslobađanja konačnog produkta, paladij i hidrid moraju biti *syn*-koplanarni. Zbog steričkih razloga, povoljnije je da veće R^1 i R^2 skupine na susjednim C atomima zasjenjuju manje skupine u prijelaznom stanju, pa posljedično preferentno nastaje produkt *trans* konfiguracije (shema 14).



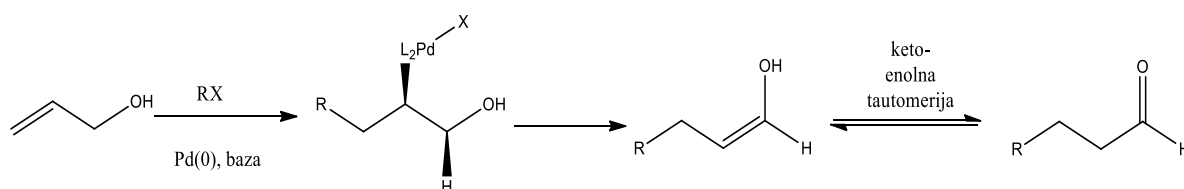
Shema 13: β -hidridna eliminacija.



Shema 14: *Syn*-koplanarni položaj hidrida i paladija nužan za β -hidridnu eliminaciju.

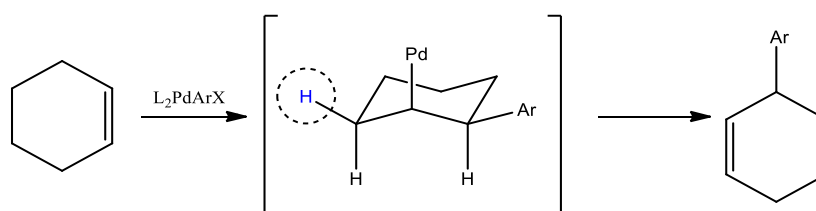
Preferentno nastaje stabilniji *trans*-produkt.

Ukoliko postoji više β -vodikovih atoma dostupnih za *syn* eliminaciju, u većini slučajeva dolazi do eliminacije onog β -vodikovog atoma koji vodi stabilnijem konačnom produktu jer je ovaj proces reverzibilan. To osobito dolazi do izražaja kada su supstrati Heckove reakcije alilni alkoholi, jer β -hidridnom eliminacijom nastaje stabilniji, enolni oblik koji tautomerizira u odgovarajući aldehid (shema 15).⁸



Shema 15: Stereoselektivnost Heckove reakcije uvjetovana stabilnošću konačnog produkta.

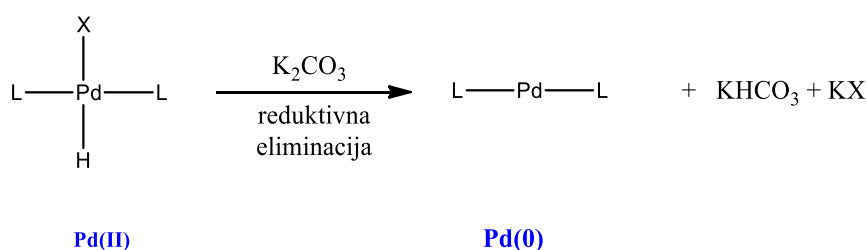
U cikličkim sustavima s više β -vodikovih atoma, zbog steričkih razloga koji su posljedica konformacije, često je moguće eliminirati samo jedan vodikov atom (shema 16).



Shema 16: β -hidridna eliminacija u cikličkim sustavima.

2.2.5. Regeneriranje paladijevog katalizatora

Kako bi cjelokupan proces zaista bio katalitički, potrebno je regenerirati paladijev katalizator, odnosno reducirati paladij(II) do paladija(0). To se postiže eliminacijom HX iz Pd(II) kompleksa **9** uz dodatak baze **10** pri čemu dolazi do redukcije Pd(II) te zatvaranja katalitičkog ciklusa (sheme 9 i 17). Bitno je napomenuti da je u ovom koraku ključan dodatak baze **10** bez koje ne bi bila moguća eliminacija HX iz Pd(II) kompleksa. Ova vrsta reakcije u Heckovom ciklusu poznata je pod nazivom reduktivna eliminacija.

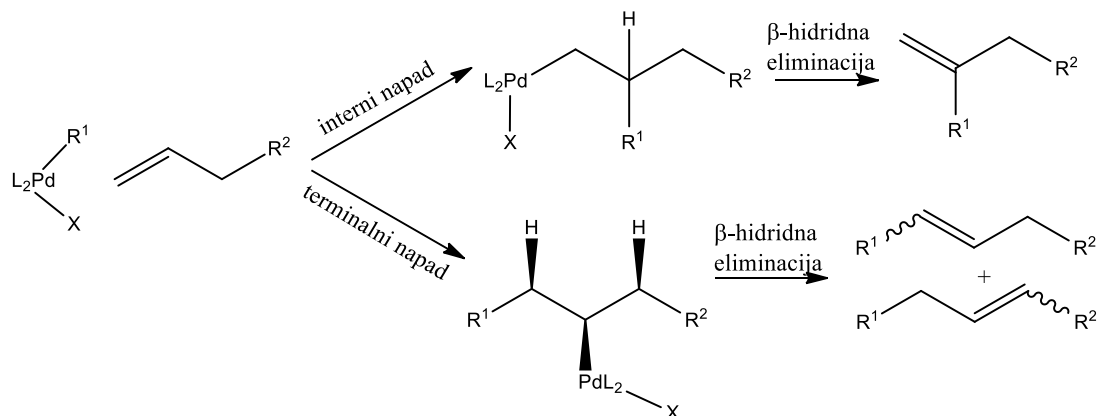


Shema 17: Korak reduktivne eliminacije.

2.3. Regioselektivnost Heckove reakcije

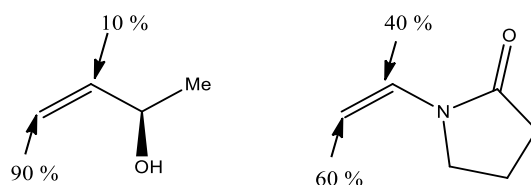
2.3.1. Intermolekulske reakcije

Korak adicije alkena vrlo je važan za regiokemijski ishod Heckove reakcije. Ako je supstrat Heckove reakcije terminalni alken, moguć je napad na terminalni ugljikov atom dvostruke veze ili na interni ugljikov atom, pa će ovisno o tome i konačni produkti biti drugačiji s obzirom na položaj dvostruke veze (shema 18).⁸

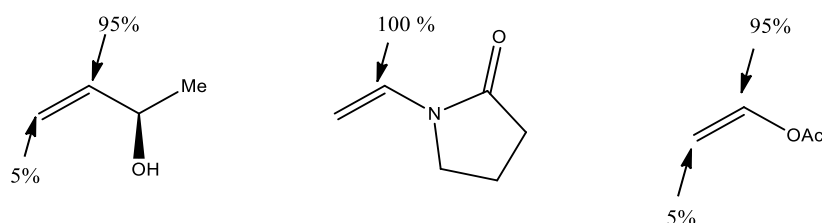


Shema 18: Regioselektivnost u Heckovoj reakciji.

Osim prirode supstrata, vrsta kompleksa paladija(II) koji sudjeluje u ovom koraku može imati utjecaj na regioselektivnost (slike 6 i 7). Neutralni kompleksi paladija(II) izabrat će sterički manje ometan ugljikov atom, dok će kationski kompleksi paladija(II) zbog utjecaja na polarizaciju dvostruke veze preferirati prijenos vinilne ili arilne skupine na onaj ugljikov atom s manjom elektronskom gustoćom.¹⁵



Slika 6: Neutralni kompleksi Pd(II) preferiraju napad na sterički manje ometan C-atomu.

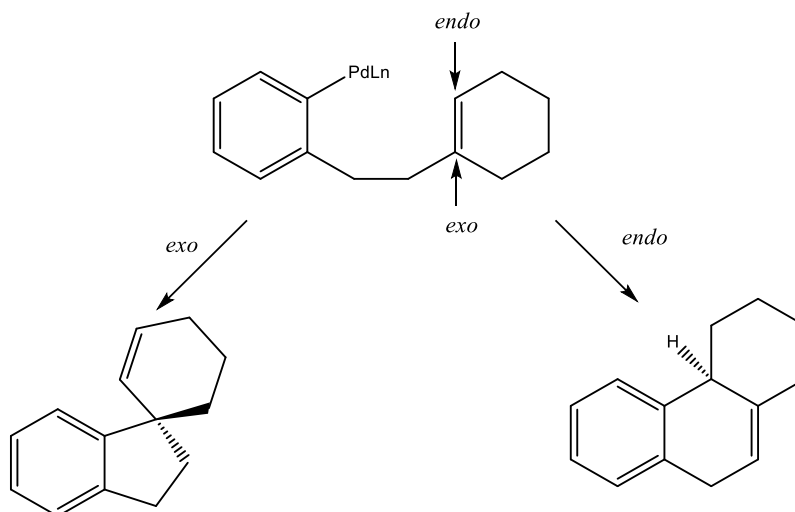


Slika 7: Kationski kompleksi Pd(II) preferiraju napad na mjesto manje elektronske gustoće.

2.3.2. Intramolekulske reakcije

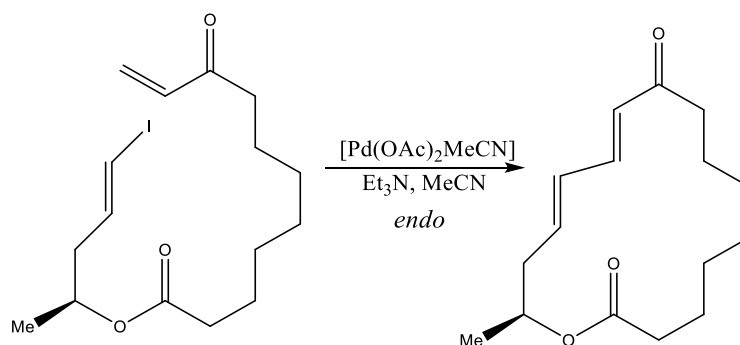
Veličina prstena koji nastaje intramolekulskom reakcijom bitan je faktor u reakcijama ovog tipa. Zatvaranje prstena može biti kinetički i termodinamički kontrolirano. S kinetičkog stajališta, treba promatrati doprinose entalpije aktiviranja i entropije aktiviranja jer su povezane s aktivacijskom Gibbsovom energijom koja ima utjecaj na brzinu kemijske reakcije (Eyringova jednadžba). Uvažavanjem tih dvaju doprinosa, moguće je predvidjeti kakav prsten će se brže stvoriti. U nekim sustavima nije dovoljno promatrati samo kinetičke aspekte, već je potrebno uzeti u obzir i stabilnost novonastalog prstena (termodinamička kontrola).

Postoji nekoliko jednostavnih pravila (Baldwinova pravila) za objašnjenje procesa ciklizacije i njihovom primjenom moguće je prepoznati je li ciklizacija uopće moguća. Baldwinova pravila mogu se klasificirati prema veličini prstena koji se formira, hibridizaciji atoma elektrofila (sp , sp^2 ili sp^3) te prema tome je li veza koja se cijepa unutar (*endo*) ili izvan (*exo*) novonastalog prstena (sheme 19 i 20). Prema tome, zatvaranje prstena u intramolekulskim Heckovim reakcijama je *exo* specifično za peteročlane, šesteročlane i sedmeročlane cikličke strukture.⁸



Shema 19: Prikaz nastajanja prstenova različite veličine *endo* i *exo* ciklizacijom.

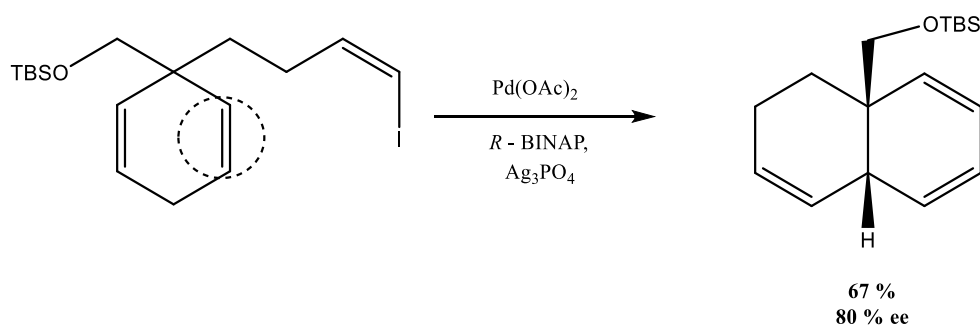
S druge strane, dulji i fleksibilniji lanci potrebni su za *endo* zatvaranje i ovakav način povoljan je za nastajanje većih prstenastih struktura.



Shema 20: Primjer *endo* ciklizacije za nastanak većih prstenastih struktura.

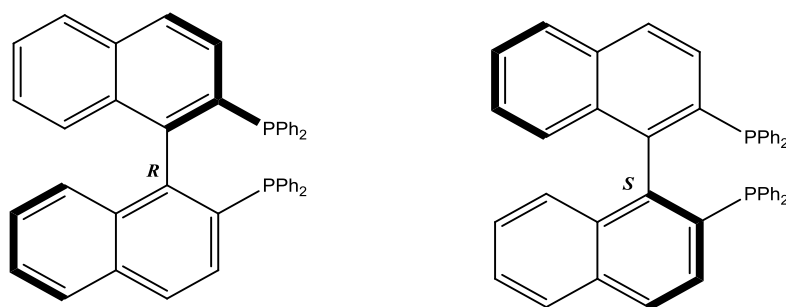
2.4. Enantioselektivnost Heckove reakcije

Heckovom reakcijom s acikličkim alkenima u ulozi supstrata nije moguće generirati novi kiralni centar. Međutim, upotrebom različitih kiralnih liganada i cikličkih alkena, otvara se ta mogućnost (shema 21). Kiralni ligand može odabrati jednu od enantiotopnih strana alkena, a ukoliko postoji više dvostrukih veza, može ih razlikovati određujući onu dvostruku vezu koja će sudjelovati u reakciji. Ovaj slučaj najbolje ilustriraju asimetrične intramolekulske reakcije koje se odvijaju uz vrlo visok stupanj enantioselektivnosti, pa je moguće dobiti željeni enantiomer uz enantiomerni višak od 80 %, koji ponekad može dosegnuti i visokih 99 %.¹⁶



Shema 21: Asimetrična Heckova reakcija. Kiralni ligand određuje dvostruku vezu koja sudjeluje u reakciji (označeno krugom).

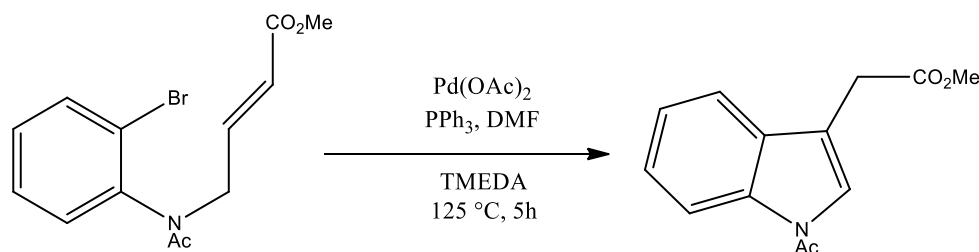
Često korišten kiralni ligand u asimetričnim sintezama je 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, (BINAP), koji se rado koordinira na paladij. On predstavlja primjer spoja s osnom (aksijalnom) kiralnosti što znači da ne posjeduje kiralan ugljikov atom već kiralnu os pa tako razlikujemo *R* i *S* enantiomere BINAP-a, kao što prikazuje slika 8.

Slika 8: Struktura *R*- i *S*-BINAP-a.

Korak adicije alkena najvažniji je za tumačenje enantioselektivnosti. Također, priroda supstrata bitno utječe na enantioselektivnost kao i izlazna skupina jer određuje jakost Pd-X veze. Za ovakav tip reakcija pretpostavljena su 2 mehanistička puta, neutralni i kationski, a priroda supstrata značajno utječe kojim putem će se reakcija odvijati. Za vinilne i arilne triflate pretpostavlja se kationski put, dok je za elektronima osiromašene supstrate neutralni put vjerojatniji. Upotrebom srebrovih (i talijevih) soli može se utjecati na put kojim će se reakcija odvijati, ali i spriječiti potencijalnu izomerizaciju dvostruke veze koja može biti problematična u ovim slučajevima.¹⁶

2.5. Neki primjeri intramolekulske Heckove reakcije

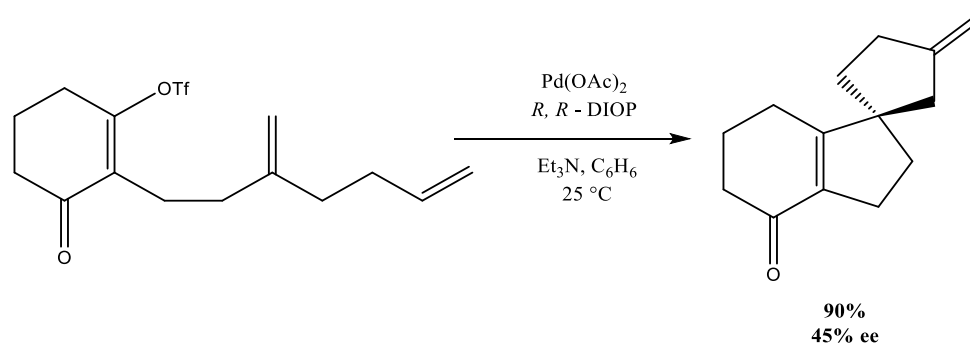
Intramolekulsku Heckovu reakciju prvi su put izveli Ban i Mori 1977. godine za dobivanje derivata indola (shema 22).¹⁷



Shema 22: Prva izvedena intramolekulska Heckova reakcija.

Kao što je već prethodno bilo spomenuto, intermolekulska Heckova reakcija moguća je samo za mono- i disupstituirane alkene, odnosno kontrolirana je steričkim faktorima. S druge strane,

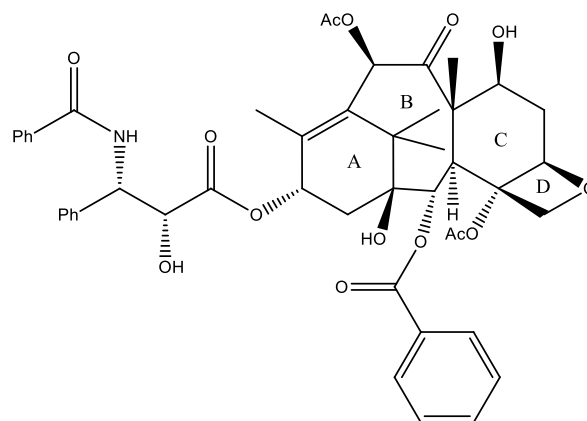
u intramolekularnoj verziji Heckove reakcije sudjeluju i trisupstituirani alkeni.¹⁰ U prijašnjem poglavlju također je spomenuta i asimetrična Heckova reakcija koja može biti intermolekulska, ali i intramolekulska. Intermolekulski primjeri asimetričnih Heckovih reakcija su rjeđi, a intramolekulska verzija dobro je proučena za različite vrste supstrata. Intramolekulska asimetrična Heckova reakcija vrlo je moćna metoda za pripremu molekula s tercijarnim ili kvaternim kiralnim ugljikovim centrima. Jednako tako, pokazala se iznimno elegantnim načinom enantioselektivne konstrukcije raznovrsnih cikličkih sustava – od heterocikličkih spojeva do spiro spojeva.¹⁶



Shema 23: Primjer asimetrične intramolekulske Heckove reakcije u sintezi spiro spojeva.

2.5.1. Primjena u sintezi Taxola

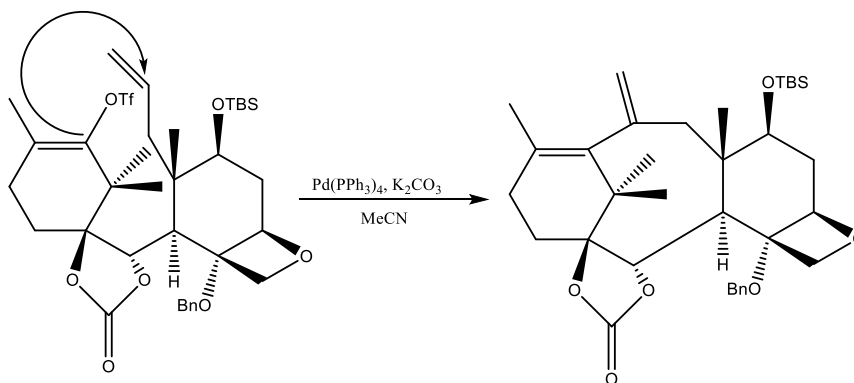
Paclitaxel, komercijalnog naziva Taxol, poznati je antitumorski agens često korišten u liječenju malignih oblika tumora kao što su rak dojke, pluća, prostate ili mokraćnog mjehura.¹⁸ Taxol pripada skupini prirodnih spojeva, točnije kompleksnih diterpena¹⁹, a za razumijevanje mehanizma djelovanja ovog lijeka, potrebno je najprije upoznati njegovu strukturu (slika 9) Sastoji se od tetracikličkog dijela kojeg čine cikloheksen (prsten A), ciklooktan (prsten B), cikloheksan (prsten C) te oksteanskog prstena D, kao i acikličkog (alifatskog) dijela točno određene stereokemije, koja uvjetuje biološku aktivnost i učinkovitost lijeka.



Slika 9: Strukturna formula Paclitaxela (Taxola).

Tumor ili novotvorina je tvorba koju karakterizira nekontrolirano razmnožavanje stanica, a nastaje kao posljedica nemogućnosti regulacije mehanizama rasta stanice.²⁰ Mehanizam djelovanja Taxola sastoji se u inhibiciji diobe tumorskih stanica, a način na koji to ostvaruje vrlo je zanimljiv. Ukratko, mehanizam se bazira na interakciji Taxola s mikrotubulima, staničnim organelima koji su sastavni dio mitotičkog aparata, ali su odgovorni i za brojne druge stanične procese. Mikrotubuli nisu statični organeli, već se nalaze u dinamičkoj ravnoteži sa svojim gradivnim komponentama (tubulinima). Taxol pomiče ovu ravnotežu prema formiranju mikrotubula, tako da se veže u posebno mjesto na β -tubulinu, kojeg stabilizira te uzrokuje polimerizaciju tubulina. Narušavanjem ravnoteže u sustavu mikrotubula, dolazi do zaustavljanja mitotičke diobe tumorskih stanica.¹⁹

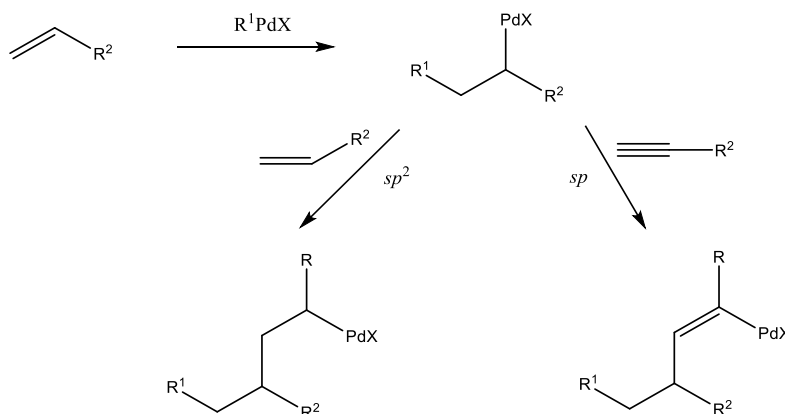
Ovaj lijek izoliran je iz kore tise na području šuma sjeverozapadnog Pacifika (*Taxus Brevifolia*), no zbog ograničene količine koju je moguće dobiti izolacijom iz prirodnog materijala²¹, nametnula se potreba za alternativnim načinom dobivanja, to jest potpunom laboratorijskom sintezom iz komercijalno dostupnih kemikalija. Predloženi su brojni načini sinteze Taxola (Holton, Nicholau)²¹, a u ovom radu razmotrit će se samo jedan korak sintetskog puta, kojeg su osmislili Danishefsky i suradnici²¹, a koji ukazuje na važnost primjene intramolekulske Heckove reakcije u farmaceutskoj industriji. Ključni korak u sintezi prstena B Taxola (paclitaxela) jest intramolekulska Heckova reakcija koju je Danishefsky iskoristio za povezivanje vinil-triflata s terminalnim alkenom, pri čemu nastaje osmeročlani prsten (shema 24). Vrlo reaktivna triflatna skupina na vinilnom ugljiku upotrijebljena je kako bi došlo do reakcije na elektropozitivnijem internom ugljikovom atomu terminalne dvostruke veze.²²



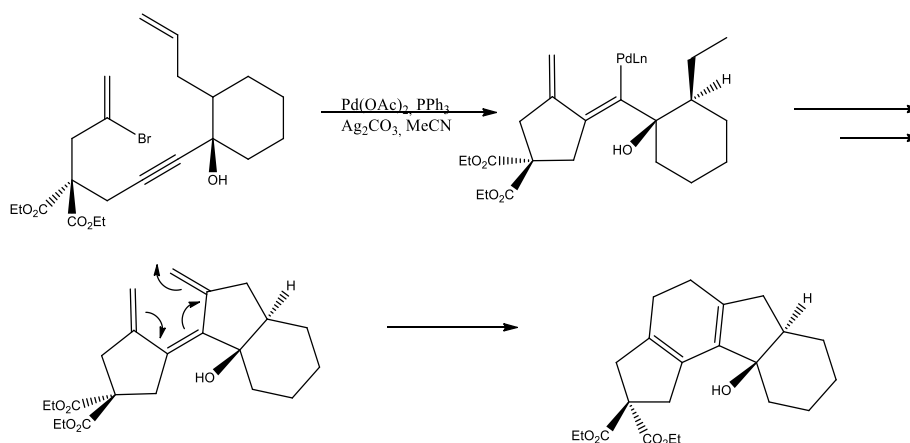
Shema 24: Intramolekulska Heckova reakcija pri stvaranju osmeročlanog prstena u sintezi Taxola.

2.5.2. Kaskadne Heckove reakcije

Može se dogoditi da u koraku β -hidridne eliminacije nema vodikovih atoma u potrebnoj prostornoj orijentaciji, pa stabilan σ -alkilpaladijev kompleks, nastao nakon karbometalacije i migracijskog uvođenja, može sudjelovati u daljnjim sekvencijskim (kaskadnim) reakcijama od nekoliko stupnjeva istog mehanizma s različitim supstratima. Time je omogućena konstrukcija vrlo složenih molekula jedinstvenom procedurom. Kaskadne Heckove reakcije moguće je klasificirati prema hibridizaciji sustava na kojima su izvedene (shema 25), pa postoje primjeri reakcija na sp^2 i sp ugljikovim atomima supstrata. Često mogu uslijediti i pericikličke reakcije (shema 26) što omogućava stratešku sintezu ugljik-ugljik veze u složenim organskim molekulama.^{1,23}

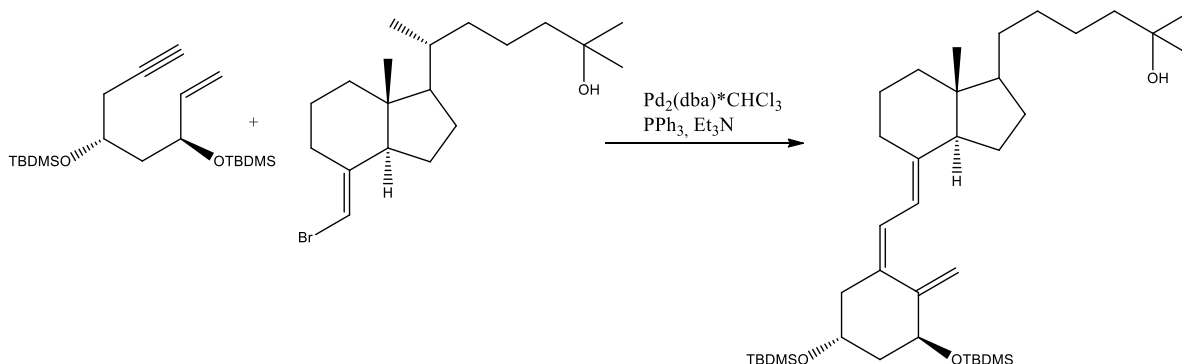


Shema 25: Podjela kaskadnih reakcija prema tipu hibridizacije sustava.



Shema 26: Primjer intramolekulske Heckove kaskadne reakcije koju slijedi Diels-Alderova reakcija.

Pored same intramolekulske verzije, postoje razne varijante kaskadnih Heckovih reakcija poput inter-intermolekulskih, intra-intermolekulskih, a potonja je iskorištena u sintezi vitamina D (shema 27).²³



Shema 27: Intra-intermolekulska Heckova kaskadna reakcija u jednom od koraka sinteze vitamina D.

2.6. Zaključak

Paladijem katalizirano ariliranje alkena u prisustvu baze, poznatije pod nazivom Mizoroki – Heckova reakcija, dobra je metoda za priređivanje jednostavnih, novosupstituiranih alkena. Osim u intermolekulskim reakcijama, pokazala se jednako učinkovitim metodom za dobivanje

nove ugljik-ugljik veze i u intramolekulskim reakcijama. Ogroman sintetski potencijal ove reakcije najviše je iskorišten u farmaceutskoj industriji, za pripremu prirodnih i biološki aktivnih spojeva. Većina reakcija u organskoj kemiji, osobito one katalitičke prirode, strogo su definirane u smislu supstrata, optimalnih reakcijskih uvjeta ili spojeva koji se mogu koristiti kao katalizatori, što se ne može sasvim primijeniti na Heckovu reakciju. Dovoljna je samo mala modifikacija u strukturi supstrata, prirodni ligandi ili pak tlaku i temperaturi koja može dati vrlo zanimljive i često neočekivane rezultate. Upravo zbog svoje nepredvidivosti, daljnje razumijevanje ove zanimljive kemijske transformacije može pridonijeti njezinom poboljšanju, kao na primjer dizajniranju efikasnijih katalitičkih sustava ili uvođenju novih funkcijskih skupina, čime bi sintetska moć ove reakcije još više došla do izražaja.

2.7. Popis kratica

EOS	Elektron-odvlačeća skupina
EDS	Elektron-donirajuća skupina
OTf	Triflat
OTs	Tosilat
DMF	Dimetilformamid
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidon
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
TBAB	Tetrabutilamonijev bromid
TBAC	Tetrabutilamonijev klorid
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
TBS, TBDMS	<i>Tert</i> -butildimetilsilil
TMEDA	<i>N, N, N', N'</i> -tetrametilendiamin
DIOP	2,3- <i>O</i> -izopropiliden-2,3-dihidroksi-1,4-bis(difenilfosfino)butan
dba	Dibenzilidenaceton

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. N. Biliškov, R. Kobetić, *Kem. Ind.* **56** (2007) 391–402.
2. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5518–5526.
3. R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 6707–6714.
4. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **44** (1971) 581.
5. C. Drahl, *Chem. Eng. News.* **88** (2010) 31–33 (preuzete slike)
6. R. F. Heck, P.J. Nolley, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2320–2322.
7. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ (datum pristupa 5. srpnja 2017)
8. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford university Press, Oxford, 2012, str. 1135–1144; 1321–1325
9. I. P. Beletskaya, V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **100** (2000) 3009–3066
10. R. Bates, *Organic Synthesis Using Transition Metals*, John Wiley and Sons, UK, 2012. str. 153–169
11. M. S. Stephen, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (1998) 662–664.
12. K. Hirabayashi, T. Kondo, F. Toriyama, Y. Nagatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73** (2000) 749–750
13. C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 8375–8384
14. R. Ratti, *Can. Chem. Trans.* **2** (2014) 467–488
15. W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 2–7
16. Shibasaki et al, *Adv. Synth. Catal.* (2004), 1533–1552
17. https://chem.libretexts.org/Core/Inorganic_Chemistry/Catalysis/Catalyst_Examples/Heck_Reaction (datum pristupa 21. srpnja 2017)
18. <https://en.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel> (datum pristupa 25. srpnja 2017)
19. S. B. Horwitz, *Trends Pharmacol. Sci.* **13** (1992) 134–136
20. <https://hr.wikipedia.org/wiki/Novotvorina> (datum pristupa 25. srpnja 2017)
21. https://en.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel_total_synthesis (datum pristupa 25. srpnja 2017)
22. V. Šunjić, M. J. Parnham, *Signpost to Chiral Drugs: Organic Synthesis In Action*, 2011, str. 179–183

23. E. Negishi et al, *Chem. Rev.* **96** (1996) 365-393