

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte  
**RĪGA TECHNICAL UNIVERSITY**

**Ilga MUTULE**

**MIKROVIĻŅU PIELIETOJUMS ORGANISKAJĀ SINTĒZĒ**

Promocijas darba kopsavilkums

**APPLICATION OF MICROWAVES IN ORGANIC  
SYNTHESIS**

Summary of Doctoral Theses

Zinātniskais vadītājs (supervisor):  
Dr.chem.docents (assist. prof.) Edgars SŪNA

Rīga, 2006

**PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS  
RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ  
ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA  
IEGŪŠANAI**

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2006. g. 30. augustā plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē. Āzenes ielā 14/24. 271. auditorijā.

**OFICIĀLIE OPONENTI**

Profesore Dr.chem. Māra Jure.  
Rīgas Tehniskā Universitāte

Profesors, Dr. habil. chem. Andris Zicmanis  
Latvijas Universitāte

Dr. chem. Ronalds Zemribo Latvijas  
Organiskās sintēzes institūts

**APSTIPRINĀJUMS**

Es apstiprinu, ka esmu izstrādājis doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā cita universitāte zinātniskā grāda iegūšanai.

Iлга Mutule .....

Datums: .....

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, literatūras apskatu, rezultātu izvērtējuma daļu, eksperimentālo daļu, secinājumus un izmantotās literatūras sarakstu. Saturs izklāstīts uz 84 lapaspusēm. Darbs satur 10 attēlus, 14 tabulas, 120 literatūras avotus, pielikumu.

## Problēmas būtība un aktualitāte

Pēdējās gadu desmitgades laikā karsēšana mikroviļņos ir kļuvusi par ērtu un plaši izmantotu metodi organiskajā sintezē. Ķīmiskās reakcijas mikroviļņos bieži notiek ātrāk, ar lielākiem iznākumiem un ar samazinātu blakusreakciju īpatsvaru. Īpaši plašu lietojumu mikroviļņu tehnoloģija guvusi medicīnas ķīmijā, kur jaunu zāļu atklāšanas gaitā ķīmisko savienojumu sintēzes ātrumam un procesa automatizācijas iespējām ir arvien pieaugoša nozīme. Tā kā medicīnas ķīmijā nepārtraukti palielinās pieprasījums pēc jauniem savienojumiem, strauji attīstās tehnoloģijas, kuras dod iespēju iegūt lielu ķīmisko savienojumu skaitu (savienojumu "bibliotēkas") pēc iespējas īsākā laika posmā. Starp plašāk izmantotajām minamas kombinatoriālās ķīmijas metodes, vienlaicīga liela savienojumu skaita sintēze (t. s. "paralēlā sintēze"), polimērsaistīto reaģentu un katalizatoru izmantošana u. c. Mikroviļņu starojuma spēja paātrināt daudzas ķīmiskās reakcijas sniedz plašas lietojuma iespējas gan esošo metožu intensifikācijai, gan arī jaunu tehnoloģiju izstrādei medicīnas ķīmijā.

Visplašāko lietojumu karsēšana mikroviļņos guvusi heterociklu sintezē, jo heterociklu kondensācijas reakcijas bieži norisinās augstās temperatūrās. Turklāt heterocikliem ir īpaša nozīme medicīnas ķīmijā, jo tie sastopami daudzās dabas vielās un medikamentos, un tos plaši lieto kā pamata struktūrelementus jaunu zāļu radīšanas procesā. Pateicoties salīdzinoši plašām automatizācijas iespējām, mikroviļņu tehnoloģija kļuvusi par vienu no piemērotākajām metodēm lielu heterociklu kolekciju jeb heterociklu „bibliotēku” iegūšanai. Tomēr, automatizētā bibliotēku sintēze specializētajos mikroviļņu reaktoros izvirza papildu nosacījumus reakcijas apstākļu izvēlei, galvenokārt saistībā ar reakcijas komponentu robotizētu pievienošanu un produktu izdalīšanu. Līdz ar to, aktuāla kļūst jaunu heterociklu „bibliotēku” iegūšanai piemērotu mikroviļņu sintēzes metožu izstrāde.

Dielektriskā karsēšana mikroviļņos dažkārt izpaužas specifisku efektu veidā, kas nav raksturīgi parastajai karsēšanai (piem.. šķīdumu pārkāršana, selektīva reaģējošo daļiņu vai katalizatoru sasīšana u. c). Lai gan mikroviļņu tehnoloģiju šobrīd plaši izmanto daudzu ķīmisko pārvērtību veikšanai, daudzi mikroviļņu efekti, kā arī dielektriskās karsēšanas lietojuma jomas vēl nav apzinātas. Piemēram, metālu reakcijas šķīdrajā fāzē ilgu laiku uztvēra kā nesavietojamas ar mikroviļņu starojumu, jo valdīja uzskats, ka metālu pulveri mikroviļņu laukā neizbēgami rada elektrisko dzirksteļizlādi. Tomēr pētījumi parādīja, ka piemērotu reakcijas apstākļu izvēle dod iespēju izvairīties no dzirksteļizlādes. tādējādi paverot jaunas

mikroviļņu starojuma lietošanas iespējas organiskajās reakcijas ar metālu piedalīšanos. Tā kā metāliem raksturīga izcila elektrovadītspēja, un mikroviļņu elektromagnētiskajā laukā tie uzsilst nesalīdzināmi ātrāk nekā salīdzinoši nepolārie šķīdinātāji, paveras iespēja selektīvi pavadīt siltumenerģiju metāla daļiņām. Elektriskā lauka un metāla mijiedarbība notiek uz metāla virsmas, tādēļ selektīva metāla sildīšana organiskajos šķīdinātājos potenciāli sniedz iespēju izmantot mikroviļņus metāla virsmas aktivācijai tādās organiskajai ķīmijai svarīgās reakcijās kā magnija un cinka organisko savienojumu pagatavošana.

Galvenais priekšnoteikums gan Grinjāra reaģentu, gan cinkorganisko savienojumu iegūšanai no metāla un halogēnatvasinājumiem ir metāla virsmas aktivācija. Visbiežāk izmanto ķīmiskos virsmas aktivācijas veidus, kā arī mehānisku aktivāciju vai ultraskaņu. Dažkārt, lai panāktu cinka oksidatīvo pievienošanu arilhalogēniem, izmanto īpaši aktīvo cinka suspensiju (t. s. "Rīkes cinku"), kura pagatavošana ir darbietilpīga un prasa inerti reakcijas apstākļu ievērošanu. Mikroviļņu starojuma izmantošana metālu aktivēšanai un metālorganisko reaģentu pagatavošanai līdz šim nav pētīta, lai gan šī pieeja būtu tehnoloģiski vienkāršāka un labi piemērota automatizācijai. Turklāt, līdztekus metāla virsmas aktivācijai, karsēšana mikroviļņos dotu iespēju paātrināt metālorganisko reaģentu veidošanos mazāk reaģētspējīgu halogēniem, piemēram, arilhlorīdu un arilbromīdu gadījumā. Visbeidzot, mikroviļņu dielektriskā sildīšana var veicināt pagatavoto metālorganisko reaģentu tālākās reakcijas. Piemēram, medicīniskajā ķīmijā plaši izmantotā cinkorganisko savienojumu reakcija pallādijs un niķeļa katalizētā C-C saites veidošanas (Negiši savienošanās) reakcija parasti norisinās paaugstinātā temperatūrā. Karsēšana mikroviļņos ne vien atvieglotu cinkorganisko savienojumu pagatavošanu, bet arī veicinātu sekojošo savienošanās reakciju, turklāt paverot iespēju veikt abas stadijas secīgi. Reakcijām, kurās visas stadijas secīgi tiek veiktas mikroviļņos, ir nenoliedzama priekšrocība automatizētajā savienojumu „bibliotēku” pagatavošanas procesā.

## Darba mērķi

1. Promocijas darba virsuzdevums ir izstrādāt jaunas, uz dielektrisko karsēšanu mikroviļņos balstītas metodoloģijas, kas piemērotas automatizētai savienojumu "bibliotēku" sintēzei medicīnas ķīmijas vajadzībām. Metodoloģijām raksturīgo kritēriju izvērtēšanai veikt rūpīgu jaunākās literatūras analīzi, kura noformējama apskata veidā.
2. Izmantojot literatūras analīzes rezultātā iegūtās atziņas, izstrādāt jaunu metodi kumarīnu iegūšanai automatizētajā mikroviļņu iekārtā un sintezēt reprezentatīvu heterociklu bibliotēku.
3. Pamatojoties uz publicētajiem pētījumiem par mikroviļņu un metālu mijiedarbības mehānismiem, promocijas darbā pārbaudīt hipotēzi, ka karsēšanu mikroviļņos iespējams izmantot metāla daļiņu virsmas aktivācijai reakcijās ar organiskajiem savienojumiem, piemēram, cinka un magnijorganisko savienojumu iegūšanas reakcijās.
4. Līdztekus metāla virsmas aktivācijai, izmantot mikroviļņu starojumu, lai veicinātu cinka un magnijorganisko savienojumu (Griņjāra reaģentu) iegūšanu tiešā reakcijā starp metāliem un sliktāk reaģētspējīgiem halogēnīdiem. tādiem kā aril- un heleroarilbromīdi un hlorīdi.
5. Izstrādāt jaunu metodi medicīnas ķīmijā plaši lietotās Negiši C-C saites veidošanas reakcijai mikroviļņu apstākļos, kas balstītos uz secīgu cinkorganisko reaģentu pagatavošanu un tai sekojošu pallādijs vai niķeļa katalizēto savienošanās reakciju ar aromātiskajiem halogēnīdiem.

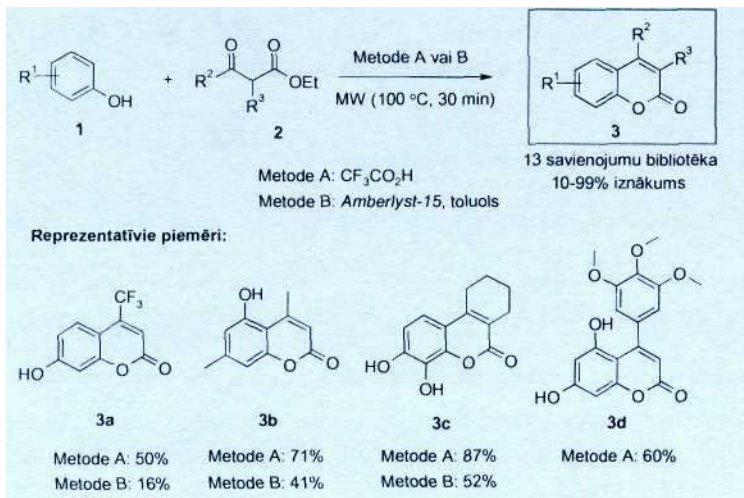
## Darba rezultāti

Pēdējo 5 gadu literatūrā publicēto heterociklisko savienojumu mikroviļņu sintēzes metožu analīze deva iespēju identificēt kritērijus, kas nosaka metodes piemērotību heterociklu "bibliotēku", kā arī citu jaunu zāļu izstrādē biežāk izmantoto struktūrtipu kolekciju ieguvei. Kā būtiskākie kritēriji minami:

- īss sintēzes laiks un automatizācijas iespējas:
- iespēja vienlaicīgi veikt daudzas viena tipa reakcijas (t. s. "paralēlā sintēze");
- iespēja veikt daudzstadiju procesus bez starpsavienojumu izdalīšanas ("viena trauka" reakcijas, "domino" reakcijas);
- daudzkomponentu reakcijas, kas vienā stadijā dod iespēju iegūt strukturāli atšķirīgu savienojumu klāstu;
- vienkārša galaproduktu izdalīšana, neizmantojot hromatogrāfijas metodi.

Iegūtās atziņas izmantotas jaunu kumarīnu "bibliotēkas" iegūšanai piemērotu sintēzes metožu izstrādē. Starp biežāk izmantotajiem kumarīnu iegūšanas ceļiem minama Pehmana reakcija fenolu un  $\beta$ -ketoesteru kondensācija Brensteda vai Lūisa skābes klātbūtnē, kuras paātrināšanas iespēja mikroviļņu laukā ir pētīta. Tanī pašā laikā, lielākā daļa kumarīnu mikroviļņu sintēzes metožu radītas izmantošanai sadzīves mikroviļņu iekārtās, kuras nav savietojamas ar automatizācijas iespējām. Turklāt, Pehmana reakcija visbiežāk tiek veikta bez šķīdinātāja, sajaucot tīrus reaģentus vai reakciju veicot uz cieta nesēja. Automatizētai kumarīnu "bibliotēku" sintēzei nenoliedzami ērtāka ir Pehmana reakcija šķīdumos, kas dod iespēju veikt reaģentu pievienošanu šķīdumu veidā, izmantojot robotizētas dozēšanas iekārtas.

Izstrādātas divas alternatīvas metodes kumarīnu "bibliotēku" sintēzei Pehmana reakcijā (1.attēls).



### 1. attēls. Kumarīnu "bibliotēkas" sintezē mikroviļņos

Pirmā metode balstās uz trifluoretiķskābes izmantošanu gan par skābo katalizatoru, gan arī par šķīdinātāju, tādējādi nodrošinot ērtu reagentu automatizētas pievienošanas iespēju. Karsēšana mikroviļņos (100 °C) ļāva samazināt šo heterociklu sintēzes laiku līdz 30 minūtēm. Līdztekus reakcijas paātrinājumam, nenoliedzama metodes priekšrocība ir arī vienkārša produktu izdalīšana: pievienojot ūdeni, kumarīnus izgulsnē no reakcijas maisījuma un pārkristalizē. Kumarīnu "bibliotēkas" sintēze tika veikta, izmantojot specializētu mikroviļņu sintezatoru, kas pēc iepriekš sastādītas programmas automātiski veica reakcijas maisījuma karsēšanu mikroviļņos.

Otra metode balstās uz skābo katjonītu *Amberlyst-15* katalizēlo Pehmana kumarīnu sintēzi. Reakcija toluolā mikroviļņu laukā notika 30 minūšu laikā 100 °C temperatūrā. *Amberlyst-15* jonapmaiņas sveķi no reakcijas maisījuma atdalīti dekantējot vai filtrējot, bet kumarīni izdalīti, ietvaicējot reakcijas maisījumu un atlikumu pārkristalizējot.

Reagentu pieejamība un metodes tehnoloģiskā vienkāršība dod iespēju izmantot abas metodes automatizētajai kumarīnu "bibliotēku" sintēzei mikroviļņos, lai gan pirmā metode

dod iespēju iegūt caurmēra augstākus kumarīnu iznākumus. Izmantojot izstrādātās metodes, iegūta reprezentatīvu kumarīnu "bibliotēka".

Mikroviļņu starojuma spēja paātrināt daudzas ķīmiskās reakcijas tika izmantota ne tikai esošo metožu intensifikācijai, bet arī jaunu tehnoloģiju izstrādei, piemēram, izstrādājot jaunas metodes metālu reakcijām mikroviļņu laukā. Svarīgs priekšnoteikums, lai pārbaudītu hipotēzi par mikroviļņu starojuma piemērotību metāla daļiņu virsmas aktivācijai reakcijās ar organiskajiem savienojumiem, bija pētījumi par metālu un mikroviļņu starojuma mijiedarbību. Bieži novērotā elektriskā dzirkstejlizlāde starp metāla daļiņām ir kavējusi mikroviļņu izmantošanu metālu reakcijās. Tomēr no šīs destruktīvās parādības iespējams izvairīties, strādājot ar neliela izmēra metālu daļiņām (putekļiem un skaidiņām) salīdzinoši polāros un augsti virstošos šķīdinātājos, tādos kā tetrahidrofurāns (THF), 1,2-dimetoksietāns (DME), N,N-dimetilformamīds (DMF) u. c.

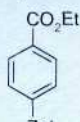
Lai uzsāktu pētījumus par mikroviļņu lietojumu metālu reakcijās, tika izvēlēta cinka pievienošanās reakcija aromātiskajiem jodīdiem, jo arilcinka savienojumu sintēze tradicionāli norisinās paaugstinātās temperatūrās, kurās karsēšanai mikroviļņos būtu priekšrocība. Mēģinājumi mikroviļņos iegūt cinkorganisko savienojumu 5a tiešā ariljodīda 4a reakcijā ar dažādiem cinka avotiem (cinka putekļiem, skaidiņām, granulām), karsējot reakcijas maisījumu 1,2-dimetoksietānā līdz pat 160 °C temperatūrai bija neveiksmīgi. Toties šķīdinātāja nomaīņa uz DMF- un cinka putekļu izmantošana izrādījās piemērota aril- un heteroarilcinka savienojumu 5 iegūšanai no ariljodīdiem 4 (metālorganiskā savienojuma iznākums lika noteikts, analizējot hidrolizēto un jodolizēto reakcijas maisījuma paraugu ar GH-MS metodi) (2.attēls). Lai pārbaudītu hipotēzi par iespējamo cinka virsmas aktivāciju mikroviļņos, tika salīdzināti mezitilcinka jodīda 5f veidošanās ātrumi mikroviļņu laukā un eļļas vannā. Karsējot reakcijas maisījumu 10 min eļļas vannā 160 °C temperatūrā, cinkorganiskais savienojums veidojās ar 69% iznākumu. Rezultāts ir salīdzināms ar iznākumu mikroviļņos (64%). liecinot, ka reakcijas norisei nepieciešama termiskā aktivācija, bet specifiska metālu aktivācija mikroviļņos nav novērojama.



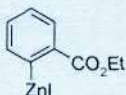
Arijlodīdu reakcijām ar cinka putekļiem nepieciešamas augstas temperatūras (120-180 °C), kas apgrūtina DMF kā šķīdinātāja izmantošanu, jo šajos apstākļos tas sadalās, turklāt šīm reakcijām arī raksturīga slihta atkārtojamība un viduvēji iznākumi. Minētie trūkumi būtiski ierobežo šīs metodes lietderību cinkorganisko savienojumu pagatavošanā.



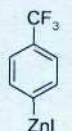
**Reprezentatīvi piemēri (Zn putekļi, MW, 120-180 °C, 5-30 min):**



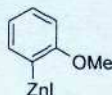
5a, 76%



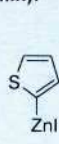
5b, 75%



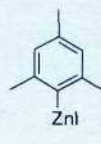
5c, 75%



5d, 48%

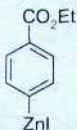


5e, 83%

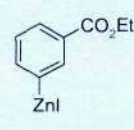


5f, 64%

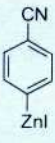
**Reprezentatīvi piemēri (Zn-Cu pāris, MW, 60-140 °C, 2-15 min):**



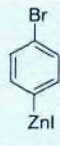
5a, 87%



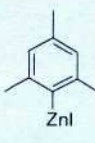
5g, 80%



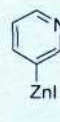
5h, 87%



5i, 86%



5f, 87%



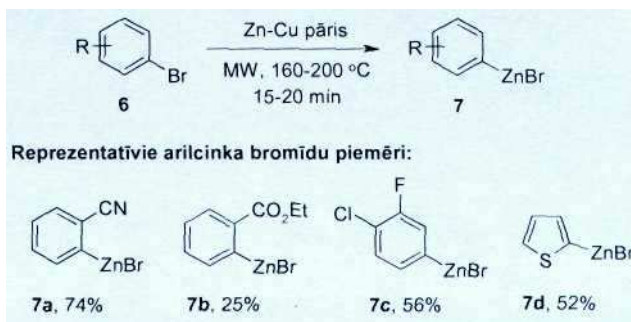
5j, 71%

## 2. attēls. Arilcinka jodīdu 5 sintēze mikroviļņos

Lai uzlabotu reakciju atkārtojamību un samazinātu nevēlamos blakusprocesus (šķīdinātāja sadalīšanos augstajās temperatūrās), arilcinka jodīdu sintēzei dielektriskās karsēšanas apstākļos tika izmantota metāla virsmas ķīmiska aktivācija. Biežāk lietoto aktivācijas metožu izmantošana (cinka putekļu apstrāde ar sālsskābi, joda pievienošana, apstrāde ar 1,2-dibrometānu un TMS-Cl, kā arī CuI pievienošana) nedeva vēlamu rezultātu. Savukārt, svaigi pagatavota Zn-Cu pāra izmantošana cinka vietā ļāva iegūt cinkorganisko savienojumu 5a ar 87% iznākumu jau pēc 10 min karsēšanas mikroviļņos 100°C temperatūrā (2. attēls). Turpinot pētījumus par Zn-Cu pāra aktivitāti reakcijās ar ariljodīdiem, tika noskaidrots, ka cinka oksidatīvā pievienošanās C-I saitei labi notiek polāros šķīdinātājos.

tādos kā DMF un 1,1,3,3-tetrametilurīnviela (TMU). Reakcija notiek arī mazāk polāros ētera tipa šķīdinātājos (DME un THF), kuriem pievienots N,N,N',N'-tetrametiletilēndiamīns (TMEDA). Kā vispiemērotākais šķīdinātājs tika izvēlēts DMF kurā reakcija notiek visātrāk. Atrastajos apstākļos virkne funkcionalizētu aril- un heteroarilcinka reaģentu 5 veidojās īsā laikā (2-15 min), karsējot reakcijas maisījumu mikroviļņos 60-140 °C temperatūrā (2. attēls).

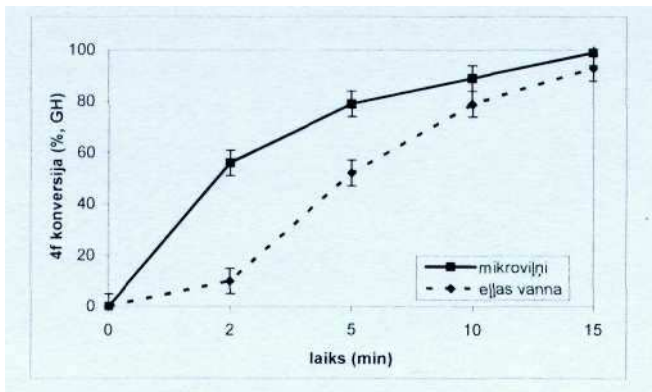
Reakcijas apstākļi ir savietojami ar dažādām funkcionālajām grupām, piemēram, estera (5a, g) un nitrila (5h) grupām, kā arī ar arilbromīdiem (5i), kuri izmantotajos apstākļos ar Zn-Cu pāri nereaģē. Lai panāktu arilbromīdu reakciju ar Zn-Cu pāri, tika izmantotas augstākas temperatūras. Noskaidrots, ka 160-200 °C temperatūrā atsevišķi aril- un heteroarilbromīdi (6a-d) reaģē ar Zn-Cu, tomēr cinkorganisko savienojumu iznākumi ir viduvēji (25-74%) un reaģētspējīgo substrātu klāsts samērā ierobežots (3. attēls).



3. attēls. Arilcinka bromīdu 7 sintēze mikroviļņos

Zn-Cu pāra izmantošana cinkorganisko savienojumu iegūšanai ķīmiskajā literatūrā līdz šim nav aprakstīta, tādēļ izstrādātā metode ir oriģināla. Turklāt, dielektriskā karsēšana mikroviļņos sniedz priekšrocības, nodrošinot augstas reakciju temperatūras.

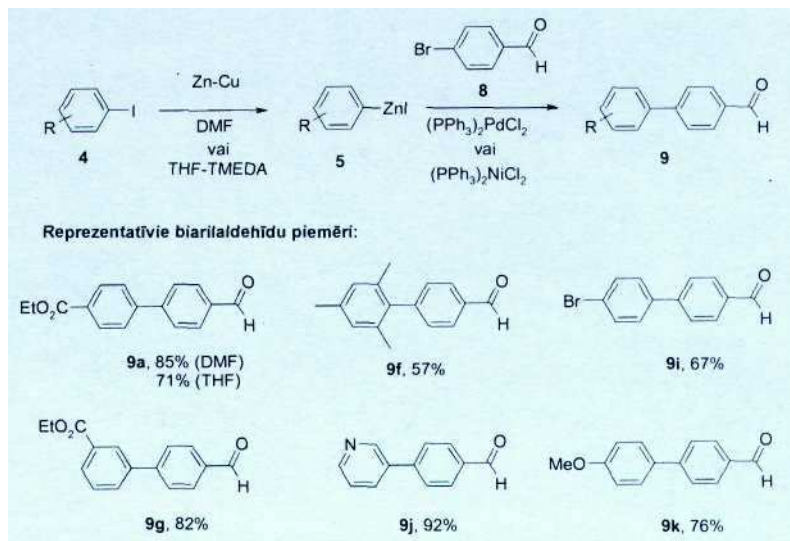
Lai noskaidrotu, vai mikroviļņu dielektriska sildīšana veicina arilcinka jodīdu veidošanos, mezitilcinka jodīda **5f** rašanās ātrums mikroviļņu apstākļos tika salīdzināts ar parasto karsēšanu eļļas vannā (4. attēls). Atklājās, ka mikroviļņu apstākļos reakcija notiek krietni ātrāk (pēc 2 min: 56% iznākums mikroviļņu laukā un 10% - eļļas vannā; pēc 5 min: attiecīgi 79% un 52%), tomēr ilgākā laika posmā atšķirība izlīdzinās. Acīmredzot dielektriskās karsēšanas mehānisms reakcijas maisījumu uzsilda straujāk, kas atspoguļojas sākotnējā reakcijas paātrinājumā.



4. attēls. Zn-Cu reakcija ar jodmezitilēnu **4f** mikroviļņos un eļļas vanna

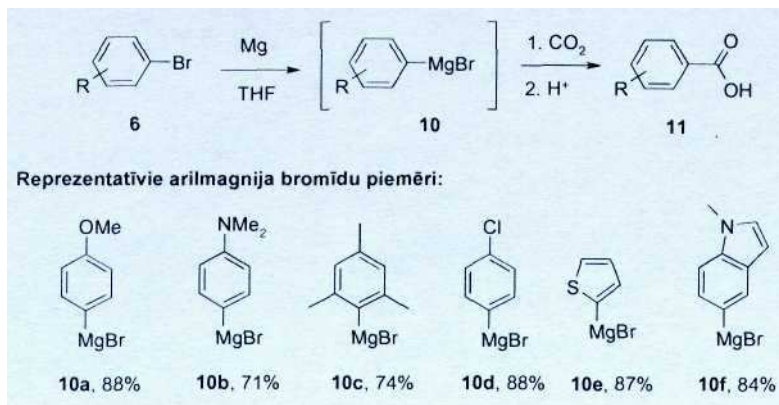
Lai demonstrētu izstrādātās metodes piemērotību ātrai savienojumu "bibliotēku" sintēzei, pagatavotie arilcinka jodīdi **5** tika lietoti medicīnas ķīmijā plaši izmantotajā Negiši savienošanās reakcijā ar 4-brombenzaldehydu **8** mikroviļņu apstākļos. DMF šķīdumos visefektīvākais no izmēģinātajiem katalizatoriem izrādījās  $(PPh_3)_2PdCl_2$ , bet  $(PPh_3)_2NiCl_2$  tika izvēlēts savienošanās reakcijām tetrahidrofurānā.

Izstrādātā metode deva iespēju 7-20 minušu laikā iegūt biarilaldehīdus **9** (57-96% iznākums) secīgajā arilcinka jodīdu **5** iegūšanas un Pd katalizētajā savienošanās reakcijā. Ja reakciju veic THF/TMEDA šķīdumā un izmanto Ni katalizatoru, kopējais divu secīgo reakciju laiks ir 35 min (**5. attēls**).



5. attēls. Secīgās arilcinka jodīdu sintēzes un savienošanās reakcijas

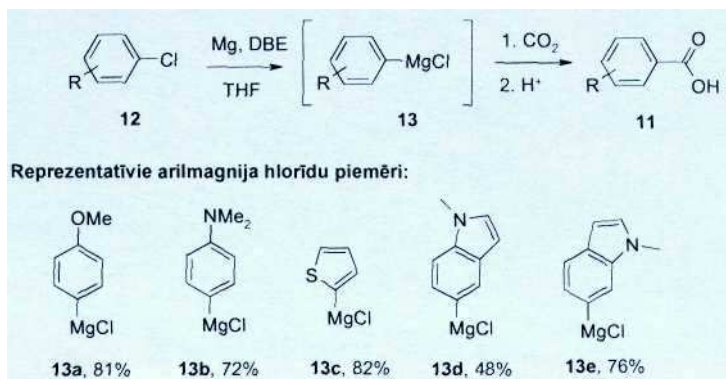
Izstrādātās secīgās divstadiju metodes lietojamības paplašināšanai un cinkorganisko savienojumu sintēzei no plašāk pieejamiem, bet sliktāk reaģētspējīgiem arilbromīdiem un hlorīdiem tika izmantotas reakcijas ar aktīvāku metālu magniju. Iegūto magnijorganisko savienojumu pārmetālēšanas reakcijā ar cinka sāļiem rodas cinkorganiskie savienojumi. Noskaidrots, ka, izmantojot dielektrisko karsēšanu mikroviļņos, arilbromīdi reaģē ar neaktivētu magniju, kas pierāda šādas karsēšanas priekšrocības.



6. attēls. Arilmagnija bromīdu **10** iegūšana mikroviļņos

Tā, Grinjāra reaģenti **10** (71-88% iznākums) iegūti aromātisko bromīdu **6** reakcijā ar neaktivētām magnija skaidiņām mikroviļņos 80-120°C temperatūrā 10-30 min laikā (6. attēls). Magnijorganisko savienojumu **10** iznākumi notiekti, dzēšot tos ar oglekļa dioksīdu un izdalot atbilstošās benzoskābes **11**.

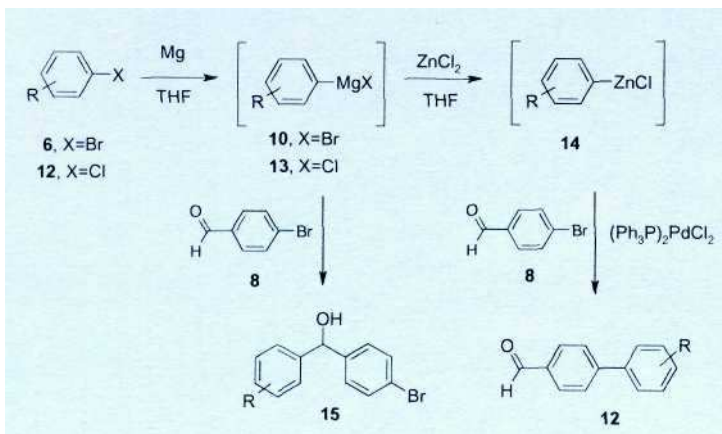
Savukārt, stipri neaktīvākie arilhlrīdi nereaģē ar neaktivētām magnija skaidiņām pat 180 °C temperatūrā. Pārbaudot vairākas magnija aktivēšanas metodes, 1,2-dibrometāna (DBE) pievienošana izrādījās vispiemērotākā, jo DBE pievienošana ne tikai aktivē magnija virsmu, bet arī *in situ* veido  $MgBr_2$  šķīdumu. Magnija sāļu klātbūtnē būtiski uzlabo salīdzinoši nepolārā THF šķīduma mikroviļņu absorbcijas spēju, atvieglojot augsto (180-200 °C) temperatūru sasniegšanu, kas nepieciešama arilmagnija hlorīdu sintēzei, Griņjāra reaģentu **13** iegūšana no aril- un heteroarilhlrīdiem **12** norisinās 10-30 minūšu laikā ar 48-82% iznākumu; reakcijas iznākumu noteikšanai izmantota dzēšana ar  $CO_2$  (7. attēls).



7. attēls. Arilmagnija hlorīdu **13** iegūšana mikroviļņos

Griņjāra reaģentu pārmetālēšana par atbilstošajiem cinkorganiskajiem savienojumiem panākta reakcijā ar  $ZnCl_2$ -TMEDA kompleksu mikroviļņos 80°C temperatūrā 15 minūšu laikā, Pārmetālēšanas reakcijas norises kontrolei tika izmantota literatūrā aprakstītā Griņjāra un cinkorganisko savienojumu atšķirīgā reaģētspēja ar 4-brombenzaldehydu **8** katalizatora  $(PPh_3)_2PdCl_2$  klātbūtnē.

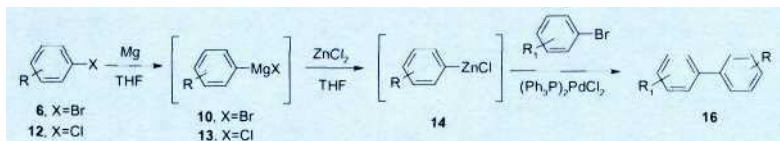
Tā, aktīvie magnijorganiskie reaģenti **10** un **13** reaģē ar aldehīdgrupu, bet pārmetālētie cinkorganiskie savienojumi Pd katalizatora klātbūtnē hemo selektīvi stājas Negiši C-C savienošanās reakcijā ar 4-brombenzalhēdīdu **8**, dodot iespēju izmantot bifēnilaldehīda **12** un benzhidrilspirta **15** maisījuma attiecību (noteikta ar GH-MS metodi) pārmetālēšanas reakcijas kontrolei (8. attēls).



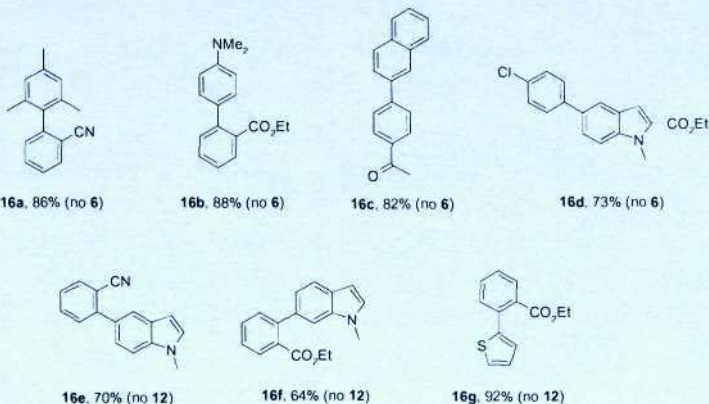
8. attēls. Magnijorganisko savienojumu **10** un **13** pārmetālēšanas reakcija un tas kontrole

Noskaidrots, ka  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  katalizētā pārmetālēto arilcinka hlorīdu **14** reakcija ar brombenzalhēdīdu **8** norisinās jau istabas temperatūrā, bet no Zn-Cu pāra un ariljodīdiem pagatavoto arilcinka jodīdu **5** gadījumā (2. attēls) bija nepieciešama karsēšana mikroviļņos (120 °C, 5 min). Reaģētspējas atšķirība skaidrojama ar magnija sāļu klātbūtni pārmetālētājā arilcinka šķīdumā, kuri veicina pallādija katalizēto Negiši C-C savienošanās reakciju (arilcinka jodīdi **5**, kas ģenerēti tieši no ariljodīdiem un Zn-Cu. nesaturēja neorganiskos sāļus). Pieņēmumu apstiprināja eksperiments, kurā fenilcinka jodīds, kas pagatavots no feniljodīda un Zn-Cu pāra neorganisko sāļu klātbūtnē (0,5 M  $\text{MgCl}_2$  THF šķīdumā), ar 4-brombenzalhēdīdu **8** pilnībā izreaģēja 5 minūšu laikā istabas temperatūrā.

Negiši savienošānās reakcijas ar citiem arilbromīdiem veiktas paaugstinātā temperatūrā mikroviļņos (80-120°C) 2-30 minūšu laikā (9. attēls).



Reprezentatīvie piemēri:



9. attēls. Secīgās Griņjara reaģentu sintēzes pārmetālēšanas Negiši savienošānās reakcijas

Tā kā hlору saturoši arilbromīdi nereaģēja izmantotajos C-C saites veidošanas apstākļos, 4-brom-1- hlorbenzols tika izmantots hloraizvietotu biarilu iegūšanai (piemēram, 16d).



## Secinājumi

1. Veikta pēdējo 5 gadu literatūrā publicēto heterociklisko savienojumu mikroviļņu sintēzes metožu analīze. Atrasti galvenie kritēriji, kas nosaka sintēzes metožu piemērotību heterociklu "bibliotēku" sintēzei. Literatūras analīze publicēta kā apskata raksts.

2. Izstrādātas jaunas metodes, kas piemērotas automatizētai kumarīnu "bibliotēkas" sintēzei mikroviļņos, izmantojot Pehmana reakciju. Viena pieceja balstīta uz trifluoretiķskābes lietošanu, kas vienlaicīgi ir skābais katalizators un šķīdinātājs. Alternatīvā metode ir skābo katjonītu *Amberlyst-15* katalizētā kumarīnu sintēze toluolā. Abos gadījumos karsēšana mikroviļņos (100 °C) dod iespēju samazināt heterociklu sintēzes laiku līdz 30 minūtēm. Izmantojot izstrādātās metodes, iegūta reprezentatīvu kumarīnu "bibliotēka".

3. Pārbaudīta hipotēze par mikroviļņu starojuma piemērotību metāla daļiņu virsmas aktivācijai reakcijās ar organiskajiem savienojumiem. Noskaidrots, ka dielektriskā karsēšana mikroviļņos ne vienmēr nodrošina pietiekamu metāla virsmas aktivāciju un dažkārt metālorganisko savienojumu iegūšanai nepieciešama papildus metāla ķīmiskā aktivācija:

- Mikroviļņu laukā neaktivēti cinka putekļi reaģē ar ariljodīdiem DMF- šķīdumā 120-180 °C temperatūrā, veidojot arilcinka savienojumus. Izmantojot cinka-vara pāri cinka virsmas ķīmiskai aktivācijai, reakcija ar ariljodīdiem notiek zemākās temperatūrās (60-140 °C), turklāt tiek uzlabota reakciju atkārtojamība un produktu iznākumi. Atrasts, ka Zn-Cu pāris ir vispiemērotākais aktivētā cinka avots cinkorganisko savienojumu iegūšanai no aril- un heteroariljodīdiem, kā arī no elektroniem nabadzīgiem arilbromīdiem mikroviļņu apstākļos. *Zn-Cu pāris aromātisko cinkorganisko savienojumu sintēzei līdz šim nav izmantots un, līdz ar to, izstrādātā metode ir oriģināla.*
- Parādīts, ka mikroviļņu laukā 80-120 °C temperatūrās arilbromīdi reaģē ar neaktivētām magnija skaidiņām. Turpretim, sliktāk reaģējošo arilhlorīdu gadījumā mikroviļņu aktivācija nav pietiekama un nepieciešama papildus *in situ* magnija virsmas aktivācija ar 1,2-dibrometānu, kā arī augstākas temperatūras (180-200 °C).

4. Noskaidrots, ka dielektriskā karsēšana mikroviļņos paātrina cinkorganisko savienojumu iegūšanu tiešā reakcijā starp Zn-Cu pāri un ariljodīdiem salīdzinājumā ar parasto sildīšanu eļļas vannā. Paātrinājuma cēlonis acīmredzot ir ātrāka un efektīvāka reakcijas maisījuma sasilšana mikroviļņu laukā.

5. Radīts ātrs divstadiju process biarilsavienojumu sintēzei mikroviļņos, kas balstās uz cinkorganisko savienojumu iegūšanu no ariljodīdiem un Zn-Cu pāra un tai sekojošu Pd vai Ni katalizētu savienošanās (t. s. Negiši) reakciju. Kopējais secīgo reakciju ilgums no 7 līdz 20 minūtēm. Lai iegūtu cinkorganiskos savienojumus no plašāk pieejamajiem arilbromīdiem un arilhlorīdiem, izmantota magnijorganisko savienojumu sintezē mikroviļņos un to pārmetalēšana par cinkorganiskajiem reaģentiem. Izstrādāts trīsstadiju process C-C saites veidošanai mikroviļņos, kas balstās uz secīgām Griņjāra reaģentu pagatavošanas, pārmetalēšanas un Negiši savienošanās reakcijām. Kopējais secīgo reakciju ilgums no 30 līdz 75 minūtēm.



## Introduction

During the last decade microwave heating has become a convenient and widely used tool in organic synthesis. In the microwave environment chemical reactions usually proceed faster, in higher yields and with less byproducts. Microwave technologies have found especially extensive application in medicinal chemistry in the field of drug discovery, where speed and automatization is matter of high importance. The demand for new chemical compounds is continually growing in medicinal chemistry, thereby promoting the development of new technologies, which are designed for fast synthesis of large number of compounds (so called "compound libraries"). Well-known are methods of combinatorial chemistry parallel synthesis, application of polymer supported reagents and catalysts, etc. Acceleration of chemical reactions by microwave irradiation enables both the intensification of already existing methods and the development of new processes in medicinal chemistry.

Synthesis of heterocycles is one of the most widely used area in the microwave chemistry, due to the high temperatures commonly employed in heterocycle condensation reactions. Furthermore, heterocycles are among the most frequently encountered scaffolds in drugs and pharmaceutically relevant substances. Because of the drug-like character and considerable range of structural diversity, large collections or libraries of diverse heterocycles are routinely employed in high-throughput screening at early stages of drug discovery programs. A heterocyclic core is propitious for variations of substitution patterns during structure-activity relationship studies. Due to potential of automatization, microwave technology has become one of the most suitable methods for synthesis of large heterocycle libraries. However, the use of purpose-built automatized microwave synthesizers in the synthesis of compound libraries introduces additional requirements, mostly related to automatized reagent addition and isolation of products. Therefore, the development of new microwave assisted methods suited for synthesis of heterocyclic libraries is very important.

Dielectric microwave heating frequently features specific effects, which are not observed under conventional heating conditions, such as superheating, selective heating of reactants or catalysts, etc. Despite the wide application of microwave technology in organic chemistry many of specific microwave effects still are not fully explored. For example, suspension of metal particles in organic solvents has long been considered incompatible with microwave irradiation, because of the perception that metal powders necessarily cause electrical discharge (arcing) in the microwave field. However, examination of this phenomenon demonstrated that one can avoid arcing by proper choice of reaction conditions.

thus giving new opportunities for application of microwaves to organic reactions, which proceeds with participation of metals. Metals are heated in the microwave field by far better than organic solvents. Different conduction properties of materials apparently results in the selective heating of metal particles under microwave conditions. The interaction of electromagnetic field with the metal occurs predominantly on the surface of the metal. Therefore selective microwave heating of metals in organic solvents potentially could be beneficial for activation of the metal surface in such chemical reactions as synthesis of magnesium and zinc organometallic reagents.

The activation of metal surface is critical for the successful preparation of both Grignard and organozinc reagents from the corresponding metal and organic halides. The most commonly employed are various chemical activation methods, mechanical activation or sonification. To carry out the oxidative addition of zinc to aryl halides, a suspension of highly active „Rieke zinc" is often used. Preparation of the Rieke zinc is laborious and its handling requires inert conditions. Microwave irradiation as metal activation method in preparation of organometallic reagents has not been studied up to now, though microwave application would be technologically simple procedure suitable for automatization. Furthermore, microwave irradiation could also accelerate the formation of organometallic compounds in the case of unreactive halides, for example, aryl bromides and aryl chlorides. Finally, microwave dielectric heating can be applied to the subsequent reactions of synthesized organometallic compounds. For example, organozinc reagents are widely utilized in palladium or nickel catalyzed C-C bond formation reactions (Negishi cross-coupling), which usually proceeds at elevated temperatures. Not only would microwave heating facilitate the formation of organozinc reagents, but also it could accelerate the following subsequent cross-coupling reaction. Sequential multistep reactions certainly are advantageous for preparation of compound libraries in the automatized synthesis systems.

## **Aims of the work**

1. The main goal of the present work is to develop new microwave assisted methods suited for automatized synthesis of compound libraries. Analysis of the recent literature should be made to evaluate the main criteria of such methods.
2. According to the conclusions made from the literature analysis, new method for synthesis of coumarin derivatives should be developed and applied to the synthesis of the coumarin library using automatized microwave heating device.
3. Reactions of metallic zinc and magnesium with organic halides in the microwave field should be studied to examine the possible metal surface activation by microwaves.
4. Microwave irradiation should be applied to accelerate the synthesis of magnesium and zinc organometallic compounds from unreactive substrates such as aryl and heteroaryl halides.
5. A new method for widely used transition metal catalyzed cross-coupling reaction of organozinc reagents (Negishi reaction) should be developed, that would be based on microwave-assisted preparation of organozinc reagents and sequential cross-coupling reaction with aryl halides.

## Results

Analysis of microwave-assisted synthesis of heterocyclic compounds that have been published in literature over a period of last 5 years, indicated the criteria, which can be used to evaluate the suitability of methods for synthesis of compound libraries. The main criteria are as follows:

- Short reaction times and possibility of automatization;
- Suitability for parallel synthesis;
- Possibility to carry out multistep reactions without isolation of the intermediate products ("one pot", "domino" reactions);
- Multicomponent reactions for synthesis of wide diversity of compounds in one step;
- Simple procedure for isolation of final products without using the chromatography method.

These findings have been applied in the development of new methods suitable for synthesis of coumarin library. One of the most frequently used ways to obtain coumarins is the Pechmann reaction – condensation of phenols and  $\beta$ -ketoesters in the presence of Bronsted or Lewis acid. Acceleration of the Pechmann reaction under microwave conditions is well examined. At the same time, most of the methods of microwave assisted coumarin synthesis are designed for domestic microwave ovens and can not be applied to automated processes. Furthermore, microwave-assisted Pechmann reaction is carried out mostly without solvent, by mixing neat reagents or by using solid supports. For automated synthesis of coumarin library more convenient would be Pechmann reaction in solution phase, where solutions of reagents could be dispensed by robots.

Two methods were developed for synthesis of coumarin libraries via Pechmann reaction (Scheme I).

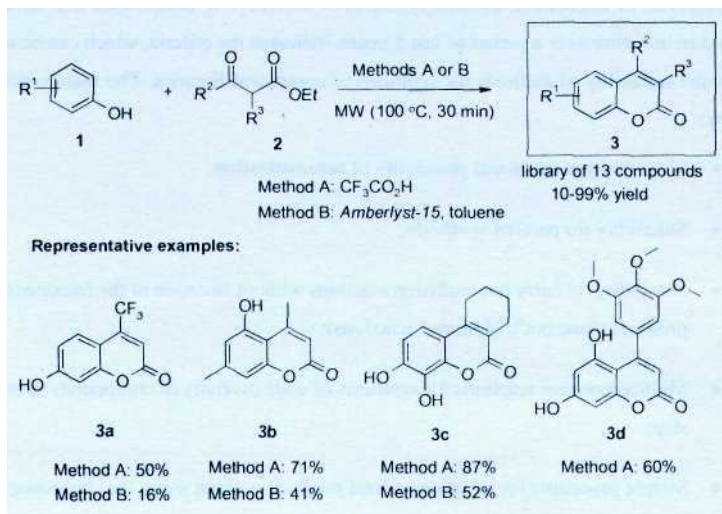


Figure 1. Synthesis of coumarin library under microwave conditions

The first method is based on the use of trifluoroacetic acid both as acid catalyst and solvent, thus providing convenient addition of reagents in automatized systems. Microwave heating (100 °C) reduced the time of synthesis to 30 minutes. Along with acceleration of the reaction, another advantage is a simple isolation procedure: coumarins are precipitated from reaction mixture by adding cold water and then recrystallized. Synthesis of the coumarin library was performed, using focused single-mode microwave synthesizer supplied with automatized solution dispenser.

Other method is based on the application of ion-exchange resin *Amberlyst-15* as acidic catalyst in Pechmann reaction. Reaction was performed in toluene under microwave conditions (100 °C) and completed in 30 minutes. Ion-exchange resin *Amberlyst-15* was separated from reaction mixture by decanting or filtration. Coumarins were isolated by evaporation and recrystallization of the residue.

Both methods utilize easy accessible reagents, are simple in operation and thus, are suitable for automatized microwave assisted synthesis of coumarin libraries. In general, the



first method gave better yields of isolated products. Representative library of coumarins was synthesized using both methods.

The ability of microwave irradiation to speed up many chemical reactions was utilized not only in intensification of already existing methods, but also in development of new methods. Reactions of organic compounds with metals and possible activation of metal surface in the microwave field were examined. Important prerequisite was study of metal interaction with microwave irradiation. Frequently observed phenomenon of electrical discharge (arcing) between metal particles has held back the application of microwaves in the metal reactions. However, one can avoid destructive arcing by using small-dispersed metal particles (dust, turnings, etc.) and relatively polar high boiling solvents, for example, tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimethoxyethane (DME), N,N-dimethylformamide (DMF), etc.

To investigate the application of microwave heating in metal reactions, the insertion of zinc into an aryl-iodide bond was studied first, as these reactions traditionally require high temperatures. Attempts to generate arylzinc compound 5a in the reaction of aryl iodide 4a with metallic zinc (dust, powder or granules) by heating of the reaction mixture in microwaves up to 160°C in 1,2-dimethoxyethane were unsuccessful. On the contrary, when DMF was used as a solvent, aryl iodides 4 reacted with zinc dust, giving corresponding arylzinc iodides 5 (yield of arylzinc compound were determined by GC analysis of hydrolysed and idolysed aliquot) (Scheme 2).

Reaction of zinc dust with iodomesitilene (4f) was used to examine the possible activation of zinc surface by microwaves. The formation of mesitylzinc iodide (5f) was compared under microwave and conventional conditions. When heating of the reaction mixture was performed in the oil bath (10 min, 160°C), the yield of organozinc reagent was 69%, which is comparable with the result, obtained by microwave heating (64%). These studies indicated that thermal activation is essential for the reaction, though there is no evidence of specific microwave activation of the zinc surface.

Aryl iodides react with zinc dust at high temperatures (120-180 °C), which are not suitable for DMF solutions because of the solvent decomposition. Furthermore, poor reproducibility and moderate yields are substantial drawbacks of the method cutting down its effectiveness in the synthesis of arylzinc reagents.

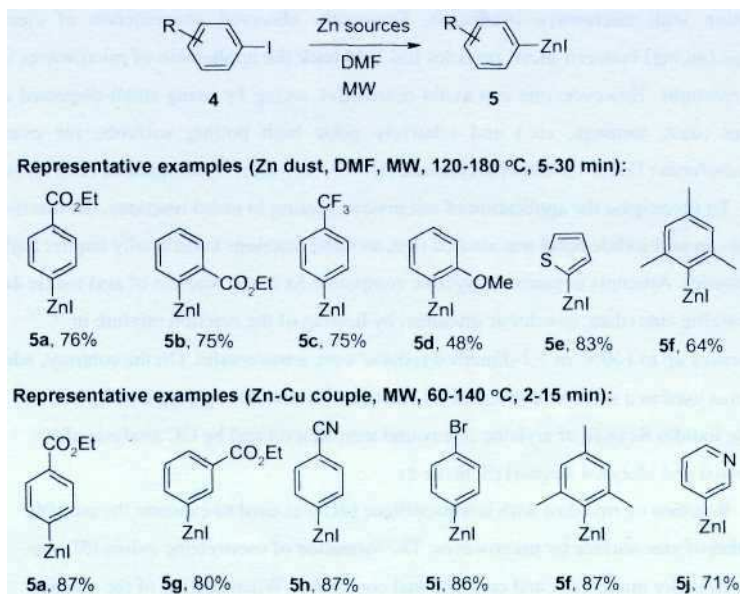


Figure 2. Synthesis of arylzinc iodides 5 under microwave conditions

To improve the reproducibility of the reaction and to reduce the undesired side processes (decomposition of the solvent at high temperatures), chemical activation of the zinc surface was addressed. The routine activation methods (treatment of zinc dust with hydrochloric acid, iodine, 1,2-dibromoethane or trimethylsilyl chloride, as well as addition of copper iodide) proved to be unsuccessful. In the meantime, the use of freshly prepared Zn-Cu couple produced the arylzinc compound 5a with excellent yield (87%) after microwave heating for 10 minutes at 100 °C. Further investigation of reactivity of Zn-Cu couple towards aryl iodides showed that the oxidative addition of zinc to the C-I bond readily occurred in polar solvents such as DMF and 1, 1,3,3-tetramethylurea (TMU). Reaction proceeded also in

less polar ethereal solvents (DME and THF) if *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA) was added. DMF was the solvent of choice as it provided the fastest reaction. Functionalized aryl- and heteroarylzinc reagents formed quickly (2-15 min) under the developed conditions using microwave heating (60-140 °C) (Figure 2). Several functionalities in aryl iodide, such as carboxylic ester (5a,g) and cyano group (5h) were tolerated. Aryl bromides (5i) do not react with Zn-Cu under the reported reaction conditions.

To accomplish the reaction of aryl bromides with Zn-Cu couple, higher temperatures were employed. At 160-200 °C zinc inserted into C-Br bond in the case of several aryl and heteroaryl bromides (6a-d), however yields were moderate (25-74%) and the number of reactive substrates were limited (Figure 3).

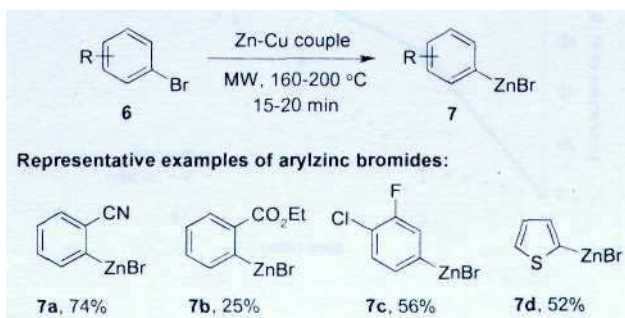


Figure 3. Synthesis of arylzinc bromides 7 under microwave conditions

Since the use of Zn-Cu couple in the synthesis of organozinc reagents has not been reported so far, the developed method can be considered as novel. Furthermore, microwave heating had substantial advantage in cases when high temperatures were necessary.

To study the possible acceleration of arylzinc Formation by microwaves, the rates of the formation of mesitylzinc iodide 5f were compared under microwave and conventional conditions (Figure 4). Initial acceleration of the reaction rate under microwave heating conditions was observed (after 2 min 56% of 5f under microwave conditions vs. 10% in oil bath; after 5 min 79% and 52% respectively). In the longer period yields of mesitylzinc iodide 5f produced under both heating conditions became comparable. Therefore, the initial acceleration of the reaction can be attributed to the more rapid dielectric heating process.

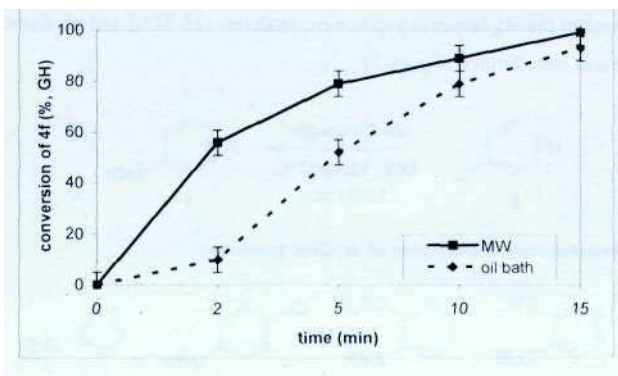


Figure 4. Reaction of Zn-Cu couple with iodomesilylene 4f under microwave and conventional conditions

To demonstrate the suitability of the developed method for the generation of compound libraries, the obtained arylzinc iodides 5 were employed in the Negishi cross-coupling protocol. 4-Bromobenzaldehyde (8) was used as a coupling partner and reaction was promoted by microwave heating (120 °C, 5 min). Among the various catalysts tested,  $(PPh_3)_2PdCl_2$  was the most efficient in DMF solution, while  $(PPh_3)_2NiCl_2$  was the catalyst of choice for the Negishi coupling in THF.

The developed sequential arylzinc formation - Negishi cross-coupling protocol allowed to obtain biaryl aldehydes **9** in 57-96% yield in a short period of time (7-35 min) (Figure 5).

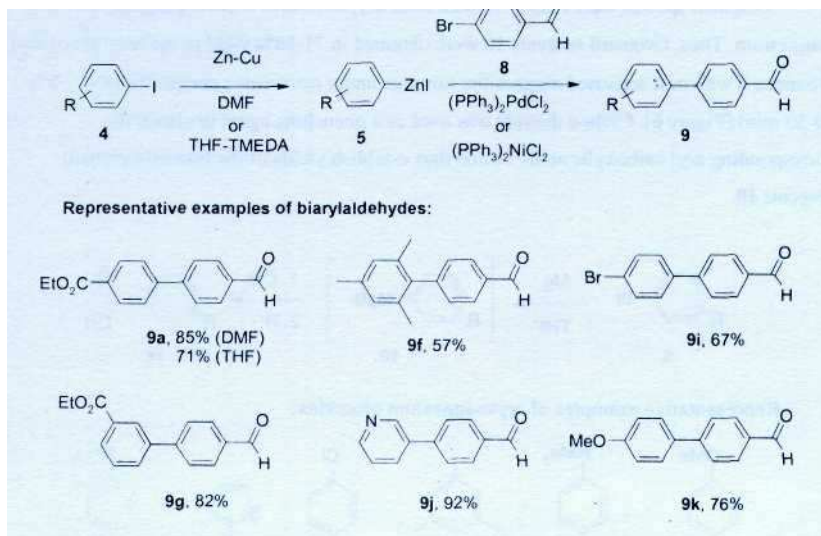


Figure 5. Microwave assisted preparation of arylzinc iodides and Negishi cross-coupling

To expand the scope of substrates to less reactive compounds such as aryl bromides and aryl chlorides more active metal magnesium was employed. Subsequent transmetallation using zinc salts afforded the corresponding arylzinc compounds.

Grignard species were readily formed from aryl bromides without prior activation of magnesium. Thus, Grignard reagents **10** were obtained in 71-88% yield in the reaction of aryl bromides **6** with non-activated magnesium turnings under microwave conditions (80-120 °C, 10-30 min) (Figure 6). Carbon dioxide was used as a quenching agent to obtain the corresponding aryl carboxylic acids **11** and thus establish yields of the formed Grignard reagents **10**.

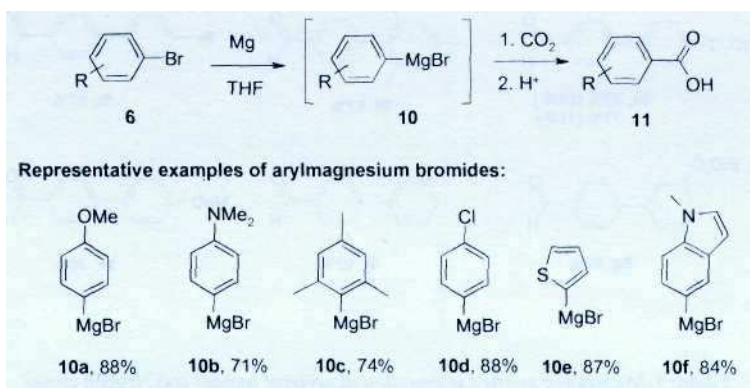


Figure 6. Microwave assisted preparation of arylmagnesium bromides **10**

On the contrary, considerably less reactive aryl chlorides did not react with non-activated magnesium turnings even at 180 °C. Among various chemical activation methods examined, the use of 1,2-dibromoethane (DBE) was the most appropriate, as addition of DBE resulted in both the activation of magnesium surface and *in situ* formation of MgB<sub>2</sub> solution.

The presence of magnesium salts substantially improved the absorption of microwaves by the relatively nonpolar reaction media (THI), thus enabling to perform reactions at high temperatures (180-200 °C). Formation of Grignard reagents 13 under the developed reaction conditions proceeded in 10-30 min with moderate to good yields (48-82%) (Scheme 7).

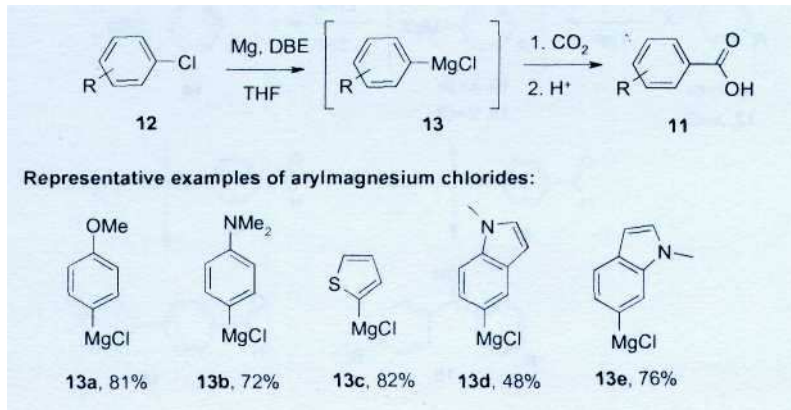
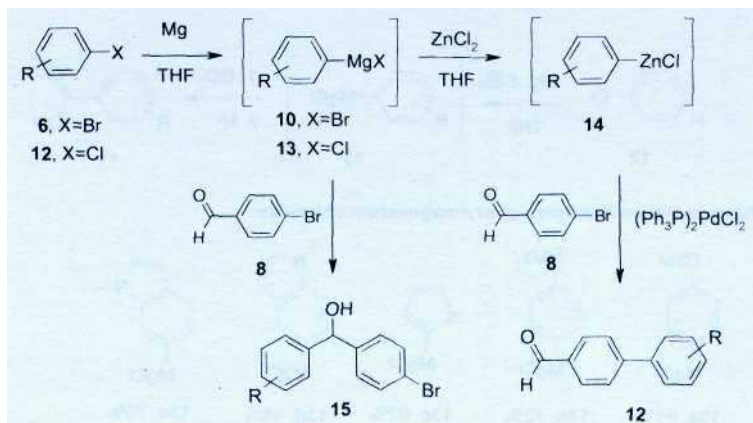


Figure 7. Microwave assisted preparation of arylmagnesium chlorides 13

The transmetalation of Grignard reagents to the corresponding arylzinc species was achieved by using the  $\text{ZnCl}_2$ -TMEDA complex under microwave conditions (15 min, 80 °C). To follow the progress of the transmetalation, the chemoselective reaction of 4-bromobenzaldehyde (8) with organozinc reagents 14 in the presence of  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  was employed.

Thus, unreacted Grignard species 10 and 13 reacted with an aldehyde moiety of benzaldehyde 8 to give alcohol 15, while organozinc compound 14 participated in Negishi cross-coupling reaction providing the biphenyl aldehyde 12 (Figure 8).



Scheme 8. Study of the transmetalation reaction of Grignard reagents 10 and 13

Negishi cross-coupling of transmetalated arylzinc chloride **14** proceeded at room temperature, while the same (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> catalyzed reaction of arylzinc iodides **5** (prepared from aryl iodide and Zn-Cu couple, Figure 2) required microwave heating (120 °C, 5 min). The difference in the reactivity could be attributed to the presence of magnesium salts in the solution of arylzinc chloride, which could possibly promote the Negishi cross-coupling. The assumption was proved by the experiment, where phenylzinc iodide (prepared from Zn-Cu couple in the 0.5 M MgCl<sub>2</sub> solution of THF) was converted into biaryl compound in 5 min at room temperature.



The Negishi cross-coupling with other aryl bromides required elevated temperatures. Thus, a series of cross-coupled compounds **16** was obtained under microwave heating conditions (80-120 °C) in 2-30 min (Figure 9).

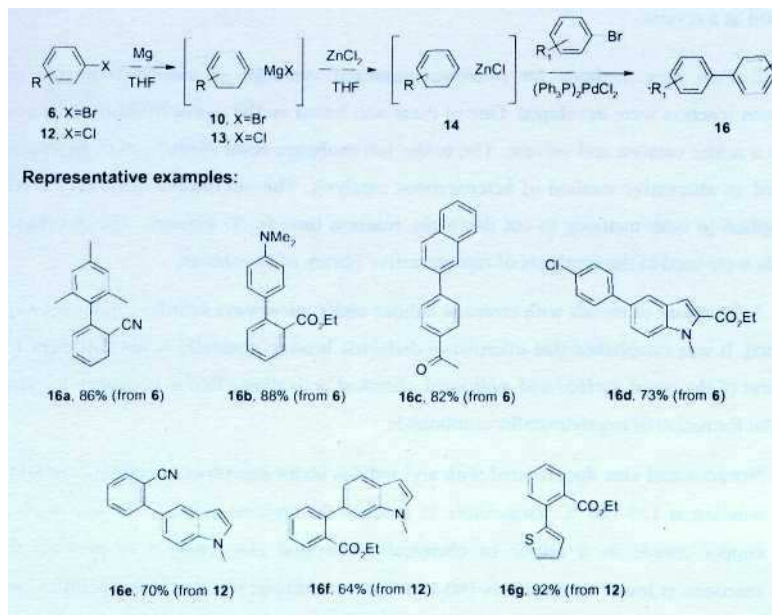


Figure 9. Microwave assisted sequence of Grignard reagent preparation transmetalation Negishi coupling reactions

As aryl chlorides did not react under employed Negishi reaction conditions, 4-chloro-1-bromobenzene was selectively coupled with indolylzinc **10f** to produce chloro substituted compound **16d**.

## Conclusions

1. Analysis of microwave-assisted methods for synthesis of heterocyclic compounds was based on the latest literature data. The main criteria were identified to evaluate the suitability of methods for the synthesis of heterocycle libraries. Literature analysis was published as a review.

2. Two new methods for microwave-assisted synthesis of coumarin library via Pechmann reaction were developed. One of them was based on the use of trifluoroacetic acid both as a acidic catalyst and solvent. The acidic ion exchange resin Ambcrlyst-15 in toluene provided an alternative method of heterogenous catalysis. The microwave heating (100 °C) was applied in both methods to cut down the reaction time to 30 minutes. The developed methods were used in the synthesis of representative library of coumarins.

3. Reactions of metals with aromatic halides under microwave heating conditions were examined. It was established that microwave dielectric heating generally is not sufficient for activation of the metal surface and additional chemical activation often is necessary to bring about the formation of organometallic compounds:

- Nonactivated zinc dust reacted with aryl iodides under microwave conditions in DMF solution at 120-180 °C temperature to produce the arylzinc iodides. The use of zinc-copper couple as a source of chemically activated zinc enabled to perform the reactions at lower temperatures (60-140 °C). In addition, reaction reproducibility and yields of the products were improved. Zn-Cu couple was found to be the most efficient source of activated zinc for synthesis of organozinc reagents from aryl- and heteroaryl iodides as well as from electronically poor aryl- and heteroaryl bromides under microwave heating conditions. Zn-Cu couple hitherto has not been used in the synthesis of aromatic organozinc compounds and therefore the developed method can be considered as novel.
- Nonactivated magnesium turnings reacted with aryl bromides at 80-120 °C in the microwave field. On the other hand, microwave thermal activation is not sufficient in the case of less reactive aryl chlorides. Therefore additional *in situ* chemical activation with 1,2-dibromoethane and higher temperatures (180-200°C) were required to generate the Grignard reagents.

4. The formation of organozinc species from aryl iodides and Zn-Cu couple was faster under microwave conditions in comparison with conventional heating. Presumably, the reason for the acceleration is more efficient heating of the reaction mixture in the microwave field.

5. Two-step procedure for fast generation of biaryl compounds was developed. The method was based on synthesis of organozinc compounds from aryl iodides and Zn-Cu couple and sequential Negishi cross-coupling reaction under microwave conditions. Total time for two sequential reactions was 7-20 minutes. Microwave assisted generation of Grignard reagents and subsequent transmetalation to organozinc compounds were employed to obtain the arylzinc reagents from more easily available aryl bromides and chlorides. Three-step procedure was developed for Pd catalyzed C-C bond formation reaction using microwave dielectric heating. The procedure comprising Grignard formation, transmetalation and Negishi cross-coupling could be performed in 30-75 minutes.

## Darba aprobācija (Abstracts)

1. Mutule, I.; Avolina, D.; Suna, E. Microwave assisted preparation of Grignard and organozinc reagents. *Book of Abstracts*, Balticum Organicum Syntheticum, Vilnius, Lithuania, June 23-27, 2002; p. 100.
2. Mutule, I. Microwave-assisted synthesis of aryl- and heteroarylzinc reagents. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*. 2004, 165. The 3rd Paul Walden Symposium, Riga, Latvia, October 13-14, 2003.
3. Mutule L; Suna E. Generation of arylzinc species from aryl bromides and aryl chlorides via Grignard reagents under microwave conditions. *Book of Abstracts*, Balticum Organicum Syntheticum, Riga, Latvia, June 27 - July 1, 2004; p. 115'
4. Mutule, I.; Suna, E. Microwave-assisted generation of arylzinc reagents. *Book of Abstracts*, 13th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Geneva, Switzerland, July 17-21, 2005; P-255.

## Publikācijas (Publications)

1. Mutule, I.; Suna E. A convenient microwave assisted arylzinc generation-Negishi coupling protocol. *Tetrahedron Lett*. 2004, 45, 3909-3912.
2. Mutule, I.; Suna E. Arylzinc species by microwave assisted Grignard formation - transmetallation sequence: application in the Negishi coupling. Mutule, I.; Suna E. *Tetrahedron* 2005, 61, 11 168-11 176.
3. Suna E.; Mutule, I. Microwave-assisted heterocyclic chemistry. In *Microwave Methods in Organic Synthesis*, Larhed, M., Olofsson, K., Eds.; *Topics in Current Chemistry*, Springer: Heidelberg, 2006; *accepted for publication*.
4. Katkevičs. M.; Kontijevskis. A.; Mutule. I.; Suna. I. Microwave promoted automated synthesis of coumarin library. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2006, *submitted for publication* (Nr. of the manuscript 44/06).

---

“Theme- Verlag” prize for the best poster from Latvia