



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Mario Pajić

## **Direktna mehanokataliza**

### **KEMIJSKI SEMINAR I**

Poslijediplomski sveučilišni studij Anorganska i strukturna kemija

Izrađen prema:

W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. - A Eur. J.* **26** (2020) 12903–12911.

Zagreb, 2021.

## Sadržaj

<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Katalitički procesi .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Reakcije i kataliza u kemiji čvrstog stanja .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Direktna mehanokataliza .....</b>	<b>8</b>
2.3.1. <i>Sonogashira reakcija .....</i>	<i>8</i>
2.3.2. <i>Suzukijeva reakcija .....</i>	<i>11</i>
2.3.3. <i>Bakrom katalizirane azid–alkin cikloadicijske reakcije .....</i>	<i>14</i>
2.3.4. <i>One-pot sintetske reakcije .....</i>	<i>17</i>
<b>§ 3. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>20</b>
<b>§ 4. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXI</b>

## § 1. UVOD

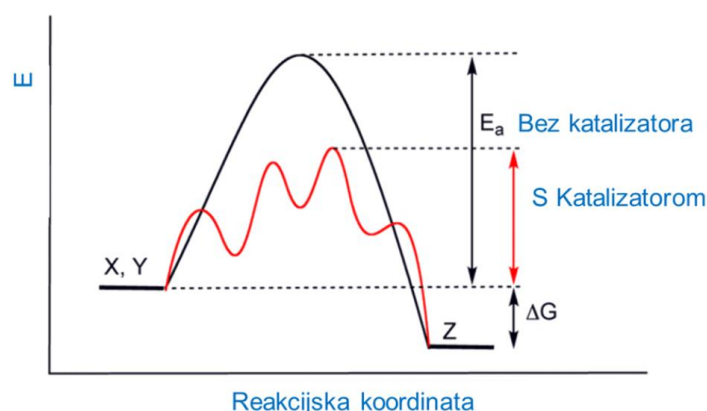
Zaokretom kemijske i farmaceutske industrije prema ekološki, a opet financijski prihvatljivim procesima pripreme spojeva i funkcionaliziranih materijala mehanokemijski postupci postali su izuzetno atraktivni. Iako su mehanokemijske metode sinteze poznate još od antičkih vremena kada je reakcijom redukcije cinabarita u bakrenom tarioniku dobivena živa, otopinska sinteza je u modernoj kemiji imala glavnu ulogu. Otopinski protokoli pripreme često uključuju velike količine otapala za provedbu sinteza, pročišćavanje i obradu dobivenih spojeva što nije ni ekološki ni financijski prihvatljivo.

Sinteze organskih spojeva, uz velike količine otapala u kojima se reakcije provode, često uključuju i katalizatore. Problemi otopinske katalize zasnivaju se većinom na topljivosti katalitički aktivnih spojeva i reaktanata koji se upotrebom mehanokemijskog pristupa gotovo u potpunosti izbjegavaju. Razvojem mehanokemijskih katalitičkih procesa u zadnjem desetljeću kao novi koncept pojavila se direktna mehanokataliza. Direktnim unosom katalitički aktivnih u samom postavu mehanokemije reakcije (reakcijska posuda, kuglice, folije i slično) pojednostavljuje se izvedba reakcija i obrada sirovih reakcijskih smjesa.

## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Katalitički procesi

Katalizatori su kemijske vrste koje svojim prisustvom u reakcijskim sustavu ubrzavaju kemijske reakcije, dok iz reakcije izlaze nepromijenjeni. Katalizatori omogućuju provođenje kemijske reakcije alternativnim putem u odnosu na nekataliziranu reakciju, konkretno, njeno provođenje drugim elementarnim reakcijskim procesima u reakcijskom mehanizmu. Navedenim se snizuje energija aktivacije što dovodi do ubrzanja kemijske reakcije. Mehanizmi kataliziranih kemijskih reakcija često su kompliciraniji od onih kojima se opisuju nekatalizirane reakcije, no ukupna promjena energije za oba tipa reakcije je jednaka, odnosno prisustvo katalizatora u reakcijskom sustavu ne utječe na termodinamiku reakcijskog procesa, već na kinetiku same reakcije. U pravilu katalitički procesi se sastoje od mnoštva elementarnih koraka, no najjednostavniji se svode na vezanje katalizatora na reaktante, nastanak produkta vezanog za katalizator te a kraju odvajanje produkta od katalizatora koji se zatim ponovno uključuje u reakcijski ciklus. Kako bi katalizator uspješno katalizirao kemijsku reakciju, veza između katalizatora i reaktanata mora biti dovoljno jaka kako bi se omogućila reakcija, no ne smije doći do prejakog vezanja s jednim od reaktanata jer će isto onemogućiti odvijanje reakcije, Nadalje, veza između katalizatora i produkta mora biti dovoljno slaba kako bi se omogućilo odvajanje produkta jer u suprotnom katalizator više neće moći sudjelovati u daljnjim reakcijama, odnosno dolazi do procesa koji se naziva trovanje ili gušenje katalizatora.<sup>1</sup>



Slika 1. Prikaz reakcijskog profila katalizirane (crveno) i nekatalizirane reakcije (crno).<sup>2</sup>

Kako bi neka katalitički aktivna tvar bila pogodna za upotrebu u katalitičkim procesima ona mora biti veoma aktivna te selektivna prema željenom produktu reakcije, a istovremeno imati što manju selektivnost prema sporednim produktima. Nadalje, poželjno je da priprava katalizatora bude reproducibilna te da se katalizator može regenerirati za ponovno korištenje. Za opis uspješnosti katalizatora u nekoj kemijskoj reakciji koriste se parametri poput konverzije (CON) i selektivnosti (SEL) te uz njih *turnover number* (TON) i *turnover frequency* (TOF). Konverzija (1) je definirana kao omjer množina reagiralog reaktanta i početne množine istog reaktanta. Selektivnost (2) se definira kao omjer množine nastalog produkta i množine reagiralog reaktanta. *Turnover number* (TON) (3) je definiran kao omjer množina reagiralog reaktanta i katalizatora, dok se *turnover frequency* (TOF) (4) definira kao omjer množine reagiralog reaktanta u željenom vremenskom intervalu i množine katalizatora pomnožen s vremenskim intervalom.<sup>1</sup>

$$CON_A = \frac{n_{A,rea}}{n_{A(0)}} \times 100 (\%) = \frac{n_{A(0)} - n_{A(t)}}{n_{A(0)}} \times 100 (\%) \quad (1)$$

$$SEL_B = \frac{n_{B(t)}}{n_{A,rea}} \times 100 (\%) = \frac{n_{B(t)}}{n_{A(0)} - n_{A(t)}} \times 100 (\%) \quad (2)$$

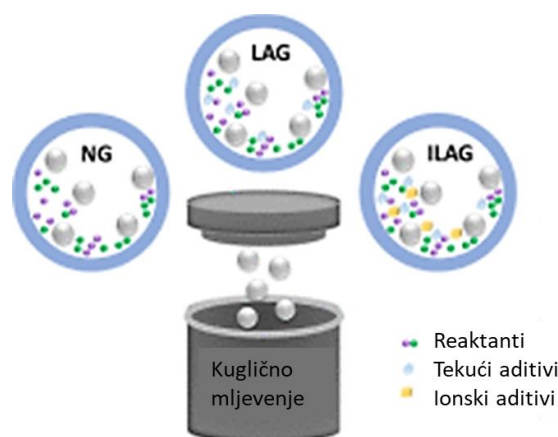
$$TON = \frac{n_{A,rea}}{n_{kat}} = \frac{n_{A(0)} - n_{A(t)}}{n_{kat}} \quad (3)$$

$$TOF = \frac{n_{A,rea} u \Delta t}{n_{kat}} \times \frac{1}{\Delta t} \quad (4)$$

Katalitički procesi se najjednostavnije mogu podijeliti prema faznom odnosu katalizatora i ostatka reakcijskog sustava. Prema navedenom razlikujemo homogenu i heterogenu katalizu. Kod homogene katalize koriste se katalizatori koji se nalaze u istoj fazi kao i reaktanti, najčešće u plinovitoj ili tekućoj fazi, dok su heterogeni katalizatori najčešće su krutine koje kataliziraju procese koji se odvijaju u plinovitom ili tekućem stanju.<sup>1</sup>

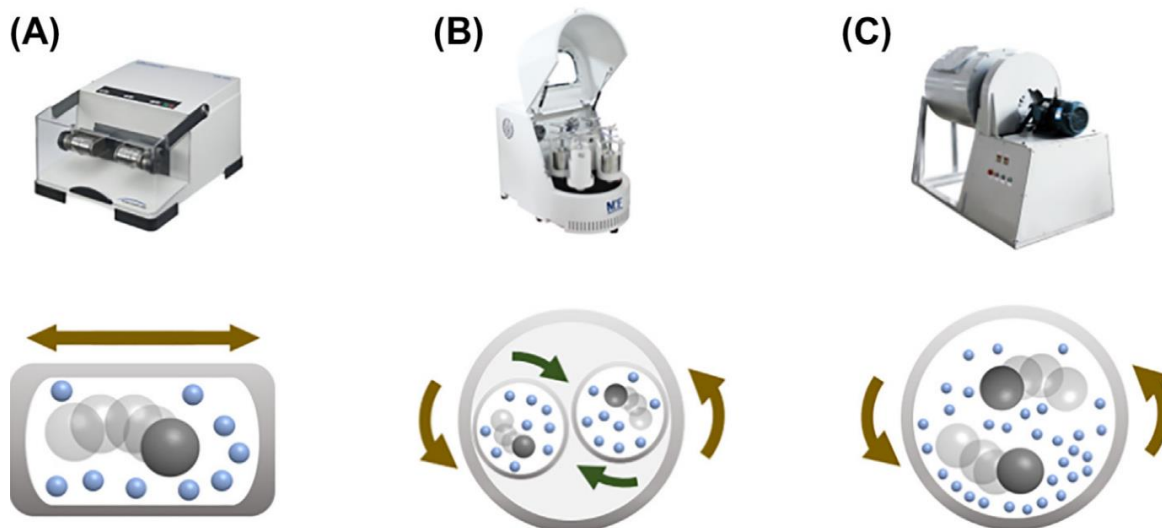
## 2.2. Reakcije i kataliza u kemiji čvrstog stanja

Katalitičke reakcije u čvrstom stanju postale su, pojavom koncepta zelene kemije, izuzetno zanimljive današnjim kemičarima. Katalitički procesi koji se odvijaju u otopini često zahtijevaju velike količine organskih otapala te povišenu temperaturu uz dugo trajanje samih reakcija. Također, reakcije su ograničene svojstvima reaktanata ili katalizatora, primjerice, topljivošću reaktanata ili homogenih katalizatora u pogodnom otapalu za izvođenje reakcije što dovodi do nemogućnosti njihove upotrebe. Uz navedeno, katalizatori i reakcijski intermedijeri u katalitičkom procesu ponekad zahtijevaju primjenu inertnih uvjeta sinteze što dodatno komplicira izvedbu reakcija.<sup>3,4</sup> Provedbom reakcija u čvrstom stanju izbjegava se problem topljivosti reaktanata i/ili katalizatora, tako je kod metode suhog mljevenja (NG, eng. neat grinding) upotreba otapala je u potpunosti izbjegnuta. Također, otapala se u minimalnim (katalitičkim) količinama koriste kao aditivi što se naziva metodom tekućinom potpomognutim mljevenjem (LAG, eng. liquid-assisted grinding). U LAG pristupu tekućina može poslužiti kao lubrikant koji olakšava miješanje reaktanata ili tijekom procesa mljevenja dolazi do prelaska otapala u plinovitu fazu čime dolazi do zasićenja atmosfere unutar reakcijske posude što značajno ubrzava kemijsku reakciju u odnosu na brzinu reakcije u otopini. Uz dodatak katalitičke količine tekućine kao aditivi mogu se koristiti soli i ionske vrste pa govorimo o ILAG metodi (eng. ion- and liquid-assisted grinding).<sup>5-7</sup>



Slika 2. Shematski prikaz suhog, tekućinom potpomognutog i tekućinom i ionima potpomognutog mljevenja.<sup>8</sup>

Mehanokemijske reakcije se, uz jednostavan postav gdje se koriste tarionik i tučak, odvijaju se u planetarnim ili vibracijskim mlinovima. Pri upotrebi tarionika i tučka reakcije je gotovo nemoguće provesti pri vremenima dužim od nekoliko minuta te je njihova reproducibilnost veoma narušena jer ovise energiji koju kemičar unosi u sustav što varira od osobe do osobe. Najčešće, mehanokemijske reakcije provode se u vibracijskim mlinovima gdje se reaktanti prebacuju u reakcijske posudice te im se dodaju kuglice. Zatim se reakcijska posuda horizontalno postavlja na mlin pri željenoj frekvenciji i vremenu izvođenja. Energija se u reakcijski sustav unosi putem kuglica koje udarcima između kuglica i reaktanata omogućuju reakciju. Reakcijske posudice i kuglice izrađuju se od različitih materijala ovisno o vrsti kemijske reakcije i željenim svojstvima kuglica. Primjerice, reakcijske posudice izrađuju se od teflona, nehrđajućeg čelika, pleksiglasa ili cirkonijeva(IV) oksida. Kuglice mogu biti izrađene od istog materijala kao i reakcijske posudice ili se njihov sastav može varirati tako da se osigura njihova kemijska inertnost ili otpornost na trošenje što se postiže dopiranjem. Planetarni mlinovi sastoje se od više reakcijskih posuda koje se rotiraju oko svoje osi te su postavljene na nosač koji se naziva sunčev disk te se okreće u suprotnom smjeru od reakcijskih posuda. Za razliku od vibracijskih mlinova koji zbog ograničenog volumena reakcijske posude, rotacijski mlinovi primarno se koriste u industriji jer omogućuju provedbu reakcija na većoj skali.<sup>6,9</sup>



Slika 3. Izvedbe kugličnih mlinova s prikazanim kretanjem reakcijske smjese u reakcijskoj posudi.<sup>10</sup>

- (A) Vibracijski mlin
- (B) Planetarni mlin
- (C) Rotacijski mlin

Slika 4. Provedba mehanokemijske reakcije.<sup>10</sup>

Optimizacija ishoda mehanokemijskih reakcija izuzetno je kompleksna jer se istovremeno može varirati velik broj parametara koji ponekad dovode do odvijanja potpuno druge kemijske reakcije. Osim materijala od kojih su izrađene reakcijske posude i kuglice, može se mijenjati ukupni volumen posude te količina dodanih reaktanata i aditiva što utječe na način i uspješnost miješanja reakcijske smjese.<sup>11</sup> Također uspješnost reakcije ovisi o broju i veličini korištenih kuglica. Većina mehanokemijskih reakcija provodi se na sobnoj temperaturi, no u novije vrijeme dolazi do razvoja izvedbi mlinova na kojima se reakcije mogu provoditi pri povišenoj ili sniženoj temperaturi.<sup>12,13</sup> Reakcije čvrstog stanja mogu su pratiti *ex-situ* i *in-situ* metodama pri čemu *in-situ* metode omogućuju direktan uvid u odvijanje kemijske reakcije. Tehnički postav reakcije u čvrstom stanju podosta ograničava korištenje *in-situ* tehnika, no do sad su osmišljene izvedbe koje omogućuju praćenje reakcije putem Raman spektroskopije i difrakcije rentgenskog zračenja na polikristalnom materijalu. Iako su ove metode doprinijele boljem razumijevanju mehanizama odvijanja reakcija u čvrstom stanju, iste su ograničene jer kemijske vrste koje sudjeluju u reakciji moraju biti kristalinične ili Raman aktivne. Vjeruje se da će daljnji razvoj metoda za praćenje reakcija dovesti do razjašnjavanja procesa koji se odvijaju prilikom izvođenja mehanokemijskih reakcija.<sup>14,15</sup>





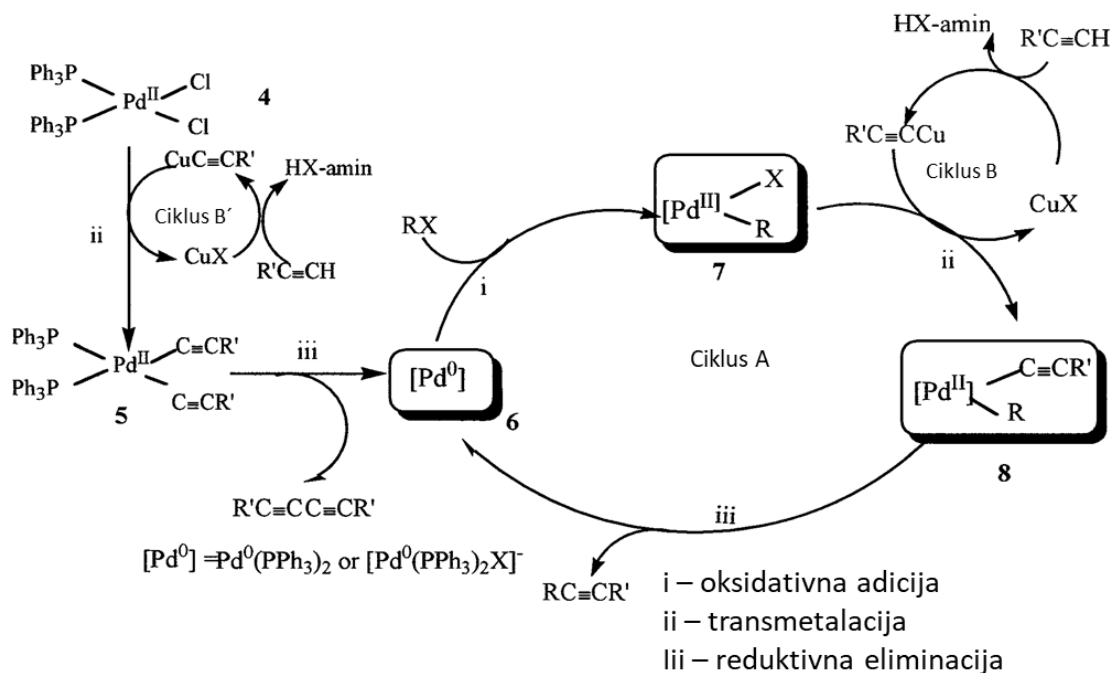
Slika 5. Prikaz najčešće korištenih reakcijskih posudica i kuglica građenih od različitih materijala.<sup>16</sup>

### 2.3. Direktna mehanokataliza

U mehanokemijskim reakcijama kao katalizatori korišteni su kompleksni spojevi prijelaznih metala koji su u reakcijsku smjesu najčešće uvedeni kao praškaste krutine. Vođene pretpostavkom da sam postav mehanokemijske reakcije (odabir reakcijske posudice ili kuglice za mljevenje) može poslužiti kao (ko)katalizator mnoge istraživačke grupe počele su primjenjivati ovakav koncept mehanokemijske sinteze, odnosno katalize. Prva istraživanja ovakvog tipa proveo je Mack 2009. godine<sup>17</sup>, pri čemu su za mehanokemijsku Sonogashira reakcijsku kao kokatalizator korištene bakrene kuglice u reakcijskom sustavu na vibracijskom mlinu. Novija istraživanja vode se sličnim principom, sežući od odabira kuglica, korištenja metalnih folija kojima se oblaže reakcijska posudica do korištenja posudica izrađenim od katalitički aktivnih vrsta.<sup>18–22</sup> Ovakav reakcijski postav uvelike olakšava izolaciju i pročišćavanje samog katalizatora jer se, primjerice, u slučaju kuglice ona jednostavno izvadi iz reakcijskog sustava te se bez daljnje obrade može ponovno koristiti.

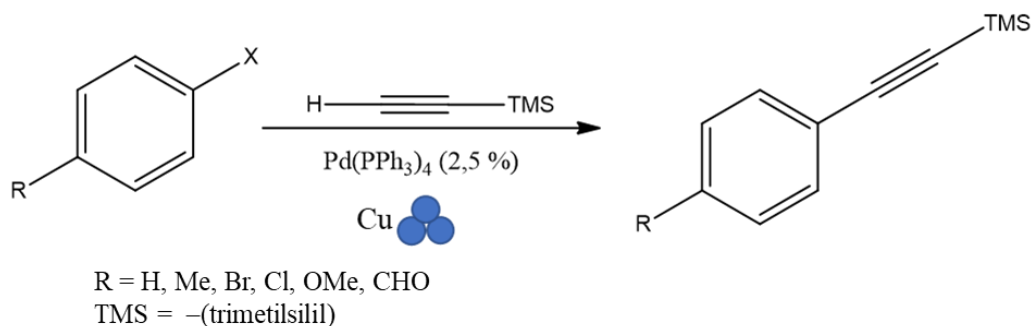
#### 2.3.1. Sonogashira reakcija

Sonogashira reakcija je reakcija stvarana ugljik–ugljik veze između aril ili vinil halogenida i terminalnih alkina katalizirana paladijem i kokatalizirana bakrom. Iako točan mehanizam reakcije nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da se odvija u dva zasebna katalitička ciklusa, A i B (B'). Pretpostavlja se da dolazi do procesa oksidativne adicije između vrste paladija(0) i aril-halogenida pri čemu nastaje halogenirana paladijeva(II) vrste koja zatim procesom transmetalacije prelazi u organopaladijevu vrstu koja sadrži vezan terminalni alkin. Nastala vrsta sudjeluje u procesu reduktivne eliminacije kod koje dolazi do odvajanja produkta i regeneracije paladijeve(0) vrste. Ciklusi B i B' pretpostavljaju ulogu bakrove(I) soli u reakcijskom sustavu te je vidljivo da dolazi do nastanka bakrove acetilidne vrste koja zatim sudjeluje u reakciji s halogeniranom vrstom paladija(II). U ciklusu B' dolazi do izmjene liganada vezanih na paladiju putem transmetalacije između halogenidnih i acetilidnih vrsta u kojima sudjeluju bakrove(I) vrste. Točan mehanizam nije razjašnjen jer je otežana izolacija reakcijskih intermedijera i paladijevih(0), paladijevih(II) i bakrovih(I) vrsta. Pretpostavlja se da je nužno postojanje paladijeve vrste koja sadrži vezan alkin, dok se polazni fosfinski kompleks paladija smatra prekatalizatorom.<sup>23</sup>






Slika 6. Shematski prikaz mehanizma odvijanja Sonogashira reakcije.<sup>23</sup>

Spomenuto istraživanje koje je proveo Mack<sup>17</sup> sastojalo se od proučavanja reakcijskih uvjeta Sonogashira reakcije u čvrstom stanju primjenom vibracijskog mlina. Prethodna istraživanja ove reakcije u otopini kao i ona u čvrstom stanju bila su ograničena dugim trajanjem reakcija koje su često iziskivale povišenu temperaturu te izborom reaktanata pri čemu se reakcija u čvrstom pokazala pogodna samo u slučaju korištenje aril-jodida ili arila s veoma jakim elektron-akceptorskim skupinama kao supstituentima. Iz tog razloga iskušana je sinteza korištenjem vibracijskog mehanokemijskog mlina pri čemu su ispitivani utjecaji dodatka bakrovog kokatalizatora. Također, važno je napomenuti da su reakcije provedene bez upotrebe inertnih uvjeta što uvelike pojednostavljuje sintezu željenih spojeva u odnosu na otopinske protokole koji zahtijevaju provođenje sinteze u atmosferi dušika ili argona zbog nestabilnosti paladija(0) na zraku. Uz navedeno, u potpunosti je izbjegnuta upotreba organskih otapala što čini ovaj pristup izuzetno ekološki povoljnim.



Slika 7. Shema mehanokemijske reakcije aril–halogenida i trimetilsililacetilena uz paladijev katalizator i bakrove kuglice.<sup>17</sup>

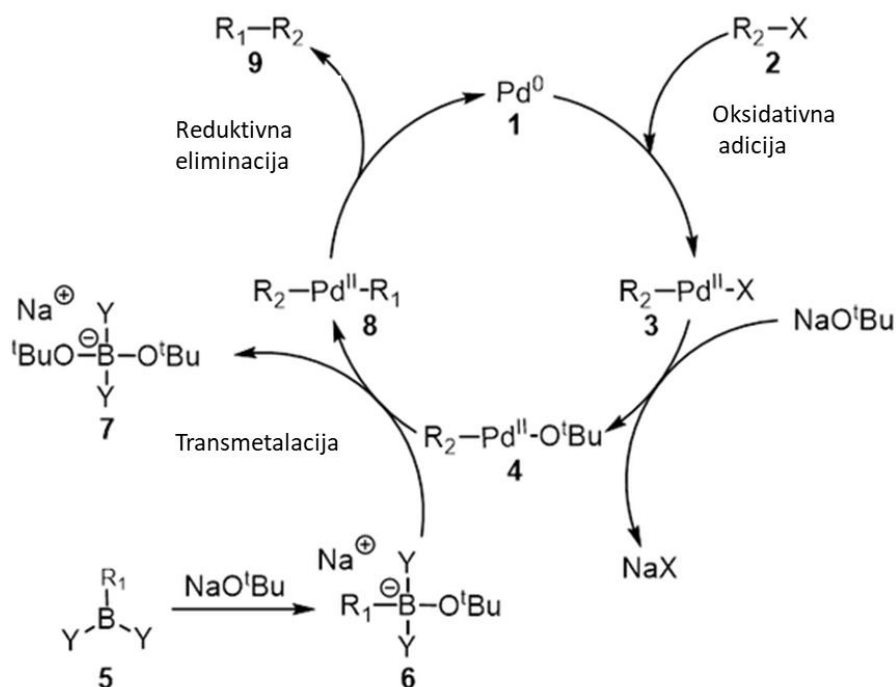
Tablica 1: Usporedba iskorištenja reakcije sa i bez prisustva bakrova kokatalizatora te uz korištenje bakrovih kuglica i bakrovih posudica.<sup>17</sup>

X	R	Iskorištenje / % (+ CuI (1%))	Iskorištenje / % (- CuI)	Iskorištenje / % Cu 	Iskorištenje / % Cu  + 
I	H	95	39	87	88
I	Me	84	17	46	83
I	Br	88	43	31	89
I	Cl	87	37	52	86
I	OMe	84	58	40	42
Br	CHO	87	44	85	84
Br	CHO	89	46	88	90

Istraživanje je pokazalo da se mehanokemijska reakcija odvija čak i bez prisustva bakrovog kokatalizatora, no u dosta nižem iskorištenju od one kod koje je korišten bakrov(I) jodid kao kokatalizator. Nadalje, pokazano je kako korištenje bakrovih kuglica povećava iskorištenje reakcije u odnosu reakciju bez bakrovog kokatalizatora, dok je najveće iskorištenje, koje je usporedivo s iskorištenjem reakcije s dodatkom CuI, postignuto korištenjem bakrovih kuglica i reakcijske posudice od bakra. U svim reakcijama je kao izvor paladija korišten tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0). Zaključeno je da se upotrebom reakcijskih posudica građenih od katalitički aktivne vrste značajno povećava iskorištenje reakcije što je dovelo do novih istraživanja koja se temelje na ovom principu.

## 2.3.2. Suzukijeva reakcija

Suzukijeva reakcija je također reakcija nastajanja ugljik-ugljik veze katalizirana paladijevim ili niklovim spojevima. U reakciji se kao reaktanti koriste organoborove vrste, primjerice fenilboronska kiseline te halogenid uz prisustvo base u reakcijskom sustavu. U katalitičkom ciklusu prvi korak je reakcija oksidativne adicije paladija(0) s halogenidom (2) pri čemu nastaje organopaladijeva(II) vrsta (3). Reakcijom s bazom u sustavu dolazi do formiranja međuprodukta (4) koji procesom transmetalacije s boratnim kompleksom (6) tvori organopaladijevu vrstu (8). Procesom reduktivne eliminacije produkt se odvajaju s paladija koji se regenerira u paladijevu(0) vrstu (1). Reakcija može, osim spojevima paladija, biti katalizirana i niklom.<sup>24</sup>



Slika 8. Shematski prikaz mehanizma odvijanja Suzuki reakcije.<sup>24</sup>

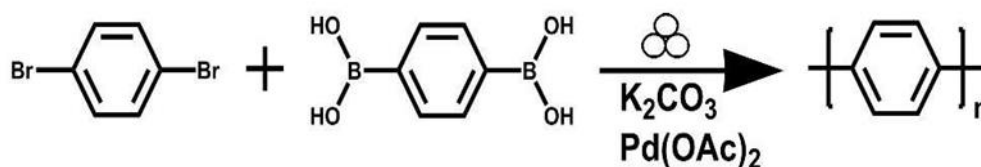
Prvu mehanokemijsku Suzuki reakciju povela je Nielsenova grupa<sup>25</sup> pri čemu su kao reaktanti korišteni različiti arilhalogenid i fenilboronska kiselina uz prisustvo baze i tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) kao katalizatora. Pokazano je kako je kalijev karbonat najbolji odabir baze, dok je iskorištenje reakcije raslo upotrebom elektron bogatih supstrata poput 3-bromanizola ili 3-bromanilina koji pri otopinskoj sintezi nisu idealan odabir supstrata. Kada je na arilhalogenid prisutna skupina koja može koordinirati paladijev metalni centar reakciju

nije bilo moguće provesti, dok je reakcija provedena u solidnom iskorištenju korištenjem aril halogenid s elektron-donornim i elektron-odvlačućim skupinama. Kao nusprodukt reakcije dobiven je bifenil u različitim iskorištenjima ovisno o odabranom aril halidu.

Tablica 2. Usporedba iskorištenja Suzuki reakcije različitih reaktanata uz korištenje fenilboronske kiseline kao arilacijskog reagensa, tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) kao katalizatora, kalijeva karbonata kao baze i natrijeva klorida kao aditiva.<sup>25</sup>

t / min	Reaktant	Produkt	Iskorištenje / %
40	2–bromnaftalen	2–fenilnaftalen	96
40	3–bromanizol	3–fenilanizol	93
40	3–bromanilin	3–aminobifenil	89
40	4–bromanizol	4–metoksibifenil	41
40	3–brompiridin	3–fenilpiridin	1
40	3–brom–4–nitroanizol	4–nitro–3–fenilanizol	10
30	5–bromindol	5–fenilindol	1

Na temelju navedenih rezultata Grätz i suradnici<sup>26</sup> najprije su iskušali su mehanokemijsku sintezu polimera 1,4–fenildiboronske kiseline pri čemu je kao partner za polimerizaciju korišten 1,4–dihalobenzen uz kalijev karbonat kao bazu i paladijev(II) acetat kao katalizator u posudici od ZrO<sub>2</sub> na planetarnom mlinu.



Slika 9. Shema mehanokemijske reakcije 1,4–dibromobenzena s 1,4–fenildiboronskom kiselinom.<sup>26</sup>

Tablica 3. Usporedba iskorištenja Suzuki reakcije različitih 1,4–dihalobenzena uz korištenje 1,4–fenildiboronskom, paladijeva(II)acetata kao katalizatora, kalijeve karbonata kao baze.<sup>26</sup>

Materijal kuglice	Halogenid	[Pd(OAc) <sub>2</sub> ] / mol%	Iskorištenje / %
ZrO <sub>2</sub>	Br	9,3	87
Čelik	Br	9,4	83
WC	Br	9,3	100
Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	Br	9,3	43
ZrO <sub>2</sub>	Cl	9,0	10
ZrO <sub>2</sub>	Br	9,3	87
ZrO <sub>2</sub>	I	9,1	87
ZrO <sub>2</sub>	Br	9,3	87
ZrO <sub>2</sub>	Br	4,6	48
ZrO <sub>2</sub>	Br	2,2	31
ZrO <sub>2</sub>	Br	0	0

Varijacijom halogenida, materijala kuglice te količine paladija u reakcijskom sustavu dobiveni su optimalni reakcijski uvjeti za provedbu mehanokemijske reakcije polimerizacije fenilboronskih kiselina koji su iskorišteni u kasnijem istraživanju direktne mehanokatalize reakcije polimerizacije.<sup>21</sup> U tom istraživanju proučavana je reakcija polimerizacije 4–supstituiranih fenilboronskih kiselina uz varijaciju izvora paladijeva katalizatora. Najprije je reakcija provedena u korištenje paladijeva(II) acetata i paladija(0), a zatim kuglica izrađenih od paladija. Zato što je cijena paladija veoma visoka, planetarni mlin je zbog nužne upotrebe većeg broja kuglica zamijenjen vibracijskim mlinom. Prikazani rezultati su pokazali da je mehanokemijska sinteza pogodna metoda za izvođenje Suzuki reakcije te da za njenu izvedbu nije potreban dodatak aditiva (LAG/ILAG) ni primjena inertnih uvjeta. Nadalje, dokazano je da se paladij kao katalizator može koristiti u obliku elementarnog paladija uz već poznato korištenje njegovih soli i kompleksnih vrsta. Također je pokazano da primjenom metode direktne mehanokatalize (upotreba paladijevih kuglica) moguće dobiti iskorištenje reakcije

usporedivo s klasičnim mehanokemijskim pristupom uz povećan stupanj polimerizacije fenilboronske kiseline.

Tablica 4. Usporedba iskorištenja reakcije polimerizacije 4-iodofenilboronske kiseline uz različite materijale posudica i kuglica.<sup>21</sup>

Materijal posudice/kuglice	t / h	Katalizator	SP	Iskorištenje / %
ZrO <sub>2</sub> /ZrO <sub>2</sub>	8	4,7 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub>	50	50
ZrO <sub>2</sub> /ZrO <sub>2</sub>	8	4,7 mol%Pd(0)	52	6
ZrO <sub>2</sub> /Pd	8	1 x Pd kuglica	115	6
ZrO <sub>2</sub> /Pd	8	2 x Pd kuglica	99	31
PMMA/ZrO <sub>2</sub>	8	4,7 mol%Pd(0)	123	100
PMMA/Pd	14	2 x Pd kuglica	118	50

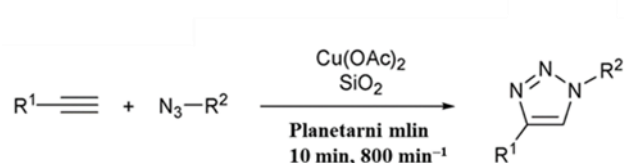
(SP = stupanj polimerizacije)

### 2.3.3. Bakrom katalizirane azid–alkin cikloadicijske reakcije

Nakon što je Sharpless u organsku kemiju uveo pojam „klik“ reakcija<sup>27</sup> ovaj tip reakcija postao je predmet istraživanja brojnih znanstvenih grupa. Cilj ovih reakcija je sinteza kompleksnijih organskih spojeva udruživanjem jednostavnih građevnih blokova koji se povezuju C–X–C vezama. Kako bi se neka kemijska reakcija smatrala „klik“ reakcijom ista mora biti moguća primjenom velikog broja reaktanata uz velika iskorištenja pri čemu nastaje veoma mala količina neželjenih nusprodukata čija je separacija iz reakcijske smjese jednostavna. Također je poželjno su reakcijski uvjeti blagi (izbjegavanje korištenja inertnih uvjeta, niska temperatura) uz korištenje malih količina netoksičnih otapala čije uklanjanje nije komplicirano. Ovaj opis reakcijskih parametara uvelike odgovara mehanokemijskom pristupu sinteze zbog čega su „klik“ reakcije često proučavane u reakcijama čvrstog stanja. Jedan od primjera ovih reakcija je Huisgenova 1,3–dipolarna cikloadicija katalizirana bakrom između azida i alkina pri čemu nastaje triazolni prsten.<sup>28</sup>



Navedenu reakciju u mehanokemijskim uvjetima proveli su Thorwirth i suradnici<sup>29</sup> pri čemu su ispitivali mogućnosti upotrebe različitih alkina, azida, bakrovih katalizatora i aditiva u planetarnom mlinu. Kao modelnu reakciju za optimizaciju uvjeta koristili su decilazid i fenilacetilen zato što su azidi s manjim brojem ugljikovih atoma osjetljivi na mehaničke udarce. Nakon optimizacije korišteni su različiti azidi i alkini, no pokazano je da su iskorištenja reakcije i selektivnost prema željenom produktu izuzetno visoka. Varijacijom izvora bakra (CuI, CuSO<sub>4</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>) kao katalizatora nisu uočene velike razlike, dok je utvrđeno da ne dolazi do reakcije ako bakar nije prisutan.



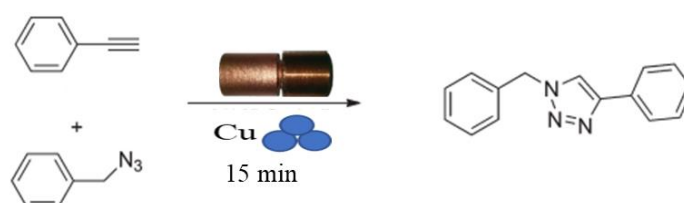
Slika 10. Shema mehanokemijske reakcije alkina i azida.<sup>28</sup>

Tablica 4. Usporedba konverzije i selektivnosti mehanokemijske reakcije različitih alkina i azida.<sup>28</sup>

R <sub>1</sub>	Azid	KON	SEL
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	decilazid	99	95
p-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	decilazid	91	93
o-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	decilazid	96	93
p-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	decilazid	96	94
o-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	decilazid	95	95
n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	decilazid	99	93
6-Metilhept-5-en-2-ol-1-il	decilazid	98	89
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	decilazid	99	95
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	mesitilazid	98	92
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	benzilazid	99	94
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Adamantil azid	98	97
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	*	98	96

\* 1-etoksi-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glukopiranozilazide  
 KON = konverzija (%) SEL = selektivnost (%)

Na temelju tih rezultata Mack i suradnici<sup>30</sup> proveli su ovaj tip reakcije koristeći se principom direktne katalize. U istraživanju su koristili bakrove reakcijske posudice i bakrove kuglice uz varijaciju polaznih reaktanata i aditiva. Reakcija je najprije provedena na sustavu bakrove posudice s jednom bakrovom kuglicom u kojem su kao reaktanti korišteni benzilazid i fenilaceten te je željeni produkt dobiven u kvantitativnom iskorištenju već nakon 15 minuta mljevenja.



Slika 11. Shema mehanokemijske reakcije fenilacetilena s benzilazidom uz korištenje bakrovih kuglice i bakrove posudice.<sup>30</sup>

























Reakcija je provedena i korištenjem sustava teflonske posudice i teflonske kuglice te posudice i kuglice od čelika te je pokazano da nakon nekoliko sati ne dolazi do reakcije što dokazuje da je izvor bakra u reakcijskom sustavu nužan za odvijanje same reakcije. Nadalje, pokušane su multikomponentne „klik“ reakcije u kojima je azid priređen in-situ reakcijom fenilacetilena.



Slika 12. Shema mehanokemijske reakcije fenilacetilena s benzilbromidom i natrijevim azidom uz korištenje bakrovih kuglice i bakrove posudice.<sup>30</sup>

Reakcija je provedena u trajanju od 16 sati te su dobivena kvantitativna iskorištenja. Također su ispitane reakcije drugih alkena i bromida uz natrijev azid te su dobivena mnogo bolja iskorištenja u usporedbi s otopinskom sintezom<sup>31</sup> koja je osim dužeg trajanja zahtijevala primjenu povišene temperature.

Tablica 4. Usporedba iskorištenja mehanokemijske reakcije različitih alkena i azida.<sup>30</sup>

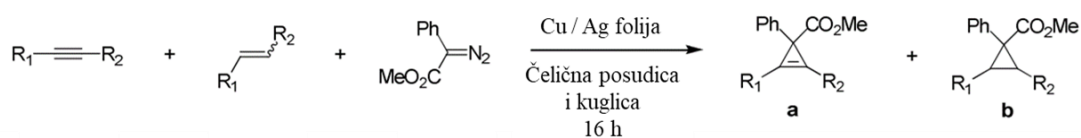
Alkin	Alkil bromid	Iskorištenje / %	Alkin	Alkil bromid	Iskorištenje / %
		>95			>95
		>95			>95
		33			88
		>95			>95
		>95			>95
		74			>95

TMS = -(trimetilsilil)

### 2.3.4. One-pot sintetske reakcije

Osim upotrebe posudica i kuglica za direktnu mehanokatalizu mogu poslužiti i folije od katalitički aktivnog materija poput srebra ili bakra što zbog njihove veće komercijalne dostupnosti u odnosu na posudice ili kuglice uvelike olakšava izvedbu reakcija mehanokatalize.<sup>32</sup> Također se kao predmet istraživanja u novije vrijeme javljaju *one-pot* mehanokemijske reakcije koje izuzetno olakšavaju obradu reakcijskih smjesa jer izolacija produkta svakog reakcijskog koraka nije nužna već se jednim mehanokemijskim postupkom može doći do željenog produkta.

S tom idejom i na temelju prethodno prikazanih rezultata Mack<sup>32</sup> je proveo reakciju ciklopropanacije koristeći bakrovu i srebrnu foliju kao katalizator za reakciju.

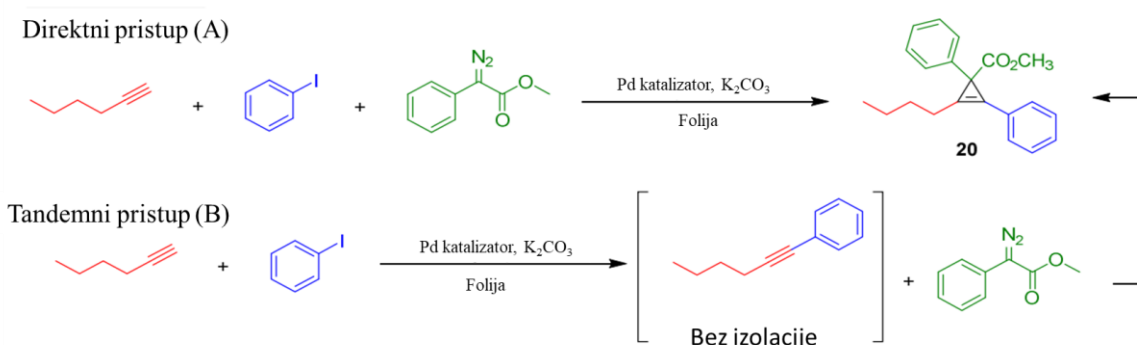


Slika 13. Shema reakcije ciklopropanacije katalizirane bakrovom ili srebrnom folijom.<sup>32</sup>

Tablica 5. Usporedba iskorištenja i omjera dobivenih produkata za reakciju ciklopropenacije uz korištenu bakrovu ili srebrnu foliju kao katalizator.<sup>32</sup>

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ag folija		Cu folija	
		Iskorištenje (%)	Produkt (a : b)	Iskorištenje (%)	Produkt (a : b)
Ph	H	91	2 : 98	92	65 : 35
n-butil	n-butil (trans)	80	75 : 25	40	15 : 85
n-butil	n-butil (cis)	83	70 : 30	48	10 : 90
Ph	CH <sub>3</sub> (trans)	90	55 : 45	86	15 : 85
Ph	CH <sub>3</sub> (cis)	90	55 : 45	88	15 : 85
Ph	Ph (trans)	80	95 : 5	30	5 : 95
Ph	Ph (cis)	82	90 : 10	42	5 : 95

Nakon inicijalne optimizacije svakog od koraka koji se odvijaju u reakcijskom nizu *one-pot* sintetskog pristupa Sonogashira reakcije i reakcije ciklopropenacije alkinu ispitani su reakcijski uvjeti (tandemno izvođenje ili direktna sinteza) i vrsta korištene folije. Dobiveni rezultati pokazuju da je korištenje tandemnog pristupa za *one-pot* mehanokemijsku sintezu povoljnije u odnosu na pristup u kojem se svi reaktanti dodaju na početku reakcije. Pokazano je da su folije izrađene od katalitički aktivnih materija izuzetno dobar odabir oblika katalizatora za provedbu reakcije direktne mehanokatalize jer u slučaju izostanka srebrne folije nije došlo do reakcije i jer korištenjem bakrove folije dolazi do nastanka produkta Sonogashira reakcije, no nije moguće prirediti ciklopropenirani produkt *one-pot* sinteze. Također je ispitan utjecaj inertnih uvjeta sinteze koji su se pokazali nepotrebnim za izvedbu ove reakcije.



Slika 14. Shema ciklopropenacije/Sonogashira reakcije alkinu katalizirana paladijem i folijom u posudici.<sup>32</sup>

Tablica 5. Usporedba iskorištenja ciklopropenacije/Sonogashira reakcija u z korištenje različitih reakcijskih postava.<sup>32</sup>

Pd	Posudica/folija	Tip reakcije	t / h	Iskorištenje / %
-	Čelik / -	(A)	16	0
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Čelik / -	(A)	16	0
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ni / -	(A)	16	0
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Čelik / Ag	(A)	16	40
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Čelik / Cu	(A)	16	0
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Čelik / Ag	(B)	6+8	72
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Čelik / Cu	(B)	16+16	0



Slika 15. Prikaz reakcijskih posudica.<sup>32</sup>

Pristup direktne katalize ograničen je svojstvima metala koji se koriste, primjerice kuglice izrađene od paladija ili nikla su mekane i podložne abraziji tijekom mljevenja. Navedeno svojstvo nije poželjno u pripremi farmaceutski aktivnih tvari zato što je teško pročistiti krajnji produkt od malih količina metala koje se nalaze u reakcijskoj smjesi. Tome se može doskočiti primjenom legura koje su često otpornije na abraziju i dosta jeftinije od kuglica izrađenih od čistog metala. Također se, ukoliko legura u sastavu sadrži više katalitičkih metala, može očekivati da primjena direktne mehanokatalize izuzetno olakšati one-pot sintetske metode u čvrstom stanju..

## § 3. ZAKLJUČAK

Mehanokemija se u novije vrijeme pokazala kao dobra i ekološki prihvatljiva alternativa otopinskim protokolima sinteze iz razloga što je upotreba otapala svedena na minimum. Katalitički procesi u otopini u pravilu zahtijevaju upotrebu topljivih katalizatora i reaktanata što ograničava njihovu primjenu. U otopinskoj katalizi često je nužno osigurati inertne uvjete za odvijanje reakcije što otežava njihovu izvedbu, a istraživanjima u čvrstom stanju je pokazano da prilikom upotrebe mehanokemijskih postupaka osiguravanje takvih uvjeta nije nužno.

Kao novi pristup katalizi u čvrstom stanju pojavila se direktna mehanokataliza koja olakšava izvedbu reakcija jer izolacija katalitički aktivnih vrsta nije komplicirana za razliku od otopinskih i klasičnih mehanokemijskih postupaka. Također, iskorištenja reakcija prilikom upotrebe metoda direktne katalize u pravilu su usporediva ili viša od onih dobivenih dodatkom katalizatora u praškastom obliku. Negativni aspekti ovog pristupa mogu se pripisati financijskim i tehničkim ograničenjima izrade kuglica ili posudica od katalitički aktivnih metala jer je izrada ponekad nemoguća ili ograničena svojstvima samih metala i jako skupa.. Nadalje, nepoznavanje točnih mehanizama mehanokemijskih reakcija onemogućava sustavniju primjenu ovakvih metoda jer ponekad reakcije iz nekog razloga nije moguće provesti.

Na temelju prikazanih rezultata može se uočiti da je direktna mehanokataliza veoma nov pristup u sintezi organskih spojeva koji ima veliki potencijal, no potrebno je provesti više istraživanja kako bi se razjasnili trendovi i pravilnosti prilikom upotrebe ovih metoda.

## § 4. LITERATURNI IZVORI

1. P. Atkins, J. de Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, Ninth Edition, Oxford University Press, Hong Kong, 2010, str. 876-903
2. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/15/CatalysisScheme.png> (preuzeto i prilagođeno; datum pristupa 2. svibnja 2021.)
3. J. G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 4007–4019.
4. J. G. Hernández, *Chem. - A Eur. J.* **23** (2017) 17157–17165.
5. J. L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **3** (2017) 13–19.
6. J. L. Do, T. Friščić, *Synlett* **28** (2017) 2066–2092.
7. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
8. S. Głowniak, B. Szczeńniak, J. Choma, M. Jaroniec, *Mater. Today (Oxford, U. K.)* (2021) in press
9. J. L. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **9** (2018) 3080–3094.
10. K. Kubota, H. Ito, *Trends Chem.* **2** (2020) 1066–1081.
11. C. F. Burmeister, A. Stolle, R. Schmidt, K. Jacob, S. Breitung-Faes, A. Kwade, *Chem. Eng. Technol.* **37** (2014) 857–864.
12. G. N. Hermann, C. Bolm, *ACS Catal.* **7** (2017) 4592–4596.
13. H. Cheng, J. G. Hernández, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **360** (2018) 1800–1804.
14. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, *Nat. Chem.* **5** (2013) 66–73.
15. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević, I. Halasz, *Chem. - A Eur. J.* **23** (2017) 13941–13949.
16. <http://www.laboratoryballmill.com/sale-11237989-multi-application-12l-planetary-ball-milling-machine-with-4-x-3000ml-mill-jars.html> (preuzeto i prilagođeno; datum pristupa 2. svibnja 2021.)
17. D.A. Fulmer, W.C. Shearouse, S.T. Medonza, J. Mack, *Green Chem.* **11** (2009) 1821–1825.
18. R. A. Haley, J. Mack, H. Guan, *Inorg. Chem. Front.* **4** (2017) 52–55.

19. T. L. Cook, J. A. Walker, J. Mack, *Green Chem.* **15** (2013) 617–619.
20. K. Martina, F. Baricco, S. Tagliapietra, M. J. Moran, G. Cravotto, P. Cintas, *New J. Chem.* **42** (2018) 18881–18888.
21. C.G. Vogt, S. Grätz, S. Lukin, I. Halasz, M. Etter, J.D. Evans, L. Borchardt, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **58** (2019) 18942–18947.
22. W. Pickhardt, S. Grätz, L. Borchardt, *Chem. - A Eur. J.* **26** (2020) 12903–12911.
23. K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **653** (2002) 46–49.
24. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/52/Suzuki\\_Coupling\\_Full\\_Mechanism\\_2.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/52/Suzuki_Coupling_Full_Mechanism_2.png) (preuzeto i prilagođeno; datum pristupa 2. svibnja 2021.)
25. S. F. Nielsen, D. Peters, O. Axelsson (2000), *Synth. Commun.* **30:19** (2000) 3501–3509.
26. S. Grätz, B. Wolfrum, L. Borchardt, *Green Chem.* **19** (2017) 2973–2979.
27. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **40** (2001) 2004–2021.
28. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41** (2002) 2596–2599.
29. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, A. Wild, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **47** (2011) 4370–4372.
30. T. L. Cook, J. A. Walker, J. Mack, *Green Chem.* **15** (2013) 617–619.
31. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* **9** (2011) 6385–6395.
32. L. Chen, D. Leslie, M. G. Coleman, J. Mack, *Chem. Sci.* **9** (2018) 4650–4661.