



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Danijela Mihelec

NANOČESTICE BAKRA U KLIK-KEMIJI

Kemijski seminar 1

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

Zagreb, 2020.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Klik-kemija	2
2.2. 1,3-cikloadicijske reakcije	2
2.2.1. <i>Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija</i>	2
2.2.2. <i>CuAAC</i>	3
2.3. Bakrove nanočestice (CuNPs) bez nosača u klik-kemiji	5
2.4. Mehanizam CuAAC i azid-alkin cikloadicijske reakcije katalizirane CuNPs	7
2.5. Bakrove nanočestice (CuNPs) na nosaču	10
2.5.1. <i>Uvod</i>	10
2.5.2. <i>Zašto baš aktivni ugljen kao nosač?</i>	12
2.5.3. <i>Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz organskih halogenida kao prekursora azida</i>	13
2.5.4. <i>Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz arildiazonijevih soli i anilina kao prekursora azida</i>	15
2.5.5. <i>Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz epoksida kao prekursora azida</i>	17
2.5.6. <i>Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz alkena kao prekursora azida</i>	18
2.6. Usporedba CuNPs/C s drugim katalizatorima	20
2.7. Usporedba katalizatora CuNPs na nosaču i bez nosača	22
3. ZAKLJUČAK	23
4. LITERATURNI IZVORI	24

1. UVOD

Klik-kemija i „zelena kemija“ povode se principima zaštite planeta od nesavjesne i nekontrolirane proizvodnje. Bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC) vrsta je klik-reakcije koja predstavlja jednu od najpouzdanijih i najširenijih transformacija u organskoj kemiji. Nanokataliza pripada „zelenoj kemiji“, te može povećati učinkovitost CuAAC-a zbog povećane katalitičke aktivnosti nanostrukturiranih metala i zbog njihove mogućnosti ponovne uporabe kao heterogenih katalizatora.

U ovome radu opisane su klik-reakcije s nanočesticama bakra (engl. *cooper nanoparticles*, CuNPs), koje mogu biti nanosene na nosač ili se koriste bez nosača, kao katalizatorima dobivenim kemijskom redukcijom. Otkriveno je da se reakcije terminalnih alkina i organskih azida u prisutnosti trietilamina uz Cu(0)NPs ($3,0 \pm 1,5$ nm) u tetrahidrofuranu odvijaju jednakom brzinom kao i reakcije potaknute mikrovalnim zagrijavanjem. Međutim, CuNPs se otapaju pod tim reakcijskim uvjetima i ne mogu se obnoviti.

CuNPs na nosaču robusniji su i efikasniji katalizatori nego oni bez nosača zbog nekoliko razloga. To su: a) mogu se upotrijebiti u višekomponentnim reakcijama CuAAC-a; b) smanjen je udio bakra; c) reakcije se mogu provoditi u vodi; d) katalizatori se mogu obnoviti i ponovno upotrijebiti. Općenito, katalizatori koji se sastoje od oksidiranih CuNPs ($\text{Cu}_2\text{O}/\text{CuO}$ $6,0 \pm 2,0$ nm) na ugljenu kao nosaču (CuNPs/C) pokazuju visoku efikasnost u višekomponentnim i regioselektivnim sintezama 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola u vodi iz organskih halogenida kao prekursora azida. Umetanje aromatskog supstituenta na poziciju 1 triazola može se provesti upotrebnom CuNPs/C katalitičkog sustava te upotrebom arildiazonijevih soli ili anilina kao prekursora azida. CuNPs/C u vodi kataliziraju regioselektivnu dvostruku klik-sintezu β -hidroksi-1,2,3-triazola iz epoksida. Nadalje, alkeni se mogu koristiti kao prekursori azida u „one-pot“ CuNPs/C kataliziranoj azidosulfenilaciji (CuAAC) dajući β -metilsulfanil-1,2,3-triazol (stereoselektivno i regioselektivno). U svim proučavanim reakcijama, CuNPs/C su se pokazali bolji od komercijalno dostupnih katalizatora bakra što se tiče udjela metala, reakcijskog vremena i prinosa. Ovi rezultati pokazuju prednost korištenja nanočestica bakra kao katalizatora u klik-kemiji u usporedbi sa uobičajenim izvorima bakra.¹

2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Klik-kemija

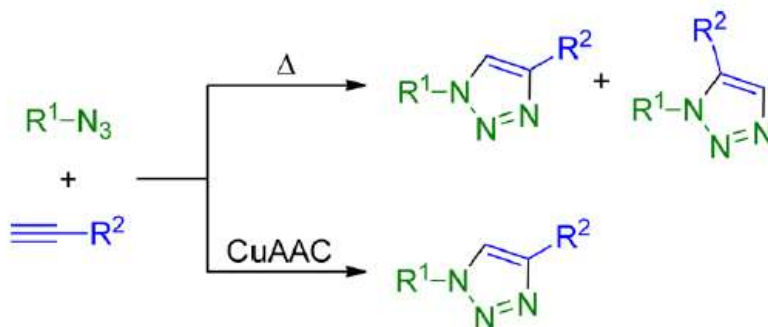
Istraživanjem struktura prirodnih molekula uočena je veća sklonost prema stvaranju ugljik-heteroatom veze nego prema ugljik-ugljik vezi. Nukleinske kiseline, proteini i polisaharidi kondenzacijski su polimeri građeni od malih podjedinica spojenih ugljik-heteroatom vezom. Slijedeći prirodu, razvija se čitav niz pouzdanih i selektivnih reakcija za brzu sintezu novih spojeva koje uključuju nastajanje C-X-C veze. Temelj takvog pristupa nazvan je klik-kemija, te su određeni kriteriji koje reakcije moraju zadovoljiti kako bi se mogle upotrijebiti u tom kontekstu. Reakcije moraju biti modularne, širokog raspona, stereospecifične (ali ne nužno i enantioselektivne), dajući produkte zadovoljavajuće čistoće koji se jednostavno izoliraju u visokom prinosu i takve nusprodukte koji se mogu odvojiti nekromatografskim metodama. Osim toga, reakcije se izvode u blagim uvjetima, s lako dostupnim početnim materijalima i reagensima, bez prisutnosti otapala ili u otapalima koja nisu toksična, poželjno u vodi. Reakcije se mogu provoditi u vrućoj vodi dajući jedan produkt, čak i kada su reaktanti i produkti netopljivi u vodi. Ako je potrebno pročišćavanje produkta, to mora biti nekromatografski, primjerice prekrizacijom ili destilacijom. Primjeri takvih brzih, selektivnih reakcija u kojima nastaje jedan produkt su nukleofilna supstitucija (posebno otvaranje sterički napetih prstenova kao što su epoksidi, aziridini i dr.), reakcije na karbonilnim spojevima nealdolnog tipa (primjerice stvaranje uree i tiouree), adicija na višestruku ugljik-ugljik vezu te 1,3-dipolarna cikloadicija o kojoj će biti više riječi u ovome radu.²

2.2. 1,3-cikloadicijske reakcije

2.2.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

1,3-dipolarne cikloadicije uključuju dva nezasićena reaktanta dajući kao produkte peteročlane ili šesteročlane heterocikličke spojeve. Jedna od najpoznatijih takvih reakcija je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija alkina i azida kojom nastaju 1,2,3-triazoli. Sintetski kemičari u početku nisu pridavali veliku pažnju toj reakciji radi tzv. „azidofobije“, međutim se pokazalo da su azidi odlični spojevi za uvođenje atoma dušika u strukturu različitih molekula. Prednosti azida su njihovo jednostavno uvođenje i redukcija do primarnih amino-spojeva. Ono što čini azide pogodnima za primjenu u klik-kemiji je njihova stabilnost prema vodi, kisiku i drugim reakcijskim uvjetima.³ Slično azidima, i alkini su stabilni u različitim uvjetima, a obje su skupine spojeva inertne i u većini bioloških i organskih uvjeta.⁴

Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija je nekatalizirana reakcija koja općenito zahtjeva primjenu visoke temperature ili tlaka, i uključuje nastajanje smjese 1,4- i 1,5- disupstituiranih 1,2,3-triazola (Schema 1). Žestoki uvjeti i smanjena selektivnost čine ju nepogodnom reakcijom za visoko funkcionalizirane molekule. Godine 2002. Fokin-Sharpless i Meldal opisali su Cu(I) kataliziranu azid-alkin klik-reakciju (CuAAC) u blagim uvjetima,⁵ a Fokinova grupa je 2005. godine proširila reakciju na Ru(II) katalizatore, a kasnije i na mnoge druge metalne katalizatore (Ag, Au, Ir, Ni, Zn, Ln).⁶



Schema 1. Huisgenova i CuAAC sinteza 1,2,3-triazola (Preuzeto iz reference ¹)

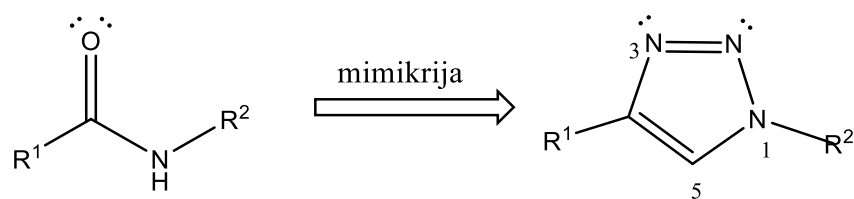
2.2.2. CuAAC

Godine 2002. Sharpless i Meldal radili su na Huisgenovoj 1,3-dipolarnoj cikloadiciji terminalnih alkyne i organskih azida kataliziranoj homogenim Cu(I) solima (CuAAC), te uveli pojam klik-kemija. Ova reakcija provodi se u blagim uvjetima i omogućuje regiospecifično nastajanje 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola (Schema 1).⁷ Reakcija predstavlja kataliziranu verziju Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije koja je otkrivena u 19. stoljeću. Kao prednosti Cu(I) katalizirane reakcije ističu se: a) regioselektivno nastajanje 1,4-regioizomera, dok nekataliziranom Huisgenovom reakcijom nastaju 1,4- i 1,5-disupstituirani izomeri; b) provođenje reakcije pri nižoj temperaturi od nekatalizirane reakcije; c) reakcija ispunjava zahtjeve „zelene kemije“ jer se provodi u vodenom i alkoholnom mediju; d) jednostavni i jeftini katalizatori, poput bakrova(II) sulfat pentahidrat i natrijev askorbat koji služi za redukciju Cu(II) do Cu(I), ali ne i do Cu(0).^{6,8} Sve navedene prednosti CuAAC reakcije razlog su širokoj primjeni ove reakcije zadnjih nekoliko godina u polju organske sinteze, kemije materijala i medicinske kemije.

Reakcija međutim ima i neke nedostatke, pa tako toksični bakar onečišćuje produkt, nakon provedene reakcije ne može se obnoviti i ponovno upotrijebiti, što ograničava primjenu homogene CuAAC u industriji, osobito farmaceutskoj, te u sintezi i modifikacijama

biomolekula.⁷ Sve veća briga za okoliš zbog odlaganja otpada dovela je do novih alternativnih ekoloških klik-strategija bez primjene metala kao što je reakcija azida s aktiviranim alkinima ili napetim cikloalkinskim sustavima poput ciklooktina.⁹ Taj pristup ima nekoliko nedostataka, kao što su poteškoća u postizanju i pronalaženju odgovarajućeg ciklooktinskog supstrata, niska kemoselektivnost i drugo.⁷ Iako metode bez metala izgledaju obećavajuće, nisu bolje od bakrom katalizirane Huisgenove dipolarne cikloadicije.⁹ Stoga je, kako bi se izbjegli navedeni nedostaci, nastavljena potraga za trećim pristupom koji bi mogao doživjeti značajniju industrijsku primjenu.⁷

Interes za ovu reakciju proizlazi iz zanimljivih bioloških aktivnosti 1,2,3-triazola. Ti se heterociklički spojevi ponašaju kao rigidne povezujuće jedinice čiji položaj atoma oponaša elektronska svojstva peptidne veze bez osjetljivosti na hidrolitičko cijepanje. Postoje neke strukturne razlike između triazola i amidne veze kao što je jedan dodatni atom u triazolnom kosturu koji povećava udaljenosti R¹-R² za 1,1 Å (Schema 2).



Schema 2. Topološka i elektronska svojstva amida i 1,2,3-triazola⁴

Triazoli također imaju puno veći dipolni moment nego amidna veza. Iz tog razloga se poboljšava „mimikrija“ peptidne veze povećavajući donorska i akceptorska svojstva vodikove veze triazola. Djelomično zahvaljujući svojoj sposobnosti oponašanja određenih aspekata peptidne veze, 1,2,3-triazoli imaju različite biološke aktivnosti, uključujući *anti*-HIV aktivnost, antibakterijsku aktivnost, djeluju kao antihistaminici i drugo.⁴

Heterogena kataliza široko je rasprostranjeni i dobro uspostavljeni proces u polju zaštite okoliša koji rješava probleme homogene katalize. Godine 2005. Fokin i suradnici zabilježili su da sam Cu(0) može katalizirati CuAAC reakciju. Reakcija ide polako i zahtjeva veliku količinu katalizatora. Otkriveno je da je ta reakcija zapravo katalizirana Cu(I) ionima stvorenim u sloju oksida na površini bakra komproporcioniranjem Cu(0) i Cu(II). To otkriće potaknulo je istraživanje ekonomskih i ekoloških povoljnih heterogenih Cu katalizatora kako bi se smanjila količina bakra. Uz to, heterogeni Cu katalizatori imaju nekoliko prednosti kao što je jednostavno razdvajanje katalizatora i produkta, mogućnost višestrukog korištenja, povećana stabilnost i vrlo dobra katalitička svojstva. Jedna od strategija koja se u ovome kontekstu

primjenjuje je imobilizacija homogenih Cu-iona na različite heterogene nosače, kao što su aktivirani ugljen, zeoliti, montmorilonit, NHC-modificirana silika, polistiren, kitozan ili mikroporozna metalo-organska okosnica. Ti imobilizirani materijali služe kao učinkoviti heterogeni katalizatori u klik-kemiji, pokazujući dobru katalitičku aktivnost i mogućnost višestrukog korištenja.⁷

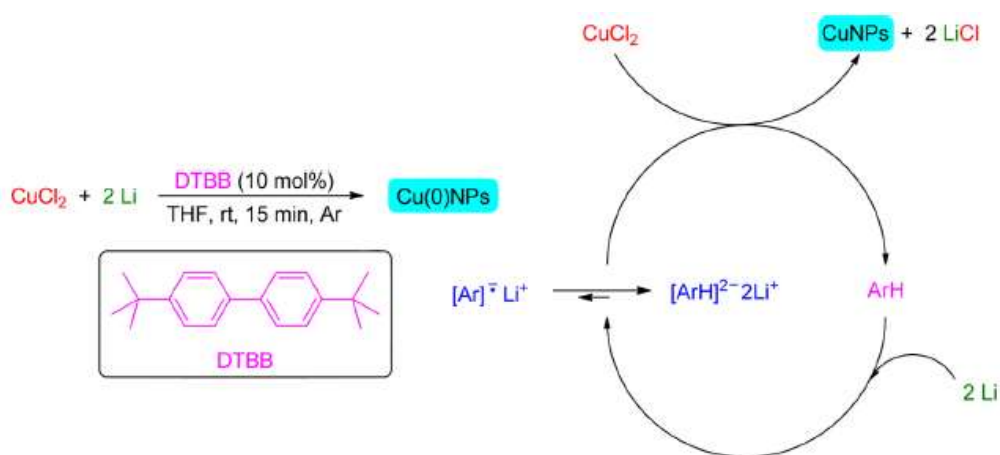
CuAAC reakcija kao izvore Cu(I) katalizatora upotrebljava: a) Cu(I) soli; b) Cu(I) nastao *in situ* redukcijom Cu(II) soli; c) komproporcioniranje Cu(0) i Cu(II). Važno je istaknuti da je količina bakra u takvim klik-reakcijama bila stehiometrijska, pa ne čudi da je sve više istraživanja usmjereno ka upotrebi bakrovih nanočestica (CuNPs) kao katalizatora. „Zelena kemija“ i klik-kemija imaju iste kriterije, a to su efikasna i ekološka primjena. U tom se pogledu nanokataliza razvija kao kompetitivna alternativa tradicionalnoj katalizi.¹ Metalne nanočestice privlače mnogo pažnje zbog svojih jasnih elektronskih svojstava i velikog omjera površine prema volumenu u usporedbi s klasičnim metalnim katalizatorima što ih čini zanimljivim kandidatima za katalitičku primjenu. Uz to, mogućnost kontrole veličine i oblika čestica omogućuje optimizaciju površinskih svojstava za specifične reakcije, čime se povećava selektivnost i aktivnost. Međutim, metalne nanočestice bez nosača podliježu agregaciji, te ih je moguće onečistiti tijekom reakcije što u konačnici rezultira deaktivacijom i nemogućnošću ponovnog korištenja. Zabilježeno je otapanje Cu nanočestica bez nosača (CuNPs) u CuAAC reakciji uz dodatak organskih amina kao aditiva. Metalne nanočestice na nosaču primjenjivale su se u heterogenoj katalizi jer nisu agregirale, te su omogućavale kontrolu disperzije metala, morfologiju čestica i elektronska svojstva metala.⁷ Mogu se koristiti anorganski nosači sa velikom površinom za imobilizaciju metalnih nanočestica za pripremu posebno aktivnih i obnovljivih katalizatora. Uz to, upotreba vode kao otapala u reakcijama u kojima se primjenjuju metalne nanočestice područje je koje se jako brzo razvija. Imjući to na umu, pojavile su se nove ideje za klik-reakciju.¹

U ovom radu predstavljena je klik-kemija s CuNPs na nosaču ili bez nosača kao katalizatorima. U prvom slučaju koriste se prethodno pripremljeni organski azidi i terminalni alkin i kao početni materijali, dok se u drugome slučaju koristi višekomponentni pristup s različitim prekursorima azida, natrijevim azidom (NaN_3) i terminalnim alkinom.

2.3. Bakrove nanočestice (CuNPs) bez nosača u klik-kemiji

Istraživanja primjene CuNPs bez nosača u CuAAC reakcijama prilično su rijetka. Razlog tome je sklonost prema aglomeraciji čestica što zahtijeva upotrebu stabilizirajućih tvari ili čvrstih

nosača. Pripremljene su Cu(0)NPs brzom kemijskom redukcijom bezvodnog CuCl₂ s litijem uz dodatak katalitičke količine DTBB-a (4,4'-di-*tert*-butilbifenila) kao nosioca elektrona u THF-u na sobnoj temperaturi u struji argona, bez dodatka antiaglomeracijskog sredstva (Slika 1). Kloridni anion te u manjoj mjeri otapalo (THF) stabiliziraju nanočestice elektrostatskim silama.

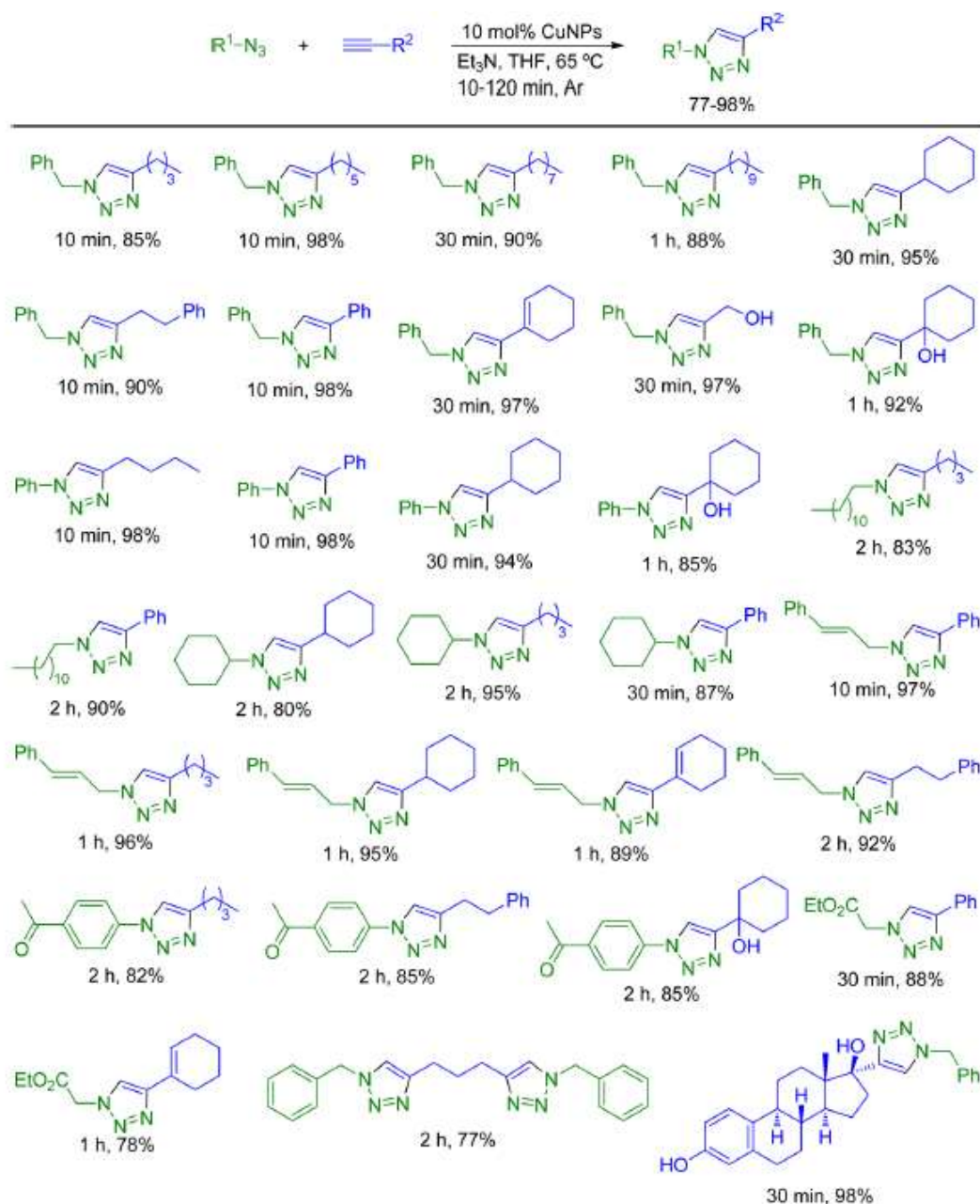


Slika 1. Sinteza CuNPs (Preuzeto iz refernce ¹)

Nanočestice su karakterizirane transmisijskom elektronskom mikroskopijom (TEM), spektroskopijom fotoelektrona rendgenskim zračenjem (XPS), rendgenskom difrakcijom (XRD), energodisperzivnim detektorom X-zraka (EDX) i elektronskom difrakcijom određenog područja (SAED) te im je određena veličina od $3,0 \pm 1,5$ nm.

Tako pripremljene nanočestice (10 % mol) katalizirale su reakciju azida i terminalnih alkina uz dodatak trietilamina kao baze u THF-u na 65 °C u struji argona. Sve reakcije su provedene u trajanju od 10-120 minuta, u odsutnosti bilo kakvog stabilizirajućeg aditiva ili liganda, što je bilo ekvivalentno ranije zabilježenim reakcijama potaknutim mikrovalnim zračenjem. 1,2,3-triazoli dobiveni su u odličnim prinosima nakon jednostavne obrade reakcijske smjese filtracijom, kristalizacijom ili uparavnjem otapala (Tablica 1).¹

Tablica 1. Azid-alkin cikloadicija katalizirana CuNPs bez nosača (Preuzeto iz reference ¹)

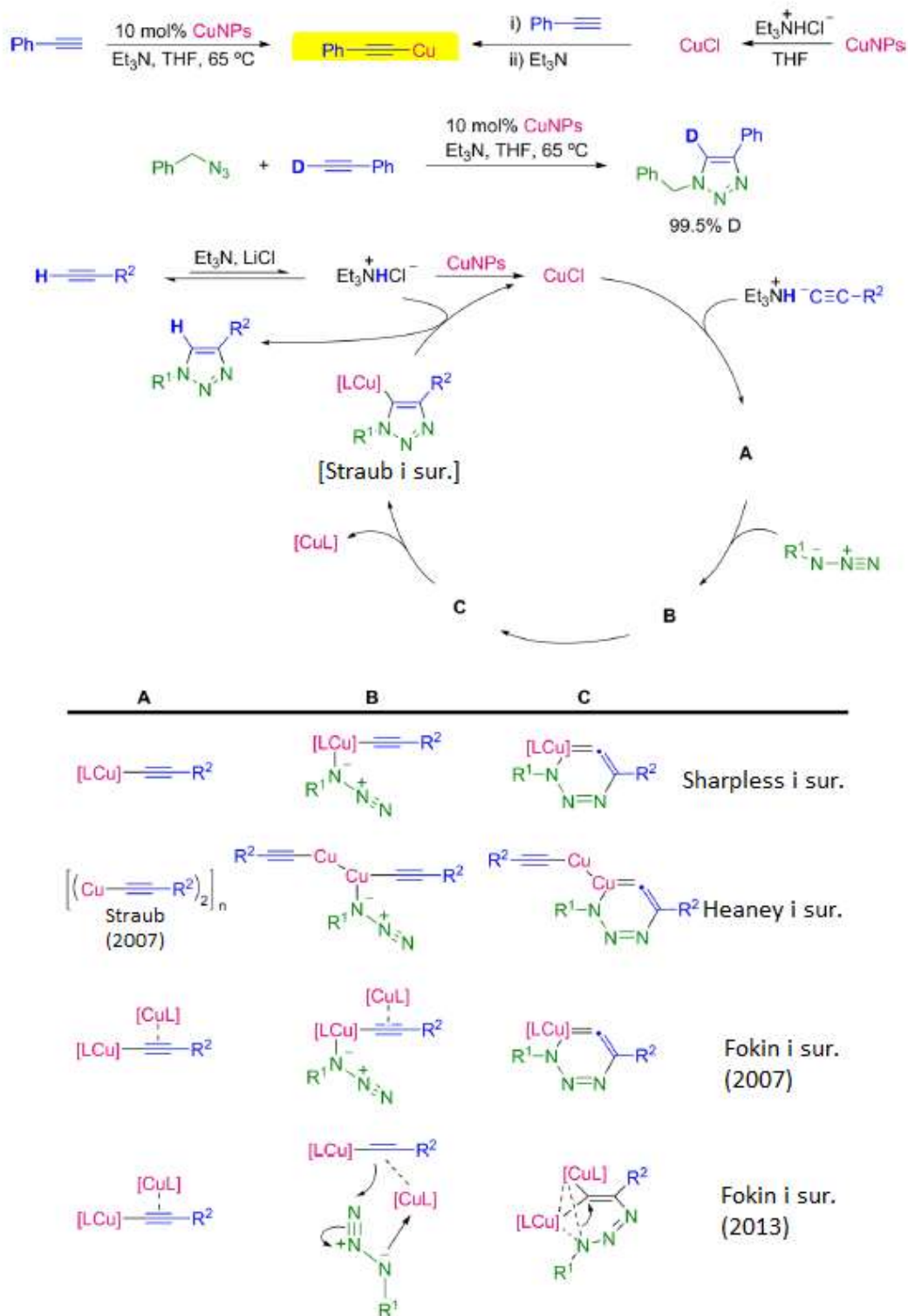


CuNPs u THF-u pokazale su odličnu katalitičku aktivnost u usporedbi s komercijalno dostupnim katalizatorom bakra, ali nažalost njihovo otapanje u tim reakcijskim uvjetima je onemogućilo njihovu ponovnu upotrebu.¹

2.4. Mehanizam CuAAC i azid-alkin cikloadicije katalizirane CuNPs

Iako se CuAAC reakcija čini poprilično jednostavna, mnogo je rasprava u vezi mehanizma ove reakcije. Mehanizam uključuje nekoliko reverzibilnih koraka koji uključuju koordinacijske komplekse bakrova(I) acetilida različite nuklearnosti. Razumijevanje i kontrola ovih

ravnotežnih koraka od vrlo je velike važnosti za usmjeravanje reakcije u katalitičkom ciklusu.¹⁰ Na osnovu različitih eksperimenata, predloženi su reakcijski mehanizmi u kojima su bakrov(I) acetilidi međuprodukti (Schema 3).¹



Schema 3. Eksperimenti AAC reakcije katalizirane CuNPs i katalitički ciklusi s odgovarajućim međuproduktima (Preuzeto i doručeno iz reference ¹)

Sharpless i suradnici su na osnovu DFT analize (engl. *Density Functional Theory*) pretpostavili mehanizam stupnjevitih reakcija koji uključuje mononuklearni međuprodukt Cu-acetilid (Schema 3). Fokin i Finn su 2007. godine pretpostavili da su dva bakrova atoma uključena u prijelazno stanje ciklusa. Proveli su DFT analize koje su pokazale da dolazi do kompleksiranja alkina s drugim metalnim centrom čime se smanjuje energija aktivacije (Schema 3). Efekt π -kompleksiranja σ -alkinil-Cu(I) vrsta povećava reaktivnost alkinilnih liganada smanjujući elektronsku gustoću na *sp* ugljikovom atomu, čime se olakšava napad azida. Straub je objavio računalno istraživanje na kompleksu bakrova acetilida te dokazao da di- i tetra- nuklearne vrste pokazuju veću reaktivnost u CuAAC reakciji od mononuklearnih. Prema tom istraživanju, kompleksiranje dodatnim atomom bakra smanjuje se karakter Cu=C=C dvostruke veze, a time i napetost prstena u metalocikličkom međuproduktu. Daljnja istraživanja pokazala su mogućnost usklađenog mehanizma, nasuprot stupnjevitom, ovisno o prirodi liganda. Fokinova grupa je 2013. godine dokazala participaciju dinuklearnog bakrova međuprodukta u CuAAC reakciji (Schema 3). Njihova istraživanja su pokazala da monomerni kompleks bakrova acetilida nije reaktivan s organskim azidima, osim u prisutnosti egzogenog bakrovog katalizatora. Primjenom izotopno obilježenog egzogenog bakra, dokazano je da su dva bakrova centra uključena u cikloadiciju dajući 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazole.⁶

Alonso je predložio mehanizam azid-alkin cikloadicijske reakcije katalizirane CuNPs bez nosača (na temelju različitih zapažanja, specifičnih reakcija i eksperimenata s deuterijem) u kojem također nastaju Cu(I) acetilidi kao međuprodukti.¹¹ U tom mehanizmu, nakon deprotoniranja acetilena *in situ* je stvoren CuCl. Istodobno dolazi do stvaranja trietilamonijevog klorida (u prisutnosti LiCl koji je nastao pripremom CuNPs), te on djeluje na CuNPs. Reakcijom početnog Cu(I)Cl s acetilidom nastaje odgovarajući Cu(I) acetilid. Od tog koraka, katalitički ciklus je sličan kao i u drugim radovima. Na kraju dolazi do protoniranja bakrov(I) triazolnog kompleksa s trietilamonijevim kloridom te nastaje triazolni produkt i regenerira se CuCl (Schema 3).¹ Njegov mehanizam slijedio je onaj koji su predložili Noodleman, Sharpless, Folkin i suradnici.⁶ Koliko je poznato, mehanizam nastanka 1,2,3-triazola kada su se upotrebljavale CuNPs s nosačem nije razriješen, pošto u tom slučaju kao katalitički sustav postoji samo CuNPs/C i voda, bez baze. Pretpostavlja se da, u odsutnosti baze, CuNPs povećavaju kiselost terminalnih alkina u vodi koordiniranjem ugljik-ugljik trostruke veze. To omogućuje stvaranje odgovarajućeg Cu(I) acetilida.¹¹

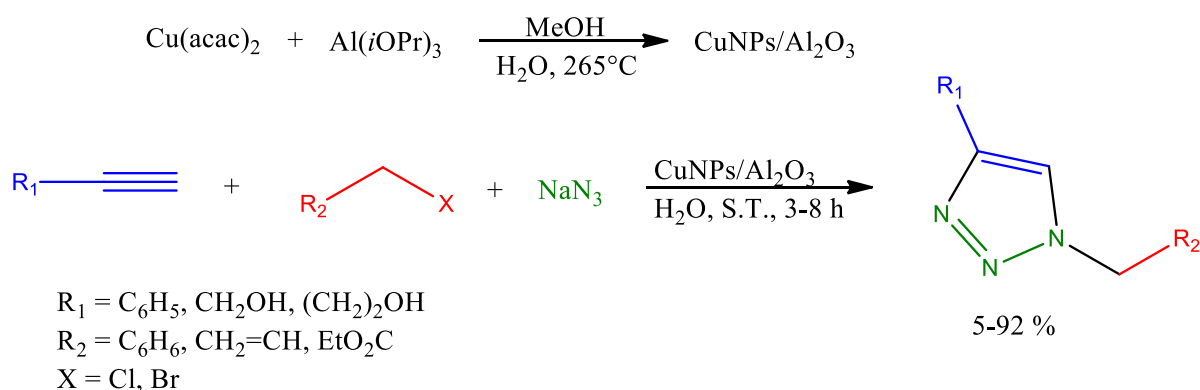
2.5. Bakrove nanočestice (CuNPs) na nosaču

2.5.1. Uvod

Uvedeni su mnogi postupci kako bi se proširila primjena CuAAC-a i povećala njegova efikasnost. Među njima su i one koje uključuju tri ključne karakteristike organske kemije, a koje su od posebnog interesa. To su: a) višekomponentne reakcije, u kojima je nepotrebno izolirati organski azid jer se stvara *in situ* te se na taj način smanjuje opasnost, skraćuje se vrijeme reakcije i reducira se otpad; b) heterogena kataliza (prije svega nanokataliza) jer je povoljnija od svoga homogenog analoga (katalizator je stabilniji, može se obnoviti i ponovno upotrijebiti); c) upotreba vodenog medija koja ima pozitivan utjecaj na ekonomiju kao i na okoliš.¹

Postoje različiti radovi o heterogenoj CuAAC katalizi. Katalizatori se temelje na Cu(I) koji je imobiliziran na različitim nosačima kao što je ugljen, zeoliti, ionski polimeri i aluminijev oksihidroksid. Prednosti ovih katalizatora su što se mogu obnoviti i ponovno upotrijebiti. Međutim, svi oni zahtijevaju prethodnu pripremu organskih azida.¹ Fokin i suradnici su otkrili *in situ* sintezu 1,4-supstituiranih 1,2,3-triazola iz *in situ* pripremljenih alkil- i aril-azida. Pošto postupak nije zahtijevao izolaciju azida kao međuprodukta, pokazao se vrlo uspješnim za nestabilne azide, male molekulske mase.¹²

Kantam i suradnici sintetizirali su bakrove nanočestice na aluminiju kao nosaču (CuNPs/Al₂O₃), koje su primjenjene u trokomponentnoj cikloadiciji terminalnih alkina, natrijevog azida i alkil-halogenida. CuNPs/Al₂O₃ su pripravljene u autoklavu pod tlakom, zagrijavanjem bakrova acetilacetonata (Cu(acac)₂) i aluminijeva izopropoksida u vodi na 265 °C (Schema 4).



Schema 4. CuNPs/Al₂O₃ kao katalizator u CuAAC reakciji⁷

XPS analiza je pokazala da se CuNPs sastoje od Cu(0), Cu(I) i Cu(II) vrsta. Voda se pokazala kao najbolje otapalo za katalizu u trokomponentnoj cikloadiciji s CuNPs/Al₂O₃ na sobnoj temperaturi. Reakcija je bila uspješna za aktivirane alkinne i halogenide, kao što su fenilaceten, propargilni alkohol, benzil-bromid i bromacetat, dok je reakcija s homopropargilnim alkoholom i jodbenzenom bila manje uspješna ili neuspješna. Katalizator je obnovljen i upotrijebljen u tri uzastopna ciklusa s nepromijenjenom aktivnošću.^{7,13}

Proučavajući radove Kantama, Alonso i suradnici su došli na ideju sinteze novih CuNPs na nosačima kako bi se unaprijedio prethodni katalitički sustav bez nosača i nemogućnost obnavljanja katalizatora. Dobiveni su, nakon filtracije i sušenja, dodatkom anorganskog nosača u svježe pripremljenu suspenziju CuNPs pripravlju ranije navedenim postupkom (Slika 1). Katalizatori nisu podvrgnuti nikakvoj termičkoj obradi. Upotrijebljeni su u trokomponentnoj CuAAC reakciji, bez izoliranja azida kao međuprodukta, takvi kakvi su dobiveni. Primjenjeni su katalizatori s različitim nosačima, a najefikasniji se pokazao CuNPs/C o kojem će biti riječ u ovom radu.¹ Analiza TEM, EDX, XPS i SAED pokazala je prisutnost CuO/Cu₂O NPs raspršenih na aktivnom ugljenu kao nosaču, s prosječnom veličinom čestica od 6,0±2,0 nm. Ovo je prvi rad koji opisuje upotrebu oksidiranih CuNPs u višekomponentnim klik-reakcijama.^{1,14}

Dobro je spomenuti da se vizualno može pratiti tijek reakcije katalizirane CuNPs/C u vodi. Na kraju reakcije, na površini bezbojne i transparente otopine može se vidjeti krutina triazolnog produkta koja je prekrivena CuNPs/C. Ta krutina je sferičnog oblika, izvana je crne a iznutra bijele boje, te podsjeća na morsku minu. Oblik joj se može pripisati intermolekulskim silama između dvije hidrofobne krutine u vodenom mediju (Slika 2).^{1,14}

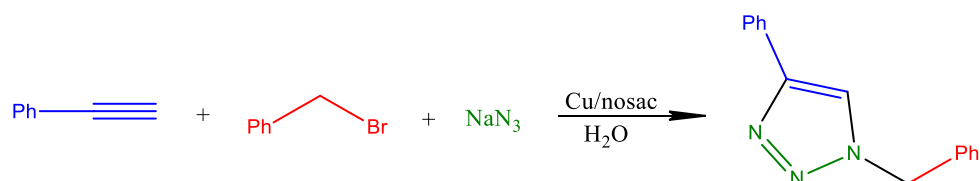


Slika 2. Triazolni produkt prekriven CuNPs-om (Preuzeto iz reference ¹)

2.5.2. Zašto baš aktivni ugljen kao nosač?

Kako bi se odredilo koji nosač pokazuje najbolji efekt u trokomponentnoj reakciji azida i alkina katalizirane CuNPs, napravljeno je nekoliko CuNPs/nosača. Katalitički sustav CuNPs/nosač pripremljen je dodatkom različitih nosača u suspenziju CuNPs dobivenu gore opisanim postupkom, te su testirani u reakciji benzil-bromida, natrijevog azida i fenilacetilena u vodi na 70 °C (Tablica 2).

Tablica 2. Reakcija benzil-bromida, natrijevog azida i fenilacetilena u vodi s CuNPs na različitim nosačima (Preuzeto i doručeno iz reference ¹⁴)



Redak	Nosač (mol % Cu) ^a	T/°C	Vrijeme (h)	Prinos (%)
1	SiO ₂ (1)	70	4	90
2	Al ₂ O ₃ (1)	70	9	>99
3	TiO ₂ (1)	70	24	74
4	MgO (1)	70	24	16
5	ZnO ₂ (1)	70	24	57
6	Al silikat (1)	70	6	>99
7	Aluminij (1)	70	24	18
8	MCM-10 (1)	70	24	17
9	Magnetit (1)	70	9	>99
10	Grafit (5)	70	14	80
11	Grafit (5)	70	24	0
12	Grafit (5)	70	24	33
13	Grafit (1)	70	24	31
14	Grafit (1)	70	7	90
15	MWCNT (5)	70	6	>99
16	aktivni ugljen (5)	70	7	>99
17	aktivni ugljen (5)	70	24	0

Redak	Nosač (mol % Cu) ^a	T/°C	Vrijeme (h)	Prinos (%)
18	aktivni ugljen (5)	70	24	30
19	aktivni ugljen (1)	70	3	>99
20	aktivni ugljen (0)	70	24	50

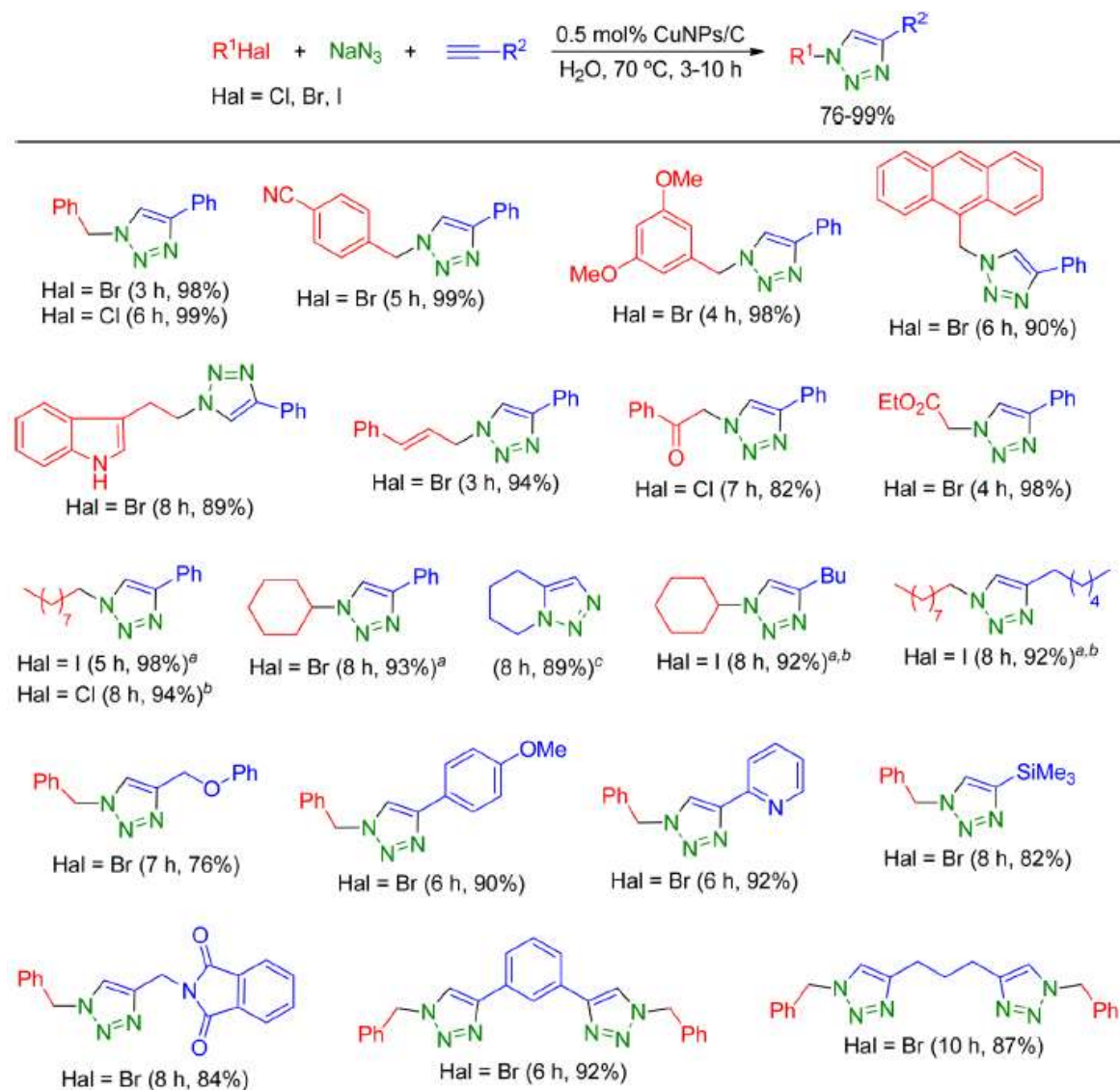
^a Količina bakra dodana na nosač

Najbolji rezultati su dobiveni s SiO₂ (redak 1), Al₂O₃ (redak 2), aluminijevim silikatom (redak 6), magnetitom (redak 9), grafitom (redak 14), MWCNT (redak 15) i aktivnim ugljenom (redak 19). Među njima se najbolji pokazao aktivni ugljen koji je dao 99 % prinosa reakcije nakon 3 h.¹⁴

2.5.3. *Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz organskih halogenida kao prekursora azida* Sharghi i suradnici su 2007. godine CuI nanočestice na aktiviranom ugljenu kao nosaču primijenili kao katalizatore u trokomponentnim cikloadicijskim reakcijama terminalnih alkina, aktiviranih organskih halogenida i natrijevog azida u vodi. Katalizator je pripremljen zagrijavanjem oksidiranog, aktiviranog ugljena i CuI uz refluks etanola u atmosferi dušika. Cu/C površina sastojala se od CuI i Cu nanočestica. Zbog velike prosječne veličine CuNPs na aktiviranom ugljenu (80-300 nm), reakcija s aktiviranim organskim halogenidima zahtjevala je visoku temperaturu (100 °C). Katalizator se obnovio filtriranjem, te se upotrijebio u deset sljedećih ciklusa bez smanjenja aktivnosti.¹⁵ Ova metoda ima svoje prednosti, međutim dugi postupci pripreme i ograničen spektar supstrata naveo je Alonso za razvoj novih katalizatora.

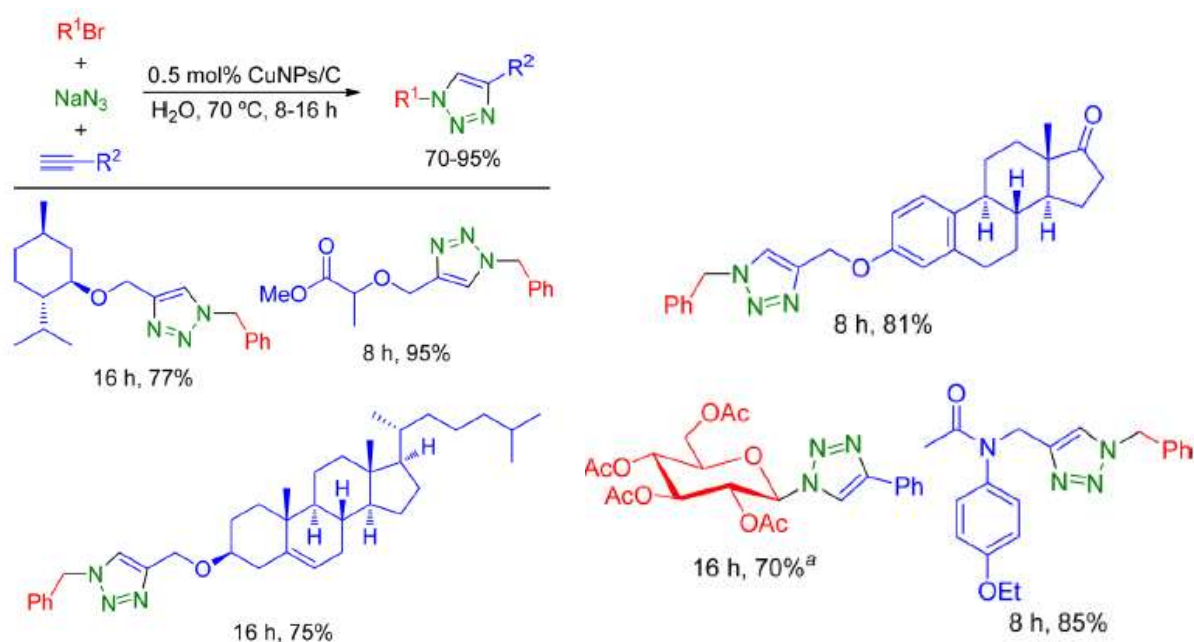
Alonso i suradnici upotrijebili su CuNPs/C niskog udjela (0,5 mol %), u višekomponentnoj CuAAC reakciji u vodi na 70 °C za dobivanje 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola (bez dodatka trietilamina) (Tablica 3). Vidimo da je pripremljen široki spektar triazola uključujući bicikličke triazole i bistriazole. Pripremljeni su iz aktiviranih ili neaktiviranih organskih halogenida (klorida, bromida i jodida) i različitih terminalnih alkina. Za deaktivirane alkil-halogenide kao otapalo upotrebljavao se sustav H₂O:EtOH 1:1. Vrijeme reakcije bilo je dulje za deaktivirane alkil-halogenide i alifatske alkine.^{1,14}

Tablica 3. Trokomponentna CuAAC iz organskih halogenida kao prekursora azida s CuNPs/C (Preuzeto iz reference ¹)



Metoda se pokazala učinkovita za pripremu nekih potencijalno biološko aktivnih spojeva. Pripravljena je serija novih triazola u dobrom i odličnom prinosu. Dobiveni su iz prirodnih produkata (-)-mentola, mliječne kiseline, D-glukoze, estrona, kolesterola, te iz sintetskog spoja fenacetina (Tablica 4).¹

Tablica 4. Sinteza potencijalno biološko aktivnih triazola (Preuzeto iz reference ¹)

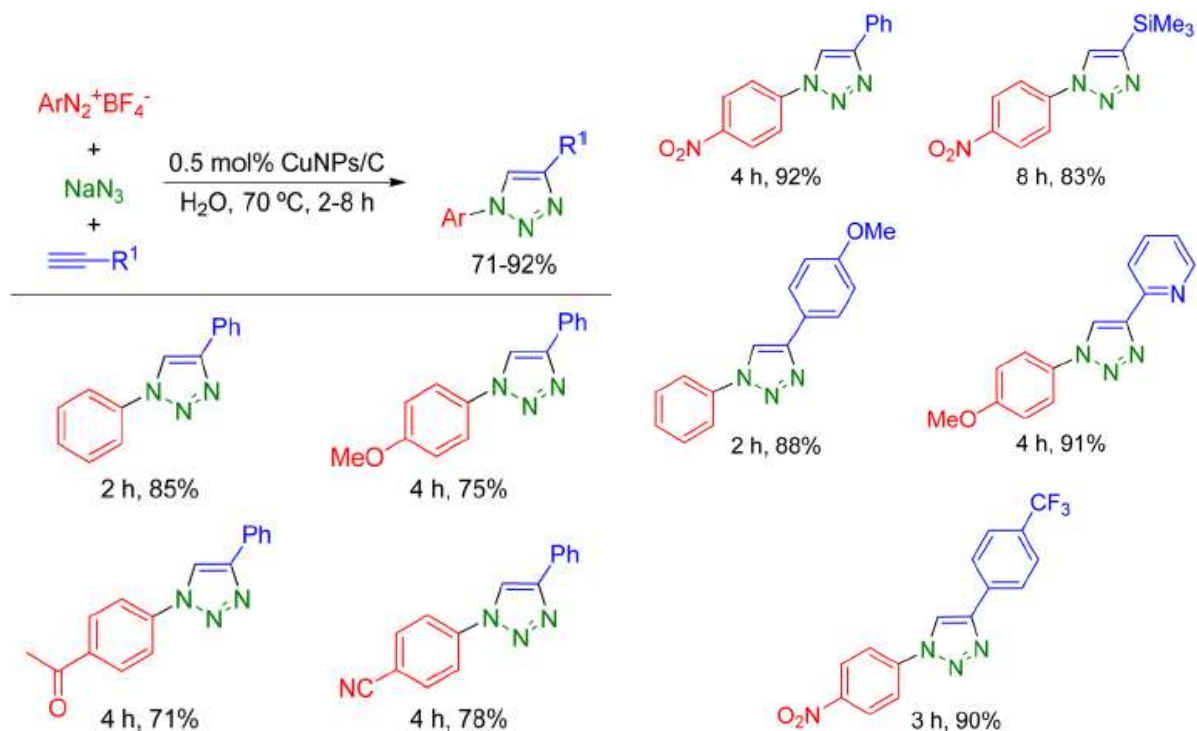


Iako se u ovim reakcijama koristi vrlo mala količina katalizatora, on se nakon filtriranja može ponovno upotrijebiti. To dovodi do odličnih prinosa triazolnih produkata u pet uzastopnih ponavljanja (98-90 %), u kojima nije detektiran bakar.¹⁴ Scaiano i suradnici dokazali su da se kataliza događa na površini CuNPs.¹

2.5.4. Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz arildiazonijevih soli i anilina kao prekursora azida

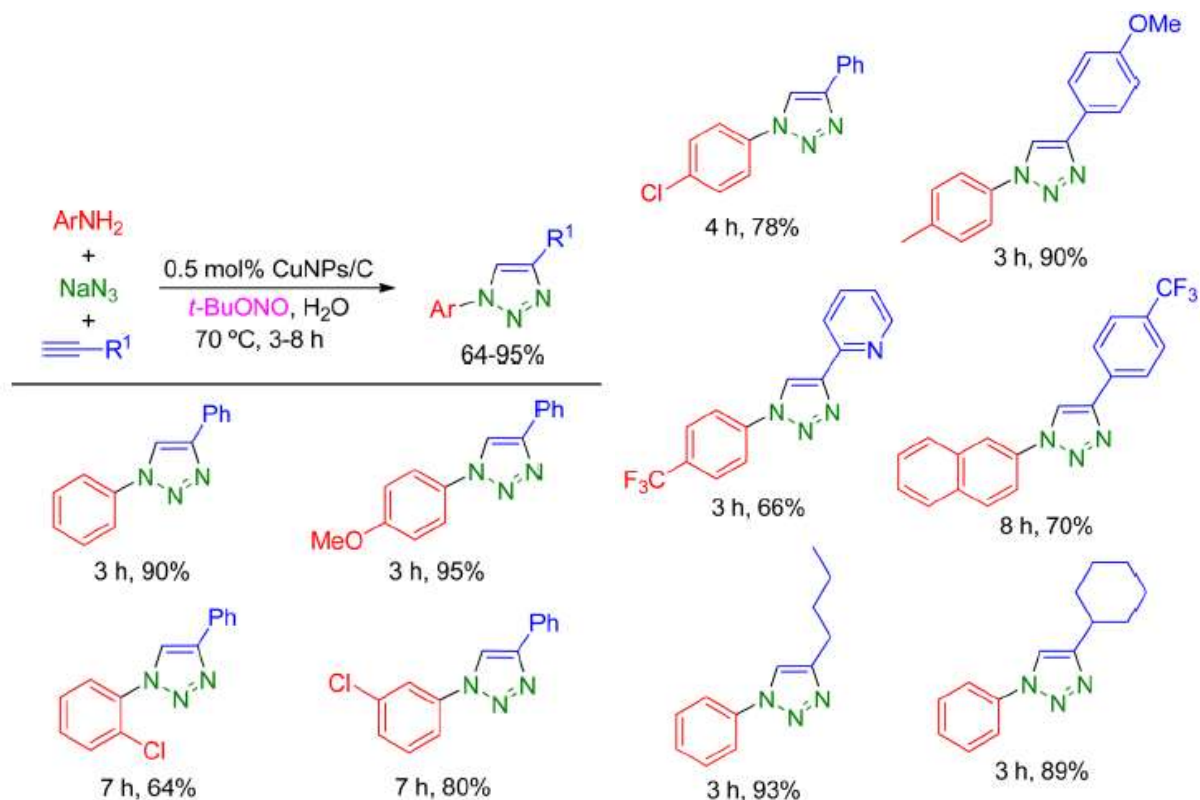
Općenito, sinteza 1,2,3-triazola klik-kemijom obuhvaća prethodnu pripremu azida ili su oni pripremljeni *in situ* iz organskih halogenida. Međutim, ponekad je ta sinteza otežana zbog dostupnosti i funkcionalnosti supstrata, te je nužna transformacija funkcijske skupine. Prema tome, proširena je primjena CuNPs/C katalizatora ispitivanjem nekih drugih prekursora azida, koji nisu organski halogenidi, a koji mogu biti prikladni za reakciju u uobičajenim uvjetima. Kao alternativa otkrivene su diazonijeve soli koje su primijenjene u trokomponentnim sintezama 1,2,3-triazola, u „zelenim uvjetima“ kao i organski halogenidi (0,5 mol % CuNPs/C, voda, $70\text{ }^\circ\text{C}$). Na taj način se mogu umutnuti aromatski supstituenti koji nose različite elektronske grupe na poziciju 1 triazola u dobrom prinosu i kratkom vremenu (Tablica 5).¹⁴

Tablica 5. Trokomponentna CuAAC iz arildiazonijevih soli kao prekursora azida s CuNPs/C (Preuzeto iz reference ¹)



Moses i suradnici su 2007. godine otišli korak dalje, te prvi puta opisali upotrebu anilina kao prekursora azida. Reakcijom anilina s neeksplozivnim reagensima kao što su *tert*-butil nitrit (*t*-BuONO) i trimetilsilil-azid u acetonitrilu, pripremljeni su aril-azidi koji su naknadno podvrgnuti klik-reakciji u jednom koraku (bez izolacije). Primjenom mikrovalnog zračenja povećana je brzina stvaranja triazola. Međutim, bilo je vrlo bitno pratiti nastajanja azida prije cikloadicijskog koraka.¹⁶ Otkriveno je da anilini mogu biti izravno pretvoreni u 1,2,3-triazole uz dodatak *t*-BuONO i NaN₃ te CuNPs/C kao katalizatora u vodenom mediju (Tablica 6). Ta multikomponentna reakcija prikladnija je jer je NaN₃ jeftiniji od trimetilsilil azida, provedena je u vodi i izbjegnuto je praćenje nastajanja međuprodukta. Ovaj je pristup primjenjiv na elektronski različite aniline i arilacetilene kao i na alifatske alkinne.^{1,14}

Tablica 6. Trokomponentna CuAAC iz anilina kao prekursora azida s CuNPs/C (Preuzeto iz reference ¹)

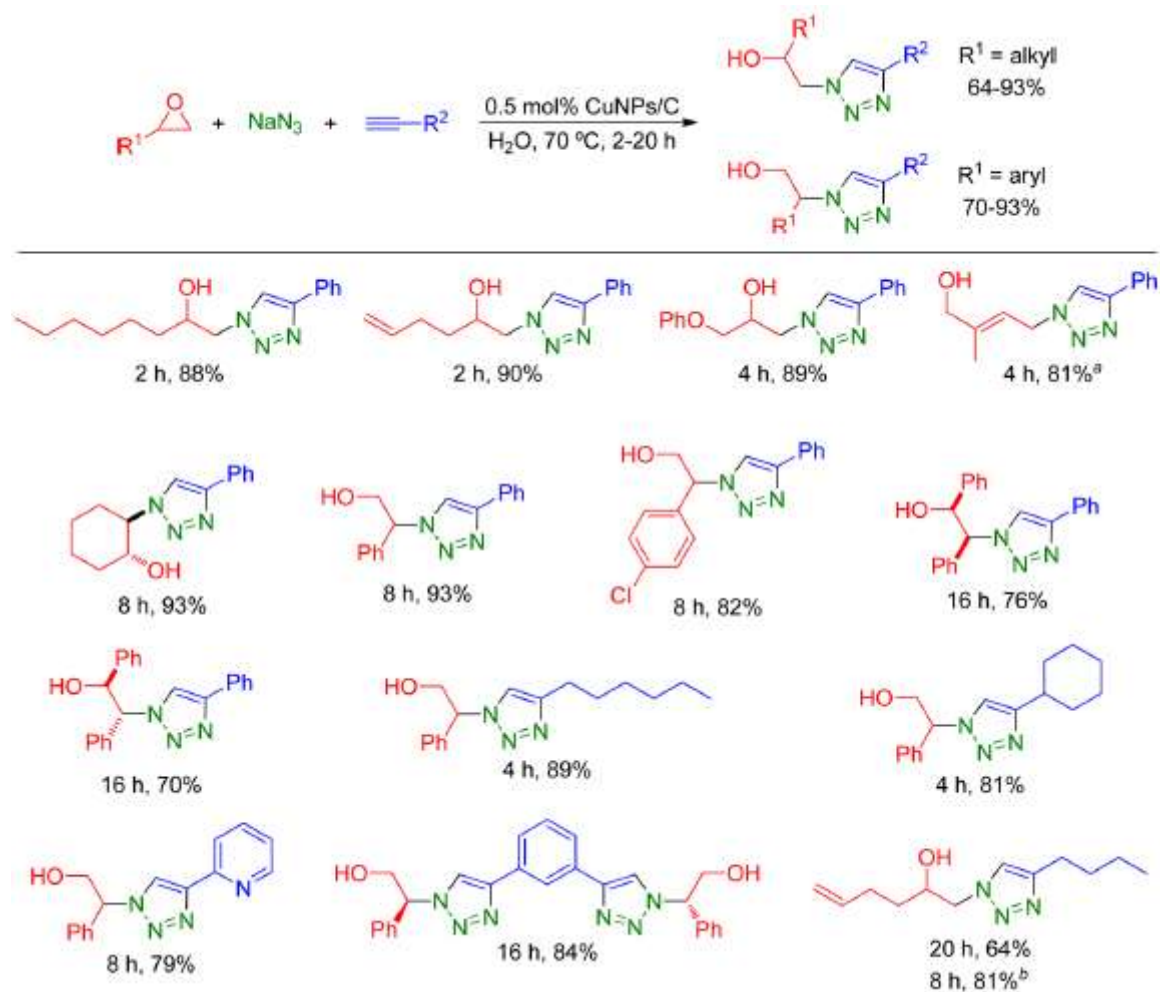


2.5.5. Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz epoksida kao prekursora azida

Nukleofilno otvaranje napetih prstenova kao što su epoksidi, aziridini, ciklički sulfati, ciklički sulfamidati, aziridinijski ioni može se odvijati na stereospecifičan, visoko regioselektivan i kvantitativan način. Azidoliza epoksida i CuAAC dijele neke karakteristike koje se krajnje prilagođavaju zahtjevima klik-kemije. Iz tih razloga, veliku pažnju privukla je sinteza 1,2,3-triazola cikloadicijom iz *in situ* sintetiziranih azido-alkohola i alkin. Iako su ove reakcije provedene u jednom koraku, odvijaju se u nekoliko stupnjeva te je bilo bitno pratiti sintezu azido-alkohola prije cikloadicije s alkinima.¹

Pokazalo se da CuNPs mogu katalizirati višekomponentnu sintezu 1,2,3-triazola iz epoksida kao prekursora azida. Sintetiziran je niz β -hidroksitriazola iz epoksida, natrijevog azida i terminalnih alkin u vodi (0,5 mol % CuNPs/C, 70 °C) (Tablica 7). Obje reakcije – azidoliza epoksida i 1,3-dipolarna cikloadicija, su regiopecifične.

Tablica 7. Trokomponentna CuAAC sinteza β -hidroksi-1,2,3-triazola iz epoksida kao prekursora azida s CuNPs/C (Preuzeto iz reference ¹)



Nakon provedenih eksperimenata zaključeno je da: a) monoalkil-supstituirani oksirani daju prednost sekundarnim β -hidroksitriazolima; b) $\text{S}_{\text{N}}2$ mehanizam odlučuje o regiokemiji vinil-epoksida; c) monoaril-supstituirani oksirani daju prednost primarnim β -hidroksitriazolima s inverzijom konfiguracije; d) jedino su dobiveni 1,4-disupstituirani triazoli. Rendgenskom strukturnom analizom točno je određena regio- i stereokemija produkata, te je pokazano kako je krivo određena regiokemija produkata u tri od šest radova koji se bave ovom temom. Za brzo određivanje regiokemije produkata korišten je ^1H NMR. Katalizator se može upotrebljavati u četiri uzastopne reakcije, dajući produkte s odličnim prinosom (93-70 %).¹¹

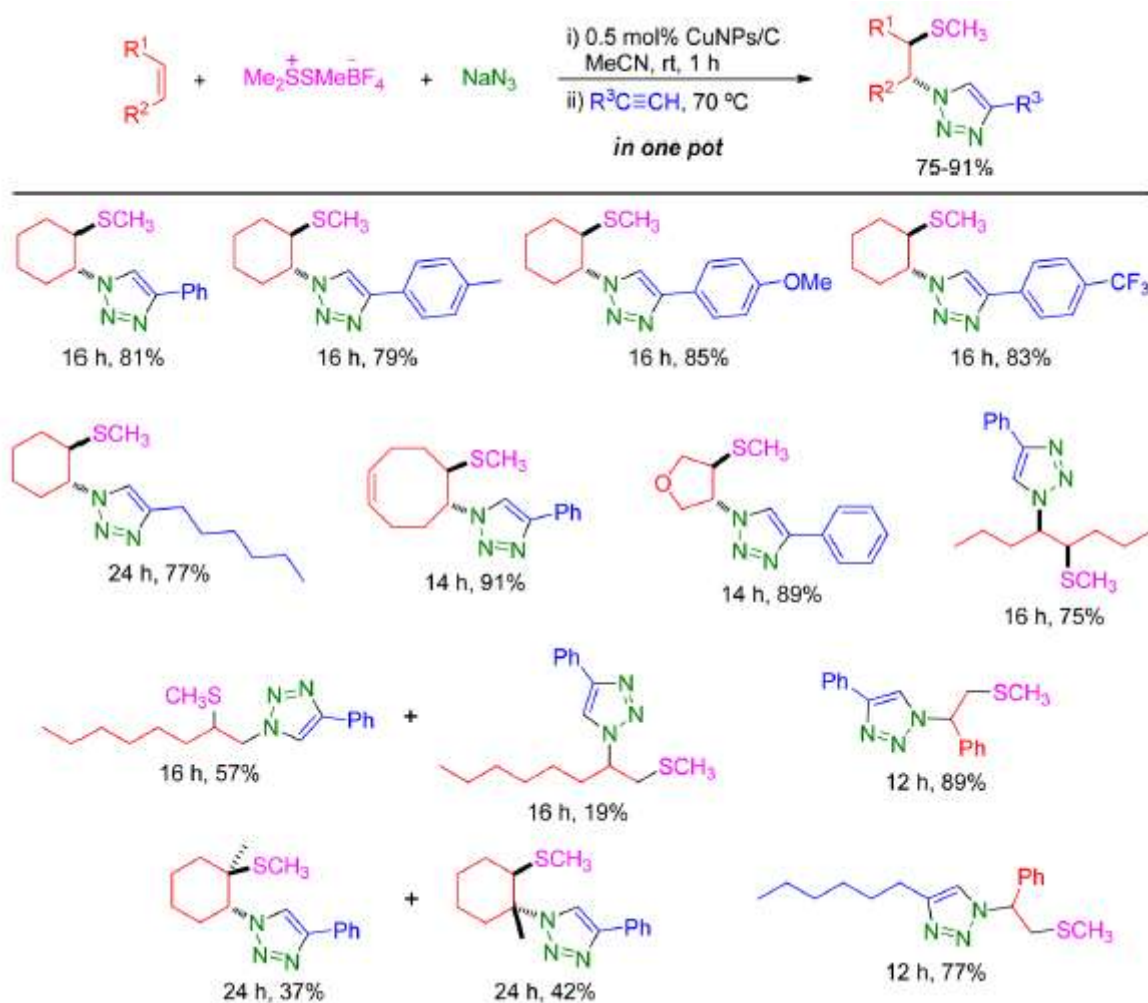
2.5.6. Višekomponentna sinteza 1,2,3-triazola iz alkena kao prekursora azida

Olefini se smatraju najpristupačnijim spojevima za stvaranje ugljikovodičnog skeleta. Azasulfenilacija, koju su razvili Trost i Shibata 1982 godine, služila je kao inspiracija za transformiranje alkena u azide. U njihovom radu opisana je reakcija

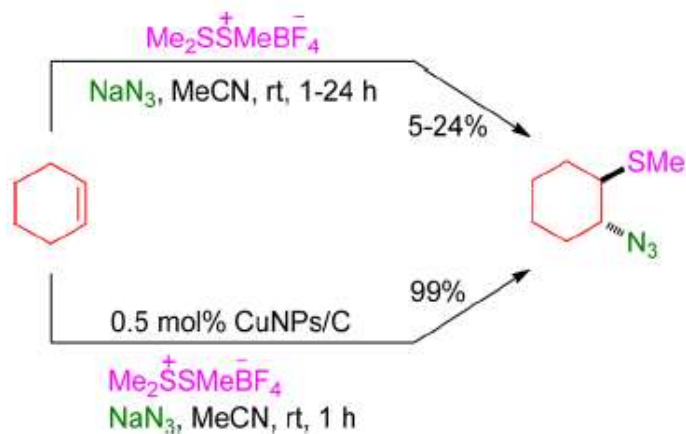
dimetil(metilio)sulfonijeva tetrafluoroborata (DMTSF) na alken uz naknadno dodavanje izvora dušika kao nukleofila. Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi u trajanju 1-4 dana, te je dala odlične prinose željenih produkata.¹⁷ Puno brža i bolja varijacija te metode otkrivena je nakon optimizacije reakcijskih uvjeta (otapala, katalizatora, temperature i vremena reakcije) direktnim miješanjem alkena s CuNPs/C, DMTSF, NaN₃ u acetonitrilu te je metilsulfanil-azid dobiven nakon 1 h na sobnoj temperaturi.

1,2,3-triazoli sintetizirani su u jednom koraku iz neaktivnih alkena u dva stupnja koja se sastoje od dva klik-koraka katalizirana CuNPs/C. To su azidosulfenilacija ugljik-ugljik dvostruke veze i reakcija *in situ* dobivenog azida s terminalnim alkinom (CuAAC). β -metilsulfanil-1,2,3-triazoli dobiveni su s regio- i diastereoselektivnošću u 75-91 % prinosu (Tablica 8).

Tablica 8. Trokomponentna CuAAC sinteza β -metilsulfanil-1,2,3-triazola iz alkena kao prekursora azida s CuNPs/C (Preuzeto iz reference ¹)



Regioselektivnost je pratila jednaki trend kao i azidoliza-CuAAC epoksida. Pomoću dva testa, odnosno pomoću dvije reakcije dokazano je da CuNPs/C ima katalitičku ulogu u prvom koraku sinteze. Prva reakcija je reakcija cikloheksena s DMTSF i NaN₃ u acetonitrilu na sobnoj temperaturi (1-24 h) kojom je dobiveno više produkata, odnosno nastao je velik broj neželjenih produkata uz svega 5-24 %-tni prinosa željenog produkta. Drugom reakcijom koja se odvija pod istim uvjetima kao i prva, ali u prisutnosti 0,5 mol % CuNPs/C, kvantitativno je dobiven željeni azid nakon 1 h (Schema 5).¹



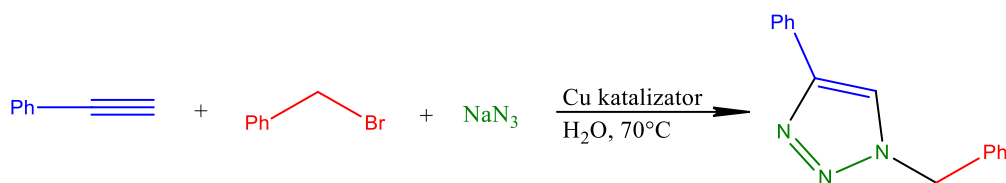
Schema 5. Katalitička uloga CuNPs/C u azidosulfenilaciji cikloheksena (Preuzeto iz ref. ¹)

Iako se u ovom slučaju katalizator ne može obnoviti i ponovno upotrijebiti (vjerojatno zbog onečišćenja sumporom), katalitička aktivnost nanokatalizatora bila je puno veća nego kada se koristio komercijalno dostupni bakar kao katalizator koji nije uspio katalizirati niti prvi korak azidosulfenilacije. Koliko je poznato, do tada nije opisana sinteza 1,2,3-triazola iz neaktivnih alkena.¹⁸

2.6. Usporedba CuNPs/C s drugim katalizatorima

Provedene su reakcije benzil-bromida, natrijevog azida i fenilacetilena s 1 % mol i 10 % mol različitih komercijalno dostupnih bakrovih katalizatora (Tablica 5, redci 1-5), te s 0,5 % mol CuNPs/C (Tablica 5, redak 6) u vodi na 70 °C. Iz rezultata je vidljivo da je nano karakter katalizatora imao odlučujuću ulogu u odličnim katalitičkim svojstvima. U slučaju kada je reakcija bila katalizirana CuNPs, nakon 3 h nastao je jedan produkt s visokim prinosom. Kada je reakcija bila katalizirana drugim katalizatorima, nastali su produkti u umjerenom do odličnom iskorištenju nakon 24 h (redci 1-5) ili nakon 3 h, ali s nusproduktima i upotrebljeni su u mnogo većoj količini od CuNPs (redak 2).¹⁴

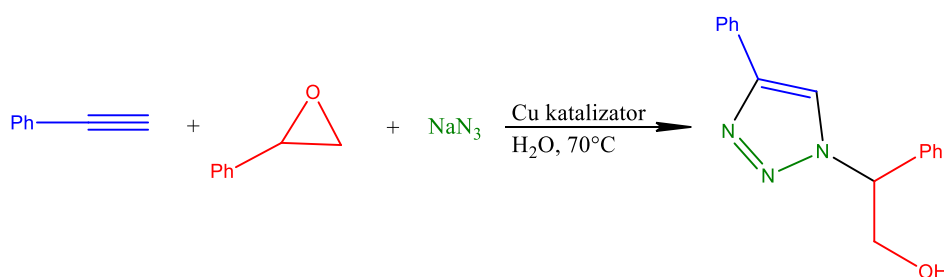
Tablica 9. CuAAC katalizirana različitim katalizatorima (Preuzeto i doručeno iz reference ¹⁴)



Redak	Katalizator	mol (%)	Prinos (%) (3h)	Prinos (%) (24 h)
1	Cu	10	52	52
2	Cu ₂ O	10	90	90
3	CuO	10	69	88
4	Cu ₂ O	1	46	75
5	CuO	1	53	78
6	CuNPs/C	0,5	>99	-

Također su provedene reakcije stiren-oksida, natijevog azida i fenilacetilena s različitim komercijalno dostupnim bakrovim katalizatorima i CuNPs/C u vodi na 70 °C. (Tablica 10) CuNPs se ponovno pokazao kao najbolji izbor jer je upotrebljen u najmanjoj količini, te je nakon 8 h nastao produkt u najvećem prinosu (93 %, redak 8), dok je s ostalim katalizatorima nastao manji prinos produkata u duljem vremenu trajanja reakcije (24 h). ¹¹

Tablica 10. CuAAC sinteza β -hidroksitriazola katalizirana različitim katalizatorima (Preuzeto i doručeno iz reference ¹¹)



Redak	Katalizator	mol (%)	Vrijeme (h)	Prinos (%)
1	Cu	10	24	0
2	CuO	10	24	0
3	Cu ₂ O	10	24	50
4	CuCl	10	24	79
5	CuCl	1	24	77
6	CuCl ₂	10	24	64
7	CuCl ₂	1	24	20
8	CuNPs/C	0,5	8	93

2.7. Usporedba katalizatora CuNPs na nosaču i bez nosača

Katalitički sustav CuNPs na nosaču ima mnogo više prednosti od onoga bez nosača. Prvi sustav ima puno više svojstava koja odgovaraju načelima „zelene kemije“ i temeljima klik-kemije od kojih su neka: a) pripremanjem azida *in situ* smanjuje se otpad; b) eksperimenti su sigurni jer je smanjena mogućnost eksplozije; c) tri ili četiri početna materijala čine konačni triazol; d) izbjegnuta je obrada potencijalno eksplozivnih organskih azida; e) u većini slučajeva upotrebljava se voda ili voda/etanol kao otapalo; f) priprema katalizatora je jednostavna (na sobnoj temperaturi); g) derivatizacija je svedena na minimum; h) udio metala je nizak i katalizatori su obnovljivi; i) tijekom reakcije je moguće vizualno pratiti; j) katalizator se može primijeniti na različite početne materijale u istom otapalu; k) reakcije su širokog opsega i visokog prinosa; l) sve potrebne kemikalije su komercijalno dostupne; m) primijenjuju se jednostavni reakcijski uvjeti; n) reakcije nukleofilnog otvaranja napetih prstenova su visoko regioselektivne kao i priprema 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola; o) jednostavna je izolacija produkata koja ne zahtjeva pročišćavanje.¹

3. ZAKLJUČAK

Sa sve većim napretkom nanotehnologije, nanostrukturirani bakrovi katalizatori privlače sve više pozornosti u azid-alkin klik-reakciji zadnjih godina. Razlog tomu je njihova velika površina, prilagodljiva morfologija i održiva katalitička aktivnost. Veliki je napredak napravljen u primjeni metalnih nanočestica na nosačima i njihova primjena u različitim katalitičkim transformacijama. Imaju jedinstvena svojstva i mogućnost pripreme na različite načine. Bakrove nanočestice dispergirane na različite nosače omogućuju kontrolu veličine i površine nanočestica što ih čini perspektivnih obnovljivim katalizatorima za klik-reakcije alkina i organskih azida. Međutim, pokazalo se da metalne nanočestice na nosačima nisu univerzalno primjenjive ili imaju određene nedostatke. Kao rezultat topljivosti i agregacije nanočestica u klik-reakcijama, vrlo važno je otkriti odgovarajuće nosače koji mogu stabilizirati nanočestice i kontrolirati veličinu, oblik i raspodjelu. Još uvijek ostaje izazovno pripremiti odgovarajuće metalne nanočestice na nosačima koje pokazuju kontroliranu katalitičku aktivnost i selektivnost.⁷ Od ostalih problema valja istaknuti ispiranje katalizatora s nosača⁹ kao i obnovu samih nosača. Ona se provodi industrijski neprivlačnim metodama kao što su centrifugiranje, dekantiranje i filtriranje na posebnim filterima.⁷

U ovom radu prikazana je primjena lako pripremljenih CuNPs na nosaču i bez nosača u CuAAC reakcijama. Katalizator bez nosača, Cu(0)NPs u THF-u, primijenjen je u reakciji terminalnih alkina s prethodno pripremljenim azidima u prisutnosti trietilamina kao baze. Otapanje nanočestica u tim uvjetima onemogućilo je obnavljanje samog katalizatora. Katalizator koji se sastoji od oksidiranih CuNPs na aktivnom ugljenu (CuNPs/C) ima bolja svojstva koje čine klik-reakciju efikasnijom, nego kada se upotrebljavaju analozi bez nosača. Neka od tih svojstava su: a) primjena trokomponentne verzije CuAAC; b) reakcije su provedene u vodi; c) udio upotrebljenog metala je nizak; d) katalizator se može obnoviti i ponovno upotrijebiti. Najveću svestranost je pokazao CuNPs/C jer se svaki puta primjenjivao u istim uvjetima. Uspješno su sintetizirani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli iz terminalnih alkina, natrijevog azida i različitih prekursora azida kao što su organski halogenidi, diazonijeve soli, anilini i epoksidi. S ovim katalizatorom razvijena je metoda u jednom koraku u kojoj su se mogli primijenjivati neaktivni alkeni kao prekursori azida u klik-reakciji.¹ CuNPs/C pokazao je bolja svojstva kao katalizator od komercijalno dostupnog bakra što je dodatno povećalo prednost upotrebe nanostrukturnih materijala. Daljnja istraživanja mogla bi biti usredotočena na *scale-up* reakcije s ciljem sinteze čistih produkata, bez dodatka bakra.

4. LITERATURNI IZVORI

1. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, *Acc. Chem. Res.* **48** (2015) 2516-2528.
2. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **40** (2001) 2004-2021.
3. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **41** (2002) 2596-2599.
4. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* (2006) 51-68.
5. V. H. Reddy, Y. V. Rami Reddy, B. Sridhar, B. V. Subba Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **358** (2016) 1088-1092.
6. C. Wang, D. Ikhlef, S. Kahlal, J.-Y. Saillard, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **316** (2016) 1-20.
7. T. Jin, M. Yan, Y. Yamamoto, *ChemCatChem* **4** (2012) 1217-1229.
8. C. Wang, R. Ciganda, L. Salmon, D. Gregurec, J. Irigoyen, S. Moya, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem., Int. Ed.* **55** (2016) 3091-3095.
9. B. Dervaux, F. E. Du Prez, *Chem. Sci.* **3** (2012) 959-966.
10. J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 1302-1315.
11. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 8394-8405.
12. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **6** (2004) 3897-3899.
13. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao. B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **256** (2006) 273-277.
14. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* **9** (2011) 6385-6395.
15. H. Sharghi, R. Khalifeh, M. M. Doroodmand, *Adv. Synth. Catal.* **351** (2009) 207-218.
16. K. Barral, A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Org. Lett.* **9** (2007) 1809-1811.
17. M. Trost, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 3225-3228.
18. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 5031-5037.