



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Lea Čolakić

Selektivna mehanokemijska sinteza

KEMIJSKI SEMINAR I

Poslijediplomski sveučilišni studij Anorganska i strukturna kemija

Izrađen prema:

J. G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 4007–4019.

Zagreb, 2025.

Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Mehanokemijska sinteza	2
2.1.1. <i>Promjena reaktivnosti i selektivnosti u mehanokemijskim uvjetima</i>	<i>3</i>
2.1.2. <i>Utjecaj mehanokemije na stehiometrijske omjere.....</i>	<i>5</i>
2.2. Stereoselektivna mehanokemijska sinteza	8
2.2.1. <i>Mehanokemijska organokataliza</i>	<i>8</i>
2.2.2. <i>Stereoselektivna fotomehanokemijska sinteza.....</i>	<i>13</i>
§ 3. ZAKLJUČAK	16
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	17

§ 1. UVOD

Metoda mljevenja prepoznata je kao jedna od najstarijih metoda za mehaničku obradu materijala, a tradicionalno se povezivala s procesima koji induciraju fizičke promjene, poput usitnjavanja i smanjenja veličine čestica. No, u današnje vrijeme njezina se primjena sve više proširuje, osobito u kontekstu kemijske sinteze bez otapala, gdje mehanokemija, kao zasebna grana kemije, koristi mehaničku silu za poticanje kemijskih reakcija.^{1,2} Iako mehanokemija nije nova disciplina³, posljednjih je godina doživjela snažan razvoj, osobito u organskoj i anorganskoj kemiji^{4,5}, ali i u područjima organometalne⁶ i supramolekulske sinteze⁷ te organokatalize⁸. Kao glavna prednost mehanokemije ističe se provođenje kemijskih reakcija bez korištenja otapala, čim se ističe kao održiva i ekološki prihvatljiva metoda sinteze. Taj potencijal prepoznala je i Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC), koja je mehanokemiju opisala kao jednu od kemijskih tehnologija koja bi mogla promijeniti svijet.⁹ Istovremeno, sve veći razvoj difrakcijskih i spektroskopskih tehnika omogućio je *in situ* proučavanje mehanokemijskih mehanizama¹⁰, čime je osiguran istovremen napredak u primjeni, ali i temeljnim razumijevanjima ove metode.

Unatoč prednostima, selektivna mehanokemijska sinteza i dalje predstavlja izazov, osobito u usporedbi s klasičnim metodama kemijske sinteze. U tradicionalnim pristupima, kontrola reakcije i selektivnost obično se postižu regulacijom temperature, tlaka, vremena reakcije, odabirom pogodnog otapala ili korištenjem specifičnih katalizatora. Promjenom spomenutih parametara u otopinskim reakcijama, vrlo je detaljno istražen njihov utjecaj na mehanizam, što omogućava preciznu kontrolu nad ishodom i selektivnošću reakcije. S druge strane, u mehanokemiji, mehanička energija vrlo često uzrokuje brze, neselektivne reakcije čime je precizna kontrola ishoda otežana. Određena razina kontrole nad ishodom sinteze je moguća, ali se pretežno oslanja na jednostavne parametre poput frekvencije mljevenja, mase i omjeru reaktanata ili dodatku aditiva (tekućine ili ionske krutine). Za postizanje bolje kontrole i veće selektivnosti u mehanokemijskim reakcijama, nužno je provesti daljnja istraživanja čiji će fokus biti na razumijevanju mehanizama reakcija i razvoju naprednijih metoda za kontrolu reakcijskih uvjeta.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemijska sinteza značajno razlikuje se od klasične otopinske sinteze pa samim time uključuje i korištenje potpuno drugačije opreme. Umjesto klasičnih miješalica i grijača koriste se kuglični mlinovi, dok su staklene čaše i tikvice zamjenjene metalnim, keramičkim ili plastičnim posudicama koje sadrže kuglice za mljevenje (Slika 1).



Slika 1. Kuglice i posude za mljevenje izrađene od različitih materijala. (O. Bento *et al.*, 2022)¹¹

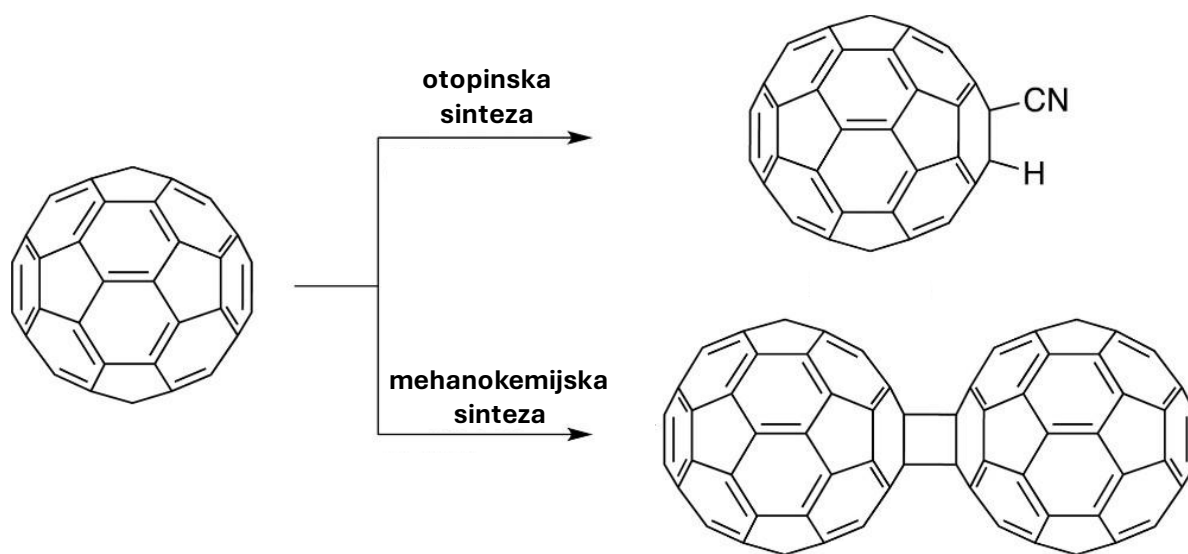
Premda je prvi način izvođenja mehanokemijske sinteze bilo ručno mljevenje uz upotrebu tarionika i tučka, ta metoda vrlo je brzo napuštena zbog brojnih ograničenja, poput slabe reproducibilnosti i nemogućnosti skaliranja reakcije. Nadalje, ručno mljevenje često je ograničeno na transformacije koje zahtijevaju samo kratka vremena reakcije. Posljedično, ovi nedostaci doveli su do razvoja i implementacije kugličnog mljevenja, koje omogućuje preciznu kontrolu parametara poput frekvencije i trajanja mljevenja, tj. unosa energije, čime se postiže veća ponovljivost.¹² Dodatno, izbor materijala posuda i kuglica igra ključnu ulogu u kontroli reakcije. Njihov pravilni odabir može spriječiti stvaranje nusprodukata, smanjiti habanje, poboljšati kemijsku reaktivnost ili optimizirati unos energije na temelju gustoće materijala.^{13,14} Konačno kuglični mlinovi nude i višu razinu sigurnosti, budući da su reakcijski spremnici zatvoreni, čime se minimizira izloženost potencijalno opasnim kemikalijama.

Primjenom mehanokemijske sinteze može se značajno promijeniti tijekom reakcija i distribucija produkata, često na načine koji nisu mogući u klasičnim uvjetima otopinske sinteze. Primjerice, suho mljevenje može stabilizirati nestabilne međuprodukte, usmjeravajući reakciju drugačijim putem od onih dobivenih u otopini.¹⁵ Također, mehanokemijski uvjeti mogu izmijeniti ravnotežu određenih reakcija otvarajući mogućnosti za selektivnu sintezu.¹⁶ U nastavku će biti obrađeni faktori koji utječu na reaktivnost i selektivnost u mehanokemijskim reakcijama.

2.1.1. Promjena reaktivnosti i selektivnosti u mehanokemijskim uvjetima

U većini mehanokemijskih reakcija s organskim komponentama dobiveni produkti odgovaraju onima koji nastaju u otopinskim uvjetima. Ipak, u nekim slučajevima dolazi do neočekivanih reakcija i promjena u sastavu produkata, što ukazuje na izmijenjene reakcijske putove koji mogu rezultirati novom kemijskom reaktivnošću.

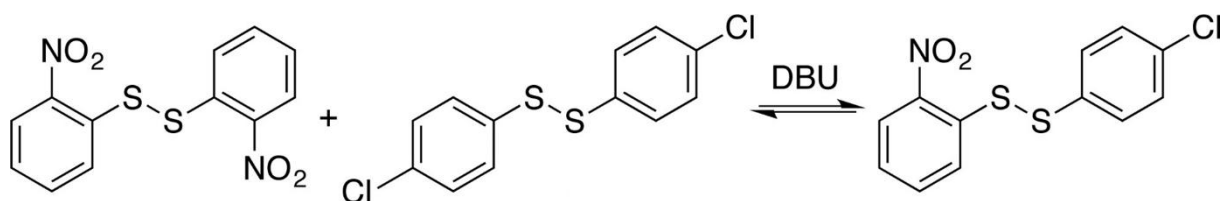
Selektivnost mehanokemijskih reakcija prikazana je još 1996. godine na primjeru kemije fulerena.¹⁷ Nakon otkrića fulerena C_{60} i razvoja metoda za njegovu sintezu na gramskoj skali, ubrzo su se istraživanja proširila na njegovu funkcionalizaciju. Reakcije su se provodile u otopini, no ogranična topljivost C_{60} u uobičajnim otapalima, potakla je istraživanja o alternativnim metodama sinteze, ponajviše mehanokemijski. Korištenjem vibracijskog kugličnog mlina, provedena je reakcija C_{60} i kalijeve cijanida (KCN), pri čemu je umjesto očekivanog funkcionaliziranog fulerena dobiven dimer C_{120} (Slika 2).



Slika 2. Razlika u kemijskoj reaktivnosti C_{60} u otopini i pri mehanokemijskim uvjetima. (J. G. Hernandez *et al.*, 2017)¹⁸

Selektivno nastajanje dimera mljevenjem sugerira drugačiji reakcijski mehanizam u usporedbi s onim u otopini, posebice u pogledu nukleofilnosti i svojstava izlazne skupine (cijanidnog iona) u odsutnosti otapala, odnosno pri mehanokemijskim uvjetima. Kao nastavak nakon uspješne sinteze dimera, istražena je mogućnost pripreve trimera C₁₈₀, koji je uspješno dobiven mehanokemijskim postupkom, ostvarujući reakciju koja se prethodno smatrala nedostižnom u otopinskim uvjetima.¹⁹

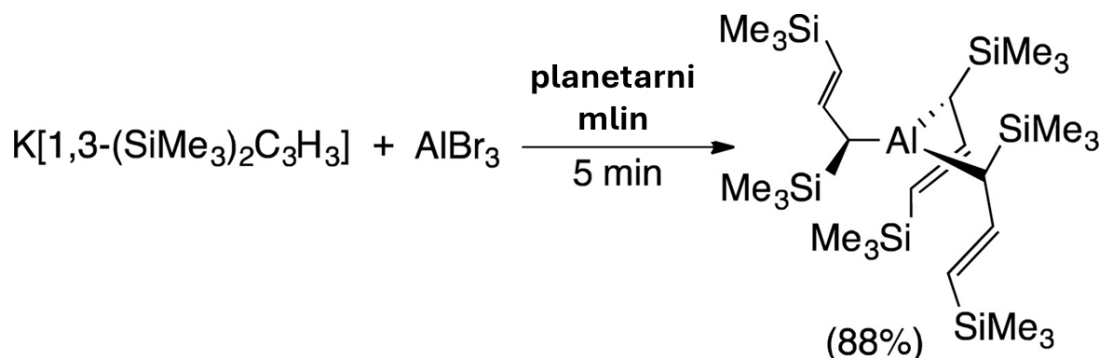
Razlike u ponašanju kemijskih sustava u otopini i čvrstom stanju mogu dovesti do promjena u položaju kemijske ravnoteže u ravnotežnim reakcijama, što otvara mogućnost kontrole kemijske ravnoteže mehanokemijskim putem. Na primjeru organskog sustava koji sadrži disulfidne veze, pokazano je da je moguće postići promjenu ravnotežnog sastava smjesa u čvrstoj ili tekućoj fazi. Belenguer i suradnici²⁰ proučavali su reverzibilnost i termodinamičku kontrolu stvaranja kovalentnih disulfidnih veza, te su u tom kontekstu istraživali izmjenu aromatskih skupina između simetričnih homodimernih disulfida gdje se generira nesimetrični heterodimer (Slika 3).



Slika 3. Ravnotežna reakcija disulfidne metateze aromatski disulfida (A. M. Belenguer *et al.*, 2011)²⁰

U otopini, disulfidna metateza katalizirana bazom dala je ravnotežnu smjesu gdje je omjer homodimera i heterodimera bio 1:1 dok je reakcija mljevenjem dala gotovo isključivo heterodimer. Korištenjem četiri različita aromatska homodimera, mehanokemijskom metodom dobiveno je čak šest različitih heterodimera, pri čemu su se ravnotežne smjese značajno razlikovale od onih u otopini. Kasnija istraživanja pokazala su da je ključni razlog za ovu promjenu veća stabilnost kristala heterodimera u odnosu na homodimere, zbog čega reakcija u čvrstom stanju napreduje bolje i teži stvaranju heterodimernih jedinica.²¹

Mehanokemijska sinteza pokazala se kao dobar izbor i u organometalnoj sintezi. Prisutnost koordinirajućih otapala tijekom sinteze može spriječiti stvaranje nesolvatiranih kompleksa, čime se smanjuje njihova kemijska reaktivnost. Stoga se u takvim sintezama često koriste vakuumske tehnike i Schlenkova linija, no mehanokemijskim pristupom moguće je izbjeći ta ograničenja i dobiti željene produkte. Hanusa i suradnici²² priredili su nesolvatirani kompleks aluminijski u pronosu od 88% jednostavnim mljevenjem smjese reaktanta u planetarnom mlinu tijekom 5 minuta (Slika 4).



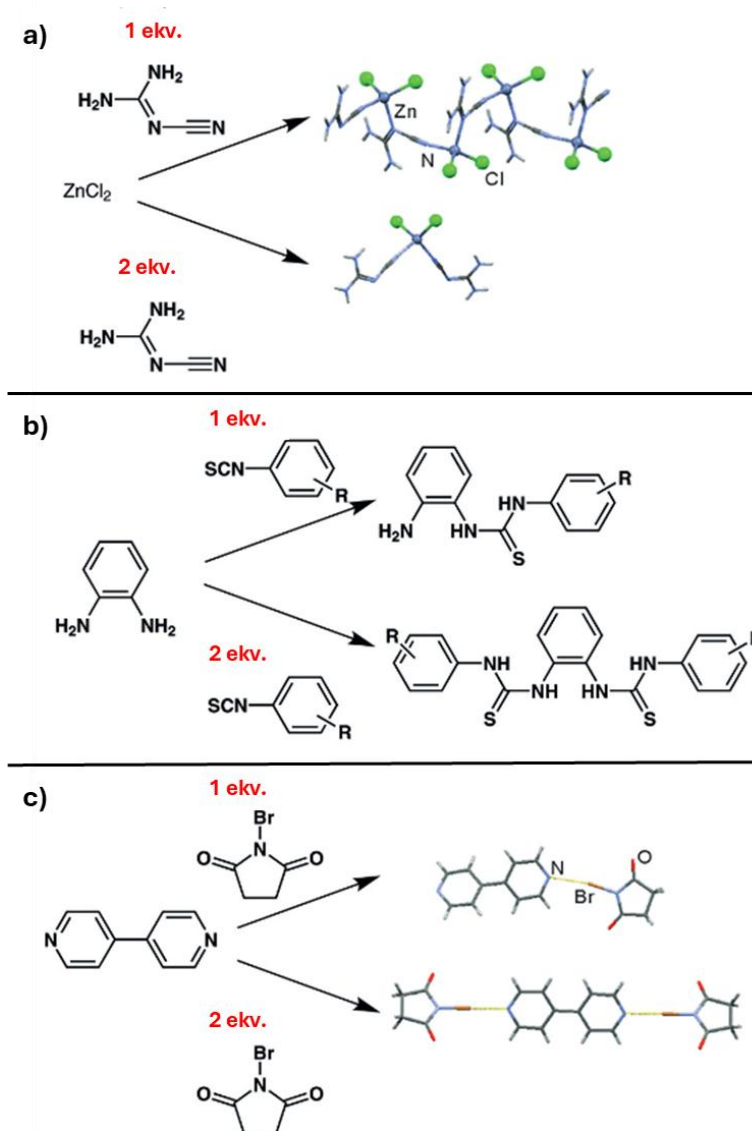
Slika 4. Mehanokemijska sinteza prvog nesolvatiranog tris(alil)aluminijevog kompleksa. (N. R. Rightmire *et al.*, 2014)²²

Do tada, sve otopinske metode, koje su koristile otapala poput piridina ili tetrahidrofurana, nužno su stvarale solvate aluminijevog kompleksa. Usporedbom reaktivnosti, pokazano je da nesolvatirani kompleks puno brže podliježe daljnjim reakcijama nego solvatirani kompleks, čime je naglašena važnost mehanokemije u otkrivanju novih organometalnih vrsta s poboljšanom reaktivnošću.²³

2.1.2. Utjecaj mehanokemije na stehiometrijske omjere

Značajna prednost mehanokemijskih reakcija je izvrsna kontrola stehiometrije reakcije koja se može primjeniti u različitim sustavima, od kokristala do koordinacijski spojeva i organskih molekula. U području koordinacijske kemije, mljevenjem cinkovog klorida s heteroditopičnim ligandima poput cijanoguanidina može se dobiti diskretni kompleks sa stehiometrijom 1:2 (metal:ligand) ili koordinacijski polimer sa stehiometrijom 1:1, ovisno o omjeru korištenih reaktanata (Slika 5a).²⁴ Za razliku od sinteze u otopini, gdje je precizna kontrola stehiometrije otežana jer često zahtijeva znatan suvišak jednog reaktanta ili dovodi do smjese produkata uz zaostajanje neizreagiranih reaktanta, mljevenje omogućuje bolju selektivnost stehiometrije produkata.

Stehiometrijska kontrola vidljiva je i u produkcju organske sinteze kovalentnih reakcija. Primjerice, pokazano je da mljevenjem aromatskih diamina s jednom ili dvjema ekvivalentima arilizotiocijanata selektivno daje mono- ili bis(tioureu), pri čemu su oba produkta izolirana u visokim prinosima (>95%).^{25,26} Ovim pristupom postiže se jednostavna i učinkovita desimetrijska malih molekula diamina u samo jednom koraku, korištenjem točno odmjenjenih stehiometrijskih količina reagensa, dok pokušaji izvođenja iste reakcije u otopini često dovode do smjese mono- i bis(tiourea), uz zaostajanje neizreagirano diamina (Slika 5b).



Slika 5. Odabrani primjeri stehiometrijske kontrole i desimetrijske malih molekula u mehanokemiji: (a) selektivna sinteza kompleksa $ZnCl_2$ s cijanogvanidinom²⁴ (b) desimetrijska *o*-fenilendiamina²⁵ (c) supramolekularna sinteza kokristalizacijom 4,4'-bipiridina s *N*-bromosukcinimidom²⁸; Slika preuzeta i prilagođena prema izvoru J. Do *et al.*, 2017²⁷

Mehanokemijska sinteza također se uspješno primjenjuje u supramolekularnoj sintezi kokristala, gdje omogućava preciznu kontrolu nastanka novih supramolekularnih struktura. Jedno od tih istraživanja proveli su Cinčić i suradnici, koji su sintetizirali kokristale 4,4'-bipiridina (bpy) s *N*-bromosukcinimidom (NBS) koristeći vibracijski kuglični mlin u čeličnim posudama pri standardnim laboratorijskim uvjetima. Korištenjem metode mljevenja uz pomoć tekućine (LAG), sintetizirani su kokristali u stehiometrijskim omjerima 1:1 i 1:2, ovisno o omjeru reaktanata (Slika 5c).²⁸ Mehanokemijski pristup bio je brži i učinkovitiji od tradicionalne kristalizacije iz otopine, uz izbjegavanje problema s pronalaženjem odgovarajućeg otapala ili neželjenih reakcija poput oksidacije ili solvolize. Ovakav model kontrole itekako je primjenjiv u realnom sektoru, posebice u farmaceutskoj kemiji za sintezu farmaceutskih kokristala (engl. API cocrystal). Karki i suradnici su ustanovili da mljevenje nikotinamida, modelnog API-ja, s dikarboksilnim kiselinama u omjerima 1:1 ili 2:1 rezultira selektivnim stvaranjem kokristala koji su povezani vodikovim vezama. Dodatno, pokazano je da kokristal u omjeru 1:1 nastaje kao intermedijer u sintezi 2:1 kokristala, čime je utvrđena stabilnost navedenih stehiomorfa tijekom mljevenja. Nastali stehiomorfi imaju različita fizikalno-kemijska svojstva, uključujući toplinsku stabilnost, topljivost i mehanička svojstva, što je od važnosti za farmaceutske pripravke, gdje je kontrola nad kristalnim oblikom djelatne tvari ključna za učinkovitost lijekova.²⁹

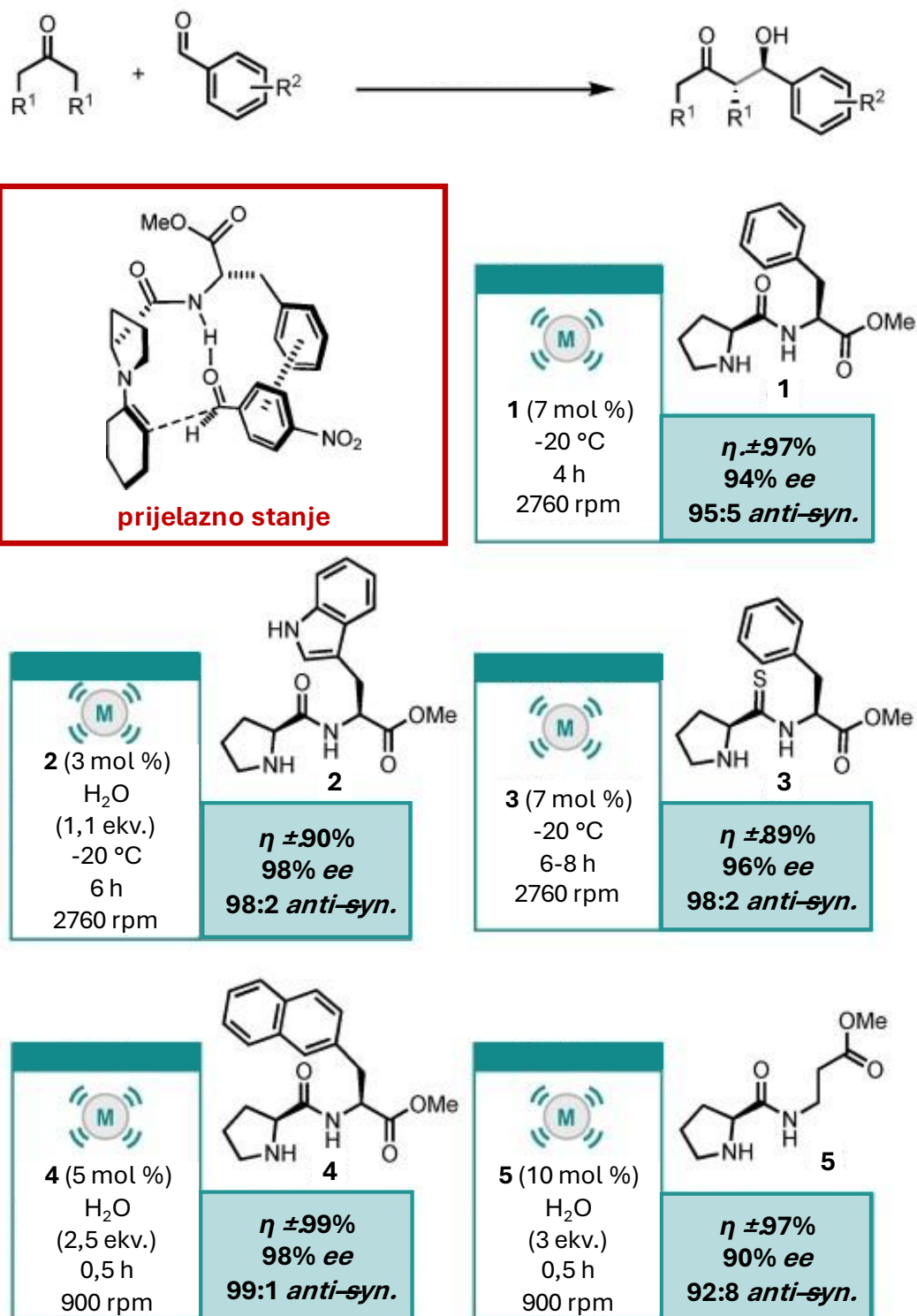
2.2. Stereoselektivna mehanokemijska sinteza

Posljednjih godina sve se više istražuje spoj mehanokemije i organokatalize u razvoju ekološki prihvatljivijih sintetskih metoda. Organokataliza se često smatra zelenom tehnikom jer ne zahtijeva upotrebu metala i može se provoditi u vodenim medijima. Kada se primjenjuje zajedno uz mehanokemiju, nije potrebna ni uporaba otapala, a pritom se zadržava dobra enantioselektivnost pri nastajanju novih C–C i C–heteroatomnih veza. Međutim, postoji nekoliko nerazjašnjenih pitanja, kao što je kako osjetljiva i kompleksna prijelazna stanja organokatalitičkih reakcija mogu izdržati jake mehaničke sile. Naime, očekivalo bi se da s pojačavanjem udarne sile stabilnost prijelaznog stanja opada, što dovodi do smanjenja enantiomernog viška. Drugi izazov je što većinu prijelaznih stanja stabilizira upravo prisutnost otapala, pa je važno razumjeti kako njegovo odsustvo utječe na usmjerenje reakcije. U nastavku će biti razmotreni ovi izazovi i mogućnosti, uz primjere konkretnih reakcija koje ih ilustriraju.

2.2.1. *Mehanokemijska organokataliza*

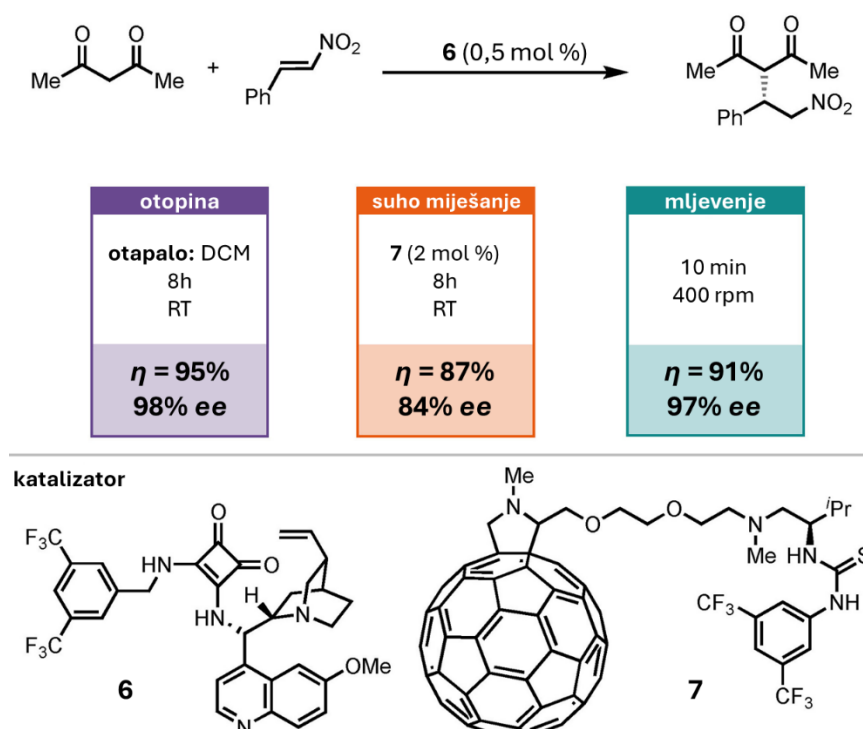
Aldolna reakcija dobro je poznata transformacija u kojoj nastaju nove C–C veze, a zbog brojnih reaktanata koji su izvorno u čvrstom stanju istaknula se kao izvrstan kandidat za stereoselektivnu sintezu u mehanokemijskim uvjetima. Prvi primjer njezine primjene u takvim uvjetima uključivao je (*S*)-prolin kao katalizator aldolne reakcije između ketona i aromatskih aldehida. Pokazano je da mljevenje u kugličnom mlinu uz dodatak 10 mol % katalizatora omogućuje sintezu aldola s visokim prinosom (99%) i enantiomernim viškom od 99% nakon samo 5,5 sati. U reakcijsko vrijeme uključene su i pauze kako bi se spriječila pregrijavanja reakcijske smjese u posudama za mljevenje. Za usporedbu, autori su proveli istu reakciju metodom miješanja bez otapala, pri čemu je za postizanje usporedivih rezultata bilo potrebno čak 24 sata, a uvođenjem otapala (DMF) i provođenjem reakcije u otopini pri 0 °C, reakcijsko vrijeme se dodatno produžilo na 48 sati. Iako je stereoselektivnost u otopini bila nešto veća (95:5 *anti/syn*) u odnosu na reakciju bez otapala (89:11 *anti/syn*), mehanokemijski uvjeti omogućili su znatno bržu sintezu bez gubitka prinosa ili stereoselektivnosti. Nadalje, Juaristi i suradnici istraživali su utjecaj katalizatora na stabilizaciju prijelaznog stanja u aldolnoj reakciji i posljedičnu enantioselektivnost modificiranjem prolinskog katalizatora.³⁰⁻³⁴ Modifikacije je uključivala uporabu (*S*)-prolin-(*S*)-fenilalilin dipeptidnog katalizatora s ciljem povećanja stereoselektivnosti i ubrzanja reakcije (Slika 6).³⁰ Prva modifikacija uključivala je

uvođenje triptofanskog prstena kako bi se poboljšala lipofilnost sustava, čime bi se, prema predloženom prijelaznom stanju, olakšalo odbijanje molekula vode. Prisutnost hidrofobne skupine omogućila je stvaranje hidrofobne „šupljine“, koja potiče približavanje organokatalizatora i aromatske regije aldehida.³¹ Sljedeća modifikacija uključivala je uporabu naftilalanina za ispitivanje π - π interakcija između katalizatora i aromatskog prstena početnog aldehida u prijelaznom stanju. Utvrđeno je da je ovaj učinak posebno izražen kod aldehida siromašnih elektronima, poput *p*-nitrobenzaldehida, koji postiže izvrsne prinose u samo 30 minuta reakcije. Iako su rezultati usporedivi s triptofanskim prstenom, katalizatori s naftalenskim prstenom dali su veće iskorištenje, što sugerira da je veća krutost naftalenskog sustava ključna za brzinu i prinos reakcije.³² Dodatno, modifikacija u tiodipeptid poboljšala je stereoselektivnost u usporedbi s dipeptidnim analogom zbog veće nukleofilnosti tioamidne veze koja omogućuje snažnije supramolekulske interakcije, prvenstveno vodikove veze, s aldehidnim karbonilom u prijelaznom stanju.³³ Konačno, ispitan je i α,β -dipeptid kako bi se utvrdilo je li drugo stereogeno središte katalizatora nužno za visoku stereoselektivnost. Suprotno postavljenoj hipotezi, katalizator se pokazao vrlo učinkovitim, te je dao sličnu stereoselektivnost u usporedbi s katalizatorom koji sadrži samo jedno stereogeno središte, čime je pokazano da drugo stereogeno središte nije ključno za stereoselektivnost.³⁴



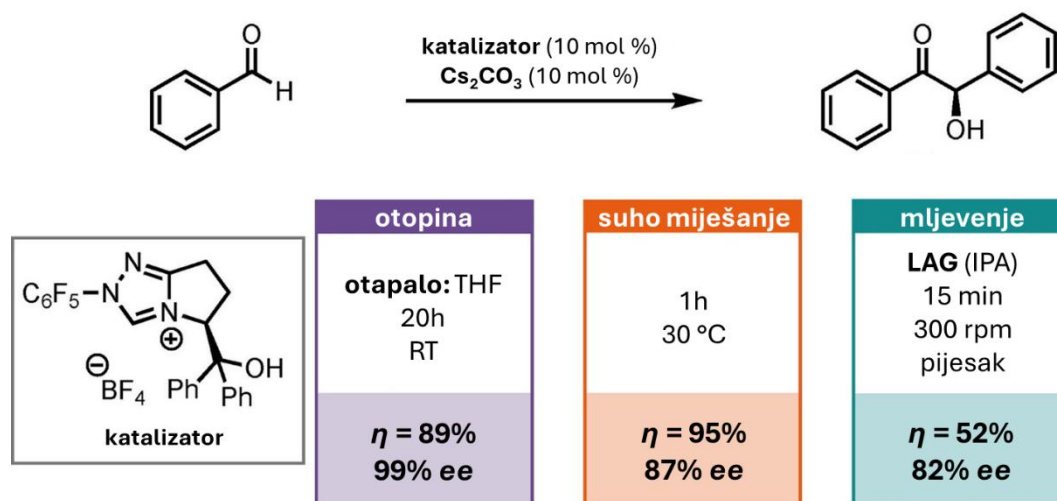
Slika 6. Primjeri aldolne reakcije katalizirane (*S*)-prolin-(*S*)-fenilalinin dipeptidnim katalizatorom u mehanokemijskim uvjetima uz prikaz predloženog prijelaznog stanja. Primjenjeni reakcijski parametri, dobivena iskorištenja (η), enantiomerni višak (*ee*) te omjeri izomera (*anti/syn*). Slika preuzeta i prilagođena prema M. T. J. Williams *et al.*, 2022³⁷

Još jedan primjer reakcije za enantioselektivno nastajanje C–C veza je Michaelova adicija. Ova reakcija može biti katalizirana spojevima koji kontroliraju reaktivnost i stereoselektivnost pomoću supramolekulske mreže vodikovih veza, što ih čini posebno zanimljivima u uvjetima kugličnog mljevenja. Naime, s obzirom da otapala stabiliziraju mrežu vodikovih veza, očekuje se da bi učinkovitost takvih katalizatora mogla biti smanjena u uvjetima miješanja bez otapala ili kugličnog mljevenja. Kako bi se to istražilo, provedene su reakcije na derivatima 2,4-dikarbonila i nitroalkenima u kugličnom mlinu. Ove reakcije pokazale su se iznimno brzim, s vremenom reakcije od samo 5 minuta, uz vrlo nisku koncentraciju katalizatora (0,5 mol%) te daju visoke prinose i enantioselektivnosti.³⁵ Za usporedbu, ista reakcija provedena je u uvjetima miješanja bez otapala s katalizatorom na bazi fullerenskog derivata tiouree, pri čemu je željeni produkt dobiven nakon 4 sata, dok je reakcija u otopini diklorometana (DCM) dala usporedive prinose i selektivnost kao i reakcija mljevenja, ali uz značajno duže vrijeme reakcije (Slika 7).³⁶ Ovi rezultati jasno pokazuju da mljevenje nije samo konkurentno metodama provedenima u otopini kada je riječ o prinosima i stereoselektivnosti u katalizi posredovanoj vodikovim vezama, već omogućuje i značajno skraćanje vremena takvih reakcija.



Slika 7. Usporedba Michaelove reakcije pripravljene u otopini, suhim miješanjem i mljevenjem uz odabrane katalizatore (6 i 7). Primjenjeni reakcijski parametri, dobivena iskorištenja (η) i enantiomerni višak (ee). Slika preuzeta i prilagođenja prema M. T. J. Williams *et al.*, 2022³⁷

Dok se većina mehanokemijske organokatalize fokusirala na katalizatore sekundarnih amina ili one koji koriste vodikove veze, postoje i neki primjeri koji se ne uklapaju u ove kategorije. Jedan takav primjer odnosi se na acilne anione, klasu aktiviranih karbonila, gdje se koriste takozvani *umpolung* reagensi, odnosno *N*-heterociklični karbeni (NHC). Dvije reakcije bazirane na kemiji acilnih aniona su benzoinska i Stetterova reakcija, gdje derivati benzoaldehida reagiraju s karbonilima. Nedavno su Browne i suradnici izvijestili o prvoj NHC organokatalizi acil aniona u mehanokemijskim uvjetima, koja je obuhvatila inter- i intramolekularne benzoinske i Stetterove reakcije, pri čemu su reakcije bile brže u odnosu na one provedene u otopini. Međutim, u mehanokemijskoj sintezi, uz klasične reaktante, koristili su i pomoćno sredstvo za mljevenje (pijesak) te mali dodatak tekućine (LAG), što dodatno komplicira naknadnu obradu reakcijske smjese. Osim toga, iskorištenje u ovoj metodi bilo je znatno niže u usporedbi s reakcijama u otopini, a stereoselektivnost manja. Dodatni problem predstavlja osjetljivost katalizatora, kojeg je potrebno koristiti u većim količinama u odnosu na reakcije u otopini, dok dodatno funkcionaliziranje katalizatora dovodi do još nižih prinosa i selektivnosti (Slika 8).³⁸



Slika 8. Usporedba benzoinske reakcije pripravljene u otopini, suhim miješanjem i mljevenjem uz odabrani katalizator. Primjenjeni reakcijski parametri, dobivena iskorištenja (η) i enantiomerni suvišak (*ee*). Slika preuzeta i prilagođena prema M. T. J. Williams *et al.*, 2022³⁷

Na primjeru ove reakcije može se vidjeti da nisu sve reakcije nužno bolje u mehanokemijskim uvjetima, te da u slučajevima osjetljivih katalizatora, otopinska metoda i dalje ima prednost unatoč većoj brzini reakcije pri mljevenju.

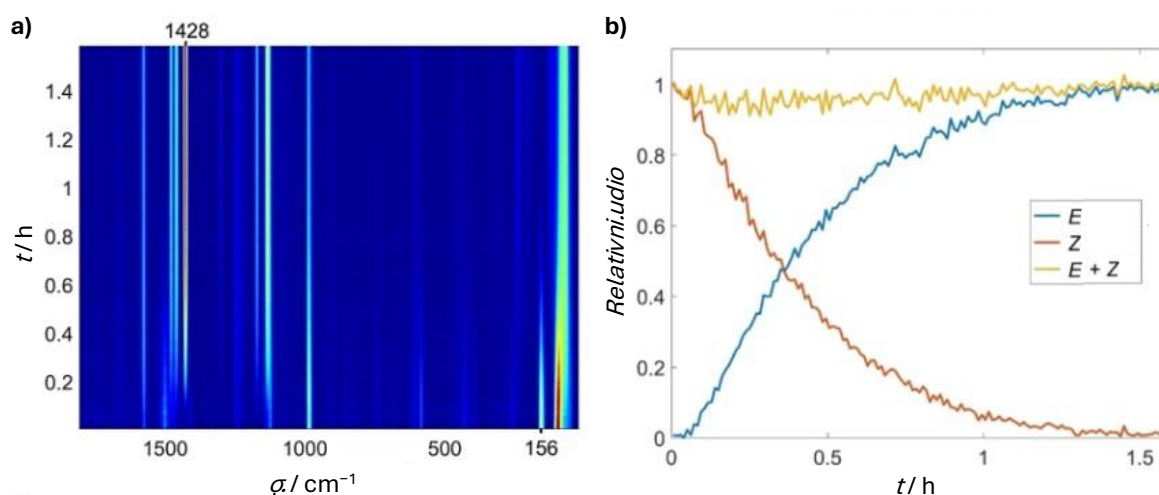
2.2.2. Stereoselektivna fotomehanokemijska sinteza

Kombinacija mehanokemije s drugim izvorima energije, poput zvuka, električne struje ili zračenja, otvara nove mogućnosti za usmjeravanje kemijskih reakcija, posebice u kontekstu stereoselektivnosti.^{39,40} Svjetlost je pritom posebno ističe jer omogućuje direktan unos energije i precizniju kontrolu nad reakcijskim uvjetima. Uz to, kontinuirano miješanje i lomljenje kristala i čestica tijekom mehanokemijske reakcije moglo bi dodatno poboljšati učinkovitost takvih reakcija osiguravajući ravnomjernu izloženost reakcijske smjese svjetlu.⁴¹ Usprkos tim prednostima u odnosu na fotokemiju u otopini ili statičko zračenje krutih tvari, primjera kombiniranja svjetlosti s mehanokemijom i dalje je malo, što je dijelom posljedica ograničene dostupnosti izvora zračenja kompatibilnih s mehanokemijskim sustavima. Dodatni izazov su stereoselektivne reakcije, koje su već u otopinskoj sintezi uz fotoaktivaciju zahtjevne, dok mehanokemijski uvjeti dodatno otežavaju postizanje visoke stereoselektivnosti.

Jedan primjer reakcije proučavane u fotomehanokemijskim uvjetima je [2 + 2] fotodimerizacija acenaftilena. Reakcija je provedena na tri različita načina: fotomehanokemijski, reakcijom u čvrstom stanju bez mljevenja i u otopini, a moguće je nastajanje *anti* ili *syn* izomera. U uvjetima kugličnog mljevenja uz svjetlost (plavo LED svjetlo) primarno je dobiven *syn* dimer sa selektivnošću od 94% i prinosom do 96%, dok je u reakcijama u čvrstom stanju bez mljevenja, favoriziran *anti* izomer u omjeru 70:30 (*anti/syn*). Reakcije u otopini, odnosno u organskim otapalima pokazale su nisku selektivnost, pri čemu je nastala smjesa *syn* i *anti* produkta. Ova zapažanja dodatno su istražena koristeći teoriju funkcionala gustoće (*engl.* DFT) koja su omogućila proučavanje reakcijskih puteva za dobivanje oba stereoizomera. Budući da je *syn* koformer mehanički osjetljiviji od *anti* koformera, tijekom mljevenja doživljava veću destabilizaciju, što rezultira finalnim *syn* produktom. Također, za nastanak *anti* produkta potrebne su i kompresijske i posmične sile, dok je za *syn* produkt dovoljna samo kompresija. U uvjetima kugličnog mljevenja kompresija je znatno vjerojatnija od posmičnih sila, što dodatno objašnjava visoku selektivnost *syn* produkta u fotomehanokemijskim uvjetima. U čvrstom stanju molekule reaktanta nalaze se u obliku nekovalentno povezanih *syn* i *anti* supramolekulskih motiva, a naknadna fotoekscitacija dovodi do nastajanja kovalentno vezanog eksimera, čija geometrija odgovara *anti* prijelaznom stanju, što objašnjava favorizirano nastajanje *anti* produkta u reakciji u čvrstom stanju bez mljevenja. S druge strane, u organskim otapalima fotoekscitacija pruža

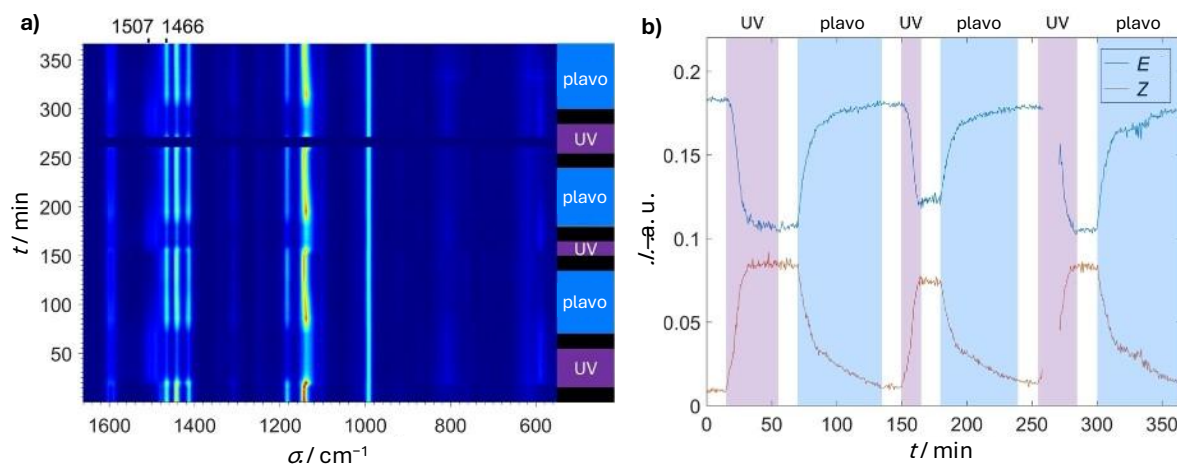
dovoljno energije za pristupanje oba prijelazna stanja zbog čega niti jedan stereoizomer u konačnici nije dominantna vrsta. Ovim pristupom pokazano je kako se svjetlo, mehanička sila i otapalo mogu kombinirati kako bi se postigla stereoselektivna fotodimerizacija.⁴²

Kao drugi primjer, Halasz i suradnici nedavno su razvili metodu koja kombinira mehanokemijsku sintezu s UV i vidljivim izvorima svjetlosti te Ramanovom spektroskopijom za praćenje reakcija u stvarnom vremenu, čime je omogućeno bolje optimiziranje uvjeta sinteze. Jedan od ključnih izazova bio je osigurati kompatibilnost reakcijske posude s istovremenim zračenjem i Ramanovim sondama, kao i uvođenje sustava hlađenja za regulaciju topline nastale LED osvjetljenjem. Prva modelna reakcija bila je izomerizacija azobenzena. Vremenski razlučeni Ramanovi spektri prikazuju prijelaz iz *Z*-izomera u *E*-izomer unutar približno jednog sata. Za detaljniju analizu, intenziteti karakterističnih Ramanovih signala početnog *E* izomera (156 cm^{-1} , fononsko područje) i konačnog *Z* izomera (1428 cm^{-1} , pripisan -N=N- vibracijama) praćeni su kroz vrijeme, što ukazuje da nema drugih vrsta prisutnih tijekom fotoizomerizacije (Slika 9).



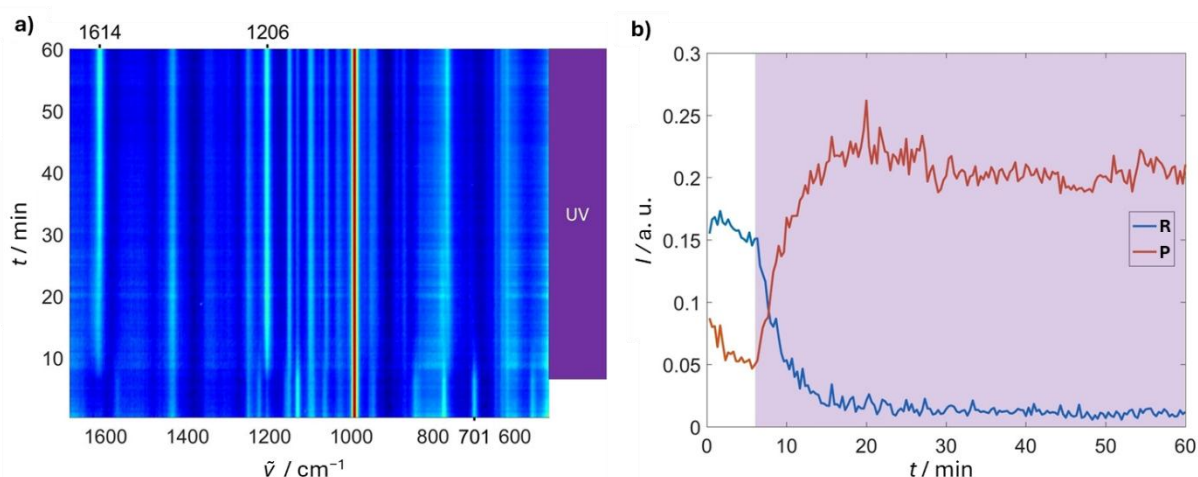
Slika 9. *Z*→*E* fotoizomerizacija azobenzena praćena *in situ* Ramanovom spektroskopijom: a) vremenski razlučen 2D Ramanov dijagram, b) kinetički profil reakcije, temeljen na intenzitetima na 156 cm^{-1} (*E*) i 1428 cm^{-1} (*Z*). Slika preuzeta i prilagođena prema I. Cvrtila *et al.*, 2025⁴³

Druga modelna reakcija bila je slična, reverzibilna izomerizacija 4-metoksiazobenzena koja se odvijala pod utjecajem svjetlosti različitih valnih duljina. Prilikom izlaganja UV svjetlu (365 nm), prijelaz iz *E* u *Z* oblik postigao je fotostacionarno stanje s omjerom 14:86 (*E*:*Z*) unutar 15 minuta. Obrnuti proces, pretvorba iz *Z* u *E* oblik, uspješno je ostvarena korištenjem plavog svjetla (460 nm). Višestruki ciklusi prebacivanja između izomera pokazali su visoku učinkovitost i ponovljivost (Slika 10).



Slika 10. Ciklusi izomerizacije u mehanokemijskim uvjetima, korištenjem zračenja od 365 nm odnosno 460 nm: a) vremenski razlučen 2D Ramanov dijagram, b) odabrani intenziteti Ramanovih signala od *E* (1466 cm^{-1}) i *Z* (1507 cm^{-1}) tijekom vremena. Slika preuzeta i prilagođena prema I. Cvrtila *et al.*, 2025⁴³

Konačno, uz navedene fotoizomerizacije provedena je i reakcija fotolize adamantan diazirina. Pod UV zračenjem (365 nm) transformacija se odvijala brzo, pri čemu kao glavni produkt nastaje azin s prinosom od približno 70% te manji udjeli identificiranih nusprodukata. Visoka selektivnost za azin povezana je s reaktivnošću karbena u čvrstom stanju, dok je izostanak otapala spriječio nastanak nusprodukata (Slika 11).



Slika 11. Fotoliza adamantan diazirina pomoću UV LED svjetla: a) vremenski razlučen 2D Ramanov dijagram; b) intenzitet odabranog Raman signala početnog materijala **R** (701 cm^{-1}) i glavnog produkta **P** (1206 cm^{-1}) kao funkcija vremena. Period ozračivanja označen je ljubičastim sjenčanjem. Slika preuzeta i prilagođena prema I. Cvrtila *et al.*, 2025⁴³

Ovaj rad postavlja temelje za sustavno proučavanje mehanokemijskih reakcija uz svjetlost, demonstrirajući prednosti poput višestrukih fotoizomerizacijskih ciklusa, selektivnosti produkata i brzih reakcija bez otapala.⁴³

§ 3. ZAKLJUČAK

Tijekom posljednja tri desetljeća mehanokemijska sinteza pokazala se kao održiva, ekološki prihvatljiva i učinkovita metoda za sintezu i modificiranje čvrstih tvari. Jedna od najvećih prednosti mehanokemijske sinteze je provođenje reakcija bez dodatka otapala. Selektivnost se postiže modifikacijom parametara kao što su vrsta i intenzitet mehaničke sile, stehiometrija reaktanata i dodatka aditiva. U novije vrijeme, stereoselektivna mehanokemijska sinteza sve više dobiva na značaju, posebice u kombinaciji s organokatalizom jer omogućuje sintezu složenih organskih spojeva bez upotrebe za metalnih katalizatora ili velikih količina otapala. Pokazano je da se i u mehanokemijskim uvjetima mogu postići visoki prinosi i enantioselektivnost, iako još uvijek postoje izazovi vezani uz stabilnost prijelaznih stanja i preciznu kontrolu reakcijskih mehanizama.

Posljednjih godina raste interes za kombiniranje mehanokemijskih uvjeta s dodatnim izvorima energije poput zvuka, električne energije i zračenja, kako bi se postigla bolja selektivnost. Posebno su se obećavajućima pokazale fotomehanokemijske reakcije, koje omogućuju preciznu kontrolu stereoisomernih produkata uz visoku energetska učinkovitost, otvarajući nove perspektive za razvoj fotokemijski induciranih reakcija u čvrstom stanju. Unatoč brojnim prednostima, mehanokemijska sinteza još uvijek zahtijeva daljnja istraživanja kako bi se poboljšala predvidljivost i selektivnost reakcija, osobito u kontekstu industrijske primjene. Daljnji razvoj novih tehnika karakterizacije mehanokemijskih procesa, uključujući *in situ* spektroskopske i difrakcijske metode, dodatno će omogućiti bolje razumijevanje reakcijskih mehanizama i optimizaciju uvjeta mehanokemijske sinteze.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. M. O'Brien, R. Denton i S. V. Ley, *Synthesis* **2011** (2011) 1157–1192.
2. R. B. N. Baig i R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1559–1584.
3. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649–7659.
4. G.-W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7668–7700.
5. V. Šepelák, A. Düvel, M. Wilkening, K.-D. Becker i P. Heitjans, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7507–7520.
6. N. R. Rightmire i T. P. Hanusa, *Dalton Trans.* **45** (2016), 2352–2362.
7. T. Friščić, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 3493–3510.
8. C. Mottillo i T. Friščić, *Molecules* **22** (2017) 144–182.
9. F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.* **41** (2019) 12–17.
10. K. Užarević, I. Halasz i T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140.
11. O. Bento, F. Luttringer, T. Mohy El Dine, N. Pétry, X. Bantreil i F. Lamaty, *Eur. J. Org. Chem.* **21** (2022) e202101516
12. F. Schneider, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka i H. Hopf, *Green Chem.* **11** (2009) 1894–1899.
13. C. F. Burmeister i A. Kwade, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7660–7667.
14. D. Tan, V. Štrukil, C. Mottillo i T. Friščić, *Chem. Commun.* **50** (2014) 5248–5250.
15. Y. S. Zholdassov, R. W. Kwok, M. A. Shlain, M. Patel, M. Marianski i A. B. Braunschweig, *RSC Mechanochem.*, **1** (2024) 11–32.
16. J. L. Howard, M. C. Brand i D. L. Browne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57** (2018) 16104–16108.
17. G.-W. Wang, Y. Murata, K. Komatsu i T. S. Wan, *Chem. Commun.* (1996) 2059–2060.
18. J. G. Hernández i C. Bolm, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 4007–4019.
19. M. Kunitake, S. Uemura, O. Ito, K. Fujiwara, Y. Murata i K. Komatsu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 969–972.
20. A. M. Belenguier, T. Friščić, G. M. Day i J. K. M. Sanders, *Chem. Sci.* **2** (2011) 696–700.

21. A. M. Belenguer, G. I. Lampronti, D. J. Wales i J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 16156–16166.
22. N. R. Rightmire, T. P. Hanusa i A. L. Rheingold, *Organometallics* **33** (2014) 5952–5955.
23. N.R. Rightmire, D. L. Bruns, T. P. Hanusa i W. W. Brennessel, *Organometallics* **35** (2016) 1698–1706.
24. V. Štrukil, L. Fábíán, D. G. Reid, M. J. Duer, G. J. Jackson, M. Eckert-Maksić i T. Frišćić, *Chem. Commun.* **46** (2010) 9191–9193.
25. V. Štrukil, D. Margetić, M. D. Igrc, M. Eckert-Maksić i T. Frišćić, *Chem. Commun.* **48** (2012) 9705–9707.
26. V. Štrukil, M. D. Igrc, M. Eckert-Maksić i T. Frišćić, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 8464–8473.
27. J.-L. Do i T. Frišćić, *Synlett* **28** (2017) 2066–2092.
28. J. Mavračić, D. Cinčić i B. Kaitner, *CrystEngComm* **18** (2016) 3343–3346.
29. S. Karki, T. Frišćić i W. Jones, *CrystEngComm* **11** (2009) 470–481.
30. J. G. Hernández i E. Juaristi, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 1464–1467.
31. J. G. Hernández i E. Juaristi, *Tetrahedron* **67** (2011) 6953–6959.
32. E. Machuca i E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* **56** (2015) 1144–1148.
33. J. G. Hernández, V. García-López i E. Juaristi, *Tetrahedron* **68** (2012) 92–97.
34. E. Machuca, Y. Rojas i E. Juaristi, *Asian J. Org. Chem.* **4** (2015) 46–53.
35. Y. F. Wang, R. X. Chen, K. Wang, B. Bin Zhang, Z. B. Li i D. Q. Xu, *Green Chem.* **14** (2012) 893–895.
36. J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro i R. Pedrosa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017** (2017) 2683–2691.
37. M. T. J. Williams, L. C. Morrill i D. L. Browne, *ChemSusChem* **15** (2022) e202102157
38. W. I. Nicholson, A. C. Seastram, S. A. Iqbal, B. G. Reed-Berendt, L. C. Morrill i D. L. Browne, *ChemSusChem* **13** (2020) 131–135.
39. T. Frišćić, C. Mottillo i H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 1018–1029.
40. V. Martinez, T. Stolar, B. Karadeniz. I. Brekalo i K. Užarević, *Nat. Chem. Rev.* **7** (2022) 51–65.
41. V. Štrukil i I. Sajko, *Chem. Commun.* **53** (2017) 9101–9104.

-
42. S. Biswas, S. Banerjee, M. A. Shlain, A. A. Bardin, R. V. Ulijn, B. L. Nannenga, A. M. Rappe i A. B. Braunschweig, *Faraday Discuss.* **241** (2023) 266–277.
 43. I. Cvrtila, V. Štrukil, M. Alešković, I. Kulcsár, T. Mrla, E. Colacino i I. Halasz, *Chem. Methods* **5** (2025) e202400089