

Supramolekulska kataliza

Otmačić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:217841>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Lucija Otmačić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Supramolekulska kataliza

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za fizikalnu kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Bregović

Zagreb, 2021. godina

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

8. rujna 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

28. rujna 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nikola Bregović

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	2
2.1. Osnove katalize.....	2
2.1.1. Enzimi	3
2.2. Supramolekulska kemija	3
2.3. Supramolekulski katalizatori.....	4
2.4. Domaćin-gost kompleksi.....	5
2.5. Kataliza prijelaznim metalom.....	6
2.5.1. Zarobljivanje kompleksa prijelaznog metala pristupom predložka liganda	7
2.6. Kontrola selektivnosti preorganizacijom supstrata	11
2.6.1. Hidroformilacija nezasićenih karboksilnih kiselina	11
2.7. Oponašanje kavezaste strukture enzima supramolekulskom koordinacijskom kemijom ..	14
2.7.1. Citokrom P450.....	15
2.8. Problemi i ograničenja supramolekulske katalize	17
2.9. Prednosti supramolekulske katalize	17
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XVIII

§ Sažetak

Supramolekulska kataliza je područje supramolekulske kemije čije istraživanje posljednja dva desetljeća eksponencijalno raste.¹ Inspirirana je enzimima koji specifično vežu svoje substrate u posebno oblikovane, hidrofobne šupljine te pomoću nekovalentnih interakcija ubrzavaju reakcije.²

U ovom radu opisani su neki od koncepata na kojima se zasniva supramolekulska kataliza. Obradeni su domaćin – gost kompleksi koji mogu utjecati na kemijsku ravnotežu i stabilizirati reaktivne vrste zarobljivanjem unutar supramolekulskog kompleksa. Stvaranjem kaveza oko prijelaznog metala koji čini aktivno mjesto može se zarobiti željeni supstrat. Opisan je katalizator za reakciju hidroformilacije alkena te njegovi različiti gradivni blokovi kako bi se objasnilo kako veličina i oblik šupljine utječu na reaktivnost i selektivnost katalizatora. Dodatno, na selektivnost katalizatora utječe i ligand koji pozicionira supstrat supramolekulskim interakcijama. U reakciji hidroformilacije nezasićenih karboksilnih kiselina ligand se veže na metalni centar, prepoznaje karboksilnu kiselinu i prostorno ju orijentira za reakciju. Oponašanje kavezaste strukture enzima supramolekulskom koordinacijskom kemijom opisano je na primjeru supramolekulskog ekvivalenta citokroma P450. Korištenjem različitih skupina vezanih na katalitički aktivni metalni centar može se podešavati selektivnost i aktivnost katalizatora. Supramolekulski katalizatori još nisu u mogućnosti potpuno zamijeniti tradicionalne katalizatore te se radi na njihovom poboljšavanju.

§ 1. UVOD

Supramolekulska kataliza temelji se na konceptima supramolekulske kemije te se koristi supramolekulskim interakcijama za postizanje efikasnosti i selektivnosti raznovrsnih katalitičkih sustava. Budući da je razvoj ovog područja započeo relativno nedavno supramolekulska kataliza usmjerava značajnu pažnju na razumijevanje mehanizama i izvora selektivnosti supramolekulskih katalizatora. Može se koristiti za dizajniranje sintetičkih katalizatora koji oponašaju enzime i ubrzavaju biološki važne reakcije ili za dizajniranje potpuno novih katalizatora koji će služiti u nekim drugim reakcijama.³

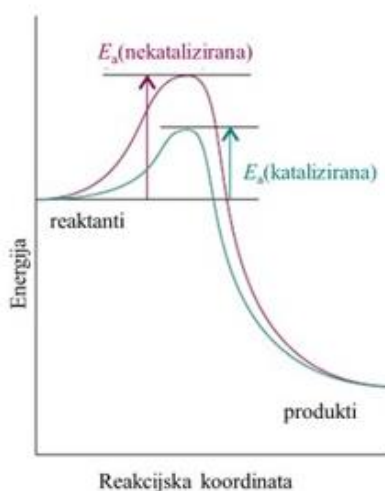
Supramolekulski sustavi mogu se smatrati novim alatom moderne fizikalno-organske kemije. Proučavanjem katalitičkih procesa pomoću supramolekulskog modela pokušava se objasniti povećanje brzine reakcija razmatrajući strukturalne i mehanističke značajke.⁴ Glavnu ulogu u katalizi imaju interakcije između supstrata i aktivnog mjesta u katalizatoru. One mogu orijentirati supstrat tako da lakše poprimi geometriju prijelaznog stanja i elektrostatskim interakcijama aktivirati funkcionalne skupine katalizatora ili supstrata.⁵ Kataliza je ključna u kemijskim transformacijama, osobito u industriji jer ubrzanjem reakcija olakšava razne sinteze te one postaju ekonomičnije.⁶

U radu će se obraditi domaćin – gost kompleksi, katalizatori za hidroformilaciju alkena i nezasićenih karboksilnih kiselina te supramolekulski ekvivalent enzima citokroma P450 koji katalizira reakciju epoksidacije. Spomenut će se i neke prednosti i ograničenja supramolekulske katalize.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Osnove katalize

Kataliza je proces u kojem tvar (katalizator) povećava brzinu reakcije tako da promjena standardne Gibbsove energije ostane ista. Ne mijenja konstantu ravnoteže reakcije i iz reakcije izlazi neizmijenjen. On smanjuje reakcijsku energiju aktivacije stvaranjem alternativnog puta koji zaobilazi spori korak koji određuje brzinu nekatalizirane reakcije (slika 1).^{7,8}



Slika 1. Katalizator ubrava reakciju koristeći alternativni put niže aktivacijske energije.⁸

Kataliza se može podijeliti na homogenu katalizu u kojoj su sve tvari u istoj fazi i na heterogenu katalizu u kojoj se reakcija zbiva blizu ili na granici dviju faza. Kataliza pomoću skupine koja je dio reaktanta se naziva intramolekulska kataliza, a kataliza jednim od produkata reakcije se naziva autokataliza. Primjer homogenog katalizatora je bromidni ion koji u vodenoj otopini katalizira raspad vodikovog peroksida. Heterogeni katalizatori su na primjer paladij, platina ili nikal u krutoj fazi koji kataliziraju hidrogenaciju etena u etan koji su u plinovitom stanju.^{7,8}

2.1.1. Enzimi

Enzimi, biološki katalizatori, vrlo su specifični i dramatično snizuju energije aktivacije.⁸

Enzimi dovode supstrate u optimalnu orijentaciju pomoću međumolekulskih interakcija. Kataliziraju reakciju tako što stabiliziraju prijelazno stanje koje je najviše energijsko stanje u reakciji. Ne mijenjaju ravnotežu kemijske reakcije već samo ubrzavaju postizanje ravnoteže. Ravnoteža ovisi samo o razlici slobodne energije reaktanata i produkata.

Aktivno mjesto enzima će vezati supstrat i interakcijom s različitim funkcijskim skupinama dovesti će do nastanka prijelaznog stanja koje će se najbolje stabilizirati. Nastajanjem velikog broja slabih interakcija između enzima i supstrata oslobađa se slobodna energija koja se naziva energija vezanja. Maksimalna energija vezanja otpustit će se kada se supstrat nalazi u prijelaznom stanju. Energija koja je otpuštena interakcijom enzima i supstrata može se smatrati smanjenjem energije aktivacije.⁹

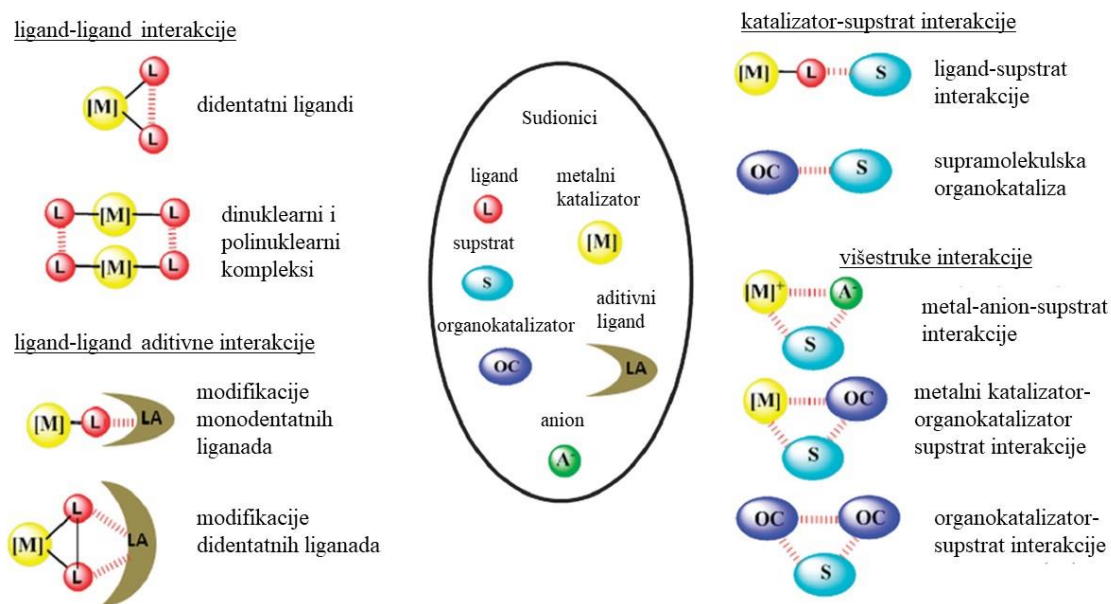
2.2. Supramolekulska kemija

Početak supramolekulske kemije smatraju se otkrića Cramma, Pedersena i Lehna 1960-ih godina kojima je utvrđeno da određene molekule selektivno tvore komplekse s različitim ionima. Međutim, mogli bismo reći da počeci supramolekulske kemije sežu čak do Fischerovog modela ključa i brave za katalizu enzima postavljenog još 1899. Supramolekulska kemija je interdisciplinarno područje znanosti koje proučava kemijska, fizikalna i biološka svojstva kemijskih vrsta koje su udružene i organizirane intermolekulskim (nekovalentnim) interakcijama. Iznimnu multidisciplinarnost ovog područja možemo predložiti sljedećim razmatranjem: klasična organska sinteza koristi se za izgradnju molekulskih receptora koji se dizajniraju na temelju koncepta koordinacijske kemije i biokemije, a značajke tih kompleksa istražuju se eksperimentalnim i teorijskim metodama, vođenim fizikalno-kemijskim principima. Supramolekula nastaje selektivnim vezanjem supstrata za molekularni receptor pomoću molekularnog prepoznavanja. Da bi došlo do vezanja potrebno je dizajnirati receptor koji posjeduje sterička i elektronska svojstva komplementarna svojstvima supstrata. Supramolekulska kemija se oslanja na rigidno organizirane, sintetičke, molekularne receptore koji omogućuju molekularno prepoznavanje, katalizu i transportne procese. Samoudruživanje je također jedan od temeljnih procesa u kontekstu supramolekulske kemije te se može javljati u otopini, tekućoj kristalnoj fazi ili čvrstom stanju. Vodikove veze, elektrostatske interakcije,

koordinacijska veza i solvofobni efekte neke su od osnovnih interakcija između komponenti koje omogućuju samoudruživanje.^{3,10}

2.3. Supramolekulski katalizatori

Metalni katalizator koji se sastoji od liganda, protuiona i metala ili organokatalizator i supstrat(i) su uobičajeni sudionici katalitičkog procesa.¹ Kontrola procesa u smislu reaktivnosti i selektivnosti ovisi o zajedničkim interakcijama ostvarenih između sudionika tijekom cijelog katalitičkog procesa. Nekovalentne intermolekulske sile poput vodikovih veza, elektrostatskih interakcija, interakcije Lewisove kiseline i Lewisove baze te hidrofobne interakcije su reverzibilne interakcije koje omogućuju precizno ugađanje svojstava danog katalitičkog sustava (slika 2).¹



Slika 2. Prikaz supramolekulskih katalizatora. Crvene iscrtkane linije predstavljaju nekovalentne interakcije.¹

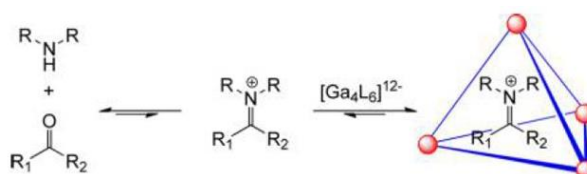
Tvorba metalnog katalizatora odnosila se samo na koordinaciju jednog ili više liganada u kovalentnu strukturu sa metalnim centrom sve do rada B. Breita¹¹. U spomenutom radu bidentatni ligandi generirani su samoudruživanjem monodentatnih liganada u koordinacijskoj sferi metalnog centra vodikovim vezama.¹¹ Od tada se koriste supramolekulske interakcije za spontano sastavljanje liganada i za ugađanje koordinacijskih sfera metalnog katalizatora. Prva koordinacijska sfera se sastoji od molekula otapala i liganada koji su direktno vezani na metalni

centar. Sekundarnu koordinacijsku sferu čine metalni protuioni, molekule koje interagiraju s ligandima nekovalentnim interakcijama i udaljeni dijelovi okosnice liganda.¹

Za supramolekulska katalizu temeljenu na ligand – ligand ili interakcijama između liganda i aditiva od posebnog značaja je činjenica da se svojstva spontano sastavljenog katalizatora mogu modulirati jednostavnom modifikacijom jednom od komponenata. Aditivi mijenjaju prvu i sekundarnu koordinacijsku sferu prijelaznog metala i tako utječu na katalitička svojstva. Njima se mogu modificirati svojstva liganda privlačnim nekovalentnim interakcijama. Za optimizaciju aktivnosti i selektivnosti danog katalitičkog procesa ključno je dobro razumijeti prirodu reakcija koje se javljaju između supstrata i katalizatora.¹

2.4. Domaćin-gost kompleksi

Dizajniranje supramolekulskih receptora i stvaranje katalizatora su usko povezani, katalizatori vežu prijelazno stanje kemijske reakcije slično kao supstrat – receptor par.² Vežanje gosta unutar šupljine domaćina može snažno promijeniti kemijsku ravnotežu. Snažno vežanje alkilamonijevih kationa demonstrirali su Raymond i suradnici¹² zarobljivanjem iminijevih kationa u vodenoj otopini (slika 3).²



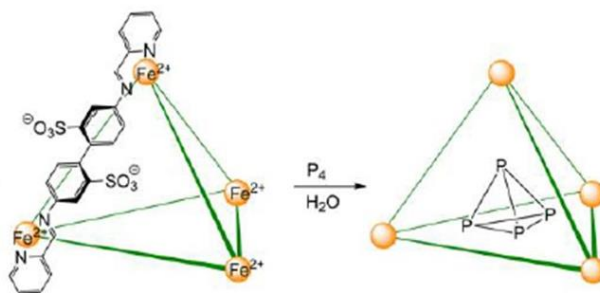
Slika 3. Vežanje iminijevih kationa u $\text{Ga}_4\text{L}_6^{12-}$ kompleks.²

Nepovoljna ravnoteža između ketona i imina je pomaknuta zarobljivanjem iminijevog kationa koji je očekivano nestabilan u vodenoj otopini. Zarobljivanje iminijevih vrsta u kompleks $\text{Ga}_4\text{L}_6^{12-}$ omogućava njihovo promatranje pomoću ^1H NMR-a. Ravnoteža između amina i protonirane amonijeve vrste može se promijeniti i zarobljivanjem u kompleks $\text{Ga}_4\text{L}_6^{12-}$. Negativno nabijena hidrofobna šupljina tog kompleksa stabilizira amonijeve katione, potičući protonaciju. *Selective inversion recovery* (SIR) ^1H NMR analiza eksperimenata ukazala je da se amini slobodno izmjenjuju između unutrašnjosti kompleksa i okoline.

Vrijednosti $\text{p}K_a$ nekompleksiranog i kompleksiranog imina se razlikuju. Opažene su promjene u bazičnosti u iznosu od 4.5 $\text{p}K_a$ jedinica te one predstavljaju promjenu slobodne energije od 6.1 kcal/mol. U usporedbi s promjenama u bazičnosti koje su također bile opažene

u različitim kovalentnim domaćinima, povećanje bazičnosti koje je uočeno u $\text{Ga}_4\text{L}_6^{12-}$ su znatno veće te tako reflektiraju domaćinov veliki afinitet za kationske goste u odnosu na neutralne organske goste.²

Važna i potencijalna praktična primjena ovih domaćina u stabilizaciji reaktivnih vrsta gosta je zarobljivanje bijelog fosfora. On je eksploziv u dodiru s atmosferskim kisikom, ali je uspješno zarobljen unutar tetraedarskog anionskog kompleksa (slika 4).²



Slika 4. Zarobljivanje bijelog fosfora (P_4) unutar supramolekulskog koordinacijskog kaveza.²

Zarobljena molekula P_4 nije reaktivna u šupljini domaćina zbog nemogućnosti ulaska oksigeniranih vrsta u šupljinu domaćina. Nadalje, fosfor se mogao lako istisnuti iz domaćina zamjenom s benzenom i zatim ekstrahirati u organsku fazu. Fosfor je tako bio slobodan za oksidaciju atmosferskim kisikom u fosforu kiselinu u višefaznom sustavu. Iako je ovaj sistem pohrane neefikasan za veće količine, domaćin topiv u vodi se lako može izolirati od organskog supstrata i ponovo iskoristiti.²

2.5. Kataliza prijelaznim metalom

Jedna od glavnih razlika između enzima i katalizatora prijelaznog metala je u njihovoj veličini.⁶ Enzimi su uglavnom 50 do 100 puta veći od kompleksa metala, aktivno mjesto je okruženo proteinom koji tako tvori ograničeni prostor (sekundarnu koordinacijsku sferu) oko aktivnog centra. Supramolekulskom kemijom se mogu stvoriti takvi sintetički kavezi. Zarobljivanje metalnog kompleksa u supramolekulski kompleks unutar ograničenog prostora može nametnuti sterička ograničenja na supstrat vezan na metalni centar te se tako oponaša utjecaj sekundarne koordinacijske sfere kao proteina oko aktivnog mjesta metaloenzima. To može rezultirati reakcijskim putem koji se razlikuje od onog slobodnog enzima i značajno povećati selektivnost kavezastog katalizatora u usporedbi s nezarobljenim analogima. Supstrat doveden u ograničeni prostor šupljine osjeća efekte šupljine koji stvaraju različito okruženje oko supstrata za razliku

od samog otapala. Često se zarobljeni supstrat može naći samo u specifičnoj konformaciji kako bi se prilagodio veličini i obliku šupljine. To također ograničava gibanje supstrata i smanjuje broj mogućih reakcijskih puteva. Time se u većini slučajeva smanjuje i aktivacijska entropija reakcije. Blizina i orijentacija reaktivnih skupina može biti ograničena, što utječe na selektivnost reakcije. U nekim slučajevima, supstrat ili reakcijski međuprodukt poprima nestabilniju konformaciju koja je visokoenergetska i reducirane entropije (rigidnija struktura). Zauzimanjem takve konformacije povećava se reaktivnost supstrata ili reakcijskog međuprodukta i tako dolazi do ubrzanja reakcije.. Visokoenergetsko prijelazno stanje katalizator može stabilizirati privlačnim interakcijama i tako smanjiti energijsku barijeru reakcije.⁶

2.5.1. Zarobljivanje kompleksa prijelaznog metala pristupom predloška liganda

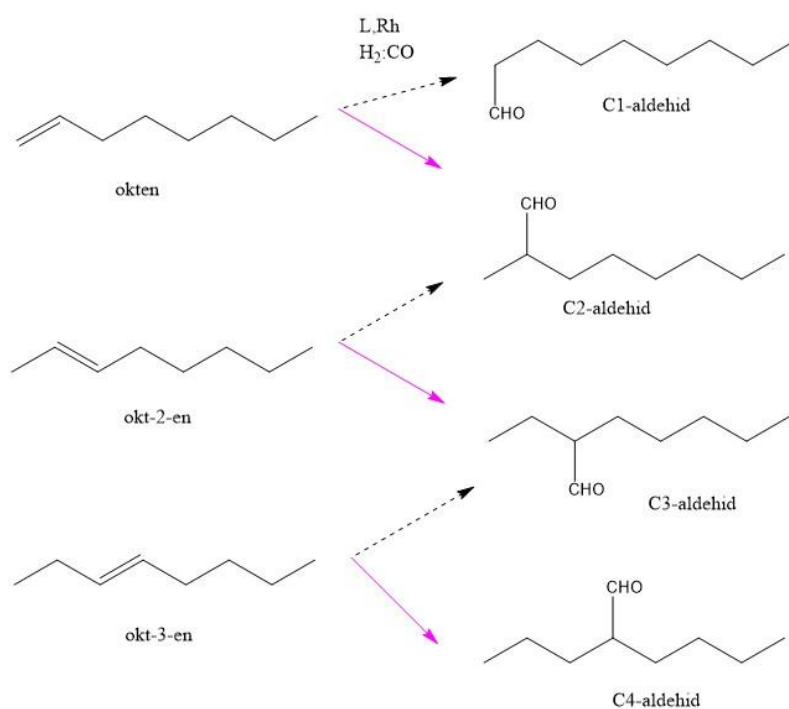
Pristup predloška liganda uveli su Reek i suradnici¹³ kao novu strategiju koja vodi zarobljivanju supstrata. U tom pristupu predložak liganda ima dvije uloge. Koordinira se na prijelazni metal koji čini aktivno mjesto i djeluje kao predložak za stvaranje kaveza oko aktivnog mjesta. Najuspješniji primjer predloška liganda je *meta*-tris-piridilfosfin koji se koordinira svojim atomom fosfora na aktivni metalni kompleks i svojom skupinom piridina na tri cink(II)-porfirina (slika 5). Uska šupljina dobivena je samoorganizacijom te okružuje katalitički aktivni metalni kompleks koji koordinira atom fosfora.⁶



Slika 5. Pristup predložka liganda za dobivanje katalizatora za hidroformilaciju. *Meta*-tris-piridilfosfin koordiniran je atomom fosfora za metalni centar, a tri cinka koji su dio cink(II)-porfirina, cink(II)-salfena ili cink(II)-ftalocijanina koordinirana su preko piridina.⁶

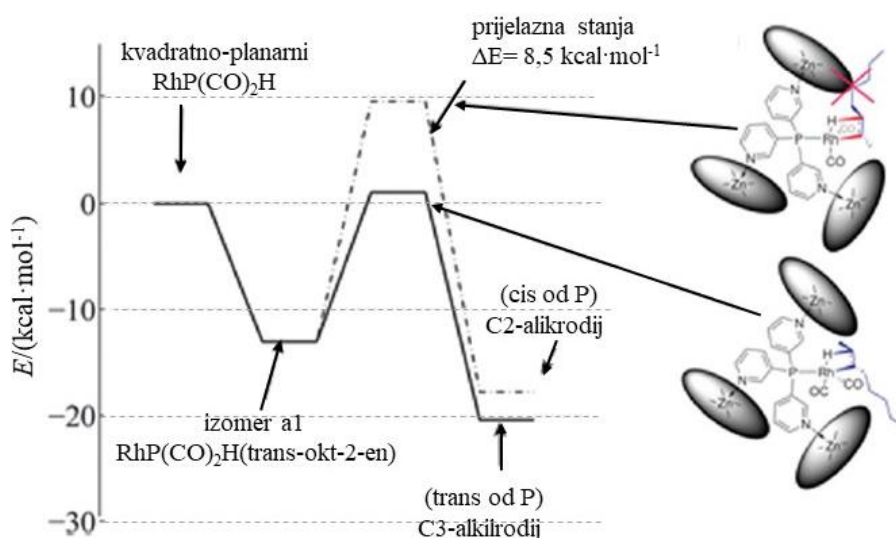
Istraživani su različiti gradivni blokovi kako bi se objasnilo kako veličina i oblik stvorene šupljine utječu na reaktivnost i selektivnost katalizatora.⁶ Ako se u kombinaciji s manjim gradivnim blokovima poput cink(II)salena, cink(II)salfena i bis-(tiosemikarbazonato)cink(II) kompleksa koristi ligand *meta*-tris-piridilfosfin, konformacijska fleksibilnost je prevelika za stvaranje zarobljenih vrsta. Također ako se umjesto liganda *meta*-tris-piridilfosfina koristi para-analog kao predložak liganda, formirani su bis-fosfor koordinirani kompleksi kao rezultat otvorene strukture kompleksa. Sekundarna koordinacijska sfera formirana pomoću koordinacije cink-porfirina dovodi do pogodne šupljine i omogućava fino ugađanje svojstava pomoću fenilnih skupina porfirina. Korištenje cink-ftalocijanina rezultira većim šupljinama koje prostorno ne ograničavaju aktivno mjesto šupljine. Pristup predložka liganda se najviše koristi za rodijem kataliziranu hidroformilaciju nesupstituiranih alkena.

Kada se rodijev katalizator koristio u hidroformilaciji alkena, dobivene su neočekivane selektivnosti. Za okten je kao glavni produkt dobiven razgranati aldehid koji je teško dobiti tradicionalnim ligandima. Za unutrašnje alkene glavni produkt je imao formilnu skupinu na unutrašnjem ugljiku C=C veze (za okten, okt-2-en, okt-3-en glavi aldehid je onaj sa skupinom CHO na C2, C3 i C4 pozicijama), (slika 6).



Slika 6. Reakcije hidroformilacije unutrašnjih alkena rodijevim katalizatorom, roze strelice prikazuju glavne produkte reakcije.⁶

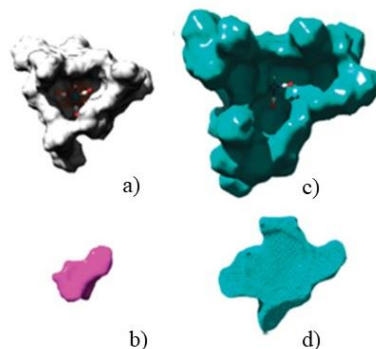
Molekularnim modeliranjem pomoću teorije funkcionala gustoće (DFT) te uz detaljna eksperimentalna istraživanja otkriveno je da se selektivnost određuje tijekom koraka migracije hidrida gdje je rotacijska sloboda supstrata ograničena steričkim ograničenjima unutar kompleksa. Neki od koraka su onemogućeni zbog prijelaznog stanja za umetnuti alken koje zahtijeva znatnu reorganizaciju kompleksa, koje zahtijeva visoku energiju. Favorizirano je stvaranje C3-alkilnih vrsta što vodi većoj selektivnosti prema C3-aldehidu (slika 7).



Slika 7. Energijski profili za migracijski korak hidrida koji vodi stabilnijem C3-alkilrodijevim vrstama (donji kompleks na slici) u usporedbi s C2-alkilrodijevim vrstama.⁶

Ovaj primjer pokazuje da je rotacija supstrata u aktivnom mjestu kontrolirana sekundarnom koordinacijskom sferom i bilježi svojstvo preorganizacije supstrata koje je slično preorganizaciji supstrata nametnuto hidrofobnom šupljinom enzima. Određivanjem kristalne strukture supramolekulskog kompleksa *meta*-tris-piridilfosfina sa tri cink(II)-porfirina difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu utvrđeno je da postoje C-H \cdots π interakcije između susjednih gradivnih blokova porfirina u kompleksu koje su narušene kako bi se prilagodile prijelaznom stanju koje vodi sporednom produktu. Iz toga se može zaključiti da male promjene u gradivnim blokovima porfirina mogu dovesti do velikih promjena u selektivnosti.

Korištenjem cink-ftalocijanina kao gradivnih blokova umjesto porfirina, šupljina stvorena oko aktivnog mjesta rodija je puno veća te to dovodi do promjene selektivnosti iz C3 u C2 aldehide (slika 8). To predstavlja prvi primjer u kojem je katalizator isti, a selektivnost je u potpunosti kontrolirana sintetiziranom sekundarnom koordinacijskom sferom oko njega.⁶ Zarobljeni katalizator ostaje jednako selektivan za nastanak razgranatih aldehida pri 80 °C što je važno za potencijalnu industrijsku primjenu.¹



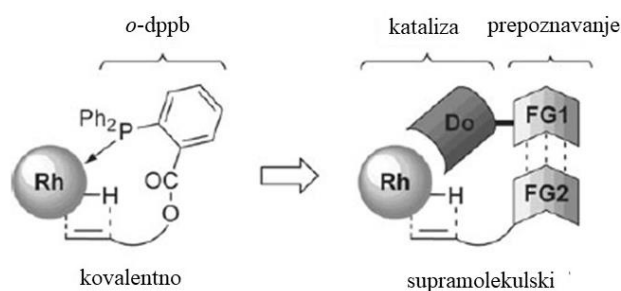
Slika 8. Rodijev katalizator s porfirinima prikazan je pod a), a sa ftalocijaninima pod c) kao predloščima i prikazana je šupljina u kojoj se odvijaju reakcije hidroformilacije. Favorizirana reakcija za nastanak C3-aldehida prikazana je pod b), a za nastanak C2-aldehida pod d).⁶

2.6. Kontrola selektivnosti preorganizacijom supstrata

Homogena kataliza, posebice s prijelaznim metalima je jedan od ključnih alata u modernoj sintetskoj kemiji.¹⁴ Cilj supramolekulske katalize je stvoriti katalitički sustav koji će omogućiti efikasnu i selektivnu reakciju korištenjem specifičnih molekulskih interakcija i načela supramolekulske kemije. Mnoge istraživačke grupe pokušavale su udružiti nekovalentno vezanje supstrata i katalizu pomoću prijelaznih metala kako bi postigli ponašanje slično enzimima.^{15,16} Međutim, samo je nekoliko primjera uspješne katalize koja pokazuje selektivnost i povećanje brzine reakcije u sintetički korisnim reakcijama.^{17,18}

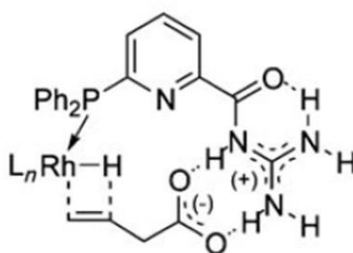
2.6.1. Hidroformilacija nezasićenih karboksilnih kiselina

Reakcije kojima se gradi molekularni kostur neke su od najvažnijih reakcija u organskoj sintezi.¹⁴ Hidroformilacija alkena predstavlja idealni primjer ekonomične reakcije nastajanja C-C veze i vodi k produktima koji sadrže aldehidnu skupinu koja je idealna za daljnje sintetičke transformacije. U isto vrijeme hidroformilacija je jedan od najvažnijih industrijskih procesa koji se oslanjaju na homogenu katalizu. Značajna regio- i stereoselektivnost postignuta je u brojnim katalitičkim transformacijama kada su supstrati posjedovali kovalentno vezanu orto-difenilfosfinobenzoatnu skupinu.^{19, 20, 21} Međutim ligand – supstrat kovalentna veza zahtijevala je korištenje stehiometrijske količine liganda. Stoga su daljnji pokušaji bili usmjereni prema dizajniranju dijelova liganda koji mogu vezati i usmjeriti supstrat nekovalentnim interakcijama i tako koristiti manje od stehiometrijske količine liganda. (slika 9).



Slika 9. Koncept kovalentno i supramolekulski vezanih usmjerujućih skupina supramolekulskog katalizatora. FG1, FG2 = komplementarne funkcijske skupine, Do = donor, *o*-dppb = *orto*-difenilfosfinbenzoat.¹⁴

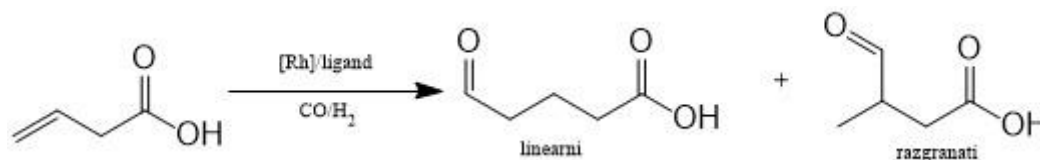
Fosfinski ligand koji je temeljen na molekularnom receptoru (molekula domaćina koja sadrži vezno mjesto ili šupljinu za manju molekulu ili ion) tvori vrlo učinkovit katalizator koji vodi k neobičnoj regioselektivnosti u rodijem kataliziranoj hidroformilaciji nezasićenih karboksilnih kiselina. Sintetizirani supramolekulski kompleks sastoji se od fosfinskih liganada koji se vežu na metalni centar i jedinice za prepoznavanje karboksilne kiseline koja se bazira na gvanidinskoj skupini. Supstrat se može prostorno orijentirati pozicioniranjem acilgvanidinske funkcijske skupine u meta položaj prema fosfinskoj skupini koja se veže na metalni centar (slika 10).



Slika 10. Struktura sintetiziranog rodijevog katalizatora s piridilacilgvanidinskim ligandom korištenog u hidroformilaciji but-3-enske kiseline.¹⁴

Kao prva reakcija uzeta je hidroformilacija but-3-enske kiseline (slika 11). Pri optimiziranim uvjetima ciljani linearni aldehid je dobiven u iskorištenju od 95% i visokoj regioselektivnosti (linearni/razgranati > 98:2). Rodijev katalizator izveden iz piridilacilgvanidinskog liganda znatno ubrzava reakciju i regioselektivan je prema hidroformilaciji. Ubrzanje reakcije i regioselektivnost su svojstva tipična za supstratno

usmjerene reakcije. Kako bi se razjasnila uloga liganda u ovoj reakciji hidroformiliranja podvrgnut je nizu kontrolnih eksperimenata.

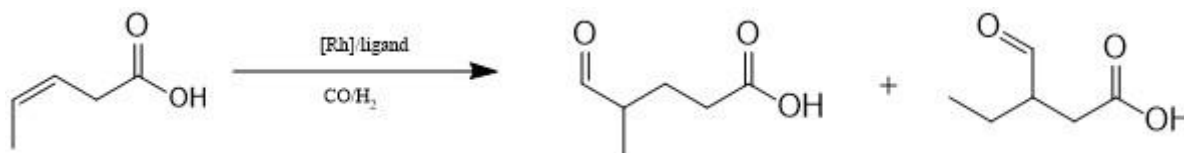


Slika 11. Reakcija hidroformilacije but-3-enske kiseline uz rodijev katalizator s piridilacilgvanidinskim ligandom.¹⁴

γ,δ - nezasićene kiseline se hidroformiliraju puno sporije i manje selektivno od β,γ -nezasićenih kiselina, što dovodi do zaključka da je udaljenost između karboksilne skupine i reaktivne skupine alkena važna. Da bi se postigla značajna selektivnost i katalitička aktivnost, katalitička jedinica i mjesto molekularnog prepoznavanja moraju biti prostorno bliski. Metilni ester kojemu nedostaje komplementarna funkcionalna skupina reagirao je puno sporije i manje selektivno. Također adicija druge karboksilne kiseline u reakcijsku smjesu ako je interakcija između karboksilne kiseline i gvanidinske skupine važna za katalizu trebala bi dovesti do kompeticije za vezno mjesto. Dodatkom jednog do pet ekvivalenata octene ili benzojeve kiseline u reakcijsku smjesu liganda doista je opaženo smanjenje selektivnosti te inhibicija. Do inhibicije dolazi zbog kompeticije dodane octene kiseline i but-3-enske kiseline za isto vezno mjesto.

Hidroformilacija but-4-enske kiseline se provodila za različite koncentracije supstrata te je opaženo zasićenje te čak i inhibicija. Na temelju rezultata pretpostavljen je mehanizam koji se sastoji od dva uzastopna koraka analogna enzimskoj katalizi. Prvi korak se sastoji od vezanja supstrata za ligand ili ligande fosfinskog kompleksa rodija, a drugi korak je usmjerena katalitička reakcija unutar supramolekulskog kompleksa supstrat – katalizator. Ako je ova hipoteza točna, može se proučiti reaktivnost unutarnjih alkena koji pri uobičajenim uvjetima hidroformilacije rezultiraju približno ekvimolarnim količinama regioizomera aldehida.

Proučena je hidroformilacija (*Z*)-pent-3-enske kiseline (slika 12). Uz korištenje piridilacilgvanidinskog liganda postignut je vrlo visok stupanj selektivnosti hidroformilacije alkena. Preferirana je adicija formilne skupine na poziciji 4 kao i kod but-3-enske kiseline što potvrđuje usmjerenu katalizu.



Slika 12. Reakcija hidroformilacije (Z)-pent-3-enske kiseline uz rodijev katalizator s piridilacilgvanidinskim ligandom.¹⁴

Upotreba katalizatora s mjestom za prepoznavanje molekula omogućuje diferencijaciju supstrata koja je teško ostvariva primjenom klasičnih katalizatora. Supramolekulski katalizator može provesti kemijsku reakciju selektivno na ciljanoj tvari u smjesi kemijskih tvari. Ova neobična selektivnost može se iskoristiti u sintezi. Ligand katalizatora može usmjeriti molekulu supstrata s nekoliko potencijalnih reaktivnih mjesta tako da dođe do reakcije isključivo na željenom mjestu.

Udruživanjem gvanidinskog receptora za karboksilate i triarilfosfinske skupine kao donora za prijelazni metal stvoren je novi supramolekulski sustav. Pokazano je da supramolekulske interakcije između liganda i supstrata daju značajne razine selektivnosti i aktivnosti u reakciji kataliziranoj prijelaznim metalom. Pripremljeni ligand pokazao je značajnu aktivnost, predvidivu regiokontrolu, selektivnost supstrata i selektivnost reakcijskog mjesta u hidroformilaciji β,γ -nezasićenih kiselina.

Ovakvo supramolekulsko oponašanje bioloških sustava može se primijeniti na ostale katalitičke reakcije i vrste supstrata i doprinjeti razumijevanju enzimske katalize.¹⁴

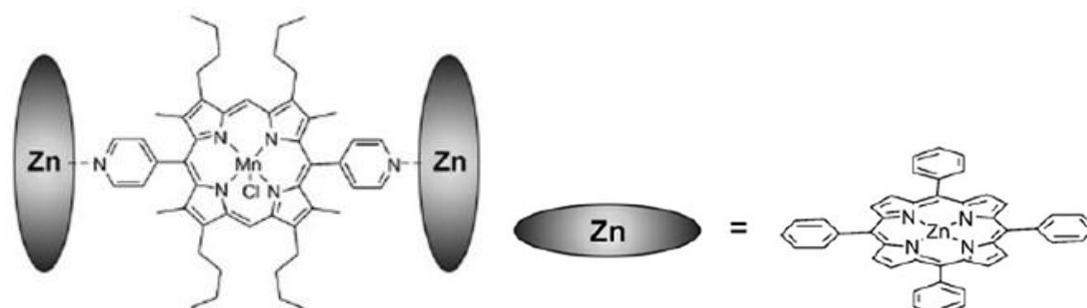
2.7. Oponašanje kavezaste strukture enzima supramolekulskom koordinacijskom kemijom

Kavezasti supramolekulski kompleks koji oponaša aktivno mjesto enzima može se koristiti na dva načina.²² Može se konstruirati supramolekulski kavezasti kompleks koji sadrži katalitičku skupinu poput porfirina gdje kavez kontrolira okoliš oko aktivnog mjesta. Tako može štititi katalizator od nusprodukata reakcije ili nečistoća polaznih tvari i može kontrolirati ulazak supstrata u katalitički centar. Drugi način je da se šupljina kavezastog kompleksa koristi kao džep enzima. Na taj način šupljina ubrzava reakciju tako što povećava lokalnu koncentraciju supstrata i orijentira ga u položaj povoljan za reakciju.²²

2.7.1. Citokrom P450

Citokrom P450 čini veliku skupinu enzima, oksigenaza, koji koriste kisik kao supstrat.³ Oznaka P450 označava da se sastoji od pigmenata koji apsorbiraju vidljivu svjetlost pri 450 nm. Nalaze se u biljkama, mikroorganizmima i većini organa sisavaca, posebice u jetri. Kataliziraju reakcije poput hidroksilacije alkena ili epoksidacije alkena. Može se reći da su jedni od najmarljivijih radnika prirode sa glavom ulogom u detoksifikaciji i aktivno su proučavani tijekom zadnjih 40 godina.³

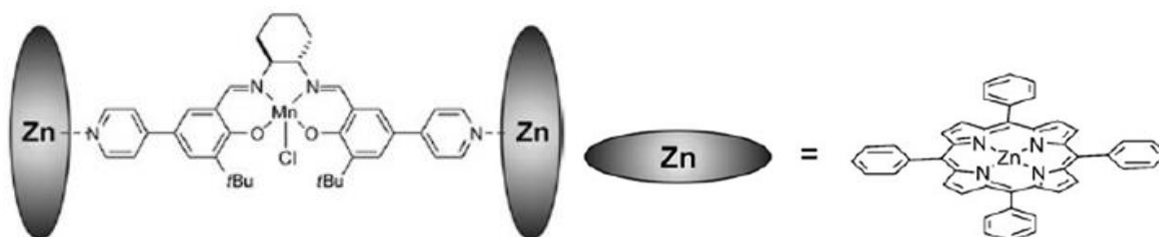
Supramolekulski ekvivalent citokroma P450 sastoji se od katalitički aktivnog mangana(III) koji je koordiniran porfinirinom i dva Zn(II)-tetrafenilporfirina (slika 13).²²



Slika 13. Sintetizirani supramolekulski ekvivalent citokroma P450.²²

Korišteni su bispiridil Mn(III)-porfin sa dvije piridilne skupine, koje su Lewisove baze, na pozicijama 5 i 15 porfirina pod kutem od 180°. Kompleks na slici 13. nastaje vezanjem piridilnih skupina i Zn(II) koji je Lewisova kiselina i koordiniran je tetrafenilporfirinom. Zn(II)-porfirini ostvaruju nevezne interakcije s Mn(III) katalizatorom i tako ga stabiliziraju .

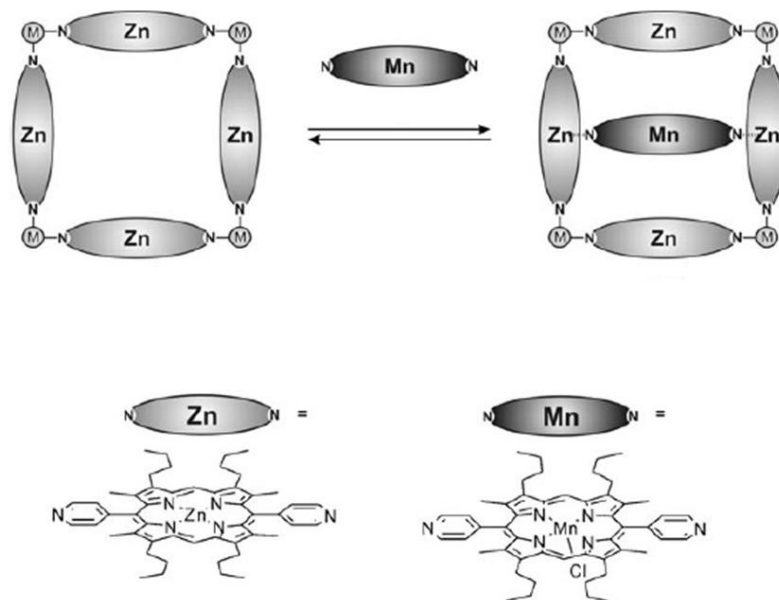
Nadalje korišten je kiralni Mn(III)-salen katalizator sa 5,5'-bispiridilnim skupinama za asimetričnu epoksidaciju olefina (slika 14).



Slika 14. Kiralni Mn(III)-salen katalizator sa 5,5'-bispiridilnim skupinama za asimetričnu epoksidaciju olefina.²²

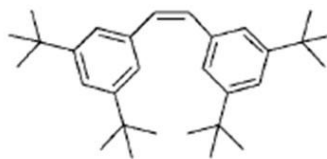
Korištenjem iste glomazne Zn(II)-porfirinske skupine uočena je dvadeset puta veća stabilnost katalizatora i trostruko povećanje u katalitičkoj aktivnosti u odnosu na prethodni katalizator. Ovi kompleksi korišteni su kao prekursori pravih kavezastih struktura.

Sofisticiranija kopija citokroma P450 sintetizirana je smještanjem bispiridil Mn(III)-porfirin epoksidacijskog katalizatora unutar molekuskog kvadrata (slika 15).

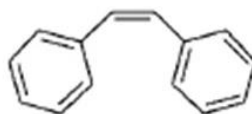


Slika 15. Sintetski supramolekulski analog citokroma P450, $M = \text{Re}^I(\text{CO})_3\text{Cl}$.²²

Supramolekulski kvadrat na vrhovima ima $\{\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}\}$ skupinu, a na rubovima Zn(II)-porfirin koji može vezati piridilne skupine Mn(III)-porfirina. Smještanjem katalitičkog porfirina unutar supramolekulske šupljine, životni vijek i obrtni broj katalizatora su značajno povećani. Katalizator se može deaktivirati nusproduktima reakcije što određuje njegov životni vijek. U katalitičkoj epoksidaciji stirena, životni vijek je povećan s deset minuta za slobodni Mn(III)-porfirin na preko tri sata za supramolekulski kompleks, a obrtni broj se povećao deset puta. Također se povećala i selektivnost katalizatora za supstrat. Kada se sterički zahtjevan supstrat, *cis*-3,3',5,5'-tetra(tertbutil)stilben (slika 16) koristio u kompeticiji s *cis*-stilbenom (slika 17) bio je 3,5 puta manje reaktivan sa supramolekulskim katalizatorom nego sa slobodnim Mn(III)-katalizatorom. Prisutnost dva slobodna kationa Zn^{2+} u katalizatoru također omogućava daljnje podešavanje okoline Mn(III)-porfirina. Manja aktivnost je uočena za *cis*-3,3',5,5'-tetra(tertbutil)stilben nego za *cis*-stilben kada se dodao dineomentil ester 3,5-dinikotinske kiseline supramolekulskom katalizatoru. Sa supramolekulskim kompleksom *cis*-3,3',5,5'-tetra(tertbutil)stilben je sedam puta manje reaktivan od slobodnog katalizatora.²²



Slika 16. Molekulska struktura *cis*-3,3',5,5'-tetra(tertbutil)stilben, [stilben=1,2-difeniletan].²²



Slika 17. Molekulska struktura *cis*-1,2-difeniletana.²²

2.8. Problemi i ograničenja supramolekulske katalize

Supramolekulske katalizatore često je zahtjevno sintetizirati te se radi toga ne koriste u velikoj mjeri.²³ Broj reakcija koje kataliziraju supramolekulski kompleksi je premalen da bi se primijenili u kompleksnoj organskoj sintezi te zbog toga nisu u mogućnosti zamjeniti tradicionalne katalizatore. Za većinu supramolekulskih katalizatora potrebno je i poboljšati njihovu aktivnost te izbjeći inhibiciju.²³

2.9. Prednosti supramolekulske katalize

Kataliza je postala značajna u znanosti omogućavajući pripremu kemijskih tvari i materijala efikasno i ekonomično.⁶ Posljedično, puno manje otpada se proizvodi u katalitičkim procesima u usporedbi s reakcijama koje koriste reagense u stehiometrijskoj količini. Dodatno, katalitički procesi olakšavaju prečace u ukupnoj sintezi, što doprinosi efikasnosti reakcije.

Prednosti homogene katalize prijelaznim metalom u usporedbi s heterogenom katalizom su to što se kompleks prijelaznih metala može ugoditi promjenom liganada koji su koordinirani na metalni kation. To je posebno važno za reakcije za koje je teško postići visoke selektivnosti.⁶

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **43** (2014) 1660-1733.
2. C. J. Brown, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Chem. Rev.* **115** (2015) 3012-3035.
3. M. C. Feiters, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **29** (2000) 375-384
4. P. W. N. M. van Leuwen, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, 2008, str. 1-27, 255-299.
5. J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley – VHC, Weinheim, 1995, str. 55-67.
6. S. H. A. M. Leenders, R. Gramage – Doria, B. de Bruin, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 433-448.
7. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C00876> (datum pristupa 2. rujna 2021.)
8. P. Atkins, J. de Paula, *Physical Chemistry*, osmo izdanje, W. H. Freeman and Company, New York, 2006, str. 839-840.
9. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biokemija*, prvo izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2013, str 206-216.
10. J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **29** (1990) 1304-1319.
11. B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6608-6609
12. V. M. Dong, D. Fiedler, B. Carl, R. G. Bergman, K. N. J. Raymond, *Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 14464-14465.
13. V. F. Slagt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 4271–4274.
14. T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 311-315.
15. M. T. Reetz, *Top. Catal.* **4** (1997) 187-200.
16. G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **57** (2001) 1865-1882.
17. F. Göettmann, P. Le Floch, C. Sanchez, *Chem. Commun.* **19** (2006) 2036-2038.
18. S. Jonsson, F. G. J. Odille, P. O. Norrby, K. Warnmark, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 1927-1948.
19. B. Breit, C. Grünanger, O. Abillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2007** (2007) 2497-2503.
20. B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **36** (2003) 264-275.

21. B. Breit, *Chem. Eur. J.* **6** (2000) 1519-1524.
22. M. J. Weister, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int.* **50** (2011) 114-137.
23. G. Olivo, G. Capocasa, D. Del Giudice, O. Lanzalunga, S. Di Stefano, *Chem. Soc. Rev.* **50** (2021) 7681-7724.