

# Supramolekulski katalizatori

---

Šušković, Mia

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:217:730442>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Mia Šušković

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **SUPRAMOLEKULSKI KATALIZATORI**

## **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Jana Pisk

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

7. srpnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

30. rujna 2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Jana Pisk

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Podjela katalize i katalitičkih reakcija.....</b>	<b>2</b>
<i>1.1.1. Biokatalizatori kao inspiracija za supramolekulske katalizatore.....</i>	<i>3</i>
<b>§ 2. SUPRAMOLEKULSKI KATALIZATORI.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Supramolekulska kataliza.....</b>	<b>5</b>
<i>2.1.1. Bioinspirirani supramolekulski katalizatori.....</i>	<i>6</i>
<i>2.1.2. Supramolekulske interakcije.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.3. Domaćin-gost kemija i kataliza.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.4. Molekule domaćina i ciklodekstrini.....</i>	<i>8</i>
<i>2.1.5. Organokataliza.....</i>	<i>10</i>
<i>2.1.6. Organometalna kataliza.....</i>	<i>13</i>
<b>2.2. Katalitičke reakcije s kompleksima metala kao supramolekulski katalizatori.....</b>	<b>15</b>
<i>2.2.1. Homogena kataliza metalnog kompleksa.....</i>	<i>15</i>
<i>2.2.2. Sinteza bidentatnih liganada.....</i>	<i>15</i>
<i>2.2.3. Primjer pripreve supramolekulskog bidentatnog liganda.....</i>	<i>17</i>
<i>2.2.4. Hidroformilacija.....</i>	<i>18</i>
<i>2.2.5. Heterodimerni bidentatni ligandi.....</i>	<i>20</i>
<b>2.3. Nove supramolekulske strategije u katalizi kompleksa metala.....</b>	<b>23</b>
<i>2.3.1. Priprema okosnice katalizatora pomoću supramolekulskih interakcija.....</i>	<i>23</i>
<i>2.3.2. Stvaranje inkapsuliranog katalizatora.....</i>	<i>23</i>
<i>2.3.3. Novi pristup dobivanja supramolekulskog bidentatnog liganda.....</i>	<i>26</i>
<i>2.3.4. Novi pristup dobivanja heterobidentatnog liganda.....</i>	<i>28</i>
<b>§ 3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>XXXIII0</b>
<b>§ 4. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXXIII3</b>





## § Sažetak

Novije područje kemije koje se razvija vrlo brzo i dobiva na sve većoj važnosti nazvano je supramolekularnom kemijom. Supramolekularna kemija proučava sustave molekula koje su međusobno povezane nekovalentnim interakcijama. Takvi sustavi molekula nazivaju se supramolekule, odnosno supramolekulski kompleksi ili agregati, a supramolekularna kemija naziva se još i „kemija nekovalentne veze“ zbog naglaska na proučavanju nekovalentnih interakcija. Temeljni principi supramolekularne kemije, molekularno prepoznavanje, samoorganizacija i samoudruživanje, neizmjereno su bitni za dizajn katalizatora i razumijevanje katalize. Kataliza koja se temelji na primjeni supramolekularne kemije i na stvaranju supramolekulskih sustava koji oponašaju katalitičku sposobnost prirodnih enzima naziva se supramolekularna kataliza. Prvi supramolekularni katalitički primjeri započeli su sa domaćin-gost kemijom, a enzimi su bili inspiracija za osmišljavanje upravo katalitički aktivnih supramolekulskih sustava.

Supramolekularnu katalizu karakterizira iznimno visoka selektivnost i katalitička učinkovitost. Budući da su enzimi strukturno složeniji i teško ih je izmjenjivati, supramolekularni katalizatori nude dobre mogućnosti za razvoj učinkovitih i praktičnih katalizatora.





## § 1. UVOD

Početak devetnaestoga stoljeća kemičari su opazili da se brzina kemijskih reakcija znatno povećava u prisutnosti čak i vrlo malih količina stranih tvari. Ovom pojavom ubrzavanja kemijskih reakcija stranim tvarima bavio se J. J. Berzelius te je 1835. tvari koje ubrzavaju kemijske reakcije nazvao katalizatorima. Zbog toga samu pojavu ubrzavanja kemijske reakcije nazivamo katalizom. Većina reakcija može se ubrzati povišenjem temperature, ali to nije energetski isplativo, a i ponekad nije sigurno budući da su neke kemijske tvari jako osjetljive na povišenje temperature što može dovesti čak do njihovog raspada. Upravo je zato najbolji izbor upotreba katalizatora, tvari koja će povećati brzinu reakcije bez sudjelovanja u reakciji. Katalizator će ubrzati kemijsku reakciju jer će stupiti u međureakciju s reaktantima. Pri tome kao međuprodukt nastaje nestabilni spoj s jednim od reaktanata. Stvaranjem međuprodukata, katalizator omogućuje drugačije međureakcije koje zahtijevaju nižu energiju aktivacije te se samim time i brže odvijaju. Drugim riječima, katalizator snizuje energiju aktivacije kemijske reakcije što rezultira povećanjem brzine reakcije. Na kraju reakcije zaostanu produkt reakcije i kemijski nepromijenjen katalizator. Katalizator samo ubrzava kemijsku reakciju, ali ne mijenja položaj njezine ravnoteže, a to drugim riječima znači da katalizator jednako ubrzava i polaznu i povratnu reakciju te na taj način ne može djelovati na položaj ravnoteže reverzibilnog procesa. Kada se govori o katalizi, obično se govori o ubrzavanju reakcije, dakle o pozitivnoj katalizi i pozitivnim katalizatorima. Postoje i katalizatori koji povećavaju energije aktivacije i na taj način usporavaju, odnosno zaustavljaju kemijske reakcije, a takve tvari nazivamo negativnim katalizatorima ili inhibitorima. S druge strane, postoje reakcije kod kojih vlastiti produkt reakcije djeluje kao katalizator. Drugim riječima, reakcija sama sebe katalizira i u tom slučaju govorimo o autokatalizi.<sup>1</sup>

## 1.1 Podjela katalize i katalitičkih reakcija

Katalitičke reakcije obično se dijele prema agregacijskim stanjima reaktanata i katalizatora.

O homogenoj katalizi govorimo kada su reaktant i katalizator istog agregacijskog stanja, tekućeg ili plinovitog te se takva reakcija naziva homogenokatalitička reakcija i odvija se najčešće ili u plinovitoj ili u tekućoj fazi. Reakcijski sustav ne mora biti homogen jer su homogeni katalizatori dobro definirani kemijski spojevi ili koordinacijski kompleksi koji su zajedno s reaktantima molekularno dispergirani u reakcijskom mediju.<sup>2</sup>

O heterogenoj katalizi govorimo kada je heterogeni katalizator u različitoj fazi, agregacijskom stanju, od reaktanata. Heterogena kataliza uključuje katalizator u čvrstom stanju i reaktante u tekućem ili plinovitom stanju. Kod heterogene katalize veliku važnost ima površina katalizatora, budući da se reakcija odvija na površini katalizatora. Heterogeni katalizatori imaju aktivna mjesta u kojima se reakcije odvijaju. Upravo će na površini katalizatora, na aktivnom mjestu, doći do adsorpcije reaktanata te pri tome može nastati labilna kemijska veza između adsorbiranih molekula i katalizatora. Na taj način adsorbirane molekule dolaze u bolji kontakt s površinom katalizatora te se brzina reakcije znatno povećava (energijom adsorpcije smanjuje se energija aktivacije). Zatim dolazi do desorpcije molekula produkata što u biti znači odvajanje produkata od površine i oslobađanje aktivnog mjesta na površini katalizatora. Taj proces difuzije i adsorpcije reaktanata na površini katalizatora, a zatim proces desorpcije i difuzije produkata s površine katalizatora u reakcijsku smjesu, događa se kontinuirano.<sup>1</sup> Da bi katalizator bio učinkovit, treba adsorbirati reaktante toliko jako da reagiraju, a opet ne toliko jako da ostanu vezane molekule produkta na površini katalizatora. Metali poput platine i nikla su primjeri dobrih katalizatora zbog navedenih svojstava.<sup>3</sup>

Razvoj biotehnologije potaknuo je i razvoj biokatalizatora. Biokataliza je još jedna vrsta katalize kada kao katalizatori djeluju enzimi, koji su po svojoj kemijskoj strukturi proteini, koji ubrzavaju reakcije u biološkim sustavima.

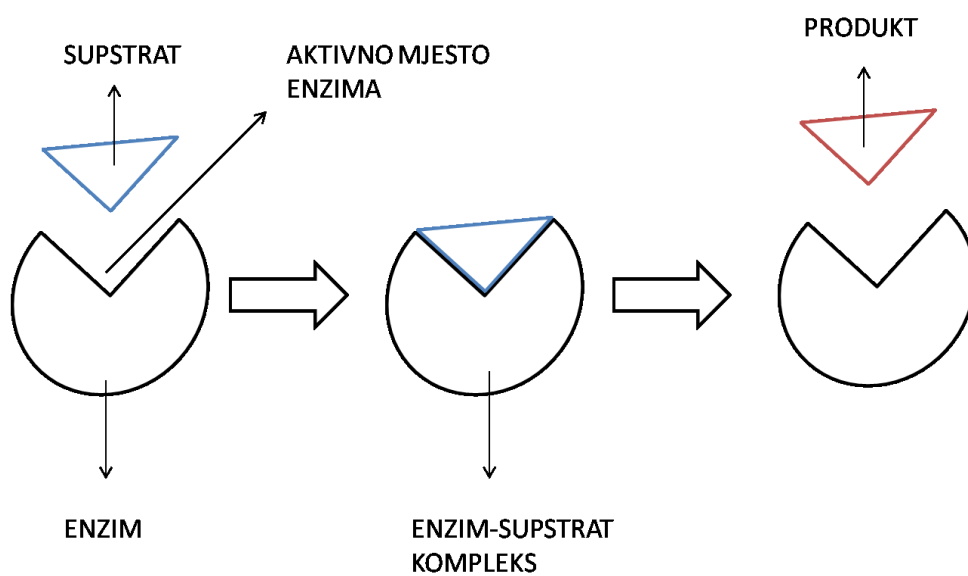
Katalizatori se s obzirom na agregacijsko stanje dijele na homogene (kompleksi prijelaznih metala ili kiseline ili baze), heterogene (na nosaču ili bez nosača) i na biokatalizatore.

### *1.1.1. BOKATALIZATORI KAO INSPIRACIJA ZA SUPRAMOLEKULSKE KATALIZATORE*

Enzimi su biološki katalizatori i oni su uglavnom proteini koji se sastoje od specifičnog slijeda aminokiselina. Već tijekom devetnaestoga stoljeća pokazano je da je brzina enzimski katalizirane reakcije obično veća od brzine te iste reakcije katalizirane nekim nebiološkim katalizatorom. Enzime karakterizira visoka specifičnost u pogledu stereokemije i kemijske selektivnosti prema supstratima. Isto tako, enzimske katalizirane reakcije odvijaju se u blažim reakcijskim uvjetima, za razliku od visokih temperatura i visokih tlakova kod kemijski kataliziranih reakcija, kao što je njihova aktivnost pri fiziološkim relevantnim temperaturama ili pri neutralnim pH vrijednostima.<sup>4</sup>

Enzimi, kao i ostali katalizatori, snižavaju energiju aktivacije i time značajno ubrzavaju kemijsku reakciju. Reakcijski mehanizam i broj međuprodukata ovisi o enzimu i njegovom mehanizmu katalize. Nadalje, enzimi proporcionalno ubrzavaju polaznu i povratnu reakciju i ne mijenjaju konstantu ravnoteže, već povećavaju brzinu s kojom sustav dolazi u ravnotežu pri čemu reakcijski mehanizam može biti isti ili različit od kemijske katalizirane ili nekatalizirane reakcije. Vrlo često se enzimska katalizirana reakcija odvija i drugačijim reakcijskim putem od nekatalizirane reakcije.

Biokataliza započinje kada se enzim veže za supstrat kako bi nastao enzim-supstrat kompleks. U pravilu, molekule enzima su puno veće od molekula supstrata, ali bez obzira na veličinu, vezanje enzima na supstrat, na koji on djeluje, odvija se u specifičnom području koje se naziva aktivno mjesto. Upravo je karakteristično svojstvo enzimske katalize da se kemijska reakcija događa unutar aktivnog mjesta enzima, a ne u otopini. Aktivno mjesto enzima svojim oblikom (geometrijska komplementarnost) i rasporedom bočnih ogranaka (elektronska komplementarnost) specifično prepoznaje supstrate reakcije te ih veže u neposrednoj blizini i povoljnoj orijentaciji za kemijsku reakciju. Kao posljedica toga enzimski katalizirana reakcija događa se u specifičnom okruženju koje omogućava maksimalni katalitički efekt. Jedinstvena katalitička svojstva enzima posljedica su njegove trodimenzionalne strukture i aktivnog mjesta u kojem se nalaze sve njegove aktivne skupine raspoređene duž polipeptidnog lanca. Specifičnost enzima prema supstratu može se opisati „ključ-brava“ mehanizmom, odnosno samo jedan enzim savršeno pristaje samo jednom supstratu (Slika 1.).



Slika 1. Biokataliza enzima na principu „ključ-brava“ mehanizma.

## § 2. SUPRAMOLEKULSKI KATALIZATORI

### 2.1. Supramolekulska kataliza

Prije tridesetak godina, Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn i Charles J. Pederson koji su 1987. dobili Nobelovu nagradu za kemiju za razvoj i uporabu molekula sa strukturno specifičnim interakcijama visoke selektivnosti, razvili su koncept supramolekularne kemije. Jean-Marie Lehn je u svom govoru na dodjeli Nobelove nagrade za kemiju definirao supramolekularnu kemiju kao „kemiju molekularnih sustava i intermolekulskih veza“, odnosno „kemija iznad molekule“.<sup>5</sup> Za razliku od „klasične“ kemije u čijem su središtu proučavanja atom i kovalentna veza, središte proučavanja supramolekulske kemije su međumolekulske interakcije i supramolekulski agregati čija je gradivna jedinica molekula ili molekulska vrsta, a principi na kojima se zasniva supramolekularna kemija su molekulsko prepoznavanje i samoudruživanje (eng. self-assembly). Tako će dvije ili više jednostavnijih molekula stupiti u međusobnu interakciju kroz različite međumolekulske veze što će rezultirati nastankom velike molekulske nakupine ili tzv. „supramolekule“.<sup>6</sup>

Supramolekularna kemija je multidisciplinarno područje koje obuhvaća područja organske i anorganske kemije (potrebne za sintezu polaznih spojeva), fizikalnu kemiju (za razumijevanje svojstva supramolekulskih sustava), molekularno modeliranje (za razumijevanje kompleksnog supramolekularnog ponašanja) te biokemiju, kristalokemiju, kemiju čvrstog stanja i nanotehnologiju.<sup>5</sup>

U konceptu katalize, principi na kojima se temelji supramolekularna kemija iznimno su bitni za dizajn i razumijevanje supramolekulskih katalizatora i katalize. Ta nova disciplina koja se temelji na principima supramolekularne kemije, kao što su molekularno prepoznavanje i samoudruženje putem nekovalentnih interakcija, i na stvaranju supramolekulskog sustava koji je u mogućnosti oponašati katalitičku sposobnost prirodnih katalizatora naziva se supramolekulska kataliza.<sup>8</sup> Supramolekulska kataliza izvorno je nadahnuta biološkim sustavima, brzo se razvila tijekom posljednjih nekoliko desetljeća te uključuje kombinaciju domaćin-gost kemije i katalize.<sup>9</sup>

### 2.1.1. Bioinspirirani supramolekulski katalizatori

Supramolekulski katalizatori su katalizatori koji pronalaze svoju primjenu u supramolekulskoj katalizi, a inspiracija za njihov dizajn proizlazi iz zapažanja i razumijevanja enzimske katalize. Enzimska kataliza kemijskih reakcija odvija se s velikom selektivnošću i brzinom. Supstrat se aktivira u aktivnom mjestu enzima, pod utjecajem nekovalentnih veza, te slijedom vezanja supstrata u blizini funkcionalnih skupina enzima, dolazi do katalitičke reakcije. Znanstvenici, inspirirani visokom učinkovitošću prirodnih katalizatora, enzima, započeli su istraživanje supramolekulske katalize povezivanjem metalnih centara i drugih aktivnih skupina s veznim mjestima, smatrajući da bi njihovo okupljanje omogućilo bolje katalizatore u smislu selektivnosti i aktivnosti,<sup>10</sup> a što je u konačnici rezultiralo mnogim novim katalitičkim sustavima koji su pokazivali bolja svojstva od izvornih spojeva. U nastojanju da dizajniraju i pripreve supramolekulske katalizatore sa svojstvima sličnim enzimima, usredotočili su se na dizajn supramolekulskog receptora s odgovarajuće smještenim katalitičkim funkcionalnim skupinama jer većina katalitičkih sustava samo povezuje sastavne dijelove molekula, a to jedan od krajnjih ciljeva istraživanja procesa samoudruživanja i oponašanja katalitičkih funkcija enzima.

Katalitički sustavi dizajnirani su na način da koriste energiju veze za postizanje katalize kako bi nadvladali energetske barijere, odnosno kako bi smanjili energiju aktivacije. To se odvija uz pomoć supramolekulskih receptora kojima je vezno mjesto blizu katalitičkog centra tako da selektivno vežu reaktante. Receptori pozicioniraju vezna mjesta na način da se molekule reaktanata okupe u neposrednoj blizini jer kada se dvije reaktivne funkcionalne skupine dovedu u neposrednu blizinu, vezanjem na receptor dolazi do ubrzanja reakcije zbog povećanja lokalne koncentracije, a taj faktor u konačnici utječe na učinkovitost katalize.

Supramolekularni katalizatori predstavljaju sustave koji su strukturno jednostavniji i manji od enzima, ali to ne ograničava detalje pitanja koja se uz pomoć njih mogu istražiti, umjesto toga, pomoću ovih jednostavnijih sustava, moguće je procijeniti relativnu važnost različitih faktora koji doprinose katalizi, a dodatna prednost korištenja supramolekulskih sustava za istraživanje katalize je da spojevi mogu biti sintetski izmanipulirani kako bi se proučavalo određeno svojstvo. Upravo su istraživanja u području supramolekulske katalize, dovela do razvoja katalizatora koji ostvaruju bolje rezultate, a bolji rezultati se postižu ukoliko je prijelazno stanje i međuprodukt reakcije do određene mjere stabilizirano, analogno enzimskim reakcijama,<sup>10</sup> što dovodi do smanjenja energije aktivacije.

### 2.1.2. Supramolekulske interakcije

Supramolekulska kataliza podrazumijeva upotrebu nekovalentnih međumolekulskih interakcija. Međumolekulske interakcije nisu dio samo katalitičke reakcije, već najčešće, određuju odnos strukture i funkcija molekula i povezuju dijelove šupljina u kojima se odvija reakcija. Karakterizira ih usmjerenost, svojstvo koje ima važnu ulogu pri stvaranju supramolekulskih kompleksa između reaktanata i katalitičkog sustava, a zahvaljujući supramolekulskom kompleksu, reaktanti se lakše prevode u produkte. Nekovalentne međumolekulske interakcije su važne za proces molekularnog prepoznavanja molekula jer omogućuju dodatnu interakciju između molekula reaktanata i receptora kako bi se povećala brzina reakcije i kako bi se poboljšala selektivnost.

Međumolekulske interakcije koje igraju ulogu u supramolekulskoj katalizi su elektrostatske interakcije (ion-ion, ion-dipol, dipol-dipol), vodikove veze,  $\pi$ - $\pi$  interakcije, Van der Waalsove interakcije, disperzijske interakcije, hidrofobne interakcije i reverzibilne interakcije (metal-ligand interakcije).<sup>12</sup>

Iako su nekovalentne interakcije energetski slabije od kovalentnih, između molekula može se ostvariti veliki broj nekovalentnih interakcija, a tada njihov učinak na stabilnost supramolekulskih kompleksa postaje značajan. Povoljne nekovalentne interakcije jedan su od najvažnijih faktora stabilnosti supramolekulskih kompleksa.<sup>13</sup>

### 2.1.3. Domaćin-gost kemija i kataliza

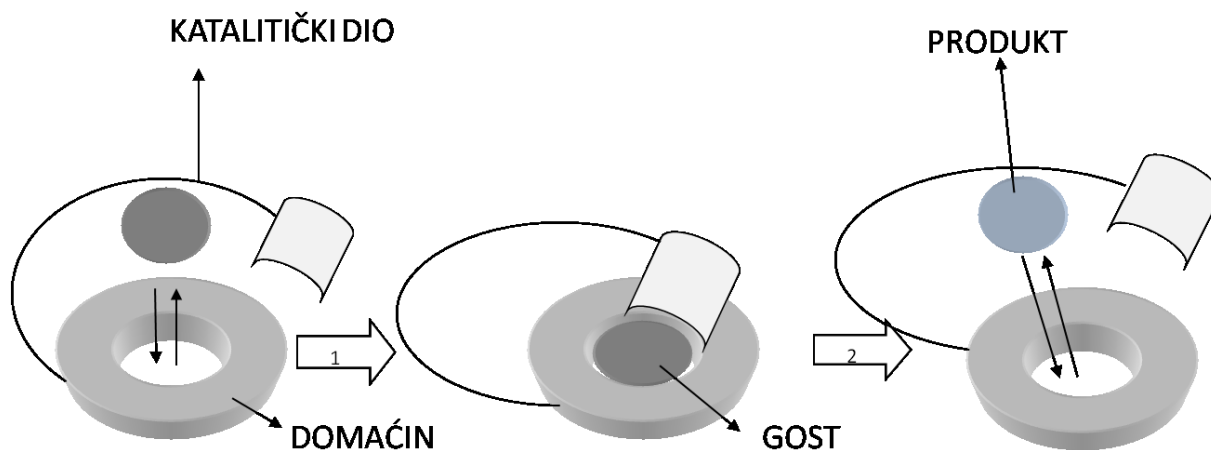
Prvi supramolekularni katalitički primjeri pojavili su se pod naslovom domaćin-gost kemija te su enzimi bili izvor inspiracije, a glavna ideja je bila korištenje „ključ-brava“ mehanizma, princip posuđen iz poznavanja znanja o enzimima.<sup>14</sup>

Domaćin-gost kemija je grana supramolekularne kemije koja uključuje dizajn, sintezu i istraživanje jednostavnih organskih i anorganskih spojeva koji oponašaju radne značajke prirodnih katalizatora. Domaćin je obično velika molekula (npr. enzim ili sintetski ciklički spoj) koja posjeduje konvergentnu centralnu šupljinu određene veličine, za razliku od molekule gosta koja je manja od domaćina i koja posjeduje divergentno vezujuće mjesto. Pozicioniranjem molekule gosta u vezno mjesto domaćina, nastat će domaćin-gost kompleksi. Domaćin-gost kompleksi su supramolekulski kompleksi gdje molekula domaćina veže molekulu gosta, a stabilizirani su nekovalentnim interakcijama. Upravo takve strukture pronalaze primjenu kao katalizatori u mnogobrojnim reakcijama.



Domaćin-gost kataliza odvija se u tri koraka:

- formiranje domaćin-gost kompleksa uz pomoć nekovalentnih interakcija koje se ostvaruju selektivnim vezanjem supstrata na molekulu domaćina,
- katalitička transformacija supstrata u produkt,
- otpuštanje nastalog produkta i regeneracija katalizatora. (Slika 2.)



Slika 2. Mehanizam katalitičke transformacije molekule gosta u produkt.

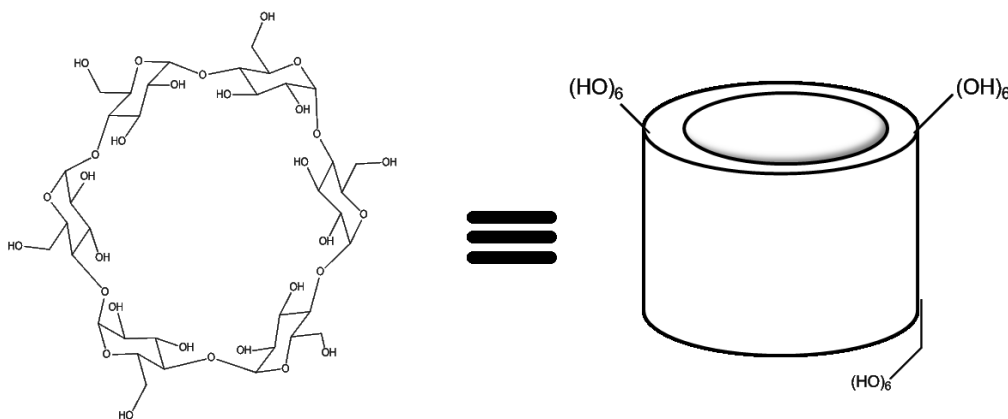
#### 2.1.4. Molekule domaćina i ciklodekstrini

Molekule domaćina intenzivno su proučavane zbog svojstva inkapsulacije molekula, koriste se kao vezna mjesta u supramolekulskom katalizatoru te se, općenito govoreći, razlikuju dva tipa domaćina: kovalentni, rigidni domaćini i ne-kovalentni, fleksibilni domaćini. Iako je osnovno načelo enzima, stabilizacija prijelaznog stanja i smanjivanje energije aktivacije, katalizatori se mogu protiviti ovom pravilu ukoliko se koriste kovalentni, rigidni domaćini jer čvrsto vežu molekulu (supstrat) i samim time mogu teže postići stabilizaciju prijelaznog stanja jer su vezna mjesta takvog domaćina krute strukture, a dok s druge strane iz njihove rigidnosti proizlazi visoka selektivnost. Krutost veznih mjesta domaćina može se poboljšati uz pomoć ne-kovalentnog, fleksibilnog domaćina koji u interakciji sa supstratom mijenja svoju konformaciju kako bi povećao kompatibilnost sa supstratom. Za razliku od kovalentnih domaćina, njihova sinteza nije vremenski zahtjevnija niti skuplja, te se mogu pripremiti na jednostavniji način uz pomoć samoudruženja (eng. self-assembly) čime imaju određenu fleksibilnost, reverzibilnost što je bitno za smještaj supstrata i

za stabilizaciju prijelaznog stanja reakcije. Njihova prilagodljivost ujedno je i prednost jer mogu enkapsulirati veći broj molekula supstrata, ali i nedostatak, jer su manje selektivni od rigidnih domaćina.<sup>15</sup>

Ciklodekstrini su makrociklički spojevi iz skupine cikličkih nereducirajućih oligosaharida te spadaju u skupinu kovalentnih domaćina. Građeni su od šest ( $\alpha$ -ciklodekstrin), sedam ( $\beta$ -ciklodekstrin), osam ( $\gamma$ -ciklodekstrin) ili više glukopiranoznih jedinica vezanih  $\alpha$ -1,4-glikozidnom vezom (Slika 3.). Kako raste broj glukopiranoznih jedinica, raste i promjer centralne šupljine molekule ciklodekstrina.<sup>12</sup> Unutrašnjost molekule ciklodekstrina omeđena je atomima ugljika i kisika esterskih veza glukopiranoznih jedinica što šupljini daje lipofilni karakter i sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim hidrofobnim molekulama (molekularno kapsuliranje) pri čemu dolazi do promjene fizikalno-kemijskih svojstava enkapsulirane molekule. S druge strane površina ciklodekstrina je hidrofilna zbog velikog broja hidroksilnih skupina, što omogućava relativnu dobru topljivost ciklodekstrina u vodi.

Derivati ciklodekstrina imaju mnogobrojne prednosti kao supramolekulski katalizatori, mogu biti jednostavno kemijski modificirani, imaju smanjenu toksičnost, apolarni supstrati se otapaju i vežu u hidrofobnu šupljinu, a zbog svega toga, nije iznenađujuće da su jedni od najistraženijih domaćina u ovoj domeni. Zbog veličine centralne šupljine, jednostavnog načina dobivanja i ekonomskih razloga, najčešće se koristi  $\beta$ -ciklodekstrin. Upravo kombinacija ciklodekstrinske šupljine i katalitičkog centra, predstavljaju najstarije primjere pripremljenih supramolekulskih katalizatora.

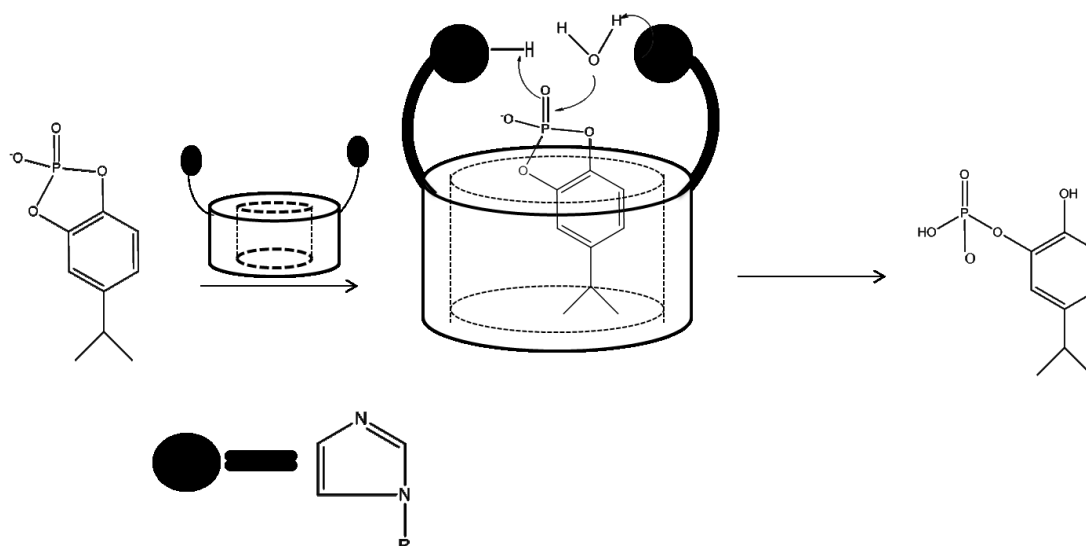


Slika 3. Molekularna konfiguracija ciklodekstrina.

## 2.1.5. Organokataliza

Kemijski modificirani ciklodekstrini koriste se kao organski katalizatori u različitim kemijskim reakcijama kao što su hidroliza estera, reakcije oksidacije, aldolna kondenzacija, Diels-Alderova reakcija i sl.

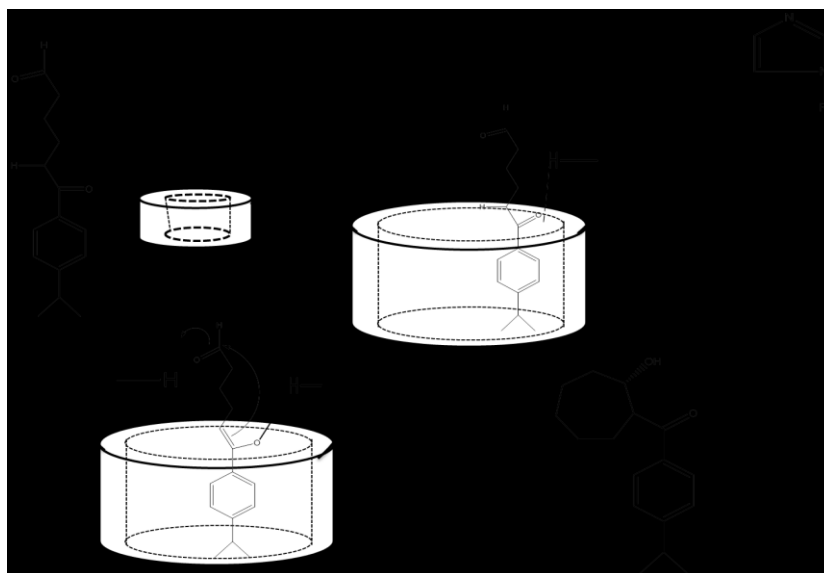
Prvo zanimanje za domaćin-gost katalizu pojavilo se od strane *Breslowa i suradnika* koji su predložili korištenje modificiranog ciklodekstrina za oponašanje enzima ribonukleaze A.<sup>16</sup> Ideja mehanizma interakcije bila je zamišljena tako da bi molekula  $\beta$ -ciklodekstrina bila receptor za supstrat te bi funkcionalne skupine na njoj bile zadužene za interakciju s molekulama supstrata i za postizanje katalize. Poznato je da ribonukleaza A katalizira razgradnju molekule RNA. Kako su dvije aminokiseline uključene u hidrolizu RNA, *Breslow i suradnici* su sintetizirali disupstituirani  $\beta$ -ciklodekstrin na način da su „pričvrstili“ dva imidazolna prstena na primarnu stranu  $\beta$ -ciklodekstrina koji se u konačnici koristio kao katalizator za hidrolizu cikličkog fosfata. Ciklički fosfat nosi 4-*tert*-butil skupinu te se veže u šupljinu sintetiziranog katalizatora, a zatim se hidrolizira uz pomoć jednog imidazolnog prstena koji djeluje kao baza i drugog koji djeluje kao kiselina. Hidroliza cikličkog fosfata odvijala se u vodenoj otopini 100 puta brže u odnosu na nekataliziranu reakciju i uz nastanak estera 5-*tert*-butil-2-hidroksifenila hidrogen fosfata, a *Breslow i suradnici* su tijekom eksperimenta zaključili da je mehanizam reakcije gotovo identičan ribonukleazi A (Slika 4.).



Slika 4. Domaćin-gost kompleks kao supramolekulski katalizator u reakciji hidrolize estera.

*Breslow i suradnici* su prethodnim primjerom pokazali da se disupstituirani  $\beta$ -ciklodekstrin koristi kao katalizator za hidrolizu cikličkog fosfata, a isti funkcionalizirani  $\beta$ -ciklodekstrin može se koristiti i kao katalizator za selektivnu intramolekularnu kondenzaciju ketoaldehida u aldol (Slika 5.).<sup>17</sup>

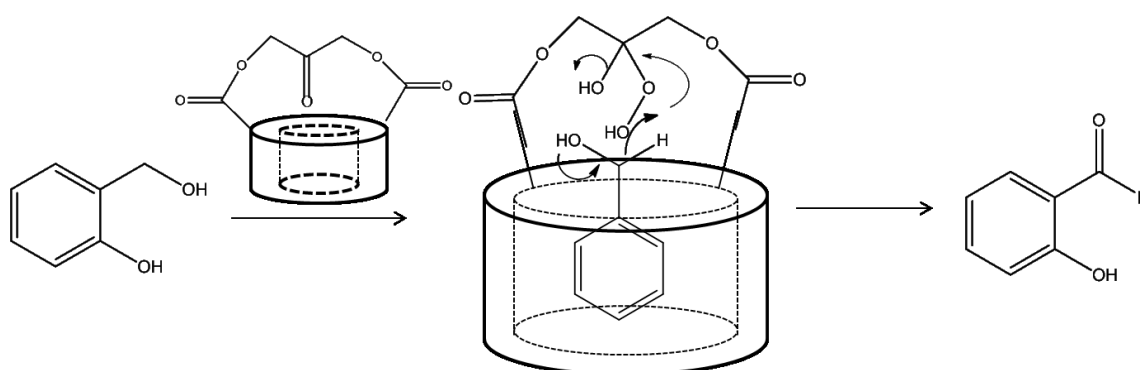
Aldolna kondenzacija je jedna od važnijih reakcija u organskoj sintezi jer tom reakcijom nastaje nova veza ugljik-ugljik na način da se enol ili enolatni anion adira na karbonilnu skupinu i kao produkt nastaje odgovarajući aldol (aldehid + alkohol), strukturna jedinica prisutna u mnogim prirodnim spojevima i lijekovima. Ovom reakcijom, *Breslow i suradnici* opazili su povećanu regioselektivnosti, u usporedbi s reakcijama koje su katalizirane monosupstituiranim  $\beta$ -ciklodekstrinom (> 97% ; opaža se samo jedna regiokemija produkta nakon ciklizacije), a tako dobra regioselektivnost pripisuje se geometrijskim svojstvima katalizatora zbog mogućnosti vezanja supstrata unutar molekule  $\beta$ -ciklodekstrina, orijentacije imidazolnih prstena i zbog nekovalentnih interakcija koje se ostvaruju između supstrata i šupljine  $\beta$ -ciklodekstrina (dovodi do stabilizacije prijelaznog stanja međuprodukta) što u konačnici dovodi do regioselektivnije reakcije. Isto tako, pokazali su da podobne organokatalitičke skupine (dva imidazolna prstena) kovalentno povezane za primarnu stranu  $\beta$ -ciklodekstrina, predstavlja odličnu kombinaciju i rezultira supramolekulskim katalizatorom koji je vrlo učinkovit i za reakciju intramolekularne aldolne kondenzacije dialdehida koji nosi *tert*-butilfenilnu skupinu.



Slika 5. Intramolekularna kondenzacija ketoaldehida do aldola, katalizirana *bis*-imidazolnim  $\beta$ -ciklodekstrinom.

Inspirirani istraživanjem na području supramolekulske katalize od strane *Breslowa i suradnika*, znanstvenici su tijekom godina omogućili da se molekula domaćina ciklodekstrina uspješno koristi za mnogobrojne katalitičke reakcije. Slijedom toga, *Bols i suradnici* sintetizirali su supstituirani  $\beta$ -ciklodekstrin na način da su „pričvrstili“ dihidroksiaceton na primarnu stranu  $\beta$ -ciklodekstrina koji je u konačnici predstavljao učinkovit katalizator za mnogobrojne oksidacijske reakcije.<sup>18</sup> Ideja mehanizma interakcije bila je zamišljena tako da bi molekula  $\beta$ -ciklodekstrina bila receptor za supstrat te bi funkcionalne skupine dihidroksiacetona na njoj bile zadužene za interakciju sa supstratom i za postizanje katalize. Jedan od primjera takve reakcije je reakcija oksidacije 2-hidroksibenzilnog alkohola s vodikovim peroksidom, koji ima ulogu oksidacijskog sredstva, uz sintetizirani katalizator.

Reakcijski mehanizam oksidacije vezanog benzilnog alkohola unutar šupljine  $\beta$ -ciklodekstrina odvijao se prvo uz pomoć vodikovog peroksida koji premošćuje ketonsku skupinu dihidroksiacetona, a nakon toga je uslijedila oksidacija benzilnog alkohola do aldehida (Slika 6.). Oksidacija benzilnog alkohola do aldehida odvija se uz pomoć vodikovih veza koje se ostvaruju između hidroksilne skupine alkohola i karbonilne skupine dihidroksiacetona koji djeluje kao Lewisova baza i uz pomoć  $\pi$ - $\pi$  interakcija koje se ostvaruju između šupljine  $\beta$ -ciklodekstrina i aromatskog prstena benzilnog alkohola. Reakcija oksidacije odvijala se u fosfatnom puferu, pri sobnoj temperaturi i pri pH=7, a *Bols i suradnici* su zaključili da sintetizirani katalizator slijedi poznatu *Michaelis-Menten* kinetiku.<sup>19</sup>

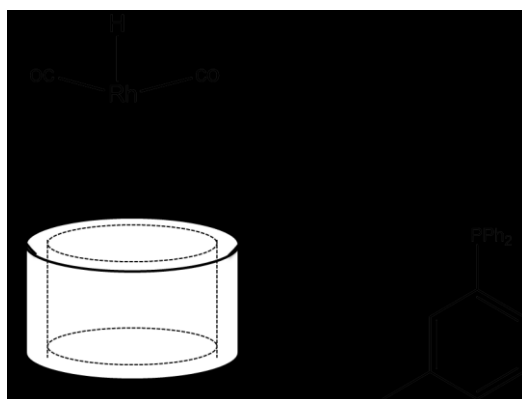


Slika 6. Reakcija oksidacije benzilnog alkohola do aldehida, katalizirana  $\beta$ -ciklodekstrinom na koji je „pričvršćen“ dihidroksiaceton.

### 2.1.6. Organometalna kataliza

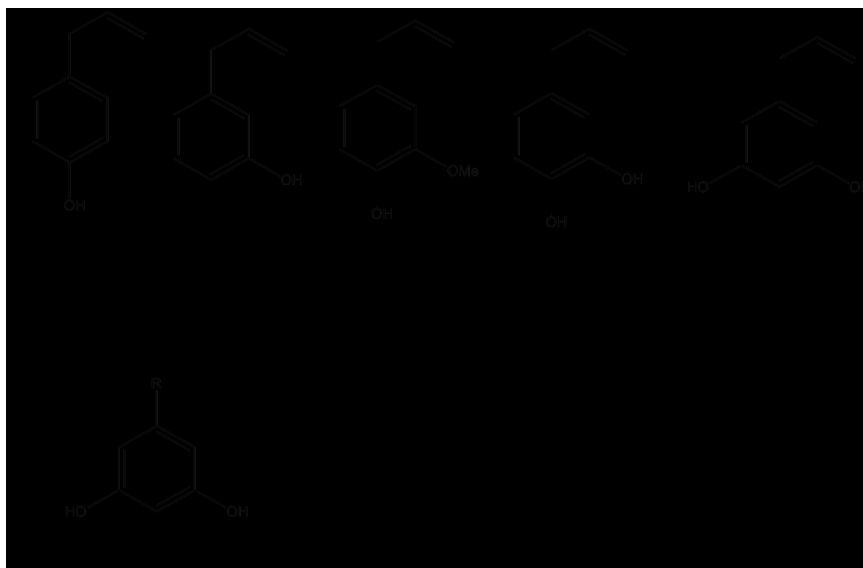
Princip koji su *Breslow i suradnici* koristili za oponašanje katalitičkih svojstava enzima, može se primijeniti i na području organometalne katalize na način da se iskoriste svojstva molekule ciklodekstrina, kao što je njegova lipofilna unutrašnjost s kojom osiguravaju odgovarajuće mikrookruženje za smještaj raznih molekula, s ciljem pripreve novih supramolekulskih katalizatora. Cilj znanstvenika bio je koristiti molekulu ciklodekstrina kao supramolekulskog receptora koji je u mogućnosti kompleksirati ligande zbog stvaranja organometalnog katalizatora. Organometalni katalizator se temelji na molekuli ciklodekstrina i pronalazi svoju primjenu u reakcijama hidroformilacije, hidrogenacije i sl. Slijedom toga, sintetizirani su derivati ciklodekstrina koji se mogu koristiti kao ligandi prve i druge koordinacijske sfere i koji su u mogućnosti koordinirati različite metale, poput platine, paladija i rodija što u konačnici rezultira pozicioniranjem metalnog centra u povoljan položaj s ciljem aktivacije funkcionalnih skupina supstrata kako bi se postigla katalitička reakcija. A s obzirom na to, derivati ciklodekstrina s „pričvršćenim“ fosfinskim ligandima istraživani su kao supramolekulski katalizatori u organometalnoj katalizi.

Početni cilj istraživanja znanstvenika *Georga Dol-a* bio je „pričvrstiti“ dva fosfinska liganda na primarnu stranu molekule ciklodekstrina i koristiti hidroksil-alil-benzene kao supstrate u reakciji hidroformilacije (Slika 8.), s ciljem postizanja selektivnijih reakcija uz pomoć supstrat-receptor interakcija. U Amsterdamu je *Georg Dol* uspio sintetizirati disupstituiran ciklodekstrin na koji je „pričvrstio“ dva fosfinska liganda te je sintetizirao metalni kompleks rodijeva karbonilnog klorida ( $\text{RhCl}(\text{CO})$ ) za difosfin što je u konačnici rezultiralo nastankom organometalnog katalizatora (Slika 7.).<sup>20</sup>



Slika 7. Organometalni katalizator prijelaznog metala rodija koji se temelji na ciklodekstrinu koji kompleksira fosfinske ligande.

*Georg Dol* je tijekom svog istraživanja zaključio da zbog orijentacije hidroksilnih skupina alilbenzena različitih supstrata prema unutrašnjosti šupljine ciklodekstrina (različiti alilbenzen supstituirani supstrati su se vezali čvršće ili slabije unutar šupljine ciklodekstrina) i pozicioniranjem alkena prema metalnom rodij centru, dolazi do nastanka alken-rodij kompleksa koji su koordinirani fosfinskim ligandima. Isto tako, uočio je i da supramolekulski difosfini koji su „pričvršćeni“ na primarnu stranu ciklodekstrina i koji koordiniraju rodijev kompleks su uspješniji i učinkovitiji organometalni katalizatori u usporedbi sa supramolekulskim sustavima koji se sastoje samo od supramolekulskog fosfina i ciklodekstrina, njihova katalitička aktivnost bila je i do 30 puta veća. Isto tako, ustanovio je da se supstrati S4 i S5 (Slika 8.) čvršće vežu za šupljinu ciklodekstrina te se samim time postiže veća brzina reakcije jer se reakcijski centar i funkcionalne skupine supstrata dovode u neposrednu blizinu zbog selektivnog efekta ciklodekstrina, ali i da je najstabilniji domaćin-gost kompleks formiran između organometalnog katalizatora i derivata rezorcinola koji sadrži elektron odvlačeću skupinu,  $\text{MeO}_2\text{C}$  (Supstrat S7, Slika 8.), jer elektron odvlačeća skupina povećava kiselost hidroksilnih skupina i zbog  $\pi$ - $\pi$  interakcija koje se ostvaruju između molekule gosta i šupljine ciklodekstrina, što u konačnici rezultira većim afinitetom vezanja gosta za molekulu domaćina.<sup>21</sup>



Slika 8. Različiti supstrati hidroksil-alil-benzena koji se vežu u unutrašnjost ciklodekstrina i koji se primjenjuju u reakciji hidroformilacije koja je katalizirana organometalnim katalizatorom (Slika 7.).

## 2.2. Katalitičke reakcije s kompleksima metala kao supramolekulski katalizatori

### 2.2.1. Homogena kataliza metalnog kompleksa

Kako su enzimi visoko supstratno specifični te je njihovo područje primjene ograničeno, sintetski katalizatori su od posebnog interesa istraživanja u području homogene katalize zbog njihovog potencijala za širi raspon supstrata. Međutim, i u području biokatalize i u području homogene katalize, ne postoji općeniti katalizator koji će dati optimalne rezultate za sve vrste supstrata. Slijedom toga, da bi se uspostavila željena selektivnost za katalitičku reakciju koja se proučava, postignut će se kroz optimizaciju katalizatora i prilagođavanjem određenom izazovu. Posebno se to odnosi na područje katalize uz uporabu kompleksa metala kao katalizatora, gdje je izbor pravog liganda koji stvara mikrookruženje u katalitičkom aktivnom metalnu centru ključno.

Unatoč značajnom napretku u području teorijske i računalne kemije, pronalazak optimalnog liganda koji daje katalizatore sa optimalnom aktivnošću i selektivnošću za proučavanu reakciju, nepredvidljiv je visoko-rizični pothvat, koji se u velikoj mjeri provodi kroz intuiciju i kroz iskustvo znanstvenika, ali i u mnogim slučajevima slučajnim otkrivanjem, a to je problem koji traje godinama. Znanstvenici inspirirani metodom koje se razvijaju u farmaceutskoj industriji i koje omogućuju ubrzanje postupka za otkrivanje raznih lijekova, primjenjuju kombinatorne metode u homogenoj, ali i heterogenoj katalizi, kako bi se ubrao postupak optimizacije i otkrivanja katalizatora.<sup>22</sup>

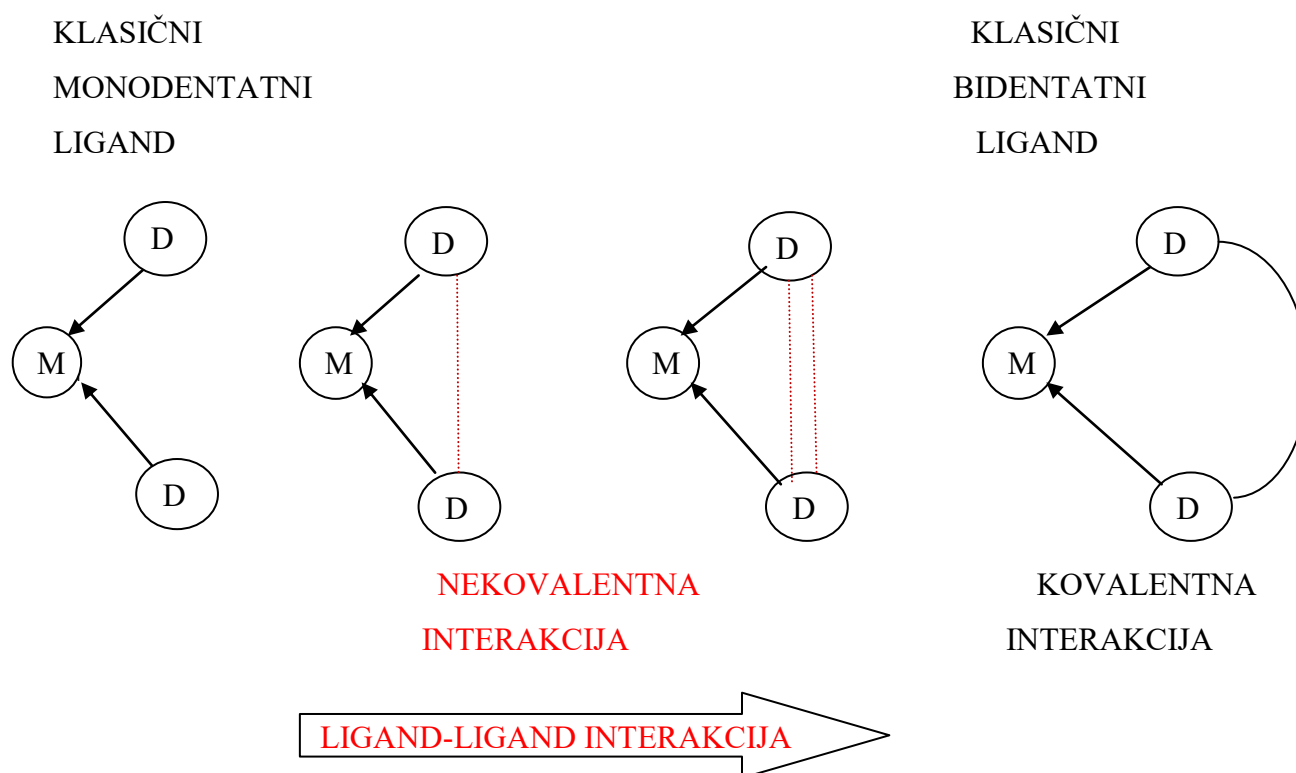
Međutim, puni potencijal kombinatoralnog pristupa za otkrivanje katalizatora treba se tek postignuti s obzirom na strukturno raznolike ligande.

### 2.2.2. Sinteza bidentatnih liganada

Monodentatni ligandi su među prvim korištenim ligandima u asimetričnoj katalizi, ali zbog niskih selektivnosti u katalizi, u početku su manje istraživani od bidentatnih liganda. Iako su monodentatni ligandi u zadnjih petnaestak godina intenzivno proučavani u enantioselektivnim katalitičkim reakcijama, značaj broj katalitičkih reakcija zahtijeva bidentatne ligande za postizanje visokih selektivnosti. Međutim, poseban izazov je broj sintetskih koraka potrebnih za sintezu bidentatnih liganada jer ti koraci su u mnogim slučajevima netrivialni sintetski postupci, a poseban je izazov sinteza asimetričnih bidentatnih liganada sa dva različita donorska atoma.<sup>23-24</sup> Slijedom toga, da bi se



pojednostavila sinteza bidentatnih liganada, znanstvenici su osmislili koncept o samostalnom sastavljanju liganada uz pomoć komplementarne vodikove veze. Osnovna ideja je koristiti strukturno manje složene monodentatne ligande koji se samostalno sastavljaju i koji „oponašaju“ vezanje bidentatnih liganada kod katalitičkog aktivnog metalnog centra pomoću vodikove veze koja se ostvaruje između dva liganada. (Slika 9.)



Slika 9. Kontinuum privlačne ligand-ligand interakcije u  $ML_2$  metalnom kompleksu.

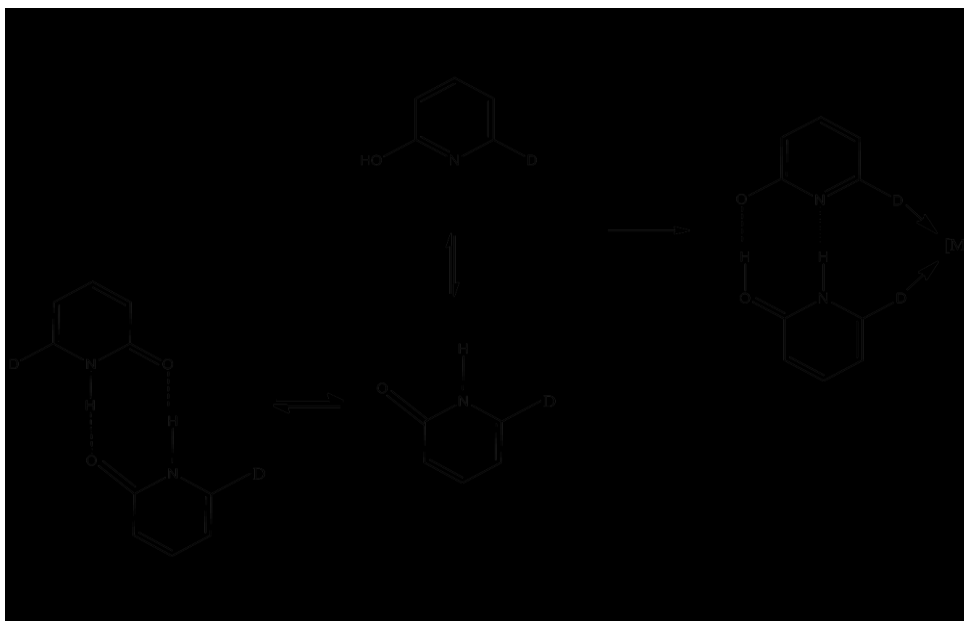
( M= metalni centar, D= atom donor liganda, L=ligand)

Polazeći iz dva monodentatna liganda koja su vezana za metalni centar i između kojih se ne ostvaruje interakcija, pa sve do kompleksa metal-bidentatni ligand sa dva kovalentna povezana mjesta, nalazi se kontinuum dva donorska atoma liganada koji „oponašaju“ vezanje pomoću privlačne ligand-ligand interakcije. Razlikovanje unutar kontinuum može se napraviti prema jakosti privlačnih ligand-ligand interakcija.<sup>25</sup>

### 2.2.3. Primjer pripreve supramolekulskog bidentatnog liganda

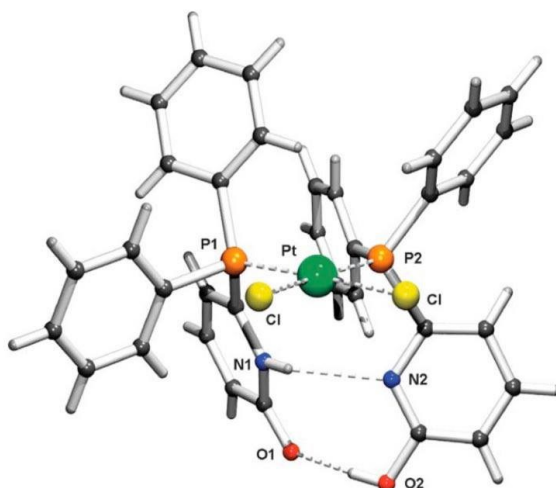
Prvi primjeri u ovom području proizlaze iz znanstvenog rada *Breita i suradnika*<sup>26</sup> (2003.) koji koriste samoudruženje 2-piridon (1B) / 2-hidroksipiridin (1A) tautomera monodentatnih fosfinskih liganada pomoću vodikovih veza, kako bi pripravili supramolekulske bidentatne ligande.

Osnovni sustav (D=H) dimerizira u nepolarnom otapalu kako bi se formirao simetrični piridon dimer (2) (Slika 10.).<sup>27,28</sup> Međutim, ako bi D bio atom donor sposoban za vezanje na metalni centar (npr. D=PPh<sub>2</sub>), moglo bi se pretpostaviti da će doći do pomak ravnoteže prema dimeru hidroksipiridin / piridin (3) (Slika 9.),<sup>29</sup> stabiliziran koordinativnim vezanjem za metalni centar (Slika 10.).



Slika 10. Samoudruženje 2-piridon (1B) / 2-hidroksipiridin (1A) tautomera monodentatnih fosfinskih liganada pomoću vodikovih veza radi dobivanja metalnog kompleksa bidentatnog liganda (3) za homogenu katalizu.

Kompleksiranjem s Pt(II), reakcijom 2 ekvivalenta 6-difenilfosfanil-2-piridona (1) sa [PtCl<sub>2</sub>(1,5-COD)] kvantitativno je dobiven *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(6-difenilfosfanil-2-piridon)<sub>2</sub>] (Slika 11.) Određivanjem kristalne strukture kompleksa, utvrđeno je da su oba tautomera prisutna u kompleksu kao supramolekulski homodimerni bidentatni ligandi, povezani vodikovim vezama.

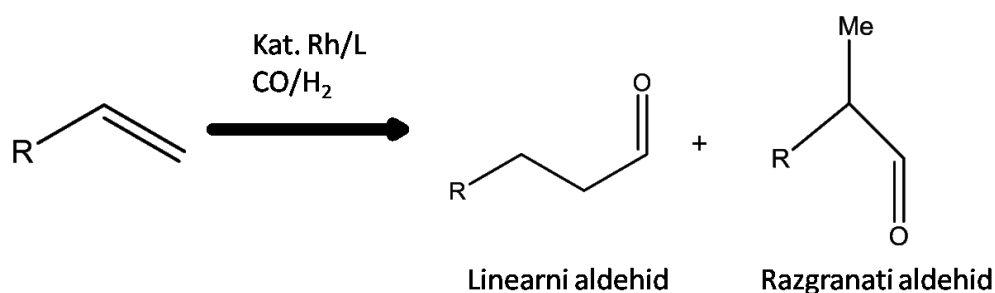


Slika 11. Kristalna struktura kompleksa s Pt(II).

#### 2.2.4. Hidroformilacija

Prethodno navedeni postupak iskorišten je za pripravu pogodnog katalizatora za reakciju hidroformilacije. Hidroformilacija je reakcija pretvorbe alkena u aldehid uz dodatak ugljikovog atoma u prisutnosti sinteznog plina, smjese ugljikova monoksida i vodika.

Supramolekulski katalizator prijelaznog metala rodija nastaje samostalno procesom samoudruženja 2-piridon (1B) / 2-hidroksipiridin (1A) (Slika 10.) tautomera monodentatnih fosfinskih liganada te je pokazao ponašanje koje je tipično za bidentatne ligande nakon hidroformilacije terminalnih alkena (reakcije su provedene pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku; Slika 12.).<sup>30</sup> Slijedom toga, zabilježena je izrazito visoka aktivnost i regioselektivnost u korist linearnih aldehida tijekom hidroformilacije niza funkcionaliziranih terminalnih alkena (Tablica 1.), a među funkcionaliziranim terminalnim alkenima, nalaze se alkeni sa funkcionalnim skupinama koje su u mogućnosti ostvariti vodikovu vezu, poput hidroksilne skupine alkohola (Tablica 1., alkeni 4,5). Međutim, pod utjecajem temperature iznad 110° C ili korištenjem protonskih otapala, poput metanola i octene kiseline, vodikova veza, a samim time i vezanje liganada za katalitički aktivni metalni centar može se prekinuti, što u konačnici rezultira niskom regioselektivnošću ( Tablica 1., alken 7,6).<sup>30</sup>



Slika 12. Regioselektivna hidroformilacija funkcionaliziranih terminalnih alkena sa rodij / 6-difenilfosfanil-2-piridona (1) katalizatora.

Tablica 1. Regioselektivna hidroformilacija funkcionaliziranih terminalnih alkena sa rodij / 6-difenilfosfanil-2-piridon (1) katalizatora u usporedbi sa standardnim industrijskim rodij / PPh<sub>3</sub> katalizatorom.

BROJ	SUPSTRATI (ALKENI)	LINEARNI:RAZGRANATI ( Ligand=6-difenilfosfanil-2- piridon (1) (Slika 5.) )	LINEARNI:RAZGRANATI (Ligand=PPh <sub>3</sub> )
1.	Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH=CH <sub>2</sub>	97:3	72:28
2.	Aco(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH=CH <sub>2</sub>	96:4	71:29
3.	MeO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH=CH <sub>2</sub>	97:3	74:26
4.	HO-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	95:5	89:11
5.	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH=CH <sub>2</sub>	96:4	77:23
6.	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH=CH <sub>2</sub>	83:17	77:23
7.	HO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH=CH <sub>2</sub>	81:19	-

Prema podacima iz Tablice 1. može se zaključiti da 6-difenilfosfanil-2-piridon (1) / rodij katalizator je znatno reaktivniji od klasičnih bidentatnih difosfinskih liganada te on po prvi puta omogućuje da se regioselektivna hidroformilacija terminalnih alkena provodi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku, uporabom male količine katalizatora koji ostvaruje vrlo

dobru aktivnost.<sup>31</sup> Upravo je općenitost ovoga katalizatora pri tim uvjetima pokazana za širok raspon strukturno različitih alkena koji sadrže mnoge važne funkcionalne skupine (Tablica 1.), a provođenje reakcije hidroformilacije pri tim uvjetima, pronalazi svoju primjenu u organskoj sintezi.

### 2.2.5 Heterodimerni bidentatni ligandi

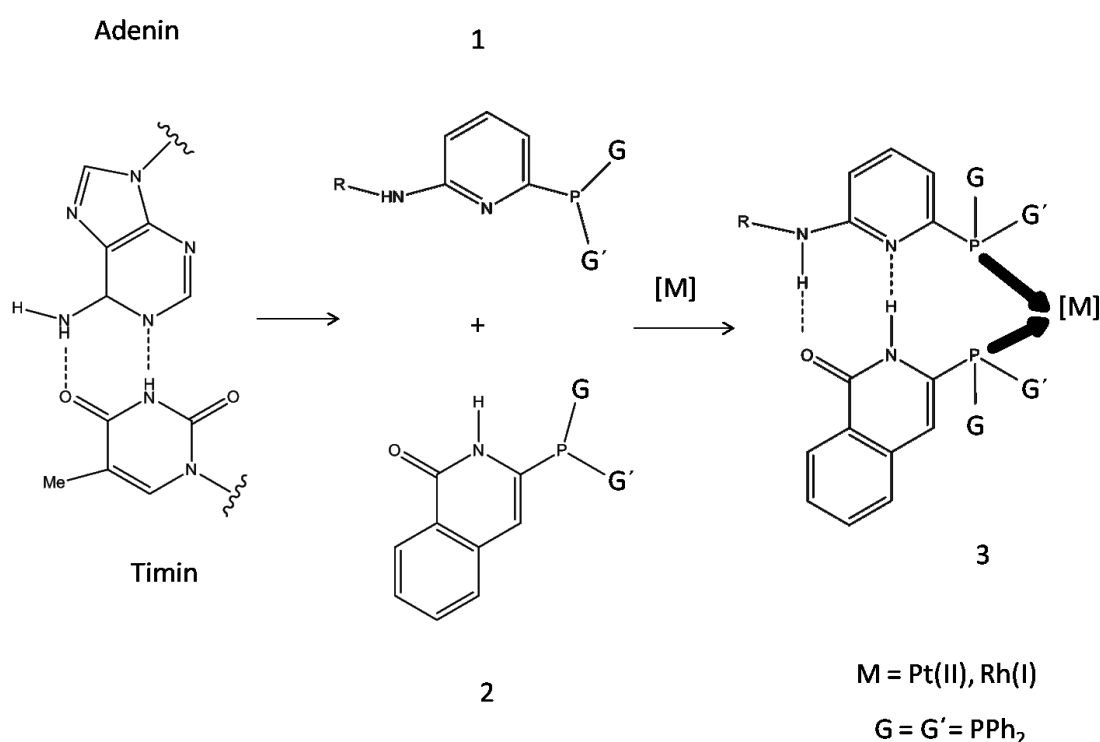
*Breit* i *suradnici* koristili su samoudruženje 2-piridon (1B) / 2-hidroksipiridin (1A) tautomera monodentatnih fosfinskih liganada pomoću vodikovih veza, kako bi pripravili supramolekulske bidentatne ligande (opisano u poglavlju 2.2.4, Slika 10.), a daljnjim istraživanjem, cilj im je bio otići korak dalje i pripraviti supramolekulske heterodimerne bidentatne ligande.

Istraživanjem su zaključili da 2-piridon (1B) i 2-hidroksipiridin (1A) tautomeri nisu pogodni za pripremu heterodimernog bidentatnog liganda jer ukoliko bi koristili piridonske ligande sa dva različita atoma donora, došlo bi do nastanka smjese homodimernog i heterodimernog bidentatnog liganda sa kompleksom metala. Do toga dolazi ukoliko su ligand-ligand interakcije, koje se ostvaruju između dva monodentatna liganda koji su vezani za metalni centar, nisu komplementarne. Stoga će kombinacija dva različita monodentatna liganda rezultirati smjesom dva homodimerna i jednim heterodimernim bidentatnim ligandom sa kompleksom metala, a u tom slučaju bit će prisutna tri potencijalna supramolekulska katalizatora. S obzirom na to, došli su do zaključka da bi bilo dobro imati monodentatne ligande koji će stvarati samo heterodimerne bidentatne ligande sa kompleksom metala jer je heterokombinacija reaktivnija i u isto vrijeme selektivnija od homodimernih liganada, a to će u konačnosti rezultirati boljim supramolekulskim katalizatorom. Slijedom toga, da bi se isključivo stvarali heterodimerni ligandi, potrebno je koristiti dva različita monodentatna liganda sa komplementarnim veznim mjestima i to u prisutnosti metalnog centra kako bi se stvorile privlačne ligand-ligand interakcije, što u konačnosti rezultira heterodimernim bidentatnim ligandom sa kompleksom metala.

S ciljem pripreme kompleksa metala heterodimernog bidentatnog liganda, *Breit* i *suradnici* nisu se mogli osloniti na osnovni princip samoudruženja piridina putem vodikovih veza, već suprotno tome, potrebni su im ligandi s komplementarnim veznim mjestima koji se samoudružuju putem vodikovih veza. Tako su se dosjetili da bi mogli primijeniti *Watson-Crickovo* sparivanje baznih parova adenina i timina. Bazni parovi adenin i timin su

molekulski gradivni blokovi dvostruke zavojnice molekule DNA preko kojih se vodikovim vezama povezuju dva polinukleotidna lanca molekule DNA. A slijedom toga, odabrali su bazne parove adenin i timin koji su im poslužili kao osnovni princip za samosastavljanje heterodimernih bidentatnih liganada putem vodikovih veza.<sup>32,33</sup>

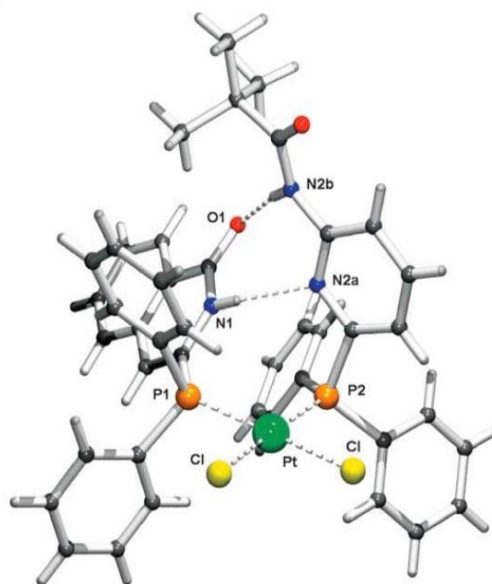
Stoga, priprava heterodimernih bidentatnih liganada koja se temelji na principu povezivanja baznih parova adenina i timina uz pomoć vodikovih veza, primjenjuje se za samosastavljanje heterodimernih bidentatnih liganada (Slika 13).<sup>34,35</sup>



Slika 13. Parovi baza adenin i timin kao temeljni princip za samosastavljanje heterodimernih bidentatnih liganada uz pomoć vodikove veze.

Prema Slici 13., Breit i suradnici koristili su fosfinske ligande aminopiridina (1) i izokinolina (2), a nakon njihova miješanja u prisutnosti Pt(II) soli, formiran je isključivo kompleks metala heterodimernog bidentatnog liganda cis-[(aminopiridin)(izokinolin)PtCl<sub>2</sub>] (3). Određivanjem kristalne strukture heterodimernog kompleksa, utvrđeno je da korišteni ligandi aminopiridin i izokinolin, koji se temelje na baznim parovima adenina i timina, tvore

vodikovu mrežu koja podsjeća na *Watson-Crickovo* sparivanje baza u molekuli DNA (Slika 14.).



Slika 14. Kristalna struktura kompleksa s  $\text{PtCl}_2$ .

Upravo je prethodno navedeni postupak iskorišten za pripremu pogodnog katalizatora za reakciju hidroformilacije 1-oktena.

Supramolekulski katalizator prijelaznog metala rodija nastaje samostalno procesom samoudruženja heterodimernih bidentatnih liganada aminopiridina (1) i izokinolina (2) (Slika 13.) te je pokazao izvanrednu aktivnost i regioselektivnost (> 99%), a tako dobra aktivnost i regioselektivnost, pripisuje se samoudruženju heterodimernih bidentatnih liganada.<sup>34,35</sup>

### 2.3. Nove supramolekulske strategije u katalizi kompleksa metala

Znanstvenici na području katalize kompleksa metala u proteklih nekoliko desetljeća istražuju i razvijaju nove supramolekulske strategije s ciljem dobivanja supramolekulskih bidentatnih liganada. Umjesto da se funkcionalne skupine molekula koriste isključivo za povezivanje katalizatora i supstrata, znanstvenici ih žele iskoristiti i za :

- 1) stvaranje inkapsuliranog katalizatora
- 2) stvaranje supramolekulskih bidentatnih liganada procesom samoudruženja

#### 2.3.1. Priprema okosnice katalizatora pomoću supramolekulskih interakcija

Posljednjih godina razvijen je novi pristup na području katalize kompleksa metala i to uz pomoć supramolekulskih interakcija. Nekovalentne interakcije omogućuju stvaranje veza i to na vrlo učinkovit, reverzibilan i jednostavan način. Slijedom toga, znanstvenici su iskoristili te značajke te su primjenom reverzibilnih interakcija i zbližavanjem početnih molekulskih gradbenih blokova, iskoristili za stvaranje okosnice supramolekulskog katalizatora. Molekulski gradbeni blokovi (molekule koje imaju ulogu lego kockica) sadrže funkcionalne skupine koje su potrebne za postizanje željene katalitičke reakcije, ali i motive koji su potrebni za proces samostalnog sastavljanja supramolekulskog katalizatora i to uz pomoć nekovalentnih i metal-ligand interakcija. Osim toga, ovaj novi pristup je omogućio sintezu strukturno različitih liganada i to s neviđenom lakoćom u usporedbi sa primjenom kemije kovalentne veze.

Dizajn i sinteza kiralnih supramolekulskih katalizatora izgleda vrlo jednostavno sa ovim principom jer su kiralne komponentne početnih molekulskih gradbenih blokova jednostavno ukomponirane u supramolekulskom katalizatoru unutar postupka njegova samostalnog sastavljanja.

#### 2.3.2. Stvaranje inkapsuliranog katalizatora

Cilj znanstvenika je primjena novih supramolekulskih strategija na području katalize kompleksa metala radi inkapsulacije katalizatora, a glavna ideja je bila korištenje funkcionalnih skupina liganada koje će pomoći u procesu inkapsulacije.

Koristili su *tris*(metapiridil)fosfin (2) i cink(II)tetrafenilporfirin (1) (Slika 15.),<sup>36</sup> jer se motiv molekule piridin-cink(II)porfirin često koristio za stvaranje različitih supramolekulskih



kompleksa, a i zbog amin-cink(II)porfirin interakcije koja omogućuje stvaranje molekularne kapsule u koju se može smjestiti molekula, a samim time se omogućuje odvijanje procesa inkapsulacije.

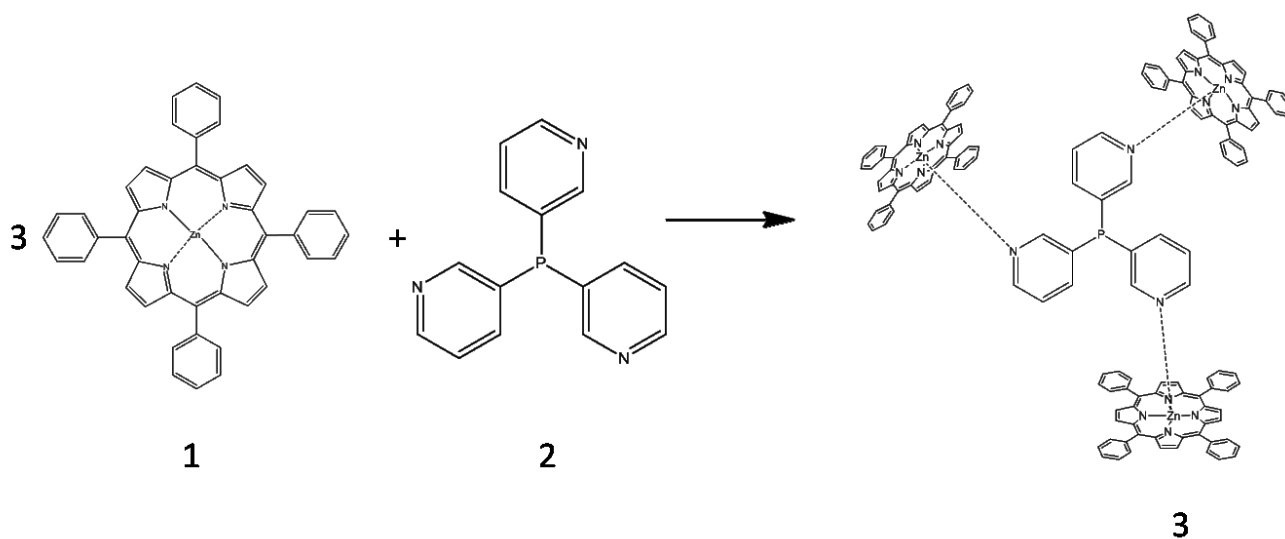
Očekivano je da korištenjem piridil-fosfinskih liganada, molekula koje mogu koordinirati prema cinkovom(II) porfirinu preko svojih dušikovih atoma i imaju donorske atome, kao što su fosfini koji koordiniraju prema katalitičkom aktivnom prijelaznom metalu, dovest će do razvoja nove strategije za inkapsulaciju katalizatora prijelaznog metala.

Određivanjem kristalne strukture, utvrđeno je da se tri porfirinske komponente molekule cink(II)*tetra*-fenilporfirin vežu na *tris*(*meta*-piridil)fosfin, što u konačnici rezultira potpunom inkapsulacijom liganda (Slika 15. i Slika 16.). Fosfinski centar, iako je u potpunosti okružen trima porfirinskim komponentama molekule cink(II)*tetra*-fenilporfirin, još uvijek je dostupan za koordinaciju prema prijelaznom metalu, a upravo će u prisutnosti (acetilacetonato)dikarbonilrodij(I), (Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>) kao metalnog prekursora, doći do formiranja fosfinskog koordiniranog metalnog kompleksa.

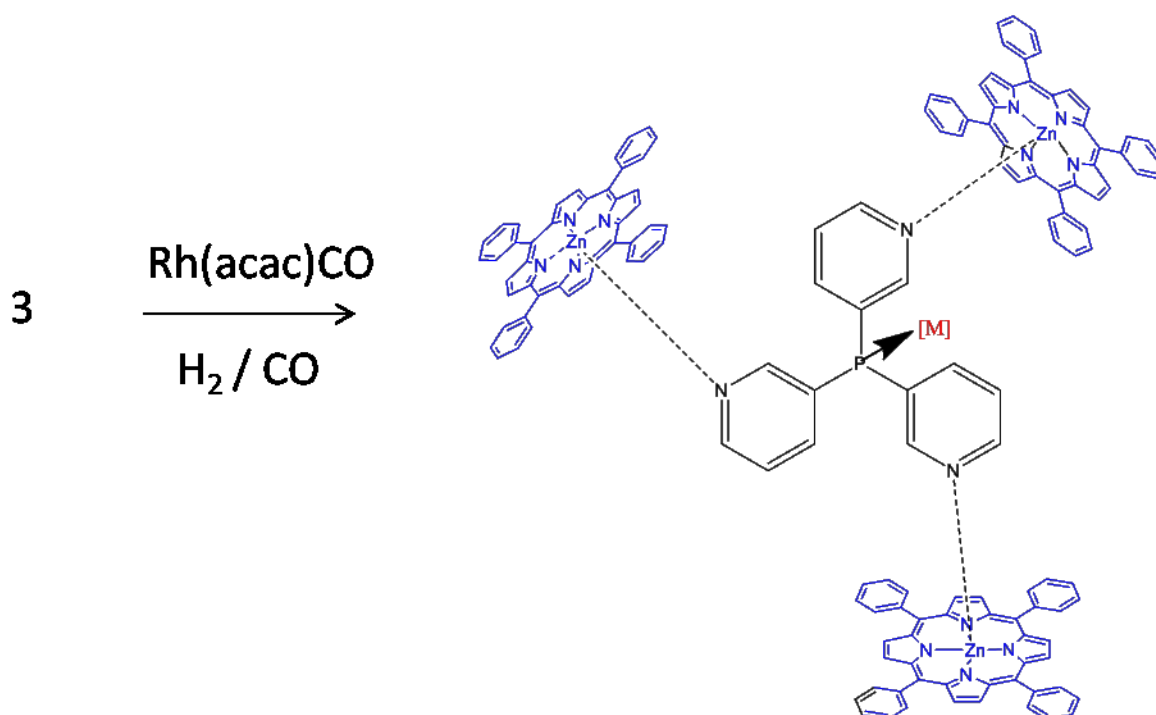
Fosfinski koordinirani metalni kompleks formirat će se kada je ligand inkapsuliran od strane cink(II)*tetra*-fenilporfirina, što upućuje da je koordinacija dušikovih atoma prema cink(II)*tetra*-fenilporfirinu dovoljno jaka da ne dođe do disocijacije fosfinskih liganada (to pokazuje da ova strategija zaista vodi k inkapsulaciji katalizatora), a takva supramolekularna struktura u konačnosti pronalazi primjenu u katalizi.

Inkapsulirani katalizator prijelaznog metala rodija pronalazi svoju primjenu u reakciji hidroformilacije 1-oktena te je pri sobnoj temperaturi katalizator bio deset puta aktivniji. Ono što je zanimljivo za ovu reakciju jest to da se opaža potpuno drugačija raspodjela produkata. Inkapsulirani rodij katalizator imao je veću sklonost prema razgranatim aldehidima, dok se često dobivaju linearni aldehidi kao glavni produkti (taj efekt se dijelom prepisuje geometriji oko metalnog kompleksa: fosfini koji koordiniraju rodij kompleks su aktivne vrste).

Može se zaključiti da supramolekulski katalizator koji je dobiven od *tris*(*meta*-piridil)fosfina i cink(II)*tetra*-fenilporfirina bio je aktivniji te je veća sklonost prema razgranatim aldehidima opažena, a to se u konačnosti pripisuje inkapsuliranom sutavu.



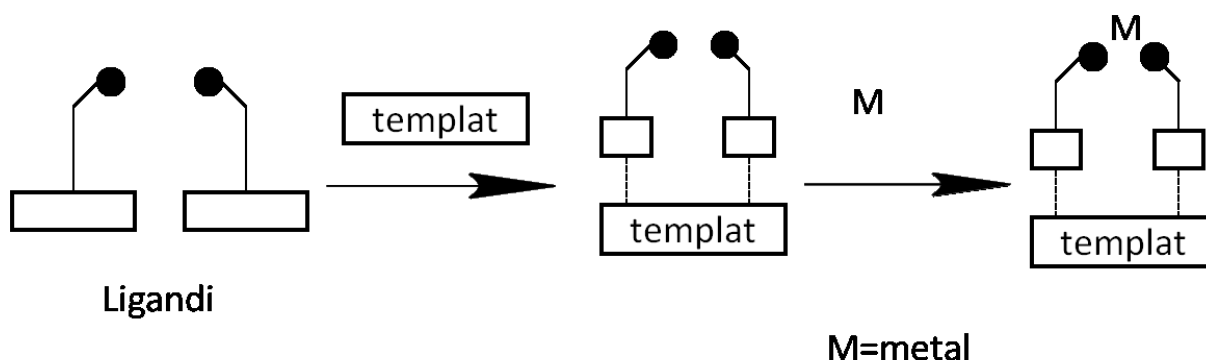
Slika 15. Tri porfirinske komponente molekule cink(II)tetrafenilporfirin (1) vežu se na *tris(meta-piridil)fosfin* (2) što u konačnici rezultira potpunom inkapsulacijom liganda.



Slika 16. Struktura inkapsuliranog katalizatora koji se sastoji od cink(II)*tetra*-fenilporfirina (plave boje), *tris(meta-piridil)fosfina* (crne boje) i  $\text{M}=[\text{HRh}(\text{CO})_3]$  (crvene boje).

### 2.3.3. Novi pristup dobivanja supramolekulskog bidentatnog liganda

Funkcionalne skupine molekula koriste se radi stvaranja supramolekulskih bidentatnih liganada, a glavna strategija za stvaranje supramolekulskog bidentatnog liganda procesom samoudruženja je korištenje predloška (eng.template) koji sadrži vezna mjesta za selektivno povezivanje dva (ista ili različita) liganda ( Slika 17.).



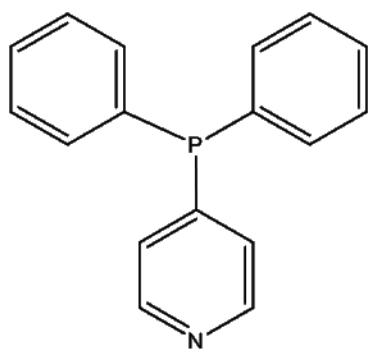
Slika 17. Supramolekulska strategija za stvaranje bidentatnog liganda procesom samoudruženja na način da se ligandi selektivno povezuju u veznim mjestima templata.

S obzirom na novu strategiju koja je prikazana na Slici 17., razvio se sustav koji se zasniva na piridil-cink(II)porfirin interakciji (ovaj motiv interakcije se koristio za inkapsulaciju katalizatora koja se odvija uz pomoć funkcionalnih skupina liganada).

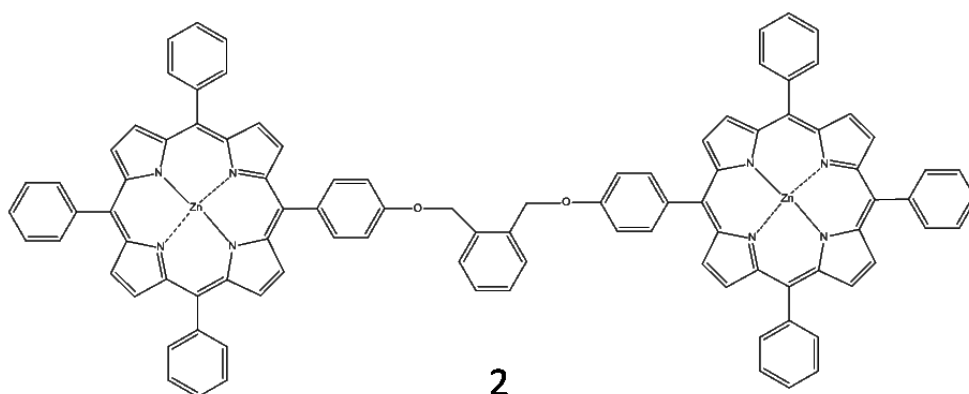
*Reek, van Leeuwen i suradnici* (2003.) primjenjuju novi pristup dobivanja supramolekulskih bidentatnih liganada, putem cinkovog porfirinskog templata i piridil-fosfinskih liganada,<sup>28</sup> s ciljem stvaranja supramolekulskog katalizatora u kojem se piridil-fosfinski ligandi samoudružuju/povezuju u veznim mjestima molekule templata. Supramolekulski bidentatni ligandi dobivaju se vezanjem dva piridila, koji sadrže fosforne ligande (1), na molekulu templata *bis*-cink(II)porfirin (2) (Slika 18).

Supramolekulski bidentatni fosforni ligand formira se selektivnom koordinacijom atoma donora dušika fosfornog liganda (1) prema cinkovim atomima porfirina, a određivanjem kristalne strukture utvrđeno je formiranje supramolekulskog kompleksa. Veća sklonost vezanja cink(II)porfirina za atome donora dušika, a ne za fosforne skupine je ključno te omogućuje stvaranje supramolekulskog katalizatora s dvije slobodne fosforne skupine koje se mogu koristiti u rodij katalitičkim reakcijama pretvorbe alkena u aldehyd.

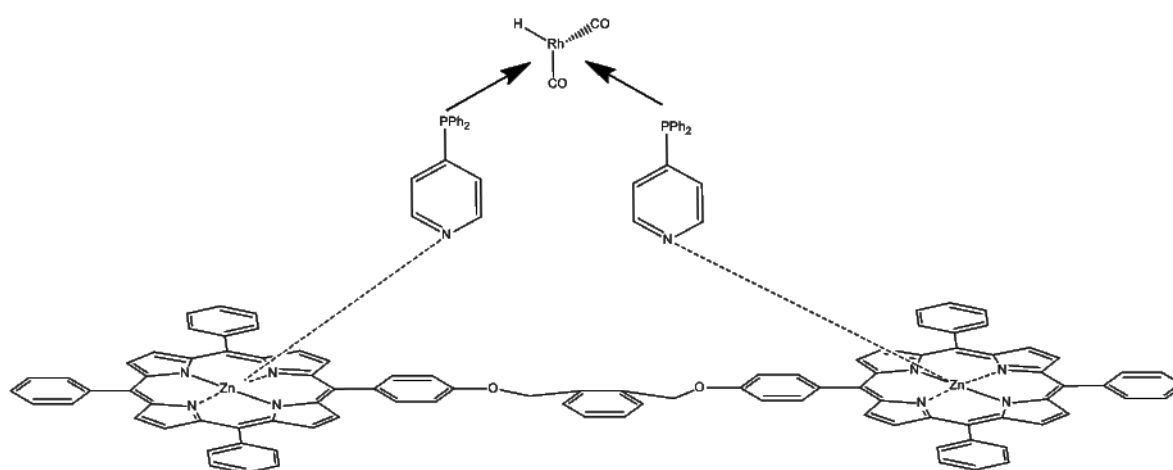
Supramolekulski rodij kompleks (Slika 18.) istraživani je u reakciji hidroformilacije 1-oktena, gdje je pokazao malo nižu aktivnost u usporedbi s kompleksom koji se temelji na monodentatnom ligandu, ali je zato pokazao mnogo veću selektivnost prema linearnim aldehydima, nego prema razgranatim aldehydima. Ti rezultati su pokazali da supramolekulski bisfosfatni ligandi, razvijeni od strane *Reek van Leeuwen i suradnika*, imaju katalitička svojstva koja su karakteristična za bidentatne ligande.



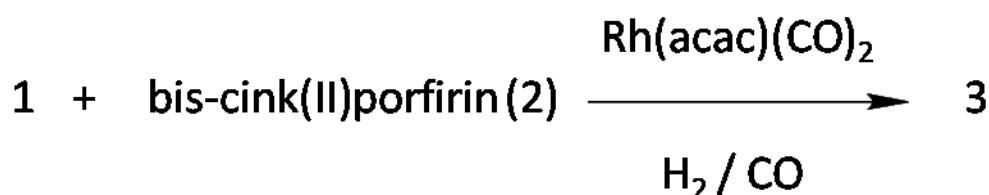
1



2



3



Slika 18. Supramolekulski katalizator prijelaznog metala rodija (3) dobiven vezanjem dva piridila, koji sadrže fosforne ligande (1), na molekulu templata *bis-cink(II)porfirin* (2).

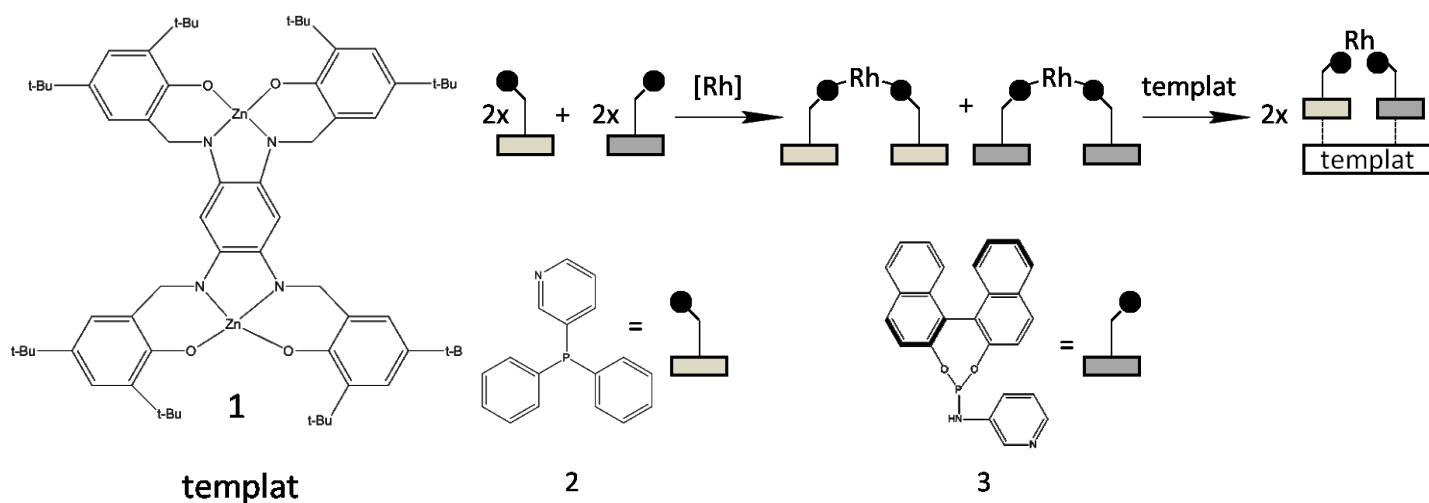
#### 2.3.4. Novi pristup dobivanja heterobidentatnog liganda

Supramolekulsku strategiju za stvaranje bidentatnog liganda procesom samoudruženja na način da se ligandi selektivno povezuju u veznim mjestima templata, znanstvenici su proširili i na područje heterobidentatnih liganada. Prvotno su očekivali da im je potreban templat koji sadrži dva različita vezna mjesta za selektivno povezivanje dva različita liganda. Međutim, istraživanjem su došli do zaključka da ipak moraju koristiti templat koji sadrži dva ista vezna mjesta za selektivno vezanje liganada te da su im potrebni molekularni gradivni blokovi dva različita liganda, što će u konačnosti dovesti do formiranja heterobidentatnog liganda.

Znanstvenici su primijenili novi pristup dobivanja heterobidentatnih liganada na način da su koristili templat *bis-cink(II)salena* (1), *meta*-piridildifenil fosfinski ligand (2) i ligand *N*-(dinaftoldioksafosfin-4-il)piridin-3-amin (3) (Slika 19.). Pomiješali su ih u omjeru 1:1:1 u prisutnosti metalnog prekursora prijelaznog metala rodija, a nakon toga su primijenili tehniku spektroskopije NMR kako bi ispitali interakcije liganada i templata i kako bi dobili uvid u afinitet vezanja. U spektru  $^{31}\text{P}$  NMR, znanstvenici su opazili dva skupa dvostrukih dubleta što je bilo u skladu sa formiranjem heterokompleksa, a dok s druge strane u nedostatku predložka, formiraju se samo homokompleksi. Razlog tome je sterički efekt jer je kompleksu metala sa dva „poprilično“ velika liganda *N*-(dinaftoldioksafosfin-4-il)piridin-3-amin (3), potrebna puno veća energija za preorganizaciju piridil-fosfinskih liganda koji preko svojih dušikovih atoma koordiniraju prema cinkovom atomu *bis-cink(II)salena* (1) templata. Kao rezultat toga, dolazi do preuređenja homokompleksa u heterokompleks jer je heterokompleksima potrebna puno manja energija za preorganizaciju piridil-fosfinskih liganada.

Upravo će se supramolekulski heterobidentatni ligand formirati selektivnom koordinacijom atoma donora dušika *meta*-piridildifenil fosfinski liganda (2) i liganda *N*-(dinaftoldioksafosfin-4-il)piridin-3-amin prema cinkovim atomima templa *bis*-cink(II)salena (3), a određivanjem kristalne strukture utvrđeno je formiranje supramolekulskog kompleksa. Slijedom toga, dolazi do stvaranja supramolekulskog katalizatora s dvije slobodne fosforne skupine koji se može koristiti u rodij katalitičkim reakcijama pretvorbe alkena u aldehyd.

Supramolekulski rodij kompleks (Slika 19.) istraživani je u reakciji hidroformilacije stirena gdje je pokazao je izvanrednu aktivnost i regioselektivnost (> 72%) u usporedbi sa homobidentatnim ligandima.



Slika 19. Selektivno formiranje heterobidentatnih liganada na predlošku koji sadrži ista vezna mjesta za selektivno vezanje liganada (templat *bis*-cink(II)salena (1), *meta*-piridildifenil fosfinski ligand (2) i ligand *N*-(dinaftoldioksafosfin-4-il)piridin-3-amin (3)).

## § 3. ZAKLJUČAK

Supramolekularna kemija multidisciplinirano je područje koje se vrlo brzo razvilo unazad par godina. Inspiraciju pronalazi u biološkim sustavima, a principi na kojima se temelji supramolekularna kemija iznimno su bitni za dizajn i razumijevanje supramolekulskih katalizatora i katalize. Prvi supramolekularni katalitički primjeri pojavili su se u domaćin-gost kemiji od strane *Breslowa i suradnika* koji su koristili modificirani ciklodekstrin za oponašanje enzima ribonukleaze A. Zaključili su da ciklodekstrin i njegovi derivati imaju mnogobrojne prednosti kao supramolekulski katalizatori zbog njegove centralne šupljine i mogućnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa s različitim molekulama gosta. Slijedom toga, kombinacija ciklodekstrinske šupljine i katalitičkog centra predstavlja najstarije primjere pripremljenih supramolekulskih katalizatora koji se koriste kao organski i organometalni katalizatori u reakcijama kao što su hidroliza estera, aldolna kondenzacija, reakcije oksidacije i sl., u kojima su pokazali izrazito visoku selektivnost i katalitičku učinkovitost.

Posebno područje supramolekulske katalize su katalitičke reakcije s kompleksima metala kao supramolekulski katalizatori, gdje je izbor pravog liganda koji stvara mikrokruženje u katalitičkom aktivnom metalnom centru ključan. Slijedom toga, značajan broj katalitičkih reakcija zahtijeva bidentatne ligande za postizanje visokih selektivnosti, ali poseban izazov je broj sintetskih koraka potrebnih za sintezu bidentatnih liganada. Tako su *Breit i suradnici* koristili samoudruženje 2-piridon / 2-hidroksipiridin tautomera monodentatnih fosfinskih liganada pomoću vodikovih veza kako bi pripravili supramolekulske bidentatne ligande. Postupak je iskorišten za pripremu supramolekulskog katalizatora prijelaznog metala rodija za reakciju hidroformilacije niza funkcionaliziranih terminalnih alkena te je zabilježena izrazito visoka aktivnost i regioselektivnost u korist linearnih aldehida. Daljnim istraživanjem, *Breit i suradnici* htjeli su otići korak dalje i pripraviti heterodimerne bidentatne ligande, ali se nisu mogli osloniti na osnovni princip samoudruženja piridina putem vodikovih veza jer bi došlo do nastanka smjese homodimernog i heterodimernog bidentatnog liganda. Zaključili su da su im potrebni ligandi s komplementarnim veznim mjestima koji se samoudružuju putem vodikovih veza. Tako su se dosjetili da bi mogli primijeniti *Watson Crickovo* sparivanje baznih parova adenina i timina koji bi im poslužili kao osnovni princip za samostavljanje heterodimernih bidentatnih liganada putem vodikovih veza. Slijedom toga, *Breit i suradnici* koristili su fosfinske ligande aminopiridina i izokinolina, a nakon njihova miješanja u

prisutnosti Pt(II) soli, formiran je isključivo kompleks metala heterodimernog bidentatnog liganda. Postupak je iskorišten za pripremu supramolekulskog katalizatora prijelaznog metala rodija te je pokazao izvanrednu aktivnost i regioselektivnost za reakciju hidroformilacije 1-oktena, a tako dobra aktivnost i regioselektivnost pripisuje se samoudruženju heterodimernih bidentatnih liganada.

Brzim razvojem supramolekularne kemije, znanstvenici na području katalize kompleksa metala, istražuju i razvijaju nove supramolekulske strategije s ciljem stvaranja inkapsuliranog katalizatora i radi dobivanja supramolekulskih bidentatnih liganada. Tako su znanstvenici iskoristili funkcionalne skupine piridil-fosfinskih liganada, molekule koje mogu koordinirati prema cinkovom(II) porfirinu preko svojih dušikovih atoma i imaju donorske atome, kao što su fosfini koji koordiniraju prema katalitičkom aktivnom prijelaznom metalu, dovest će do razvoja nove strategije za inkapsulaciju katalizatora prijelaznog metala. Upravo inkapsulirani katalizator prijelaznog metala rodija, pronalazi primjenu u reakciji hidroformilacije 1-oktena te je pri sobnoj temperaturi bio deset puta aktivniji i veća sklonost prema razgranatim aldehydima je opažena, a to se u konačnici pripisuje inkapsuliranom sustavu. Isto tako, funkcionalne skupine liganada koriste se i radi stvaranja supramolekulskih bidentatnih liganada, a glavna strategija je korištenje predloška (eng. *templat*) koji sadrži vezna mjesta za selektivno povezivanje dva (ista ili različita) liganda. Tako su *Reek van Leeuwen i suradnici* putem cinkovog porfirinskog templa i piridil-fosfinskih liganada pripravili supramolekulski katalizator prijelaznog metala rodija na način da se piridil-fosfinski ligandi samoudružuju/povezuju u veznim mjestima templa. Pripravljen supramolekulski rodij kompleks istraživan je u reakciji hidroformilacije 1-oktena gdje je pokazao malo nižu aktivnost, ali je zato pokazao mnogo veću selektivnost prema linearnim aldehydima jer supramolekulski bisfosfatni ligandi razvijeni od strane *Reek van Leeuwen i suradnika*, imaju katalitička svojstva koja su karakteristična za bidentatne ligande. Supramolekulsku strategiju za stvaranje bidentatnog liganda procesom samoudruženja u veznim mjestima templa, znanstvenici su proširili i na područje heterobidentatnih liganada. Supramolekulski heterobidentatni ligand formirali su selektivnom koordinacijom atoma donora dušika piridil-fosfinskih liganada prema cinkovim atomima templa *bis-cink(II)salena*, a slijedom toga dolazi do stvaranja supramolekulskog katalizatora s dvije slobodne fosforne skupine koji se može koristiti u reakcijama pretvorbe alkena u aldehyd.





## § 4. LITERATURNI IZVORI

1. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1995, str. 464-467.
2. D. Grdenić, *Povijest kemije*, Školska knjiga, Zagreb, 2001, str. 364-367.
3. <http://www.chemguide.co.uk/physical/catalysis/introduction.html> (datum pristupa 22. lipnja 2020.)
4. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, peto izdanje, W. H. Freeman, New York, 2008., str. 183-234.
5. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry 2nd edition*, John Wiley & Sons Inc., 2009., str. 2-41., 255-257., 327-336., 386-398., 406-410., 578-586.
6. M. Zelić, *Supramolekulska kemija i mehanokemijska sinteza*, Kemijski-seminar, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str. 3-4.
7. M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferrana, P. W. van Leeuwen, *Supramolecular catalysis*, Chem. Soc. Rev., 2014, str. 1660-1733.
8. J. K. M. Sanders, *Supramolecular catalysis in transition*, Chem.- Eur. J., 1998, str. 1378-1383.
9. J. K. M. Sanders, *Supramolecular catalysis in transition*, Chem.- Eur. J., 1998, str. 1388-1393.
10. Piet W. N. M. van Leeuwen, *Supramolecular catalysis*, Wiley-VCH; 1st Edition., 2008, str. 199.
11. J. A. Kirby, *Enzyme mechanisms, models, and mimics*, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, str. 707-724.
12. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Inc., 2007, str. 1-26, 29, 90-95, 172-183, 185-194, 209-220.
13. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry 2nd edition*, John Wiley & Sons Inc., 2009., str. 27-37.
14. R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 1075-1077.
15. R. Custelcean, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3675-3685.
16. R. Breslow, J. B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3227-3229.

17. R. Breslow, J. Desper, Y. Huang, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 2541–2544.
18. C. Rousseau, B. Christensen, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.* **8** (2005) 2734–2739.
19. L. G. Marinescu, M. Bols, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45** (2006) 4590–4593.
20. G. C. Dol, P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Eur. J. Org. Chem.*, (1998) 359–364.
21. J. N. H. Reek, A. H. Priem, H. Engelkamp, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 9956–9964.
22. C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.* **103** (2003) 3071–3100.
23. O. Lavastre, F. Bonnette, L. Gallard, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **8** (2004) 311–318.
24. K. Ding, Y. Yuan, J. Long, *Chem.-Eur. J.* **10** (2004) 2872–2884.
25. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, New York, 2000.
26. B. Breit, W. Seiche, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6608–6609.
27. P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **10** (1977) 186–192.
28. P. T. Chou, C. Y. Wie, F. T. Hung, *J. Phys. Chem. B.* **101** (1997) 9119–9126.
29. M. Meuwly, A. Mueller, S. Leutwyler, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **5** (2003) 2663–2672.
30. B. Breit, W. Seiche, *Pure Appl. Chem.* **78** (2006) 249–256.
31. W. Seiche, A. Schuschkowski, B. Breit, *Adv. Synth. Catal.* **11-13** (2005) 1488–1494.
32. B. Breit, W. Seiche, *Self-assembly of bidentate ligands for combinatorial homogeneous catalysis based on an A-T base pair model*, *Pure Appl. Chem.*, 2006, str. 249–256.
33. B. Breit, W. Seiche, *Self-assembly of bidentate ligands for combinatorial homogeneous catalysis based on an A-T base pair model*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, str. 1640–1643.
34. B. Breit, W. Seiche, *Hydrogen bonding as a construction element for bidentate donor ligands in homogeneous catalysis: Regioselective hydroformylation of terminal alkenes*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, str. 6608–6609.
35. B. Breit, W. Seiche, *Selbstorganisation zweizähliger Liganden für die kombinatorische homogene Katalyse auf der Basis eines AT-Basenpaar-modells*, *Angew. Chem.*, 2005, str. 1666–1669.
36. V. F. Slagt, J. C. P. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 1526–1536.
37. V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Soc* **133** (2003) 2474–2475.

