



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Aleks Logožar

Student 1. godine Poslijediplomskog sveučilišnog studija Kemija – smjer Organska kemija

Selektivnost u kemijskim reakcijama koje se odvijaju u micelarnim sustavima

Kemijski seminar I

Seminar izrađen prema radu:

S. Mattiello, E. Ghiglietti, A. Zucchi, L. Beverina,
Curr. Opin. Colloid Interface Sci. **64** (2023) 101681.

Zagreb, 2025.

Sadržaj

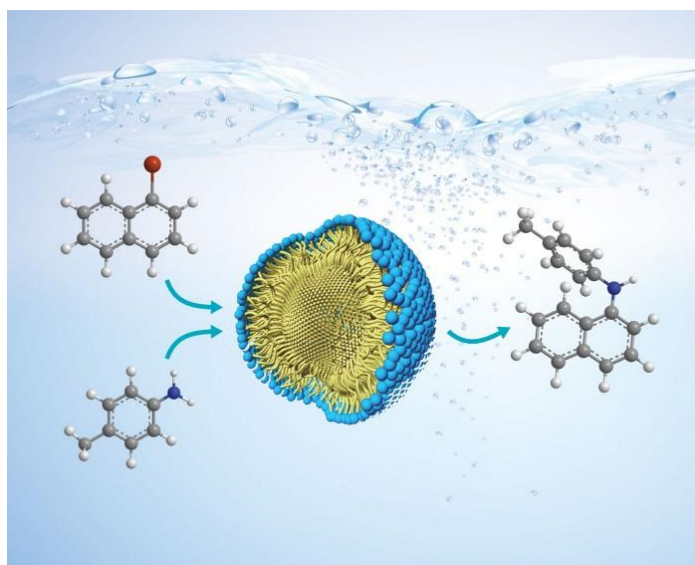
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Voda kao medij za kemijske reakcije.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. „Micelarni“ sustavi u vodenom mediju.....	3
2.1.1. Supramolekulske organizacije surfaktanata	3
2.1.2. Micelarni sustavi kao nanoreaktori za kemijske reakcije	4
2.1.3. Komercijalno dostupni surfaktanti.....	8
2.2. Kontrola kemijskih reakcija u micelarnim sustavima.....	10
2.2.1. Selektivnost na granici faza	10
2.2.2. Interakcije surfaktanta i supstrata – kemoselektivnost inducirana surfaktantom.....	15
2.2.3. Selektivnost postignuta kompartmentalizacijom kemijskih vrsta	20
2.2.4. Stereoselektivnost u micelarnom mediju	24
§ 3. ZAKLJUČAK	27
3.1. Kratak pregled	27
3.2. Budući razvoj.....	28
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	29

§ 1. UVOD

1.1. Voda kao medij za kemijske reakcije

Voda se smatra najsigurnijim i ekološki najodrživijim otapalom. Dostupna je u velikim količinama, iznimno jeftina, nije otrovna niti zapaljiva, može se pročistiti, te skladištiti bez „roka trajanja“. Karakterizira ju visoka dielektrična konstanta, visok toplinski kapacitet i velika energija isparavanja. Iz navedenog bi se moglo pretpostaviti i da je voda često otapalo u području organske sinteze, posebice u industrijskoj organskoj sintezi raznih lijekova, prirodnih spojeva, organskih poluvodiča i sličnih spojeva, koja uvelike teži održivosti, sigurnosti i jeftinijoj cijeni svake komponente procesa. Navedeno, doduše, nije čest slučaj.¹⁻⁴

Većina organskih spojeva su hidrofobnog karaktera. Njihova mala do zanemariva topljivost u vodenom mediju uvelike ograničava upotrebu vode kao klasičnog otapala za kemijsku reakciju (pod time se podrazumijeva da su komponente kemijske reakcije u potpunosti solvativirane u vodi). Dodatak surfaktanata, odnosno amfifilnih molekula, u vodeni medij omogućuje nastanak supramolekulskih agregata koji sadrže hidrofobna područja, poput micela, omogućujući topljivost hidrofobnih komponenata kemijske reakcije u vodenom mediju (slika 1).



Slika 1. Shematska ilustracija micela kao lipofilnog nanoreaktora za sintezu u vodenom mediju. Preuzeto iz ref. 5.

Provođenje kemijske reakcije uz upotrebu micela nije samo omogućilo zamjenu organskog otapala vodenim medijem u svrhu manjeg utjecaja na okoliš, već je i u pojedinim slučajevima poboljšalo prinos u odnosu na reakciju provedenu u organskom otapalu. Također, ovakvi višefazni sustavi posjeduju karakteristike koje direktno utječu na kemijsku reakciju koja se u njima odvija. Polarnost vodenog medija omogućuje topljivost nabijenih i hidrofilnih vrsta, hidrofobna unutrašnjost micela osigurava topljivost hidrofobnih organskih molekula, dok struktura i karakteristike regije na površini micela mogu utjecati na ishod kemijske reakcije putem različitih efekata. Utjecaj takvih efekata može se upotrijebiti u svrhu kontrole kemijske reakcije od interesa, te omogućiti (regio)selektivnost procesa kakvu nije moguće postići prilikom sinteze u izotropnom organskom otapalu koje solvatira sve komponente sustava.¹⁻⁴

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. „Micelarni“ sustavi u vodenom mediju

2.1.1. Supramolekulske organizacije surfaktanata

Surfaktanti su amfifilne molekule koje se sastoje od dvije temeljne domene, hidrofilne i hidrofobne regije. Osim dvije osnovne regije u svojoj strukturi, surfaktanti mogu posjedovati i dodatne regije ili funkcijske skupine sa posebnim ulogama. Dodatni strukturni motivi najčešće se nalaze, odnosno imaju ulogu poveznice između hidrofilnih i hidrofobnih dijelova amfifila (poput aromatskih sustava s ulogom ostvarivanja π -interakcija ili polarnih aprotičnih strukturnih motiva koje oponašaju polarno aprotično otapalo). Ukoliko se dodatne funkcijske skupine nalaze na hidrofobnom ili hidrofilnom području, tada one osiguravaju funkcionalnost amfifila u toj fazi (poput funkcijske skupine na hidrofobnom kraju molekule koja osigurava katalitičku aktivnost unutar hidrofobne regije supramolekulskog agregata).

Velika većina amfifila u vodenom mediju agregira iznad kritične agregacijske koncentracije (CAC), tvoreći supramolekulske arhitekture. Najčešći i najviše proučavani supramolekulski agregat jest micela. Osim micle postoje i druge supramolekulske arhitekture, poput dvosloja, vezikula, tubula, toroida i tako dalje. Odnos volumena hidrofilne i hidrofobne regije, te prisustvo pojedinih građevnih blokova u strukturi amfifila određuje nastanak pojedine supramolekulske organizacije (slika 2).

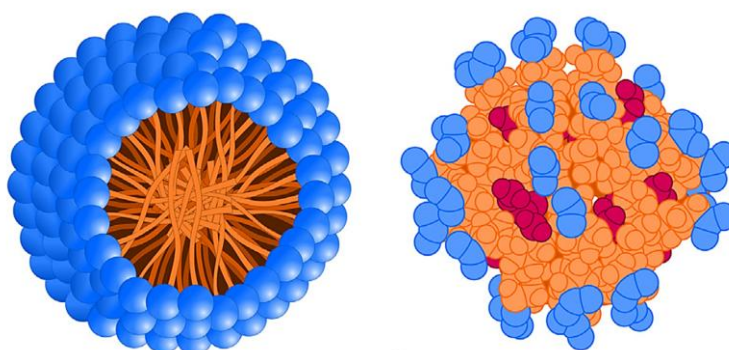
Struktura amfifila					
$p = \frac{v}{a_o \cdot l_c}$	$< \frac{1}{3}$	$\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1$	1	
Agregat	Micela	Izdužena micela	Vezikula	Tubularna struktura	Lamelarna struktura
Model Supramolekulskog agregata					

Slika 2. Struktura amfifila određuje supramolekulsku arhitekturu koja se javlja u vodenom mediju iznad kritične agregacijske koncentracije. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 2.

U jednostavnom agregacijskom modelu, koji ne razmatra utjecaj posebnih građevnih blokova u strukturi amfifila, može se procijeniti supramolekulska organizacija putem kritičnog parametra pakiranja (p). Navedeni parametar je definiran kao omjer efektivnog hidrofobnog volumena agregata (v), te produkta srednje površine hidrofobnog dijela (a_o) i efektivne duljine hidrofobnog lanca (l_c), slika 2. Ukoliko je p vrijednost manja od $1/3$, predviđen je nastanak micela, a ukoliko je parametar p blizak vrijednosti 1 preferirani su lamelarni sustavi, poput dvosloja. S porastom vrijednosti parametra p od $1/3$ prema 1, model predviđa je nastanak izduženih micela, pa vezikula i na kraju tubularnih struktura. Upravo u navedenom području od posebnog su značaja dodatni građevni blokovi u strukturi amfifila, koji tada stabiliziraju jednu od navedenih struktura. Na strukturu amfifilnog agregata utječe i koncentracija, temperatura, te ionska jakost vodenog medija.^{1,2,4}

2.1.2. Micelarni sustavi kao nanoreaktori za kemijske reakcije

Micele su sferični agregati molekula surfaktanta koji nastaju u vodenom mediju iznad kritične agregacijske koncentracije. Sastoje se od unutrašnjeg hidrofobnog dijela u kojem su koncentrirani lipofilni ogranci amfifila, vanjske hidrofilne regije koja interagira s vodenom medijem, te međufaze koja posjeduje mješoviti karakter (hidrofobnija od vanjskog dijela, ali hidrofilnija od unutrašnjosti). Svojstva i izraženost međufaze u strukturi micelle ovise o karakteristikama amififila koji ju gradi. Micele se uobičajeno prikazuju kao visoko uređeni sustavi polarnih „glava“ i nepolarnih repova, ali u pravilu one ne posjeduju tako visok stupanj uređenosti (slika 3).



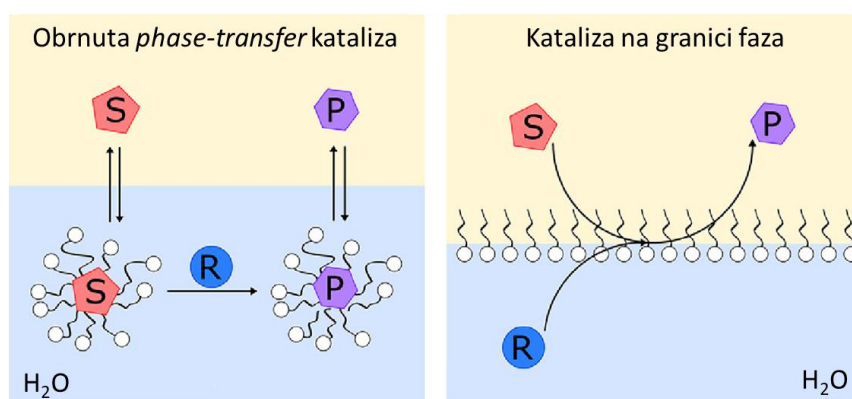
Slika 3. Najčešći prikaz micela (pre)visokog stupnja uređenosti (lijevo) i realističniji prikaz micelnog agregata (desno). Hidrofilne skupine (plavo) okrenute su vodenom mediju, dok se izrazito lipofilni dijelovi (crveno) koncentriraju u središtu micela. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 6.

Micele se veličinom nalaze na nanometarskoj skali, od nekoliko nanometara u promjeru, pa do nekoliko stotina nanometra u velikim agregatima. Veličina micela prvenstveno je određena strukturom amfifila koji ju tvori, a utjecaj ima i koncentracija amfifila, ionska jakost vodenog medija, te temperatura. Micele malog promjera imaju vrlo mali volumen hidrofobne unutrašnjosti i samim time mali prostor iz perspektive reaktora za kemijsku reakciju u vodenom mediju. Micele velikog promjera (> 100 nm), pak imaju sklonost ka izdvajanju iz vodene faze i agregiranju, prilikom čega dolazi do formiranja organske faze i usporavanja željene kemijske reakcije. Micele promjera oko 50 – 60 nm najčešće se koriste kao sustavi za provođenje kemijske reakcije s hidrofobnim supstratom u vodenom mediju.

Ubrzanje kemijske reakcije koja se odvija posredovanjem micela u usporedbi sa reakcijom bez prisustva amfifilnih molekula uobičajeno se pojašnjava hidrofobnim efektom. Do ubrzanja kemijske reakcije dolazi uslijed lokalno povećane koncentracije lipofilnih sudionika kemijske reakcije unutar hidrofobne regije micela. Nedavno računalno istraživanje upućuje da hidrofobni reaktanti imaju tendenciju se lokalizirati u području međufaze između hidrofobne i hidrofilne regije micela. Pošto je međufaza volumno značajno manja od unutrašnjosti micela, lokalizacija reaktanata je time još efikasnija, a samim time i brzina promatrane reakcije.⁷ Jednostavan model micela u svrhu tumačenja reakcije koja se u istoj i odvija, vrijedi u slučaju kada je koncentracija supstrata i reagenasa u miceli ispod maksimalne koncentracije aditiva (MAC). Maksimalna koncentracija aditiva (engl. maximal additive concentration) je najveća koncentracija spojeva (reaktanata, reagensa,...) koje micela može prihvatiti, a da cjelokupni sustav i dalje bude otopina, to jest da ne dođe do odvajanja faza. Maksimalna koncentracija aditiva ovisi o surfaktantu koji gradi micela, ali je u tim reakcijama surfaktant uvijek u velikom suvišku. Potreban veliki suvišak surfaktanta, zajedno sa činjenicom da vodeni medij može prihvatiti relativno malu količinu surfaktanata prije izdvajanja organske faze, upućuje da se reakcije, kako bi se tumačile putem jednostavnog micelnog modela, moraju provoditi pri vrlo velikom razrjeđenju. Riječ je o koncentracijama sudionika reakcije ispod $0,0001 \text{ mol dm}^{-3}$. Začetci proučavanja micelnih sustava temeljili su se na reakcijama pri visokom razrjeđenju. Visoko razrjeđenje reakcijske smjese donosi mnoge poteškoće prilikom provedbe reakcije: veliki volumeni reakcijske smjese, poteškoće u izolaciji (iznimno veliki volumeni prilikom npr. ekstrakcije, a mala količina željenog spoja), puno vodenog otpada, i slične.

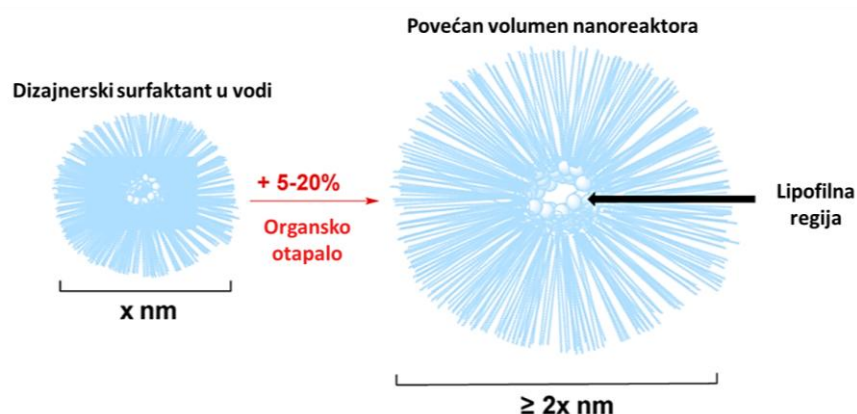
U novije vrijeme reakcije s dodatkom surfaktanata se provode u koncentriranim sustavima, reda veličine koncentracije reaktanata $0,5$ do $1,0 \text{ mol dm}^{-3}$. Koncentracija reaktanata je u ovim

uvjetima nekoliko redova veličine iznad maksimalne koncentracije aditiva, te su sudionici reakcije ponekad prisutni u suvišku u odnosu na sam surfaktant. Količina surfaktanta u takvim se reakcijama obično kreće od 1 do 2 % po masi otapala, to jest vode. Pritom dolazi do nastanka složenih višefaznih sustava i racionaliziranje ubrzanja kemijske reakcije putem jednostavnog micelnog modela nije dostatno. U ovakvim sustavima surfaktant istovremeno ima više uloga. Surfaktant, uz stvaranje koloidnih micela, sada stabilizira i granice faza između sitnih kapljica ili čestica organskih komponenata u vodenom mediju. Koncept jednostavne micelarne „katalize“ i dalje se odvija, ali dolazi i do kompeticijskih katalitičkih efekata poput katalize između više faza, te *phase-transfer* i obrnute *phase-transfer* katalize (reakcija se odvija u vodi, umjesto u organskom mediju kao što je riječ u uobičajenoj *phase-transfer* katalizi), slika 4. Navedeni procesi su međusobno povezani i kompetitivni, te u reakcijskim izvedbama iznad maksimalne koncentracije aditiva imaju zajedničku „katalitičku“ ulogu. No, potrebno je naglasiti kako je efekt ubrzanja kemijske reakcije u micelnim sustavima različit od *phase-transfer* katalize. Glavne karakteristike micela su velik omjer površine i volumena micelnog sustava i vrlo visoka lokalizirana koncentracija supstrata u hidrofbnom području navedene micle. Razmatrajući međusobnu povezanost ovih procesa, postaje jasno kako je struktura surfaktanta od presudne važnosti prilikom ovakvog tipa „katalize“. Surfaktant mora tvoriti micle željene strukture i svojstava, ali i vršiti efikasan transfer mase između faza u ovakvom sustavu.^{1,3,4,7}



Slika 4. Prilikom provođenja reakcije iznad MAC vrijednosti micela, javljaju se procesi obrnute *phase-transfer* katalize (desno), *phase-transfer* katalize (reakcija je u hidrofbnom mediju), te katalize na granici faza (lijevo). Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 8.

Umjesto razmatranja prethodno opisanih višefaznih sustava, problemu malog kapaciteta micela za komponente kemijske reakcije može se doskočiti i dodatkom male količine organskog otapala u sustav. Organsko otapalo se dodaje u sustav u količini najčešće između 5 i 20 % volumena reakcijske smjese (slika 5). Izbor organskog otapala je pri tome iznimno važan, a najbolji rezultati se najčešće postižu dodatkom tetrahidrofurana, acetona, toluena ili PEGa-200 (polietilen-glikola, prosječne molekulske mase 200 Da), prilikom korištenja komercijalno dostupnog surfaktanta TPGS-750-M.^{1,9}

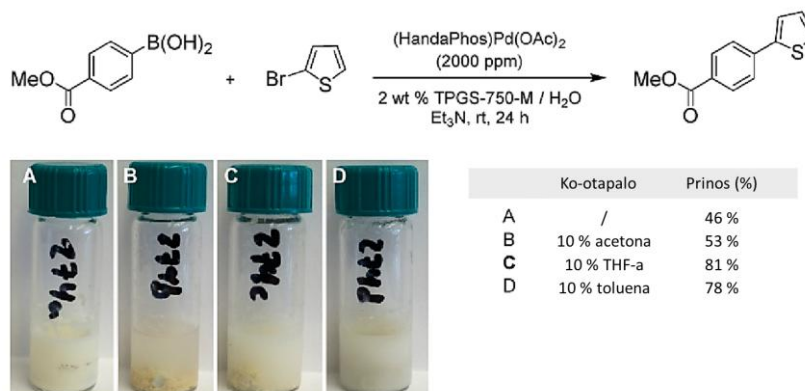


Slika 5. Dodatkom organskog ko-otapala moguće je povećati kapacitet micela kao nanoreaktora. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 9.

Dodatkom organskog ko-otapala moguće je značajno povećati prinos reakcije (slika 6). Povećanje prinosa reakcije najčešće se pripisuje efektu stabiliziranja reakcijske suspenzije. U idealiziranom slučaju izdvojena organska faza prije dodatka organskog ko-otapala (sastavljena od surfaktanta i organskih komponenata reakcije) dodatkom navedenog, prelazi u sustav povećanih micela, u kojima se tada u unutrašnjosti koncentrira i dodano organsko otapalo. Stabilizacija reakcijske smjese stvaranjem opisane emulzije od posebne je važnosti za primjenu na većoj skali. Reakcijska smjesa u obliku stabilne emulzije ne stvara probleme u izvedbi, poput mješljivosti, te olakšava obradu i izolaciju produkta.

„Katalitička“ uloga i procesi u micelarnim sustavima s dodanim organskim ko-otapalom se razlikuju od sustava koji sadrže samo surfaktant kao aditiv. Smatra se da povećanjem volumena micela opada „katalitička“ uloga micela (kao posljedica lokalizacije sudionika kemijske reakcije na vrlo malom prostoru), dok doprinos *phase-transfer* procesa u pogledu ubrzanja kemijske reakcije raste. Micelarni sustavi sa dodanim organskim ko-otapalom, iako veoma zanimljivi zbog potencijalne primjene u industriji, neće biti tema diskusije u narednim

poglavljima. Razlog tome je ponajviše spomenuti karakter takvih sustava u kojima *phase-transfer* procesi, koji se odvijaju posredstvom dodanog surfaktanta, imaju značajni doprinos.^{1,9}



Slika 6. Dodatkom organskog ko-otapala moguće je povećati prinos reakcije. Preuzeto i prilagođeno iz ref 9.

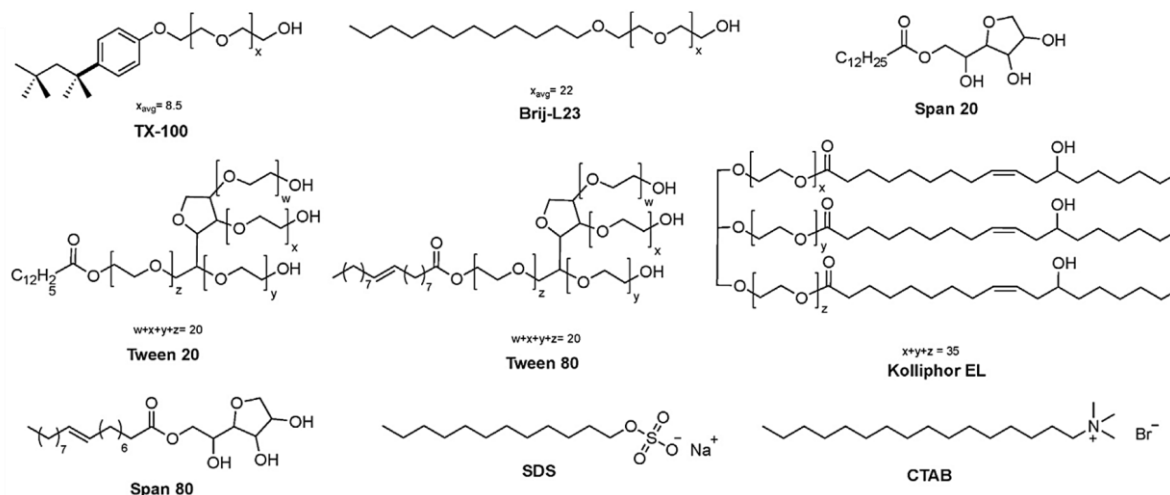
2.1.3. Komercijalno dostupni surfaktanti

Surfaktant ima središnju ulogu u reakcijama koje se izvode u micelama u vodenom mediju. Stoga, odabir prikladnog amfifila je ključan korak u dizajnu željenog kemijskog procesa. Surfaktanti se mogu podijeliti prema različitim kriterijima, poput posjedovanja naboja (neionski i ionski), razgranatosti strukture (linearni ili razgranati fragmenti), koeficijentu omjera hidrofilne i hidrofobne regije (*HLB*, engl. hydrophilic lipophilic balance), molekulskoj masi, posjedovanju funkcijskih skupina s posebnom ulogom (aktivni surfaktanti) i sličnim.

Klasifikacija surfaktanata na ionske i ne-ionske jedna je od osnovnih podjela. Karakteristike micela, naravno, ovise i o navedenom parametru. U začetima upotrebe micela za provođenje kemijskih reakcija fokus je bio na jednostavnim ionskim surfaktantima, poput SDS-a (natrijev dodecilsulfat). Razvojem micelarnih sustava za različite primjene u fokus su došli ne-ionski surfaktanti, te su oni i danas najzastupljeniji tip amfifila za tu primjenu.

Iz pogleda komercijalne primjene najčešće se spominje podjela na industrijske surfaktante i dizajnerske surfaktante. Pojam industrijski surfaktanti podrazumijeva amfifilne molekule razvijene u svrhu formulacija (stabilizatori u lipofilnim formulacijama lijekovima, kozmetike i sličnih), a koji se, načelno, mogu koristiti za pripravu micelarnih sustava i provođenje kemijskih reakcija (shema 1). Dizajnerski surfaktanti razvijeni su sa svrhom provođenja kemijskih reakcija u vodenom mediju, imajući u vidu primjenu na velikoj skali u industriji (shema 2). Dizajnerski surfaktanti se mogu i dalje klasificirati ukoliko isti posjeduju funkcijske skupine sa

specifičnom ulogom u „katalitičkom“ sustavu micela. Opisane funkcionalizirane molekule amfifila se tada nazivaju aktivnim surfaktantima. Primjeri aktivnih surfaktanata su S-PTh i PQS-Ir (shema 2), čija funkcionalizacija fotoaktivnim skupinama omogućuje njihovu fotokatalitičku ulogu. Fotoaktivne skupine se u spomenutim dvaju surfaktantima nalaze u hidrofobnoj regiji, te će se iste prilikom samoudruživanja micela nalaziti u unutrašnjosti micela, gdje se odvija i kemijska reakcija.

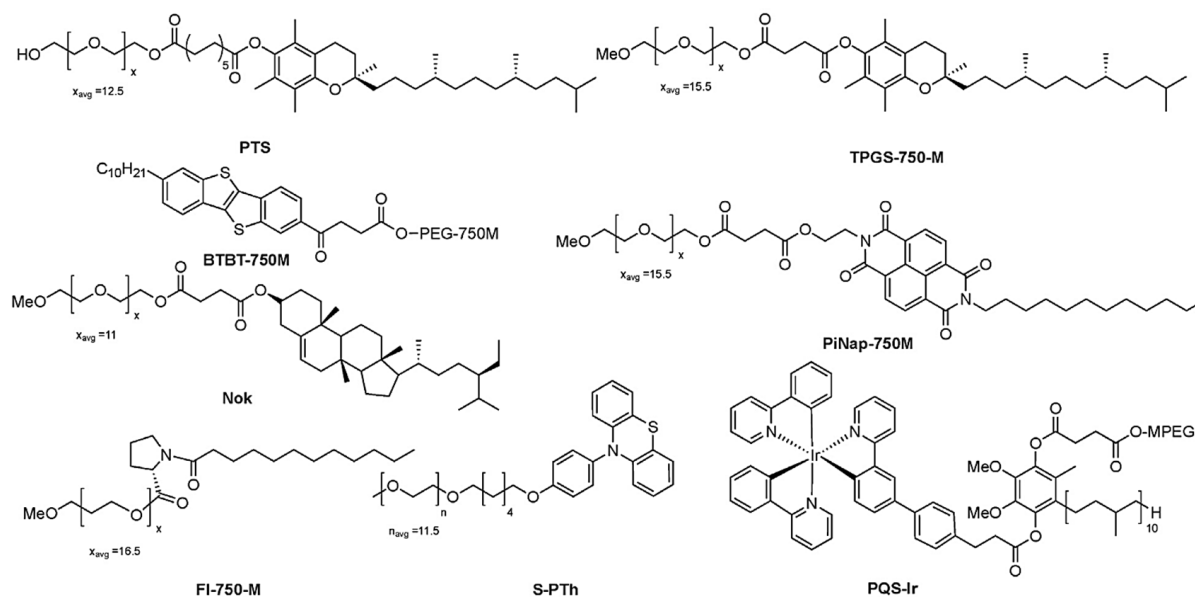


Shema 1. Industrijski surfaktanti razvijeni su u svrhu formulacija, ali su iskorišteni za pripravu micela u početcima istraživanja kemijskih reakcija u istima.

Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1.

Posljednja važna klasifikacija amfifila jest prema *HLB* parametru (balans između hidrofilne i lipofilne regije). Vrijednost *HLB* = 10 predstavlja amfifil kojemu su obje regije podjednako izražene. Ukoliko je vrijednost manja od deset (*HLB* < 10), amfifil ima izražen hidrofoban karakter, te je kao takav prikladan za emulzije vode u hidrofobnom mediju. Amfifili takvog karaktera mogu biti pogodni za formiranje inverznih micela. U inverznim micelama vodeni medij se nalazi u središtu micela, koja je okružena organskim otapalom. Jedna od primjena inverznih micela u sklopu organske sinteze postoji prilikom enzimске organske sinteze. Enzim se pritom stabilizira u micelama u vodenom mediju koji je nužan za aktivnost, dok su organske komponente otopljene u prikladnom organskom otapalu. U ovakvom reakcijskom postavu surfaktant ima ulogu *phase-transfer* katalizatora i stabilizatora između dviju faza.¹ Ukoliko je *HLB* vrijednost surfaktanta veća od 10 tada amfifil ima izražen hidrofilni karakter. U slučaju da je riječ u nabijenom amfifilu, *HLB* poprima vrijednosti i veće od 20. Surfaktanti hidrofilnog

karaktera pogodni su za emulzije hidrofobnih tvari u vodenom mediju, te time i za provođenje organskih reakcija u micelarnim vodenim sustavima.^{1,3,10}



Shema 2. Dizajnerski surfaktanti razvijeni su u svrhu optimalnih svojstava micela, odnosno nanoreaktora za organsku sintezu u vodenom mediju. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1.

2.2. Kontrola kemijskih reakcija u micelarnim sustavima

Tema slijedećih poglavlja su specifični efekti do kojih dolazi prilikom provedbe kemijske reakcije u micelama. Različiti efekti, koji su posljedica lokalizacije supstrata i komponenata reakcije u unutrašnjosti micele te interakcija sa surfaktantom, iskorišteni su u dizajnu specifičnih reakcijskih sustava. Opaženu selektivnost u izabranim kemijskim reakcijama u micelarnim sustavima nije bilo moguće postići sintezom u otopini, gdje se komponente reakcije izotropno solvativirane organskim otapalom.

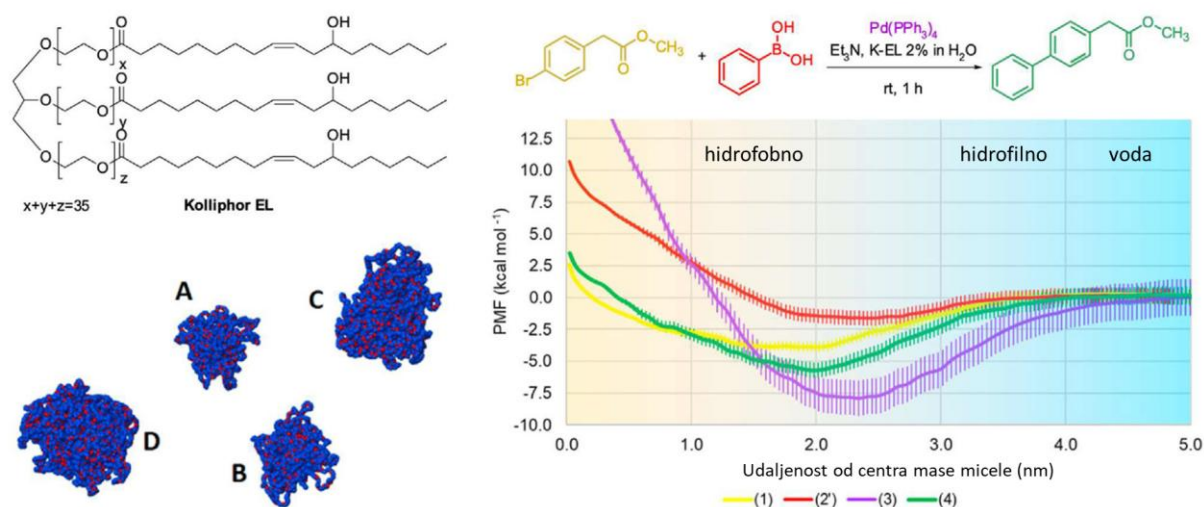
2.2.1. Selektivnost na granici faza

Struktura micelnog sustava od ključne je važnosti za razumijevanje kemijske reakcije koja se u njoj odvija. Micela se sastoji od hidrofobne unutrašnje regije, hidrofilne vanjske regije koja je dodatno hidratizirana molekulama vode iz okolnog medija, te međufaze.

U nedavnom računalnom radu proučavana je distribucija kemijskih vrsta u prototipnoj Suzuki-Miyaura reakciji unakrsnog povezivanja, provedenoj uz neionski Kolliphor-EL

surfaktant.⁷ Putem računalnog modela i simulacija molekulske dinamike, pokazana je lokalizacija kemijskih vrsta u međufazi micle (slika 7).

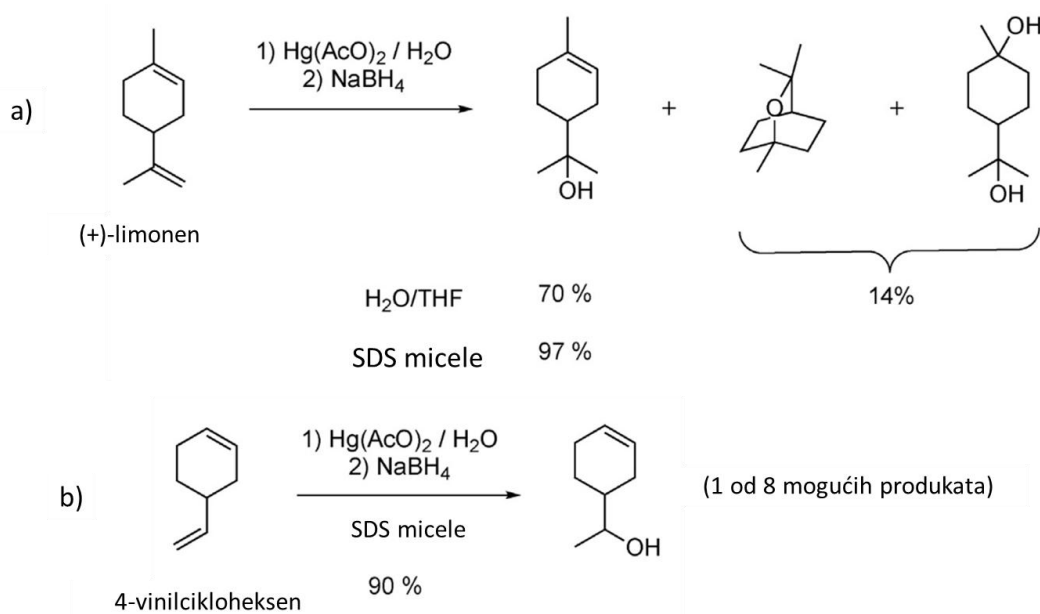
Međufaza u strukturi micle iskazala se kao najbitnija regija prilikom postizanja selektivnosti u kemijskim reakcijama koje se provode u micelarnim sustavima. Međufazni dipol koji se javlja na granici faza najčešći je uzrok selektivnosti u kemijskoj reakciji koja se provodi u micelarnom sustavu. Reakcije u kojima se koriste svojstva međusloja micelarnih sustava u pravilu se izvode pri visokom razrjeđenju, ispod maksimalne koncentracije aditiva, to jest reakcijskih komponenata.



Slika 7. Lokalizacija komponenata prototipne Suzuki-Miyaura reakcije u međufazi micle K-EL surfaktanta. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 7.

Selektivna adicija vode na nekonjugirane cikličke alkene, putem reakcijskog puta oksimerkuriranje-redukcija, jedan je od primjera selektivnosti postignute na granici faza micelarnog sustava.¹¹ Autori su koristili ionski SDS surfaktant, te su u početku optimizirali uvjete reakcije na modelnom alkenu. Cilj je bio optimizirati micelarni sustav kako bi dao usporedive rezultate s referentnom reakcijom u izotropnom mediju, smjesi tetrahidrofurana i vode. Postignute uvijete su potom primijenili na dva supstrata koji su po svojoj strukturi nekonjugirani ciklički dieni, (+)-limonen i 4-vinilcikloheksen. Prilikom adicije vode na (+)-limonen u smjesi THF/voda u 70 %-tnom iskorištenju nastajao je željeni produkt, uz dodatak dvaju sporednih spojeva. U slučaju 4-vinilcikloheksena u reakciji pak nastaje složena smjesa čak 8 spojeva, u kojoj je željeni produkt prisutan u iskorištenju od 20-25 % (shema 3). Upotrebom SDS micelarnog sustava pri $c(\text{SDS, reakcija}) = 2,5 \text{ CAC}$ autori su postigli jednostruku i selektivnu adiciju vode na egzocikličkoj vinilnoj skupini (+)-limonena i

4-vinilcikloheksena u visokom prinosu od 97 %, odnosno 90 %. Opažene rezultate protumačili su putem anizotropne orijentacije supstrata u međufazi micela. Ciklički dio, dobro solvativan alkilnim ograncima SDS-a, orijentira se prema unutrašnjosti micela, dok je egzociklička vinilna skupina okrenuta hidrofilnom dijelu micela. U sustavu oksimerkuriranja-redukcije reagensi se nalaze u vodenom mediju. Stoga je reakcija regioselektivno usmjerena na egzocikličku skupinu, dok ona endociklička ostaje zaštićena hidrofobnim džepom micela. Produkt reakcije ostaje u opisanoj orijentaciji u međufazi micela, dodatnom stabilizacijom putem vodikove veze koju ostvaruje s molekulama vode hidrofilnog dijela. Navedeno tumačenje rezultata sinteze u skladu je i sa opažanjem da u fleksibilnim, necikličkim dienima nema selektivnosti prema određenoj alkenskoj skupini. Mono-funkcionalizirani produkt također ne podliježe slijedećem stupnju reakcije, odnosno adiciji druge molekule vode. Navedena grupa autora pokušala je i proširiti sintetski opseg opažene reakcije na para-dialilbenzenske supstrate, ali bez uspjeha. Izostanak selektivnosti u aromatskih derivata pripisan je većoj topljivosti u hidratiziranom mediju naspram odgovarajućih cikličkih alifatskih analoga.¹¹

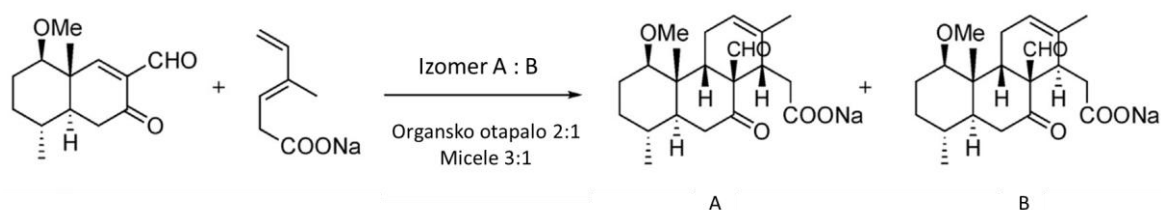


Shema 3. Oksimerkuriranje-redukcija uz SDS surfaktant omogućuje selektivnu i kontroliranu adiciju vode strateški locirajući supstrat u međufazi micela.

Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 11.

Druga grupa autora je proučavala selektivnost Diels-Alderove reakcije u organskom otapalu, taljevini i micelarnom sustavu.¹² Micele su u reakcijskom mediju dobivene putem samoemulgirajućeg svojstva diena, bez korištenja surfaktanta. Diels-Alderovom reakcijom

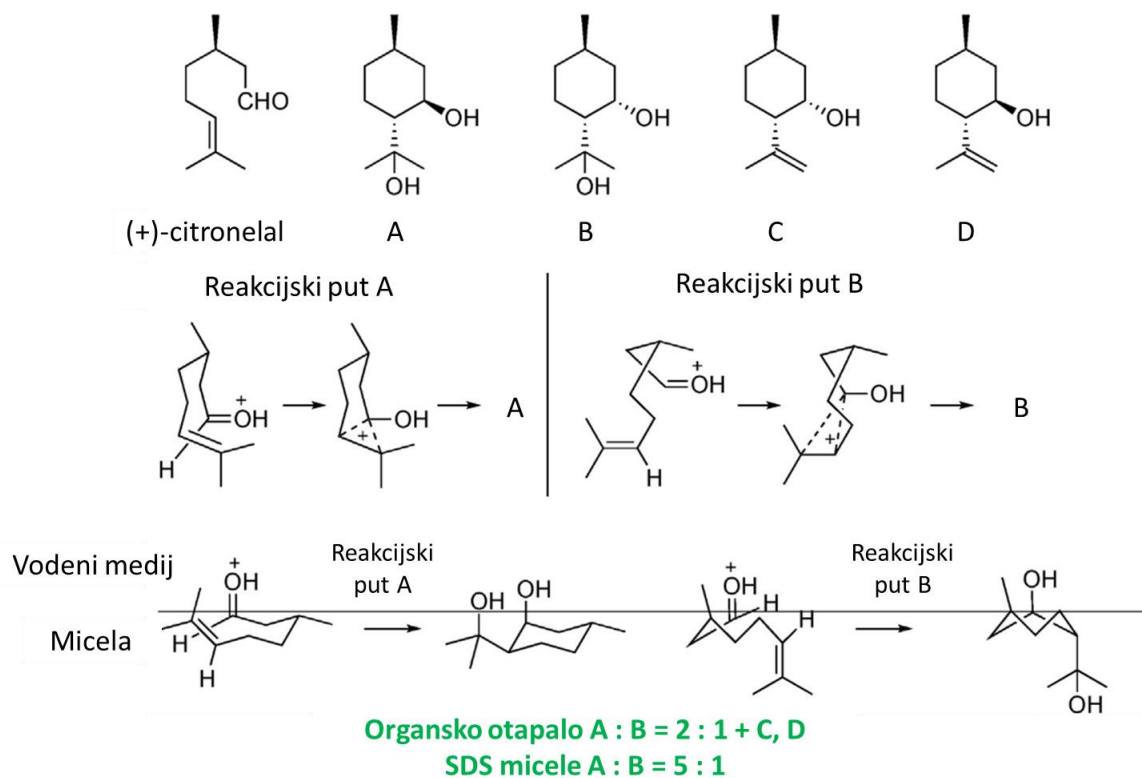
nastaju dva diastereomera, ovisno o endo prijelaznom stanju (shema 4). Uspoređujući rezultate u micelarnom sustavu i organskom otapalu, uočili su ubrzanje kemijske reakcije kao i povećanu diastereoselektivnost prema glavnom produktu reakcije. Ubrzanje kemijske reakcije tumačili su putem bliskog pakiranja reaktanata u strukturi micle, čime je došlo do smanjenja reakcijske entropije potrebne za povoljni sudar dvije molekule. Izraženu diastereoselektivnost objasnili su putem manjeg efektivnog volumena potrebnog za prijelazno stanje kojim nastaje glavni stereoizomer. Manji volumeni su preferirani u gustom pakiranju molekula koje čine micelarni sustav.¹²



Shema 4. Zamjenom organskog otapala micelarnim vodenim medijem postignuta je veća selektivnost u Diels-Alderovoj reakciji. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 12.

Ciklizacija (+)-citronelala je još jedan sustav na kojemu je ispitan utjecaj micela. Ciklizacijom u vodi pri koncentraciji ispod granice topljivosti reaktanta, uz razrijeđenu sumpornu kiselinu kao katalizator, dobivena je smjesa produkata uz spojeve A i B u najvećoj količini i u međusobnom omjeru 2:1. Potom je reakcija provedena u micelarnom sustavu uz SDS kao amfifil, te ispod maksimalne koncentracije (+)-citronelala koju micle mogu primiti. Dobivena je smjesa produkata A i B, sada u omjeru 5:1, dok su se ostali produkti nalazili samo u tragovima. Glavni produkti reakcije, A i B, nastaju reakcijskim putem iz odgovarajućih prijelaznih stanja (shema 5). Neovisno o načinu provedbe kemijske reakcije, selektivnost prema produktu A posljedica je veće stabilizacije prijelaznog stanja (tercijarnog karbokationa) u reakcijskom putu A od strane kisikova atoma, u usporedbi sa prijelaznim stanjem reakcijskog puta B. Provedbom kemijske reakcije u micelama, (+)-citronelal se locira u međufazi. Izvijanjem strukture supstrata, koje je potrebno za početak kemijske reakcije, kisikovi atomi se orijentiraju prema hidrofilnom i hidratiziranom dijelu micle. Uočeno ubrzanje kemijske reakcije posljedica je smanjenja energije potrebne za protoniranje supstrata. Do smanjenja energije dolazi zbog veće dinamičke izmjene protona između kemijskih vrsta, kao posljedice povećane lokalne ionske jakosti površine negativno nabijene micle. Dodatno izražena selektivnost prema nastanku glavnog produkta reakcije proizlazi iz veće stabilizacije prijelaznog stanja koje vodi ka glavnom produktu. Navedeno je posljedica lokalizacije

reakcijskog mjesta u prijelaznom stanju A blizu hidrofilnog sloja micela, te ostvarivanju vodikovih veza obje hidroksilne skupine (u prijelaznom stanju i produktu) sa hidratiziranim, vanjskim dijelom micela.¹³



Shema 5. Kiselinom katalizirana ciklizacija (+)-citronelala može dati složenu smjesu produkata u organskom otapalu. Orijentacijom supstrata u međufazi SDS micela postiže se visoka selektivnost ka glavnom reakcijskom produktu. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 13.

Selektivno orto-oksikloriranje derivata benzena također je omogućeno upotrebom SDS micelnog sustava. Reakcija oksikloriranja u pravilu daje smjesu produkata, često sa para-kloriranim derivatom kao glavnim produktom reakcije. Anizotropna orijentacija supstituiranog derivata benzena omogućuje pristup reagensima oksikloriranja (klorovodična kiselina i vodikov peroksid) preferencijalno sa strane supstrata okrenute vodenom mediju. Reakcija je testirana na benzojevoj kiselini, klorobenzenu, jodobenzenu i acetofenonu. Pokazano je povećanje prinosa kemijske reakcije, kao i izražena selektivnost ka orto-kloriranim produktima. Orijentacija derivata benzena u SDS micelama potvrđena je tehnikom NMR na 3,5-dimetilfenolu i benzojevoj kiselini kaoprototipnim supstratima. Autori su promatrali pomak signala u ^1H NMR spektrima supstrata u vodi te micelarnom mediju (30 mmol dm^{-3}). U signala protona dijelova molekule koji se nalaze u hidrofobnom džepu micela uočen je pomak ka nižim vrijednostima kemijskog pomaka.¹⁴

Međufaza micela iskorištena je i u nizu drugih reakcija u kojima je postignuta selektivnost ka određenom produktu. Kao i u opisanim slučajevima, presudnu ulogu je imao međufazni dipol te vodikove veze. Usmjeravanje supstrata kemijske reakcije u odgovarajuću orijentaciju omogućilo je selektivan pristup reagenasa supstratu ili je imalo ulogu u stabiliziranju promatrane prijelazne vrste.

2.2.2. Interakcije surfaktanta i supstrata – kemoselektivnost inducirana surfaktantom

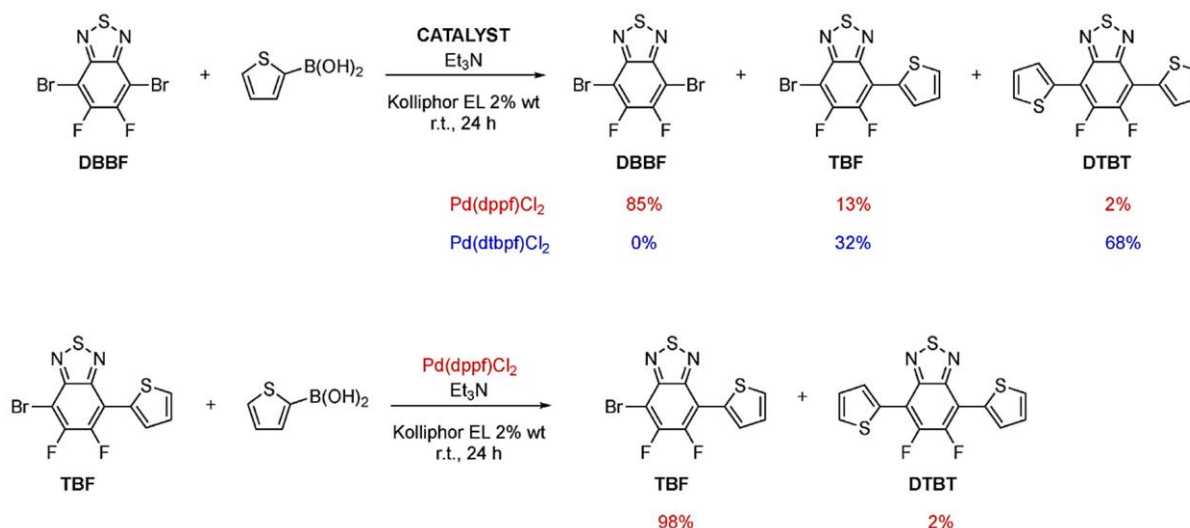
Selektivnost kemijske reakcije u micelarnim sustavima kao posljedica granice faza temelji se na modelu sustava koji se nalazi ispod maksimalne koncentracije aditiva (reaktanata) koje micle mogu zaprimiti. Takve reakcije se provode u vrlo razrijeđenim sustavima, te su nedostaci takvog reakcijskog sustava opisani u ranijem poglavlju. U novije se vrijeme reakcije u micelarnim medijima provode u koncentriranijim sustavima, reda veličine koncentracije reaktanata 0,5 do 1,0 mol dm⁻³. Time su se koncentracije sudionika reakcije, odnosno reakcijski volumeni približili praktičnim vrijednostima. Koncentracije sudionika kemijske reakcije su nekoliko redova veličine iznad maksimalne koncentracije aditiva, a količina dodanog surfaktanta se najčešće kreće u vrijednostima od 1 do 2 % po masi vode kao otapala. Fizikalne karakteristike ovakvih micelarnih sustava pojašnjene su ranije u radu. Važno je jedino napomenuti da se micelarni model i dalje može upotrijebiti za racionaliziranje opažene selektivnosti u kemijskoj reakciji.

Kada u reakcijskoj postavi postoji veća količina dodanog amfifila (obično 1 do 2 % mase surfaktanta po volumenu ili masi vode), specifične interakcije do kojih dolazi između surfaktanta i sudionika kemijske reakcije postaju sve izraženije. Spomenute specifične interakcije surfaktant-reaktant iskorištene su u svrhu postizanja kemoselektivnosti u kemijskim procesima. Ukoliko se kemoselektivnost kemijske pretvorbe želi postići putem specifičnih interakcija surfaktant-reaktant, potrebno je obratiti i pozornost na interakcije surfaktanta i produkta kemijske reakcije. Ukoliko produkt kemijske reakcije ostvaruje interakcije sa surfaktantom (usporedive onima s reaktantom ili jače) tada dolazi do zasićenja „aktivnih mjesta“ u micelarnom sustavu selektivnom akumulacijom produkta. Prema navedenom, nužno je osigurati da produkti kemijske reakcije imaju manji afinitet ka „aktivnom mjestu“ surfaktanta. Zbog svojstava opisanih micelarnih sustava i specifičnih interakcija surfaktant-reaktant, često se povlači paralela i sa enzimskim sustavima za katalizu. U nastavku je detaljnije prikazano nekoliko primjera postignute kemoselektivnosti putem specifičnih interakcija surfaktant-reaktant.¹

Selektivna monoalkilacija anilina jedan je od sustava na kojima je pokazano da interakcije surfaktanta i sudionika reakcije utječu na ishod promatrane pretvorbe. Općenito, alkilacija anilina se odvija u dva stupnja, prilikom čega nastaje alkil- odnosno dialkilanilinska vrsta. Za nastanak kvarterne amonijeve soli u slučaju anilinske amino skupine je potrebno primijeniti snažnije reakcijske uvjete, te taj stupanj nije razmatran u ovom opsegu. Reakcijom u stehiometrijskom omjeru 1 : 1 anilina i brombutana (voda, dvofazni sistem, 75 °C, 400 min) nastaje smjesa *N*-butilanilina i *N,N*-dibutilanilina u omjeru 3 : 2, uz konverziju polaznog anilina od 50 %. U „micelarnom sustavu“ koji se sastojao od dimetildodecilamin-oksida kao neionskog surfaktanta (DDAO, iznimno velikog 30 % masenog udjela u vodi) postignut je preferirani nastanak monoalkiliranog derivata. Brombutan te oba alkilirana derivata anilina se gotovo u cijelosti lociraju u hidrofobnim regijama micela, dok se anilin nalazi u oba „područja“ (djelomična topljivost anilina u vodi koja dodatno raste protoniranjem). Autori su uočili da dodatkom anilina u suvišku raste selektivnost reakcije, što je i očekivano u pretvorbama gdje supstrat podliježe dvostupanjskoj reakciji. No, zanimljiv efekt je bio uočen kada je brombutan dodan u velikom suvišku. Umjesto očekivanog dialkiliranog derivata, monoalkilirani derivat je ponovo bio glavni produkt reakcije. U usporedbi s reakcijom sa stehiometrijskim količinama reaktanta, prinos i selektivnost prema monoalkiliranom derivatu su bili manji. Pretpostavka autora je bila da mala količina *N,N*-dibutilanilina koji nastaje inhibira drugi stupanj alkilacije. Navedeno su i potvrdili u kontrolnom eksperimentu. U micelle su najprije inkorporirali malu količinu *N,N*-dibutilanilina pa proveli reakciju sa stehiometrijskim količinama anilina i brombutana. Dodatak *N,N*-dibutilanilina nije inhibirao nastanak *N*-butilanilina, ali nije uočeno povećanje količine dialkiliranog derivata od one početno prisutne. Iako uloga surfaktanta nije detaljno tumačena, ovaj jednostavan primjer nam daje uvid kako specifične interakcije komponenata utječu na ishod kemijske reakcije u micelarnom sustavu.¹⁵

Upotreba micela pokazala se izvrsnom opcijom prilikom provođenja reakcija unakrsnog povezivanja u vodenom mediju, posebice u slučaju Suzuki-Miyaura reakcije. Grupa autora je pripravljaajući luminiscentne derivate benzotiadiazola, uočila drugačije ponašanje jednog od proučavanih supstrata.¹⁶ U ključnom koraku dvostruke Suzuki-Miyaura reakcije, koju su provodili u micelarnom mediju K-EL surfaktanta, jedan od supstrata reagirao je preferencijalno samo s jednim ekvivalentom tiofen-2-boronske kiseline (shema 6). Preostali supstrati su, pri istim reakcijskim uvjetima, davali gotovo kvantitativne konverzije dvostruko ariliranih produkata. Reakciju na promatranom supstratu pokušali su dovesti do kraja implementirajući

suvišak derivata boronske kiseline, ali istim nisu postigli željeni cilj. Pripremljeni mono-arilirani supstrat pokušali su potom prevesti u željeni spoj u novoj postavi reakcije s istim sastavom reagenasa. U navedenoj reakciji došlo je do konverzije ka željenom spoju od samo 2 %. Zamjenom katalizatora Suzuki-Miyaura reakcije uspješno su pripravili bisarilirani produkt u konverziji od 68 %, dok je ostatak odgovarao zaostalom monoariliranom intermedijeru (shema 6).

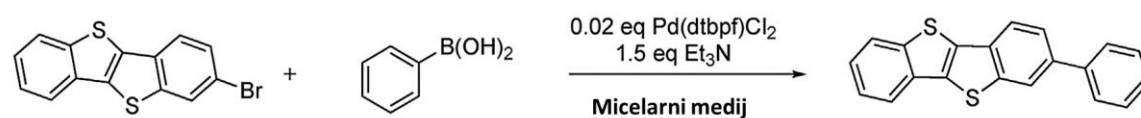


Shema 6. Nastanak finalnog, bisariliranog produkta inhibira daljnju pretvorbu monoariliranog supstrata preferencijalnim vezanjem u „aktivno mjesto“ micelnog sustava. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 16.

Navedena konverzija je svejedno neočekivano mala, promatrano relativno s gledišta za ovakav tip reakcije i reakcijske uvijete. Autori su navedeni fenomen objasnili preferencijalnim vezanjem finalnog produkta reakcije u „aktivno mjesto“ micelnog sustava. Nastankom produkta tako je onemogućena daljnja konverzija mono- u bisarilirani produkt. Kako je vezanje supstrata u „aktivno mjesto“ micela specifično za promatrani sustav, istražen je utjecaj polarnosti surfaktanta. Promjena polarnosti postignuta je upotrebom smjese surfaktanata K-EL i hidrofilnog Tween 80, odnosno hidrofobnog Span 80. Uočeno je da upotrebom hidrofilnije smjese surfaktanata (K-EL / Tween 80) reakcija preferencijalno daje monoarilirani produkt, čak i upotrebom aktivnijih Suzuki-Miyaura katalizatora, dok dodatak lipofilnog ko-surfaktanta Span 80 omogućuje nastanak dvostruko ariliranog konačnog spoja. Lipofilniji surfaktant omogućuje bolju solvataciju finalnog spoja, te njegovo efektivno uklanjanje iz „aktivnog mjesta“ reakcije. Ova opažanja omogućila su dizajn reakcijskog sustava u kojem se u prvom koraku, upotrebom hidrofilnije smjese amfifila, postiže potpuna konverzija u monoarilirani

produkt. U drugom koraku se *in situ* dodaje lipofilan surfaktant Span 80 i novi obrok tiofen-2-boronske kiseline, kako bi se sustav doveo do željenog konačnog stanja.^{1,16}

Prilikom priprave relativno velikih aromatskih sustava, koji su osnova organskih poluvodiča, slaba topljivost takvih kemijskih vrsta se često javlja kao problem. Suzuki-Miyaura reakcije unakrsnog povezivanja često se koriste u sklopu sinteze i proširivanja aromatskog sustava navedenih spojeva. U uobičajenih uvjetima Suzuki-Miyaura reakcije u micelarnom mediju, uz K-EL kao surfaktant, veliki aromatski supstrati su loše solvatirani i dispergirani u sustavu. Reakcije se u pravilu ipak mogu izvesti uz dodatak organskog ko-otapala te povišenjem temperature. Grupa autora je proučavala utjecaj surfaktanata koji u svojoj strukturi sadrže aromatske jedinice koje mogu stvarati π - π interakcije međusobno ili sa supstratom.¹⁷ Prilikom toga koristili su BTBT-750M, surfaktant koji sadrži srašene benzotiofenske jedinice, i PiNap-750M, koji sadrži naftalendiimidnu podjedinicu (shema 2). Naftalendiimidna podjedinica ostvaruje iznimno jake interakcije π -slaganja. Kao referentne reakcije koristili su sustave K-EL surfaktanta sa ili bez dodanog otapala, te utjecaj temperature i prisustva kisika (shema 7).



	Micelarni medij	Atmosfera	t / °C	Vrijeme / h	Prinos / %
1	K-EL 2%	Air	25	6	26
2	K-EL 2%:THF 9:1 v/v	Air	25	6	50
3	K-EL 2%:toluene 9:1 v/v	Air	25	6	45
4	K-EL 2%:toluene 9:1 v/v	Air	80	1	90
5	BTBT-750M 2%	Air	25	24	73
6	PiNAP-750M 2%	Air	25	1	78
7	BTBT-750M 2%	N ₂	25	48	97
8	PiNAP-750M 2%	N ₂	25	1	97

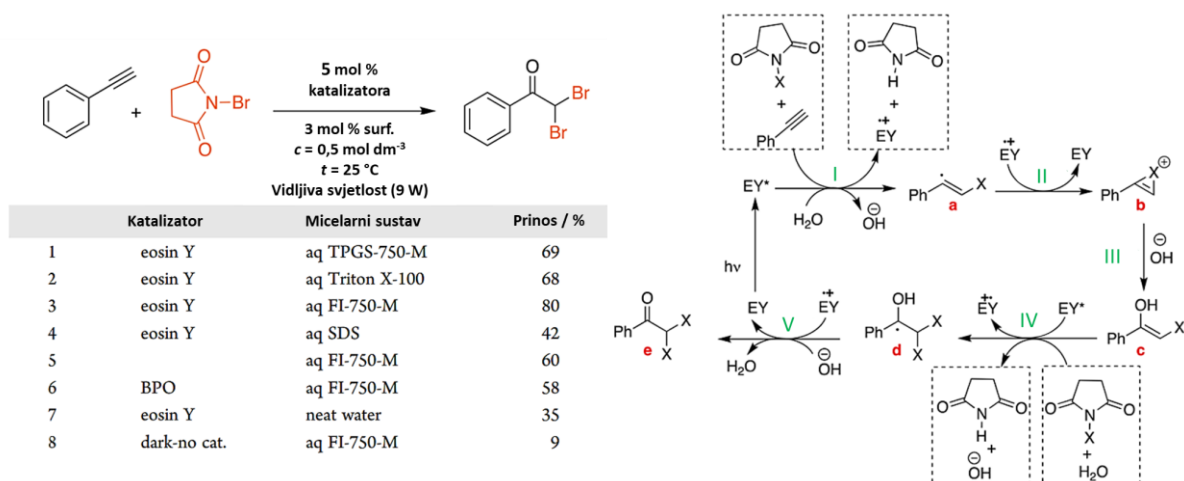
Shema 7. Specifične π -interakcije između supstrata i surfaktanta omogućuju efikasno provođenje Suzuki-Miyaura arilacije na sobnoj temperaturi i pri vrlo blagim uvjetima.

Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1 i 17.

Autori su postigli gotovo potpunu konverziju i iskorištenje od 97 % u slučaju BTBT-750M i PiNap-750M surfaktanta za 48 h, odnosno 1 h na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. U usporedbi s K-EL surfaktantom bio je potreban dodatak 10 volumnih postotaka toluena i povišena temperatura (80 °C) kako bi se došlo do iskorištenja reakcije od 90 %. Aril-bromid kao supstrat ostvaruje povoljne interakcije π -slaganja sa surfaktantima koji posjeduju aromatske podjedinice. Produkt reakcije je manje planarne strukture što omogućuje njegovo

oslobađanje iz „aktivnog reakcijskog mjesta“. Posebice izraženu „katalitičku“ aktivnost PiNap-750M surfaktanta moguće je pripisati jačim π - π interakcijama koje ostvaruje sa sudionicima reakcije. Time on jače veže supstrat u za reakciju povoljnoj regiji, te lakše otpušta reakcijski produkt koji je sada manje planarne strukture. Zbog bliskog položaja naftalendiimidne podjedinice i njezinih karakteristika, autori pretpostavljaju da ista ima i ulogu liganda u Pd^0 -kataliziranom ciklusu oksidativne adicije - reduktivne eliminacije Suzuki-Miyaura reakcije. Iako navedeno nisu dokazali, to bi značilo da PiNap-750M u ovoj reakciji ima ulogu katalitički aktivnog surfaktanta.^{1,17}

Paralelno primjeru iz proteklog odjeljka, gdje su sudionici reakcije interagirali sa surfaktantom pomoću π -interakcija, surfaktant FI-750-M omogućuje interakciju s vrstama pomoću strateški uvedenog prolinskog dijela strukture. Prolinska spojnica polarnog aprotičnog karaktera, pozicionirana između hidrofilne i hidrofobne regije, omogućuje lokalizaciju reagenasa koji bi se inače dobrim dijelom nalazili u vodenom mediju. Primjer takvog reakcijskog sustava jest fotokemijska oksihalogenacija alkina. Oksihalogenacija alkina u izotropnom mediju (organsko otapalo ili voda) daje složeniju smjesu produkata, uključujući α,α -dihaloketon, α -haloketon, te vinil-halogenide. Selektivno vezanje *N*-halosukcinimida, točnije *N*-bromosukcinimida (NBS-a), u polarnom aprotičnoj regiji FI-750-M surfaktanta omogućilo je dizajn fotokatalitičkog sustava koji preferencijalno daje α,α -dibromoketon kao produkt reakcije (shema 8).



Shema 8. Specifična interakcija NBS reagensa i prolinske regije FI-750-M amfifila pospješuje odvijanje fotoreakcije oksihalogenacije (lijevo), te predložen ciklički mehanizam pretvorbe (desno). Preuzeto i prilagođeno iz ref 18.

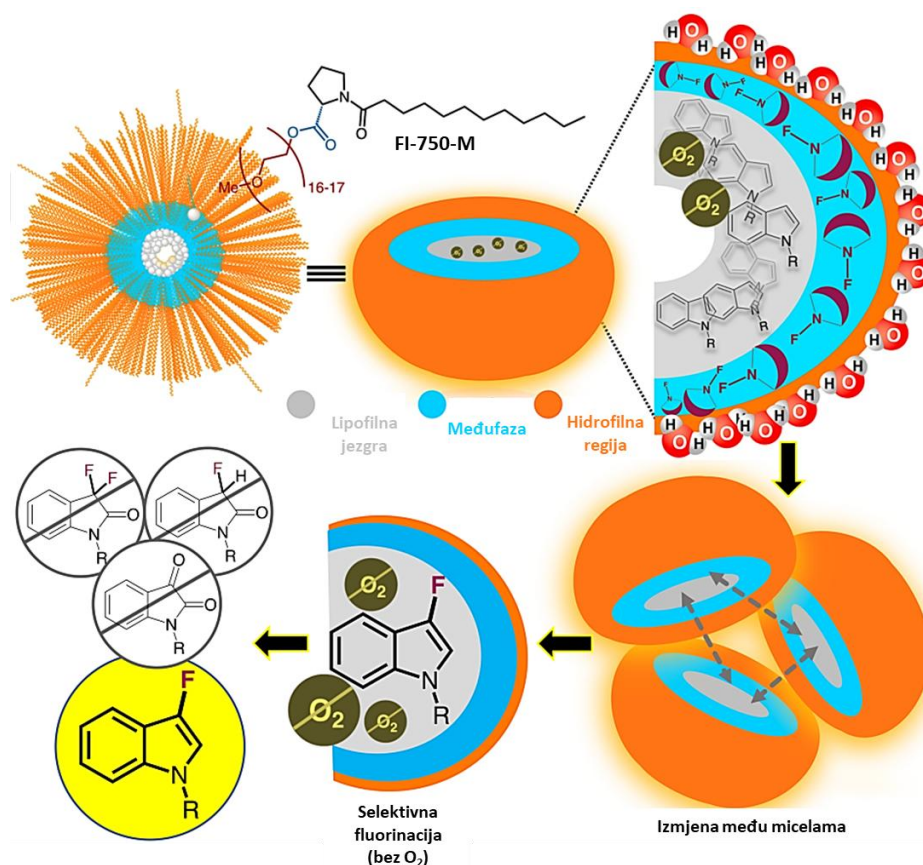
Ovakav reakcijski sustav postiže prinos od 80 %. Pri istim uvjetima, uz izostanak surfaktanta, prinos reakcije je tek 35 %. Usporedbom sa drugim dizajnerskim surfaktantima koji ne posjeduju polarnu lipofilnu regiju, TPGS-750-M i Triton X-100, prinos reakcije je u FI-750-M surfaktanta veći za 11, odnosno 12 %. Efekt postignut micelarnom katalizom uz FI-750-M surfaktant posljedica je selektivnog odvijanja reakcije u „prolinskoj“ regiji, jedinom mjestu gdje NBS reagens, te lipofilni supstrat i fotokatalizator dolaze u kontakt. Lokalizacija kemijskih vrsta na malom prostoru omogućuje završetak fotokatalitičkog ciklusa bez značajnog otpuštanja reaktivnih, radikalskih vrsta koje vode ka nizu sporednih produkata.¹⁸

2.2.3. *Selektivnost postignuta kompartmentalizacijom kemijskih vrsta*

Micelarne sustave možemo promatrati kao spoj mikro-heterogenih odjeljaka, od kojih su neki hidrofilnog, neki hidrofobnog, a neki amfifilnog karaktera. Kemijske vrste se lokaliziraju u odjecima ovisno o svojem karakteru, te se nalaze u stalnoj dinamičkoj izmjeni. Ovisno o koeficijentu raspodjele pojedine komponente između dvije faze, kemijske vrste se mogu nalaziti u više odjeljaka ili pak mogu interagirati samo na granici faza. Upotrebom znanja o raspodijeli komponenata u različitim fazama, moguće je u reakciju dovesti samo željene komponente, te time doći do reakcijskih ishoda koje drugim metodama često nije moguće postići.

Kontrola kemijske reakcije monofluoriranja indola jedan je od primjera gdje implementacijom micelnog sustava možemo doći do produkata koji sintezom u otopini nisu lako pripravljivi. Fluoriranjem indolskog heterocikličkog sustava u otopini moguće je pripremiti 3,3-difluoro-2-oksindoline, te 3-fluoro-2-oksindoline koristeći komercijalni reagens za fluoriranje Selectfluor. Nastanak spomenutih spojeva popraćen je i nastankom isatina (2,3-dioksoindolina) kao sporednog produkta. Upotrebom surfaktanta FI-750-M u svrhu kompartmentalizacije kemijskih vrsta micelnog sustava dizajnirana je priprema 3-fluoroindola.¹⁹ Pristup se temelji na različitoj topljivosti supstrata indola, 3-fluoroindola, te fluorirajućeg reagensa, Selectfluora, u različitim odjelcima mikro-heterogenog sustava (slika 8). Selectfluor je polaran i nabijen pa se stoga nalazi u vodi te hidrofilnim dijelovima micela. Indol je, na drugu ruku, topljiv isključivo u lipofilnoj regiji micela. Jasno je da do reakcije može doći isključivo u polarnoj, aprotičnoj regiji FI-750-M micela, na dodiru područja u kojima obitavaju promatrani supstrat i reagens. Produkt reakcije, 3-fluoroindol, ima izraženiji lipofilni karakter od indola. Kao posljedica lipofilnijeg karaktera, isti će po nastanku migrirati

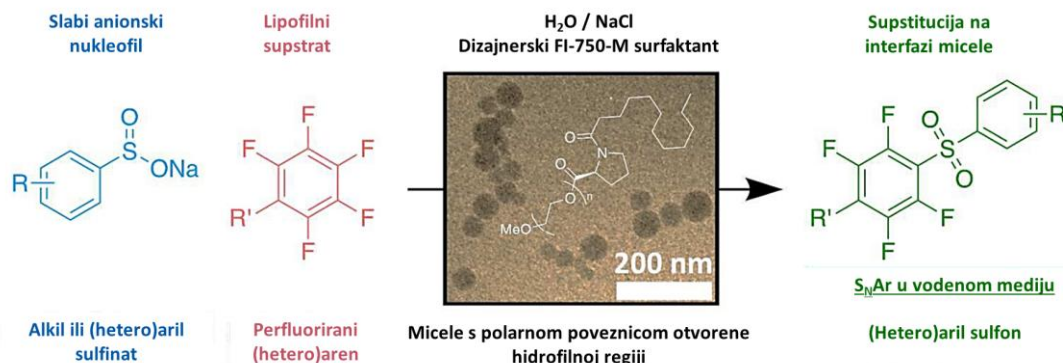
prema najhidrofobnijem dijelu sustava, središtu micela. Time je onemogućena daljnja fluorinacija supstrata. Za micelle je karakteristično da posjeduju vrlo niske koncentracije otopljenog kisika, što je posljedica njihove hidrofobne prirode. Kako u području odvijanja kemijske reakcije nema kisika, ne dolazi ni do nastanka karakterističnih nusprodukata prilikom fluoriranja indola; oksindola te isatina. Sintetski doseg ove reakcije uspješno je proširen i na različite derivate benzena, naftalena, pirena i drugih.^{1,19}



Slika 8. Shematski prikaz kompartmentalizacije kemijskih vrsta (lipofilnog indola, hidrofilnog Selectfluora, te veoma lipofilnog produkta 3 fluorindola) u FL-750-M micelarnom sustavu. Niske razine kisika sprječavaju nastanak oksoderivata indola, karakterističnih nusprodukata aromatskog elektrofilnog fluoriranja. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 19.

Vrlo slična postava micelarnog sustava FI-750-M surfaktanta, omogućila je i efikasnu sulfonilaciju polifluorarena i pripremu aromatskih sulfona. Općenito, micelarni sustavi su vrlo povoljni za reakcije nukleofilne aromatske supstitucije. U slučaju sulfonilacije polifluorarena, vrlo mala topljivost nukleofila, to jest sulfonatne soli, u lipofilnom mediju onemogućavala je efikasnu provedbu reakcije. Kompartimentalizacija kemijskih vrsta nije omogućavala da iste dođu u kontakt koji je potreban za kemijsku pretvorbu. Prolinska regija FI-750-M surfaktanta,

putem svojih karakteristika, preuzela je ulogu polarnog aprotičnog otapala (NMP, DMF,...), te omogućila prilaz sulfatne soli regiji u kojoj se nalazi polifluorarenski supstrat. Ovakva postava kemijske reakcije omogućila je pripremu spektra novih aromatskih sulfona (shema 9).²⁰

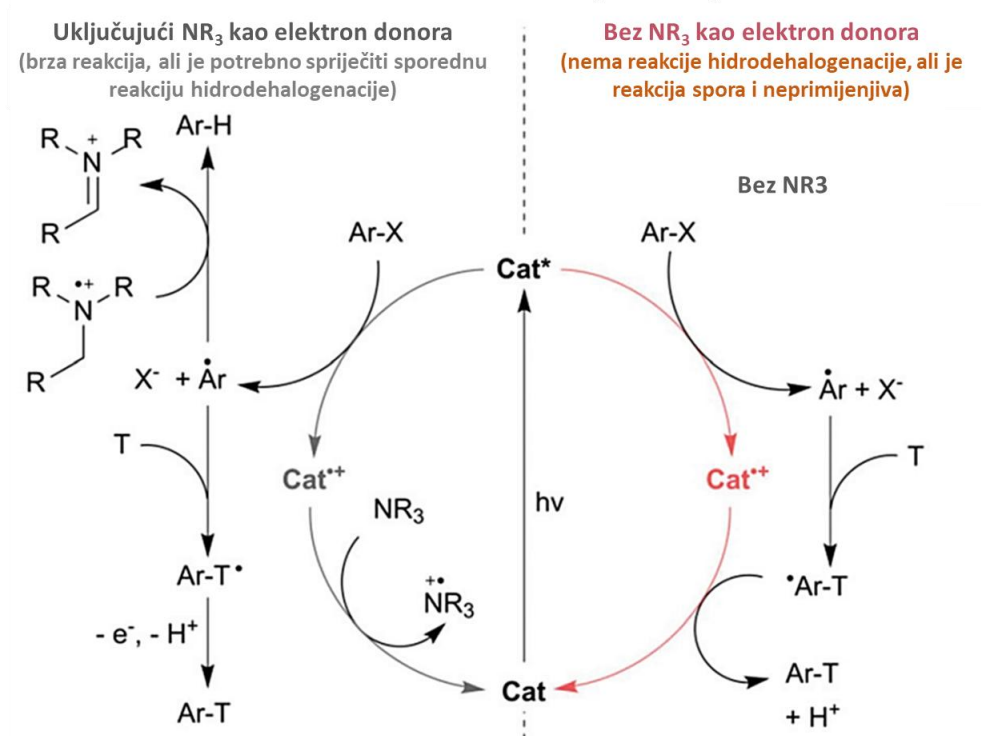


Shema 9. Pripremu aromatskih sulfona omogućuje polarna aprotična regija surfaktanta FI-750-M. Micelarni sustavi iznimno su pogodni za reakcije nukleofilne aromatske supstitucije. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 20.

Efekt kompartmentalizacije kemijskih vrsta je pokazao se iznimno važnim u fotoredoks reakcijama arilacije. U novije vrijeme fotoredoks reakcije arilacije poprimaju sve veći značaj kao alternativni put povezivanja arilnog sustava i željenog fragmenta, koji se danas gotovo isključivo pripremanju reakcijama unakrsnog povezivanja. Prednost fotoredoks arilacije jest izostanak metalnog katalizatora, koji najviše poteškoća donosi u koracima pročišćavanja reakcijske smjese i izolacije produkta. Pozadnje je od posebnog značaja za farmaceutsku industriju, gdje se metali moraju kontrolirati u do razine ppm-a (engl. parts per million). Nažalost, fotoredoks arilacije prati nekoliko ograničenja za čije razumijevanje je potrebno ukratko pojasniti njen katalitički ciklus (shema 10). Ciklus fotoredoks arilacije započinje fotoredukcijom aril-halogenida ($Ar-X$) do arilnog radikala ($Ar^\bullet$) prijenosom elektrona sa fotosenzibilizatora u pobuđenom stanju (Cat^*). Fotosenzibilizator se potom reducira u osnovno stanje (Cat), putem tercijarne aminske vrste (NR_3), prilikom čega nastaje odgovarajući radikal kation ($NR_3^{+\bullet}$). Arilni radikal sudarom sa željenom metom (T), reagira i posljedično daje produkt $Ar-T$, ili pak reagira sa prisutnim aminskim radikal kationom dajući hidredehalogenirani nusprodukt ($Ar-H$). Kako bi se reakcija odvijala u željenom smjeru, jasno je da treba omogućiti efikasnu reakciju arilnog radikala i mete, te onemogućiti konkurentu reakciju hidredehalogenacije. Ukoliko se u fotociklusu ne koristi terciarni amin, brzina reakcije je iznimno spora, pošto se katalizator može reducirati u osnovno stanje jedino putem $^{\bullet}Ar-T$

radikala, koji je prisutan u vrlo niskim koncentracijama. Najjednostavnije rješenje jest upotreba tercijarnog amina u velikom suvišku (20 – 50 molarnih ekvivalenata), što u potpunosti limitira sintetsku primjenu reakcije. Druga opcija je dizajn i priprava specifičnih tercijarnih amina, čija je karakteristika da po nastanku radikal kationa talože iz otopine. Na taj način radikal kation više nije dostupan vrstama u otopini. Navedeni primjer funkcionira u praksi, ali iziskuje optimizaciju komponenata reakcijske smjese u svrhu efektivnog taloženja nastale radikal-kationske vrste. Kompartimentalizacija kemijskih vrsta micelnog sustava omogućuje jednostavniju i jeftiniju opciju. U micelnom sustavu fotokatalizator, aril-halogenid i lipofilni amin, poput NBu_3 , se nalaze u lipofilnoj regiji micela, te se tu i odvija kemijske reakcija. Aaminski radikal kation koji nastaje jest ionska vrsta, te će odmah taložiti iz lipofilne regije micela, to jest prijeći u hidrofilnu regiju. Na taj način je spriječen nastanak hidrodehalogeniranog sporednog produkta i omogućen je selektivan reakcijski ciklus.²¹

Ciklus fotoredoks reakcije arilacije



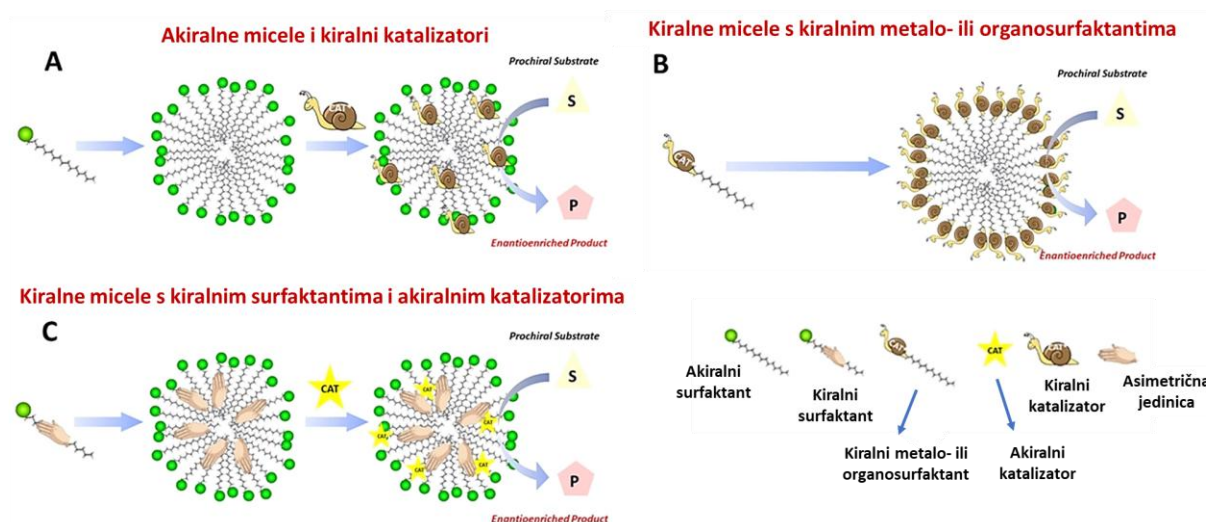
Shema 10. Tercijarni amin (NR_3) omogućuje brzu redukciju fotokatalizatora (Cat), koraka koji u odsustvu amina limitira brzinu reakcije. Onemogućavanje reakcije aaminskog radikal kationa i arilnog radikala ključni je zahtjev novonastalog sustava kako bi se spriječila sporedna reakcija hidrodehalogenacije. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 21.

Grupa autora je otišla i korak dalje, te je inkorporirala fotosenzibilizator u samu strukturu lipofilne regije surfaktanta (S-PTh, shema 2). Koristeći navedeni surfaktant omogućeno je efikasno ariliranje derivata pirola i indola različitim aril-halogenidima u dobrim do izvrsnim iskorištenjima. Navedeno je postignuto bez korištenja velikog suviška pirola, odnosno indola, niti upotrebom posebno dizajniranih amina.²¹

2.2.4. Stereoselektivnost u micelarnom mediju

Stereoselektivnost kemijskih reakcija u micelarnim sustavima iznimno je opsežno područje, te je od posebne važnosti u pripravi novih (prirodnih) spojeva kao i za molekule koje se proizvode na industrijskoj skali. Stereoselektivnost u micelarnom mediju nije temeljni fenomen micle, već je posljedica dodatka asimetrične vrste u reakcijski sustav ili pak asimetrične strukture amifilne molekule koja ju gradi. Detaljni pregled stereoselektivne micelarne sinteze, nažalost, prelazi opseg ovog rada.

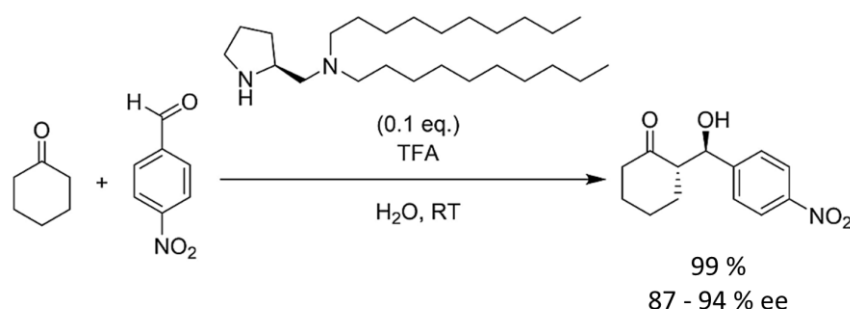
Prema osnovnom kriteriju stereoselektivnu micelarnu sintezu možemo podijeliti prema izvoru kiralnosti, odnosno asimetričnoj jedinici. Tako razlikujemo sustave akiralnih micela i asimetričnih katalizatora, sustave gdje je izvor kiralnosti asimetrična molekula amfifila koja ujedno posjeduje i katalitičku ulogu, te sustave kiralnih surfaktanata i akiralnih metalnih katalizatora (slika 9).¹⁰



Slika 9. Stereoselektivna sinteza u micelama. Izvor kiralnosti može biti surfaktant ili katalizator u reakciji od interesa. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 10.

Najčešći slučaj u stereoselektivnoj micelarnoj sintezi je kombinacija akiralnog, dizajnerskog surfaktanta i kiralnog katalizatora. To je jednostavan pristup koji spaja dva odvojena područja i njihove karakteristike: micelarnu sintezu i kiralni katalizator. U tim okvirima reakcijske postave kiralni katalizator može se smatrati samo još jednom od kemijskih vrsta reakcije na koju utječu fundamentalni efekti micela. Promjene koje se pritom prate su katalitička efikasnost katalizatora te promjena u stereoselektivnosti reakcije.

Slijedeći pristup temelji se na posebno osmišljenim kiralnim i katalitičkim molekulama amfifila. Uloga amfifila u ovakvim sustavima nije samo formiranje „kiralnog“ micelarnog sustava, već isti mora imati i katalitičku ulogu u stereoselektivnoj reakciji (shema 11).



Shema 11. Vrlo jednostavan primjer kiralnog, organokatalitičkog amfifila u prototipnoj asimetričnoj aldolnoj reakciji. Preuzeto i prilagođeno iz ref 10.

Katalitičku ulogu navedeni amfifili ostvaruju putem podjedinica koje su strukturno koordinacijski spojevi metala ili organokatalitički fragmenti, poput prolinske „funkcijske“ skupine. Ovakvi stereoselektivni katalizatori polako poprimaju osnovne karakteristike enzima, pa su i s tog pogleda intrigantni za proučavanje. Opisani sustavi u pravilu zahtijevaju pažljiv i često vrlo kompleksan dizajn amfifila temeljen na reakciji koju se želi provoditi u navedenoj miceli. Priprava takvih katalitičkih nanoreaktora stoga često postaje fokus rada, dok se sama reakcija stavlja u drugi plan.

Posljednji stereoselektivni katalitički sustav micela sastoji se od asimetričnih molekula amfifila te akiralnog katalizatora reakcije. Asimetrične molekule amfifila u ovom slučaju mogu biti i komercijalno dostupne. Prije spomenuti surfaktanti u radu, poput TPGS-750-M, Nok, FI-750-M i drugih, zapravo i jesu asimetrični amfifili. Kako bi se provela stereoselektivna reakcija uz akiralan katalizator u navedenom sustavu, nužno je da dolazi do indukcije kiralnosti na ključnom mjestu reakcijskog mehanizma. Ovisno o reakcijskom mehanizmu do indukcije kiralnosti može doći na metalnom centru katalizatora ili u ključnom reakcijskom intermedijeru

prilikom organokatalitičke reakcije. Klasični dizajnerski surfaktanti često nisu „dovoljno asimetrične“ strukture kako bi se efektivno inducirala kiralnost u reakciji koja se u njima provodi. Stoga je i u ovom slučaju u pravilu potrebno priskočiti sintezi kiralnog amfifila.¹⁰

§ 3. ZAKLJUČAK

3.1. Kratak pregled

Potaknuto načelima zelene kemije, polje reakcija koje se odvijaju u micelarnim sustavima doživjelo je značajan procvat unatrag dvadesetak godina. Upotreba vode kao zelenog otapala u sinergiji sa hidrofobnim karakterom micela omogućila je, u načelu, provođenje bilo koje reakcije od interesa u navedenom sustavu. Efikasnost hidrofobnog karaktera micela u vodenom mediju posebice dolazi do izražaja kada spomenemo da je u istima moguće i provođenje reakcija s organometalnim reagensima, poput iznimno reaktivnih organolitijevih spojeva. No, napredak u navedenoj grani kemije možemo pripisati nekolicini ključnih događaja.

Temeljna svojstva micela kao nanoreaktora za kemijske reakcije postavljena su već drugom polovicom dvadesetog stoljeća. Reakcije su se tada provodile pri vrlo niskim koncentracijama reaktanata, ispod maksimalne koncentracije aditiva, te samim time nisu imale široku sintetsku primjenu. No, takvi sustavi su pokazali već osamdesetih godina prošlog stoljeća kako micelarni uvjeti mogu selektivno voditi reakciju u željenom smjeru. Efekt koji su pritom koristili jest bila specifična orijentacija i lokalizacija supstrata u međufazi micela, regiji s izraženim međufaznim dipolom. Prijelaz na sustave iznad maksimalne koncentracije aditiva, to jest emulzije pa čak i pri heterogenim disperznim uvjetima, omogućio je njihovu široku primjenu. Prilikom tog prijelaza uočeno jest da većina efekata prilikom provođenja reakcija u micelama, ustanovljenih pri idealnim koncentracijama, i dalje postoji.

Veći udio surfaktanta, kao posljedica prethodno spomenutog prijelaza, doveo je do izražaja specifične interakcije koje isti može ostvarivati sa komponentama reakcijskog sustava. Navedeno je omogućilo dizajn mnoštva sustava u kojemu te interakcije osiguravanju selektivni ishod kemijske reakcije. Specifični dizajn mjesta u kojemu se odvija reakcija počine poprimati pojedine osnovne karakteristike enzimske katalize: specifično prepoznavanje supstrata, različit afinitet prema supstratu i produktu što omogućuje njegovo otpuštanje i slične. Sustavi sa većim udjelom surfaktanta i većim koncentracijama sudionika reakcije doprinijeli su značajnoj popularnosti provođenja reakcija u micelama. Ovakve reakcijske postavbe osigurale su ne samo sintetski opseg i laboratorijsku primjenjivost, već su postale i dio industrijskih procesa naše

svakodnevice. Popularizaciji je, doduše, najviše pridonio razvoj reakcija unakrsnog povezivanja u navedenim sustavima.

Posljednji, ali nimalo manje važan, fenomen jest mogućnost kompartmentalizacije kemijskih vrsta unutar jedne reakcijske tikvice ili reaktora. Poznavajući polarnost sudionika reakcije i njegove raspodjele „unutar odjeljaka“ reakcijske smjese, te pravilnim odabirom surfaktanta, u sudar je moguće dovesti samo željene molekule. Takvih pristupom višestruko smanjujemo mogućnost nastanka složenih reakcijskih smjesa produkata, a sinergijom s ostalim micelnim efektima, možemo i usmjeriti pretvorbu ka željenom produktu.

Iako su efekti lokalizacije vrsta u međusloju micela, specifične interakcije supstrata i surfaktanta te mogućnost kompartmentalizacije vrsta opisano zasebno, oni zajedno doprinose selektivnosti opaženoj prilikom provođenja kemijske reakcije u micelarnom sustavi. Koji efekt će biti dominantan u proučavanom sustavu ovisi o sudionicima reakcije, surfaktantu, koncentracijama vrsta i sličnim parametrima.

3.2. Budući razvoj

Temeljem svega navedenog u proteklim poglavljima, jasno da su micelarni reakcijski sustavi još nisu doživjeli svoj puni potencijal, bilo u širini svoje primjene ili načinima kako mogu utjecati na ishod kemijske pretvorbe. Trenutni razvoj ovog područja možemo podijeliti u nekoliko grana: potraga za novih dizajnerskim surfaktantima sa još boljim svojstvima, kombiniranje heterogenih katalizatora i micelnih sustava, smanjenje šaržiranja metalnog katalizatora u reakcijama unakrsnog povezivanja na iznimno malu skalu za primjenu u industriji,...

Najvažniji je pritom razvoj micelnih sustava u smjeru jednostavnih umjetnih enzima. Kombinacijom efekata opisanih u ovom radu, ako bi se specifično i uspješno manifestirali na željeni način, osigurala bi se katalitička jedinica poput onih u enzima. Razvojem u opisanom smjeru micelarna „kataliza“ poprimila bi ulogu sličnu enzimskoj, te bi se pomakli korak bliže razumijevanju iznimno kompleksnih bioloških sustava.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. S. Mattiello, E. Ghiglietti, A. Zucchi, L. Beverina, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **64** (2023) 101681.
2. B. Parshad, S. Prasad, S. Bhatia, A. Mittal, Y. Pan, P. K. Mishra, S. K. Sharma, L. Fruk, *RSC Adv.* **10** (2020) 42098.
3. <https://acsgcipr.org/wp-content/uploads/2024/10/Micelle-catalysis-guide-sigma-aldrich.pdf> (datum pristupa 7.3.2025.)
4. M. Cortes-Clerget, J. Yu, J. R. A. Kincaid, P. Walde, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem Sci.* **12** (2021) 4237.
5. <https://cen.acs.org/environment/green-chemistry/organic-chemists-micellar-chemistry-offers/98/i22> (datum pristupa 21.3.2025.)
6. K. A. Dill, D. E. Koppel, R. S. Cantor, J. D. Dill, D. Bendedouch, S.-H. Chen, *Nature* **309** (1984) 42-45.
7. A. Ranaudo, C. Greco, G. Moro, A. Zucchi, S. Mattiello, L. Beverina, U. Cosentino, *J. Phys. Chem. B* **126** (2022) 9408-9416.
8. B. Boyer, A. Hambardzoumian, J.-P. Roque, N. Beylerian, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2002) 1680-1691.
9. C. M. Gabriel, N. R. Lee, F. F. Bigorne, P. Klumphu, M. Parmentier, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **19** (2017) 194-197.
10. T. Lorenzetto, D. Frigatti, F. Fabris, A. Scarso, *Adv. Synth. Catal.* **364** (2022) 1776-1797.
11. A. J. Kresge, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7798-7799.
12. P. A. Grieco, P. Garner, Z. He, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1897-1900.
13. B. C. Clark Jr., T. S. Chamblee, G. A. Iacobucci, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4557-4559.
14. B. S. Samant, S. S. Bhagwat, *J. Dispersion Sci. Technol.* **33** (2012) 1030-1037.
15. C. Siswanto, J. F. Rathman, *J. Colloid Interface Sci.* **196** (1997) 99-102.
16. A. Sanzone, A. Calascibetta, E. Ghiglietti, C. Ceriani, G. Mattioli, S. Mattiello, M. Sassi, L. Beverina, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 15029-15042.
17. A. Sanzone, S. Mattiello, G. M. Garavaglia, A. M. Calascibetta, C. Ceriani, M. Sassi, L. Beverina, *Green Chem.* **21** (2019) 4400-4405.
18. L. Finck, J. Brals, B. Pavuluri, F. Gallou, S. Handa, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 7366-7372.

19. P. P. Bora, M. Bihani, S. Plummer, F. Gallou, S. Handa, *ChemSusChem* **12** (2019) 3037-3042.
20. J. D. Smith, T. N. Ansari, M. P. Andersson, D. Yadagiri, F. Ibrahim, S. Liang, G.B. Hammond, F. Gallou, S. Handa, *Green Chem.* **8** (2018) 1784-1790.
21. F. Pallini, E. Sangalli, M. Sassi, P. M. C. Roth, S. Mattiello, L. Beverina, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2021) 3016-3023.