Razvoj mehanokemijskih metoda sinteze amida, urea i triazola

Tireli, Martina

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:129884

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Martina Tireli

DEVELOPMENT OF MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF AMIDES, UREAS AND TRIAZOLES

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2018.

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Martina Tireli

RAZVOJ MEHANOKEMIJSKIH METODA SINTEZE AMIDA, UREA I TRIAZOLA

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Krunoslav Užarević

Zagreb, 2018.

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Martina Tireli

DEVELOPMENT OF MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF AMIDES, UREAS AND TRIAZOLES

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Krunoslav Užarević

Zagreb, 2018.

„If you want to build a ship, don't drum up people to collect wood and don't assign them tasks and work, but rather teach them to long for the endless immensity of the sea.“
-Antoine de Saint-Exupery

Zahvaljujem mentoru, dr. sc. Krunoslavu Užareviću na podršci, strpljenju, savjetima i znanju koje je prenio na mene.

Posebno bih se zahvalila izv. prof. dr. sc. Ines Primožič i dr. sc. Katarini Vazdar na pomoći i korisnim savjetima oko pisanja rada.

Sinteza trizola provedena je zahvaljujući pomoći prof. dr. sc. Silvane Raić-Malić i Silviji Maračić, dipl. ing. Hvala dr. sc. Dijani Žilić na snimljenim EPR spektrima.

Hvala svim članovima LZS na pomoći, potpori i ugodnoj radnoj atmosferi. Hvala Dajani, Cindri i Stipi na inspiraciji, znanju i raznim životnim mudrostima u proteklim godinama. Hvala i bivšim djelatnicima LSPSOM-a koji su na različite načine sudjelovali u mom radu na Institutu.

Veliko hvala curama iz podruma, Bibi i ekipi ispod oraha na ugodnom druženju i podršci.

Zahvaljujem djelatnicima Centra za NMR na snimanju velikog broja spektara i susretljivosti.

Kažu da su prijatelji obitelj koju biramo sami…Josipa, Vesna, Doris, Andrea, Ratko, Ema, Ena, Marija i Leo hvala što ste odabrali baš mene. Hvala vam što ste moj oslonac u teškim trenucima i što uvijek znate vratiti mi osmijeh na lice. Hvala svima koji su u bili dio ove životne avanture i dijelili sa mnom zabavne, radosne i nezaboravne trenutke.

Neizmjerno hvala mami i tati na svemu što su napravili za mene, na podršci, razumijevanju i što ste moj vjetar u leđa baš kada treba. Hvala klanovima Mohorović i Blažina na pomoći, podršci i tome što ste moji.

Hvala Goranu što je dio mog života i što sam uz njega najbolja verzija sebe.

I na kraju, hvala Karli što mi je pokazala koje su prave vrijednosti života, što mi je dala razlog da se uvijek trudim dati najbolje od sebe i biti najhrabrija što mogu. Nadam se da sam opravdala njenu vjeru u mene.

Karli

SAŽETAK X
ABSTRACT XI
1. UVOD 1
2. LITERATURNI PREGLED 3
2.1. Uvod u mehanokemijsku organsku sintezu 6
2.2. Sinteza amida 8
2.2.1. Sinteza amida u otopini 8
2.2.2. Sinteza amida primjenom mehanokemijskih metoda 13
2.3. Sinteza urea 18
2.3.1.Sinteza urea u otopini 18
2.3.2. Sinteza urea primjenom mehanokemijskih metoda 22
2.4. Sinteza 1,2,3-triazolskog prstena 27
2.4.1. Sinteza triazola u otopini 28
2.4.2. Sinteza triazola primjenom mehanokemijskih metoda 32
2.5. Praćenje reakcija provedenih mehanokemijskim metodama 37
2.5.1. Ex situ metode za praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija 37
2.5.2. Metode za praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija in situ 41
3. EKSPERIMENTALNI DIO 48
3.1. Opće napomene 48
3.2. Priprava acil-azida u otopini 49
3.2.1.Priprava benzoil-azida **1** 49
3.2.2. Priprava 4-metoksi benzoil-azida **2** 49
3.2.3. Priprava 4-nitrobenzoil-azida **3** 49
3.2.4. Priprava 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** 50
3.2.5. Priprava 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** 50
3.2.6. Priprava 1,3-benzendikarbonil-diazida **6** 51
3.2.7. Priprava 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** 51
3.3. Priprava monoamidnih derivata 51
3.3.1. Priprava N-(2-aminofenil)benzamida **8** 51
3.3.2. Priprava N-(2-aminofenil)-4-metoksibenzamida **9** 52
3.3.4. Priprava N-(2-aminofenil)-4-nitrobenzamid **10** 52
3.3.5. Priprava N-(2-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **11** 53
3.3.6. Priprava N-(3-aminofenil)benzamida **12** 53

3.3.7. Priprava N-(3-aminofenil)-4-metoksibenzamida **13** 54
3.3.8. Priprava N-(3-aminofenil)-4-nitrobenzamida **14** 54
3.3.9. Priprava N-(3-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **15** 55
3.3.10. Priprava N-(4-aminofenil)benzamida **16** 55
3.3.11. Priprava N-(4-aminofenil)-4-metoksibenzamida **17** 56
3.3.12. Priprava N-(4-aminofenil)-4-nitrobenzamida **18** 56
3.3.13. Priprava N-(4-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **19** 57
3.4.Priprava derivata diamida 57
3.4.1. Priprava N, N-difenilftalamida **20** 57
3.4.2. Priprave N, N-di(4-metoksifenil)ftalamida **21** 58
3.4.3. Priprave N, N -di(4-nitrofenil)ftalamida **22** 58
3.4.4. Priprava N, N-difenilizoftalamida **23** 58
3.4.5. Priprava N, N-di(4-metoksifenil)izoftalamida **24** 59
3.4.6. Priprava N, N-di(4-nitrofenil)izoftalamida **25** 60
3.4.7. Priprava N, N-difenilbenzen-1,4-dikarboksamida **26** 60
3.4.8. Priprava N, N-di(4-metoksifenil) -1,4-dikarboksamida **27** 61
3.4.9. Priprava N,N-di(4-nitrofenil)tereftalamida **28** 61
3.5. Priprava monoureidnih derivata 62
3.5.1. Priprava 2-aminofenil-3-feniluree **29** 62
3.5.2. Priprava 2-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **30** 62
3.5.3. Priprava 2-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **31** 62
3.5.4. Priprava 2-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **32** 63
3.5.5 Priprava 3-aminofenil-3-feniluree **33** 63
3.5.6. Priprava 3-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **34** 63
3.5.7 Priprava 3-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **35** 63
3.5.8 Priprava 3-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **36** 64
3.5.9. Priprava 4-aminofenil-3-feniluree **37** 64
3.5.10. Priprava 4-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **38** 64
3.5.11. Priprava 4-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **39** 65
3.5.12. Priprave 2-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **40** 65
3.6. Priprava diureidnih derivata 65
3.6.1. Priprava 1,2-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **41** 65
3.6.2. Priprava 1,2-(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **42** 66
3.6.3.Priprava 1,2-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **43** 66

3.6.4. Priprava 1,2-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **44** 66
3.6.5. Priprava 1,3-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **45** 67
3.6.6. Priprava 1,3-di(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **54** 67
3.6.7. Priprava 1,3-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **47** 68
3.6.8. Priprava 1,3-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **48** 68
3.6.9. Priprava 1,4-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **49** 68
3.6.10. Priprava 1,4-di(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **50** 69
3.6.11. Priprava 1,4-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **51** 69
3.6.12. Priprava 1,4-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **52** 70
3.7. Priprava *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida 70
3.7.1. Priprava N-(3-nitrofenil)benzamida **54** 70
3.7.2. Priprava N-(3-aminofenil)benzamida **13** 70
3.7.3. Priprava N-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida **55** 71
3.8. Priprava derivata 1,2,3-triazola 71
3.8.1. Priprava 4-{[1-(4-klorfenil)-1,2,3-triazol-4-il]metilenoksi}-6-fenil-2-(trifluorometil)kinolina **56** 72
3.8.2. Priprava 4-{[1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoksi}-6-fenil-2-(trifluormetil)kinolina **57** 73
3.8.3. Priprava 4-{[1-(4-jodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoksi}-6-fenil-2-(trifluormetil)kinolina **58** 75
3.8.4. Priprava 6-fenil-4-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-2-(trifluormetil)kinolina **59** 76
4. REZULTATI I RASPRAVA 78
4.1. Priprava acil-azida 78
4.2. Priprava monoamidnih derivata 80
4.2.1. Priprava monoamidnih derivata reakcijom u otopini 80
4.2.2. Priprava monoamidnih derivata mehanokemijskim postupcima 84
4.2.3. Korištenje *in situ* Ramanove spektroskopije za praćenje reakcije nukleofilne supstitucije provedene mehanokemijskim postupcima 88
4.3. Priprava derivata diamida 92
4.3.1. Priprava derivata diamida reakcijama u otopini 93
4.3.2. Priprava diamida reakcijama provedenim mehanokemijskim postupcima 97
4.4. Priprava monoureidnih derivata 100
4.4.1. Priprava monoureidnih derivata u otopini 100
4.5. Priprava diureidnih derivata 105

4.5.1. Priprava diureidnih derivata reakcijom monoacil-azida i diamina..... 105
4.5.2. Priprava diureidnih derivata reakcijom acil-diazida i amina..... 112
4.6. Priprava *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida 115
4.7. Sinteza derivata 1,2,3-triazola..... 120
4.7.1. Otopinska sinteza 1,2,3-trazola 120
4.7.2. Sinteza 1,2,3-trazola u mehanokemijskom mlinu 123
4.7.3. Praćenje tijeka “klik” reakcije Ramanovom spektroskopijom..... 126
4.7.4. Elektronska paramagnetska rezonancija..... 129
5. ZAKLJUČAK..... 131
6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ 135
7. LITERATURNI IZVORI..... 136
8. DODATAK NA CD-U.....XLII
9.ŽIVOTOPIS..... XLIII

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

RAZVOJ MEHANOKEMIJSKIH METODA SINTEZE AMIDA, UREA I TRIAZOLA

Martina Tireli
Institut Ruđer Bošković, Zavod za fizičku kemiju, Bijenička cesta 54, Zagreb

Fokus ovog doktorskog rada bio je razjasniti mehanizam mehanokemijske priprave različito supstituiranih amida i urea reakcijom acil-azida i amina, te razjasniti mehanizam Huisgenovih 1,3-cikloadicija kataliziranih bakrovim(I) ionima provedenih u mehanokemijskim uvjetima. Ispitan je utjecaj supstituenata i aditiva na tijek reakcije nukleofilne supstitucije amina i acil-azida korištenjem *in situ* Ramanove spektroskopije tijekom mljevenja. Iz dobivenih rezultata zaključeno je kako je reakcija nukleofilne supstitucije provedena u mehanokemijskim uvjetima katalizirana bazom, a korak u kojem dolazi do deprotonacije ima ključnu ulogu u ovim reakcijama. U reakcijama provedenim mljevenjem uspješno su izolirani amidni derivati, dok su ureidni derivati dobiveni isključivo reakcijama u otopini.

Ispitan je utjecaj bakra i njegovih soli kao katalizatora na iskorištenje Huisgenove 1,3-cikloadicije terminalnih alkina i aril-azida u otopini i mehanokemijskim postupcima. Iz dobivenih rezultata zaključeno je kako reaktivnost *p*-supstituiranih aril-azida, u obje metode, pada u nizu I>Br>Cl>H. Korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ* ispitan je utjecaj bakra i njegovih soli na nastajanje 1,2,3-triazolnog prstena u mehanokemijskim reakcijama.

(143 + XLVII stranica, 28 slika, 42 tablica, 119 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: amidi/ mehanokemija/ praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom *in situ*/ triazolni prsten/ uree.

Mentor: dr. sc. Krunoslav Užarević, viši zn. sur.

Rad prihvaćen: 06.06.2018.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr.sc. Ines Primožič
2. doc. dr. sc. Ivica Đilović
3. dr.sc. Katarina Vazdar, zn. sur.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF AMIDES, UREAS AND TRIAZOLES

Martina Tireli
Ruđer Bošković Institute, Division of Physical Chemistry, Bijenička 54, Zagreb, Croatia

This work emphasizes the comparation of the mechanochemical and solvent synthesis of amides and ureas carried out without the use of metals as a catalyst, and Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition of azide and terminal alkyne in presence of cooper as a catalyst. Nucleophilic substitution reactions are investigated on the model system of acyl azide and primary amines in the presence of various additives under different reaction conditions using *in situ* Raman spectroscopy. The nucleophilic substitution reaction under mechanochemical conditions is base catalyzed, akin to catalysis in solution. Mechanochemical reaction as a product provide amide derivatives, while by reactions in solution are obtained only ureas. The mechanism of Huisgen copper-catalyzed mechanochemical reaction and the efficiency of copper catalysts with Cu(0), Cu(I) and Cu(II) oxidation states is clarified by means of *in situ* Raman spectroscopy. From the obtained results, it was concluded that the reactivity of *p*-substituted aryl azide, in solution and mechanochemical procedures, follows the sequence I> Br> Cl> H.

(143 + XLVII pages, 28 figures, 42 tables,119 references, original in Croatian))

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: amides/ mechanochemical/ organic/ Raman monitoring/ synthesis/ triazoles/ ureas

Supervisor: Dr. Krunoslav Užarević, Senior Research Associate

Thesis accepted: 06 June 2018

Reviewers:
Dr. Ines Primožič, Associate Professor
Dr. Ivica Đilović, Assistant Professor
Dr. Katarina Vazdar, Research Associate

1. UVOD

Sve veći zahtjevi za novim materijalima, potreba za smanjenjem potrošnje fosilnih goriva i ekološki problemi koji nastaju zbrinjavanjem velikih količina organskih otpadnih otapala u drugoj polovici prošlog stoljeća potaknuli su razvoj ekološki prihvatljivijih kemijskih metoda sinteze. Jedna od tih metoda je i mehanokemija kod koje do kemijske reakcije dolazi primjenom mehaničke energije, a koja se razvila u sklopu "zelene" kemije jer zahtijeva vrlo malo ili nimalo otapala u odnosu na klasičnu sintezu u otopini.[1] U posljednja dva desetljeća mehanokemija je prodrla u gotovo sve grane moderne kemije,[2] ali je nažalost njena industrijska primjena do nedavno bila onemogućena nepoznavanjem fizikalnih i kemijskih promjena unutar reakcijske smjese tijekom primjene mehaničke sile, koja se odvija najčešće mljevenjem u mlinu. Razvojem analitičkih metoda kao što su difrakcija sinkrotronskog zračenja na praškastim uzorcima,[3] Ramanova spektroskopija[4] i praćenja temperature reakcijske smjese *in situ*,[5] koje omogućuju direktno praćenje reakcija u realnom vremenu bez prekidanja kemijske reakcije, omogućen je uvid u mehanizam reakcije i napravljen značajan korak u razumijevanju molekularnih mehanizama koji se odvijaju tijekom reakcije. Mehanokemija kao sintetska metoda ima veliki potencijal posebno u pripravi mnogobrojnih organskih spojeva, kokristala te sintezi farmaceutski aktivnih tvari koji su osnova velikog dijela kemijske industrije.[6,7]

Dušikovi spojevi koji sadrže amidnu, ureidnu ili triazolnu skupinu od velikog su značaja u farmaceutskoj industriji i industriji materijala[8] te su konvencionalni sintetski postupci njihova dobivanja vrlo dobro uhodani kako u znanstvenim laboratorijima, tako i u industrijskim postrojenjima. Najčešće, sinteza organskih spojeva zahtijeva ulaganje energije za zagrijavanje reakcijske smjese, nužnu prisutnost metalnih katalizatora ili zaštitnih skupina te dodatna pročišćavanja produkata, a uz željeni produkt često zaostaju i otpadna organska otapala, koja se moraju dodatno regenerirati ili pohraniti.[9] Primjena mehanokemijskih metoda u pripravi navedenih organskih spojeva omogućuje njihovo dobivanje bez prisutnosti otapala,[10] ili korištenjem vrlo malih količina istih, uz kvantitativni prinos u relativno kratkim vremenskim periodima.[11] U reakcijama mljevenja kao katalizator se mogu koristiti i posudice ili kuglice za mljevenje ako su napravljene od materijala koji katalizira određenu reakciju.[12]

U sklopu ove doktorske disertacije ispitan je utjecaj supstituenata, aditiva i temperature na tijek priprave amida, urea i triazola mehanokemijskim reakcijama. Uzimajući u obzir da su uvjeti mehanokemijske priprave amida i urea nedovoljno istraženi, cilj doktorata bio je detaljno

razjašnjavanje mehanizma njihovog nastajanja. Modelne reakcije koje su pritom istražene su reakcije nukleofilne supstitucije na karbonilnoj skupini acil-azida. *In situ* Ramanovom spektroskopijom u realnom vremenu praćena je reakcija nukleofilne supstitucije 1,4-diaminobenzena i 4-nitrobenzoil-azida uz dodatak malih količina različitih organskih otapala te natrijeva acetata, amonijeva nitrata i 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktana (DABCO) kako bi se ispitao utjecaj različitih aditiva na brzinu reakcije. Iskorištenja amida dobivenih mehanokemijskim putem uspoređena su s rezultatima ekvivalentnih reakcija u otopinama. Proučen je također i utjecaj supstituenata na korištenim reaktantima na iskorištenja reakcija u obje metode.

Kao modelni sustav za proučavanje priprave 1,2,3-triazolnog prstena mehanokemijskim metodama korištena je Huisgenova reakcija 1,3-cikloadicije terminalnog alkina i aril-azida te je istražen njen reakcijski mehanizam i utjecaj različitih bakrovih(I) soli kao katalizatora na iskorištenje reakcije. Uvid u mehanizam provedenih mehanokemijskih reakcija omogućen je korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ* i u realnom vremenu. Rezultati dobiveni primjenom mehanokemijskih metoda uspoređeni su s rezultatima dobivenim reakcijama u otopini pri različitim temperaturama i korištenjem različitih katalizatora.

2. Literaturni pregled

Prema definiciji mehanokemije koju je postavio Heinicke: „Mehanokemija je grana kemije koja proučava kemijske i fizikalno-kemijske transformacije tvari u svim agregacijskim stanjima nastale pod utjecajem mehaničke energije.“ [13] Mehanokemijske reakcije mljevenjem odvijaju se primjenom mehaničke sile na reakcijsku smjesu u tarioniku ili češće, u specijaliziranim reaktorima poput kugličnih ili planetarnih mlinova, koji omogućavaju bolju kontrolu uvjeta mljevenja i bolju ponovljivost sintetskih postupaka.[14]

Prema Takacsu najstariji dokumenti vezani za provođenje reakcija u čvrstom stanju potječu iz 4. stoljeća pr. Kr. u kojem se spominje mljevenje živinog(II) sulfida s octenom kiselinom u bakrenoj posudi. Tijekom srednjeg vijeka mehanokemija se koristila u metalurgiji i rudarenju. Sredinom 19. stoljeća spominju se radovi Faradaya u kojima se kao osnovna metoda spominje mljevenje.[2] Početkom 20. stoljeća mehanokemijska sinteza se koristila za sintezu anorganskih materijala, legura i metalnih oksida.

Tijekom posljednja dva desetljeća 20. stoljeća dolazi do razvoja kokristalizacije u čvrstom stanju najviše zaslugama Curtina, Paula, Toda, Etter, Jonesa, Hollingswortha i Caira. Toda i suradnici pokazali su da kokristalizacija u čvrstom stanju može dovesti do nastajanja drugačijeg produkta nego što nastaje sintezom u otopini.[15] Tijekom 1995. Caira i suradnici formirali su kokristale farmaceutski važnih spojeva sulfadiamina s različitim karboksilnim kiselinama. Devedesetih godina 20. stoljeća proveden je niz eksperimenta iz područja organske kemije u mlinu bez prisutnosti otapala.[16]

Intenzivan razvoj industrije materijala te rast farmaceutske industrije koji ovise o velikim količinama organskih otapala značajno je utjecao na uvođenje sintetskih metoda u čvrstom stanju kako bi kemijska industrija mogla udovoljiti zahtjevima „zelene kemije“.[17] Ciljevi koji se nameću farmaceutskoj industriji i industriji materijala su korištenje što manjih količina otapala, ušteda energije, smanjenje otpada, korištenje obnovljivih materijala te što veća iskorištenja u kraćem vremenskom periodu.[18] Radovi u kojima su provedene organske reakcije u mlinu, uz korištenje kuglica, objavljeni su početkom 21. stoljeća te od tada započinje veliko zanimanje znanstvenika za razvoj mehanokemijskih metoda sinteze, pretežno mehanokemijske supramolekulske i organske sinteze.[19, 20]

Prilikom provođenja reakcija u čvrstom stanju najčešće se podrazumijeva da se provode bez prisutnosti otapala, ali valja naglasiti da mehanokemijska sinteza ne podrazumijeva nužno

reakciju bez prisutnosti otapala, već se otapalo može dodati u katalitičkim količinama. Utjecaj dodane tekućine na reaktivnost tijekom reakcije mljevenja izražava se omjerom dodanog volumena tekućine i mase reakcijske smjese, te se naziva η-faktor.[21] Osim otapala kao aditiv se mogu dodati i različite soli koje mogu utjecati na brzinu ili ishod reakcije, ali njihovo djelovanje je nedovoljno istraženo.[22] Ako se tijekom mehanokemijske reakcije oslobađaju molekule vode ili nekog drugog otapala također govorimo o sintezi potpomognutoj tekućinom.[23] Osnovne metode sinteze u mehanokemiji su:

1. Sinteza bez prisutnosti otapala (*eng. neat grinding, dry milling, NG*) u kojoj se reaktanti melju u suhim uvjetima ($\eta = 0$).
2. Sinteza potpomognuta tekućinom (*eng. liquid-assisted grinding, LAG*) tijekom koje se reaktanti melju uz katalitičke količine otapala ($\eta \approx$ 0-1 μL mg^{-1}).
3. Sinteza potpomognuta ionima (anorganskim solima) i tekućinom (*eng. ion- and liquid-assisted grinding, ILAG*).

LAG metoda u mnogim reakcijama daje bolja iskorištenja u odnosu na suho mljevenje,[24, 25] a neki kokristali se mogu pripraviti jedino mljevenjem na taj način, poput kokristala piroksikama i karbamazepina s karboksilnim kiselinama.[26, 27] Karakteristike aditiva mogu biti presudne za nastajanje pojedinog produkta, ali trenutno ne postoji općeniti model mehanokemijske reaktivnosti koji bi dao jasan uvid u ulogu aditiva u mehanizmu mehanokemijskih reakcija, već njihovo djelovanje ovisi o tipu materijala i uvjetima u kojima se odvija reakcija mljevenja. Potencijalne katalitičke karakteristike aditiva ovise o uvjetima u kojima se reakcija provodi te fizikalnim svojstvima materijala koji sudjeluje u reakciji.

Reakcije u mlinovima najčešće se odvijaju u reakcijskim posudama od tvrdih materijala, poput nehrđajućeg čelika, volframovog karbida, cirkonijevog oksida, a u posljednje vrijeme se počinju koristiti i plastične posude od polimetilmetakrilata (PMMA) ili politetrafluoretilena (PTFE, Teflon) u koje se stavlja jedna ili nekoliko kuglica (različitih promjera). Kuglice koje se koriste u mljevenju mogu biti različitih veličina i materijala ovisno o reakcijskim uvjetima i željenim karakteristikama sustava. Osim usitnjavanja čestica koje dovodi do veće specifične površine, mljevenje olakšava miješanje i difuziju reaktanata te stvara deformacije na površinama, što može imati utjecaj na brzinu reakcije.

Stehiometrijska kontrola reakcije provedene u mlinu omogućava sintezu stehiometrijski različitih kokristala i koordinacijskih polimera.[28] Razlog gotovo kvantitativnih iskorištenja su usitnjavanje i miješanje čvrstih reaktanata čime se povećava dodirna površina i daje dodatna

energija za pokretanje molekula.[29] U gotovo svim slučajima iskorištenja reakcija nastajanja kokristala i koordinacijskih polimera provedenih mljevenjem bila su usporediva ili bolja od usporednih reakcija provedenih u otopini ili taljenjem.[30]

U vibracijskom mlinu posudica oscilira gotovo linearno frekvencijama od 5 do 30 Hz te dolazi do miješanja reaktanata i struganja reaktanata o površinu posudice. S obzirom na veliku brzinu kuglica udarci o stijenke dovode do raspršenja energije i postupnog zagrijavanja posudice. Smatra se da u nekim sustavima zbog sudara kuglica dolazi do mikrolokalnog zagrijavanja na vrlo visoke temperature koje prema nekim autorima iznose i do 1000 K na površini od svega 1 μm^2 u vremenima od $10^{-3} – 10^{-4}$ s. Ovaj model mehanizma reakcija temelji se na teoriji „vruće točke“ (*eng. hot-spot theory*) i „magma–plazma“ modelu. [31]

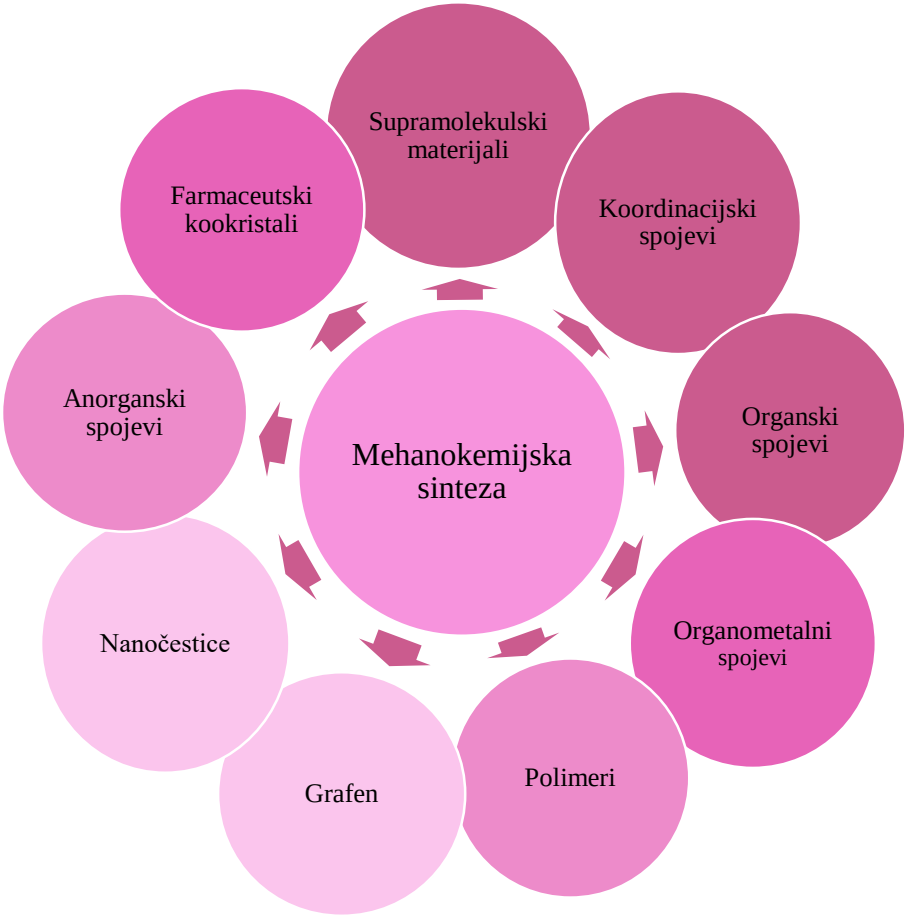
Teorija „vruće točke“ temelji se na trenju između reaktanata koje pri tim uvjetima dovodi do deformacija u strukturi materijala i kemijske reakcije. „Magma-plazma“ model oslanja se na visoke temperature koje nastaju direktnim sudarom kuglica ili kuglice o stijenku pri čemu dolazi do nastajanja plazme i oslobađanja visokoenergetskih slobodnih elektrona. Navedeni mehanizmi nisu primjenjivi na sustave gdje se procesi odvijaju na površinama većim od 1 mm^2.[32]

Tijekom mljevenja u reakcijskim posudicama se značajno mijenjaju temperatura i tlak.[33] *In situ* istraživanja provedena u realnom vremenu pokazala su da temperatura reakcijske smjese za anorganske sustave tijekom mljevenja u može narasti za 45-60 °C,[34, 35] ali u uobičajenoj sintezi organskih i „mekanih“ materijala se temperatura podigne za 7-10 °C.[33] Trenje koje nastaje između materijala i kuglica prilikom mljevenja može dovesti do promjene temperature, ovisno o formi reaktanata koji su prisutni u posudici.[36]

Proveden je niz istraživanja koja pokušavaju proučiti utjecaj veličine kuglice za mljevenje i iskorištenja reakcije.[37] Kulla i suradnici proveli su istraživanje u kojem uspoređuju odnos mase kuglice i mase reaktanata te je zaključeno kako povećanjem tog omjera dolazi do poboljšanja iskorištenja reakcije za gotovo četiri puta kada se omjer mase kuglica u odnosu na masu reakcijske smjese poveća za 2,5 puta. Veća masa kuglice utječe na silu kojom kuglica udara o stijenku posudice za mljevenje te dovodi do povećanja energije u sustavu. [38]

U usporedbi sa sintezom u otopini primjenom mehanokemijskih metoda postižu se veća iskorištenja, reakcijska vremena su bitno manja, potrebni su blaži reakcijski uvjeti, te se koriste slabije kiseline i baze uz potrošnju mnogo manjih količina otapala.[39] Zbog navedenih prednosti mehanokemijskih metoda one su danas prisutne u gotovo svim područjima kemijske industrije,

od primjene u sintezi metalnih legura do sinteze farmaceutskih kokristala kao što je prikazano na slici 1.[40]



Slika 1. Polja primjene mehanokemijskih metoda u kemijskoj sintetskoj industriji

2.1. Uvod u mehanokemijsku organsku sintezu

Razvoj organske sinteze temelji se na reakcijama u otopini, ali ograničenjem raspoloživosti fosilnih izvora i porastom potrebe za smanjenjem emisije štetnih tvari dolazi do intenzivnog razvoja sintetskih metoda u čvrstom stanju.[41] Zahvaljujući mnogobrojnim prednostima reakcije mljevenjem su vrlo brzo došle u središte zanimanja mnogih istraživanja. Danas je veliki broj organskih reakcija u otopini uspješno proveden i u čvrstom stanju,[42] te su u velikom broju reakcija dobivena mnogo bolja iskorištenja i selektivnosti u odnosu na ona dobivena u otopini.[10] Sintezom u čvrstom stanju moguće je dobiti produkte koji nije moguće prirediti reakcijama u otopini, ali postoje i reakcije koje su ovom metodom dale lošije rezultate.[22, 43]

U posljednjih nekoliko godina dolazi do intenzivnog razvoja „medicinske“ mehanokemije, odnosno primjene mehanokemijskih metoda sinteze u farmaceutskoj

industriji.[10, 44] Suhim mljevenjem te mljevenjem uz male količine aditiva (tekućina i soli) moguće je pripraviti veliki broj spojeva u kratkom periodu u cilju proučavanja njihove potencijalne farmaceutske aktivnosti. Razvoj i razumijevanje organskih reakcija provedenih mehanokemijskim metodama zahtijevaju interdisciplinarno istraživanje kako bi se pokušao razviti jedinstven model reaktivnosti mehanokemijskih reakcija.

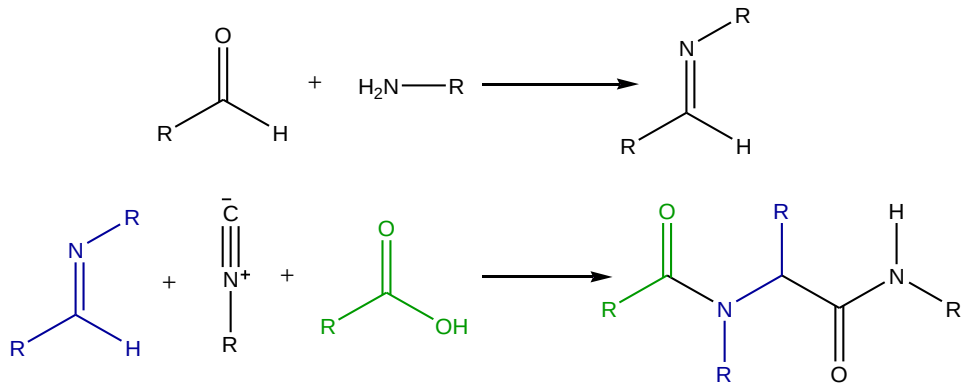
U sklopu ove doktorske disertacije proučit će se reakcije priprave amida, urea i triazola, spojeva čija je sinteza u otopini vrlo dobro istražena i optimizirana, ali se zbog njihove farmaceutske važnosti neprestano teži razvoju ekonomičnijih i ekološki prihvatljivijih metoda dobivanja. Sinteza navedenih spojeva moguća je mljevenjem, ali mehanizam reakcija u čvrstom stanju nije istražen što onemogućuje primjenu ove metode u industriji. Reakcije provedene mehanokemijskim metodama se najčešće provode u zatvorenim posudama koje ne omogućavaju uvid u tijek kemijske reakcije. Razvoj suvremenih analitičkih metoda u posljednjih nekoliko godina omogućio je praćenje reakcija koje se odvijaju u mehanokemijskim uvjetima, bolje razumijevanje mehanizma kojim se odvija reakcija i mogućnost optimizacije reakcija.

2.2. Sinteza amida

Amidna skupina jedna je od najvažnijih strukturnih jedinica prirodnih i sintetskih organskih spojeva kao što su proteini, polimeri, pesticidi ili farmaceutski aktivne tvari. Amidna skupina se nalazi u gotovo 25 % svih farmaceutika i 2/3 biološki aktivnih organskih spojeva. Amidi su zbog svoje važnosti u biološkim procesima intenzivno proučavana klasa spojeva.[45] Razlog velike zastupljenosti amida u farmaceutskoj industriji je činjenica da karboksamidi imaju akceptorska i donorska svojstva. Sintetski postupci dobivanja amida su detaljno istraženi, ali se veliki dio njih temelji na korištenju velikih količina organskih otapala, metalnih katalizatora uz dugotrajne postupke obrade u cilju postizanja što čišćeg produkta. Sinteza amida se najčešće temelji na aktivaciji kiselinskog derivata (kiselinski klorid ili anhidrid) ili reakcijama pregradnje uz korištenje kiselina i baza.[46]

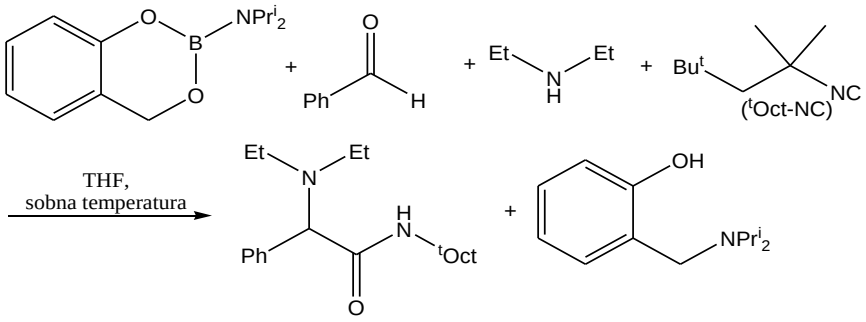
2.2.1. Sinteza amida u otopini

Ugijeva reakcija[47] sinteze α-amino amida jedna je od najčešće korištenih i proučavanih višekomponentnih reakcija, te se temelji na kombinaciji aldehida, amina, izocijanida i karboksilne kiseline (Shema 1). S mehanističkog gledišta karboksilna kiselina u ovoj reakciji ima dvije uloge, koristi se kao Brønstedova-Lowryjeva kiselina u cilju formiranja iminijeva iona, a zatim kao donor acilne grupe, koja prelazi na α-amino grupu produkta.



Shema 1. Ugijeva reakcija.

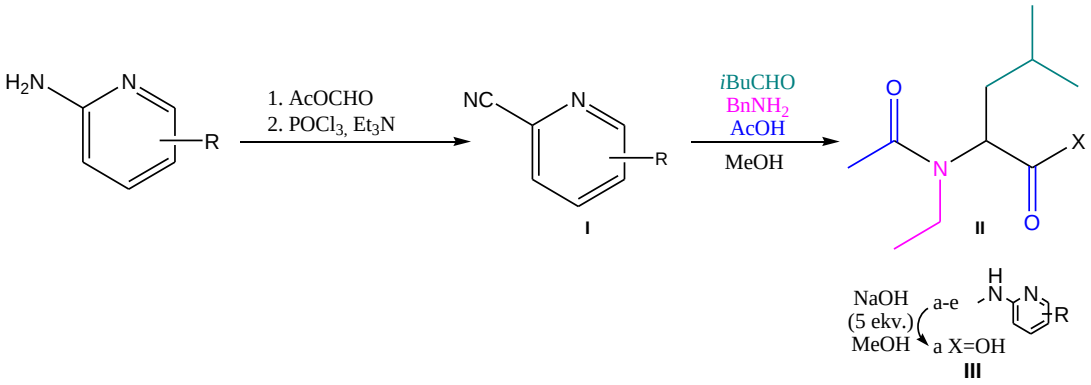
Ugijeva reakcija zahtijeva prisutnost primarnog amina, te atom dušika treba prihvatiti acilnu skupinu tijekom formiranja amida. Ukoliko se u reakciji radi o sekundarnom aminu potrebno je koristiti amin koji ima OH ili NHR skupine, koje imaju ulogu međumolekulskog receptora acilne skupine, Shema 2. U sintezi amida gdje se kao reaktant koristi sekundarni amin može se koristiti i aminoboran koji generira iminijeve ione u bazičnijim reakcijskim uvjetima.[48]



Shema 2. Reakcija benzaldehida, dietilamina, aminoborana i odgovarajućeg izocijanida u prisutnosti aminoborana.

Nedostatci korištenja izocijanida zbog kojih su dugo zanemarivani su njihova ograničena komercijalna dostupnost i nestabilnost. Orru i suradnici istraživali su 2-izocijanopiridine u višekomponentnim reakcijama sinteze amida, te su najbolji rezultati dobiveni prikazani u tablici 1.[49]

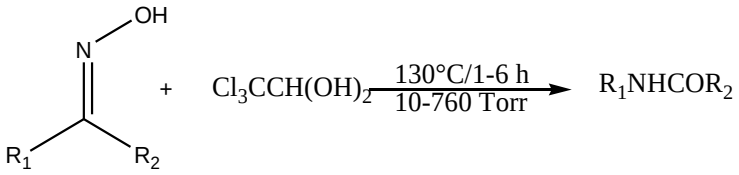
Tablica 1. Prikaz sinteze i najboljih rezultata u višekomponentnoj Ugijevoj reakciji.



	R	η (I)/ %	η (II)/ %	η (III)/ %
a	4-Br	44	65	95
b	5-Br	62	76	81
c	6-Br	70	70	96
d	5-Cl	35	62	73
e	6-Cl	70	70	96

Beckmannova pregradnja omogućuje dobivanje sekundarnih amida iz oksima te je vrlo važna u farmaceutskoj industriji i industriji materijala.[50] U industriji sintetskih materijala kao katalizator Beckmannove pregradnje koristi se dimeća sumporna kiselina što predstavlja veliki

ekološki i ekonomski problem zbog troškova koji nastaju zbrinjavanjem otpada.[51] Značajni napori ulažu se u istraživanje sinteze u kojoj je prisutno što manje opasnih i ekološki štetnih tvari. Korištenjem trikloroacetaldehida (ClCCHO), odnosno kloral hidrata Cl_3C-$CH(OH)_2$, kao katalizatora u Beckmannovoj pregradnji razvijena je blaža i efikasnija metoda za dobivanje amina prikazana na Shemi 3.[52]

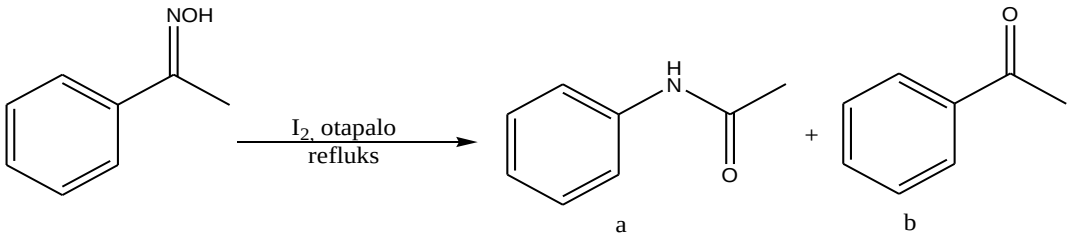


R /R_2 = Ph/Me; Ph/Et; Ph/Ph; 4-(MeO)C_6H_4/Me; *p*-tolil/Me;
4-ClC_6H_4/Me; 4-BrC_6H_4/Me; (CH_2)5; nafti-2-il/Me

Shema 3. Prikaz reakcije Beckmannove pregradnje uz korištenje kloral hidrata.

Mondal i suradnici razvili su ekološki prihvatljiviju metodu sinteze amida korištenjem elementarnog joda kao Lewisove baze u različitim stehiometrijskim omjerima.[53] Iz provedenog istraživanja zaključili su kako osim joda na iskorištenje reakcije značajno utječe vrsta otapala koje se koristi, tablica 2.

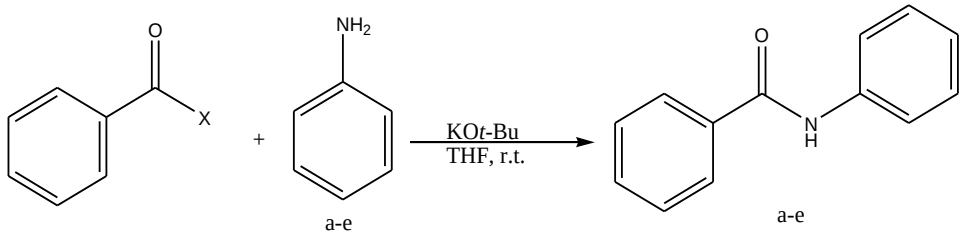
Tablica 2. Utjecaj otapala na iskorištenje reakcije priprava amida.



	x(I_2) / %	Otapalo (mL)	*η* (a)/ %	η (b)/ %	*t*/ h
a	10	MeCN (4)	65	10	3
b	20	MeCN:H_2O=9:1 (4)	30	45	2
c	20	MeCN (4)	90	-	2
d	50	MeCN (4)	98	-	1
e	100	MeCN (4)	96	-	1
f	50	CH_2Cl_2	-	-	3
g	50	MeOH (4)	25	10	4
h	50	THF(4)	-	-	4
i	50	DMF (4)	20	-	3

Alifatski i aromatski esteri uz korištenje KO*t*-Bu dali su odgovarajuće amide u vrlo dobrom iskorištenju, tablica 3.[54]

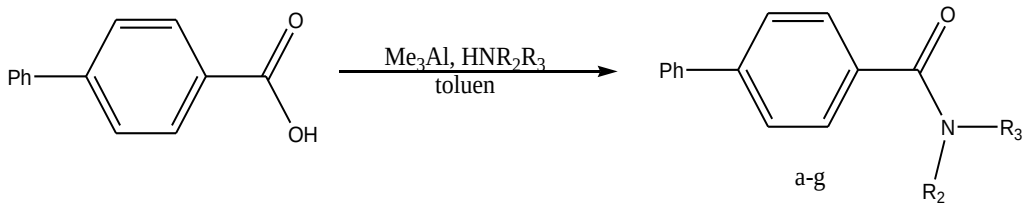
Tablica 3. Reakcija derivata benzojeve kiseline i anilina uz prisutnost KO*t*-Bu

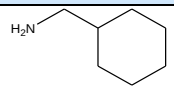
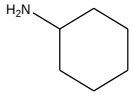
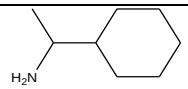
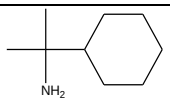
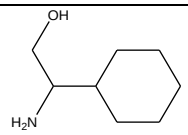
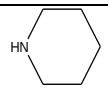
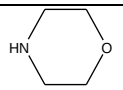


	X	*t*/ min	*η*/ %
a	OEt	20	95
b	OMe	30	67
c	OPh	60	u tragovima
d	Cl	30	47
e	OH	60	-

Korištenjem trimetilaluminija u reakcijama amidacije dobiveni su željeni produkti u vrlo dobrom iskorištenju, ali uz nužno korištenje spajajućeg agensa (*N*,*N*-dicikloheksilkarbodiimid (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorid (EDCI), *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-*O*-(1-benzotriazol-1-il)uronijev heksafluorofosfat (HBTU)) koji uzrokuju nastajanje nusprodukata koje je teško izdvojiti iz reakcijske smjese, tablica 4.[9]

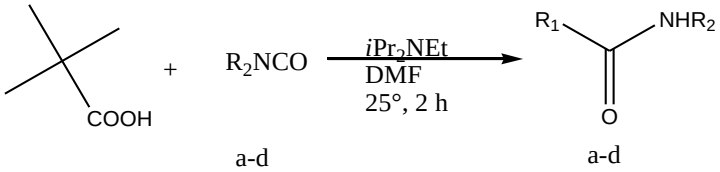
Tablica 4. Utjecaj amina na iskorištenje reakcije amidacije u prisutnosti trimetilaluminija.



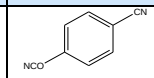
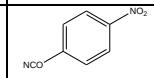
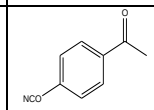
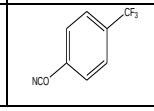
	Amin	η/ %
a		80
b		75
c		86
d		64
e		78
f		75
g		95

Crich i suradnici razvili su metodu za sintezu amida iz odgovarajućih karboksilnih kiselina pri sobnoj temperaturi uz korištenje DMF-a kao otapala. Ova metoda daje vrlo dobre rezultate, prikazane u tablici 5, ali njen nedostatak su velike količine organskog otpada koje treba zbrinuti na ekološki prihvatljiv način.[55]

Tablica 5. Sinteza amida iz karboksilnih kiselina uz korištenje DMF-a kao baze.



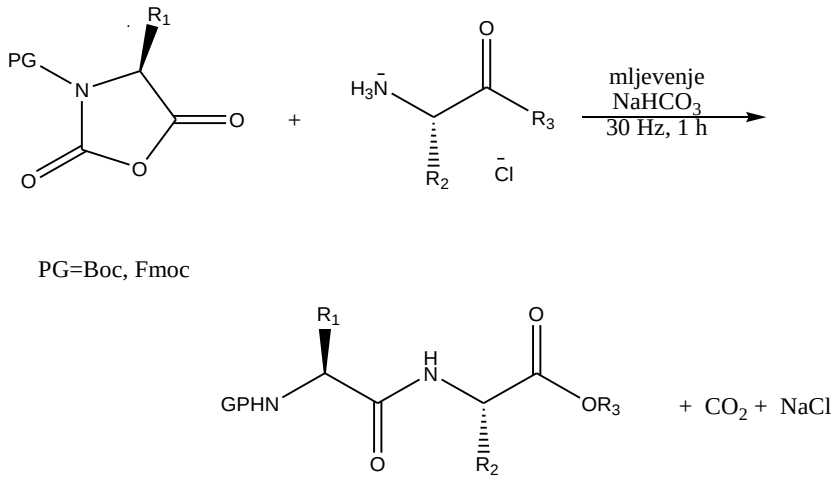
a-d a-d

	R_1NCO	η/ %
a		90
b		93
c		88
d		82

2.2.2. Sinteza amida primjenom mehanokemijskih metoda

U većini slučajeva ustaljena sinteza amida u otopini podrazumijeva korištenje velikih količina otapala, kiselina i katalizatora te duga vremena reakcija. Razvoj mehanokemijskih sintetskih metoda omogućio je sintezu amida uz korištenje značajno manjih količina katalizatora, otapala i uštedu energije.[42, 57] Reakcije provedene mehenokemijskim metodama su najčešće mnogo brže i jeftinije od onih provedenih u otopini.

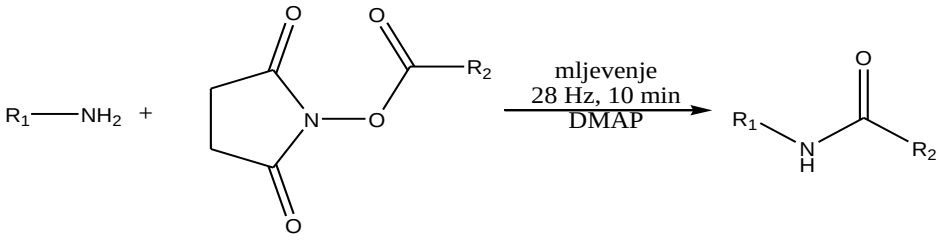
Mehanokemijska sinteza amida počela je 2009. godine kad su Lamaty i suradnici razvili metode za dobivanje di- i tripeptida iz *N*-karboksianhidrida, kiselinskog hidroklorida i natrijevog hidrogenkarbonata, Shema 4. Tijekom mljevenja ne dolazi do racemizacije ili epimerizacije te se ovaj postupak koristi za dobivanje zaštićenog aspartama.[56]



Shema 4. Priprava amida mljevenjem iz *N*-karboksianhidrida, kiselinskog hidroklorida i natrijevog hidrogenkarbonata.

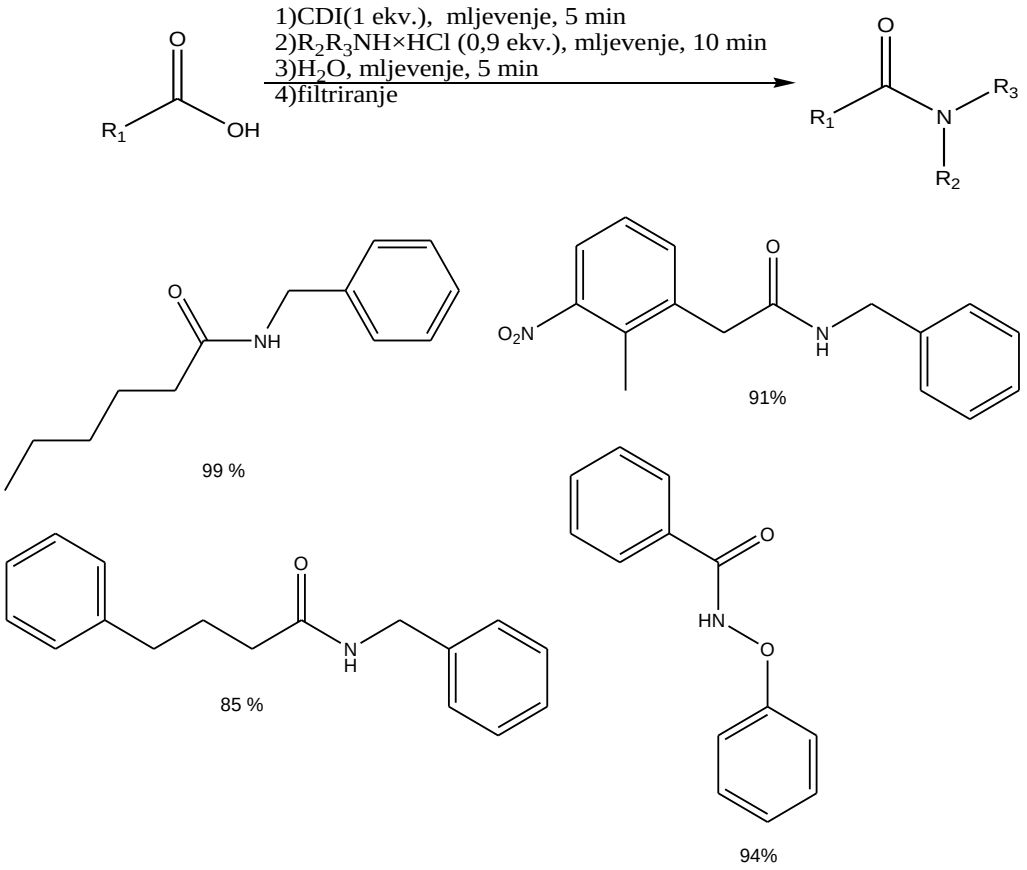
Jedan od načina dobivanja amida je i acilacija amina u prisutnosti *N*-hidroksisukcinimidil estera i DMAP-a (*N*,*N*-dimetilpiridin-4-amin). Iz rezultata Ravalica i suradnika može se zaključiti kako su najbolja iskorištenja dobivena u slučaju alifatskih amina dok iskorištenje pada korištenjem aromatskih supstituenata. Razvoj ove sinteze omogućio je značajno smanjenje vremena reakcije s nekoliko dana na nekoliko minuta.[57]

Tablica 6. Priprava amida acilacijom amina *N*-hidroksisukcinimidil-estera i DMAP-a.



	R_1	R_2	η /%
a	Propargil	*p*-(Ph-N=N)C_6H_4	94
b	D-treoninol	*p*-(Ph-N=N)C_6H_4	79
c	5'-*O*-(*4,4'*-dimetoksitritil)-2'amino-2'-deoksiuridin	*p*-(Ph-N=N)C_6H_4	90
d	D-treoninol	Fmoc	79
e	*p*-MeOC_6H_4	*p*-(Ph-N=N)C_6H_4	78
f	1-naftil	*p*-(Ph-N=N)C_6H_4	65

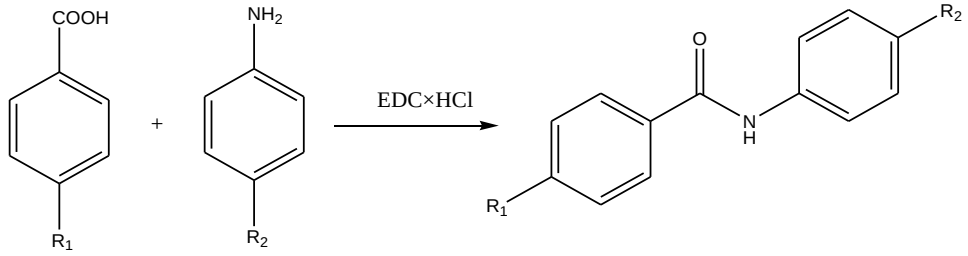
Aktivacija karboksilne kiseline može se provesti i korištenjem CDI (*N,N'*-karbonildiimidazol) bez dodatka otapala, Shema 5. Reakcije provedene u otopini zahtijevale su velike količine organskih otapala te zagrijavanje, dok reakcije provedene mehanokemijskim metodama značajno smanjuju ili potpuno isključuju potrebu za organskim tekućinama za uspješno provođenje sinteze amina, te dodatno zahtijevaju samo ispiranje produkta vodom.[58] Ova metoda nije ograničena samo na acilaciju hidroklorida primarnih amina već je primjenjiva i na fenilhidrazin, dibenzilamin hidroklorid i *O*-benzil hidroksilamin.



Shema 5. Priprava amida mljevenjem u prisutnosti CDI

Za aktivaciju karboksilne kiseline osim CDI i DCC može se koristiti karbodiimidni reagens (EDC hidroklorid) koji je topljiv u vodi. Korištenjem EDC-a izbjegnuto je korištenje organskih otapala tijekom reakcije, ali i u obradi reakcijske smjese.[59]

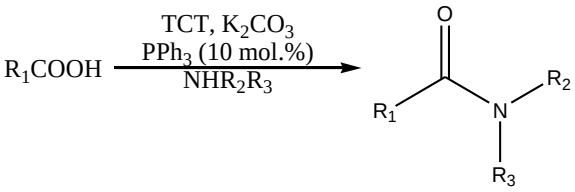
Tablica 7. Mehanokemijska priprava amina uz aktivaciju karboksilne kiseline s EDC hidrokloridom.

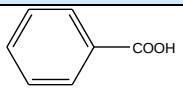
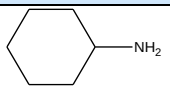
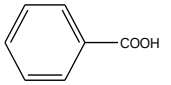
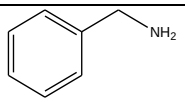
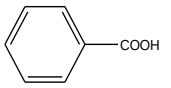
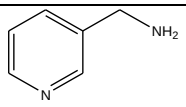
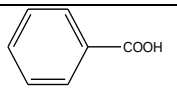
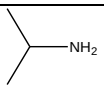
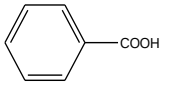
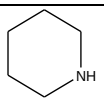
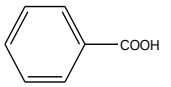
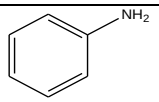
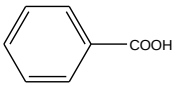
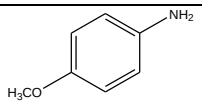
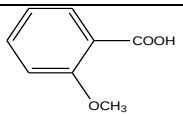
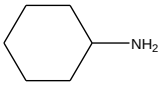


	R_1	R_2	*t*/ min	*η*/ %
a	Ph	OCH_3	10	95
b		CH_3	10	97
c		F	10	95
d	1-naftil	OCH_3	20	88
e		CH_3	20	85
f		F	20	80
g		Cl	20	80
h	2-naftil	CH_3	10	96
i		Cl	10	95

Kao jedan od ekonomski najprihvatljivijih reagensa za aktivaciju karboksilnih kiselina u reakcijama nukleofilne supstitucije koristi se 2,3,4-trikloro-1,3,5-triazin (TCT). Za aktivaciju karboksilne kiseline *in situ* u sustavu TCT-PPh_3 potrebna je prisutnost anorganske baze. Blagi reakcijski uvjeti omogućuju korištenje ove metode u sintezi optički aktivnih dipeptida koji sadrže Fmoc (fluorenilmetoksikarbonil klorid), Cbz (benzil-klorformat) ili Boc (di-*terc*-butoksikarbonil) zaštitne skupine.[60]

Tablica 8. Reakcije provedene mehanokemijskim metodama katalizirane s TCT.



	R_1COOH	NHR_2R_3	η/ %
a			99
b			99
c			90
d			59
e			99
f			60
g			77
h			92

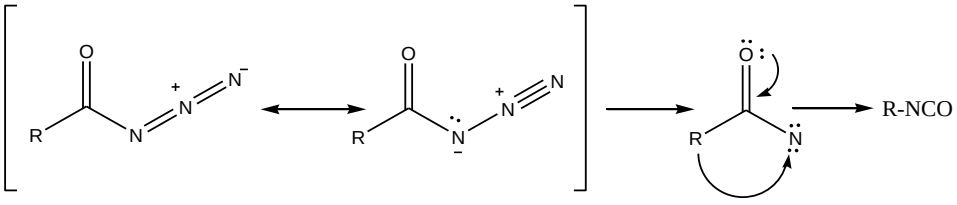
2.3. Sinteza urea

Wöhler je 1828. uspješno sintetizirao ureu, prvi organski spoj dobiven sintezom iz anorganskih spojeva. Urea je dobivena kuhanjem vodene otopine amonijeva cijanata te je na taj način dokazano da za sintezu organskih spojeva nije potrebna intrevencija svemoćne *vis vitalis*.[61] Sintezom uree postavljene su osnove razvoja sintetske organske kemije, a iako su derivati uree među prvim proučavanim organskim spojevima, njihov značaj za kemijsku industriju nije se smanjio do današnjeg dana. Derivati uree koriste se kao potencijalni inhibitori HIV-1 proteaze, razna kemijska bojila, antibakterijski lijekovi te imaju široki spektar farmakološkog djelovanja.[62]

2.3.1.Sinteza urea u otopini

Jedna od najstarijih metoda sinteze ureidne skupine u otopini temelji se na korištenju fozgena te reakciji amina sa suviškom fozgena.[63] Budući da je fozgen otrovan plin razvijene su metode sinteze ureidne skupine u kojima se koriste manje štetni spojevi kao što su trifozgen, oksalil-klorid, CDI,[64] te ekološki prihvatljivije sintetske metode u kojima se kao reagens koristi ugljikov monoksid.[65]

Leogane i suradnici razvili su metodu sinteze ureidne skupine reakcijom s izocijanatima.[66] Pri višim temperaturama dolazi do pregradnje acil-azida uz oslobađanje dušika te nastajanje izocijanata, a ova se reakcija naziva Curtiusova pregradnja, Shema 6. Acil-azid je u vrlo dobrom iskorištenju moguće pripraviti reakcijom acil-klorida s natrijevim azidom.

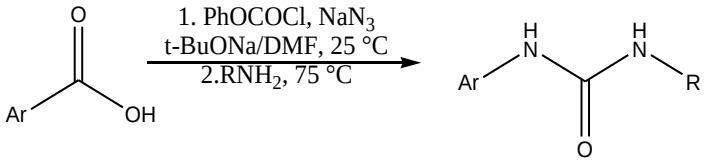


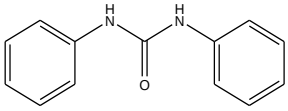
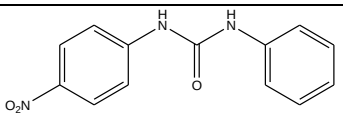
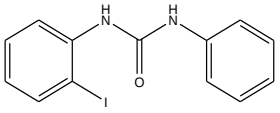
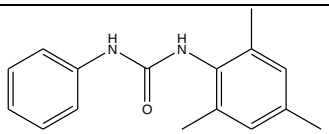
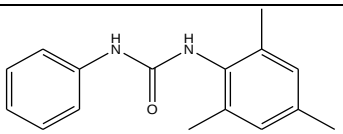
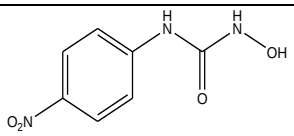
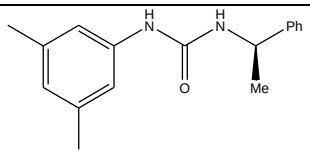
Shema 6. Mehanizam Curtiusove pregradnje.[67]

Izocijanati su vrlo reaktivni, brzo reagiraju s vodom, alkoholom ili aminom i kao konačni produkt mogu dati karbamate, amine ili uree. Korištenjem aril-kloroformata, natrijeva azida i karboksilne kiseline dolazi najprije do nastajanja acil-azida, tablica 9. Reakcijska smjesa se

zatim grije na 75 °C kako bi se formirao izocijanat koji uz dodatak amina daje odgovarajuću ureu. Ova metoda je primjenjiva na veliki broj komercijalno dostupnih kloroformata i natrijevih azida, ali istovremeno zahtijeva velike količine otapala i dodatno pročišćavanje produkata.[68]

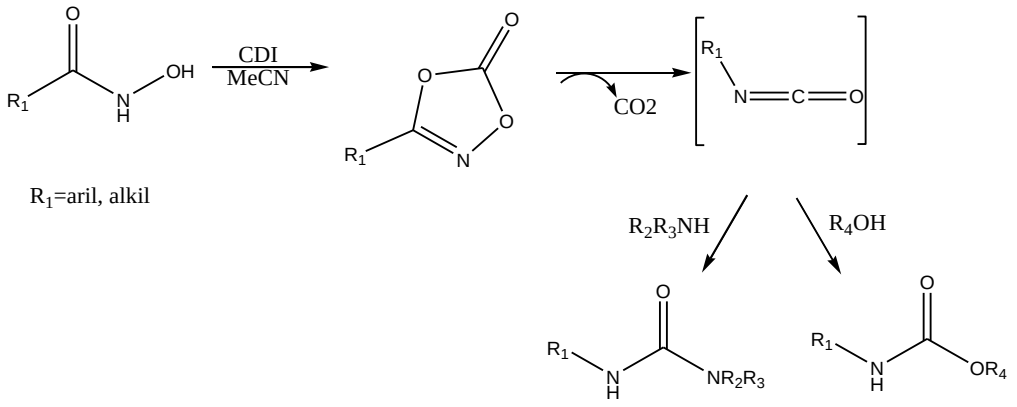
Tablica 9. Nastajanje ureidnih derivata ovisi o korištenim karboksilnim kiselinama i amina.



	Urea	η/ %
a		89
b		74
c		59
d		80
e		61
f		54
g		63

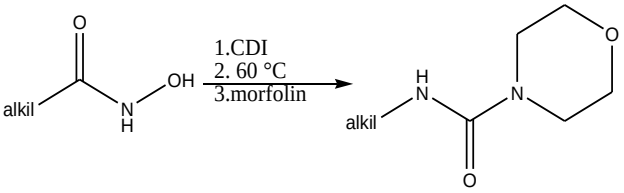
CDI se koristi kao spajajući reagens u reakciji Lossenove pregradnje hidroksamskih kiselina u izocijanate u vrlo blagim uvjetima, Shema 7. Kao nusprodukti tijekom ove reakcije nastaju imidazol i ugljikov dioksid koji se lako odvajaju iz reakcijske smjese, a iskorištenja reakcije su

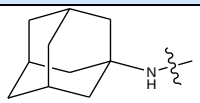
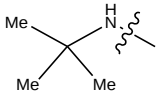
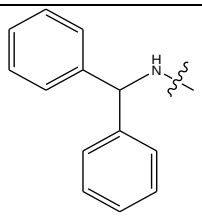
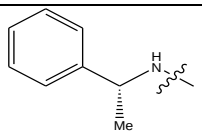
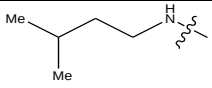
vrlo dobra, tablica 10. Nedostatak primjene ove metode leži u teškoj dostupnosti pojedinih hidroksamskih kiselina.[69]



Shema 7. Reakcija Lossenove pregradnje hidroksamskih kiselina u izocijanate.

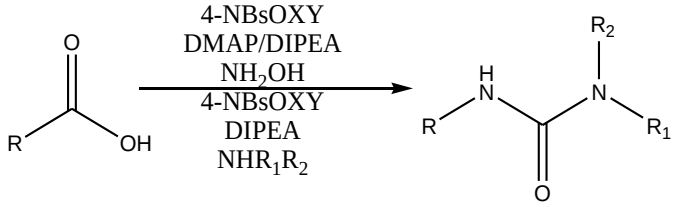
Tablica 10. Priprava ureidnih derivata iz hidroksamskih kiselina uz korištenje CDI.

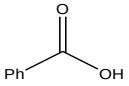
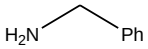
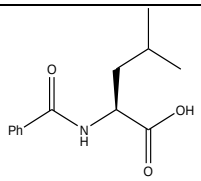
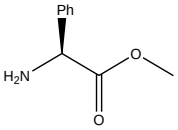
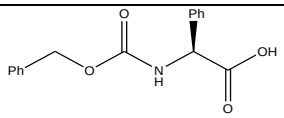
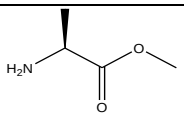
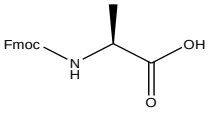
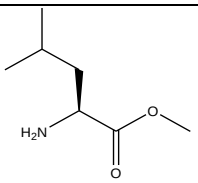
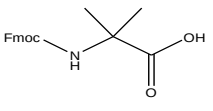
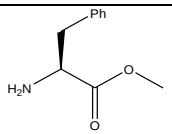


	morfolin urea	η/ %
a		94
b		91
c		95
d		84
e		89

Kao spajajući reagensi u posljednjih nekoliko godina koriste se CDI, EDC/DMAP, 1,1-karbonildibenzotriazol i PPh_3-CCl_4-TEA. Nedostatak velikog broja spajajućih reagensa je nastajanje mnogobrojnih nusprodukata i organskog otpada tijekom reakcije. Mandal i suradnici razvili su metodu sinteze urea, bez racemizacije, korištenjem 2-cijano-2-(4-nitrofenilsulfoniloksimino)acetata (4-NBsOXY), tablica 11. Nastali nusprodukti, 2-cijano-2-(hidroksiimino)acetat i 4-nitrobenzensulfonska kiselina, mogu se koristiti za ponovnu sintezu 4-NBsOXY.[70]

Tablica 11. Sinteza urea iz karboksilnih kiselina korištenjem 4-NBsOXY.

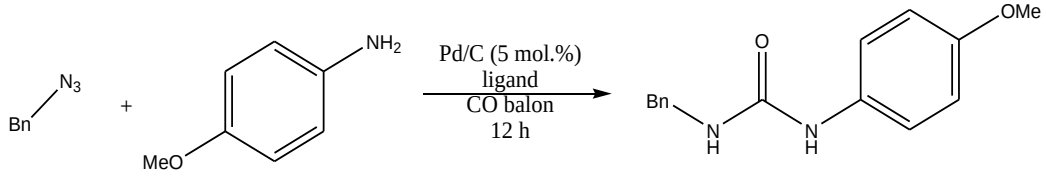


	kiselina	amin	*t*/ h	*η*/ %
a			8	68
b			8	69
c			8	62
d			8	61
e			8	63

Buchwald i suradnici razvili su križnu reakciju spajanja aril-klorida i natrijeva cijanata u cilju sinteze nesimetričnih urea uz korištenje paladija kao katalizatora. Korištenjem Pd_2dba_3 [tri(dibenzilidenaceton)dipaladija(0)] u množinskom udjelu od 0,5 % dobivena su zadovoljavajući rezultati u sintezi aromatskih urea.[71] Paladijem katalizirana karbonilacija azida

u prisutnosti amina pokazala se kao vrlo učinkovita metoda dobivanja asimetričnih urea, tablica 12. Korištenje Pd/C kao katalizatora omogućava provođenje reakcije u atmosferi ugljikova monoksida, lakšu i ekonomičniju obradu reakcijske smjese.[72]

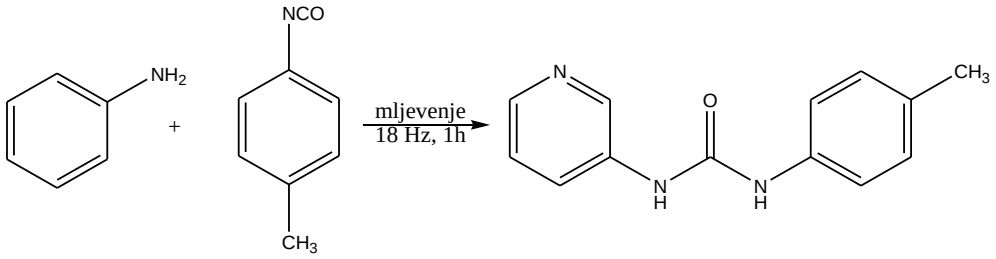
Tablica 12. Paladijem katalizirana karbonilacija azida u prisutnosti amina.



	ligand	otapalo	θ/ °C	η/ %
a	-	toluen	60	u tragovima
b	PPh_3	toluen	60	u tragovima
c	PCy_3HBF_4	toluen	60	10
d	DPPP	toluen	60	6
e	DPPF	toluen	60	10
f	XPhos	toluen	60	91
g	XPhos	toluen	60	u tragovima
h	XPhos	dioksan	60	72
i	XPhos	1,2-dikloretan	60	73
j	XPhos	acetonitril	60	67
k	XPhos	toluen	40	35
l	XPhos	toluen	80	73

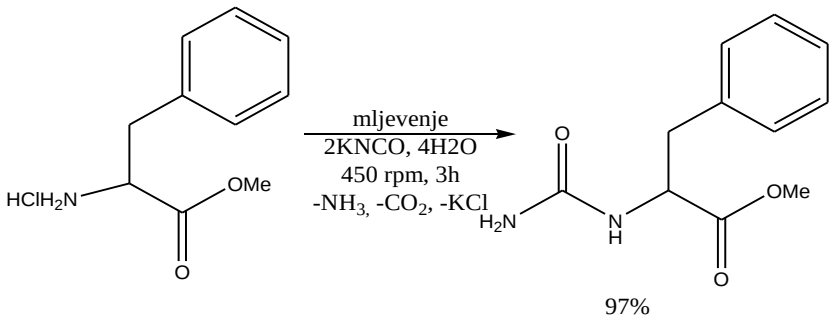
2.3.2. Sinteza urea primjenom mehanokemijskih metoda

Jedna od najjednostavnijih mehanokemijskih metoda sinteze uree je mljevenje izocijanata i amina u vibracijskom mlinu. Ova reakcija, koja ide uz dobra iskorištenja, nema nusprodukata pa uz prave uvjete nema potrebe za pročišćavanjem dobivenih produkata, Shema 8. U usporedbi s reakcijama u otopini, ovaj pristup omogućava bržu pripravu urea visoke čistoće.[73]



Shema 8. Sinteza uree iz amina i izocijanata

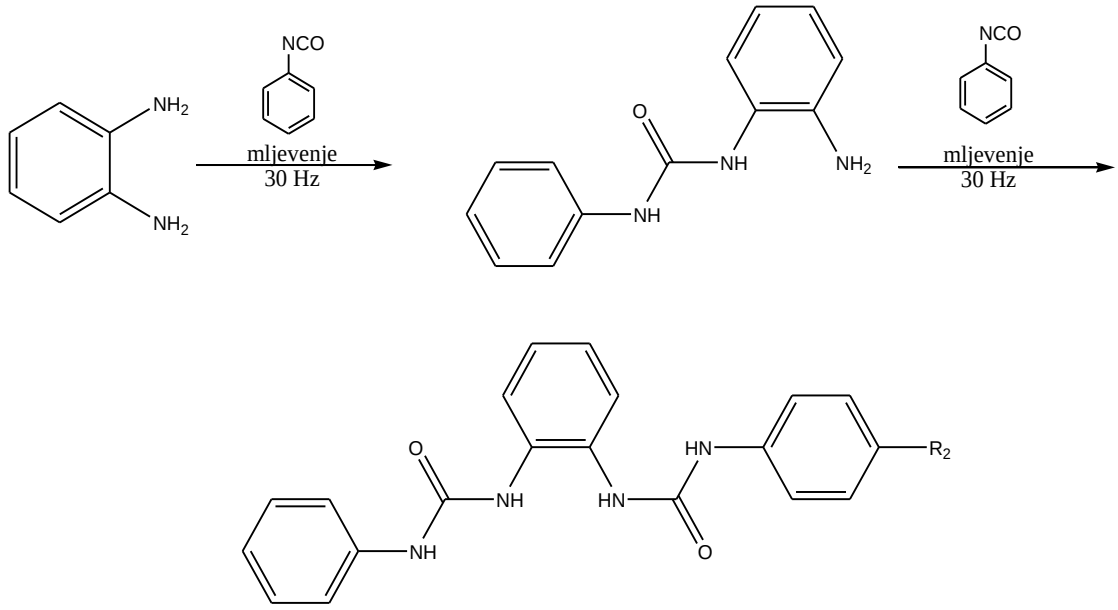
Korištenje kalijeva cijanata u mehanokemijskoj sintezi urea opisano je u radu Colacino i suradnika koji su u planetarnom mlinu sintetizirali fenilalanilureu u iskorištenju od 97 %, Shema 9. Nusprodukti (kalijev klorid, ugljikov dioksid i amonijak) koji nastaju tijekom reakcije su lako odvojivi od produkata.[11]



Shema 9. Sinteza fenilalaniluree mljevenjem.

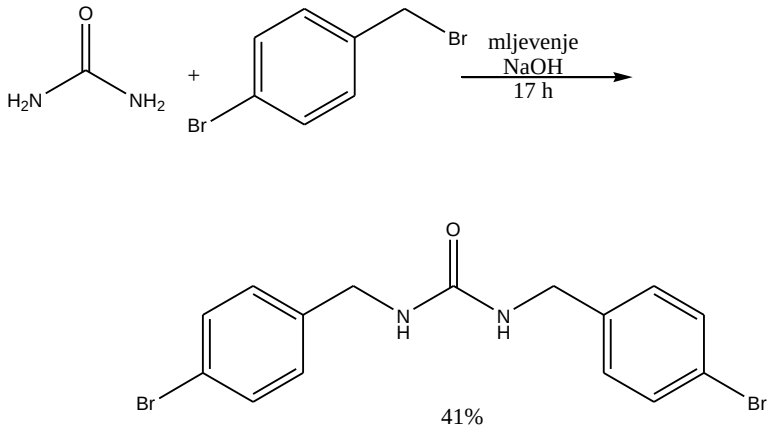
Orto-supstituirane monouree mogu se pripraviti mljevenjem odgovarajućih fenilendiamina i izocijanata. Produkti su dobiveni u vrlo dobrim iskorištenjima nakon 30 min mljevanja te bez dodatnog čišćenja. Pripremljene uree mogu dalje reagirati s izocijanatima dajući pritom nesimetrične di-uree, tablica 13.[74]

Tablica 13. Sinteza i iskorištenja dobivenih *orto*-urea mljevenjem u mlinu na frekvenciji od 30 Hz.



	R_1	R_2	*t*/ min	*η*/ %
monourea	H	-	30	78
diurea	H	H	30	99

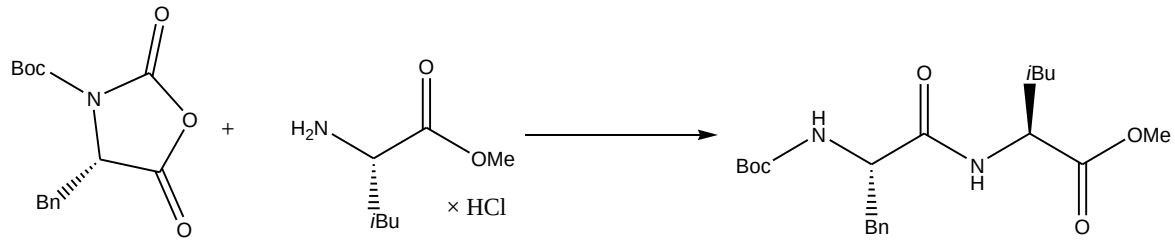
Mack i suradnici proveli su reakciju *N*-alkilacije u mlinu uz korištenje posudica od nehrđajućeg čelika. Reakcija 4-bromobenzil-bromida s ureom uz prisutnost natrijeva hidroksida daje željenu di(4-brombenzil)ureu, Shema 10. Autori su predložili da je uloga natrijeva hidroksida da deprotonira ureu, čime se poveća nukleofilnost dušikova atoma i utječe na uspješnost nukleofilne reakcije provedene mehanokemijskim metodama.[75]



Shema 10. *N*-alkilacija uree mljevenjem u prisutnosti NaOH.

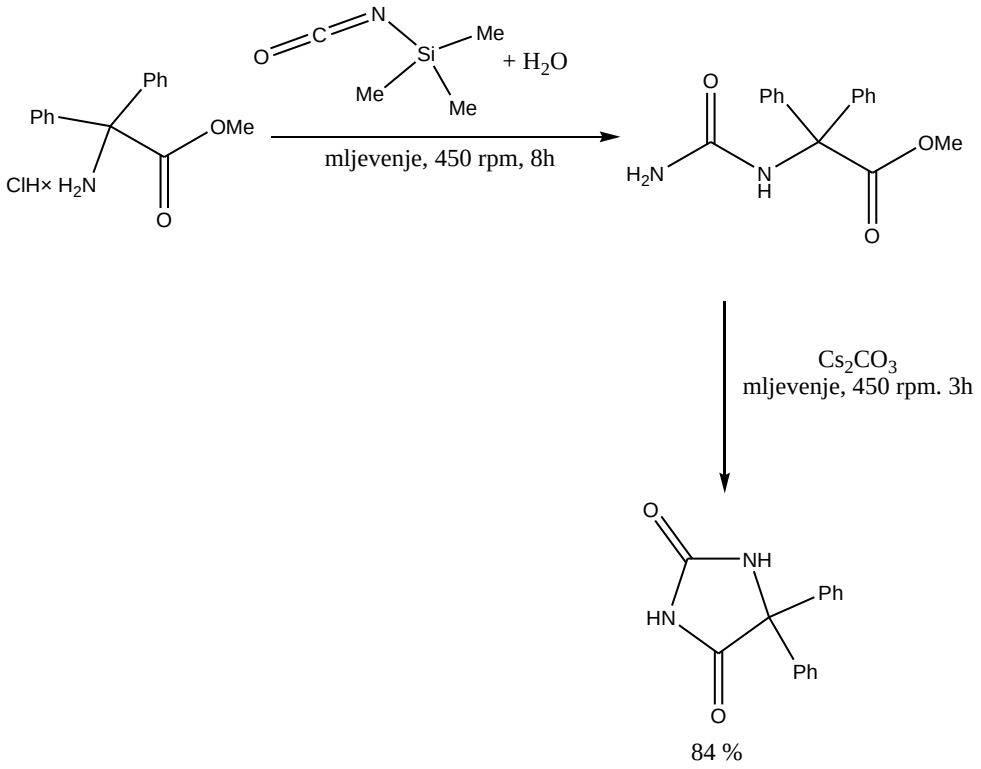
U sintezi farmaceutski aktivnih spojeva značajan iskorak napravili su Lamaty i Metro kombinirajući mehanokemijsku metodu i sintezu u otopini za pripravu Leu-Enkephalina.[76] Ključni korak u sintezi je formiranje peptidne veze mljevenjem 20 minuta u mehanokemijskom mlinu u prisutnosti natrijevog hidrogenkarbonata, tablica 14.

Tablica 14. Utjecaj volumena otapala te broja i veličine kuglice na iskorištenje priprave Leu-Enkephalina.[76]



	η-faktor/ μL mg^{-1}	kuglice od nehrđajućeg čelika	η/ %
a	1,4	1 (10 mm)	95
b	0,7	1 (10 mm)	76
c	1,4	2 (10 mm)	85
d	1,4	3 (5 mm)	93

Konnert i suradnici primijenili su ovu sintetsku metodu na sintezu lijeka za epilepsiju, Phenyltoina, Shema 11. Korištenjem manje štetnog trimetilsililizocijanata umjesto kalijeva cijanata u prisutnosti vode omogućilo je aktivaciju metil-zaštićene soli difenil aminokiseline.[77]



Shema 11. Korištenje trimetilsililizocijanata u sintezi ureidnog derivata mljevenjem.

2.4. Sinteza 1,2,3-triazolskog prstena

Pojam „klik“ kemije prvi puta je upotrijebio Sharpless 2001. te taj pojam objedinjuje široki spektar reakcija u kojima brzo i pouzdano nastaje ugljik-heteroatom veza.[78] Da bi se reakcija nazivala „klik“ reakcijom treba zadovoljiti nekoliko uvjeta kao što su široki raspon primjene, neškodljivi i lako uklonjivi nusprodukti, neosjetljivost na vodu i kisik, ekonomski i ekološki prihvatljivi reagensi i otapala, vrlo dobra iskorištenja produkata i njihova jednostavna izolacija. Jedna od najpoznatijih reakcija „klik“ kemije je Huisgenova reakcija[79] u kojoj dolazi do 1,3-dipolarne cikloadicije azida i terminalnog alkina te nastaje 1,2,3-triazolski prsten.[80] 1,2,3-triazolni heterocikli upotrebljavaju se kao boje, u industriji materijala,[81] kao inhibitori korozije metala i legura te imaju široku primjenu kao farmaceutski aktivnih tvari.[82]

Sharpless i suradnici u reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije azida i terminalnih alkina uvode bakar(I) kao katalizator. Korištenjem bakra(I) kao katalizatora ova reakcija je 10^7 puta brža od nekatalizirane reakcije te omogućuje dobivanje isključivo 1,4-supstituiranog izomera što značajno utječe na mogućnost njene primjene.[83]

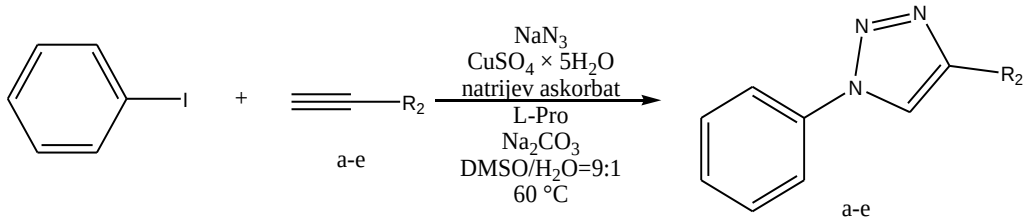
Bakrovi(I) ioni se mogu u reakciju uvesti izravno ili pripremiti *in situ* redukcijom bakrovih(II) iona. Izravna primjena bakrovih(I) iona uključuje korištenje soli kao što su bakrov(I) jodid ili bakrov(I) bromid. Bakrovi(I) ioni su termodinamički nestabilni u prisustvu zraka te vrlo lako oksidiraju u katalitički neaktivne bakrove(II) ione, te se reakcije sa bakrovim(I) solima najčešće provode bez prisutnosti kisika. U slučaju polarnih supstrata kao katalizator se najčešće koristi bakrov(II) sulfat uz korištenje redukcijskog sredstva (npr. natrijev askorbat) koje generira bakrove(I) ione *in situ*.

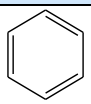
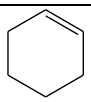
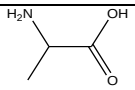
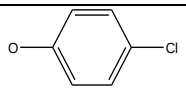
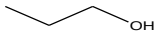
Kao katalizator osim bakrovih soli poznate su primjene bakra u prahu ili bakrene žice[84] te nanočestica bakra.[85] Korištenjem bakrovih(I) kompleksa s različitim ligandima, kao što su TBTA (tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil) i PMEDTA (*N*¹-(2-(dimetilamino)etil)-*N*¹,*N*²,*N*²-trimetiletan-1,2-diamin), može se izbjeći provođenje reakcija u suhim uvjetima. Uloga liganda je da štite od oksidacije, može djelovati kao akceptor protona te nema potrebe za korištenjem baze.[86] Najčešće korišteni reakcijski uvjeti za provedbu Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije azida i terminalnog alkina u otopini su temperatura 0-25 °C, u prisutnosti bakrovog katalizatora ($x \approx 10$ %), redukcijskog sredstva ($x \approx 5$ %) i baze ($x \approx 15$ %) kako bi se izbjeglo nastajanje katalitički neaktivnih bakrovih(II) iona.[87]

2.4.1. Sinteza triazola u otopini

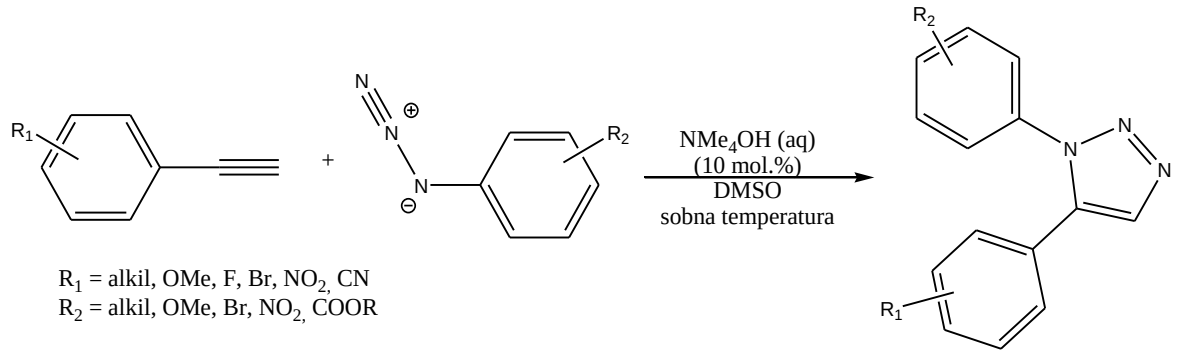
Feldman i suradnici razvili su „*one-pot*“ sintezu 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola iz različitih alkil i aril-halida, natrijeva azida i terminalnih alkina bez potrebe za prethodnom izolacijom organskog azida. Autori su ispitali utjecaj različitih otapala i izvora bakra na reakciju aril-halida i terminalnog alkina, te su najbolja iskorištenja dobivena u reakcijama koje su išle preko noći korištenjem bakrovog(II) sulfata pentahidrata i smjese DMSO/H_2O, tablica 15.[88]

Tablica 15. Utjecaj supstituenta vezanog na alkin na iskorištenje Huisgenove reakcije uz korištenje bakrovog(II) sulfata.



	R_2	η/ %
a		84
b		74
c		52
d		83
e		98

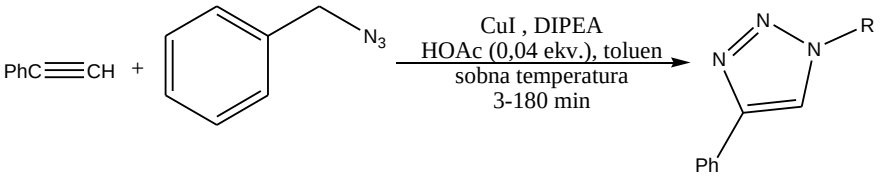
Huisgenova otopinska reakcija katalizirana metalima daje vrlo dobre rezultate, ali jačanjem potrebe za razvojem ekološki prihvatljivijih metoda dolazi do razvoja sintetskih metoda za dobivanje 1,2,3-triazola uz smanjene potrebe za otapalima i uz što manje korištenje metala kao katalizatora. Fokin i suradnici su prvi proveli reakciju, Shema 12, azid-alkin cikloadicije u kojoj nastaje triazolni prsten bez prisutnosti metalnih katalizatora. Kao katalizator korišten je tetraalkilamonijev hidroksid.[89]



Shema 12. Reakcija Huisgenove 1,3-cikloadicije uz korištenje tetraalkilamonijeva hidroksida kao katalizatora.

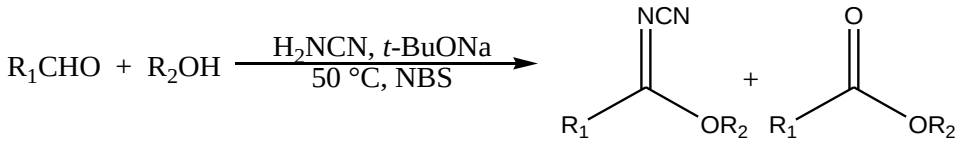
Kao najčešći katalizator u reakcijama Huisgenove cikloadicije koristi se bakrov(I) jodid. S obzirom da je bakrov(I) jodid koordinacijski polimer, za njegovu aktivaciju najčešće se koristi tercijarni amin koji u reakciji ima dvostruku ulogu, kao katalizator i baza. Tercijarni amin omogućuje stvaranje bakrovog(I) acetilida, ali i nastajanje neželjenih produkata (diacetilena, ditriazola i 5-hidroksitriazola). Shao i suradnici razvili su metodu priprave triazolnih prstena korištenjem katalitičkog sustava CuI/DIPEA (*N*,*N*-diizopropiletilamin) koji omogućuju provođenje reakcija u organskim nepolarnim otapalima uz vrlo dobra iskorištenja. Korištenjem octene kiseline povećava iskorištenje reakcije što je vidljivo iz rezultata prikazanih u tablici 16.[90]

Tablica 16. Utjecaj bakrovog(I) jodida, DIPEA-e i octene kiseline na nastajanje triazolnog prstena.



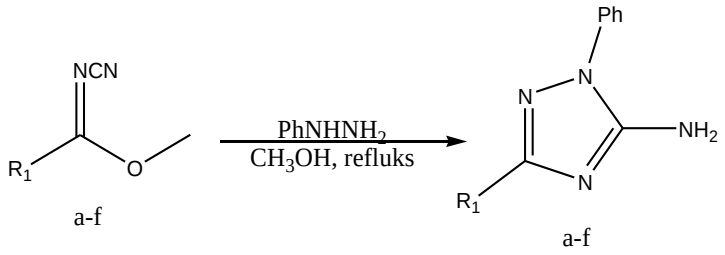
	CuI (ekv)	DIPEA (ekv)	HOAc (ekv)	*t*/ min	*η*/ %
a	0	0	0	180	u tragovima
b	0,1	0	0	180	u tragovima
c	0,1	0	2	180	u tragovima
d	0,1	2	0	150	84
e	0,1	2	2	3	96

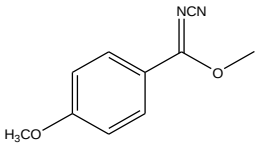
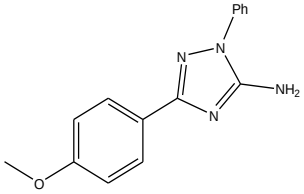
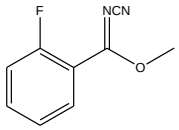
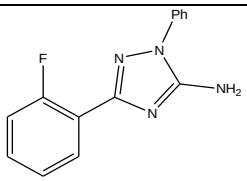
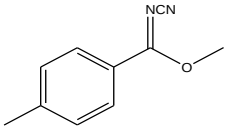
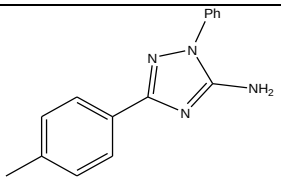
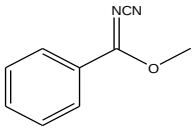
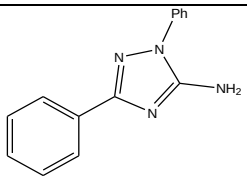
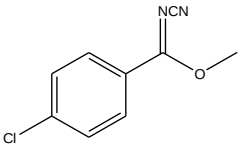
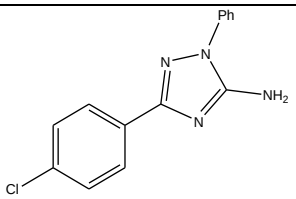
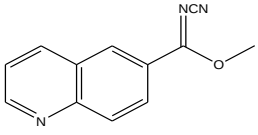
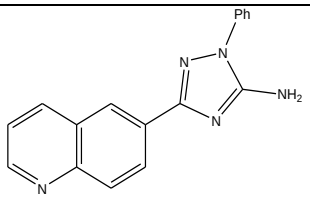
He i suradnici razvili su metodu sinteze triazolnog prstena bez potrebe za korištenjem katalizatora, već uz prisutnost *N*-bromsukcinimida (NBS) kao oksidansa.[91] U reakciji nastaje željeni *N*-cijanobenzimidat koji zatim u reakciji ciklizacije u prisutnosti derivata hidrazina daje željene triazole. Iako se reakcija provodi u blagim reakcijskim uvjetima te nema potrebe za skipim reaktantima, izolacija željenog spoja (Shema 13) zahtijeva dugotrajne postupke obrade s niskim iskorištenjima te značajno utječe na razvoj i primjenu ove metode.



Shema 13. Cijanoimidacija aldehida korištenjem cijanamida kao izvora dušika i NBS-a kao oksidansa.

Tablica 17. Nastajanje triazola iz cijanamida.

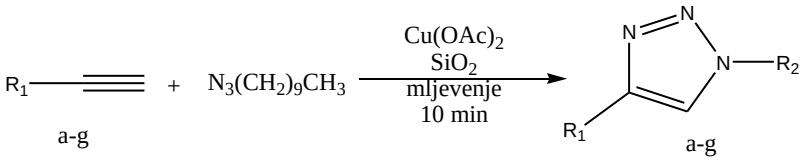


	Reaktant	Produkt	η/ %
a			74
b			80
c			80
d			92
e			88
f			82

2.4.2. Sinteza triazola primjenom mehanokemijskih metoda

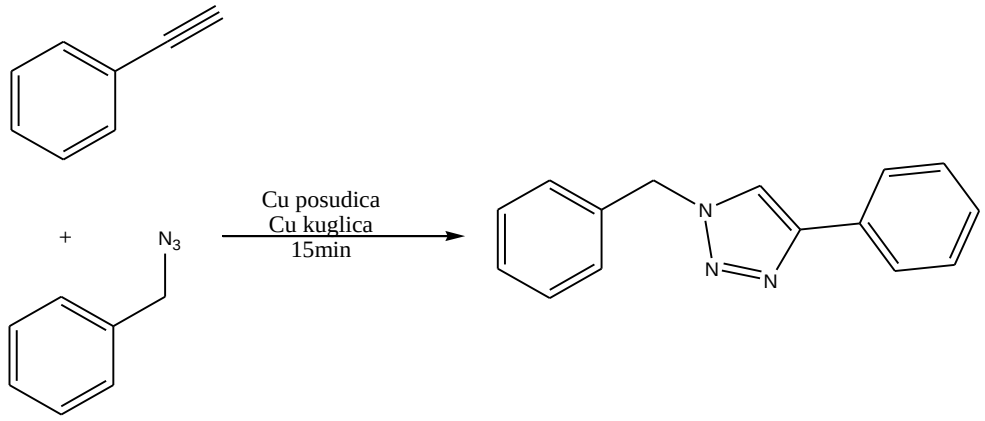
Veliki interes za razvojem ekonomičnijih i ekološki prihvatljivijih metoda doveo je do primjene mehanokemijskih metoda u „klik“ reakcijama. U reakciji se mogu koristiti različiti kompleksi bakra(I) koji su stabilniji i teže oksidiraju. Kako bi se što bolje stabilizirao bakar(I) u reakciji se mogu koristiti i njegovi kompleksi koji su stabilniji i teže oksidiraju. Stolle i suradnici su prvi proveli sintezu triazola iz azida i alkina korištenjem bakrovih(II) soli i natrijeva askorbata kao reducensa, tablica 18.[92]

Tablica 18. Huisgenova reakcija uz korištenje bakrovog(II) acetata kao katalizatora.



	R_1	η/ %
a	C_6H_5	>99
b	*p*-Me-C_6H_4	94
c	*o*-Me-C_6H_4	91
d	*p*-OMe-C_6H_4	96
e	*o*-OMe-C_6H_4	95
f	*p*-F-C_6H_4	>99
g	2—C_5H_4N	>99

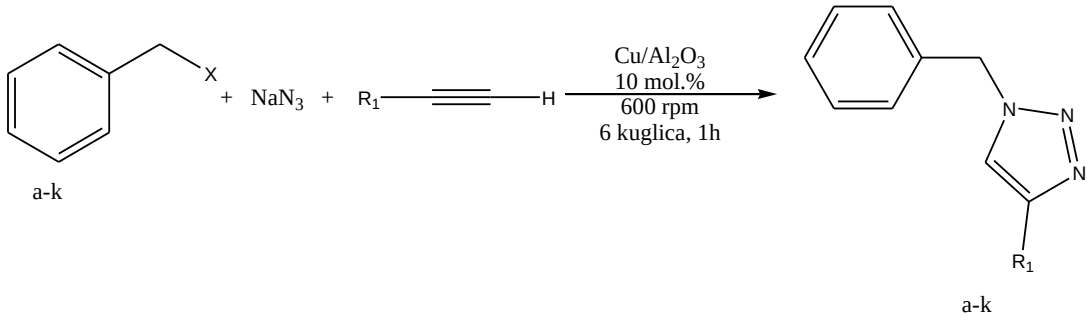
U reakcijama sinteze triazolnih prstena primjenom mehanokemijskih metoda mogu se koristiti posudica i kuglice za mljevenje kao katalizatori. Mack i suradnici su kao katalizator koristili bakrene kuglice i posudice za mljevenje te je u 15 minuta produkt formiran u iskorištenju od 95 %, Shema 14.[11]



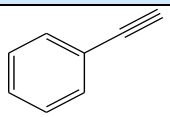
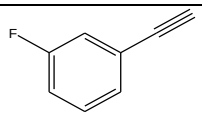
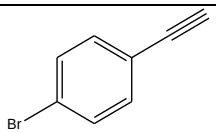
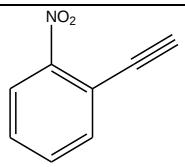
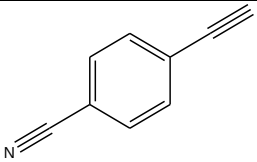
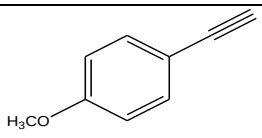
Shema 14. Nastajanje 1,2,3-triazolnog prstena mljevenjem uz korištenje bakrene posudice ili bakrenih kuglica kao katalizatora.

Ranu i suradnici razvili su metodu sinteze 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola trokomponentnom reakcijom alkil-halogenida ili aril-boronske kiseline, natrijeva azida i terminalnog alkina na površini Cu/Al_2O_3 katalizatora koja nije zahtijevala pročišćavanja produkata, tablica 19 i tablica 20. Ova metoda sinteze ne zahtijeva prisutnost organskih otapala te omogućuje jednostavnu sintezu željenih triazola. Iz EPR spektara utvrđeno je kako se bakrovi ioni nalaze u oksidacijskom stanju II.[93]

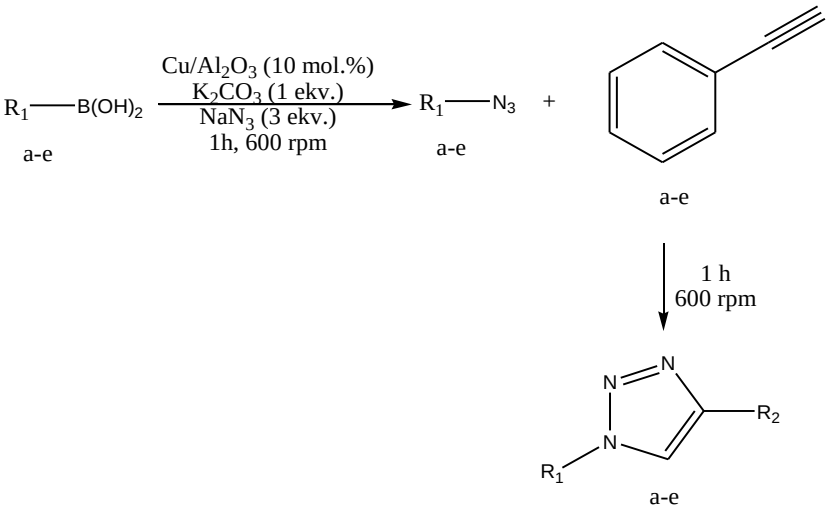
Tablica 19. Sinteza triazola iz različitih alil-halogenida korištenjem Cu/Al_2O_3 kao katalizatora.

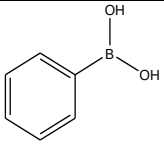
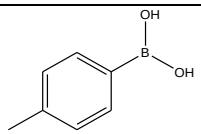
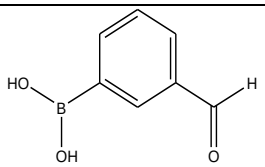
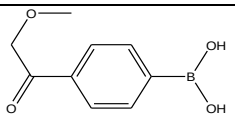
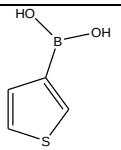


a-k a-k

	X	Alkin	η/ %
a	Cl		92
b	Br		96
c	Br		87
d	Cl		88
e	Br		90
f	Cl		91
g	Br		94
h	Cl		84
i	Br		87
j	Cl		83
k	Br		86

Tablica 20. Korištenjem Cu/Al_2O_3 kao katalizatora nema potrebe za dodatnim čišćenjem produkta. Iskorištenje reakcije ovisno je o vrsti aril-boronske kiseline.

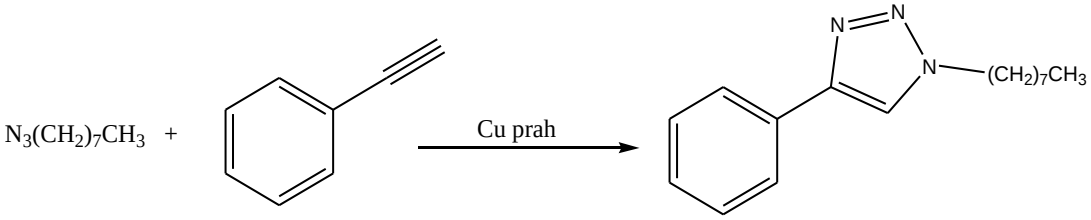


	Boronska kiselina	η/ %
a		91
b		90
c		88
d		88
e		87

Unos mehaničke energije, do kojeg dolazi tijekom Huisgenove reakcije katalizirane bakrovim(II) ionima provedene mehanokemijskim metodama, omogućava lakšu aktivaciju elementarnog bakra u praha u reakcijama u čvrstom stanju. Cravotto i suradnici priredili su niz različitih 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola te optimizirali proces njihova dobivanja na

gramskoj skali. Reakcije su provedene u planetarnom mlinu uz korištenje kuglica od nehrđajućeg čelika različitih veličina kako bi se povećala kontaktna površina i pospješilo iskorištenje reakcije. Rezultati su prikazani u tablici 21.[94]

Tablica 21. Ovisnost iskorištenja Huisgenove reakcije o broju kuglice i aktivnoj površini.



	Broj kuglica			Aktivna dodirna površina (mm^2)*	η/ %
	Male kuglice (r = 1mm)	Srednje kuglice (r = 2,5mm)	Velike kuglice (r = 5mm)		
a	-	-	10	10666	67
b	625	-	10	18520	82
c	1500	48	-	30144	99

*površina kuglice + površina posudice

2.5. Praćenje reakcija provedenih mehanokemijskim metodama

Reakcije u vibrirajućem mlinu provode se u zatvorenim reakcijskim posudicama koje osciliraju linearno ili se rotiraju, a u kojima tijekom mljevenja dolazi do promjene temperature i tlaka o kojima najčešće nemamo točne i vjerodostojne informacije.[95] Na iskorištenje i ishod mehanokemijske reakcije tijekom mljevenja mogu utjecati parametri kao što su vrsta mlina, vrijeme mljevenja, frekvencija mljevenja, materijal od kojeg je napravljena posudica za mljevenje, materijal i veličina kuglica koje se koriste itd. Nemogućnost praćenja tijeka reakcije provedene u mehanokemijskim uvjetima otežava optimizaciju ove metode i njenu primjenu u industrijskim postrojenjima.

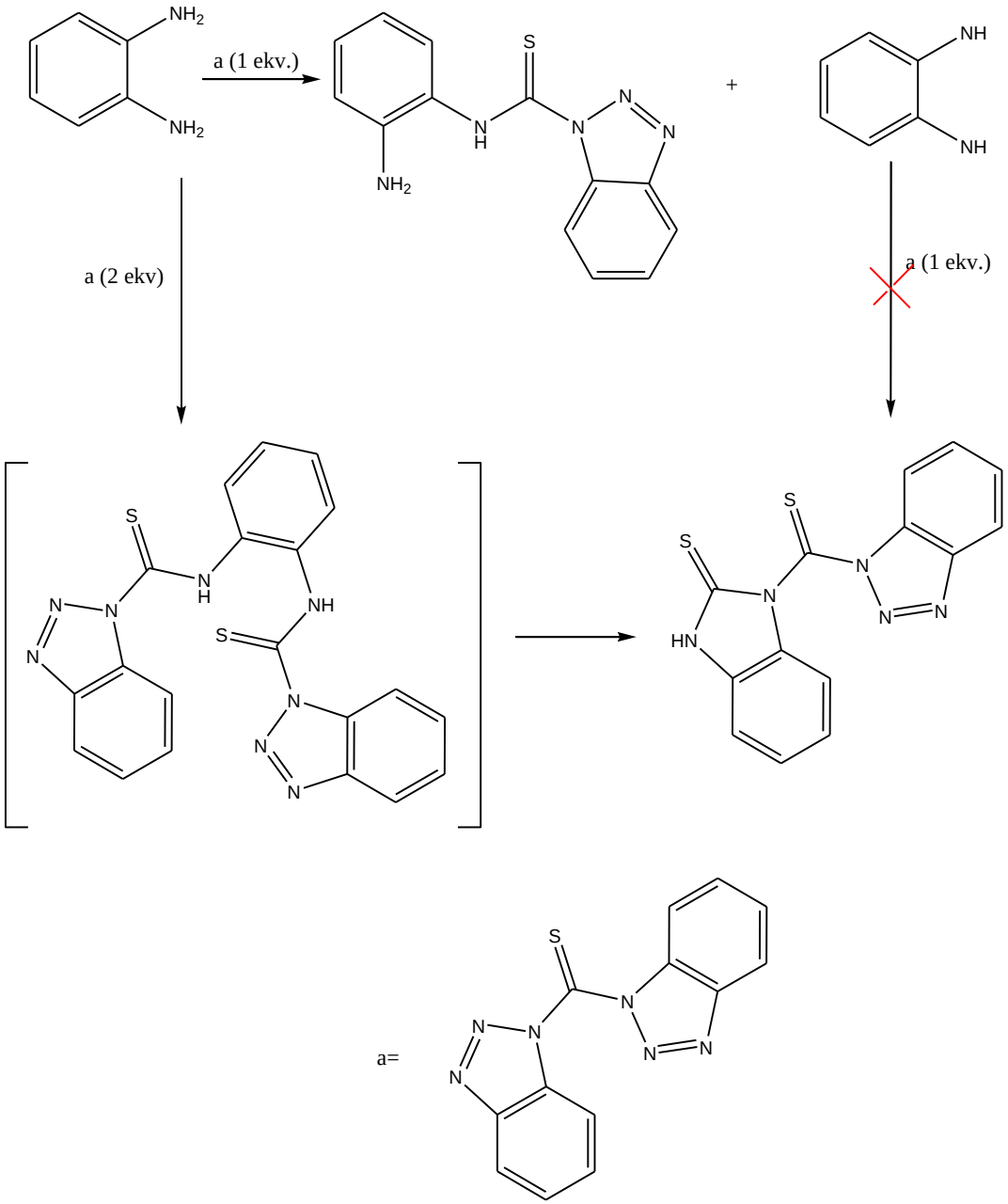
2.5.1. Ex situ metode za praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija

U cilju proučavanja mehanizma reakcija provedenih u mlinu razvijene su *ex situ* metode praćenja tijeka ovih reakcija. Primjena metoda za praćenje reakcija provedenih mehanokemijskim metodama *ex situ* nužno je prekidanje reakcije u određenom trenutku, otvaranje posude u kojoj se odvija reakcija, vađenje uzorka te zatim provođenje analize.[96] Ukoliko je uzorak praškast dolazi do gubitka materijala te u slučaju sinteze potpomognute otapalom do gubitka i/ili isparavanja dijela otapala. Ovaj pristup ima svoje nedostatke jer se fizikalno-kemijske transformacije mogu nastaviti i nakon završetka mehanokemijske aktivacije, a metoda zahtijeva puno vremena i velike količine uzorka u slučaju detaljnijih *ex situ* analiza, te utječe direktno na mehanokemijsku reakciju.[97] Otvaranjem reakcijske posudice mijenja se atmosfera koja okružuje reakcijsku smjesu te može značajno utjecati na ishod reakcije.[98] Podatci dobiveni pojedinačnim uzorkovanjem ne odgovaraju u potpunosti kemijskim i fizikalnim promjenama koje se događaju tijekom mljevenja zbog mogućnosti gubitka lako hlapljivih komponenti te problema identifikacije kratko-živućih međuprodukata.[99] Analizom *ex situ* nije moguće pratiti tijek reakcije mljevenja u realnom vremenu, ali su dobiveni podatci uvelike pomogli pri razumijevanju dijela reakcija provedenih mehanokemijskim metodama.[100]

LAG reakcija 1,2-fenilendiamina i di(benzotriazolil)metantiona, prikazana na shemi 15, praćena je PXRD (*eng. powder X–ray diffraction*) metodom *ex situ*.[101] Rentgenska difrakcija na prahu je nedestruktivna analitička metoda koja otkriva informacije o kristalnoj strukturi, kemijskom sastavu i fizičkim karakteristikama ispitivanog uzorka. Mljevenjem 1,2-fenilendiamina s jednim ekvivalentom di(benzotriazolil)metantiona nastaje tiokarbamoil-

benzotriazol koji se raspada, dok mljevenjem 1,2-fenilendiamina s dva ekvivalenta di(benzotriazolil)metantiona nastaje konačni produkt, aril-N-tiokarbamoilbenzotriazol.

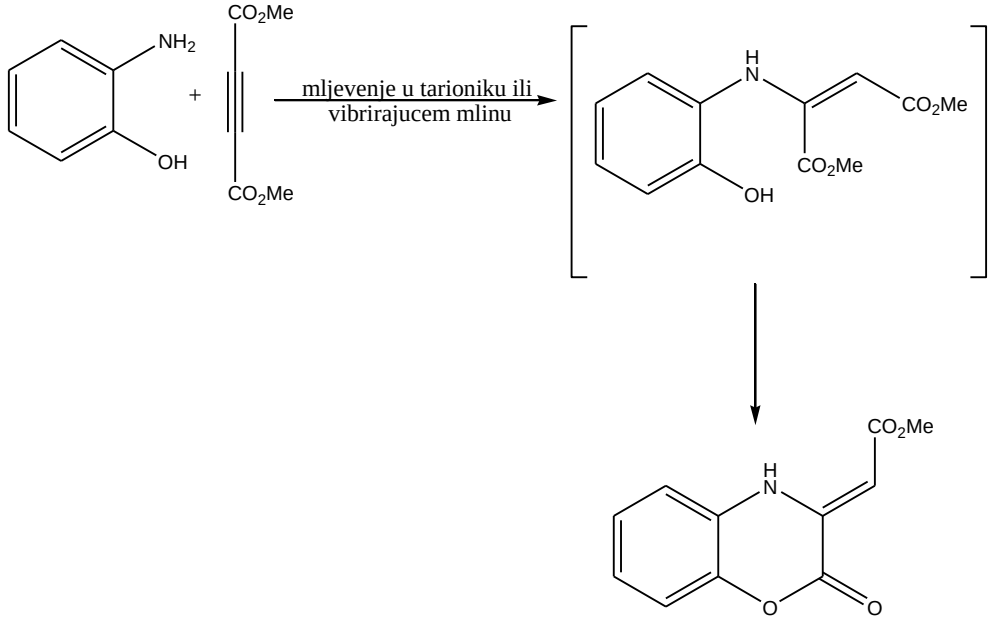
Korištenjem PXRD za *ex situ* praćenje tijeka reakcije predložena je struktura međuprodukta, *N*-(benzotriazol-1-tiokarbamoil)benzimidazol-2-tiona, koji podliježe unutarmolekularnoj ciklizaciji dajući konačni produkt, Shema 15.



Shema 15. LAG reakcija 1,2-fenilendiamina i di(benzotriazolil)metantiona praćena *ex situ* PXRD metodom.

Infracrvena spektroskopija (IR) je spektroskopska instrumentalna metoda za identifikaciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli koja primjenjuje infracrveno zračenje kao medij proučavanja te obuhvaća interakcije tvari s elektromagnetnim zračenjem u rasponu valnih brojeva od 12500 cm^{-1} do 10 cm^{-1} , odnosno valnih duljina od 0,8 μm do 1000 μm. IR spektroskopija proučava molekulske vibracije koje uključuju pomake atoma pri određenim uvjetima. Vibracije su posljedica apsorpcije elektromagnetnog zračenja u molekuli te molekula prelazi iz osnovnog u pobuđeno vibracijsko stanje, što se u spektru detektira kao vrpca. Vrpce u infracrvenom spektru odgovaraju samo onim vibracijama kod kojih dolazi do vremenski periodične promjene električnog dipolnog momenta. Područje od 500-1500 cm^{-1} u IR spektru naziva se područje „otiska prsta“ te je ono karakteristično za svaku molekulu.

Korištenjem *ex situ* IR spektroskopije Stolle i suradnici pratili su nastajanje benzoksazina, Shema 16, tijekom mljevenja u tarioniku. U IR spektrima praćen je signal karakteristične apsorpcijske vrpce produkta na 1762 cm^{-1}, nestajanje signala estera na 1720 cm^{-1} i savijanje aromatskog prstena na 750 cm^{-1}.[102]



Shema 16. Reakcija nastajanja benzoksazina u mehanokemijskim uvjetima.

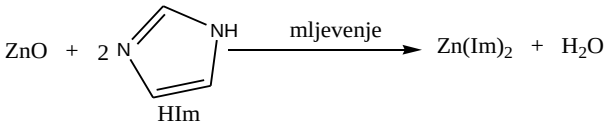
Tijekom korištenja IR spektrometra može doći do reakcija induciranih primjenom sile na uzorak, pa vrijeme i postupak pripreme uzorka za snimanje moraju biti što kraći. IR spektroskopiji je srodna Ramanova spektroskopija koja je također pogodna za promatranje molekulskih vibracija i proučavanje strukture kemijskih spojeva. Ramanova spektroskopija

temelji se na neelastičnom (Ramanovom) raspršenju elektromagnetnog zračenja uslijed interakcije s uzorkom. Razlika u energiji sustava prije i nakon Ramanovog raspršenja uglavnom odgovara srednjem infracrvenom području elektromagnetnog zračenja.[103]

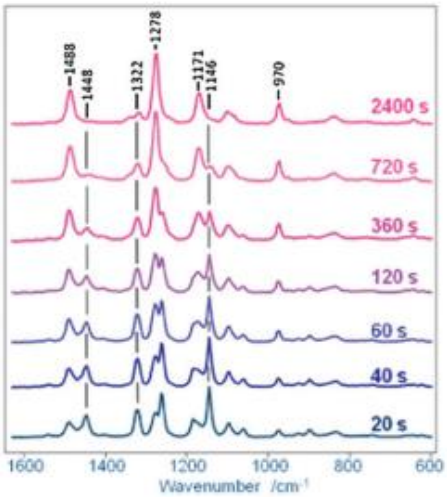
Uvjet da molekula ima Ramanov spektar je da se tijekom vibracije mijenja polarizabilnost molekule. Polarizabilnost je svojstvo molekule da se polarizira u prisutnosti električnog polja. U pravilu samo jedan od 10^6 -10^8 fotona koji su raspršeni bude raspršen pomoću Ramanovog raspršenja.

Ramanova spektroskopija je nedestruktivna, neinvazivna metoda analize uzorka koja ne ovisi o temperaturi, a uzorci mogu biti testirani u bilo kojem agregatnom stanju. Glavne prednosti Ramanove spektroskopije su to što je pogodna za proučavanje vodenih otopina, uzoraka unutar staklenih ambalaža i spremnika, te ju karakterizira jednostavna priprava uzoraka.

James i suradnici su primijenili Ramanovu spektroskopiju za praćenje tijeka reakcije između cinkova oksida i imidazola *ex situ*, slika 2, za nastajanje ZIF-6, Shema 17.[104]



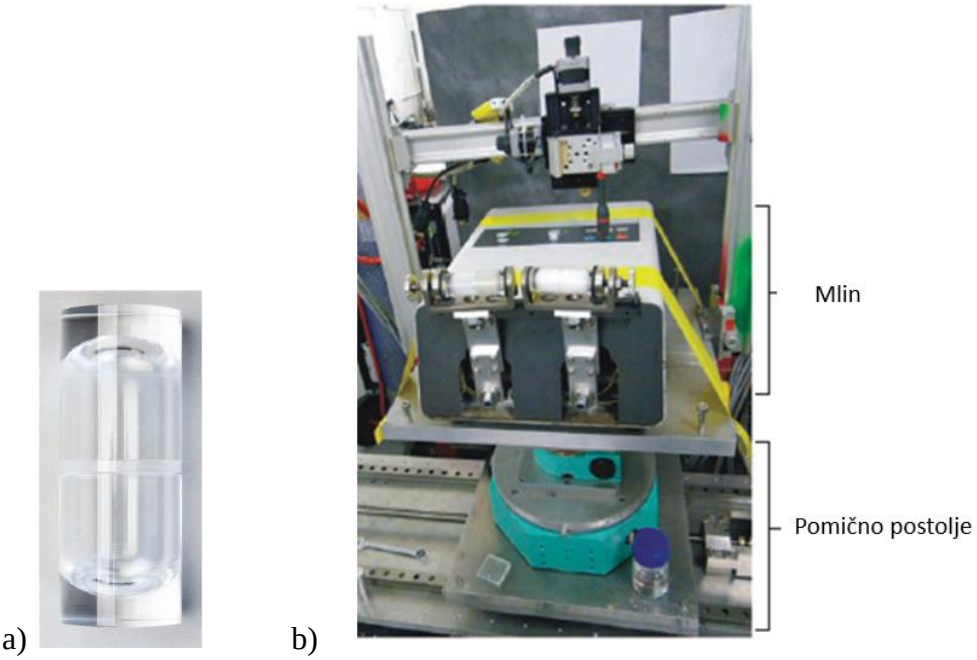
Shema 17. Nastajanje ZIF-6 mljevenjem cinkova oksida i imidazola.



Slika 2. Ramanov spektar praćenja reakcije nastajanja ZIF-6 *ex situ*. Slika preuzeta iz rada: I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil i T. Friščić, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **52** (2013) 11538-11541.[97]

2.5.2. Metode za praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija in situ

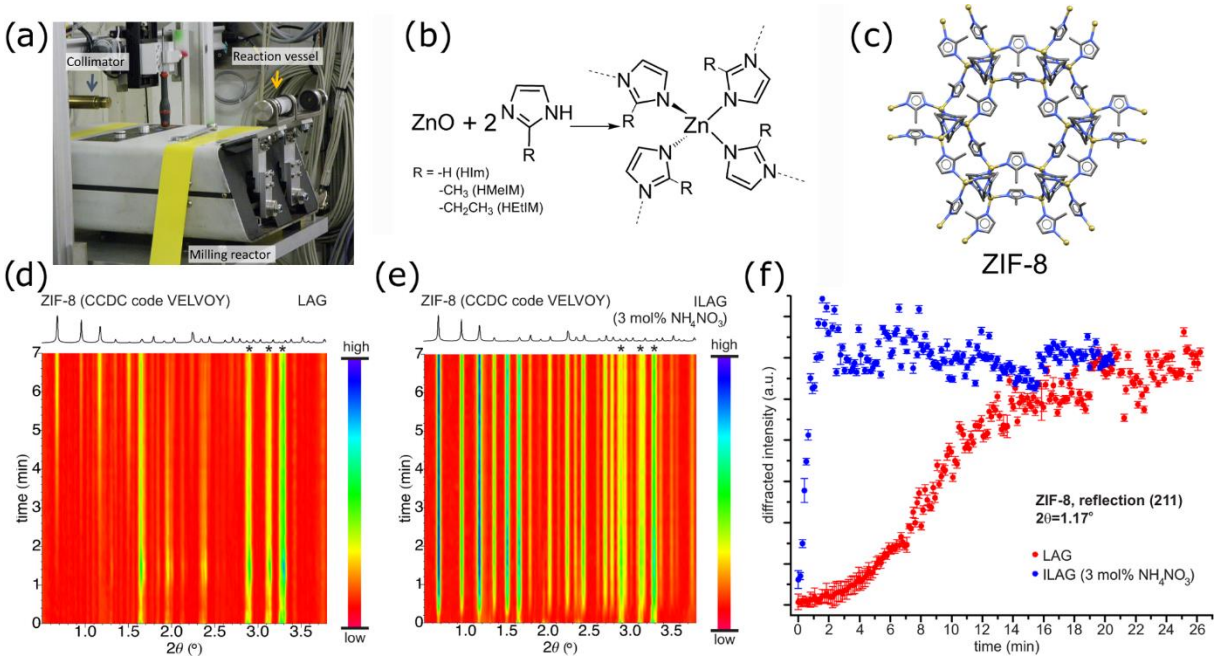
Friščić i suradnici razvili su metodu praćenja mehanokemijskih metoda sinteze difrakcijom visokoenergetskog sinkrotronskog zračenja *in situ* ($E \approx 90$ keV, $\lambda \approx 0.1$ Å) i u realnom vremenu. Ova metoda je razvijena na kugličnom mlinu Retsch MM200 uz modifikacije koje omogućavaju prolaz zračenja te valne duljine. Za mjerenja *in situ* pokazalo se da su neophodne posebne reakcijske posude načinjene od poli(metilmeta)akrilata (PMMA, Pleksiglas) koje imaju amorfnu strukturu i slabo apsorbiraju sinkrotronsko zračenje.[3] Nakon prolaska kroz PMMA posudicu i interakcije s uzorkom difraktirano zračenje pada na dvodimenzijski detektor koji omogućuje skupljanje informacija sa sekundnom vremenskom rezolucijom.



Slika 3. a) PMMA posudica, b) postavke Retsch MM200 vibracijskog mlina za *in situ* mjerenja. Slika preuzeta iz rada: I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier i T. Frisčić, *Nat. Protoc.* **8** (2013) 1718-1730.[3]

PMMA posudice su prvi puta korištene u praćenju *in situ* reakcije sinteze zeolitskih imidazolskih struktura u uvjetima NG, LAG i ILAG cinkova oksida s imidazolom (HIm), 2-metilimidazolom (HMeIm) i 2-etilimidazolom (HEtIm). Praćenje mehanokemijskih metoda sinteze u kojima sudjeluje HMeIm je od posebne važnosti zbog njegove primjene u sintezi različitih zeolitskih imidazolskih mreža. Praćenjem reakcija u kojima nastaje $Zn(MeIm)_2$ u

različitim uvjetima NG, LAG i ILAG sinteze zaključeno je kako ILAG sinteza u prisutnosti amonijevih soli daje najbolje rezultate i maksimalnu konverziju za samo 4 minute, dok LAG reakcija daje maksimalnu konverziju nakon 25 minuta. Količina dodane tekućine utjecala je na vrijeme nastajanja međuprodukata te je prvi puta pokazana direktna uloga tekućine u mehanizmu reakcije.

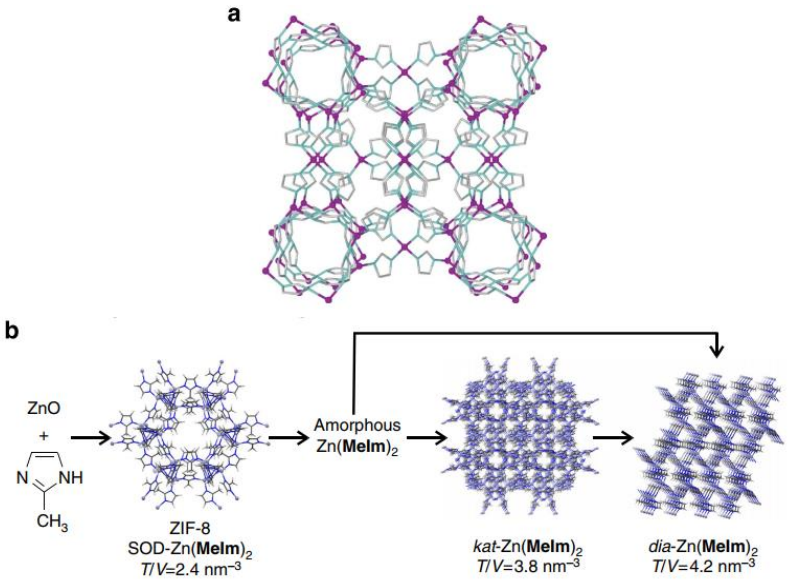


Slika 4. a) Položaj cijevi kolimatora i mlina tijekom *in situ* mjerenja; b) Shema reakcije cinkova oksida s različitim imidazolima; c) struktura ZIF-8; d) vremenski razlučeni PXRD spektri u reakciji nastajanja ZIF-8 uz dodatak tekućine; e) vremenski razlučeni PXRD spektri u reakciji nastajanja ZIF-8 uz dodatak soli; f) profil kinetike nastajanja ZIF-8 uz dodatak tekućine ili soli. Slika preuzeta iz rada: K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140.[95]

Dodatkom praškastog silicija u reakcijsku smjesu omogućeno je kvantitativno praćenje udjela kristalnih i amorfnih faza koje nastaju ili nestaju tijekom procesa mljevenja, i njihova karakterizacija u realnom vremenu bez potrebe za prekidanjem reakcije.[105] Ovako dobiveni podatci mogu se dalje koristiti u Rietveldovoj analizi, za istraživanje kinetike reakcije ili praćenje veličine čestica tijekom mljevenja.[106]

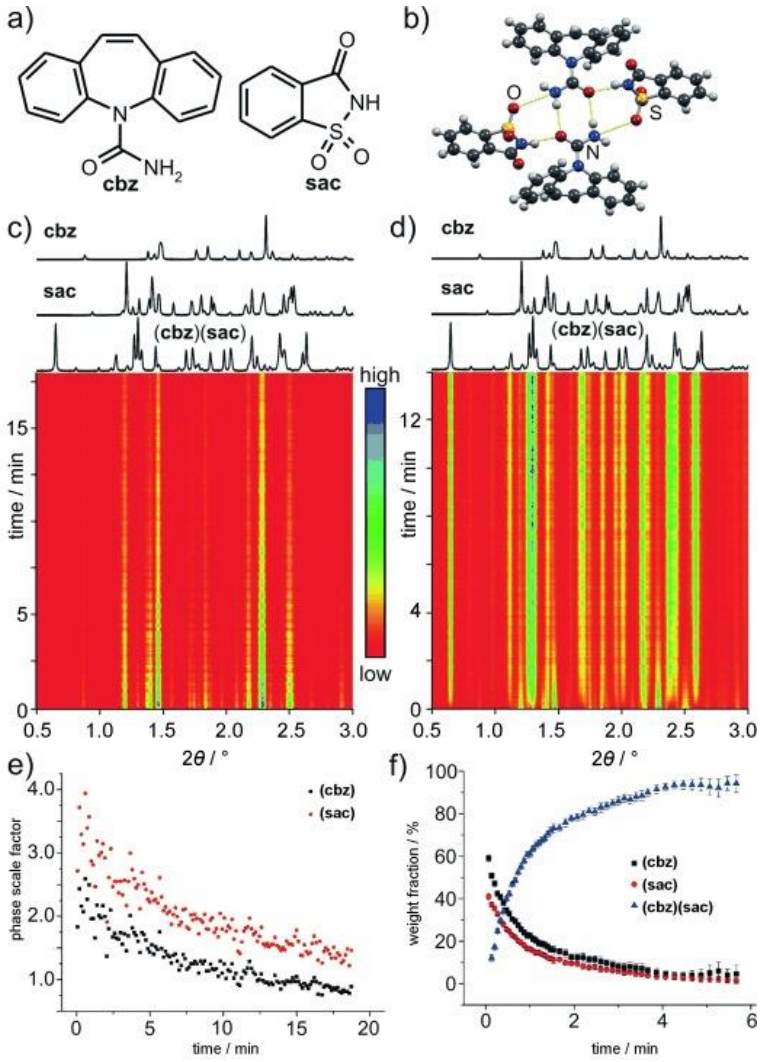
Korištenjem PXRD metode praćen je nastanak metal-organske strukture ZIF-8 *in situ* te je otkrivena dotad nepoznat amorfni neporozni materijal nazvan katsenit, *kat*-Zn(MeIm)$_2$.

Praćenjem tijeka mehanokemijske reakcije *in situ* pokazano je da se mogu detektirati forme koje nikad prije nisu opažene, unatoč činjenici da je, primjerice, objavljeno preko 500 radova koji se bave kristalizacijom i sintezom ZIF-8.[16]



Slika 5. Struktura *kat*-Zn(MeIm)$_2$; b) LAG reakcija cinkovog oksida i HMeIm. Slika preuzeta iz rada: A. D. Katsenis, A. Puškarić, V. Štrukil, C. Mottillo, P. S. Julien, K. Užarević, M.-H. Pham, T.-O. Do, S. A. J. Kimber, P. Lazić, O. Magdsyuk, R. E. Dinnebier, I. Halasz, T. Friščić, *Nature Communicatons* **6** (2015) 6662-1-6662.[17]

Korištenjem PXRD metode praćeno je nastajanje kokristala karbamazepina i saharina tijekom mljevenja u vibracijskom mlinu. *In situ* mjerenja u realnom vremenu potvrdila su da mljevenje u suhim uvjetima dovodi do amorfizacije reakcijske smjese, a dodatak otapala ubrzava nastajanje kristalinične faze kokristala karbamazepina (**cbz**) i saharina (**sac**), slika 6.[107]

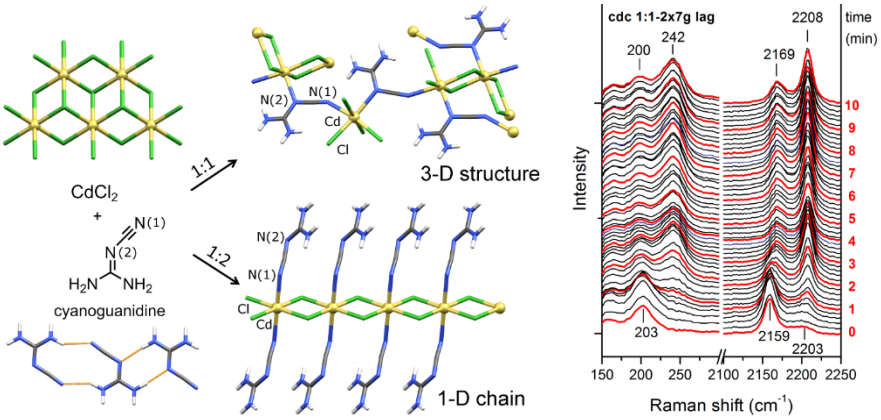


Slika 6. a) Struktura karbamazepina (**cbz**) i saharina (**sac**); b) molekulsko slaganje (**cbz**)(**sac**). Vremenski razlučeni difraktogrami: c) suhog mljevenja d) mljevenja potpomognutog tekućinom. e) Promjena faktora faze s vremenom. Pad faktora faze ukazuje na amorfizaciju materijala, dok je raspršenje vrijednosti posljedica variranja uzorka koji je zahvaćen rendgenskom zrakom. f) Promjena masenog udjela reaktanata i kokristala tijekom mljevenja uz dodatak tekućine. Slika preuzeta iz rada: I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil i T. Friščić, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **52** (2013) 11538-11541.[107]

Glavni nedostatci korištenja PXRD-a za praćenje tijeka mehanokemijskih reakcija su potreba za sinkrotronskim zračenjem i činjenica da se njenom primjenom dobiju informacije samo o kristalnoj fazi u reakcijskoj smjesi, što ju ne čini prikladnom za istraživanje amorfne i tekuće faze.[108]

Razvoj malih prijenosnih spektrometara i lasera doveo je do razvoja metode praćenja mehanokemijskih reakcija Ramanovom spektroskopijom *in situ*, koja je pogodna za praćenje reakcija u realnom vremenu uz korištenje PMMA posudica. Značajka Ramanove spektroskopije je ta što daje uvid u neposrednu molekulsku okolinu neovisno o kristaliničnosti materijala.

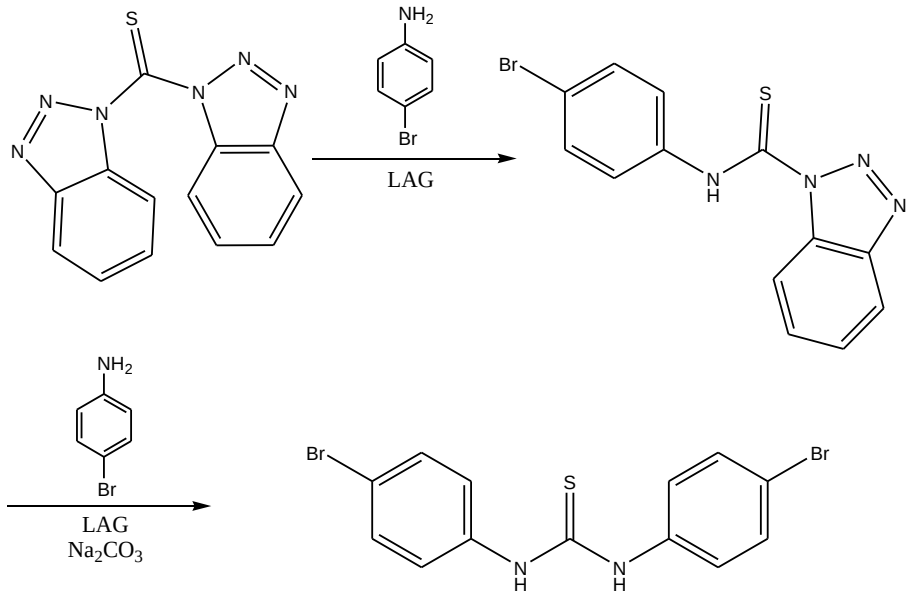
Gracin i suradnici prvi su pratili tijek reakcije mljevenja odabranih modela koordinacijskih polimera i organskih kokristala korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ*.[4] Ramanovom spektroskopijom praćeno je kompleksiranje kadmijevog klorida i cijanogvanidina (**cnge**) korištenjem mehanokemijske metode, prilikom čega je moguće izolirati dva različita koordinacijska polimera, 2D- Cd(**cnge**)$_2$Cl$_2$ i 3D- polimer Cd(**cnge**)Cl$_2$. *In situ* praćenje pokazalo je direktno nastajanje 1D-polimera Cd(**cnge**)$_2$Cl$_2$. Nastajanje koordinacijskog polimera i nestajanje cijanogvanidina praćeno je promjenama u Ramanovom spektru oko 2200 cm^{-1} te promjenama signala na 200 cm^{-1} koje pripadaju kadmijevom kloridu. Dodatkom metanola došlo je do značajnog ubrzanja reakcije, ali nije uočen pomak signala koji odgovaraju C=O i C–H istezanju pri 1034 cm^{-1} i 2841 cm^{-1} te se zaključuje da metanol ne sudjeluje direktno u nastajanju produkta kroz koordinaciju na središnjem kadmijevom ionu, slika 7. Praćenjem promjena u Ramanovom spektru uočen je izravan utjecaj tekućine, kuglica za mljevenje te je omogućeno proučavanje stehiometrije reakcije.



Slika 7. Prikaz dva stehiometrijski različita polimera te vremenski razlučenih Ramanskih spektara u području od 150 – 300 cm^{-1} i 2100 – 2250 cm^{-1}. Slika preuzeta iz rada: D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz i K. Užarević, *Angew. Chem. Int. Ed*. **53** (2014) 6913–6917.[4]

U slučaju praćenja reakcija nastajanja kokristala nikotinamida (**na**) i suberične kiseline (**sub**) *in situ* pokusi su pokazali da iz 1:1 smjese reaktanata nastaje (**na**)·(**sub**) produkt, a iz 2:1 smjese, (**na**)$_2$·(**sub**) čijem nastanku prethodi stvaranje (**na**)·(**sub**) intermedijera koji se pojavljuje nakon približno 60 sekundi mljevenja te koji potvrđuje postojeća *ex situ* istraživanja.[109] Mljevenjem **na** i **sub** uz dodatak acetonitrila dolazi do nastajanja nepoznate faze koja nestaje nakon tri minute mljevenja. Daljnjim mljevenjem najprije nastaje (**na**)(**sub**),a zatim dolazi do nastajanja konačnog produkta (**na**)$_2$(**sub**).

Praćenje mehanokemijskih reakcija *in situ* omogućuje detekciju i naknadnu izolaciju spojeva i intermedijera koje nije moguće izolirati reakcijama u otopini. Korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ* proučavana je reakcija mljevenja di(benzotriazolil)metantiona s različitim anilinskim derivatima, Shema 18, te je uspješno izoliran intermedijer, kojeg nije moguće dobiti reakcijom u otopini. [101]



Shema 18. Nastajanje tiouree mljevenjem.[110]

Ramanova spektroskopija i PXRD *in situ* se međusobno nadopunjuju te daju potpuniji uvid u kemijske i fizikalne promjene koje se odvijaju tijekom mljevenja.[99] Proučavanjem kristaliničnih reakcijskih smjesa PXRD-om i Ramanovom spektroskopijom dobivaju se identični kvantitativni podatci, ali ukoliko dolazi do amorfizacije reakcijske smjese podatci dobiveni PXRD metodom ne mogu pružiti značajnu informaciju o kemijskim promjenama unutar reakcijske smjese. Mljevenjem organskih spojeva i farmaceutski aktivnih spojeva vrlo često dolazi do amorfizacije reakcijske smjese te je podatke koji daju potpuni uvid u proces mljevenja

moguće dobiti jedino korištenjem Ramanove spektroskopije. Podatci dobiveni Ramanovom spektroskopijom, neovisno o agregacijskom stanju reakcijske smjese i mogućim aditivima, mogu se koristiti za kvantitativnu obradu podataka u cilju razjašnjavanja kinetike reakcija koje se provode mljevenjem. Istovremenim korištenjem Ramanove spektroskopije i PXRD *in situ* moguće je dobiti podatke o fizikalnim procesima i molekulskom okruženju tijekom mljevenja. Poznavanjem mehanizma i boljim razumijevanjem reakcija provedenih mljevenjem postavljaju se temelji primjene ove metode u industriji. [111]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Kemijske reakcije u otopini provedene su konvencionalnim organskim sintetskim metodama. Mehanokemijske reakcije provedene su korištenjem vibrirajućim mehanokemijskim mlinovima IST500 (InSolido Tehnologies) i Retsch MM301. Za provedbu reakcija korištene su posudice od poli(metilmeta)akrilata (PMMA) proizvedene na Institutu Ruđer Bošković, te posudice od nehrđajućeg čelika, teflona, bakra i mjedi. Kao sredstvo za mljevenje korištene su čelične kuglice, te kuglice od cirkonijeva oksida, volframova karbida i mjedi. Ovisno o reakcijskim uvjetima korištene su kuglice različitih veličina i masa.

Za praćenje tijeka reakcije u otopinskim metodama korištena je tankoslojna kromatografija (Merck, DC-Alufolien Kiesehlgel 60 F254; Merck 60F-254). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka; 0,063-0,2 mm).

^{1}H i ^{13}C NMR-spektri snimljeni su u deuteriranom DMSO pri 298 K (ako nije drugačije navedeno) na spektrometrima Bruker 300 MHz, Bruker 600 MHz i Bruker Avance 400 MHz uz tetrametilsilan kao unutrašnji standard, a kemijski pomak (δ) je iskazan u ppm. Broj pulseva prilikom snimanja ^{1}H NMR spektara varirao je ovisno o koncentraciji spoja. HRMS spektri snimljeni su na Applied Biosystems 4800 Maldi TOF/TOF Analyzer, a ESI-MS spektri snimljeni su na Agilent Technologies 6410 Triple Quadrupole Mass Spectrometer instrument.

Ramanova spektroskopija *in situ* provedena je korištenjem transparentne i amorfne reakcijske posudice napravljene od poli(metilmeta)akrilata (PMMA) te prijenosnog Ramanskog sustava s PD-LD (sad Necsel) BlueBox laserskim izvorom (valna duljina pobude 785 nm) opremljenog s B&W-Tek fiber optic Raman BAC102 probom i Maya2000Pro (OceanOptics) spektrometrom. Proba je smještena na postolje ispod vibrirajuće posudice tako da je fokus lasera ≈1 mm unutar posude.

FTIR-ATR spektri snimljeni su korištenjem Perkin-Elmer Spectrum Two instrumenta s dijamantnim kristalom Quest ATR Accessory i PerkinElmer Spectrum RX I Fourier-transform (FT) IR spektrometra (KBr pastile).

3.2. Priprava acil-azida u otopini

*3.2.1.Priprava benzoil-azida **1***

U otopinu natrijeva azida (3,46 g, 53 mmol) u destiliranoj vodi (15 mL), dokapa se otopina benzoil-klorida (5,0 g, 35,6 mmol) u acetonu (10 mL). Reakcijska smjesa miješa se pri sobnoj temperaturi 40 minuta. Nastali svijetložuti talog je profiltriran i otopljen u CH_2Cl_2. Organski sloj je ispran zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (3×20 mL). Organski slojevi se spoje i osuše na bezvodnom Na_2SO_4, a otapalo upari do suha. Dobiveno je 4,64 g (89 %) bezbojnog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm):7,95 (m. 2H, H_{arom}), 7,74 (t, 1H, J=3,9 Hz, H_{arom}), 7,57 (t, 1H, J=3,9 Hz, H_{arom}).

*3.2.2. Priprava 4-metoksi benzoil-azida **2***

U otopinu 4-metoksibenzojeve kiseline (5,0 g, 33 mmol) u 12 mL toluena dodan je $SOCl_2$ (19,54 g, 164 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijavana na temperaturi refluksa 2 h te je zatim uparena do suha. Nastali produkt otopljen je u 11 mL acetona te dokapavan u otopinu natrijeva azida (3,20 g, 49,3 mmol) u destiliranoj vodi (15 ml). Reakcijska smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi 40 minuta. Nastali talog je profiltriran i otopljen u CH_2Cl_2. Otopina se ispere zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (3×20 mL). Organski slojevi se spoje i osuše na bezvodnom Na_2SO_4, a otapalo upari do suha. Dobiveno je 5,03 g (86 %) produkta bijele boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 7,93 (m, 2H, H_{arom}), 7,08 (m, 2H, H_{arom}), 3,86 (s, 3H, OCH_3).

*3.2.3. Priprava 4-nitrobenzoil-azida **3***

U otopinu natrijeva azida (4,2 g, 65 mmol) u destiliranoj vodi (20 mL), dokapava se otopina 4-nitrobenzoil-klorida (8,0 g, 43 mmol) u acetonu (15 mL). Reakcijska smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi 40 minuta. Nastali svijetložuti talog se profiltrira i otopi u CH_2Cl_2. Otopina se ispere sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (3×20 mL). Organski slojevi se spoje i osuše na bezvodnom Na_2SO_4 a otapalo upari do suha. Dobije se 7,46 g (90 %) produkta svijetložute boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8.18 (m, 2H, H_{arom}), 8.36 (m, 2H, H_{arom}).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, δ/ppm): 124,06, 130,43, 135,25, 150,86, 170,69.
IR (KBr): 3367, 3108, 2348, 2180, 2137, 1703, 1605, 1536, 1247, 1235, 1178, 1105, 996, 870, 845, 719, 709 cm^{-1}.

*3.2.4. Priprava 4-dimetilaminobenzoil-azida **4***

U okrugloj tikvici otopljeni su 4-dimetilaminobenzojeva kiselina (2,0 g, 12 mmol), natrijev azid (1,57 g, 24,2 mmol) i trifenilfosfin (6,35 g, 24 mmol) u 25 mL suhog acetona te je zatim dodan trikloroacetonitril (3,49 g, 24 mmol) pod argonom. Reakcijska smjesa je miješana 2 h pri 0 °C u inertnoj atmosferi. Produkt je uparen pri sniženom tlaku, a zatim otopljen u CH_2Cl_2 (60 mL). Otopina je isprana tri puta sa 30 mL 5 %-tnom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je odvojen, osušen preko Na_2SO_4, profiltriran. Dobiveni produkt pročisti se kromatografijom na stupcu silikagela uz smjesu otapala heksan:EtOAc u omjeru 2:1. Dobivene frakcije ispitane su TLC-om na silikagelu, a produkt je detektiran UV zračenjem. Dobiveno je 0,22 g (10 %) svijetložutog praškastog produkta.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 7,77 (d, 2H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,71 (d, 2H, J=9,9 Hz, H_{arom}), 2,99 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

*3.2.5. Priprava 1,2-benzendikarbonil-diazida **5***

Otopina benzen-1,2-dikarboksilne kiseline (5 g, 30 mmol) u 7 mL $SOCl_2$ grije se na temperaturi refluksa 4 sata, zatim se upari do suha. Dobiveni produkt se otopi u 15 mL acetona i dokapava u otopinu natrijeva azida (5,9 g, 90 mmol) u 10 mL destilirane vode. Reakcijska smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi sat vremena. Nastali talog se profiltrira pri sniženom tlaku, prebaci u lijevak za odjeljivanje uz pomoć EtOAc (15 mL) te ispere dva puta sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Nakon sušenja preko Na_2SO_4 organski sloj je profiltriran te uparen. Dobiveno je 4,15 g (64 %) svijetložutog bijelog praškastog produkta.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,47 (m. 1H, H_{arom}), 8,27 (m. 1H, H_{arom}),8,18 (m. 1H, H_{arom}), 7,72 (m. 1H, H_{arom}).

*3.2.6. Priprava 1,3-benzendikarbonil-diazida **6***

Otopina benzen-1,3-dikarboksilne kiseline (5 g, 30,09 mmol) u 7 mL $SOCl_2$ grije se na temperaturi refluksa 4 sata, a zatim se upari do suha. Dobiveni produkt se otopi u 15 mL acetona i dokapava u otopinu natrijeva azida (5,9 g, 90 mmol) u 10 mL destilirane vode. Reakcijska smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi sat vremena. Nastali talog se profiltrira pri sniženom tlaku, prebaci u lijevak za odjeljivanje uz pomoć EtOAc (15 mL) te ispere dva puta sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Nakon sušenja preko Na_2SO_4 organski sloj je profiltriran te uparen. Dobiveno je 4,77 g (73 %) bijelog praškastog produkta.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,47 (m. 1H, H_{arom}), 8,30 (dd, 2H, J_1=8,4 Hz, J_2=1,8 Hz H_{arom}), 7,79 (t, 1H, J=7,5 Hz, H_{arom}).

*3.2.7. Priprava 1,4-benzendikarbonil-diazida **7***

Otopina benzen-1,4-dikarboksilne kiseline (0,5 g, 3 mmol) u 4 mL $SOCl_2$ grije se na temperaturi refluksa 4,5 sati, zatim se upari do suha. Dobiveni produkt se otopi u 6 mL acetona i dokapava u otopinu natrijeva azida (0,6 g, 9 mmol) u 8 mL destilirane vode. Reakcijska smjesa se miješa pri sobnoj temperaturi sat vremena. Nastali talog se profiltrira pri sniženom tlaku, prebaci u lijevak za odjeljivanje iz pomoć EtOAc (15 mL) te ispere dva puta sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Nakon sušenja preko Na_2SO_4 organski sloj je profiltriran te uparen. Dobiveno je 0,588 g (90 %) bijelog praškastog produkta.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,09 (s, 4H, H_{arom}).

3.3. Priprava monoamidnih derivata

*3.3.1. Priprava N-(2-aminofenil)benzamida **8***

Metoda A: 1,2-Diaminobenzen (42 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksa 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobiveno je 32 mg (39 %) svijetložutog produkta.
Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-diaminobenzen (42 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57 mg, 0,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice od 7 mm (mase 1,38 g), natrijev acetat (5 mg, 0,04 mmol) te 25 μL EtOH. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i

otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je 20 % željenog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 8,71 (s, 1H, NH=O), 7,70 (s, 1H, H_{arom}), 7,44 (dd, 2H, J_1=8,7 Hz, J_2=0,9 Hz, H_{arom}), 7,34 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, H_{arom}), 7,26 (t, 2H, J=8,4, H_{arom}), 6,94 (dt, 1H, H_{arom}), 6,84 (dt, 1H, H_{arom}), 6,94 (dd, 1H, J_1=6,3 Hz, J_2=1,5 Hz, H_{arom}), 4,75 (s, 2H, NH_2).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, *δ*/ppm): 153,78, 141,53, 140,26, 129,25, 125,20, 124,85, 124,68, 122,20, 118,54, 117,45, 116,44.

*3.3.2. Priprava N-(2-aminofenil)-4-metoksibenzamida **9***

Metoda A: 1,2-Diaminobenzen (42 g, 0,39 mmol) i 4-metoksibenzoil-azid **2** (70 g, 0,39 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-diaminobenzen (150 mg, 1,4 mmol) i 4-metoksibenzoil-azid **2** (266 mg, 1,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 75 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.3.4. Priprava N-(2-aminofenil)-4-nitrobenzamid **10***

Metoda A: 1,2-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,0 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksa 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 98,2 mg (98%) narančastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,0 mg, 0,4 mmol) ,dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka

mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,94 (s, 1H, NH=O), 8,36 (d. 2H, *J*=8,7 Hz, H_{arom}), 8,22 (d. 2H, *J*=9,0 Hz, H_{arom}), 7,17 (d. 2H, *J*=7,8 Hz, H_{arom}), 6,99 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (m, 1H, H_{arom}), 6,60 (m, 1H, H_{arom}),4,99 (s, 1H, NH_2).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz, *δ*/ppm): 153,08, 146,83, 141,43, 131,36, 127,01, 125,62, 125,20, 124,95, 120,17, 117,95, 113,11,

*3.3.5. Priprava N-(2-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **11***

Metoda A: 1,2-diaminobenzen (14,0 mg, 0,1 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,1 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska smjesa je uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-diaminobenzen (14,0 mg, 0,13 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,13 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.3.6. Priprava N-(3-aminofenil)benzamida **12***

Metoda A: 1,3-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57,0 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Nastali talog je ispran hladnim EtOH. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-diaminobenzen (42 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57 mg, 0,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm, amonijev nitrat (0,03 g, 0,04 mmol) te 25 μL EtOH. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu

od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je >99 % produkta. Produkt je smeđe boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,94 (s, 1H, NH-CO), 7,92 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 (m, 2H, H_{arom}), 7,11 (t, 1H, *J*=1,8 Hz, H_{arom}), 6,96 (t, 1H, *J*=7,8 Hz, H_{arom}), 6,87 (t, 1H, *J*=8,4 Hz, H_{arom}), 6,32 (m, 1H, H_{arom}), 5,05 (s, 2H, NH_2).

*3.3.7. Priprava N-(3-aminofenil)-4-metoksibenzamida **13***

Metoda A: 1,3-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.3.8. Priprava N-(3-aminofenil)-4-nitrobenzamida **14***

Metoda A: 1,2-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,0 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 77 mg (77 %) smeđeg produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,0 mg, 0,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm, natrijev acetat (5 mg, 0,04 mmol) te 25 μL EtOH. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je >99 % produkta. Produkt je smeđe boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 10,24 (s, 1H, NH=O), 8,34 (d, 1H, J=8,85 Hz, H_{arom}), 8,14 (d, 1H, J=8,21 Hz, H_{arom}), 7,09 (s, 1H, H_{arom}), 6,98 (t, 1H, (d, 1H, J_1=7,89 Hz, J_2= 7,92 Hz H_{arom}), 6,86 (d, 1H, J=7,74 Hz, H_{arom}), 6,35 (d, 1H, J=0,75 Hz, H_{arom}), 5,1 (šs, 2H, NH_2).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, δ/ppm): 163,60, 149,04, 139,24, 140,96, 129,92, 129,11, 123,47, 110,11, 108,26, 105,87.

*3.3.9. Priprava N-(3-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **15***

Metoda A: 1,3-Diaminobenzen (14,0 mg, 0,1 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,1 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska smjesa je uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.
Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-diaminobenzen (14,0 mg, 0,1 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** (25,0 mg, 0,1 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.3.10. Priprava N-(4-aminofenil)benzamida **16***

Metoda A: 1,4-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57,0 mg, 0,39 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi 24 sata. Nastali talog je ispran hladnim EtOH. Željeni produkt nije dobiven.
Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i benzoil-azid **1** (57,0 mg, 0,39 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je >99 % produkta. Produkt je smeđe boje.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 9,86 (s, 1H, NHC=O), 7,91 (m, 2H, H_{arom}), 7,52 (m, 3H, H_{arom}), 7,37 (d, 2H, J=7,8 Hz, H_{arom}), 6,54 (d, 2H, J=6,6 Hz, H_{arom}), 4,91 (s, 2H, NH_2).

*3.3.11. Priprava N-(4-aminofenil)-4-metoksibenzamida **17***

Metoda A: 4-Metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) je otopljen u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksa jedan sat. Zatim je dodan 1,4-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) te je reakcijska smjesa grijana na temperaturi refluksa još jedan sat. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 73,0 mg (78 %) svijetlosmeđeg produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je 30 % produkta. Produkt je smeđe boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,70 (s, 1H, NH=O), 7,90 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H_{arom}), 7,35 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H_{arom}), 7,03 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, H_{arom}), 6,55 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, H_{arom}), 5,54 (šs, 2H, NH_2), 3,62 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz, *δ*/ppm): 154,69, 153,79, 144,24, 133,54, 129,22, 121,29, 120,37, 114,40, 55,62,

*3.3.12. Priprava N-(4-aminofenil)-4-nitrobenzamida **18***

Metoda A: 1,4-Diaminobenzen (42,0 mg, 0,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (89 mg, 0,4 mmol) otopljeni su u EtOH (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 0,140 g (59 %) narančastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-diaminobenzen (0,150 g, 1,4 mmol) i 4-nitrobenzoil-azid **3** (266 mg, 1,4 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 75 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je >99% produkta. Produkt je smeđe boje.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 4.97(s, 2H, NH_2), 6.55 (d, 2H, J=8.59, H_{arom}), 7.39 (d, 2H, J=8.52, H_{arom}), 8.15 (d, 2H, J=8.62, H_{arom}), 8.34 (d, 2H, J=8.95, H_{arom}), 10.16 (s, 1H, NH-CO).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, δ/ppm: 113,66, 122,16, 123,40, 127,62, 128,85, 129,12, 140,99, 145,44, 147,82, 162,81,

IR (KBr) $\tilde{\upsilon}_{max}$/cm^{-1}: 3422, 3334, 3190, 1643, 1598, 1541, 1516, 1350, 1329, 1316, 1300, 1285, 1266, 1108, 1014, 900, 865, 856, 822.

*3.3.13. Priprava N-(4-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **19***

Metoda A: 1,4-Diaminobenzen (14,0 mg, 0,1 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** (25,0 mg, 0,1 mmol), otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska smjesa je uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-diaminobenzen (14,0 mg, 0,1 mmol) i 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,1 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm, natrijev acetat (3,5 mg, 0,03 mmol) te 25 μL EtOH. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje te prekristalizira iz vrućeg EtOH. Željeni produkt nije dobiven.

3.4.Priprava derivata diamida

*3.4.1. Priprava N, N-difenilftalamida **20***

Metoda A: 1,2-Benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Željeni produkt nije dobiven.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta.

Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.4.2. Priprave N, N-di(4-metoksifenil)ftalamida **21***

Metoda A: 1,2-Benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Željeni produkt nije dobiven.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL toluena. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.4.3. Priprave N, N -di(4-nitrofenil)ftalamida **22***

Metoda A: 1,2-Benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-nitroanilin (0,068 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Željeni produkt nije izoliran.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-nitroanilin (0,068 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji željeni produkt nije izoliran.

*3.4.4. Priprava N, N-difenilizoftalamida **23***

Metoda A: 1,3-Benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 0,012 g (15 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je 50 % bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO; 300 MHz, δ/ppm): 10,43 (s, 1H, NHC=O), 8,54 (s, 1H, H_{arom}), 8,15 (dd, 2H, J_1=7,50 Hz, J_2=1,50 Hz, H_{arom} 7,81 (d, 4H, J=7,80 Hz, H_{arom}), 7,71 (t, 1H, J=7,65 Hz, H_{arom}), 7,39 (t, 4H, J=8,45 Hz, H_{arom}), 7,13 (t, 2H, J=7,35 Hz, H_{arom}).

^{13}C NMR (d_6-DMSO; 75 MHz, δ/ppm): 165,06, 139,00, 135,19, 130,64, 128,67, 126,99, 123,74, 120,37.

*3.4.5. Priprava N, N-di(4-metoksifenil)izoftalamida **24***

Metoda A: 1,3-Benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) otopljen je u toluenu (3 mL) te zagrijavan na temperaturi refluksa sat vremena. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol) nastala smjesa miješana još sat vremena na temperaturi refluksa. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 0,025 g (27 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji dobiveno je 100 % željenog bezbojnog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO; 300 MHz, δ/ppm): 10,28 (s, 1H, NHC=O), 8,50 (s, 1H, H_{arom}), 8,11 (dd, 2H, J_1=7,77 Hz, J_2=1,05 Hz, H_{arom}), 7,69 (m, 5H, H_{arom}), 6,94 (d, 4H, J=9,03 Hz, H_{arom}), 3,75 (s, 6H, -OCH3).

^{13}C NMR (d_6-DMSO; 75 MHz, δ/ppm): 165,07, 156,12, 135,68, 132,58, 132,26, 130,82, 128,99, 127,27, 122,42, 114,23, 55,65.

*3.4.6. Priprava N, N-di(4-nitrofenil)izoftalamida **25***

Metoda A: 1,3-Benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) otopljen je u toluenu (3 mL) te zagrijavan na temperaturi refluksa sat vremena. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 4-metoksianilin (0,068 g, 0,49 mmol) nastala smjesa miješana još sat vremena na temperaturi refluksa. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Željeni produkt nije izoliran.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,068 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji željeni produkt nije izoliran.

*3.4.7. Priprava N, N-difenilbenzen-1,4-dikarboksamida **26***

Metoda A: 1,4-Benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 0,012 g (15 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) i anilin (0,045 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji nije dobiven željeni spoj.

^{1}H NMR (d_6-DMSO); 300 MHz, δ/ppm) 8,47 (s, 2H, NHC=O), 8,12 (s, 1H, H_{arom}), 8,10 (s, 6H, H_{arom}), 7,77 (d, 4H, J=8,1 Hz, H_{arom}), 7,32 (t, 4H, J=6,6 Hz, H_{arom}), 7,13 (t, 2H, J=7,35 Hz, H_{arom}).

^{13}C NMR (d_6-DMSO; 151 MHz, δ/ppm): 152,59, 139,76, 134,08, 128,72, 121,58, 118,98, 118,07.

*3.4.8. Priprava N, N-di(4-metoksifenil) -1,4-dikarboksamida **27***

Metoda A: 1,4-Benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol) otopljeni su u toluenu (3 mL) te je nastala reakcijska smjesa miješana pri sobnoj temperaturi 2 sata. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Dobije se 0,034 g (36 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-metoksianilin (0,060 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

^{1}H NMR (d_6-DMSO; 300 MHz, δ/ppm): 10,35 (s, 2H, NHC=O), 8,09 (s, 8H, H_{arom}), 7,68 (d, 4H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,95 (d, 4H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 3,75 (s, 6H, OCH_3).

^{13}C NMR (d_6-DMSO; 75 MHz, δ/ppm): 164,38, 156,26, 140,75, 129,55, 128,70, 122,50, 114,28, 55,66.

*3.4.9. Priprava N,N-di(4-nitrofenil)tereftalamida **28***

Metoda A: 1,4-Benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) otopljen je u toluenu (3 mL) te zagrijavan na temperaturi refluksa sat vremena. Zatim je u reakcijsku smjesu dodan 4-nitroanilin (0,068 g, 0,49 mmol) nastala smjesa miješana još sat vremena na temperaturi refluksa. Nastali talog je profiltriran i ispran hladnim EtOH. Željeni produkt nije izoliran.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,4-benzendikarbonil-diazid **7** (0,050 g, 0,25 mmol) i 4-nitroanilin (0,045 g, 0,49 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm te 25 μL DMF. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od 90 minuta. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji željeni produkt nije izoliran.

3.5. Priprava monoureidnih derivata

*3.5.1. Priprava 2-aminofenil-3-feniluree **29***

U tikvici okrugla dna otopljeni su benzoil-azid **1** (57,2 mg, 0,39 mmol) i 1,2-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol) u 3 mL EtOH. Nastala smjesa refluksirana je dva sata. Reakcijska smjesa je ohlađena, a nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 38,1 mg bijelog praškastog produkta (43 %).

^{1}H NMR (d_6-DMSO; 600 MHz, δ/ppm): 8,72 (s, 1H, NHC=O), 7,70 (s, 1H, NHC=O), 7,44 (dd, 2H, J_1=8,4 Hz, J_2=1,2 Hz, H_{arom}), 7,33 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=1,2 Hz, H_{arom}), 7,26 (t, 2H, J=7,2 Hz, H_{arom}), 6,94 (t, 2H, J=7,2 Hz, H_{arom}), 6,84 (dt, 1H, H_{arom}), 6,74 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=1,2 Hz, H_{arom}), 6,57 (dt, 1H, H_{arom}), 4,76 (s, 1H, NH_2).

*3.5.2. Priprava 2-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **30***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 65,8 mg bijelog praškastog produkta (62 %).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,54 (s, 1H, NHC=O), 7,62 (s, 1H, NHC=O), 7,33 (m, 3H, H_{arom}), 6,83 (m, 2H, H_{arom}), 6,73 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=1,5 Hz, H_{arom}), 6,57 (dt, 1H, H_{arom}), 4,75 (s, 2H, NH_2), 3,71 (s, 3H, OCH_3).

*3.5.3. Priprava 2-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **31***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 77,3 mg žutog praškastog produkta (77 %).

^{1}H NMR (d_6-DMSO; 300 MHz, δ/ppm) 9,53 (s, 1H, NHC=O), 8,20 (d, 2H, J=9,3 Hz, H_{arom}), 7,92 (s, 1H, NHC=O), 7,67 (d, 2H, J=9,3 Hz, H_{arom}), 7,31 (dd, 1H, J_1=7,5 Hz, J_2=1,2 Hz,

H_{arom}), 6,88 (m, 1H, H_{arom}), 6,75 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=0,9 Hz, H_{arom}), 6,59 (m, 1H, H_{arom}), 4,85 (s, 2H, NH_2).

*3.5.4. Priprava 2-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **32***

U tikvici okrugla dna otopljeni su 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,13 mmol) 1,2-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol) u 3 mL EtOH. Nastala smjesa refluksirana dva sata, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni produkt je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 29,25 mg bijelog praškastog produkta (83 %).
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,34 (s, 1H, NHC=O), 7,56 (s, 1H, NHC=O), 7,33 (dd, 1H, J_1=7,8 Hz, J_2=1,2 Hz, H_{arom}), 7,25 (d, 2H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,81 (td, 1H, J=6,8 Hz, H_{arom}), 6,73-6,67 (m, 2H, H_{arom}), 6,56 (td, 1H, J=6,6 Hz H_{arom}), 4,71 (s, 2H, NH_2), 2,85 (s, 6H, 2×CH_3).

*3.5.5 Priprava 3-aminofenil-3-feniluree **33***

U tikvici okrugla dna otopljen je
1 (57,2 mg, 0,39 mmol) u 3 mL EtOH. Nastala smjesa refluksirana je dva sata, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.5.6. Priprava 3-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **34***

U tikvici okrugla dna otopljeni su 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) i 1,3-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je dva sata, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 60,5 mg bijelog praškastog produkta (57 %).
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,38 (s, 1H, NHC=O), 8,29 (s, 1H, NHC=O), 7,33 (d, 2H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,86 (m, 3H, Harom), 6,74 (m, 1H, H_{arom}), 6,54 (d, 1H, J=7,8 Hz, H_{arom}), 6,17 (m, 1H, H_{arom}), 4,96 (s, 2H, NH_2), 3,71 (s, 3H, OCH_3).

*3.5.7 Priprava 3-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **35***

U tikvici okrugla dna otopljeni su 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) i 1,3-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je dva sata, a

zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 95,32 mg žutog praškastog produkta (95 %).
^{1}H NMR (*d*$_6$-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,31(s, 1H, NHC=O), 8,62 (s, 1H, NHC=O), 8,19 (d, 2H, *J*=4,8 Hz, H$_{arom}$), 7,67 (d, 2H, *J*=4,5 Hz, H$_{arom}$), 6,92 (t, 1H, *J*=4,1 Hz, H$_{arom}$), 6,77 (s, 1H, H$_{arom}$), 6,58 (d, 1H, *J*=3,9 Hz, H$_{arom}$), 6,23 (d, 1H, *J*=3,9 Hz, H$_{arom}$), 5,08 (s, 2H, NH$_2$).

*3.5.8 Priprava 3-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **36***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,13 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.5.9. Priprava 4-aminofenil-3-feniluree **37***

U tikvici okrugla dna otopljen je benzoil-azid **1** (57,2 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 43,4 mg bijelog praškastog produkta (49 %).
^{1}H NMR (*d*$_6$-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 8,43(s, 1H, NHC=O), 8,09 (s, 1H, NHC=O), 7,42 (dd, 2H, *J*$_1$=8,7 Hz, *J*$_2$=0,9 Hz, H$_{arom}$), 7,24 (t, 2H, *J*=7,5 Hz, H$_{arom}$), 7,07 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, H$_{arom}$), 6,92 (t, 1H, *J*=7,2 Hz, H$_{arom}$), 6,51 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, H$_{arom}$), 4,74 (s, 2H, NH$_2$).

*3.5.10. Priprava 4-aminofenil-3-(4-metoksifenil)uree **38***

U tikvici okrugla dna otopljeni su 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) i 1,4-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je dva sata, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 31,8 mg žutog praškastog produkta (30 %).
^{1}H NMR (*d*$_6$-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 8,23(s, 1H, NHC=O), 8,00 (s, 1H, NHC=O), 7,31 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, H$_{arom}$), 7,06 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, H$_{arom}$), 6,84 (d, 2H, *J*=9,0 Hz, H$_{arom}$), 6,50 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, H$_{arom}$), 4,71 (s, 2H, NH$_2$), 3,70 (s, 3H, OCH$_3$).

*3.5.11. Priprava 4-aminofenil-3-(4-nitrofenil)uree **39***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) u 3 mL EtOH. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (42 mg, 0,39 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 10,0 mg bijelog praškastog produkta (10 %).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,44 (s, 1H, NHC=O), 8,10 (s, 1H, NHC=O), 7,41 (d, 2H, J=7,8 Hz, H_{arom}), 7,24 (t, 2H, J=7,2 Hz, H_{arom}), 7,07 (d, 2H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,92 (t, 1H, J=7,2 Hz, H_{arom}), 6,51 (d, 2H, J=8,4 Hz, H_{arom}), 4,75 (s, 2H, NH_2).

*3.5.12. Priprave 2-aminofenil-3-(4-dimetilaminofenil)uree **40***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-dimetilaminobenzoil-azid **4**(25,0 mg, 0,13 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je izolirano 11,31 mg prljavo bijelog produkta (32 %).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm):8,05 (s, 1H, NHC=O), 7,93 (s, 1H, NHC=O), 7,22 (d, 2H, J=8,9 Hz, H_{arom}), 7,03 (d, 2H, J=8,6Hz, H_{arom}), 6,66 (d, 2H, J=9,0 Hz, H_{arom}), 6,49 (d, 2H, J=8,6 Hz, H_{arom}),4,69 (s, 2H, NH_2), 2,81 (s, 6H, 2×CH_3).

3.6. Priprava diureidnih derivata

*3.6.1. Priprava 1,2-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **41***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je benzoil-azid **1** (57,2 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan anilin (45,9 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim je ohlađena te uparena do suha. Prema ^{1}H NMR spektroskopiji nije dobiven željeni produkt.

*3.6.2. Priprava 1,2-(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **42***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je filtriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 30,8 mg bijelog praškastog produkta (40 %).

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-metoksianilin (60,6 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, δ/ppm): 8,86 (s, 2H, NHC=O), 7,76 (s, 2H, NHC=O), 7,55-7,60 (m, 2H, H_{arom}), 7,37 (d, 4H, J = 8,23 Hz, H_{arom}), 7,03-7,09 (m, 2H, H_{arom}), 6,86 (d, 4H, J = 8,25 Hz, H_{arom}), 3,71 (s, 6H, OCH_3).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, δ/ppm): 154,39 , 153,36 , 132,87, 131,37, 123,89, 123,75, 119,94, 113,96, 55,13.

*3.6.3.Priprava 1,2-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **43***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-nitroanilin (64mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, zatim ohlađena i uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.6.4. Priprava 1,2-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **44***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (25,0 mg, 0,13 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,2-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali

talog je profiltriran te ispran s hladnim EtOH. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz EtOH te je dobivena smjesa spojeva koju nije moguće zasebno izolirati produkt.

*3.6.5. Priprava 1,3-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **45***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je benzoil-azid **1** (57,2 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 48 mg bijelog praškastog produkta (73 %).

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan anilin (45,9 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, δ/ppm): 8,69 (s, 2H, NHC=O), 8,58 (s, 2H, NHC=O), 7,67 (t, 1H, J = 2,06 Hz, H_{arom}), 7,45 (d, 4H, J = 8,35 Hz, H_{arom}), 7,28 (t, 4H, J = 8,11 Hz, H_{arom}), 7,17 (m, 1H, H_{arom}), 7,07 (d, 2H, J = 7,99 Hz, H_{arom}), 6,98 (t, 2H, J = 7,40 Hz, H_{arom}).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, δ/ppm): 152,42, 140,14, 139,69, 129,09, 128,79, 121,79, 118,12, 111.67, 107,78.

*3.6.6. Priprava 1,3-di(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **54***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim je ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 35 mg bijelog praškastog produkta (46 %).

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-metoksianilin (60,6 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, *δ*/ppm): 8,59 (s, 1H, NHC=O), 8,39 (s, 1H, NHC=O), 7,63 (t, 1H, *J* = 1,98 Hz, H_{arom}), 7,33-7,38 (m, 4H, H_{arom}), 7,14 (m, 1H, H_{arom}), 7,05 (d, 2H, *J* = 7,98 Hz, H_{arom}), 8,84-6,89 (m, 4H, H NHC=O), 3,71 (s, 6H, OCH_3).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, *δ*/ppm): 154,44, 152,63, 140,31, 132,73, 129,01, 119,93, 113,99, 111,43, 107,63, 55,16.

*3.6.7. Priprava 1,3-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **47***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 78 mg bijelog praškastog produkta (94 %).
Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,3-benzendikarbonil-diazid **6** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-nitroanilin (64mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, *δ*/ppm): 9,35 (s, 2H, NHC=O), 8,98 (s, 2H, NHC=O), 8,17-8,22 (m, 4H, H_{arom}), 7,77 (t, 1H, *J* = 1,97 Hz, H_{arom}), 7,67-7,72 (m, 4H, H_{arom}), 7,23 (m, 1H, H_{arom}), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,22 Hz, H_{arom}).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, *δ*/ppm): 151,85, 146,34, 141,01, 139,53, 129,27, 125,16, 117,46, 112,70, 108,62.

*3.6.8. Priprava 1,3-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **48***

U tikvici okrugla dna otopljen je 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (50,0 mg, 0,26 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,3-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara nije dobiven željeni produkt, već su izolirani reaktanti.

*3.6.9. Priprava 1,4-di(N-fenilkarbamoilamino)benzena **49***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je benzoil-azid **1** (57,2 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog

je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 6 mg bijelog praškastog produkta (9 %).

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,2-benzendikarbonil-diazid **5** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan anilin (45,9 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s EtOH. Dobiveno je 71 mg (83 %) bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 8,56 (s, 2H, NHC=O), 8,49 (s, 2H, NHC=O), 7,44 (d, 4 H, J = 7,66 Hz, H_{arom}), 7,35 (s, 4H, H_{arom}), 7,26 (t, 4H, J=3,95 Hz, H_{arom}), 6,95 (t, 2H, J=3,57 Hz, H_{arom}).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz, δ/ppm): 152,58, 139,81, 134,04, 121,60, 120,65, 118,97, 118,06.

*3.6.10. Priprava 1,4-di(N-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **50***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-metoksibenzoil-azid **2** (70,0 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena. Nastali talog je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Nije dobiven željeni produkt, već su izolirani reaktanti.

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,4-benzendikarbonil-diazid **7** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-metoksianilin (60,6 mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

*3.6.11. Priprava 1,4-di(N-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzena **51***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je 4-nitrobenzoil-azid **3** (74,9 mg, 0,39 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 1,4-fenilendiamin (21 mg, 0,19 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, , a zatim ohlađena. Nastali talog je odfiltriran te ispran s CH_2Cl_2. Dobiveni spoj je prekristaliziran iz MeOH te je izolirano 74 mg bijelog praškastog produkta (89%).

Metoda B: U tikvici okrugla dna otopljen je 1,4-benzendikarbonil-diazid **7** (50 mg, 0,25 mmol) u 3 mL toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim je dodan 4-nitroanilin

(64mg, 0,49 mmol). Reakcijska smjesa je refluksirana još sat vremena, a zatim je ohlađena te uparena do suha. Analizom ^{1}H NMR spektara utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,39 (s, 2H, NHC=O), 8,84 (s, 2H, NHC=O), 8,19 (d, 4H, *J*=10,03 Hz, H_{arom}), 7,68 (d, 4H, *J*=10,03 Hz, H_{arom}), 7,42 (s, 4H, H_{arom}).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, *δ*/ppm): 151,97, 146,48, 140,87, 133,89, 125,14, 119,42, 117,08.

*3.6.12. Priprava 1,4-di(N-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzena **52***

U tikvici okrugla dna otopljeni su 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** (50,0 mg, 0,26 mmol)i 1,4-fenilendiamin (14,2 mg, 0,13 mmol) u 3 mL EtOH. Nastala smjesa refluksirana je dva sata, a zatim je nastali talog profiltriran te prekristaliziran iz vrućeg EtOH. Dobiveno je 26,7 mg bijelog praškastog produkta (47 %).
^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz, *δ*/ppm): 8,31 (s, 2H, NHC=O), 8,18 (s, 2H, NHC=O), 7,32 (s, 4H, H_{arom}), 7,22 (d, 4H, *J*=0,3 Hz, H_{arom}6,69 (d, 4H, *J*=1,26 Hz, H_{arom}), 2,83 (s, 3 H, CH_3).
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75MHz, *δ*/ppm): 153,19, 146,14, 143,75, 130,09, 128,40, 120,52, 119,85, 114,12, 113,23, 40,78.

3.7. Priprava *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida

*3.7.1. Priprava N-(3-nitrofenil)benzamida **54***

U okruglu tikvicu od 250 mL izvagan je 3-nitroanilin (1,5 g, 10,87 mmol) te otopljen u dioksanu (97 mL). U reakcijsku smjesu je polako dokapan Et_3N (2,27 mL, 16,30 mmol) te zatim dodan benzoil-klorid (1,26 mL, 10,87 mmol). Reakcijska smjesa je grijana sat vremena na 60°C, a zatim miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Nastali talog je profiltriran te ispran s CH_2Cl_2 i MeOH. Dobiveno je 1,94 g svijetložutog praškastog produkta (84 %).
^{1}H NMR (d_6-DMSO; 300 MHz, *δ*/ppm): 10,78 (s, 1H, NH=O), 8,84 (t, 1H, *J*=2,1 Hz, H_{arom}), 8,24-8,22 (m, 1H, H_{arom}), 8,03-7,95 (m, 2H, H_{arom}), 7,69-7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,63-7,54 (m, 4H, H_{arom}).

*3.7.2. Priprava N-(3-aminofenil)benzamida **13***

U okruglu tikvicu dodani su *N*-(3-nitrofenil)benzamida (2,31 g, 10,86 mmol), strugotine željeza (2,41 g, 43,15 mmol), EtOH (32 mL) i octena kiselina (1 mL). Reakcijska smjesa grijana je na

temperaturi refluksa preko noći, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt pročišćen je na kromatografskoj koloni u sustavu EtOAc/heksan=2:5. Dobiveno je 1,18 g blijedožutog produkta (51 %).

^{1}H NMR (*d*$_6$-DMSO; 300 MHz, *δ*/ppm): 9,94 (s, 1H, NH=O), 7,93-7,90 (m, 2H, H_{arom}), 7,59-7,47 (m, 3H, H_{arom}), 7,11 (t, 1H, *J*=1,8 Hz, H_{arom}), 6,96 (t, 1H, *J*=0,9 Hz, H_{arom}), 6,88-6,85 (m, 1H, H_{arom}), 6,33-6,30 (m, 1H, H_{arom}), 5,08 (s, 2H, NH_2).

*3.7.3. Priprava N-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida **55***

Metoda A: U tikvici okrugla dna otopljen je benzoil-azid **1** (0,82 g, 5,6 mmol) u 30 mL suhog toluena. Nastala smjesa refluksirana je sat vremena, a zatim uparena do suha. Nastali talog otopljen je u suhom CH_2Cl_2, a zatim je dodan *N*-(3-aminofenil)benzamid (1,18 mg, 5,57 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi preko noći. Nastali talog je profiltriran te prekristaliziran iz vrućeg MeOH. Dobiveno je 1,85 g bijelog praškastog produkta (69 %).

^{1}H NMR (*d*$_6$-DMSO; 300 MHz, *δ*/ppm):10,24 (s, 1H, NH=O), 8,73 (s, 1H, NH=O), 8,61 (s, 1H, NH=O), 7,98-7,96 (m, 2H, H_{arom}), 7,96-7,95 (m, 1H, H_{arom}), 7,61-7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,55-7,51 (m, 2H, H_{arom}), 7,47-7,45 (m, 2H, H_{arom}), 7,41-7,36 (m, 1H, H_{arom}), 7,31-7,24 (m, 4H, H_{arom}), 6,99-6,95 (m, 1H, H_{arom}).

^{13}C NMR (*d*$_6$-DMSO, 75 MHz, *δ*/ppm): 165,58, 152,43, 139,92, 139,69, 135,03, 131,51, 128,80, 128,34, 127,69, 121,81, 118,11, 114,06, 113,56, 110,23.

ESI-MS: računano $C_{20}H_{17}N_3O_2$ $[M+H]^+$ = 331,37; nađeno = 332,10.

Metoda B: U jednu polovicu reakcijske posudice od nehrđajućeg čelika izvagani su 1,3-diaminobenzen (146,0 mg, 1,35 mmol) i benzoil-azid **1** (200,0 mg, 1,35 mmol), dok su u drugu polovicu dodane dvije čelične kuglice promjera 7 mm, amonijev nitrat (11,2 mg, 0,14 mmol) te 50 μL EtOH. Dva dijela posudice su pažljivo spojena da se izbjegne kontakt krutih reaktanata i otapala prije početka mehanokemijske reakcije. Mljevenje se odvija na frekvenciji od 30 Hz u periodu od tri sata. Dobivena reakcijska smjesa se ostruže sa stijenki posudice za mljevenje te ispere EtOH. *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida **55** je zatim pripravljen prethodno navedenim postupkom reakcijom benzoil-azida **1** i N-(3-aminofenil)benzamida u toluenu na povišenoj temperaturi.

3.8. Priprava derivata 1,2,3-triazola

*3.8.1. Priprava 4-{[1-(4-klorfenil)-1,2,3-triazol-4-il]metilenoksi}-6-fenil-2-(trifluorometil)kinolina **56***

Metoda A: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0.24 mmol) i 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2kao eluensa. Dobiveno je 24 mg (21 %) bijelog praškastog produkta.
Metoda B: CuI (1 mg, 0,02 ekv), DIPEA-e (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.) otopljeni su u CH_2Cl_2 (1,0 mL), a zatim su dodani 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (4,80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h pri sobnoj temperaturi te zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 7 mg (5 %) bijelog praškastog produkta.
Metoda C: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na 60 °C a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela te je izolirano 89 mg (77 %) bijelog praškastog produkta.
Metoda D: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) izvagani su u jednu polovicu posudice za mljevenje, dok su u drugu polovicu dodani $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1.38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 67 mg (57 %) bijelog praškastog produkta.
Metoda E: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol), CuI (1 mg, 4,9 mmol, 0,02 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je

pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 100 mg (85 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda F: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-klorbenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol) i dvije mjedene kuglice (mase 1,1 g, promjera 6 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 90 mg (77 %) bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 9,12 (s, 1H, H-triazol), 8,38 (s, 1H, H_{arom}), 8,15–8,26 (m, 2H, H_{arom}), 7,96–8,01 (m, 2H, H_{arom}), 7,77–7,81 (m, 3H, H_{arom}), 7,67–7,72 (m, 2H, H_{arom}), 7,41–7,55 (m, 3H, H_{arom}), 5,76 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz, δ/ppm): 162,4, 147,8, 146,8, 142,8, 139,8, 138,9, 135,3, 133,2, 130,7, 129,9, 129,2, 128,2, 127,3, 121,5, 123,6, 122,0, 121,4, 118,8, 98,7, 62,6.

HRMS (ESI): računano $C_{25}H_{16}ClF_3N_4O$ $[M+H]^+$ = 481,1043; nađeno = 481,1046.

FTIR-ATR $\tilde{\nu}_{max}$/cm^{-1}: 1588, 1576, 1500, 1470, 1444, 1412, 1329, 1287, 1263, 1234, 1183, 1134, 1094, 975, 929, 834.

*3.8.2. Priprava 4-{[1-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoksi}-6-fenil-2-(trifluormetil)kinolina **57***

Metoda A: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2kao eluensa. Dobiveno je 58 mg (45 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: CuI (1 mg, 0,02 ekv), DIPEA-e (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.) otopljeni su u CH_2Cl_2 (1,0 mL), a zatim su dodani 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (4,80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h pri sobnoj temperaturi te zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 52 mg (40 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda C: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela te je izolirano 96 mg (76 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda D: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) izvagani su u jednu polovicu posudice za mljevenje, dok su u drugu polovicu dodani $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 77 mg (60 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda E: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol), CuI (1 mg, 4,9 mmol, 0,02 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 112 mg (87 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda F: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-brombenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol) i dvije mjedene kuglice (mase 1,1 g, promjera 6 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 103 mg (80 %) bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 9,14 (s, 1H, H-triazol), 8,39 (d, 1H, J = 1,6 Hz, H_{arom}), 8,20-8,24 (m, 2H, H_{arom}), 7,93 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{arom}), 7,76–7,85 (m, 5H, H_{arom}), 7,53 (t, 2H, J = 7,7 Hz, H_{arom}), 7,45 (t, 1H, J = 7,4 Hz, H_{arom}), 5,76 (d, 2H, J = 2,0 Hz, CH_2).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz, δ/ppm): 162,9, 147,8, 147,3, 143,3, 140,2, 139,4, 136,2, 133,3, 131,2, 130,4, 129,7, 128,7, 127,8, 124,0, 122,7, 122,0, 121,9, 121,5, 119,3, 99,2, 63,2.

HRMS (ESI): izračunano $C_{25}H_{16}BrF_3N_4O$ [M+H]+ = 525,0538; nađeno = 525,0525.

*3.8.3. Priprava 4-{[1-(4-jodofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metoksi}-6-fenil-2-(trifluormetil)kinolina **58***

Metoda A: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 124 mg (89 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: CuI (1 mg, 0,02 ekv), DIPEA-e (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.) su otopljeni u CH_2Cl_2 (1.0 mL), a zatim su dodani 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (4,80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h pri sobnoj temperaturi te zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 72 mg (52 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda C: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela te je izolirano 124 mg (89 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda D: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) izvagani su u jednu polovicu posudice za mljevenje, dok su u drugu polovicu dodani $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela, uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 108 mg (77 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda E: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1.5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol), CuI (1 mg, 4,9 mmol, 0,02 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela, uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 129 mg (92 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda F: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azido-4-jodobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol) i dvije mjedene kuglice (mase 1,1 g, promjera 6 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 122 mg (87 %) bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, *δ*/ppm): 9,12 (s, 1H, H-triazol), 8,38 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, H_{arom}), 8,18–8,25 (m, 2H, H_{arom}), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{arom}), 7,73–7,83 (m, 5H, H_{arom}), 7,52 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, H_{arom}), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H_{arom}), 5,75 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz, *δ*/ppm): 162,4, 147,8, 146,8, 142,8, 139,7, 138,9 , 138,6, 136,2, 130,7, 129,9, 129,2, 128,2, 127,3, 121,5, 123,4, 122,1, 121,4, 118,8, 98,7, 94,6, 62,7.

HRMS (ESI): izračunano $C_{25}H_{16}IF_3N_4O$ [M+H]+ = 573,0399; nađeno = 573,0389.

3.8.4. Priprava 6-fenil-4-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-2-(trifluormetil)kinolina ***59***

Metoda A: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 11 mg (10 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda B: CuI (1 mg, 0,02 ekv.), DIPEA-e (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1.5 μL, 0,1 equiv) otopljeni su u CH_2Cl_2 (1.0 mL), zatim su dodani 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (4, 80 mg, 0,24 mmol) i 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3,5 hpri sobnoj temperaturi te zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa. Dobiveno je 5 mg (5 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda C: 6-fenil-4-(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0,24 mmol) i 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) otopljeni su u MeOH (8 mL) te je zatim dodan $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na 60 °C, a zatim uparena do suha. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2, te je izolirano 23 mg (21 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda D: 6-fenil-4-(prop-2-in-iloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-on (80 mg, 0.24 mmol) i 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol) izvagani su u jednu polovicu posudice za mljevenje, dok su u drugu polovicu dodani $Cu(OAc)_2$ (2,24 mg, 0,05 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 78 mg (72 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda E: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1.5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol), CuI (1 mg, 4,9 mmol, 0,02 ekv.) i dvije kuglice od nehrđajućeg čelika (mase 1,38 g, promjera 7 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 86 mg (79 %) bijelog praškastog produkta.

Metoda F: U jednu polovicu posudice za mljevenje izvagani su 1-azidobenzen (0,49 mL, 0,24 mmol), DIPEA (4,3 μL, 0,1 ekv.) i octena kiselina (1,5 μL, 0,1 ekv.), dok su u drugu polovicu dodani alkin (80 mg, 0,24 mmol) i dvije mjedene kuglice (mase 1.1 g, promjera 6 mm). Prethodno je otopina aril-azida uparena do suha. Reakcijska smjesa je mljevena 3,5 h na frekvenciji od 30 Hz. Dobiveni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela uz korištenje CH_2Cl_2 kao eluensa, te je izolirano 83 mg (76 %) bijelog praškastog produkta.

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz, δ/ppm): 9,10 (s, 1H, H-triazol), 8,39 (d, 1H, J = 1,7 Hz, H_{arom}), 8,19-8,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,94 (d, 2H, J = 7,7 Hz, H_{arom}), 7,80 (d, 2H, J = 7,3 Hz, H_{arom}), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,62 (t, 2H, J = 7,9 Hz, H_{arom}), 7,50-7.53 (m, 3H, H_{arom}), 7,44 (t, 1H, J = 7,4 Hz, H_{arom}), 5.76 (s, 2H, CH_2).

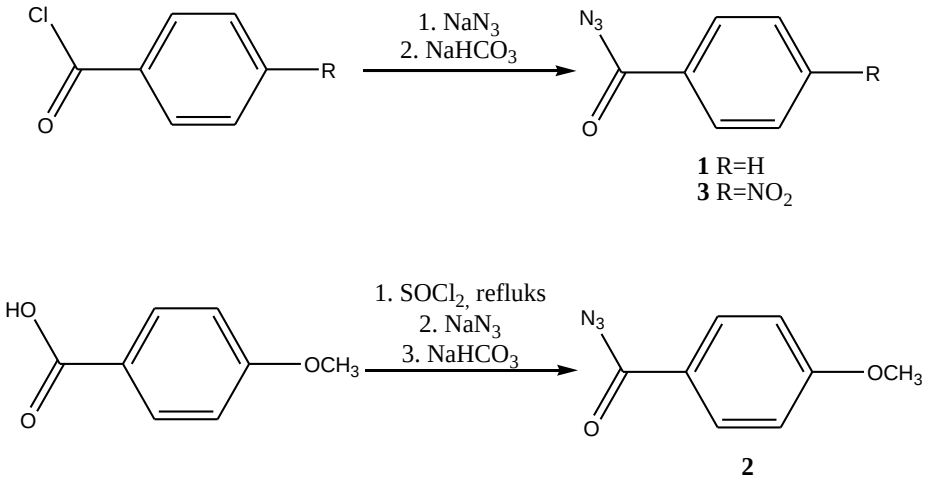
^{13}C NMR (d_6-DMSO, 150 MHz δ/ppm): 162,4,147,8, 146,8, 142,6, 39,7, 138,9, 136,5, 130,7, 129,9, 129,2, 128,9, 128,2, 127,3, 121,5, 123,5, 120,6, 120,3, 118,8, 98,7, 62,7.

HRMS (ESI): izračunano $C_{25}H_{17}F_3N_4O$ [M+H]+ = 447,1433; nađeno = 447,1448.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Priprava acil-azida

Korišteni acil-azidi sintetizirani su prema Shemi 19.

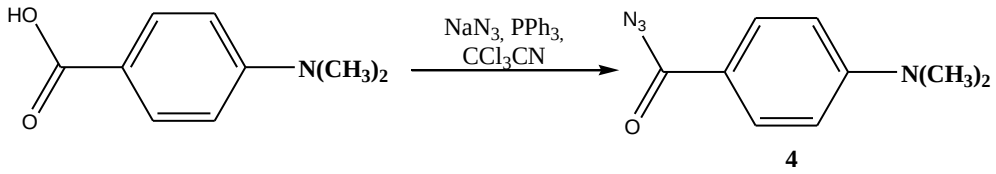


Shema 19. Priprava acil-azida **1-3**.

Benzoil-azid **1** i 4-nitrobenzoil-azid **3** pripravljeni su prema standardnom postupku[112] u kojem se natrijevom azidu otopljenom u vodi uz snažno miješanje postupno dokapava otopina odgovarajućeg kiselinskog klorida u acetonu. Nastali talog se profiltrira i ekstrahira s CH_2Cl_2. Benzoil-azid **1** izoliran je u iskorištenju od 89 %, a 4-nitrobenzoil-azid **3** u iskorištenju od 90 %.

4-metoksibenzoil-klorid pripravljen je kloriranjem odgovarajuće karboksilne kiseline korištenjem tionil-klorida. Supstituirani acil-klorid u reakciji s natrijevim azidom daje željeni 4-metoksibenzoil-azid **2** u 86 %-tnom iskorištenju.

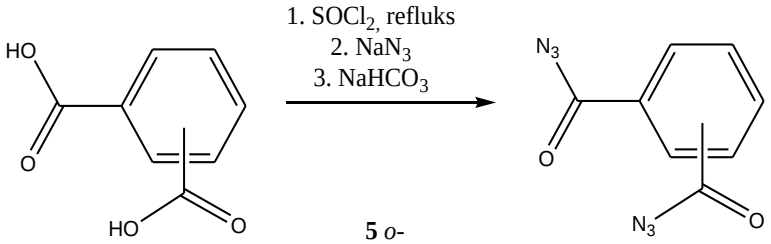
4-dimetilaminobenzoil-azid **4** nije bilo moguće pripraviti na prethodno opisane načine zbog netopljivosti 4-dimetilaminobenzojeve kiseline u organskim otapalima i tionil-kloridu. Željeni acil-azid **4** pripravljen je reakcijom 4-dimetilaminobenzojeve kiseline s trikloroacetonitrilom, trifenilfosfinom i natrijevim azidom pri sobnoj temperaturi u suhim uvjetima. Reakcijska smjesa se po završetku reakcije ispere s 5 %-tnom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Nakon obrade dobiveni produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz smjesu otapala heksana i EtOAc u omjeru 2:1 kao eluens. Izoliran je željeni 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** u 10 %-tnom iskorištenju.



4

Shema 20. Priprava acil-azida **4**.

Kloriranjem dikarboksilnih kiselina refluksom u tionil-kloridu pripravljeni su odgovarajući acil-kloridi koji su zatim podvrgnuti reakciji s natrijevim azidom u cilju dobivanja acil-diazida **5-7,** u iskorištenju od 64 do 90 %.



5 *o*-
6 *m*-
7 *p*-

5-7

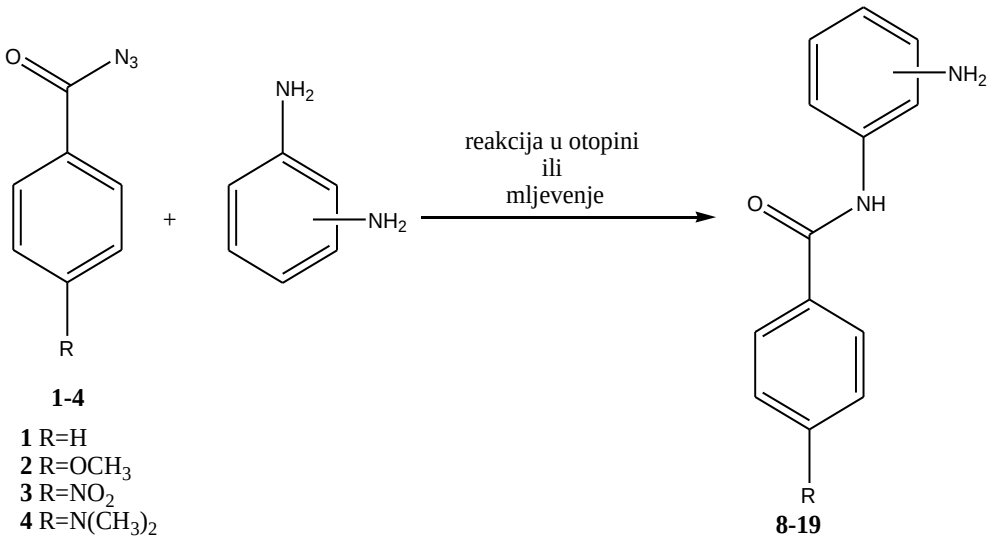
Shema 21. Priprava acil-diazida **5-7**.

4.2. Priprava monoamidnih derivata

U ovom dijelu rada ispitna je reaktivnost sintetiziranih acil-azida u različitim reakcijskim uvjetima sinteze provedene u otopini i mljevenjem u mehanokemijskom vibrirajućem mlinu.

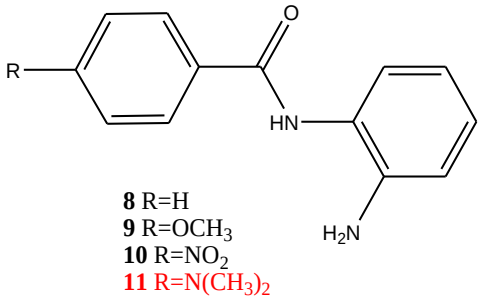
4.2.1. Priprava monoamidnih derivata reakcijom u otopini

Sinteza monoamidnih derivata prikazana je na Shemi 22.



Shema 22. Priprava monoamidnih derivata **8-19**.

N-(2-aminofenil)-benzamid **8** i *N*-(2-aminofenil)-4-nitrobenzamid **10** dobiveni su reakcijom benzen-1,2-diamina i benzoil-azida **1**, odnosno 4-nitrobenzoil-azida **3** u toluenu pri povišenoj temperaturi, prema Shemi 22. Na slici 8 crvenom bojom su označeni produkti koji nisu izolirani.



Slika 8. Struktura spojeva **8-11.**

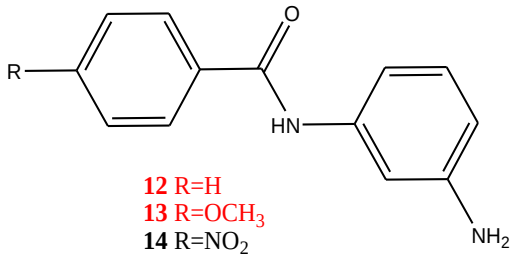
Reakcijska smjesa miješa se 2 h pri temperaturi refluksa, te se nastali talog profiltrira i ispere hladnim etanolom pri čemu je dobiven željeni spoj **8** u iskorištenju od 39 %, odnosno spoj **10** u iskorištenju od 98 %. Reakcijom benzen-1,2-diamina i 4-metoksibenzoil-azida **2** pri sobnoj

temperaturi izolirani su početni spojevi, dok pri povišenoj temperaturi u toluenu i etanolu nastaje ureidni derivat. Iz rezultata prikazanih u tablici 22 uočljivo je kako u reakciji benzen-1,2-diamina i 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** nije došlo do reakcije neovisno o vrsti otapala i temperaturi pri kojoj se reakcija provodila, već su izolirani početni spojevi.

Tablica 22. Uspješnost sinteza amida **8-11** u otopini ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu**.**

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **8**	-OCH_3 **9**	-NO_2 **10**	-$N(CH_3)_2$ **11**
a	EtOH	24	2	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
b	Toluen	24	2	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
c	Toluen	24	24	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
d	EtOH*	79	2	1:1	-[b]	-[b]	-[b]	-[a]
e	EtOH*	79	2	2:1	-[b]	-[b]	-[b]	-[a]
f	EtOH	79	2	1:1	-[b]	-[b]	-[a]	-[a]
g	Toluen*	110	2	1:1	-[b]	-[b]	-[b]	-[a]
h	Toluen*	110	2	2:1	-[b]	-[b]	-[b]	-[a]
i	Toluen	110	2	1:1	39 monoamid	-[b]	98 monoamid	-[a]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobiven je ureidni derivat.



12 R=H
13 R=OCH_3
14 R=NO_2
15 R=$N(CH_3)_2$

Slika 9. Struktura spojeva **12-15.**

Benzamid **14** uspješno je izoliran iz reakcija benzen-1,3-diamina i 4-nitrobenzoil-azida **3** u kojima se kao otapalo koristio toluen. Najbolje iskorištenje od 77 % dobiveno je u reakciji provedenoj pri sobnoj temperaturi nakon 24 sata. Reakcije provedene pri sobnoj temperaturi i

povišenoj temperaturi u toluenu nakon 2 h dale su iskorištenja od 8 %, odnosno 5 %, tablica 23.

N-(3-aminofenil)benzamid **12**, *N*-(3-aminofenil)-4-metoksibenzamid **13** i *N*-(3-aminofenil)-4- dimetilaminobenzamid **15** nisu izolirani u reakcijama benzen-1,3-diamina i odgovarajućih acil-azida **1-4**, neovisno o reakcijskim uvjetima u kojima su reakcije provedene izolirani su reaktanti (tablica 23).

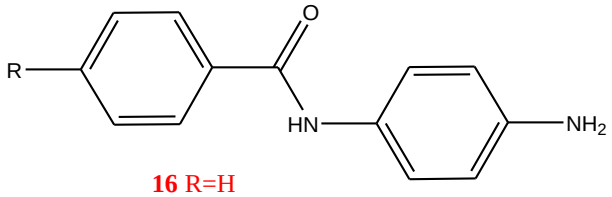
Tablica 23. Uspješnost sinteza amida **12-15** u otopini ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu**.**

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **12**	-OCH_3 **13**	-NO_2 **14**	-$N(CH_3)_2$ **15**
a	EtOH	24	2	1:1	- [a]	- [a]	- [a]	- [a]
b	Toluen	24	2	1:1	- [a]	- [a]	8 monoamid	- [a]
c	Toluen	24	24	1:1	- [a]	- [a]	77 monoamid	- [a]
d	EtOH*	79	2	1:1	- [b]	- [a]	- [a]	- [a]
e	EtOH*	79	2	2:1	- [b]	- [a]	- [a]	- [a]
f	EtOH	79	2	1:1	- [b]	- [a]	- [a]	- [a]
g	Toluen*	110	2	1:1	- [b]	- [b]	5 monoamid	- [a]
h	Toluen*	110	2	2:1	- [b]	- [b]	- [b]	- [a]
i	Toluen	110	2	1:1	- [b]	- [b]	- [b]	- [a]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobiven je ureidni derivat.

N-(4-aminofenil)-4-metoksibenzamid **17** dobiven je reakcijom 4-metoksibenzoil-azida **2** i benzen-1,4-diamina na temperaturi refluksa u toluenu u iskorištenju od 39 %. Reakcije provedene u etanolu na povišenoj temperaturi rezultirale su izolacijom benzamida **17** u iskorištenju od 15 %, dok su reakcijom u toluenu na povišenoj temperaturi dobiveni ureidni derivati o čemu će više riječi biti u poglavlju 4.4. Benzamid **17** dobiven je i miješanjem

reakcijske smjese u toluenu i etanolu pri sobnoj temperaturi, ali su iskorištenja reakcija mnogo manja, 3-5 %.



16 R=H
17 R=OCH_3
18 R=NO_2
19 R=$N(CH_3)_2$

Slika 10. Struktura spojeva **16-19**.

Tablica 24. Uspješnost otopinskih sinteza amida **16-19** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu**.**

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **16**	-OCH_3 **17**	-NO_2 **18**	-$N(CH_3)_2$ **19**
a	EtOH	24	24	1:1	-[a]	3 monoamid	12 monoamid	-[a]
b	Toluen	24	2	1:1	-[a]	-[a]	10 monoamid	-[a]
c	Toluen	24	24	1:1	-[a]	5 monoamid	13 monoamid	-[a]
d	EtOH*	79	2	1:1	-[b]	6 monoamid	-[b]	-[a]
e	EtOH*	79	2	2:1	-[a]	15 monoamid	-[b]	-[c]
f	EtOH	79	2	1:1	-[a]	-[b]	59 monoamid	-[b]
g	Toluen*	110	2	1:1	-[b]	-[b]	10 monoamid	-[b]
h	Toluen*	110	2	2:1	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
i	Toluen	110	2	1:1	-[b]	-[b]	11 monoamid	-[b]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobiven je ureidni derivat.
[c] Dobivena je smjesa različitih produkata koja se nije mogla pročistiti.

Grijanjem reakcijske smjese benzen-1,4-diamina i 4-nitrobenzoil-azida **3** u toluenu na temperaturi refluksa 2 h nastaje svijetložuti talog koji je profiltriran te ispran etanolom. *N*-(4-aminofenil)-4-nitrobenzamid **18** izoliran je u 59 %-tnom iskorištenju.

Iz prikazanih rezultata priprave benzamida **8-11** uočljivo je da u reakcijama benzen-1,2-diamina s odabranim acil-azidima dolazi do nastajanja željenog amidnog derivata samo u slučaju kada se reakcija odvija u toluenu pri povišenim temperaturama. Uzrok tomu najvjerojatnije leži u steričkim smetnjama do kojih dolazi vezivanjem supstituenta na amino skupinu u *orto*-položaju. Reakcijom benzen-1,3-diamina s azidima **1-4** do nastajanja željenog monoamidnog derivata dolazi samo u slučaju 4-nitrobenzoil-azida **3**, što upućuje da elektron-odvlačeći utjecaj nitro skupine ima odlučujuću ulogu u uspješnoj sintezi ove vrste spojeva.

Reakcijom benzen-1,4-diamina s benzoil-azidima **1-4** uspješno su dobiveni samo monoamidni derivati **17** i **18**. Iz otopinskih reakcija benzen-1,3-diamina i benzoil-azida **1** i **4** provedenih pri sobnoj temperaturi izolirani su reaktanti, dok je grijanjem na povišenoj temperaturi došlo do gotovo trenutnog taloženja ureidnih derivata.

4.2.2. Priprava monoamidnih derivata mehanokemijskim postupcima

Priprava željenih monoamidnih derivata mehanokemijskim postupcima provedena je mljevenjem u čeličnim posudicama uz korištenje dvije kuglice od nehrđajućeg čelika. Mljevenjem benzen-1,2-diamina i benzoil-azida **1** uz dodatak natrijeva acetata i etanola u katalitičkim količinama dobiven je monoamidni spoj **8** u iskorištenju od 20 %.

Mljevenjem benzen-1,2-diamina i 4-metoksibenzoil-azida **2**, odnosno 4-dimetilaminobenzoil-azida **4**, uz dodatak različitih aditiva nije došlo do željene kemijske reakcije već su izolirani početni spojevi, tablica 25.

Dodatkom katalitičke količine DMF (25 μL) tijekom mljevenja benzen-1,2-diamina i 4-nitrobenzoil-azida **3** nastaje željeni benzamid **10** u iskorištenju od 90 %.

Tablica 25. Uspješnost sinteze amida **8-11** provedene mljevenjem ovisno o aditivu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu**.**

	Aditiv	Azid:amin	*η*/ %			
			-H	$-OCH_3$	$-NO_2$	$-N(CH_3)_2$
			8	**9**	**10**	**11**
a	Toluen	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
b	Etanol	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
c	NG	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
d	DMF	1:1	-[a]	-[a]	90	-[a]
e	Aceton	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
f	CH_3Cl	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
g	Natrijev acetat	1:1	20	-[a]	-[a]	-[a]
h	Amonijev nitrat	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
i	Natrijev acetat + EtOH	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
j	Amonijev nitrat + EtOH	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]

[a]Izolirani su reaktanti.

Benzamidi **12-15** pripravljeni su mljevenjem benzen-1,3-diamina i acil-azida **1-4** dodajući različite aditive u malim količinama neposredno prije mljevenja. Mljevenjem benzen-1,3-diamina i benzoil-azida **1** uz dodatak katalitičkih količina amonijeva nitrata i etanola pripravljen je spoj **12** u gotovo kvantitativnom iskorištenju, tablica 26.

Pokušaji priprave monoamidnih spojeva **9** i **11** mljevenjem i reakcijama u otopini nisu bili uspješni, dok su navedenim metodama uspješno pripravljeni spojevi **8** i **10** koji u *para*-položaju imaju atom vodika i nitro skupinu, elektron-odvlačeću funkcionalnu skupinu. Iskorištenja reakcija provedenih u otopini su bolja za 8 do 18% od iskorištenja postignutih mljevenjem. Najvjerojatnije se bolja reaktivnost u otopini može opravdati time što je sterički zahtijevan benzen-1,2-diamin otopljen te lakše reagira s acil-azidima.

N-(3-aminofenil)-4-metoksibenzamid **13** pripravljen je mljevenjem benzen-1,3-diamina i 4-metoksibenzoil-azida **2** uz dodatak katalitičkih količina DMF-a u iskorištenju od 76 %. Benzamid **14** pripravljen je mljevenjem benzen-1,3-diamina i 4-nitrobenzoil-azida **3** uz dodatak 10 % natrijeva acetata i EtOH u gotovo kvantitativnom iskorištenju.

N-(3-aminofenil)-4-dimetilaminobenzamida **15** iz reakcije mljevenja benzen-1,3-diamina i 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** nije izoliran.

Tablica 26. Uspješnost sinteze amida **12-15** provedene mljevenjem ovisno o aditivu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu**.**

	Aditiv	Azid:amin	η/ %			
			-H **12**	$-OCH_3$ **13**	$-NO_2$ **14**	$-N(CH_3)_2$ **15**
a	Toluen	1:1	50	50	-[a]	-[a]
b	Etanol	1:1	40	-[a]	75	-[a]
c	NG	1:1	66	10	13	-[a]
d	DMF	1:1	82	76	80	-[a]
e	Aceton	1:1	31	-[a]	83	-[a]
f	CH_3Cl	1:1	32	50	65	-[a]
g	Natrijev acetat	1:1	23	50	80	-[a]
h	Amonijev nitrat	1:1	65	10	80	-[a]
i	Natrijev acetat + EtOH	1:1	33	40	>99	-[a]
j	Amonijev nitrat + EtOH	1:1	>99	60	75	-[a]

[a]Izolirani su reaktanti.

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti kako su najbolja iskorištenja reakcija provedenih mljevenjem dobivena korištenjem malih količina DMF, te soli natrijeva acetata ili amonijeva nitrata uz dodatak etanola. Mehanokemijskim postupcima uspješno su dobiveni monoamidi **12-14** u vrlo dobrim iskorištenjima, dok je iz reakcije u otopini uspješno dobiven samo nitro monoamidni derivat **14**. U otopinskim reakcijama pri sobnoj temperaturi, osim u slučaju 4-nitrobenzoil-azida **3**, izolirani su početni spojevi, a u reakcijama pri povišenim temperaturama dolazi do Curtiusove pregradnje i nastajanja ureidnih derivata.

Mljevenjem benzen-1,4-diamina i acil-azida **1-4** uz dodatak različitih aditiva uspješno su dobiveni monoamidni derivati **16-19**. Gotovo kvantitativna iskorištenja benzamida **16** i **18** dobivena su mljevenjem benzen-1,4-diamina i odgovarajućih acil-azida **1** i **3**, uz dodatak malih količina DMF. *N*-(4-aminofenil)-4-metoksibenzamid **17** dobiven je mljevenjem benzen-1,4-diamina i 4-metoksibenzoil-azida **2** uz dodatak etanola u iskorištenju od 58 %. U odnosu na

reakcije s benzen-1,2-diaminom i benzen-1,3-diaminom u ovom slučaju uspješno je pripravljen monoamidni derivat koji u *para*-položaju azida ima elektron-donorsku dimetilamino skupinu.

Tablica 27. Uspješnost sinteze amida **16-19** provedene mljevenjem ovisno o aditivu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu..

	Aditiv	Azid:amin	*η*/ %			
			-H **16**	-OCH_3 **17**	-NO_2 **18**	-$N(CH_3)_2$ **19**
a	Toluen	1:1	80	50	85	27
b	Etanol	1:1	80	58	>99	17
c	NG	1:1	75	14	95	9
d	DMF	1:1	>99	30	>99	30
e	Aceton	1:1	80	17	90	8
f	CH_3Cl	1:1	90	25	95	10
g	Natrijev acetat	1:1	-[a]	23	>99	20
h	Amonijev nitrat	1:1	87	15	>99	30
i	Natrijev acetat + EtOH	1:1	50	-[a]	>99	70
j	Amonijev nitrat + EtOH	1:1	83	-[a]	>99	-[a]

[a]Izolirani su reaktanti.

Dobiveni rezultati pokazuju da u reakcijama provedenim u otopini pretežno nastaju ureidni derivati ili smjese različitih spojeva koje je zbog slične topljivosti teško izolirati, dok su u reakcijama mljevenja dobiveni isključivo monoamidni derivati što omogućuje kontrolu nad sintetskim putem i dobivenim produktom. Kod reakcija provedenih u otopini dolazi do problema s otapanjem reaktanata pri sobnoj temperaturi i Curtiusove pregradnje na povišenim temperaturama što kao posljedicu ima niža iskorištenja amidnih derivata. Tijekom mljevenja ne dolazi do značajnog porasta temperature te je izbjegnut utjecaj otapala na tijek kemijske reakcije.

Mljevenjem benzen-1,2-diamina s acil-azidima **1-4** uspješno su izolirani samo produkti benzoil-azida **1** i 4-nitrobenzoil-azida **3**, razlog tomu leži u elektronskom utjecaju supstituenta u *para*-položaju acil-azida. Reakcijom benzen-1,3-diamina s odgovarajućim acil-azidima **1-4** željeni monoamidni derivati izolirani su u iskorištenju većem od 75 %, osim u slučaju reakcije s 4-dimetilaminobenzoil-azidom **4** kada su izolirani početni spojevi. Razlog izrazite

nereaktivnosti 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** je elektron-donorski utjecaj dimetilamino skupine. Najlošija iskorištenja dobivena su u reakcijama benzen-1,2-diamina, dok su najbolja dobivena u reakcijama benzen-1,4-diamina.

Rezultati ispitivanja utjecaja supstituenata i reakcijskih uvjeta nukleofilne supstitucije u mehanokemijskim reakcijama značajno ovise o položaju amino skupine benzen diamina, ali i elektronskom utjecaju supstituenta vezanog u *para*-položaju acil-azida. Najbolja iskorištenja kod provedenih reakcija nukleofilne supstitucije mljevenjem dobivena su pri korištenju 4-nitrobenzoil-azida **3**. Na uspješnost reakcije značajno je utjecala i bazičnost korištenih aditiva o čemu će biti više riječi u sljedećem poglavlju.

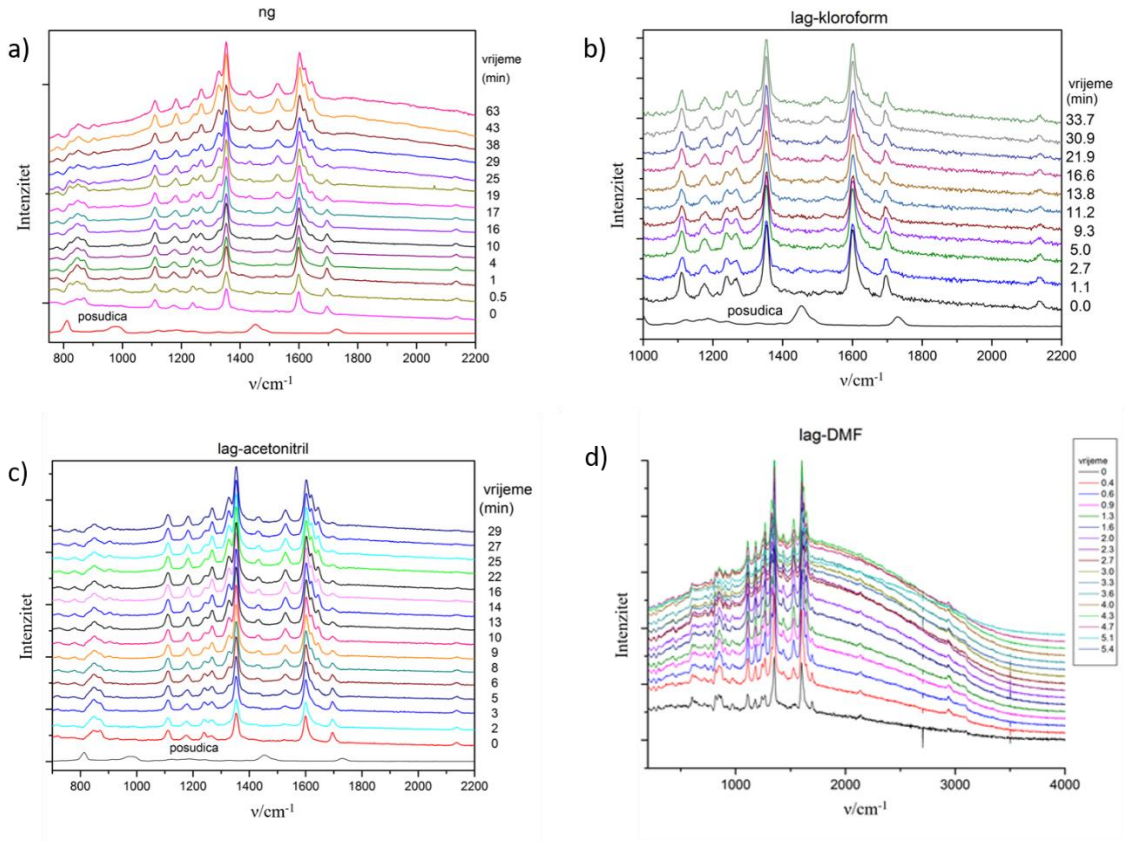
4.2.3. Korištenje in situ Ramanove spektroskopije za praćenje reakcije nukleofilne supstitucije provedene mehanokemijskim postupcima

S ciljem proučavanja utjecaja različitih aditiva na tijek reakcije nukleofilne supstitucije mljevenjem provedeno je praćenje reakcija korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ*. Istražen je utjecaj polarnosti, protičnosti i bazičnosti/kiselosti aditiva na dobivanje *N*-(4-aminofenil)-4-nitrobenzamida **18** u mehanokemijskim uvjetima. Tijekom istraživanja korištene su posudice za mljevenje od poli(metilmeta)akrilata (PMMA) te dvije kuglice od nehrđajućeg čelika promjera 7 mm, svaka mase 1,38 g.

Na slici 11 mogu se vidjeti vremenski razlučeni Ramanovi spektri reakcijske smjese prikupljeni kroz zid posudice tijekom mljevenja, bez potrebe za zaustavljanjem postupka mljevenja i otvaranjem reakcijske posude. U spektrima tijekom reakcije dolazi do porasta intenziteta signala pri 1525 cm^{-1} i 1268 cm^{-1} koji odgovaraju savijanju N-H veze amidne skupine, te dolazi do smanjenja intenziteta signala na 1694 cm^{-1} koji pripada karbonilnoj skupini početnog acil-azida **3**. Intenzitet signala na 1352 cm^{-1} koji pripada simetričnim vibracijama nitro skupine ostaje nepromijenjen tijekom cijele reakcije. Do porasta intenziteta signala istezanja N=C=O skupine na 2320 cm^{-1} nije došlo. Tijekom reakcije postoji snažna indicija da dolazi do nastajanja dušikovodične kiseline (HN_3) što je vidljivo iz prisutnosti signala na 1239 cm^{-1} tijekom cijelog mljevenja.

Praćenjem mljevenja 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamina bez prisutnosti aditiva (slika 11.a**)**, uočeno je kako je vrpca karbonilne skupine na 1694 cm^{-1} prisutna do kraja mljevenja iz čega se može zaključiti kako u reakcijskoj smjesi zaostaje neizreagiranih početnih spojeva

nakon 60 minuta mljevenja. Tragovi neizreagiranog azida **4** nakon mljevenja potvrđeni su ^{1}H NMR spektroskopijom te tankoslojnom kromatografijom.



Slika 11. Prikaz vremenski razlučenih Ramanovih spektara reakcije mljevenja 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamin: a) bez prisutnosti aditiva; b) uz dodatak katalitičke količine kloroforma; c) uz dodatak katalitičke količine acetonitrila; d) uz dodatak katalitičke količine DMF-a.

Dodatkom malih količina otapala iskorištenje reakcije se značajno poboljšalo, osim u slučaju kloroforma. Mljevenje uz dodatak kloroforma, u odnosu na mljevenje bez dodatka otapala, nije poboljšalo iskorištenje reakcije nakon približno trideset minuta. Korištenjem DMF, EtOH, acetona i acetonitrila vrijeme reakcije se značajno smanjilo, tablica 28.

Ispitan je utjecaj topljivosti reaktanata i produkta u korištenim otapalima te su rezultati prikazani u tablici 29. Iz dobivenih vrijednosti topljivosti vidljivo je kako topljivost reaktanata nema utjecaja na brzinu reakcije.

Tablica 28. Ovisnost vremena reakcije s karakteristikama aditiva

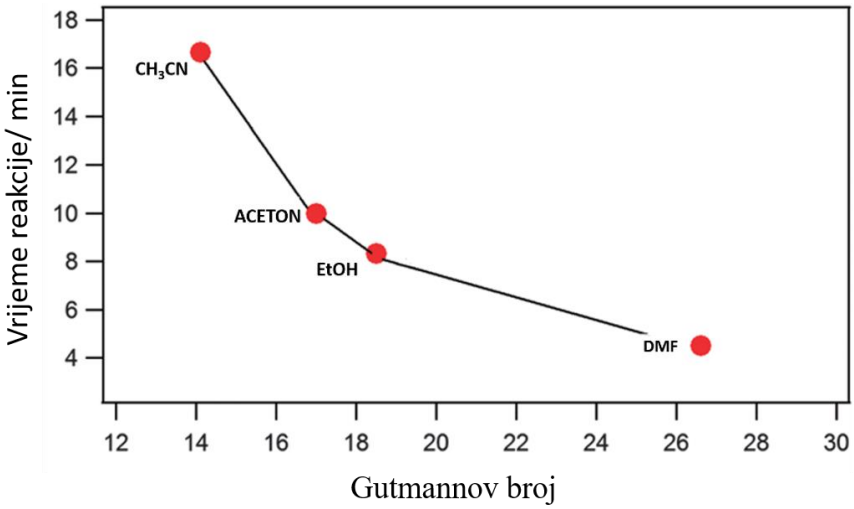
Aditiv	***t*/ min**	**DB***	**Dipolni moment (D)**	**Relativna permitivnost**
DMF	4	26,6	3,82	36,1
EtOH	8	19,2	1,69	24,5
Aceton	10	17	2,88	20,7
CH_3CN	16,5	14,1	3,92	38,0
$CHCl_3$	30	-	1,15	4,81
suho mljevenje	60	-	-	-

DB*= Gutmanov donorski broj.

U tablici 28 prikazana su pojedina svojstva korištenih aditiva i vrijeme reakcije te je iz njih zaključeno kako postoji određena ovisnost bazičnosti aditiva i iskorištenja reakcije. Bazičnost je iskazana Gutmanovim donorskim brojem, koji predstavlja brojčanu vrijednost jakosti Lewisove baze.[113]

Tablica 29. Topljivost 4-nitrobenzoil-azida **3**, benzen-1,4-diamin i *N*-(4-aminofenil)4-benzamida **18** u korištenim otapalima.

Otapalo	**Topljivost**		
	spoj 3 (mg/mL)	**benzen-1,4-diamin (mg/mL)**	**spoj 18 (mg/mL)**
EtOH	30	8	22
DMF	400	120	36
Aceton	880	340	120
CH_3CN	65	18	7
$CHCl_3$	90	4	4

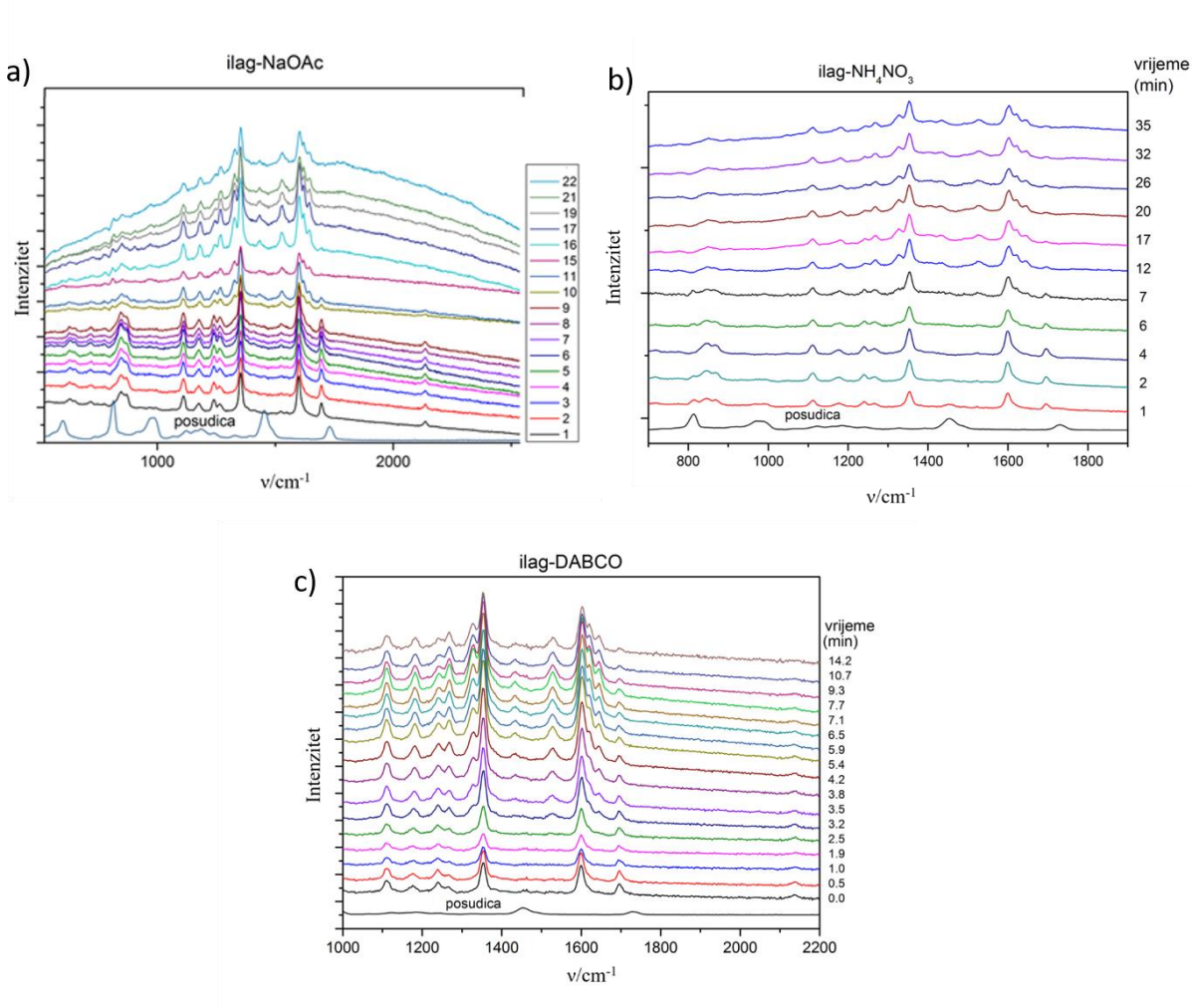


Slika 12. Ovisnost literaturne vrijednosti Gutmannova broja korištenih otapala i vremena reakcije koje je bilo potrebno za pripravu željenog benzamida **18** mljevenjem.

Kako bi potvrdili utjecaj bazičnosti aditiva na brzinu reakcije nukleofilne supstitucije 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamina provedene u mehanokemijskim uvjetima kao aditivi tijekom mljevenja korišteni su natrijev acetat i amonijev nitrat uz dodatak etanola te DABCO-a, svaki u omjeru 0,1 mol u odnosu na reaktante. U slučaju dodatka DABCO-a reakcija ide u kvantitativnom iskorištenju za 6,5 min dok je dodatkom natrijeva acetata i etanola reakcija gotova za 7,2 min. Dodatkom amonijeva nitrata i etanola reakcijskoj smjesi vrijeme potrebno da bi došlo do kvantitativne reakcije jednako je vremenu potrebnom za reakciju kada je dodan sam etanol. Iz rezultata dobivenih u našem slučaju, tablica 30, vidljivo je da je reakcija nukleofilne supstitucije provedena u mehanokemijskim uvjetima bazno katalizirana, a korak u kojem dolazi do deprotonacije izrazito bitan u ovim reakcijama.

Tablica 30. Vrijeme reakcije 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamina ovisno o korištenim aditivima.

Aditiv	***t*/ min**
Natrijev acetat	7,2
Amonijev nitrat	8
DABCO	6,5

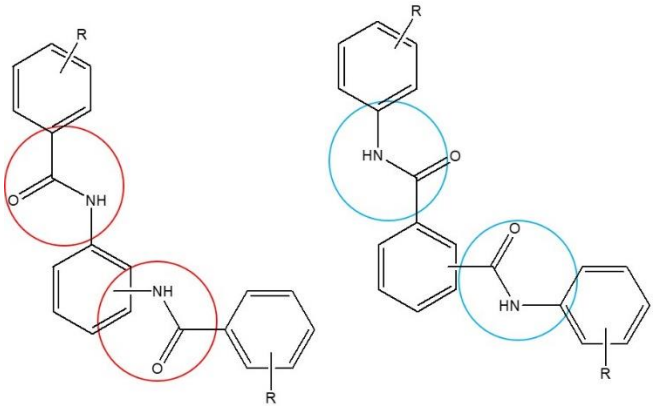


Slika 13. Prikaz vremenski razlučenih Ramanovih spektara reakcije 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamina uz dodatak katalitičke količine: a) natrijeva acetata i etanola; b) amonijeva nitrata i etanola; c) DABCO-a.

4.3. Priprava derivata diamida

U ovom radu ispitana je mogućnost priprave diamidnih derivata koji sadrže amidnu skupinu bliže centralnom fenilnom prstenu, na slici 14 označeno crvenom bojom, reakcijom acil-azida **1-4** i diamina. Pokušaji priprave provedeni su reakcijama u otopini i mljevenjem te su kao produkti izolirani monoamidni derivati u reakcijama provedenim pri sobnoj temperaturi i ureidni derivati u reakcijama provedenim u otopini na povišenim temperaturama. Zbog potencijalne primjene kao anionski receptori dalje su istraživani putevi priprave koji uključuju nukleofilne supstitucije acil-diazida **5-7** i monoamina za pripravu diamidnih derivata koji

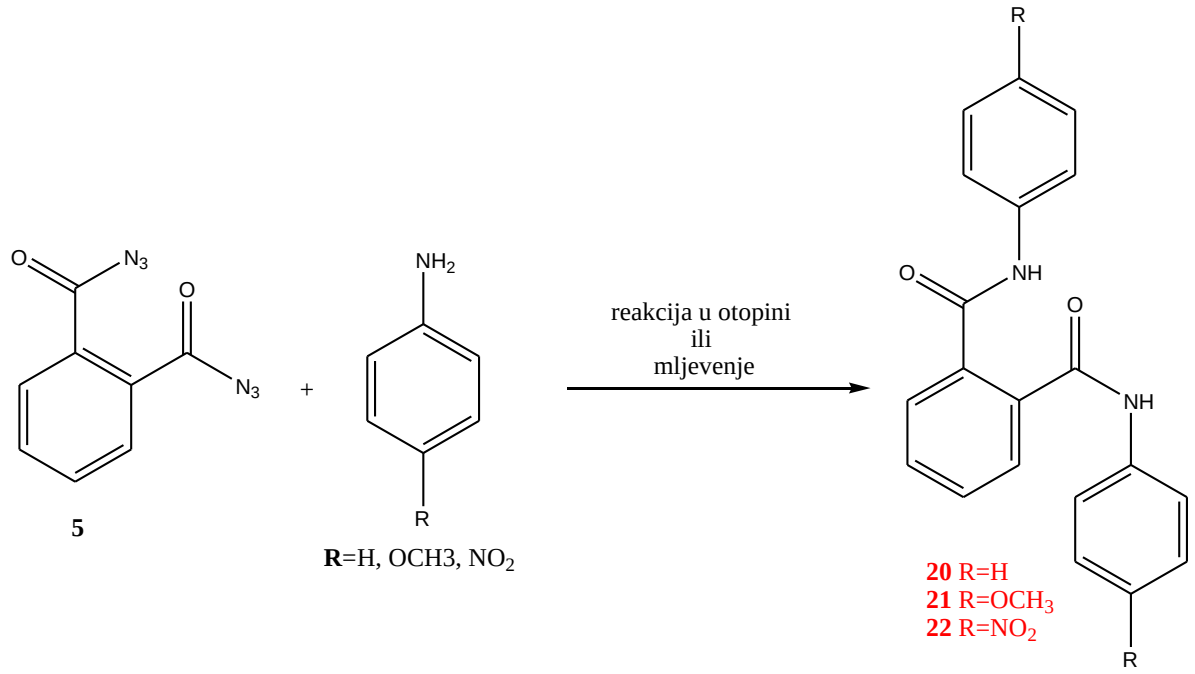
sadrže amidnu skupinu udaljenu od centralnog fenilnog prstena, na slici 14 označeni plavom bojom.



Slika 14. Prikaz željenih amidnih derivata.

4.3.1. Priprava derivata diamida reakcijama u otopini

Priprava difenilftalamida **20-22** korištenjem nekih od metoda sinteze **a-g**, prikazanih u tablici 31, nije rezultirao željenim produktima. Reakcijskim smjesama snimljeni su ^{1}H NMR spektri prema kojima su izolirani reaktanti. Najvjerojatniji uzrok nereaktivnosti 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** i korištenih diamina su steričke smetnje koje otežavaju pristup amino skupini amina elektrofilnom C-atomu.



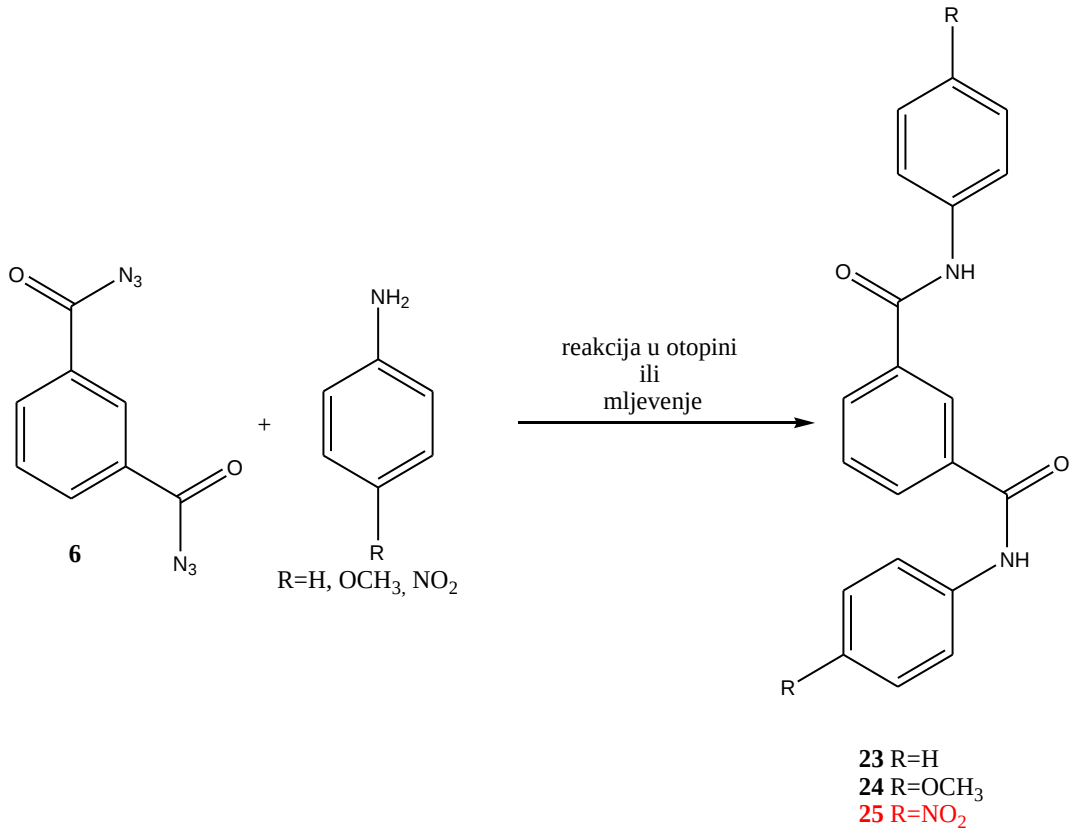
Shema 23. *Priprava* diamidnih derivata **20-22**.

Tablica 31. Uspješnost otopinske sinteze diamida **20-22** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na aminu**.**

	Otapalo	*θ*/ °C	*t*/ h	*η*/ %		
				-H **20**	-OCH_3 **21**	-NO_2 **22**
a	EtOH	24	2	- [a]	- [a]	- [a]
b	Toluen	24	2	- [a]	- [a]	- [a]
c	Toluen	24	24	- [a]	- [a]	- [a]
d	EtOH*	79	2	- [a]	- [a]	- [a]
e	EtOH	79	2	- [a]	- [a]	- [a]
f	Toluen*	110	2	- [a]	- [a]	- [a]
g	Toluen	110	2	- [a]	- [a]	- [a]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a]Izolirani su reaktanti.

N,*N*-difenilizoftalamid **23** pripravljen je reakcijom acil-diazida **6** i anilina u toluenu pri sobnoj temperaturi kroz 24 sata. Reakcijska smjesa je profiltrirana te isprana vrućim etanolom u iskorištenju od 15 % . Grijanjem acil-diazida **6** te zatim dodavanjem 4-metoksianilina uspješno je pripravljen spoj **24** u 27 %-tnom iskorištenju. Diamid **24** dobiven je i korištenjem etanola kao otapala, pri sobnoj i povišenoj temperaturi, ali u znatno manjem iskorištenju od 2 do 12 %. Diamid **25** nije izoliran korištenjem metoda **a-g**, prikazanim u tablici 32, što se može objasniti elektronskim utjecajem elektron-odvlačeće nitro skupine u *para*-položaju benzen-1,4-diamina.



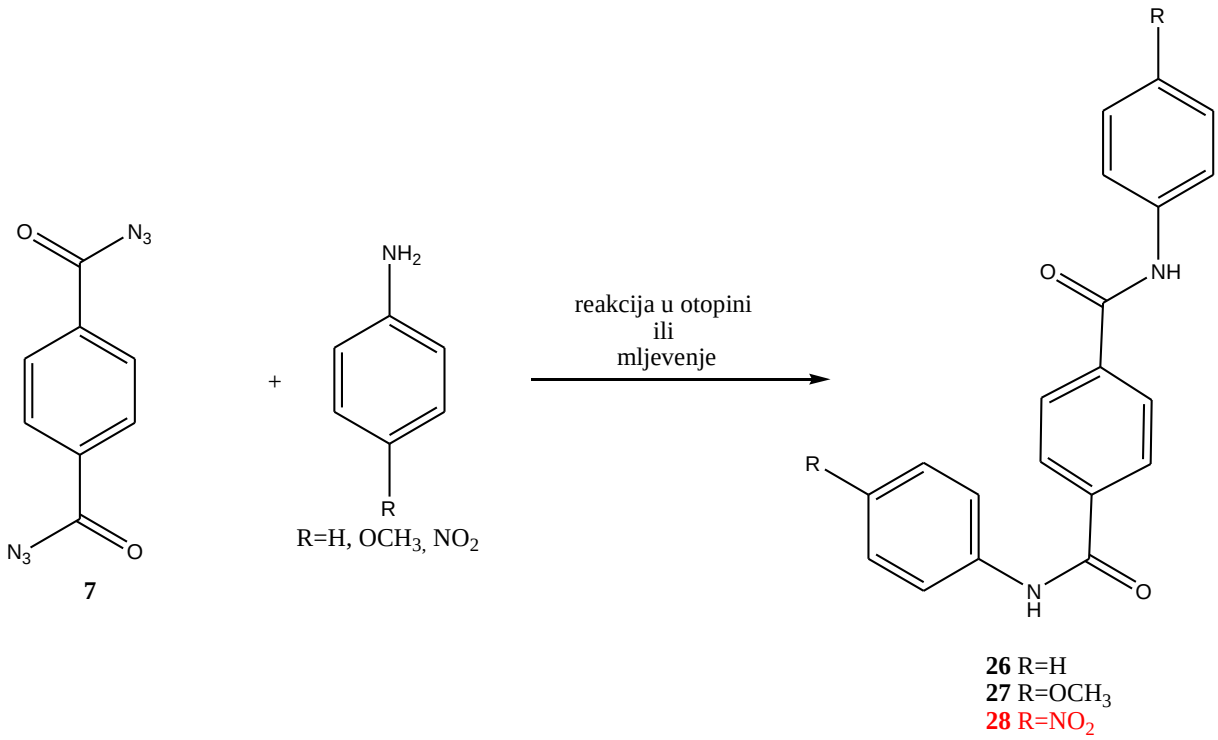
Shema 24. Priprava diamidnih derivata **23-25**.

Tablica 32. Uspješnost otopinske sinteze diamida **23-25** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na aminu**.**

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	η/ %		
				-H **23**	-OCH_3 **24**	-NO_2 **25**
a	EtOH	24	2	- [a]	2	- [a]
b	Toluen	24	2	- [a]	- [a]	- [a]
c	Toluen	24	24	15	- [a]	- [a]
d	EtOH*	79	2	- [a]	- [a]	- [a]
e	EtOH	79	2	- [b]	12	- [a]
f	Toluen*	110	2	- [a]	27	- [a]
g	Toluen	110	2	- [a]	- [b]	- [a]

* Acil-diazid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobiven ureidni derivat.

Reakcijom 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** i anilina u toluenu nakon miješanja pri sobnoj temperaturi dobiven je diamid **26** u 15 %-tnom iskorištenju. Zagrijavanjem reakcijske smjese, neovisno o tome koristi li se kao otapalo toluen ili etanol, dobiveni su ureidni derivati o kojima će biti više riječi u poglavlju 4.5.



Shema 25. Priprava diamidnih derivata **26-28**.

Diamid **27** dobiven je reakcijom acil-diazida **7** i 4-metoksianilina u toluenu i etanolu pri sobnoj temperaturi. Ukoliko se reakcija provodi na povišenoj temperaturi dolazi do Curtiusove pregradnje i nastanka ureidnih derivata. Reakcijom acil-azida **7** i 4-nitroanilina nije došlo do željene reakcije, već su izolirani početni spojevi, što se može objasniti utjecajem nitro skupine na 4-nitroanilin koja značajno smanjuje njegovu nukleofilnost u odnosu na anilin i 4-metoksianilin. Uzrok izostanka kemijske reakcije u ovom slučaju je najvjerojatnije posljedica elektron-odvlačećeg utjecaja nitro skupine anilina.

Tablica 33. Uspješnost otopinskih sinteza diamida **26-28** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na aminu**.**

	Otapalo	*θ*/ °C	*t*/ h	*η*/ %		
				-H **26**	-OCH_3 **27**	-NO_2 **28**
a	EtOH	24	2	- [a]	34	- [a]
b	Toluen	24	2	15	36	- [a]
c	Toluen	24	24	- [b]	2	- [a]
d	EtOH*	79	2	- [b]	2	- [a]
f	EtOH	79	2	- [b]	- [a]	- [a]
g	Toluen*	110	2	- [b]	- [b]	- [b]
i	Toluen	110	2	- [b]	- [b]	- [b]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobiven ureidni derivat.

Željeni diamidni derivati dobiveni su u manjem iskorištenju od očekivanog zbog slabije topljivosti acil-diazida pri sobnoj temperaturi. Ukoliko se reakcijska smjesa zagrijava dolazi do Curtiusove pregradnje i nastajanja ureidnih derivata. Slaba reaktivnost 1,2-benzendikarbonil-diazida posljedica je steričkih smetnji azidnih skupina u *orto*-položaju.

4.3.2. Priprava diamida reakcijama provedenim mehanokemijskim postupcima

Diamidi **21** i **22** dobiveni su mljevenjem acil-diazida **5** i odgovarajućih amina u čeličnim posudicama u trajanju od 90 minuta uz korištenje dviju kuglica od nehrđajućeg čelika mase 1,38 g. Spoj **21** dobiven je u 50 %-tnom iskorištenju mljevenjem uz dodatak malih količina toluena (25 μL) ili amonijeva nitrata (0,1 ekvivalent u odnosu na acil-diazid). Dodatak aditiva u reakciji se pokazao kao značajan faktor za pripravu spoja **22**, tablica 34. Uz dodatak katalitičke količine DMF-a te natrijeva acetata i etanola u reakcijskoj smjesi dobivena su iskorištenja od 50 %, odnosno 30 %, dok u ostalim slučajevima uopće nije došlo do reakcije. Razlog slabog iskorištenja reakcija 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** jesu steričke smetnje koje nastaju zbog *orto*-položaja diazidnih skupina, kao i u otopinskim reakcijama.

Tablica 34. Uspješnost sinteze diamida **20-22** provedene mljevenjem ovisno o aditivu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na aminu **20-22.**

	Aditiv	*η*/ %		
		-H **20**	-OCH_3 **21**	-NO_2 **22**
a	Toluen	-[a]	50	-[a]
b	Etanol	-[a]	25	-[a]
c	NG	-[a]	23	-[a]
d	DMF	-[a]	30	50
e	Aceton	-[a]	25	-[a]
f	CH_3Cl	-[a]	29	-[a]
g	Natrijev acetat	-[a]	30	-[a]
h	Amonijev nitrat	-[a]	50	-[a]
i	Natrijev acetat + EtOH	-[a]	33	30
j	Amonijev nitrat + EtOH	-[a]	30	-[a]

Rezultati iskorištenja reakcija mljevenja acil-azida **6** i amina uz dodatak katalitičkih količina aditiva u reakcijsku smjesu prikazani su u tablici 35. Spoj **23** dobiven je u iskorištenju od 50 % uz dodatak DMF-a kao katalizatora tijekom reakcije mljevenja, dok je spoj **24** dobiven u kvantitativnom iskorištenju. Mljevenjem acil-diazida **6** i 4-nitroanilina nije došlo do željene kemijske reakcije te su iz reakcijske smjese izolirani čisti reaktanti.

Tablica 35. Uspješnost sinteze diamida **23-25** provedene mljevenjem ovisno o aditivu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na aminu **23-25.**

	Otapalo	*η*/ %		
		-H **23**	-OCH_3 **24**	-NO_2 **25**
a	Toluen	-[a]	20	-[a]
b	Etanol	-[a]	-[a]	-[a]
c	NG	30	-[a]	-[a]
d	DMF	50	>99	-[a]
e	Aceton	19	-[a]	-[a]
f	CH_3Cl	11	-[a]	-[a]
g	Natrijev acetat	-[a]	-[a]	-[a]
h	Amonijev nitrat	10	-[a]	-[a]
i	Natrijev acetat + EtOH	-[a]	-[a]	-[a]
j	Amonijev nitrat + EtOH	-[a]	-[a]	-[a]

[a] Izolirani su reaktanti.

Neovisno o karakteristikama aditiva dodanog u mehanokemijsku reakciju željeni produkti **26-28** u reakciji mljevenja 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** i amina nisu dobiveni. Nakon 90 minuta mljevenja u čeličnim posudicama uz korištenje dviju kuglica od nehrđajućeg čelika izolirani su čisti reaktanti. Na temelju dobivenih rezultata zaključeno je da je za reakcije nukleofilne supstitucije 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** i amina potrebna prisutnost katalizatora[114] ili je potrebno reakciju provoditi na povišenim temperaturama.[115]

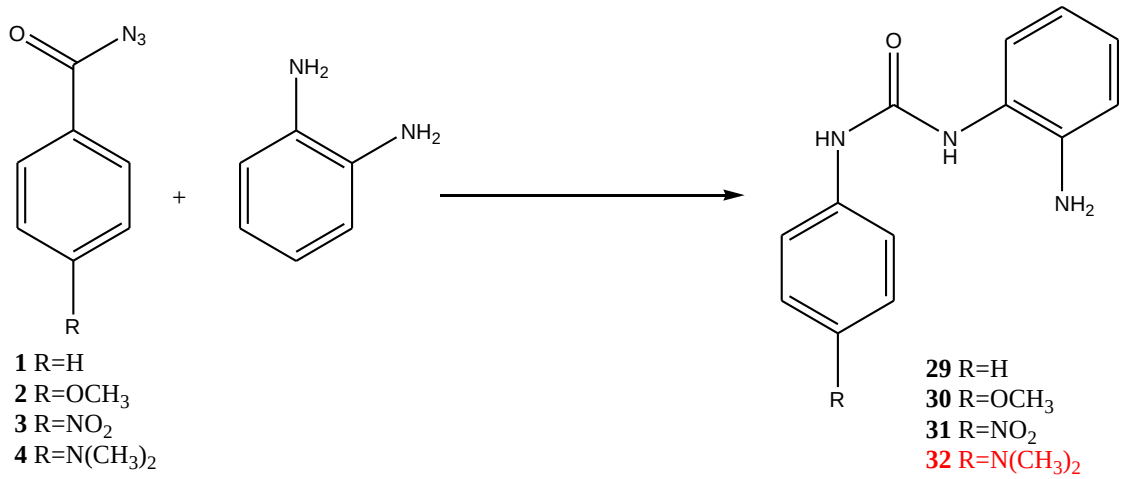
Mehanokemijske reakcije koje su provedene uz dodatak DMF-a imaju značajno bolja iskorištenja u odnosu na ostale aditive.

4.4. Priprava monoureidnih derivata

Izocijanati su dobri elektrofili u organskim reakcijama te najčešće potrebno provoditi u suhim uvjetima kako ne bi došlo do neželjenih reakcija s vodom. Zagrijavanjem acil-azida nastaju odgovarajući izocijanati, koji u reakciji s aminima daju pripadajuće ureidne derivate.

4.4.1. Priprava monoureidnih derivata u otopini

2-aminofenil-3-fenilurea **29** priređen je zagrijavanjem benzoil-azida **1** i benzen-1,2-diamin u etanolu u iskorištenju od 43 %. Nakon sat vremena zagrijavanja 4-metoksibenzoil-azida **2** u toluenu dodan je benzen-1,2-diamin u reakcijsku smjesu te je dobiven bijeli talog kojeg je bilo potrebno isprati vrućim etanolom. Produkt 2-aminofenil-3-(4-metoksifenil)urea **30** dobiven je u 62 %-tnom iskorištenju. Zagrijavanjem 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,2-diamin u toluenu dobiven je spoj **31** u iskorištenju od 98 %. Između azida **4** i benzen-1,2-diamina nije došlo do reakcije, te su nakon dva sata grijanja u toluenu izolirani isključivo reaktanti.



1 R=H
2 R=OCH_3
3 R=NO_2
4 R=$N(CH_3)_2$

29 R=H
30 R=OCH_3
31 R=NO_2
32 R=$N(CH_3)_2$

Shema 26. Priprava monoureidnih derivata **29-32**.

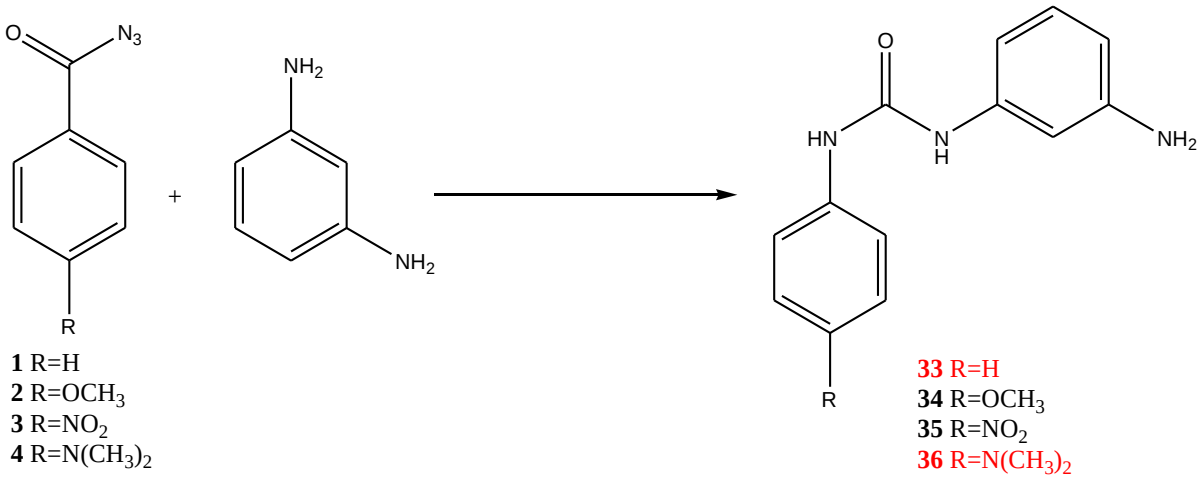
Tablica 36. Uspješnost otopinskih sinteza monourea **29-32** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu **1-4** (MA=monoamidni derivat, DU=diureidni derivat)

	Otapalo	θ/ °C	*t*/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **29**	-OCH_3 **30**	-NO_2 **31**	-$N(CH_3)_2$ **32**
a	EtOH	24	2	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
b	Toluen	24	2	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
c	Toluen	24	24	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
d	EtOH*	79	2	1:1	8 % monourea	8 % monourea	50 % monourea	-[a]
e	EtOH*	79	2	2:1	-[b]	49 % monourea	-[b]	-[a]
f	EtOH	79	2	1:1	43 % monourea	36 % monourea	-[a]	-[a]
g	Toluen*	110	2	1:1	19 % monourea	62 % monourea	77 % monourea	-[a]
h	Toluen*	110	2	2:1	22 % monourea	DU	76 % monourea	-[a]
i	Toluen	110	2	1:1	MA	53 % monourea	MA	-[a]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobivena je smjesa različitih produkata koja se nije mogla pročistiti.

Najbolja iskorištenja u sintezi željenih monoureidnih derivata **29-31** u otopini dobivena su grijanjem benzen-1,2-diamina i acil-azida **3** u ekvivalentnim količinama u toluenu. Ukoliko se u reakcijsku smjesu doda suvišak acil-azida nastaje smjesa mono i diureidnih produkata koju je vrlo teško pročistiti zbog slične topljivosti nastalih spojeva. Dobivena iskorištenja spojeva **29-30** su nešto manja od onog za spoj **31** što je posljedica elektronskog utjecaja supstituenta u *para*-položaju acil-azida. Najbolji rezultati su dobiveni u slučaju elektron-akceptorske nitro skupine u *para*-položaju acil-zida koja povećava elektrofilnost acil-azidne skupine.

Zagrijavanjem benzen-1,3-diamina i 4-metoksibenzoil-azida **2**, na temperaturi refluksa u toluenu u trajanju od dva sata dobivena je 3-aminofenil-3-(4-metoksifenil)urea **34** u iskorištenju od 57 %. 3-aminofenil-3-(4-nitrofenil)urea **35** pripravljena je zagrijavanjem smjese benzen-1,3-diamina i 4-nitrobenzoil-azida **3** u gotovo kvantitativnom iskorištenju, tablica 37. Zagrijavanjem benzen-1,3-diamina i benzoil-azida **1** nastaju diureidni derivati, o čemu će biti više riječi u poglavlju 4.5. U svim reakcijama benzen-1,3-diamina i 4-dimetilaminobenzoil-azida **4**, neovisno o korištenim otapalima i temperaturi, nije došlo do reakcije tijekom pokušaja priprave željenog ureidnog derivata.



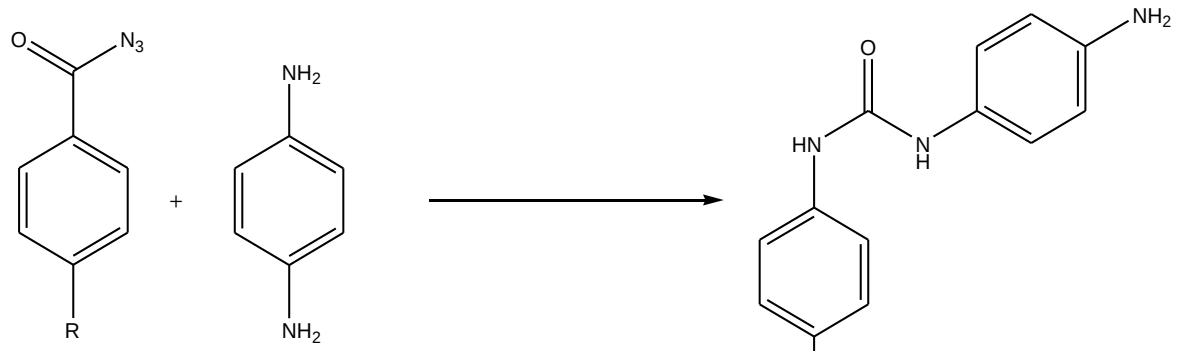
Shema 27. Priprava monoureidnih derivata **33-36**.

Tablica 37. Uspješnost otopinskih sinteza monourea **33-36** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu **1-4** (MA=monoamidni derivat, DU=diureidni derivat).

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **33**	-OCH_3 **34**	-NO_2 **35**	-$N(CH_3)_2$ **36**
a	EtOH	24	2	1:1	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]
b	Toluen	24	2	1:1	-[a]	-[a]	MA	-[a]
c	Toluen	24	24	1:1	-[a]	-[a]	MA	-[a]
d	EtOH*	79	2	1:1	DU	-[a]	-[a]	-[a]
e	EtOH*	79	2	2:1	DU	-[a]	-[a]	-[a]
f	EtOH	79	2	1:1	DU	-[a]	-[a]	-[a]
g	Toluen*	110	2	1:1	DU	50 % monourea	MA	-[a]
h	Toluen*	110	2	2:1	DU	46 % monourea	DU	-[a]
i	Toluen	110	2	1:1	DU	57 % monourea	95 % monourea	-[a]

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućim otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.

U svim reakcijama benzen-1,4-diamina s acil-azidima **1-4** nastaju željeni ureidni derivati **37-40** u iskorištenju od 19-85 %. Najniža iskorištenja monoamidnih derivata **37-40** dobivena su u reakcijama s 4-nitrobenzoil-azidom **3** jer već miješanjem pri sobnoj temperaturi dolazi do nastajanja diureidnih derivata. Reakcijom 4-dimetilaminobenzoil-azida **4** s benzen-1,4-diaminom u toluenu dolazi do nastajanja monoureidnog derivata **40** u iskorištenju od 47 %, te je navedeni spoj jedini pripravljeni monoureidni derivat, u sklopu ove disertacije, koji sadrži dimetilamino grupu. Razlog nastajanja spoja **40** je činjenica da je od korištenih diamina benzen-1,4-diamin najbolji nukleofil. Mogućnost priprave spoja **40** ukazuje na to da na uspješnost Curtiusove pregradnje veliku ulogu ima položaj amino skupine diamina.



1 R=H
2 R=OCH_3
3 R=NO_2
4 R=$N(CH_3)_2$

37 R=H
38 R=OCH_3
39 R=NO_2
40 R=$N(CH_3)_2$

Shema 28. Priprava monoureidnih derivata **37-40**.

Tablica 38. Uspješnost otopinskih sinteza monourea **37-40** ovisno o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu **1-4** (MA=monoamidni derivat, DU=diureidni derivat).

	Otapalo	θ/ °C	*t*/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **37**	-OCH_3 **38**	-NO_2 **39**	-$N(CH_3)_2$ **40**
a	EtOH	24	24	1:1	- [a]	MA	MA	- [a]
b	Toluen	24	2	1:1	- [a]	- [a]	MA	- [a]
c	Toluen	24	24	1:1	- [a]	MA	MA	- [a]
d	EtOH*	79	2	1:1	8 % monourea	MA	10 % monourea	- [a]
e	EtOH*	79	2	2:1	- [a]	MA	19 % monourea	- [b]
f	EtOH	79	2	1:1	- [a]	30 % monourea	MA	28 % monourea
g	Toluen*	110	2	1:1	49 % monourea	85 % monourea	MA	- [b]
h	Toluen*	110	2	2:1	72 % monourea	MA	DU	- [b]
i	Toluen	110	2	1:1	28 % monourea	MA	MA	47 % monourea

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.

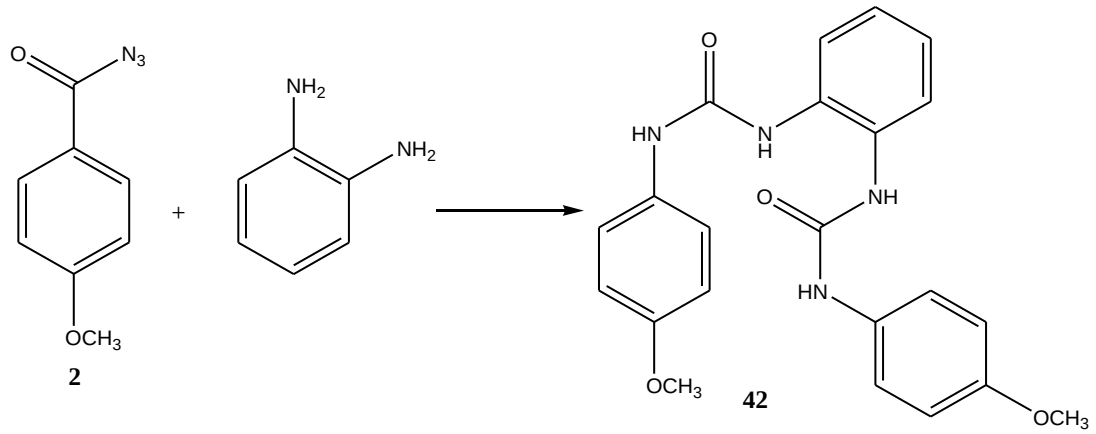
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Smjesa monoureidnog i diureidnog derivata koja se nije mogla pročistiti.

Pokušaji priprave monoureidnih spojeva **29-40** mljevenjem diamina i acil-azida **1-4** nisu rezultirali željenim spojevima, neovisno o korištenim aditivima. Ukoliko se reakcija odvija mljevenjem u prisutnosti malih količina aditiva ne dolazi do Curtiusove pregradnje već do nukleofilne supstitucije i nastanka amida.

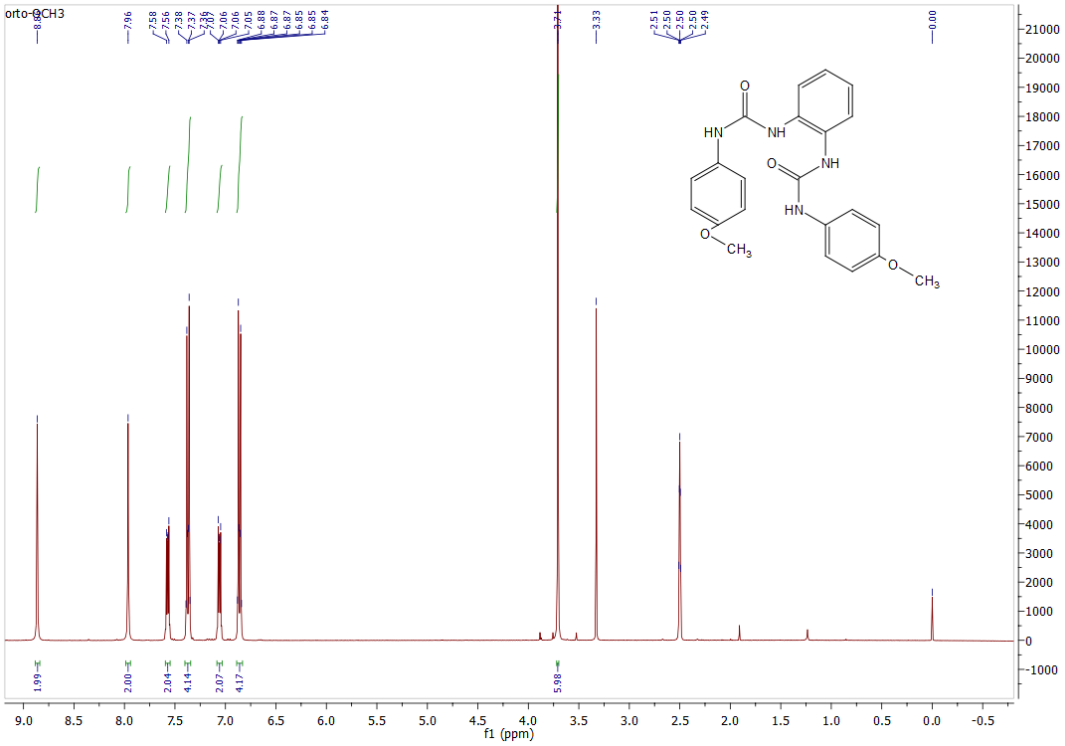
4.5. Priprava diureidnih derivata

4.5.1. Priprava diureidnih derivata reakcijom monoacil-azida i diamina

1,2-di(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzen **42** dobiven je zagrijavanjem smjese 4-metoksibenzoil-azida **2** i benzen-1,2-diamin**a** u toluenu, Shema 29. Grijanjem 4-metoksibenzoil-azida **2** dolazi do Curtiusove pregradnje, a dodatkom amina u reakcijsku smjesu gotovo istovremeno nastaje željeni diureidni spoj **42**. Spoj **42** dobiven je u iskorištenju od 40 % uz nastajanje još nekoliko različitih produkata, što je potvrđeno ^{1}H NMR spektroskopijom. Diureidni spoj **42** uspješno je izoliran iz reakcijske smjese prekristalizacijom iz metanola, te je njegova struktura potvrđena s ^{1}H NMR spektrom prikazanim na slici 16.

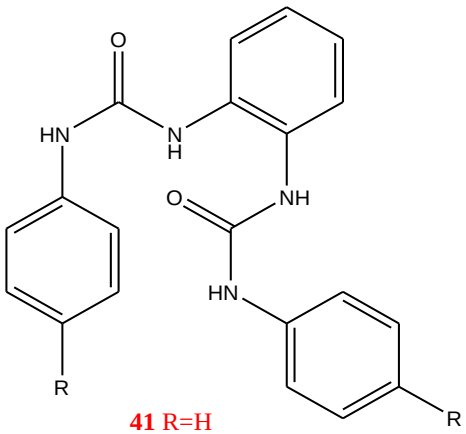


Shema 29. Priprava 1,2-di(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzena **42**.



Slika 16. ^{1}H NMR spektar spoja **42**.

Pokušaji priprave spojeva **41**, **43** i **44** provedeni su iz etanola i toluena na temperaturi refluksa te su uključivali najprije pripravu izocijanata grijanjem acil-azida sat vremena, a zatim dodatak amina.

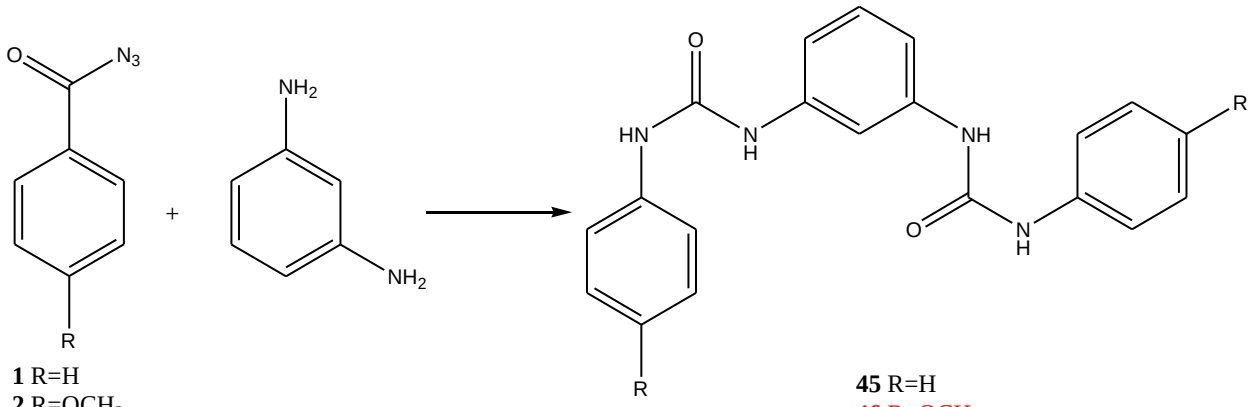


Slika 17. Reakcijom benzen-1,2-diamina i acil-azida **1-4** u otopini nisu izolirani željeni diureidni derivati **41, 43-44**.

U reakcijama benzen-1,2-diamina s benzoil-azidom **1** u toluenu na povišenoj temperaturi došlo je do geliranja reakcijske smjese, dok nastajanje gela u ostalim slučajevima nije uočeno. Spojevi

41 i **44** dobiveni su u vrlo slabom iskorištenju uz nastajanje još nekoliko različitih produkata što je potvrđeno NMR spektroskopijom, ali produkti nisu uspješno izolirani iz reakcijske smjese.

1,3-di(*N*-fenilkarbamoilamino)benzen **45** dobiven je u iskorištenju od 73 % zagrijavanjem benzoil-azida **1** i benzen-1,3-diamina u toluenu. Reakcijska smjesa isprana je s CH_2Cl_2 te prekristalizirana iz metanola. 1,3-di(*N*-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzen **47** priređen je reakcijom 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,3-diamina u toluenu u 94 %-tnom iskorištenju te obrađen na isti način kao spoj **45**. Pokušaji sinteze spoja **46** rezultirali su izolacijom amidnih derivata na povišenoj temperaturi, dok su iz reakcije pri sobnoj temperaturi izolirani početni spojevi. Iz reakcija u kojima sudjeluje 4-dimetilaminobenzoil-azid **4** izolirani su početni spojevi.



1 R=H
2 R=OCH_3
3 R=NO_2
4 R=$N(CH_3)_2$

45 R=H
46 R=OCH_3
47 R=NO_2
48 R=$N(CH_3)_2$

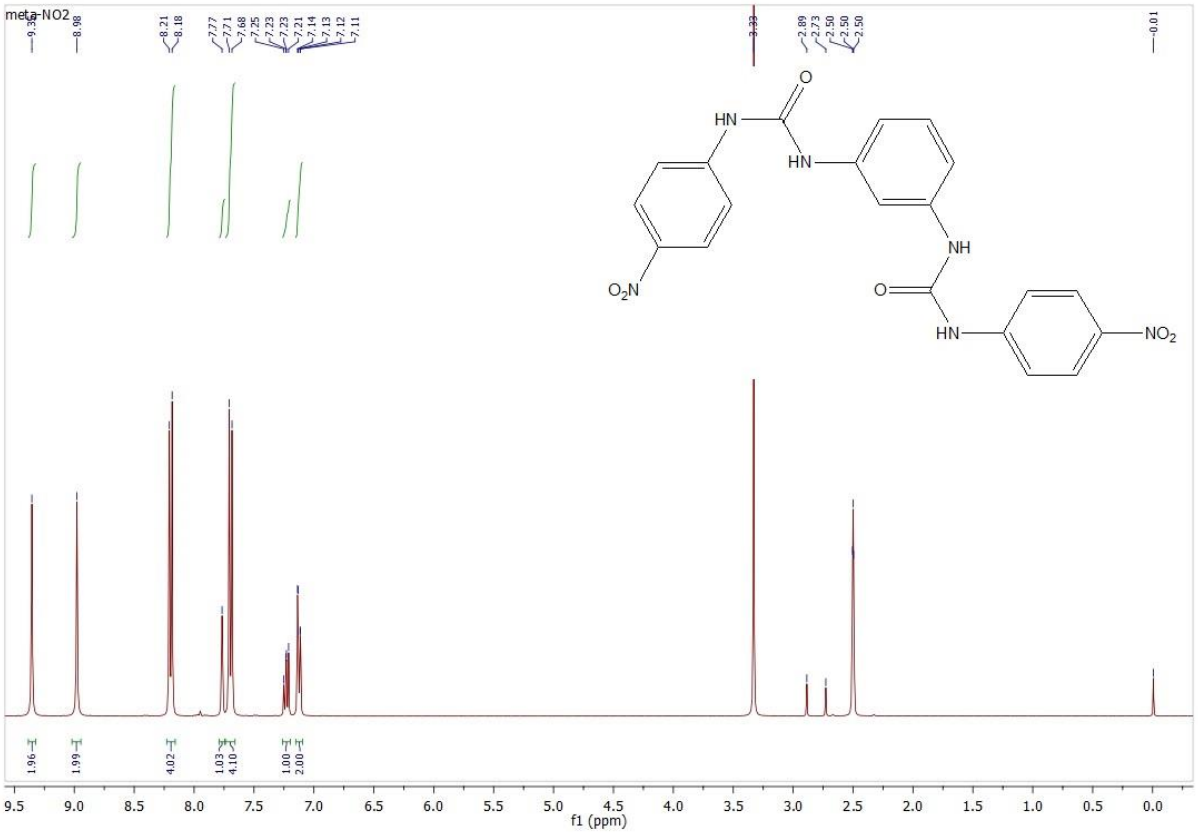
Shema 30. Priprava diureidnih derivata **45-48**.

Tablica 39. Ovisnost iskorištenja diuree **45-48** o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu **1-4** (MA=monoamidni derivat, MU=monoureidni derivat).

	Otapalo	*θ*/ °C	*t*/ h	Azid:amin	*η*/ %			
					-H **45**	-OCH_3 **46**	-NO_2 **47**	-$N(CH_3)_2$ **48**
a	EtOH	24	2	1:1	- [a]	- [a]	- [a]	- [a]
b	Toluen	24	2	1:1	- [a]	- [a]	MA	- [a]
c	Toluen	24	24	1:1	- [a]	- [a]	MA	- [a]
d	EtOH*	79	2	1:1	25	- [a]	- [a]	- [a]
e	EtOH*	79	2	2:1	30	- [a]	-[a]	- [a]
f	EtOH	79	2	1:1	25	- [a]	- [a]	- [a]
g	Toluen*	110	2	1:1	38	MU	MU	- [a]
h	Toluen*	110	2	2:1	67	MU	94	- [a]
i	Toluen	110	2	1:1	73	MU	MU	- [a]

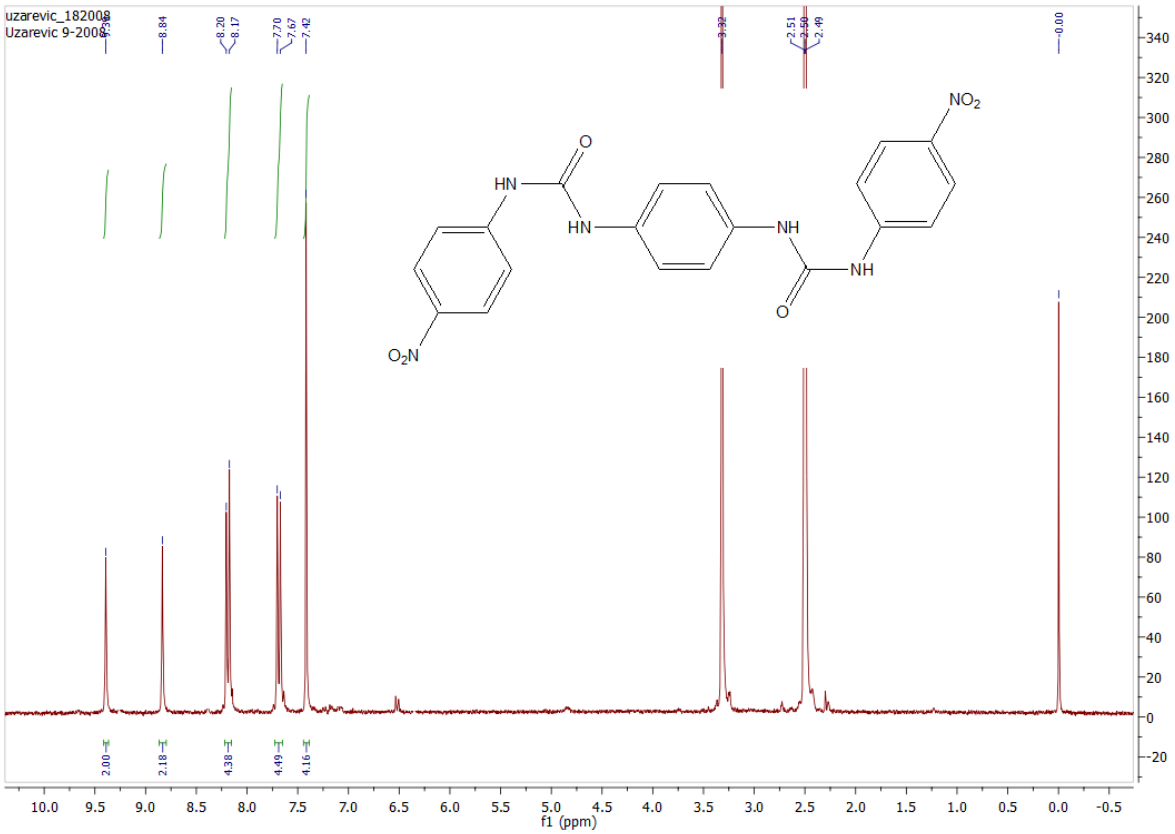
* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Dobivena je smjesa različitih produkata koja se nije mogla pročistiti.

Na slici 18 prikazan je ^{1}H NMR spektar spoja **47** na kojem se osim odgovarajućih aromatskih signala mogu uočiti signali na 9,35 ppm i 8,98 ppm koji odgovaraju protonima ureidnih skupina.



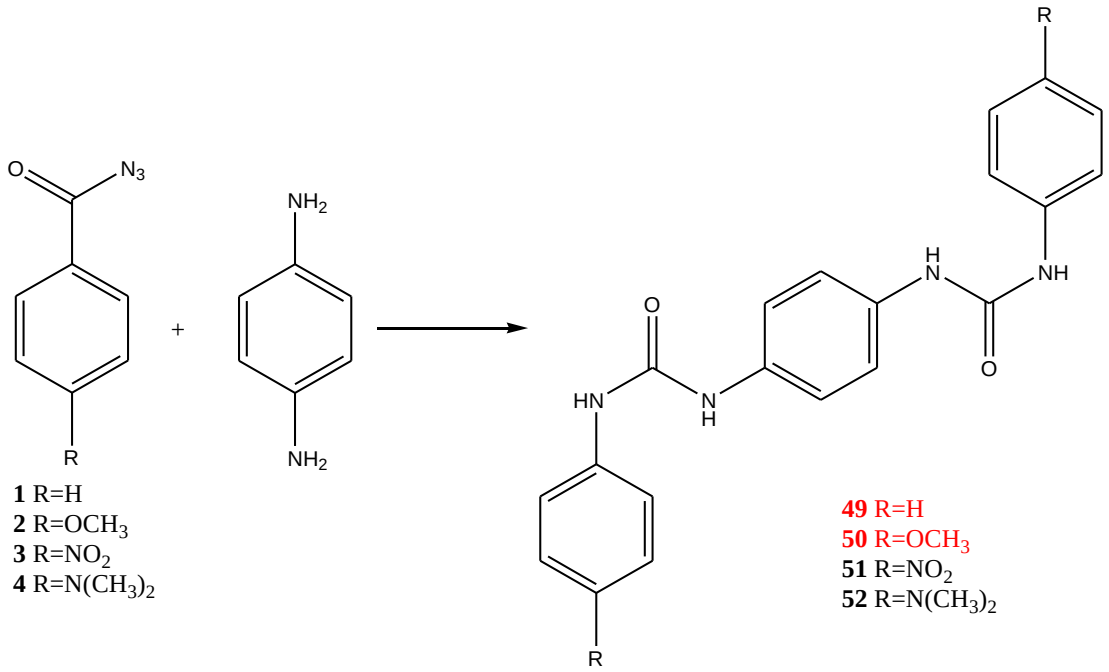
Slika 18. ^{1}H NMR spektar spoja **47.**

1,4-di(*N*-(4-nitrofenil)karbamoilamino)benzen **51** i 1,4-di(*N*-(4-dimetilaminofenil)karbamoilamino)benzen **52** priređeni su zagrijavanjem 4-nitrobenzoil-azida **3** , odnosno 4-dimetilaminobenzoil-azida **4**, u toluenu sat vremena a zatim je dodan benzen-1,4-diamin. Dobiveni produkt je ispran CH_2Cl_2 te prekristaliziran iz metanola. Strukture priređenih spojeva **51** i **52** potvrđene su ^{1}H i ^{13}C NMR spektrima (prilog 35 i 36). Na slici 19 prikazan je ^{1}H NMR spektar spoja **51** te se u njemu mogu jasno uočiti singleti na 9,33 ppm i 8,84 ppm koji odgovaraju ureidnim skupinama te singlet na 7,42 ppm koji odgovara simetričnim aromatskim signalima centralnog fenilnog prstena.



Slika 19. ^{1}H NMR spektar spoja **51.**

Priprava spoja **49** rezultirao je dobivanjem nekoliko različitih produkata ovisno o reakcijskim uvjetima, ali željeni diureidni spoj nije izoliran. Grijanjem 4-metoksibenzoil-azida **2** i benzen-1,4-diamina u toluenu nastaje 1,4-di(*N*-(4-metoksifenil)karbamoilamino)benzen **50** u jako slabom iskorištenju uz nastajanje nekoliko različitih produkata te nije uspješno izoliran iz reakcijske smjese.



Shema 31. Priprava diureidnih derivata **49-52**.

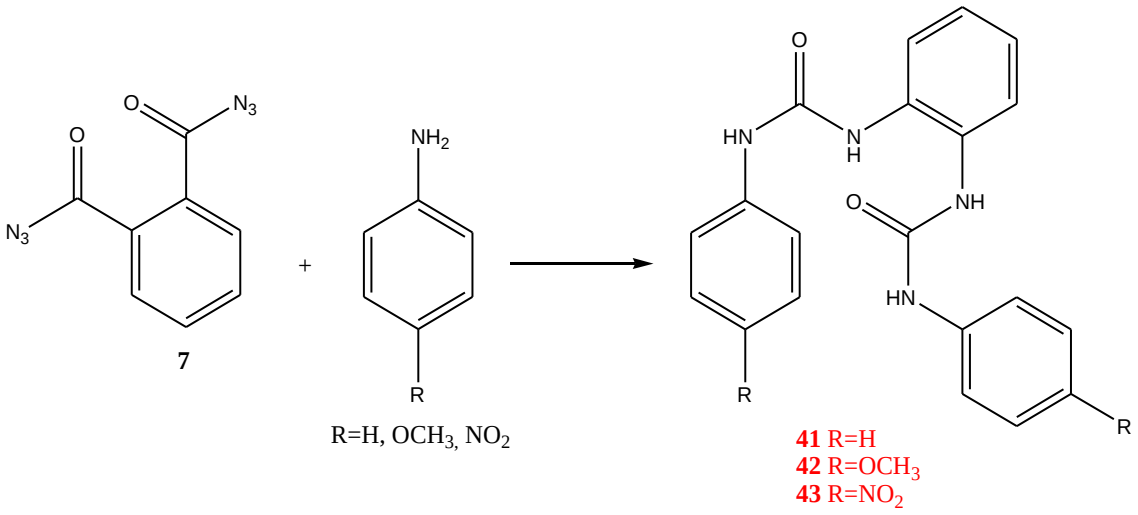
Tablica 40. Ovisnost iskorištenja sinteze diuree **49-52** o otapalu, reakcijskim uvjetima i supstituentima na acil-azidu **1-4** (MA=monoamidni derivat, MU=monoureidni derivat).

	Otapalo	θ/ °C	t/ h	Azid:amin	η/ %			
					-H **49**	-OCH_3 **50**	-NO_2 **51**	-$N(CH_3)_2$ **52**
a	EtOH	24	24	1:1	- [a]	MA	MA	- [a]
b	Toluen	24	2	1:1	- [a]	- [a]	MA	- [a]
c	Toluen	24	24	1:1	- [a]	MA	MA	- [a]
d	EtOH*	79	2	1:1	- [c]	MA	MU	- [a]
e	EtOH*	79	2	2:1	- [a]	MA	MU	- [b]
f	EtOH	79	2	1:1	- [a]	MA	MA	MU
g	Toluen*	110	2	1:1	MU	MU	MA	- [b]
h	Toluen*	110	2	2:1	MU	- [b]	44 %	47
i	Toluen	110	2	1:1	MU	MA	MA	MU

* Acil-azid je otopljen u odgovarajućem otapalu te grijan sat vremena na temperaturi refluksa, a zatim je dodan amin.
[a] Izolirani su reaktanti.
[b] Smjesa različitih produkata.

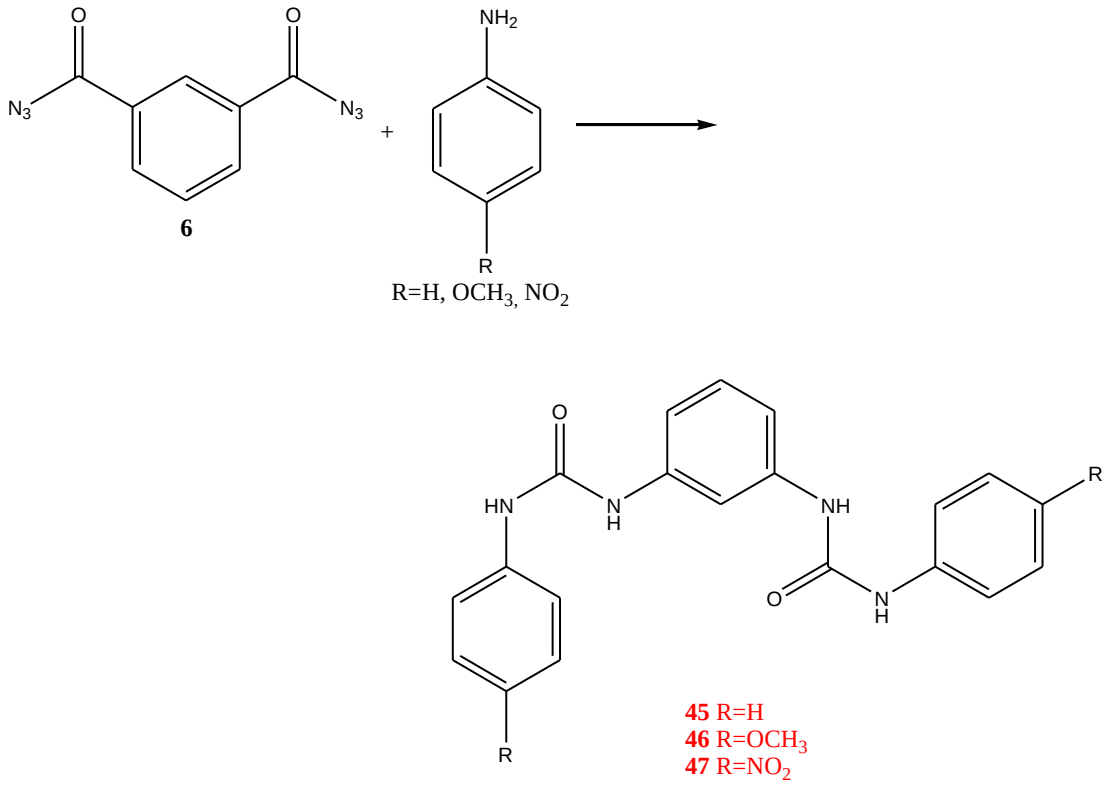
4.5.2. Priprava diureidnih derivata reakcijom acil-diazida i amina

Reakcijom 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** i amina neovisno o reakcijskim uvjetima nisu dobiveni željeni diureidni derivati **41-43,** te su iz reakcijske smjese izolirani početni spojevi.



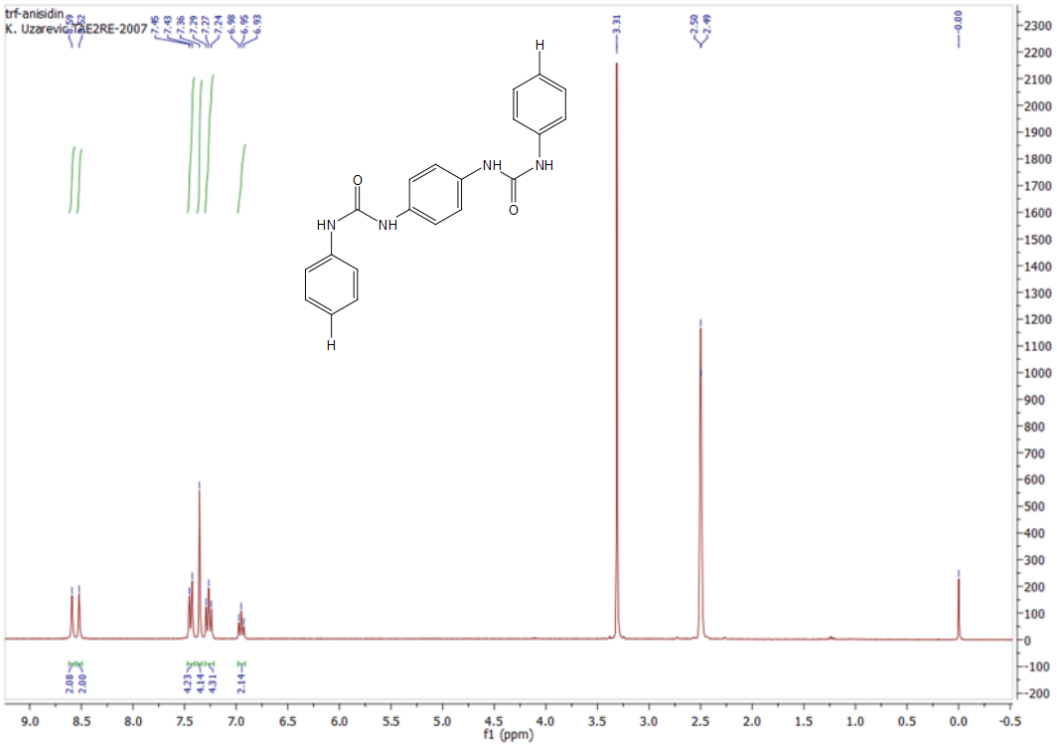
Shema 32. Priprava diureidnih derivata **41-43**.

Diureidni derivati **45-47** nisu dobiveni reakcijom 1,3-benzendikarbonil-diazida **6** i amina prikazanih na Shemi 32. Reakcijom 1,3-benzendikarbonil-diazida **6** i 4-metoksianilina u toluenu pri povišenoj temperaturi dobivena je smjesa monoureidnog i diureidnog derivata koju nije bilo moguće pročistiti prekristalizacijom (zbog slične topljivosti) ni kolonskom kromatografijom. U pokušaju sinteze spojeva **45** i **47** izolirani su početni spojevi.

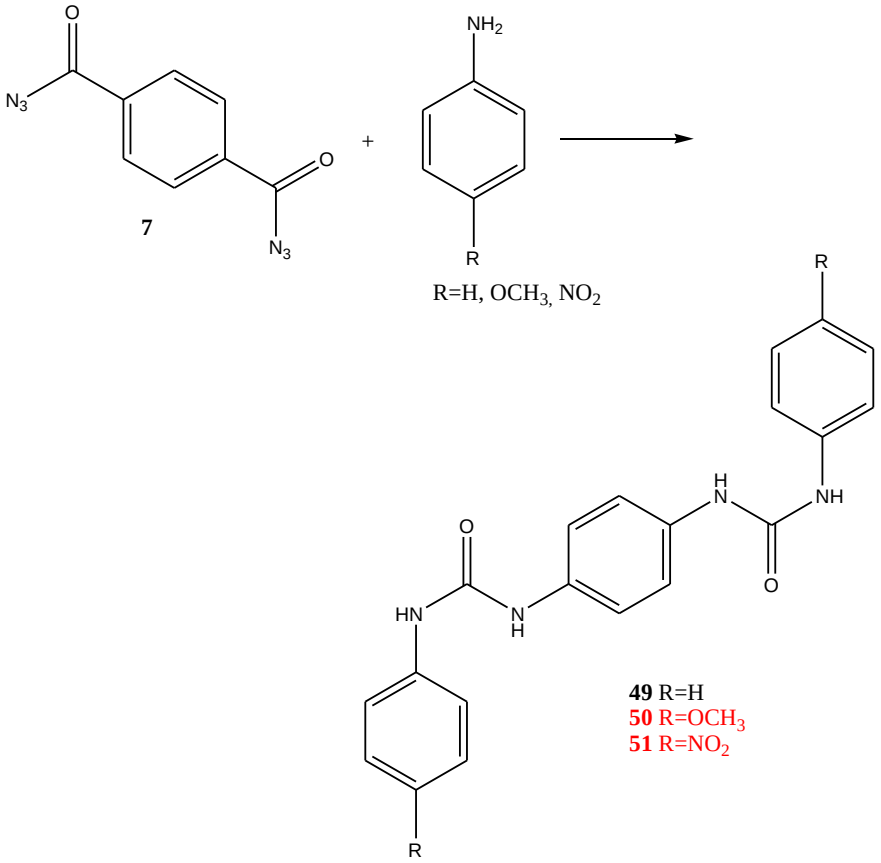


Shema 33. Priprava diureidnih derivata **45-47**.

Zagrijavanjem 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** i anilina u toluenu kroz dva sata uspješno je izoliran 1,4-di(*N*-fenilkarbamoilamino)benzena **49** u iskorištenju od 83 %. Na slici 20 prikazan je ^{1}H NMR spektar spoja **49** gdje se osim odgovarajućih aromatskih i alifatskih signala mogu uočiti singleti na 8,59 ppm i 8,52 ppm koji odgovaraju ureidnim skupinama. Reakcijom 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** s 4-metoksianilinom, odnosno 4-nitroanilinom u toluenu na temperaturi refluksa dobivena je smjesa različitih spojeva iz koje nije bilo moguće izolirati željene produkte **50** i **51** zbog slične topljivosti nastalih spojeva.



Slika 20. ^{1}H NMR spektar spoja **49.**



Shema 34. Priprava diureidnih derivata **49-51**.

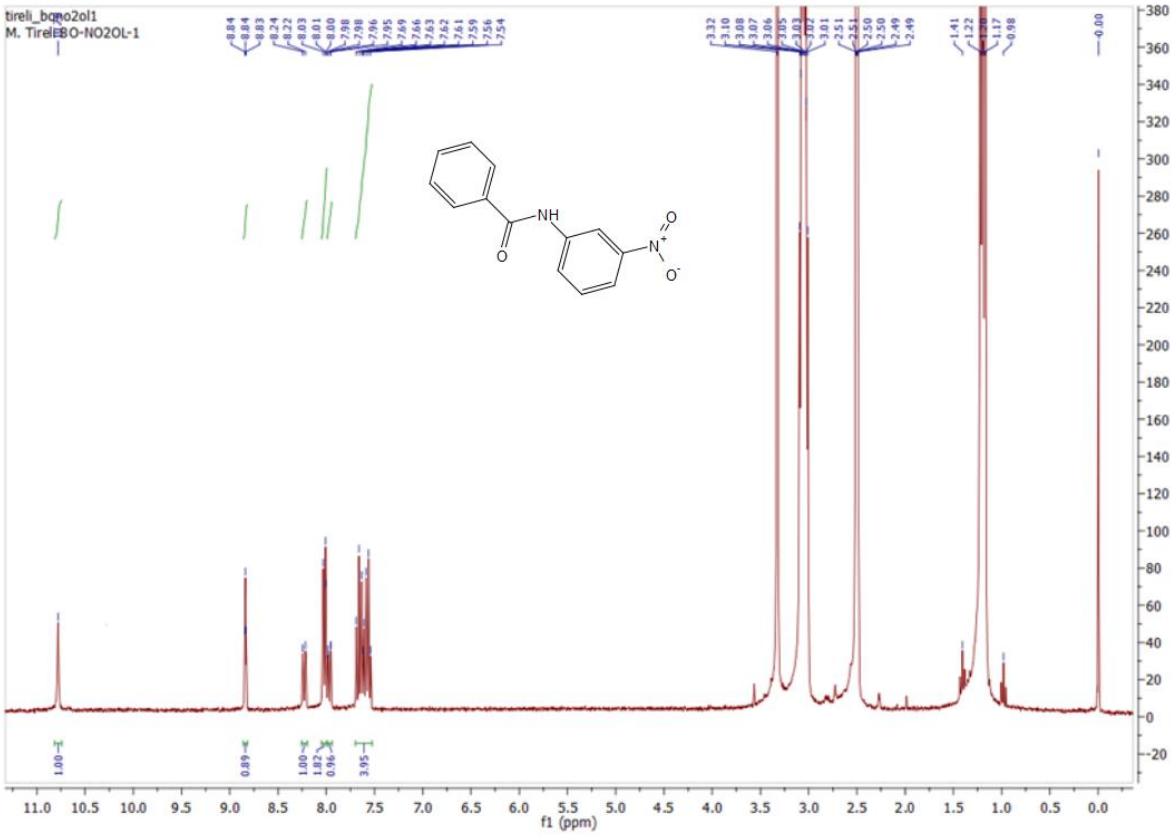
Slaba topljivost acil-diazida **5-7** u etanolu i toluenu jedan je od uzroka njihove slabe reaktivnosti u ovim reakcijama. Uobičajeni sintetski postupci u otopini za ovaj tip reakcija najčešće zahtijevaju i prisutnost baze[Error! Bookmark not defined.] ili spajajućeg agensa[116] te je njihov izostanak provedenim reakcijama dovodio do lošijih iskorištenja priprave diureidnih derivata.

Pokušaji priprave diureidnih derivata **41-51** reakcijom acil-diazida **5-7** s anilinom, 4-metoksianilinom i 4-nitroanilinom mljevenjem nisu bili uspješni, te su izolirani samo početni spojevi. Dodani aditivi tijekom mljevenja nisu dovoljno bazični da dođe do željene reakcije, a reakcije u kojima se kao spajajući agens koristio CDI rezultirale su izolacijom početnih spojeva. Reakcije mljevenja provedene su pri sobnoj temperaturi dok je iz literature poznato da do Curtiusove pregradnje azida u izocijanat dolazi tek na povišenim temperaturama[67] koje nije moguće postići mljevenjem. Pokušaj predgrijavanja reakcijske smjese bez dodatka aditiva te korištenjem 25 μL toluena rezultiralo je eksplozijom uzrokovanom nestabilnom prirodom azida.

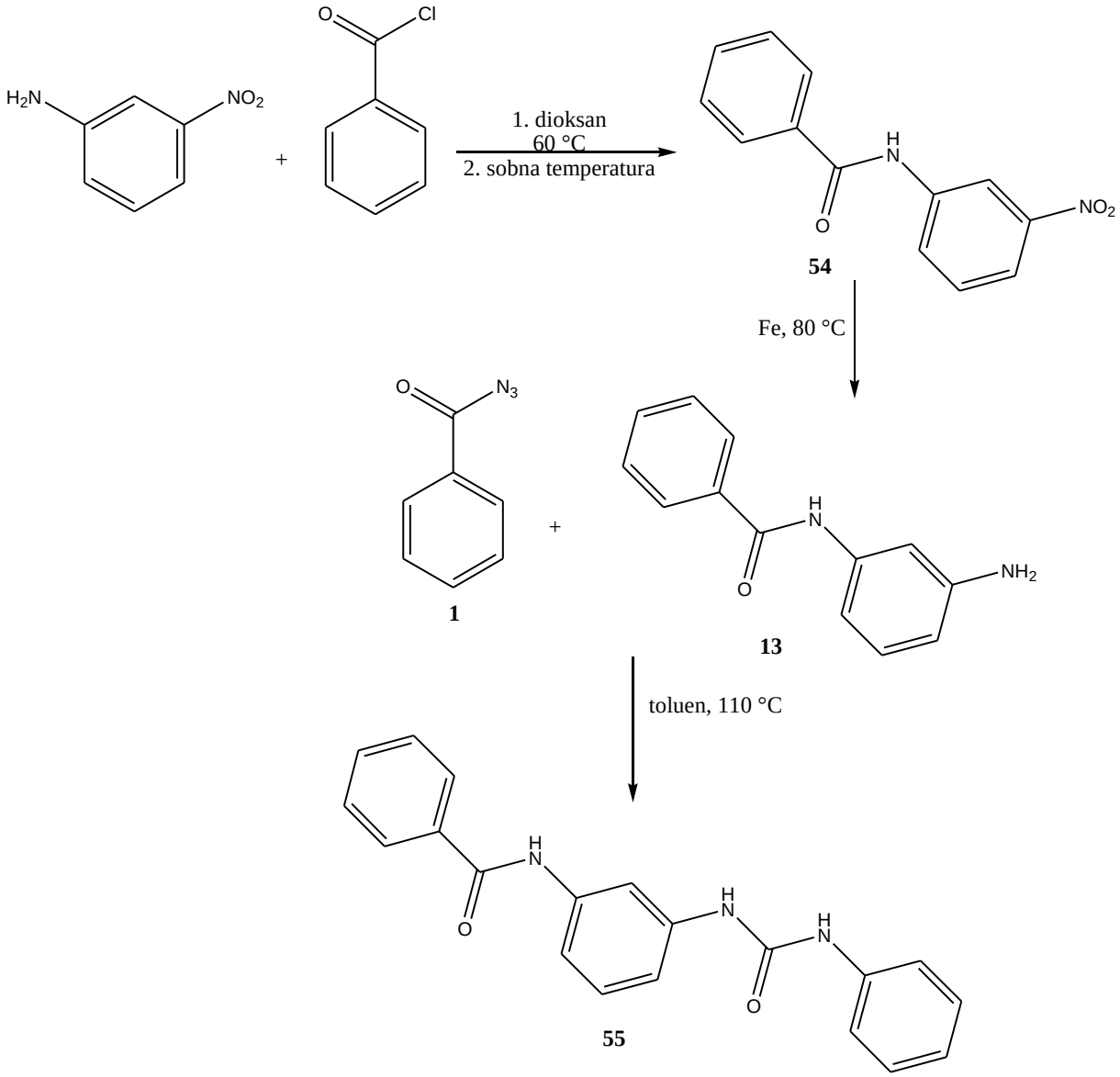
4.6. Priprava *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida

Mogućnost primjene sintetiziranih amida i urea kao anionskih receptora bila je povod priprave potencijalnog anionskog receptora koji će sadržavati amidnu i ureidnu skupinu vezanu na središnji fenilni prsten.

Sinteza heterofunkcionalnog spoja, *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida **55**, provedena je na dva načina, koristeći samo metode klasične organske sinteze u otopini te kombinacijom mljevenja i sinteze u otopini. Postupak priprave spoja **55** u otopini temelji se na pripravi monoamidnog spoja **54** te redukciji nitro skupine u amino sa željezom i octenom kiselinom. Na slici 22 prikazan je ^{1}H NMR spektar monoamida **54** na kojem se uz pripadajuće aromatske signale vidi signal na 10,24 ppm koji odgovara amidnoj skupini. Heterofunkcionalni spoj **55** dobiven je reakcijom benzoil-azida **1** i spoja **13** u 69 %-tnom iskorištenju nakon prekristalizacije produkta iz vrućeg metanola.

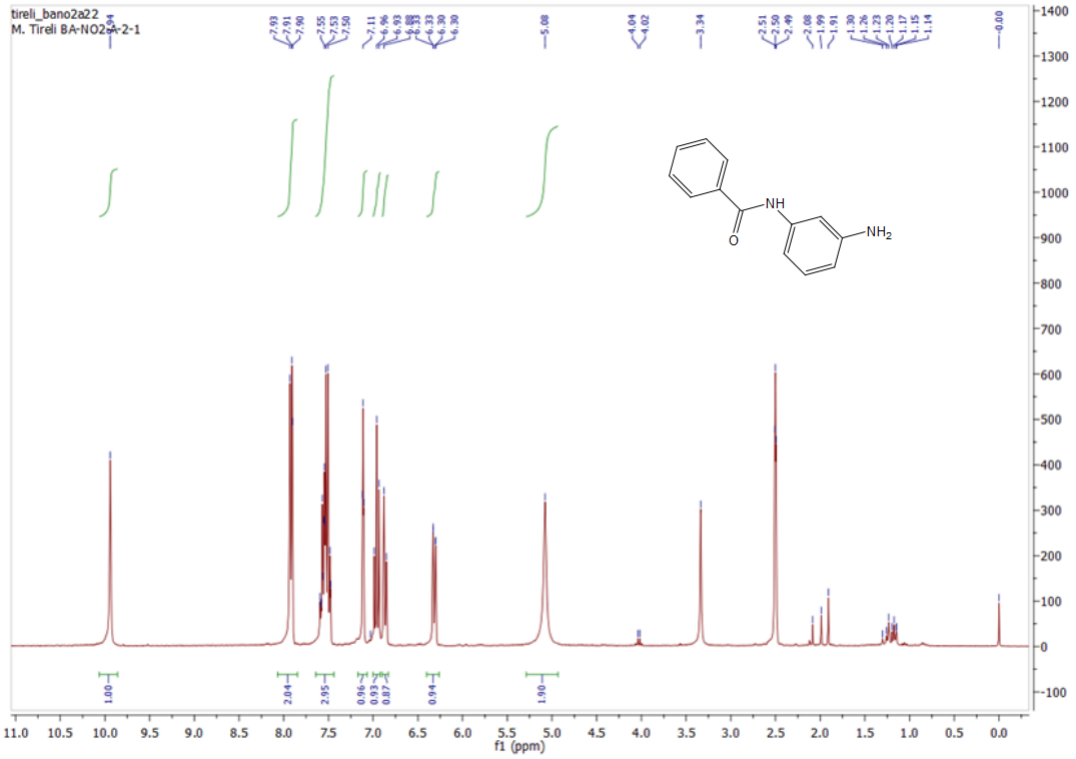


Slika 21. ^{1}H NMR spektar spoja **54.**

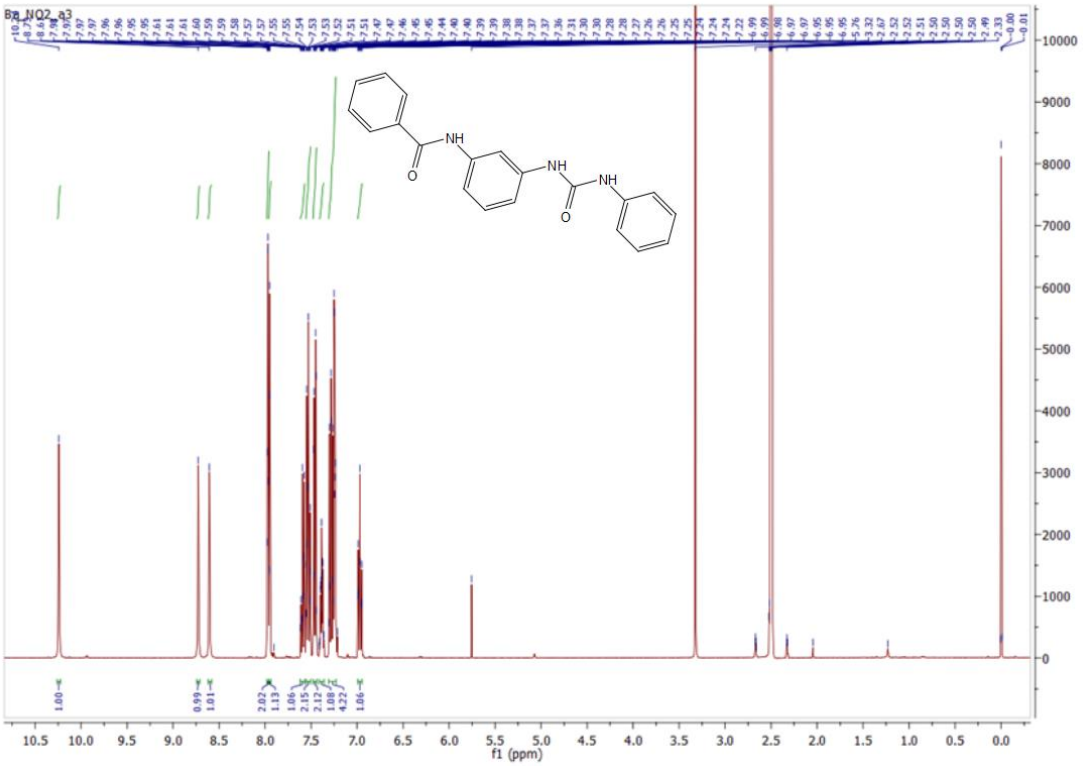


Shema 35. Priprava *N*-{3-[(fenilkarbamoil)amino]fenil}benzamida **55.**

Struktura *N*-(3-aminofenil)benzamida **13** potvrđena je ^{1}H NMR spektrom gdje je na 5,04 ppm jasno vidljiv signal nastale amino skupine, slika 22.

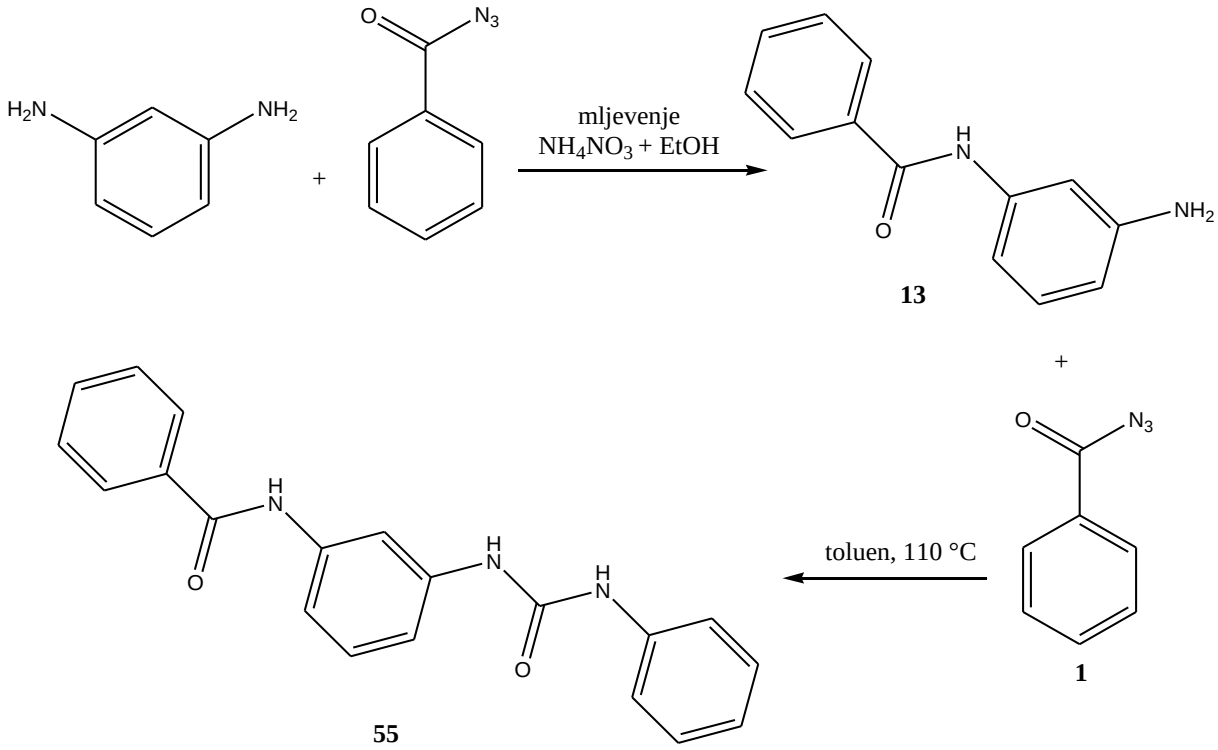


Slika 22. ^{1}H NMR spektar spoja **13**.



Slika 23. ^{1}H NMR spektar spoja **55.**

Kombinacijom mehanokemijske i otopinske sinteze moguće je dobiti heterofunkcionalni spoj **55** smanjujući broj koraka u sintezi, te ova tehnika rezultira korištenjem mnogo manjih količina otapala, izbjegavajući korištenje željeznih strugotina i octene kiseline, a sinteza se može izvršiti u puno kraćem vremenskom periodu. Pripravom amida **13** mljevenjem benzen-1,4-diamina i benzoil-azidom **1** uz dodatak amonijeva nitrata i etanola nema potrebe za korištenjem 3-nitroanilina koji je potrebno kasnije reducirati. Željeni spoj **55** se zatim pripravi reakcijom monoamida **13** i benzoil-azida **1** u otopini na povišenoj temperaturi.

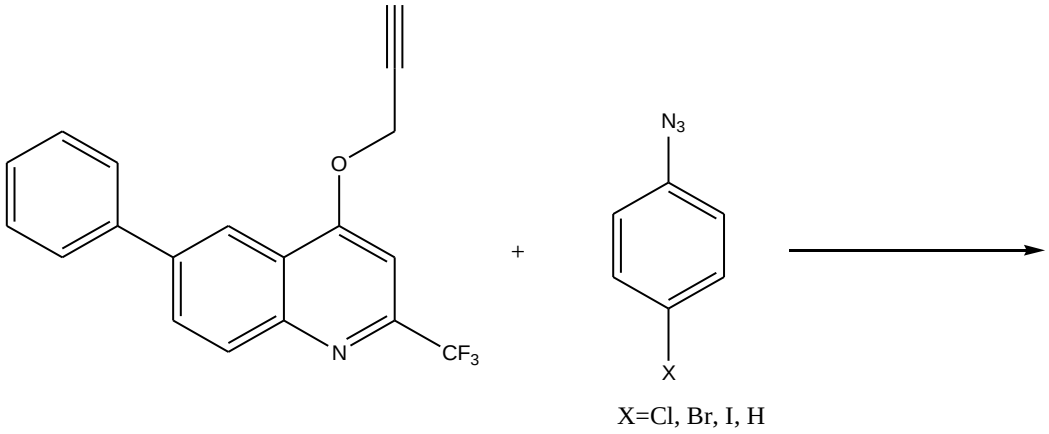


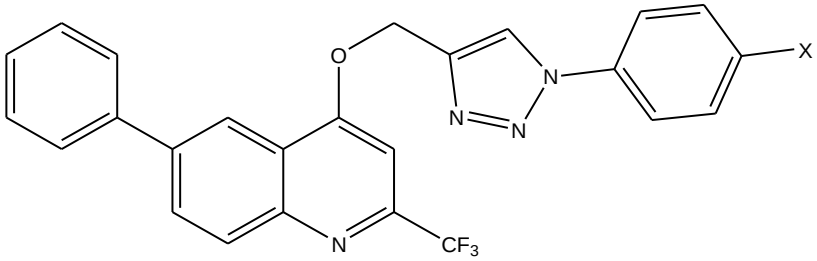
Shema 36. Priprava spoja **55**.

4.7. Sinteza derivata 1,2,3-triazola

4.7.1. Otopinska sinteza 1,2,3-trazola

Željeni derivati 1,2,3-triazola u ovom radu sintetizirani su prema Shemi 37.





56 X=Cl
57 X=Br
58 X=I
59 X=H

Shema 37. Postupak priprave spojeva **56-59**.

O-alkinilkinolinski derivat priređen je prema literaturnim izvorima te je njegova struktura potvrđena korištenjem NMR spektroskopije.[117]

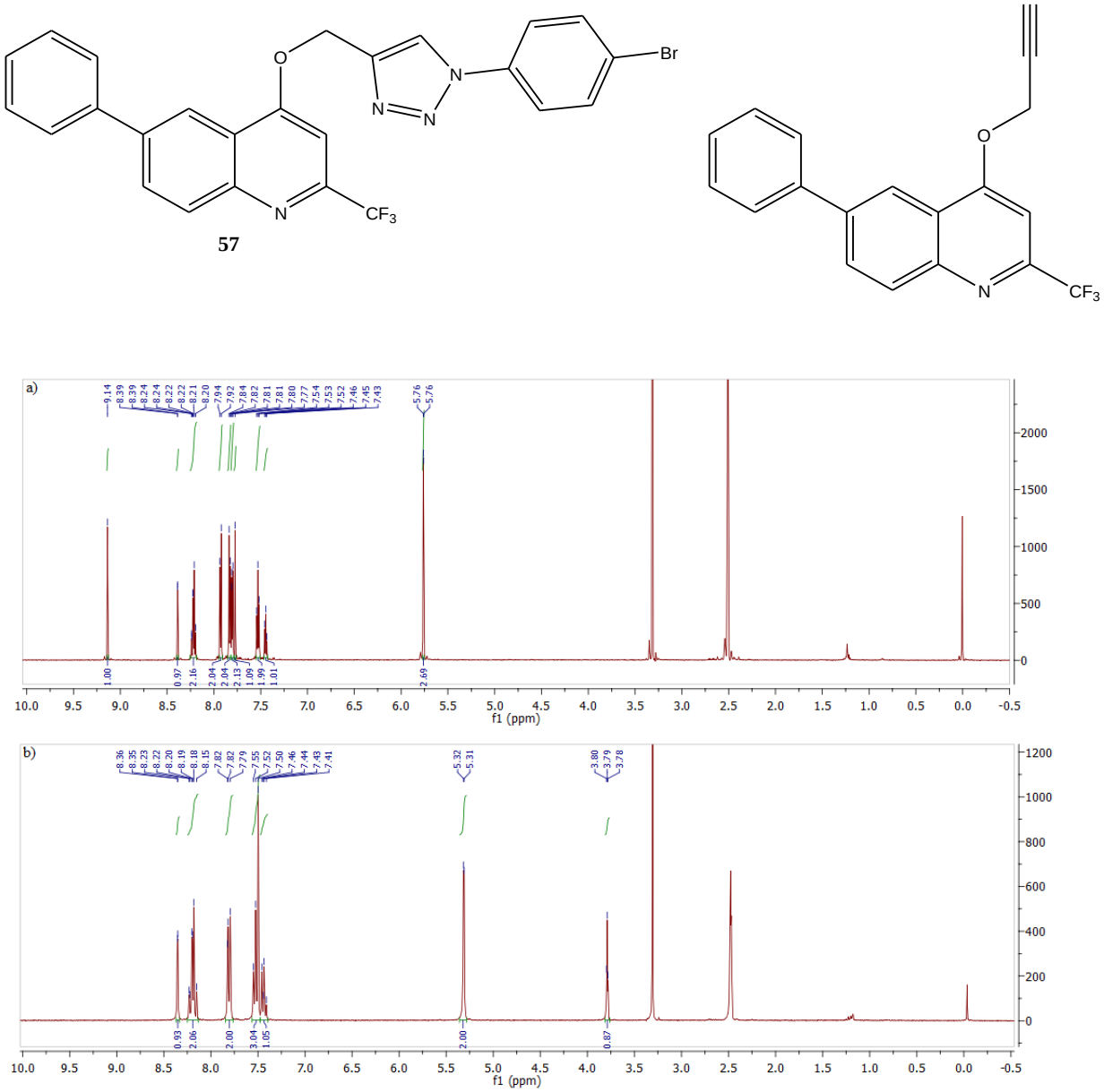
U sintezi željenih 1,2,3-trazola u otopini korišteni su različiti izvori bakrovih(I) soli, bakrov(I) jodid i bakrov(II) acetat pri različitim reakcijskim uvjetima. Konvencionalna sinteza željenih derivata 1,2,3-triazola u kojoj je kao katalizator korišten bakrov(II) acetat provedena je na različitim temperaturama. Reakcijska otopina grijana na temperaturi od 60 °C (**metoda A**) te je kao otapalo korišten metanol imala je mnogo manje iskorištenje od reakcije provedene u istom

otapalu duži vremenski period (**metoda C**), tablica 41. Reakcijom provedenoj pri sobnoj temperaturi, **metoda B**, dobiveno je najslabije iskorištenje od 5%.

Tablica 41. Uspješnost otopinskih reakcija triazola **56-59** ovisno o supstituentu na fenil azidu i reakcijskim uvjetima.

Spoj	X	Sinteza u otopini	Uvjeti reakcije	Količina katalizatora / ekv	η/ %
56	Cl	Metoda A	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 3,5 h, 60 °C	0,05	21
		Metoda B	CH_2Cl_2, CuI, DIPEA, octena kis., 3,5 h, sobna temp.	0,02	5
		Metoda C	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 24 h, 60 °C	0,05	77
57	Br	Metoda A	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 3,5 h, 60 °C	0,05	45
		Metoda B	CH_2Cl_2, CuI, DIPEA, octena kis., 3,5 h, sobna temp.	0,02	40
		Metoda C	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 24 h, 60 °C	0,05	76
58	I	Metoda A	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 3,5 h, 60 °C	0,05	89
		Metoda B	CH_2Cl_2, CuI, DIPEA, octena kis., 3,5 h, sobna temp.	0,02	52
		Metoda C	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 24 h, 60 °C	0,05	89
59	H	Metoda A	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 3,5 h, 60 °C	0,05	10
		Metoda B	CH_2Cl_2, CuI, DIPEA, octena kis., 3,5 h, sobna temp.	0,02	5
		Metoda C	MeOH, $Cu(OAc)_2$, 24 h, 60 °C	0,05	21

Provedena je strukturna karakterizacija spojeva primjenom spektroskopije ^{1}H- i ^{13}C-NMR. Tako je u ^{1}H-NMR spektrima novih 1,4-disupstituiranih triazola vidljiv signal protona u području nižih polja oko 9,1 ppm koji je pripisan protonu 1,2,3-triazolnog prstena (slika 24). Metilenski protoni vezani na N-1 spojeva **56-59** su u odnosu na polazni propargilni derivat (5,3 ppm) pomaknuti prema višim poljima (5,7 ppm).

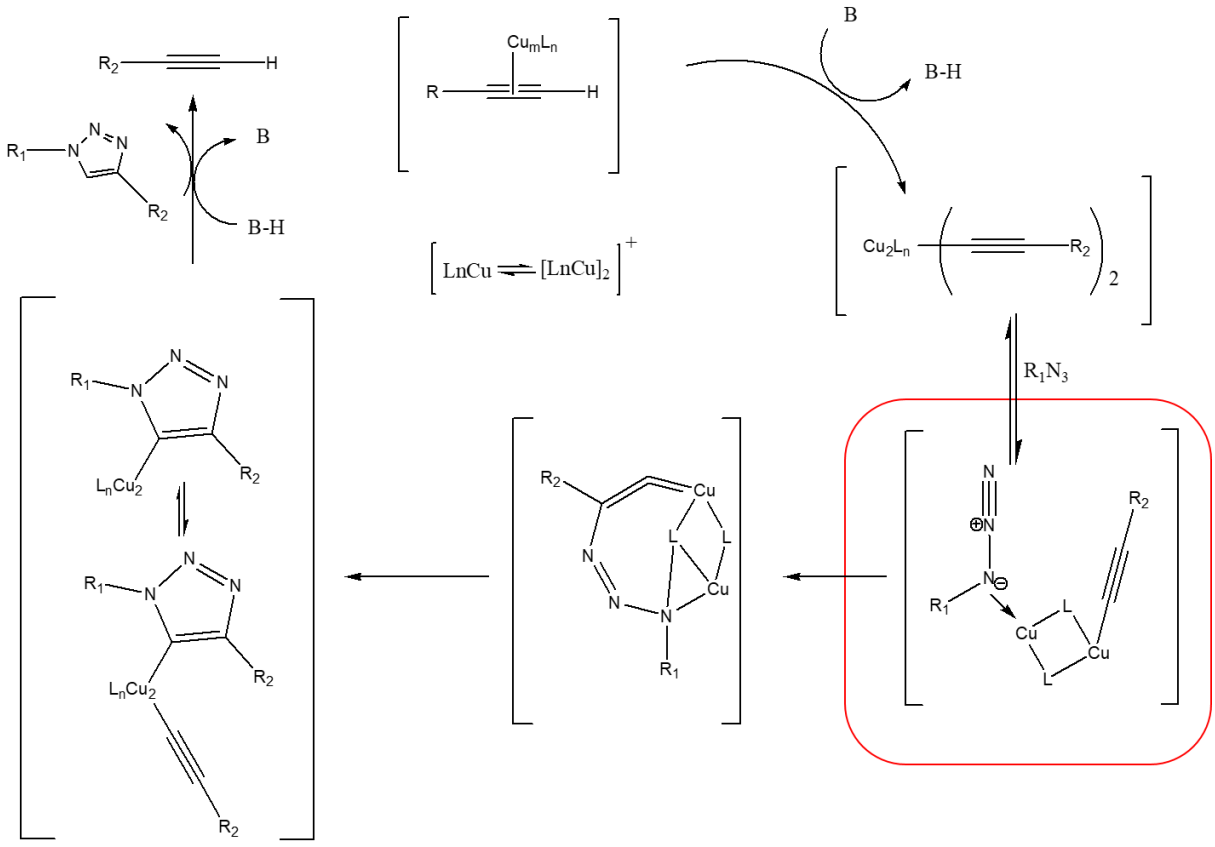


Slika 24. Usporedba spektara ^{1}H NMR spektar: a) spoja **57** i b) 6-fenil-4(prop-2-iniloksi)-2-(trifluormetil)kinolin-4(1H)-ona.

Iskorištenje reakcija sinteze spojeva **56** i **57** značajno je poraslo produljenjem vremena reakcije, s 21 % na 77 % odnosno s 45 % na 76 %. Reakcija nesupstituiranog aril-azida s alkinom neovisno o reakcijskim uvjetima daje vrlo niska iskorištenja (od 5 do 21 %).

U slučaju **metode B** gdje se kao katalitički sustav koristi smjesa bakrovog(I) jodida, DIPEA i octena kiselina za spojeve **56-59** dobivena su iskorištenja od 5-52 % koja su manja od očekivanih.

Iz dobivenih rezultata (prikazanih u tablici 42.b) može se reći kako reaktivnost *p*-supstituiranih aril-azida pada u nizu I>Br>Cl>H. Iskorištenja dobivena u reakcijama s *p*-jodofenil-azidom su 4-5 puta veća od onih dobivenih u slučaju nesupstituiranog aril-azida. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti kako elektronska struktura azida ima značajnu ulogu u reakcijama bakrom-kataliziranih azid-alkin cikloadicija što se može što se može vidjeti u reakcijskom koraku gdje azid ulazi u koordinacijsku sferu kompleksa bakar-alkin preko dušikova atoma najbližeg fenilnom prstenu.[118]



Shema 38. Mehanizam Huisgenove reakcije.[118]

4.7.2. Sinteza 1,2,3-trazola u mehanokemijskom mlinu

"Klik" reakcije katalizirane bakrovim(I) ionima provedene u mehanokemijskim uvjetima imaju mogućnost korištenja sredstva za mljevenje (kuglica ili posude za mljevenje) kao katalizatora kemijske reakcije.[12, 119] U reakcijama nastajanja 1,2,3-triazola mljevenjem kao katalizatori korištene su bakrove soli te bakar u prahu kojeg zbog slabe topljivosti u organskim otapalima nije bilo moguće koristiti u reakcijama u otopini. Uz bakrov(II) acetat (**metoda D**) kao

katalizator provedeno je mljevenje bez dodatka reducirajućeg sredstva te su dobivena iskorištenja od 57 do 77 %, tablica 42.

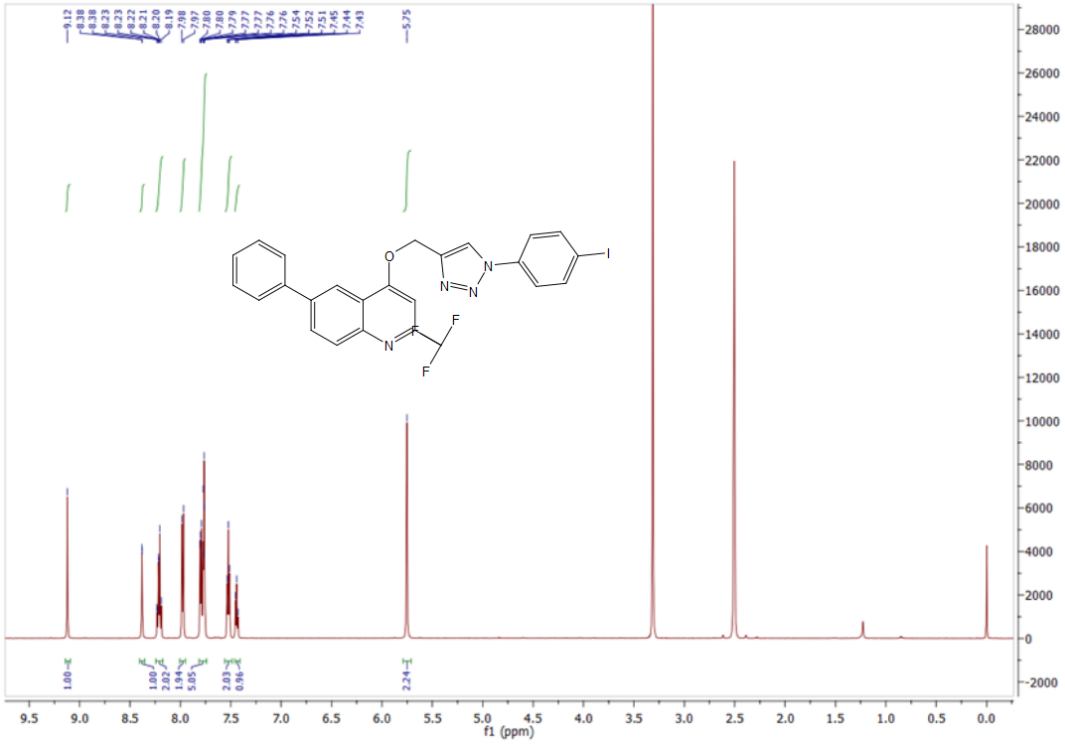
Tablica 42. Uspješnost sinteze triazola **57-60** provedene mljevenjem ovisno o supstituentu na aril-azidu i reakcijskim uvjetima.

Spoj	X	Metoda	Uvjeti reakcije	Količine katalizatora / ekv	η/ %
56	Cl	D	$Cu(OAc)_2$, kuglice 2×7mm SS	0,05. 0,02	57
		E	CuI, DIPEA, octena kis., 2×7mm SS		85
		F	DIPEA, octena kis., mjedene kuglice		77
		G	Cu (prah), 2×7mm SS		70*
		H	20 μL MeOH, mjedena posudica, kuglica od ZrO_2		23
		I	DIPEA, octena kis., mjedena posudica		100
		J	bakrena posudica, 2×7mm SS		18
57	Br	D	$Cu(OAc)_2$, kuglice 2×7mm SS	0,05	60
		E	CuI, DIPEA, octena kis., 2×7mm SS	0,02	87
		F	DIPEA, octena kis., mjedene kuglice		80
58	I	D	$Cu(OAc)_2$, kuglice 2×7mm SS	0,05	77
		E	CuI, DIPEA, octena kis., 2×7mm SS	0,02.	92
		F	DIPEA, octena kis., mjedene kuglice		87
59	H	D	$Cu(OAc)_2$, kuglice 2×7mm SS	0,05	72
		E	CuI, DIPEA, octena kis., 2×7mm SS	0,02	79
		F	DIPEA, octena kis., mjedene kuglice		76

*Čistoća spoja prema ^{1}H NMR spektru spoja

Korištenjem bakrovog(I) jodida kao katalizatora u prisutnosti DIPEA-e i octene kiseline u slučaju sinteze spoja **59** dobiveno je iskorištenje od 92 %. Prisutnost DIPEA-e omogućava deprotonaciju alkilnog supstrata, aktivaciju polimernog bakrovog(I) jodida te formiranje reaktivnog bakrovog(I) acetilida.

Provedena je i testna reakcija u kojoj je korišten samo bakrov(I) jodid te su dobivena iskorištenja gotovo 20 % niža. Na slici 26 prikazan je ^{1}H NMR spektar dobivenog spoja **59**.



Slika 25. ^{1}H-NMR spoja **58.**

Jedna od prednosti provođenja reakcija kataliziranih bakrovim(I) ionima mehanokemijskom metodom je mogućnost korištenja posudice ili kuglica za mljevenje kao katalizatora. Korištenjem bakrenih posudica za mljevenje (**metoda J**, samo za spoj **56**) dobiveni su željeni produkti u iskorištenju manjem od 20 %, tablica 42.

Korištenjem mjedi, legure bakra i cinka, kao materijala od kojeg je sačinjene posudica ili kuglice za mljevenje značajno smo utjecali na tvrdoću materijala i njegove mehaničke karakteristike u odnosu na elementarni bakar. Sinteze su provedene na način da su pri upotrebi mjedenih posudica za mljevenje korištene dvije kuglice od nehrđajućeg čelika. Ukoliko su kao sredstvo mljevenja korištene mjedene kuglice reakcija je provedena u posudicama od politetrafluoroetilena (PTFE, Teflon®). Dobivena iskorištenja u reakcijama provedenih s mjedi su usporediva s onima dobivenim korištenjem bakrovih posudica.

Dodatkom DIPEA-e u reakcijsku smjesu koja je mljevena mjedenim kuglicama dobiven je željeni produkt u iskorištenju od gotovo 90% (tablica 42, spoj **58**).

Provođenje „klik“ reakcija kataliziranih bakrovim(I) ionima u mehanokemijskim uvjetima dobivena su značajno bolja iskorištenja u odnosu na reakcije provedene u otopini. U reakcijama provedenih u mehanokemijskim metodama, kao i u reakcijama u otopini, reaktivnost *para*-supstituiranih aril-azida pada u nizu I>Br>Cl>H.

4.7.3. Praćenje tijeka “klik” reakcije Ramanovom spektroskopijom

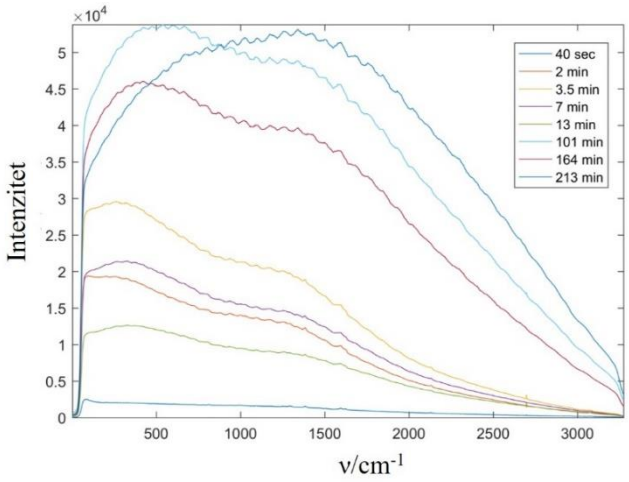
U cilju proučavanja mehanizma “klik” reakcija provedenih u mehanokemijskim uvjetima praćen je tijek reakcije korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ*. Ramanovom spektroskopijom *in situ* praćeno je nastajanje spoja **56** korištenjem bakrovog(II) acetatom (**metoda D**), bakrovim(I) jodidom (**metoda E**) te mjedenih kuglica (**metoda F**). Ramanov spektar početnih azida nije snimljen zbog njihove eksplozivnosti.

Dobiveni produkti imaju gotovo identičan Ramanov spektar s iznimkom vrpci koje odgovaraju različitim supstituentima u *para*-položaju acil-azida. Razlike u snimljenim spektrima produkata su intenziteti signala na 1099 cm^{-1} (Cl), 1077 cm^{-1} (Br) i 1064 cm^{-1}(I) koje odgovaraju vibracijama C-halogen. Nastajanje triazolskog produkta može se pratiti zahvaljujući signalima koje nastaju na 2133 cm^{-1} (C≡C veza) i 1258 cm^{-1} (nastajanje N-N=N veze triazola). *In situ* Ramanovom spektroskopijom praćeno je formiranje triazola **56** korištenjem bakrovog(II) acetata te nastajanje jake luminiscencije što ukazuje na izravno uključenje katalizatora u reakciju tijekom mljevenja. Na početku samog mljevenja u Ramanovom spektru jasno je vidljiv signal alkina kojeg za nekoliko minuta prekriju dva luminiscentna široka signala. Nakon 13 minuta mljevenja luminiscencija je potpuno onemogućila praćenje reakcije, ali se tijekom mljevenja položaj luminiscentnih linija mijenja što govori o tome kako dolazi do promjene u reakcijskoj smjesi, najvjerojatnije zbog formiranja različitih kompleksa bakra.

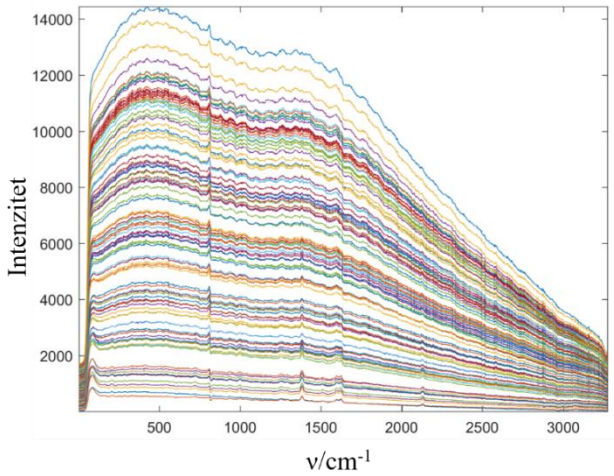
Mljevenjem uz dodatak bakrovog(I) jodida kao katalizatora ponovno dolazi do nastajanja luminiscencije (**metoda E**) nakon 3 minute mljevenja. Nakon 10 minuta mljevenja luminiscencija u potpunosti prekriva željene signale, no položaj luminiscentnih vrhova se tijekom daljnjeg mljevenja ne mijenjaju (slika 26.b). U cilju ispitivanja razloga nastanka luminiscencije provedeno je mljevenje samog katalizatora bakrovog(I) jodida te smjese bakrovog(I) jodida i produkta **56** prethodnog pročišćenog kolonskom kromatografijom. U slučaju mljevenja bakrovog(I) jodida nije zabilježen porast luminiscencije, dok je u slučaju

dodatka produkta došlo do značajnog porasta luminiscencije iz čega zaključujemo kako u tom slučaju dolazi do interakcija između bakrovog(I) jodida i produkta. Luminiscencija nastala mljevenjem bakrovog(I) jodida i produkta gotovo je jednaka kao ona nastala mljevenjem u slučaju korištenja **metode E**.

a)



b)



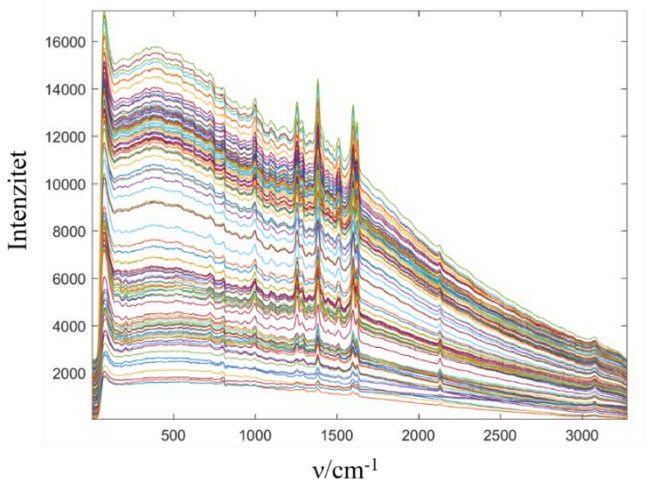
Slika 26. Praćenje reakcija *in situ* Ramanovom spektroskopijom a) reakcija nastajanja spoja **57** korištenjem bakrovog(II) acetata (**metoda D**) kao katalizatora; b) reakcija nastajanja spoja **56** korištenjem bakrovog(I) jodida i DIPEA-e (**metoda E**).

Praćenje reakcije nastajanja triazolnog derivata **56** korištenjem mjedenih kuglica kao katalizatora uočava se lagani porast luminiscencije, ali taj porast nije toliko značajan da onemogući praćenje reakcije i prekrije signale reaktanata i produkata u Ramanovom spektru,

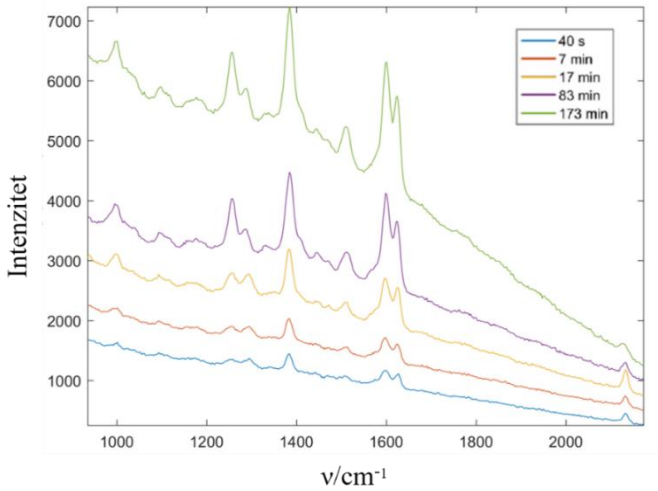
slika 27. Analizom vremenski razlučenih Ramanovih spektara uočeno je da tijekom formiranja produkta **56** ne dolazi do nastanka intermedijera te je u Ramanovim spektrima nakon mljevenja još uvijek vidljiva C≡C veza početnog alkina **56**. U proučavanoj reakciji mljevenja alkina i 1-azido-4-klorbenzena uz korištenje mjedenih kuglica do reakcije najvjerojatnije dolazi na površini kuglica za mljevenje što se objašnjava sporom difuzijom bakrovih iona u područja udaljenija od same kuglice ili se reakcija odvija samo na površini kuglice te do difuzije bakrovih(I) iona ne dolazi. Korištenjem mjedenih kuglica dolazi do slabijeg porasta luminiscencije te je reakciju moguće pratiti Ramanovom spektroskopijom tijekom mljevenja.

Iz navedenih rezultata možemo zaključiti da korištenjem bakrovog(I) jodida i bakrovog(II) acetata dolazi do homogenije raspodjele bakrovih(I) iona čiji kompleks s alkinom uzrokuje porast luminiscencije ili se reakcija odvija na površini kuglica, koje mljevenjem uklanjaju materijal sa svoje površine i omogućuju novim supstratima katalizu.

a)



b)



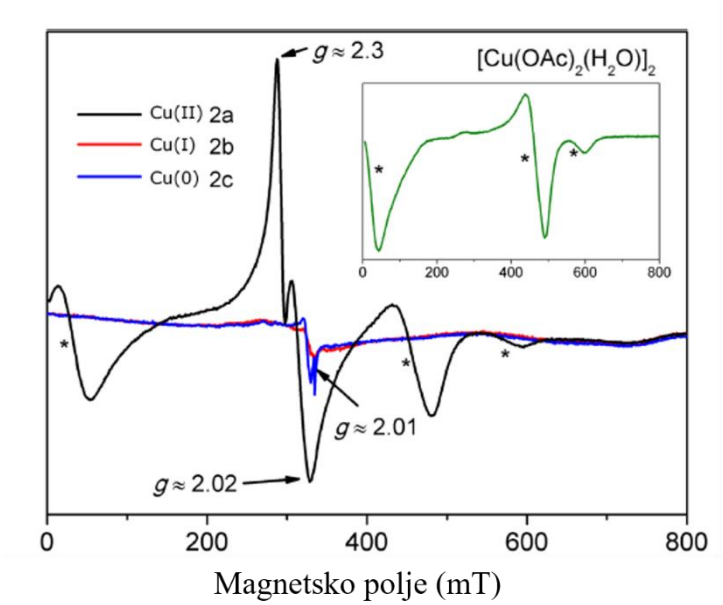
Slika 27. a) Praćenje reakcije nastajanja spoja **56** *in situ* Ramanovom spektroskopijom u slučaju korištenja mjedenih kuglica i PMMA (metoda F) posudica za mljevenje; b) odabrani Ramanovi spektri priprave spoja **57** koristeći metodu F.

4.7.4. Elektronska paramagnetska rezonancija

Kako bi utvrdili oksidacijsko stanje bakrovih kationa korištena je metoda elektronske paramagnetske rezonancije (*eng. electron paramagnetic resonance*). Elementarni bakar i bakrovi(I) ioni nemaju signala u EPR spektru, dok paramagnetičani bakrovi(II) ioni imaju karakteristične signale.

Istražena je reakcija mljevenja alkina i 1-azido-4-klorbenzena uz korištenje **metoda D-F**. Iz snimljenih spektara reakcijske smjese nakon mljevenja u kojoj su se kao katalizator

koristile mjedene kuglice (uz dodatak DIPEA-e i octene kiseline, **metoda F**) utvrđeno je da nema prisutnosti bakrovih(II) iona. Oštar signal *g*-vrijednosti $g \approx 2.01$. pokazuje prisutnost slobodnih radikala u reakcijskoj smjesi, slika 28.



Slika 28. EPR spektar reakcijske smjese nakon mljevenja korištenjem metoda D (crno), E (crveno) i F (plavo). U gornjem desnom kutu prikazan je EPR spektar bakrovog(II) acetata.

Mljevenjem 1-azido-4-klorbenzena i alkina u prisutnosti bakrovih(I) iona kao katalizatora (CuI/DIPEA/octena kiselina, metoda E) nije došlo do oksidacije te nije zabilježena prisutnost bakrovih(II) iona u reakcijskoj smjesi. Da bi potvrdili da ne dolazi do reakcije bakrovog(I) jodida u prisutnosti vlage iz zraka snimljeni su EPR spektri reakcijske smjese u kojoj je mljeven čisti bakrov(I) jodid 30 minuta te u spektrima nema tragova bakrovih(II) iona. Mljevenjem bakrovog(I) jodida uz dodatak DIPEA-e i octene kiseline (metoda **E**) u EPR spektrima došlo je do pojave karakterističnih signala bakrovog(II) acetata te nastajanja kompleksa azida i alkina s bakrovim(I) ionima koji je vrlo stabilan u reakcijskim uvjetima.

EPR spektar reakcijske smjese u kojoj su 1-azido-4-klorbenzen i alkin mljeveni u prisutnosti bakrovog(II) acetata prisutni su njegovi karakteristični signali u EPR spektru, označeni zvjezdicom na slici 28, te signali nesparenih paramagnetskih bakrovih(II) iona. Na temelju snimljenog EPR spektra možemo reći kako u reakcijskoj smjesi dolazi do nastajanja kompleksa u kojem dolazi do koordinacije bakrovih(II) iona s alkinom i azidom. Posljedica velike stabilnosti nastalog kompleksa bakrovih(II) iona s reaktantima **metodom D** dobivena su niža iskorištenja reakcija u odnosu na ona u metodama **E** i **F**.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu istražena je primjena mehanokemijskih metoda na reakcije nukleofilne supstitucije različitih benzen amina i acil-azida **1-4** te acil-diazida **5-7**. Nadalje, istražene su reakcije mljevenja terminalnog alkina i azida u reakcijama Huisgenove 1,3-cikloadicije katalizirane bakrovim(I) ionima. Navedene reakcije praćene su Ramanovom spektroskopijom *in situ* u realnom vremenu u cilju razumijevanja mehanizma navedenih reakcija i procesa koji se odvijaju tijekom mljevenja te proučavanja utjecaja aditiva na uspješnost reakcije. Reakcije provedene mehanokemijskim metodama uspoređene su i u nekim slučajevima kombinirane s otopinskim metodama u cilju priprave željenih produkata.

Mljevenje diamina i azida **1-4** proučeno je uz dodatak različitih aditiva (tekućina i soli) te su dobiveni monoamidi **8**, **10**, **12-14**, **16-19** u vrlo dobrim iskorištenjima. Priprava monoamidnih derivata reakcijama u otopini dala je lošije rezultate od onih dobivenih mljevenjem. Reakcijom u otopini, uz korištenje etanol i toluen, nije bilo moguće pripraviti monoamide **12**, **13**, 1**6** i **19**. Ovi produkti dobiveni su mljevenjem u vrlo dobrim iskorištenjima uz dodatak aditiva nakon samo 90 min. Reakcije u otopini odvijaju se uz veliki suvišak otapala, dolazi do nastajanja nusprodukata te raspada acil-azida što dovodi do slabog iskorištenja željenih amidnih derivata. Dobivena iskorištenja ispitanih reakcija značajno su ovisila o položaju amino skupine diamina, što je posebno izraženo u slučaju benzen-1,2-diamina gdje dolazi do steričkih smetnji koje onemogućuju reakciju s acil-azidom. Najbolja iskorištenja dobivena su u reakcijama s benzen-1,4-diaminom, dok su najlošija iskorištenja dobivena u reakcijama benzen-1,2-diamina. Na uspješnost reakcija nastajanja monoamida utjecala su i elektronska svojstva supstituenta vezanog u *para*-položaj acil-azida. Najbolja iskorištenja monoamidnih derivata dobivena su u reakcijama diamina i acil-azida koji u *para*-položaju ima nitro skupinu zbog njenog jakog elektron-odvlačećeg utjecaja .

Reakcije nukleofilne supstitucije provedene mehanokemijskim metodama bile su mnogo uspješnije od reakcija provedenih u otopini. Najbolja iskorištenja dobivena su korištenjem benzoil-azida **1** i 4-nitrobenzoil-azida **4** te benzen-1,4-diamina. Mljevenjem ne dolazi do značajnog povećanja temperature tijekom mljevenja i Curtiusove pregradnje, odnosno nastajanja izocijanata, što omogućuje nastajanje amidne skupine. Reakcije provedene mljevenjem zahtijevaju manju potrošnju otapala i vrijeme potrebno za odvijanje reakcija od

onih provedenih u otopini. Dodatkom malih količina aditiva u reakcijsku smjesu, posebno tekućina, iskorištenje reakcija se značajno poboljšalo u odnosu na reakcije provedene bez dodatka aditiva. Mehanizam provedenih reakcija nukleofilne supstitucije ispitan je na reakciji 4-nitrobenzoil-azida **3** i benzen-1,4-diamina korištenjem Ramanove spektroskopije *in situ* u realnom vremenu. Korištenjem DMF-a kao aditiva dobiveno je gotovo kvantitativno iskorištenje nakon svega četiri minute mljevenja, dok je u ostalim slučajevima vrijeme reakcije bilo duže. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da volumen i topljivost korištenih aditiva nisu utjecali na iskorištenje reakcije već presudnu ulogu ima bazičnost aditiva.

Reakcijama acil-diazida **5**-**7** i monoamina u otopini uspješno su izolirani diamidni derivati **24**, **26**, **27**. Reakcije 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** neovisno o reakcijskim uvjetima nisu rezultirale željenim diamidnim spojevima, već su izolirani početni spojevi. Razlog tomu je slaba topljivost reaktanata u odabranim otapalima, a u slučaju acil-diazida **5** dolazi i do steričkih smetnji koje nastaju zbog neposredne blizine dvije azidne skupine. Elektronski utjecaj supstituenata u *para*- položaju amina imao je presudnu ulogu u reakcijama s 1,3- i 1,4-benzendikarbonil-diazidom **6**, odnosno **7**. Najbolja iskorištenja dobivena su kada je u *para*-položaju amina bila elektron-donorska metoksi skupina, dok u slučaju nesupstituiranog anilina i 4-nitroanilina (elektron-odvlačeći supstituent) reaktivnost značajno pada. Grijanjem reakcijskih smjesa u kojima se nalaze acil-diazidi **6** ili **7** dolazi do nastajanja ureidnih derivata.

Mljevenjem acil-diazida **5**-**7** i monoamina priređeni su diamidni derivati **21**-**24**, te su najbolja iskorištenja dobivena uz dodatak katalitičkih količina DMF. Reakcijama 1,2-benzendikarbonil-diazida **5** s 4-metoksianilinim i 4-nitroanilinom dobiveni su diamidni derivati **21** i **22** u iskorištenjima od 30-50 %, a također je uspješno izoliran spoj **23** u iskorištenju od 50 % uz dodatak DMF. Najbolji rezultati u reakcijama mljevenja dobiveni su u prisutnosti bazičnog aditiva. U reakcijama 1,4-benzendikarbonil-diazida **7** s monoaminima nije došlo do reakcije već su izolirani reaktanti. Razlog nereaktivnosti diazida **7** u reakcijama mljevenja objašnjava se njegovom izrazitom stabilnosti pri sobnoj temperaturi. Bitno je istaknuti kako u reakcijama mljevenja nema potrebe za otapanjem reaktanata, što je iz dobivenih rezultata jedan od glavnih problema pri odvijanju ovih reakcija u otopini.

Monoureidni derivati **29**-**40** nisu dobiveni u reakcijama provedenim mljevenjem već isključivo reakcijama u otopini što upućuje na činjenicu da tijekom mljevenja ne dolazi do Curtiusove pregradnje azida u izocijanate, a samim time ne dolazi do nastajanja ureidnih

derivata. Reakcijom acil-azida **1-4** i diamida na povišenoj temperaturi u otopini, korištenjem toluena kao otapala, izolirani su monoureidni derivati **29-31**, **34-35** i **37-40**. Najbolja iskorištenja monoureidnih derivata dobivena su u reakcijama u kojima je u *para*-položaju acil-azida elektron-akceptorska nitro skupina koja povećava elektrofilnost acil-azidne skupine. Najbolja iskorištenja monoureidnih derivata dobivena su korištenjem benzen-1,4-diamina koji je najbolji nukleofil od korištenih diamina.

Diureidni derivati **41-52** nisu dobiveni mehanokemijskim metodama već samo u reakcijama koje su provedene u otopini i na povišenim temperaturama. Reakcijom acil-azida **1-4** i diamina u otopini, izolirani su diureidni derivati **42**, **45**, **47** i **50-51** dok je reakcijom acil-diazida **5-7** i monoamina uspješno dobiven samo spoj **49** koji je nesupstituiran u *para*-položaju amina. Razlog slabe reaktivnosti acil-diazida **5-7** u otopini je njihova slaba topljivost u reakcijskim otapalima i na visokim temperaturama.

Iz rezultata prikazanih u ovoj doktorskoj disertaciji vidljivo je da odabirom sintetske metode, provođenjem reakcije u otopini ili čvrstom stanju, možemo direktno utjecati na vrstu produkta koji nastaje. Iz reakcija u otopini kao većinski produkti dobiveni su ureidni derivati, dok mljevenjem nastaju amidi. Mogućnost kontrole sintetskog puta naglašena je u pripravi heterofunkcionalnog spoja **55** u dva koraka iz benzen-1,3-diamina. Prvi korak se temelji na dobivanju odgovarajućeg amidnog derivata **13** mljevenjem, a zatim slijedi reakcija u otopini na povišenoj temperaturi u kojoj dolazi do Curtiusove pregradnje i nastajanja spoja **55**. Heterofunkcionalni spoj **55** ima potencijalnu primjenu kao anionski receptor jer omogućuje nastajanje vodikovih veza aniona s ureidnom i amidnom skupinom. Pripravom ovog spoja pokazano je kako mehanokemijska i otopinska metoda sinteze ne isključuju nužno jedna drugu već se mogu međusobno nadopunjavati u cilju dobivanja novih, prije teško dosežnih spojeva.

Ispitan je utjecaj različitih bakrovih soli kao katalizatora u reakciji Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije azida i alkina u reakcijama mljevenja i reakcijama u otopini. Kraće vrijeme reakcije i vrlo dobra iskorištenja reakcije dobivena su u slučaju primjene mehanokemijskih sintetskih metoda. Iz rezultata dobivenih reakcijama mljevenja i reakcijama u otopini reaktivnost *para*-supstituiranih aril-azida pada u nizu I>Br>Cl>H. Mehanizam reakcija provedenih mljevenjem istražen je korištenjem *in situ* Ramanove spektroskopije u realnom vremenu. Kao izvor bakrovih(I) iona u praćenim reakcijama korišteni su bakrov(II) acetat monohidrat, bakrov(I) jodid te mjedene kuglice. U reakcijama mljevenja dolazi do

izrazite luminiscencije koja onemogućuje praćenje reakcije Ramanovom spektroskopijom što je objašnjeno formiranjem različitih kompleksa bakra s reaktantima. Porast luminiscencije u slučaju korištenja mjedenih kuglica nije toliko veliki kao u prethodna dva slučaja iz čega je zaključeno da do reakcije najvjerojatnije dolazi na površini kuglica te da je difuzija bakrovih iona u područja udaljenija od same kuglice vrlo spora. Zbog tog efekta bilo je moguće pratiti reakciju Ramanovom spektroskopijom u realnom vremenu. U reakcijama kataliziranim bakrovim(I) jodidom i mjedenim kuglicama dobivena su iskorištenja triazolnih derivata **56-59** od 75 do 92 %. Korištenjem EPR spektroskopije pokazalo se kako je uzrok slabijeg iskorištenja (52-72 %) u reakcijama kataliziranim bakrovim(II) acetatom nastajanje vrlo stabilnog kompleksa bakrovih(II) iona s alkinom i azidom.

U skopu ove disertacije potvrđeno je kako je mehanokemija metoda sinteze koja u nekim reakcijama ima niz prednosti u odnosu na klasičnu sintezu u otopini, no postoje reakcije koje se ne mogu provesti mehanokemijski, kao što je reakcija Curtiusove pregradnje koja zahtijeva povišenu temperaturu. Daljnji razvoj mehanokemijskih metoda sinteze zahtijeva sistematičnije razumijevanje kemijskih i fizikalnih procesa koji se odvijaju tijekom samog procesa mljevenja. Korištenjem *in situ* Ramanove spektroskopije za praćenje reakcija postavljeni su temelji za bolje razumijevanje i potencijalnu optimizaciju kemijskih reakcija koje se odvijaju procesima mljevenja.

6. Popis oznakâ, kraticâ i simbolâ

$Cu(OAc)_2$	bakrov(II) acetat
BOC	benziloksikarbonil
CBZ	benzil klorformat
CDI	*N*,*N'*-karbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan
DIPEA	*N*,*N*-diizopropiletilamin
DCC	*N*,*N*-dicikloheksilkarbodiimid
DCM	diklormetan
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	*N*,*N*-dimetilformamid
DMSO- d_6	deuterirani dimetil-sulfoksid
EDCl	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorid
EtOH	etanol
EtOAc	etil-acetat
EPR	*engl.* elektronska paramagnetna rezonanca
FMOC	fluorenilmetoksikarbonil-klorid
HBTU	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametil-*O*-(1-benzotriazol-1-il)uronijev heksafluorofosfat
HRMS	spektrometrija masa s visokim razlučivanjem
ILAG	ionima i tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *ion– and liquid–assisted grinding*)
IR	infracrveni
LAG	tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *liquid–assisted grinding*)
NG	suho mljevenje
NMR	spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije
PMMA	polimetilmetakrilat
ppm	dijelova na milion (eng. *parts per million*)
PXRD	difrakcija na praškastom uzorku (eng. *powder X–ray diffraction*)
TMS	tetrametilsilan
δ / ppm	kemijski pomak u ppm
x	množinski udio

7. LITERATURNI IZVORI

1. a) R. B. N. Baig i R. S. Varma *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1559-1584.; b) W. Jones i M. D. Eddleston, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 9-34.; c) W. Ostwald, Die chemische Literatur und die Organisation der Wissenschaft. In Handbuch der allgemeinen Chemie.; Akademische Verlagsgesellschaft: Leipzig, Germany, 1919.

2. a) L.Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649−7659.; b) L. M. C. L. Takacs, *J. Mater. Sci.* **39** (2004) 4987−4993.

3. I. Halasz, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimki, R. C. Nightingale, R. E. Dinnebier i T. Frisčić, *Nat. Protoc.* **8** (2013) 1718-1730.

4. D. Gracin, V. Štrukil, T. Friščić, I. Halasz i K. Užarević, *Angew. Chem. Int. Ed*. **53** (2014) 6913–6917.

5. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić i I. Halasz, *Chem. Sci.* **9** (2018) 2525-2532.

6. a) B. Rodríguez, T. Rantanen i C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45 (**2006) 6924-6926.; b) B. Rodríguez, A. Bruckmann, T. Rantanen i C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **349 (**2007) 2213-2233.; (c) B. Rodríguez, A. Bruckmann i C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **13 (**2007) 4710-4722.

7. C. Medina, D. Daurio, K. Nagapudi i F. Alvarez-Nunez, *J. Pharm. Sci.* **99** (2010) 1693-1696.

8. a) C. R. Bondy i S. J. Loeb, *Coord. Chem. Rev*. **240** (2003) 77–99.; b) S. O. Kang, R. A. Begum i K. Bowman-James, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 7882–7894.; c) V. Amendola, L. Fabbrizzi i L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 3889–3915.; d) A. L. J Beckwith, Amides (1970) (urednik J. Zabicky), John Wiley & Sons, Chichester, UK, doi: 10.1002/9780470771235.ch2.

9. S. W. Chung, D. P. Ucello, H. Choi, J. I. Montgomery i J. Chen, *Synlett* **14 (**2011) 2072-2074.

10. a) G.-Wu Wang, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7668-7701.; b) D. Tan, L. Loots i T. Friščić., *Chem. Commun.* **52** (2016) 7760-7781.

11. a) L. Gonnet, T. Tintillier, N. Venturini, L. Konnert, J.-F. Hernandez, F. Lamaty, G. Laconde, J. Martinez i E. Colacino, *ACS Sustainable Chem. Eng*. **5** (2017) 2936-2941.; b) K. Sasaki i D. Crich, *Organic Letters* **13** (2011) 2256-2259.

12. T. L. Cook, J. A. Walker Jr. i J. Mack, *Green Chem.* **15** (2013) 617-623.

13. a) W. Ostwald, *Die chemische Literatur und die Organisation der Wissenschaft, in Handbuch der allgemeinen Chemie,* Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1919.; b) G. Heinicke, Tribochemistry, Akademie-Verlag, Berlin, 1986.

14. P. J. Walsh, H. Li i C. A. d. Parrodi, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2503-2545.

15. F. Toda, K. Tanaka i A. Sekikawa, *Chem. Commun*. (1987) 279-280.

16. F. Toda, H. Takumi and M. Akehi, *J. Chem. Soc.,Chem. Commun*. (1990) 1270-1271.

17. A. D. Katsenis, A. Puškarić, V. Štrukil, C. Mottillo, P. S. Julien, K. Užarević, M.-H. Pham, T.-O. Do, S. A. J. Kimber, P. Lazić, O. Magdsyuk, R. E. Dinnebier, I. Halasz, T. Friščić, *Nature Communicatons* **6** (2015) 6662-1-6662.

18. D. W. C. MacMillan, *Nature* **455** (2008) 304-308.

19. M. A. P. Martinis, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol i P. Machado, *Chem. Rev.* **109** (2009) 4140–4182.

20. A. Bruckman, A. Krebs and C. Bolm, *Green Chem* **10** (2008) 1131-1141.

21. T. Friščić, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi i W. Jones, W, *Cryst. Eng. Comm*. **11** (2009) 418−426.

22. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, H. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413-447.

23. K. Užarević.; V. Štrukil, C. Mottillo,P. A. Julien, A. Puškarić,T. Friščić, I. Halasz, *Cryst. Growth Des*. **16** (2016) 2342–2347.

24. R. Kuroda, J. Yoshida, A. Nakamura i S. Nishikiori, *Cryst. Eng. Comm.* **11** (2009) 427-432.

25. N. Madusanka, M. D. Eddleston, M. Arhangelskis, W. Jones, *Acta Crystallogr., Sect. B: 26*

26. S. L. Childs, K. I. Hardcastle, *Crys. Growth Des.* **7** (2007) 1291–1304.

27. S. L. Childs, N. Rodriguez–Hornedo, L. S. Reddy, A. Jayasankar, C. Maheshwari, L. McCausland i B. C. Stahly, *Cryst. Eng. Comm.* **10** (2008) 856–864.

28. C. F. Burmeister i A. Kwade, *Chem. Soc. Rev*. **42** (2013) 7660−7667.

29. A. Bruckmann, A. Krebs i C. Bolm, *Green Chem.* **10** (2008) 1131–1141.

30. a) S. Y. Oh, W. Nickels, F. Garcia, W. Jones i T. Friščić, *Cryst. Eng. Comm*. **14** (2012), 6110–6114.; b) E. Boldyreva, *Chem. Soc. Rev*. **42** (2013) 7719-7738.; c) V. Šepelak, A. Duvel, M. Wilkening, K.-D. Becker i P. Heitjans, *Chem. Soc. Rev*. **42** (2013) 7507-7520.; d) D. Braga, L. Maini i F. Grepioni, *Chem. Soc. Rev*. **42** (2013) 7638-7648.; f) S.Karki, T. Friščić , W. Jones, W. D. Motherwell, *Mol. Pharm.* **4 (**2007) 347-354.

31. P. Balaž, *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering,* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008.

32. a) K. Chadwick, R. Davey i W. Cross, *CrystEngComm* **9** (2007) 732–734.; b) A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao i N. Rodrıguez-Hornedo, *Pharm. Res*. **23** (2006) 2381–2392.

33. K. S. Mc Kissic, J. T. Caruso, R. G. Blair i J. Mack, *Green Chem*. **16** (2014) 1628-1633.

34. L. Takacs i J. S. McHenry, *J. Mater. Sci.* **41** (2006) 5246-5249.

35. B. Hutchings, D. E. Crawford , L. Gao, P. Hu i S. L. James, *Angew. Chem. Int. Ed*. **56** (2017) 15252-15256.

36. K. Užarević, N. Ferdelji, T. Mrla, P. A. Julien, B. Halasz, T. Friščić i I. Halasz, *Chem. Sci.* (2018) DOI: 10.1039/c7sc05312f.

37. a) R. Schmidt, C. F. Burmeister, M. Balaž, A. Kwade i A. Stolle, *Org. Process. Res. Dev.* **19** (2015) 427-436.; b) F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka i H. Hopf, *Org. Process. Res. Dev.* **13** (2009) 44-48.

38. H. Kulla, F. Fischer, S. Benemann, K. Rademann i F. Emmerling, *Cryst. Eng. Comm*. **19** (2017) 3902-3907.

39. A. Stolle, T. Szuppa, S. E. S. Leonhardt i B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 2317-2329.; b) S. Varma, *Green Chemistry Letters and Reviews* **1** (2007) 37-45.

40. C. Suryanarayana, *Prog. Mater. Sci.* **46** (2001) 1−184.; b) T. Friščić, *J. Mater. Chem*. **20** (2010) 7599-7605.

41. K. Tanaka i F. Toda, *Chem. Rev.* **100** (2000) 1025-1074.

42. a) A. Bruckmann, A. Krebs i C. Bolm, *Green. Chem.* **10** (2008) 1131-1141.; b) J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Buhl i J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2004) 1184-1194.; c) G. Kaupp, *Top. Curr. Chem*. **254** (2005) 95-183.

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

44. D. Tan i T. Friščić, *Eur. J. Org. Chem.* **1** (2018) 18-33.

45. a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, 1999.; b) N. Sewald i H.-D. Jakubke, *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.; c) A. Greenberg, C. M. Breneman i J. F. Liebman, *Eds. The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-Interscience, New York, 2000.

46. M. B. Smith, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Wiley, New York, vol. 9, 2001, 100–116.

47. I. Ugi i F. K. Rosendahl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **666** (1963) 65-73.

48. Y. Tanaka, T. Hasui i M. Suginome, *Org. Lett*. **9** (2007) 4407-4410.

49. G. van der Heiden, J. A. W. Jong, E. Ruijter i R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **18** (2016) 984-987.

50. a) J. M. Humphrey i A. R. Chamberlin, *Chem. Rev*. **97** (1997) 2243-2266.; b) R. E. Gawley, *Org. React.* **35** (1988) 14–24.; c) H. Yamamoto, M. Komeda, A. Ozaki, M. Sumimoto, K. Hori i T. Sugimoto, *International Journal of Organic Chemistry* **5** (2015) 147-152.

51. B. Zong, B. Sun, S. Cheng, X. Mu, K. Yang, J. Zhao, X. Zhang i W. Wu, *Engineering* **3** (2017) 379-384.

52. S. Chandrasekhar i K. Gopalaiah, *Tetrahedron Letters* **44** (2003) 755–756.

53. N. C. Ganguly, P. Mondal, *Synthesis* **21** (2010) 3705-3709.

54. B. R. Kim, H.-G. Lee, S. B. Kang, G. H. Sung, J.-J. Kim i J. K. Park, *Synthesis* **44** (2012) 42-50.

55. K. Sasaki i D. Crich, *Organic Letters* **13** (2011) 2256-2259.

56. V. Declerck, P. Nun, J. Martinez i F. Lamaty, *Angew. Chem. Int. Ed*. **48** (2009) 9318–9321.

57. F. Ravalico, S. L. James i J. S. Vyle, *Green Chem*. **13** (2011) 1778–83.

58. T.-X. Métro, J. Bonnamour, T. Reidon, J. Sarpoulet, J. Martinez i F. Lamaty, *Chem. Commun*. **48** (2012) 11781-11783.

59. V. Štrukil, B. Bartolec, T. Portada, I. Đilović, I. Halasz i D. Margetić, *Chem Commun*. **48** (2012) 12100–12102.

60. C. Duangkamol, S. Jaita, S. Wangngae, W. Phakhodee i M. Pattarawarapan, *RSC Adv*. **5** (2015) 52624-52628,.

61. M. B. Smith i J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, 5th edition, Wiley & Sons, Inc., 2001, 1191-1192.

62. a) A. P. Kozikowski, J. Zhang, F. P. Nan, A. Petukhov, E. Grajkowska, J. T. Wroblewski, T. Yamamoto, T. Bzdega, B. Wroblewska i J. H. Neale, *J. Med. Chem*. **47** (2004) 1729−1738.; b) Y. F. Chen, M. Lopex-Sanchez, D. N. Savoy, D. D. Billadieu, G. S. Dow i A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 3437−3448.; c) K. Capkova, Y. Yoneda, T. J. Dickerson i K. D. Janda,

63. F. Bigi, R. Maggi i G. Sartori, *Green Chemistry* **2** (2000) 140–148.

64. S. Patai, *Cyanates and their Thio Derivatives:Volume 2*, Wiley, New York, 1977, 619.

65. a) J. E. McCusker, K. A. Abboud i L. McElwee-White, *Organometallics* **16** (1997) 3863–3866.; b) N. S. Nudelman, E. S. Lewkowicz i D. G. Pérez, *Synthesis* **10** (1990) 917–920.; c) S. Sonoda, *Pure Appl. Chem.* **65** (1993) 699–706.

66. O. Leogane i H. Lebel, *Synthesis* **11** (2009) 1395-1940.

67. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren i P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.

68. H. Lebel i O. Leogane, *Organic Letters* **8** (2006) 5717-5720.

69. P. Dube, N. F. F. Nathel, M. Vetelino, M. Courier, C. L. Aboussafy, S. Pichette, M. L. Jorgensen i M. Hardink, *Organic Letters* **11** (2009) 5622-5625.

70. K. Thalluri, S. R. Manne, D. Dev i B. Mandal, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 3765–3775.

71. E. V. Vinogradova, B. P. Fors i S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2009), 10880-10885.

72. J. Zhao, Z. Li, S. Yan, S. Xu, M.-A. Wang, B. Fu i Z. Zhang, *Org. Lett.* **18** (2016) 1736-1739.

73. A. N. Swinburne i J. W. Steed, *Cryst. Eng. Comm* **11** (2009) 433–438.

74. V. Štrukil, D. Margetić, M. D Igrc, M. Eckert-Maksić i T. Friščić, *Chem. Commun.* **48** (2012) 9705–9707.

75. D. C. Waddell, I. Thiel, A. Bunger, D. Nkata, A. Maloney, T. Clark, B. Smith i J. Mack, *Green Chem* **13** (2011) 3156–61.

76. L. Konnert, B. Reneaud, R. M. Figueiredo, J.-M. Campagne, F. Lamaty, J. Martinez i E. Colacino, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 10132-10142.

77. L. Konnert, M. Dimassi, L. Gonnet, F. Lamaty, J. Martinez i E. Colacino, *RSC Adv.* **6** (2016) 36978-36986.

78. H. C. Kolb, M. G. Finn i K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed*. **40** (2001) 2004-2021.

79. R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2** (1962) 633–645.

80. R Husigen, G. Szeimies i L. Mobius, *Chem. Ber*. **100** (1967) 494-2507.

81. G. Delaittre, N. K. Guimard i C. Barner-Kowollik, *Acc. Chem. Res.* **48** (2015) 1296-1307.

82. a) *Y.* Bourne, H. C. Kolb, Z. Radić, K. B. Sharpless, P. Taylor i P. Marchot, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (2004) 1449–1454.; b) L. Liang i D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **255** (2011) 2933-2945.

83. a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Folkin i K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed*. **41** (2002) 2596-2599.; b) *R. K.* Smith, S. M. Reed, P. A. Lewis, J. D. Monnell, R. S. Clegg, K. F. Kelly, L. A. Bumm, J. E. Hutchison i P. S. Weiss, *J. Phys. Chem. B* **105** (2001) 1119-1122.

84. a) L. D. Pachón, J. H. Van Maarseveen i G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **347** (2005) 811–815.; b) Q. Wan, J. Chen, G. Chen i S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 8244–8249.

85. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy i M. Yus, *Tetrahedron Lett*. **50** (2009) 2358–2362.

86. M. Meldal i C. W. Tornøe, *Chem. Rev*. **108** (2008) 2952–3015.

87. S. J. Hwang, S. H. Cho i S. Chang, *Pure Appl. Chem*. **80** (2008) 873-879.

88. A. K. Feldman, B. Colasson i V. V. Fokin, *Org. Lett*. **6** (2004) 3897-3899.

89. W. S. Kwok, R. J Fotsing, J. R Fraser, O. V. Rodionov, i V. V. Fokin, *Org. Lett*. **12** (2010) 4217-4219.

90. C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao i Y. Hu, *J. Org. Chem*. **76** (2011) 6832-6836.

91. P. Yin, W.-B Ma, Y. Chen, W.- C. Huang, Y. Deng i L. He, *Org. Lett*. **11** (2009) 5482-5485.

92. R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, A. Wild i U. S. Schubert, *Chem. Commun*. **47** (2011) 4370-7372.

93. N. Mukherjee, S. Ahammed, S. Bhadra i B. C. Ranu, *Green Chem*. **15** (2013) 389-397.

94. L. Rinaldi, K. Martina, F. Baricco, L. Rotolo i G. Cravotto, *Molecules* **20** (2015) 2837-2849.

95. K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140

96. a) I. A. Tumanov, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva i V. V. Boldyrev, *Cryst. Eng. Comm.* **13** (2011) 2213-2216.; b) X. Ma,W. Yuan, S. E. J. Bell i S. L. James, *Chem. Commun.* **50** (2014) 1585-1587.; c) H.-L. Lin, G.-C. Zhang, P.-C. Hsu i S.-Y. Lin, *Microchem. J.* **110** 2013, 15-20.; d) A. A. L. Michalchuk, I. A. Tumanov, V. A. Drebushchak i E. Boldyreva, *Faraday Discuss.* **170** (2014) 311-335.

97. L. Carlier, M. Baron, A. Chamayou i G. Couarraze, *Powder Technol.* **240** (2013) 41−47.

98. M. Juribašić, I. Halasz, D. Babić, D. Cinčić, J. Plavec i M. Ćurić, *Organometallics* **33** (2014) 1227–1234.

99. A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao i N. Rodrguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23** (2006) 2381-2392.

100. A. Pichon i S. L. James, *Cryst. Eng. Comm.* **10** (2008) 1839-1847.

101. V. Štrukil, D. Gracin, O. V. Magdysyuk, R. E. Dinneibier i T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed*. **54** (2015) 8440-8443.

102. M. Weiße, M. Zille, K. Jacob, R. Schmidt i A. Stolle, *Chem, Eur. J*. **21** (2015) 6511-6522.

103.H. Günzler i H.-U. Gremlich, *Uvod u infracrvenu spektroskopiju* 4. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2006.

104. X. Ma, W. Yuan, S. E. J. Bell i S. L. James, *Chem. Commun.* **50** (2014) 1585-1587

105. J.-L- Do i T. Friščić, *ASC Cent. Sci*. **3** (2017) 13-19.

106. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević i I. Halasz, *Chem. Eur. J.* **25** (2017) 13941-13949.

107. I. Halasz, A. Puškarić, S. A. J. Kimber, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R. E. Dinnebier, B. Patel, W. Jones, V. Štrukil i T. Friščić, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **52** (2013) 11538-11541.

108. T. Friščić, I. Halasz, P. J. Beldon, A. M. Belenguer, F. Adams, S. A. J. Kimber, V. Honkimaki i R. E. Dinnebier, *Nature Chemistry* **5** (2013) 66-73.

109. S. Karki, T. Friščić i W. Jones, *Cryst. Eng. Comm.* **11** (2009) 470−481.

110. L. Batzdorf, F. Fischer, M. Wilke, K–J. Wenzel, F. Emmerling, *Angew. Chem., Int. Ed.* **54** (2015) 1799−1802.

111. A. M. Belenguer, T. Friščić, G. M. Day, J. K. M. Sanders, *Chem. Sci*. **2** (2011) 696−700.

112. E. F. V. Scriven i K. Turnbull, *Chem. Rev*. **88** (1988) 297-368.

113. V. Gutmann, *Coord. Chem. Rev*. **18** (1976) 225-255.

114. a) A. V. Budruev i D. Yu. Sinjagina, *Russian Chemical Bulletin* **62** (2013) 1366-1370.;
b) H. Lebel, O. Leogane, K. Huard i S. Lectard, *Pure Appl. Chem*. **78** (2006) 363-375.

115. A. V. Budruev i A. V. Oleinik, *High Energy Chem*. **45** (2011) 521-524.

116. a) D. Sawada, S. Sasayama, H. Takahashi i S. Ikegami, *Tetrahedron Letters* **47** (2006) 7219-7223.; b) K. J. Padiya, S. Gavade, B. Kardile, M. Tiwari, S. Bajare, M. Mane, V. Gaware, S. Varghese, D. Harel i S. Kurhade, *Org. Lett*. **14** (2012) 2814-2817.

117.a) T. Gregorić, M. Sedić, P. Grbčić, A. Tomljenović Paravić, S. Kraljević Pavelić, M. Cetina, R. Vianello i S. Raić-Malić, S. *Eur. J. Med. Chem.* **125** (2017) 1247–1267.; b) T. Gazivoda Kraljević, A. Harej, M. Sedić, S. Kraljević Pavelić, V. Stepanić, D. Drenjančević, J. Talapko i S. Raić-Malić, *Eur. J. Med. Chem.* **124** *(*2016) 794–808.

118. a) V. D. Bock, H. Hiemstra i J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **1** (2006) 51–56..;
b) J. E Hein i V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010**)** 1302–1315.

119. L. Rinaldi, K. Martina, F. Baricco, L. Rotolo i G. Cravotto, *Molecules* **20** (2015) 2837–2849.

9. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Martina Tireli

Datum rođenja: 05.03.1988.

Mjesto i država rođenja: Pula, Hrvatska

Obrazovanje

2009. -2011.	Diplomski studij kemije Primijenjena organska kemija Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb Diplomski rad: „Novi potencijalni biološki aktivni benzimidazo[1,2-*a*]piridini“, Zavod za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu (voditeljica izv. prof. dr.sc. Marijana Hrenjec)
2006—2009.	Preddiplomski studij kemije Primijenjena kemije Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb
2002.2006.	Srednja škola Mate Blažine, Labin
1994.-2002.	Osnovna škola Ive Lola Ribara, Labin

Zaposlenja

10/2012 - danas	znantvena novakinja u Zavodu za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković
5/2012-10/2012	stručna suradnica na projektu „Photochemistry of polycyclic molecules: From mechanistic studies to new drug“ (voditelja dr.sc. Nikole Basarića) u Zavodu za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković

Nastavna aktivnost

2015-2016	više od 200 sati nastavne aktivnosti na Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu (vanjski suradnik)

Nagrade

- Nagrada za najbolje postersko priopćenje na konferenciji "Solid-State Science and Research" dodjeljeno od Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, lipanj 2017.
- Dobitnica nagrade Instituta Ruđer Bošković za najbolji znanstveni rad objavljen tijekom 2015. godine za rad "Mechanochemical reactions studied by *in situ* Raman

spectroscopy: base catalysis in liquid assisted grinding", objavljen u Chemical communications (IF=6,657).

- Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu za rad "Novi derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina kao potencijalne fluorescentne probe za obilježavanje DNA/RNA", u akademskoj godini 2010./2011.
- Nagrada Grada Labina "Roberto i Daniela Giannini" u 2011. godini za najbolji znanstveno istraživački rad.
- Stipendija Rockwool Adriatic d.d. u akademskoj godini 2010./2011

Izvorni znanstveni i pregledni radovi u CC časopisima

1**.** S. Lukin, I. Lončarić, M. Tireli, T. Stolar, M. V. Blanco, P. Lazić, K. Užarević, I. Halasz, *Crystal growth & design* **18** (2018) 1539-154. *Experimental and Theoretical Study of Selectivity in Mechanochemical Cocrystallization of Nicotinamide with Anthranilic and Salicylic Acid"*

2. S. Lukin, T. Stolar M. Tireli, D. Barišić, M. Di Michiel, K. Užarević, I. Halasz, *Croatica chemica acta* **90** (2017) 707-710. *Solid-State Supramolecular Assembly of Salicylic Acid and 2-Pyridone, 3- Hydroxypyridine or 4-Pyridone.*

3. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević, I. Halasz, Ivan, *Chemistry : a European journal*. **23** (2017) 13941-13949. *Tandem in situ monitoring for quantitative assessment of mechanochemical reactions involving structurally unknown phases*"

4. M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M. Juribašić Kulcsar, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić, K. Užarević, *Beilstein journal of organic chemistry* **13** (2017) 2352-2363. *Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of novel N-heterocyclic hybrids based on quinolone and 1, 2, 3-triazole*

5. M. Tireli, K. Starčević, T. Martinović, S. Kraljević Pavelić, G. Karminski- Zamola, M. Hranjec, *Molecular diversity* **21** (2017) 201-210. *Antioxidative and antiproliferative activities of novel pyrido[1, 2-a]benzimidazoles*

6. M. Kralj, L. Uzelac, Y.-H. Wang, P. Wan, M. Tireli, K. Mlinarić-Majerski, I. Piantanida, N. Basarić, *Photochemical & photobiological sciences*. **14** (2015) 1082-1092. *Enhancement of antiproliferative activity by phototautomerization of anthrylphenols*

7. M. Tireli, M. Juribašić Kulcsar, N. Cindro, D. Gracin, N. Biliškov, M. Borovina, M. Ćurić, I. Halasz, K. Užarević, Krunoslav, *Chemical communications*. **51** (2015) 8058-8061. *Mechanochemical reactions studied by in situ Raman spectroscopy : base catalysis in liquid-assisted grinding*"

8. M. Hranjec, E. Horak, M. Tireli, G. Pavlović, G. Karminski-Zamola, *Dyes and pigments.* **95** (2012) 644-656. *Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of novel benzimidazoles and benzimidazo[1, 2-a]quinolines as potential chemosensors for different cations"*

Sažeci u zbornicima skupova

1. N. Bregović, M. Tireli, F. Lešić, K. Užarević, V. Tomišić, *„Aromatic mono- and bis-amide derivatives as anion receptors in solution"*, 25. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera s međunarodnim sudjelovanjem 3. simpozij „Vladimir Prelog", M. Đaković, S.Miljanić, Ana Šantić, R. Vianello (ur.). Zagreb: Hrvatsko Kemijsko Društvo, 2017. 71-71 (predavanje,sažetak,znanstveni).

2. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, I. Halasz, K. Užarević, Krunoslav, *„Quantitative in situ monitoring of mechanochemical polymorph selectivity"*, Book of Abstracts, Solid-State Science and Research 2017, M. Juribašić Kulcsar, I. Halasz (ur.). Zagreb: Institut Ruđer Bošković, 2017. 54-54 (predavanje,domaća recenzija,sažetak,znanstveni).

3. S. Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. Di Michiel, I. Halasz, K. Užarević, *„Solvent-free synthesis of pharmaceutically active compounds"*, The 1st European PhD & Postdoc Symposium, G. Di Mauro, G. Turon, S. Živanović (ur.). Barcelona, 2017. 129-129 (poster,sažetak,znanstveni).

4. S, Lukin, T. Stolar, M. Tireli, M. V. Blanco, D. Babić, T. Friščić, K. Užarević, I. Halasz, Ivan, *„Quantitative in situ monitoring of mechanochemical selectivity in pharmaceutical cocrystal polymorphs*", INCOME2017 - 9th International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying: Program and Abstracts, V. Šepelák (ur.). Košice, 2017 51-51 (predavanje,sažetak,znanstveni).

5. M. Tireli, F. Lešić, N. Bregović, K. Užarević, *„Mechanochemical synthesis of amide-based supramolecular anion receptors“,* Book of Abstracts, D. Namjesnik, K. Pičuljan, N. Bregović, P. Novak (ur.). Zagreb: Department of Chemistry Faculty of Science, University of Zagreb, Croatia, 2017 40-40 (poster,sažetak).

6. M. Tireli, S. Lukin, M. di Michiel, I. Halasz, K. Užarević, *„Mechanistic study of mechanochemical Knoevenagel reaction*“, Book of Abstracts, M. Juribašić Kulcsar, I. Halasz, Ivan (ur.). Zagreb : Ruđer Bošković Institute, 2017 83-83 (poster,sažetak).

7. M. Tireli, S. Lukin, T. Stolar, M. di Michiel, I. Halasz, K. Užarević, *„In situ monitoring and mechanism of the mechanochemical Knoevenagel reaction“*, INCOME2017 Program. Košice, Slovačka, 2017. (poster,sažetak,znanstveni).

Znanstvena suradnja

- 2016-2019 Uspostavno-istraživački projekt „Mehanokemijska reaktivnost pod kontroliranim uvjetima temperature i atmosfere za čistu sintezu funkcionalnih materijala" Hrvatske zaklade za znanost.
- 2015-2017 Bilateralni projekt "Simultaneous synchrotron X-ray powder diffraction and Raman spectroscopy monitoring of mechanochemical reactions *in situ* and in real time"; Njemački partner dr. Franziska Emmerling, BAM Institute, Berlin.
- 2014 "Dizajn, priprava i karakterizacija novih funkcionalnih materijala temeljenih na kinoidnom prstenu", projekt koji financira Hrvatska Akademija Znanosti i Umjetnosti (trajanje godinu dana, vrijednost oko 10000 kn). ▪ 2011-2013 "Amino-beta-laktami-intermedijari u sintezi biološki interesantnih spojeva", projekt koji financira Ministarstvo znanosti i obrazovanja.
- 2012 „Fotokemija policikličkih molekula: od istraživanja mehanizma reakcije do novih lijekova i medicinskih primjena" Hrvatske zaklade za znanost.

Inozemni boravci

- 24.08.2017.-30.08.2017. boravak na European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) u Genoblu, Francuska (suradnja s dr. sc. Marco di Michael u sklopu projekta „Mehanokemijska reaktivnost pod kontroliranim uvjetima temperature i atmosfere za čistu sintezu funkcionalnih materijala")

- 05.04.2017.-11.04.2017. boravak na European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) u Genoblu, Francuska (suradnja s dr. sc. Marco di Michael u sklopu projekta „Mehanokemijska reaktivnost pod kontroliranim uvjetima temperature i atmosfere za čistu sintezu funkcionalnih materijala")
- 05.11.2016.-20.11.2016. boravak na Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) u Berlinu, Njemačka (suradnja s dr. sc. Franziskom Emmerling u sklopu bilateralnog projekta "Istovremena uporaba difrakcije sinhotronskog rentgenskog zračenja i Ramanove spektroskopije u izravnom praćenju mehanokemijskih reakcija")
- 01.09.2016.-06.09.2016. boravak na European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) u Genoblu, Francuska (suradnja s dr. sc. Mariom Valeriom Blanco u sklopu projekta „Mehanokemijska reaktivnost pod kontroliranim uvjetima temperature i atmosfere za čistu sintezu funkcionalnih materijala")

Ostale aktivnosti

- Radionica „Intelektualno vlasništvo i komercijalni pristup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji“, u organizaciji HKD-HDKI, rujan 2017
- Stručni skup „Macrocycles-synthesis, medical chemistry and biological activity Conference at Fidelta, Zagreb, 2014.
- „XV. Međunarodna škola kromatografije“, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2014.
- Članica organizacijskog odbora Otvorenih dana Instituta Ruđer Bošković 2014.-2016.
- ▪Potpredsjednica Vijeća asistenata Instituta Ruđer Bošković od 2016.-danas.
- Predsjednica Vijeća asistenata Zavoda za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković.

Strani jezici

Engleski jezik: aktivno u govoru i pismu.

Talijanski jezik: pasivno u govoru i pismu.