



You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Synteza bloków budulcowych dla farmacji i chemii metodą katalizy heterogenicznej w układzie nano-Pd/Cu

Author: Mateusz Korzec

Citation style: Korzec Mateusz. (2016). Synteza bloków budulcowych dla farmacji i chemii metodą katalizy heterogenicznej w układzie nano-Pd/Cu. Praca doktorska. Katowice: Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIwersytet ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

**Uniwersytet Śląski
Instytut Chemii**

mgr inż. Mateusz Korzec

*Synteza bloków budulcowych dla farmacji
i chemii metodą katalizy heterogenicznej
w układzie nano-Pd/Cu*

Praca doktorska wykonana została w Zakładzie Chemii Organicznej

Promotor: Prof. dr hab. inż. Jarosław Polański

Katowice 2016

Autor otrzymał stypendium w ramach projektu
DoktoRIS – Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska -
współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu
Społecznego.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY





*Praca realizowana w ramach grantu „**ORGANOMET**” Nr PBS2/A5/40/2014*

Projekt: „Innowacyjne materiały i nanomateriały z polskich źródeł renu i metali szlachetnych dla katalizy, farmacji organicznej elektroniki”

Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii

Pragnę podziękować:

*Profesorowi Jarosławowi Polańskiemu, za wszelką pomoc
jaką mi udzielił w czasie dotychczasowej wspól pracy,
a zwłaszcza za cenne uwagi merytoryczne;*

Dr hab. Robertowi Musiołowi za cenne wskazówki i okazaną pomoc;

Koleżankom i Kolegom za stworzenie wspaniałej atmosfery naukowej;

*Wszystkim, których nie wymieniłem, a którzy poprzez najmniejszą
nawet radę lub wskazówkę przyczynili się do wzbogacenia tej pracy;*

Dziękuję Rodzicom i Narzeczonej za wsparcie w każdym momencie;

Niniejszą pracę dedykuję mojej Rodzinie i Narzeczonej.

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH AKRONIMÓW I SKRÓTÓW	8
I. CEL PRACY	10
II. CZĘŚĆ LITERATUROWA	
1. Nanomateriały w katalizie.....	11
1.1. Metody badania nanomateriałów	12
1.2. Kataliza z wykorzystaniem nanopalladu.....	14
1.1.1. Ługowanie.....	15
1.1.2. Dojrzewanie Ostwalda	15
2. Otrzymywanie i charakterystyka nanoukładów bimetalicznych	17
2.1. Otrzymywanie nanometali – metoda zol-żelowa i przeniesienia nanometalu	17
2.2. Synergia bimetalicznych nanoukładów Pd/Cu w katalizie	18
2.2.1. Synergia nanocząstek bimetalicznych.....	19
2.2.2. Synergia nanometali z nośnikiem.....	20
2.2.3. Synergia bimetalicznych nanocząstek na nośniku	21
3. Chemia alkinów.....	22
3.1. Sprzęganie Sonogashiry	22
3.1.1. Koniugacje nanopalladu z miedzią w sprzęganiu Sonogashiry	23
3.2. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza	24
3.2.1. Pd/Cu w reakcji Cadiota-Chodkiewicza.....	25
3.3. 1,3-dipolarna cykloaddycja alkinowo-azydkowa.....	26
3.3.1. Synteza „one pot” 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli przy zastosowaniu układu katalitycznego [Cu].....	30
III. OMÓWIENIE WYNIKÓW	
4. Pd _{NPs} /SiO ₂ jako pierwotny katalizator	32
4.1. Otrzymywanie Pd _{NPs} /SiO ₂	32
4.2. Przenoszenie nanopalladu na nośnik końcowy	34
5. Badania aktywności nanomateriałów	35
5.1. Sprzęganie Sonogashiry	36
5.1.1. Porównanie aktywności różnych połączeń Pd-Cu	38
5.1.2. Reakcje w różnych układach reakcyjnych.....	39
5.1.3. Reakcje w różnych rozpuszczalnikach	41
5.1.4. Reakcje w środowisku wodnym	41
5.2. Mechanizm katalizy wobec Pd _{NPs} /Cu.....	43

5.2.1. Badanie wymywania Pd z powierzchni katalizatora	43
5.2.2. Kataliza homo- i hetero- geniczna układu Pd/Cu	44
5.2.3. Recykling Pd/Cu	45
5.3. Badanie połączeń Pd/Cu w różnych typach reakcji	46
5.3.1. Reakcja Glasera	46
5.3.2. Reakcja "Sila"-Sonogashiry	48
5.3.3. Reakcja Ullmanna vs Buchwalda	50
5.3.4. Reakcje Hecka	52
5.3.5. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza	53
5.3.6. Reakcja cykloaddycji	55
5.4. Aktywność katalizatora	58
5.4.1. Porównanie aktywności partii katalizatorów	59
5.5. System produktów o wysokiej czystości dla farmacji	60
6. Synteza i właściwości pochodnych styrylochinoliny, nowej grupy barwników dla farmacji	64
6.1. Synteza pochodnych styrylochinoliny	64
6.2. Pochodne styrylochinoliny jako nowe fluorofory	66
6.2.1. Właściwości biologiczne	67
6.2.2. Właściwości fizykochemiczne	67
6.2.3. Obrazowanie struktur biologicznych	68
6.2.4. Obliczenia teoretyczne	69
6.2.5. Koncepcja dalszego rozwoju barwników fluorescencyjnych	72
6.3. Pozostałe właściwości pochodnej styrylochinoliny	74
6.3.1. Badania właściwości termicznych	74
6.3.2. Badania właściwości optycznych	77
6.3.3. Badanie morfologii mikroskopem sił atomowych (AFM) warstw	79
6.3.4. Pomiary elektrochemiczne	80
6.3.5. Charakterystyki prądowo-napięciowe	81
7. Badania powierzchni katalizatora	82
7.1. Rentgenowska Spektroskopia Fotoelektronów (XPS)	83
7.2. Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM +EDX)	85
7.3. Transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM)	86
7.4. Dyfraktometria rentgenowska (XRD)	86

IV CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

8. Otrzymywanie nanomateriałów	88
8.1. Otrzymywanie nanometali na krzemionce	88
8.2. Otrzymywanie 5 % Pd _{NPs} /SiO ₂	89
8.3. Metoda transferowa do otrzymywania 1% Pd _{NPs} /nośnik	89
8.4. Modyfikacja w otrzymaniu 5% Pd _{NPs} /Cu.....	90
9. Reakcje Sonogashiry	90
9.1. Badanie nanomateriałów w układzie modelowym.....	90
9.2. Sprzęganie Sonogashiry z 5% Pd _{NPs} /Cu.....	91
9.3. Modyfikacje w syntezie z 5 % Pd _{NPs} /Cu i dodatkiem PdCl ₂	92
10. Mechanizm katalizy wobec nano-Pd/Cu	94
10.1. Badanie wymywania Pd z powierzchni nano-Pd/Cu	94
10.2. Badanie katalizy z filtracją na gorąco wobec nano-Pd/Cu.....	94
10.3. Badanie recyklingu katalizatora	95
11. Badanie połączeń Pd/Cu w różnych typach reakcji	96
11.1. Reakcja Gläsera.....	96
11.2. Reakcja „sila”-Sonogashiry.....	96
11.3. Reakcja Ulmanna vs Buchwalda.....	97
11.4. Reakcja Hecka.....	98
11.5. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza	98
11.6. Reakcja cykloaddycji	99
12. Synteza pochodnych chinoliny.....	100
12.1. Kondensacja bloków budulcowych z chinaldyną	100
12.2. Hydroliza pochodnej styrylohinoliny	101
13. Podsumowanie	102
Dorobek naukowy	112
Curriculum Vitae.....	115
Publikacje	146

WYKAZ STOSOWANYCH AKRONIMÓW I SKRÓTÓW

NPs – w indeksie dolnym np. Pd_{NPs}/Cu określa „nanoparticles”, czyli cząsteczkę o wymiarze w skali od 1 do 100 nm.

5% Pd_{NPs}/nośnik – zapis taki określa masę nanopalladu w stosunku do masy katalizatora (% wag.), np. 5% Pd_{NPs}/Cu określa, że 5 % masy katalizatora stanowi nanopallad, natomiast 95 % masy to miedź elektrolityczna.

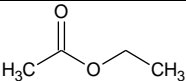
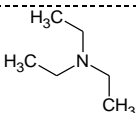
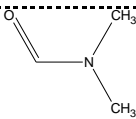
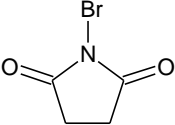
1 % Pd_{NPs}/Cu_{NPs} – zapis określający konglomerat złożony z 1 % wag. nanopalladu oraz 99 % wag. nanomiedzi.

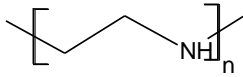
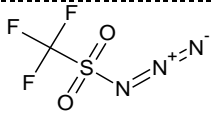
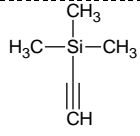
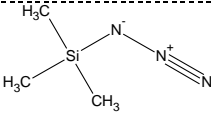
% mol. - procent molowy

% wag. - procent wagowy

1,3-CA – cykloaddycja 1,3-dipolarna

Stosowane w pracy skróty związków chemicznych z podaniem ich polskiej nazwy oraz wzoru strukturalnego.

<i>Stosowany skrót</i>	<i>Nazwa</i>	<i>Struktura</i>
AcOEt	octan etylu	
Et ₃ N	trietyloamina	
DMF	dimetyloformamid	
NBS	1-bromo-2,5-pyrolidynodion	

PEI	polietylenoimina	
TfN ₃	azydek trifluorometanosulfonylu	
TMSA	trimetylosilanoacetylen	
TMSN ₃	azydek trimetylosililu	

I. CEL PRACY

W Zakładzie Chemii Organicznej prowadzone są badania, polegające na syntezie nowych nanomateriałów oraz określaniu ich aktywności katalitycznej w ważnych reakcjach organicznych. Niniejsza rozprawa doktorska swoim zakresem wpisuje się w tą tematykę.

Celem pracy było badanie aktywności nano-Pd (Pd_{NPs}) osadzonego na nośnikach metalicznych oraz SiO_2 w reakcji Sonogashiry. Badania te pozwoliły na wyselekcjonowanie katalizatora $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$ i prowadzenie dalszych eksperymentów. Katalizator wykorzystano do syntezy bloków budulcowych z przeznaczeniem dla farmacji i chemii. W zakres prac wchodziło opracowanie układu (systemu) z zastosowaniem $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$, w którym:

- I. możliwe jest otrzymanie produktów (bloków budulcowych) z wysoką wydajnością;
- II. zanieczyszczenia produktu są mniejsze niż w metodach klasycznych;
- III. produkty nie wymagają skomplikowanych metod oczyszczania;
- IV. można skutecznie zwiększać skalę syntezy.

W dalszej części badań, pokazano wykorzystanie otrzymanych bloków do syntezy nowych pochodnych styrylochinoliny. Związki te, pierwszy raz zostały opisane i zaprezentowane w ramach prowadzonych badań, jako barwniki fluorescencyjne do obrazowania struktur biologicznych.

II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

1. Nanomateriały w katalizie

Termin „nanotechnologia” obejmuje projektowanie, tworzenie oraz użytkowanie materiałów, w których przynajmniej jeden z wymiarów wyróżnionego elementu mieści się w zakresie od 1 do 100 nm [1]. Dotychczasowe osiągnięcia w nanotechnologii znalazły zastosowanie w komunikacji, inżynierii, katalizie, medycynie, żywności, rolnictwie itp. [2-4]. Złożoność nanomateriałów oraz nanotechnologii stwarza nadal poważne problemy w określaniu i pomiarze ich stabilności oraz oddziaływania na środowisko, społeczeństwo oraz ekonomię [3]. Ważną i wciąż rozwijającą się gałęzią w nanotechnologii jest wykorzystanie nanometali jako heterogenicznych katalizatorów reakcji chemicznych. Składają się one z nanocząstek metalu, rozproszonych na powierzchni nośnika. Nanostruktury takie charakteryzuje większe stężenie powierzchniowe metalu w porównaniu do materiałów klasycznych. Oczywiście jest, że ilość miejsc katalitycznych na powierzchni, może w takim układzie wzrastać w stosunku do masy. Co więcej, struktura powierzchni i właściwości elektronowe cząsteczki mogą zmieniać się w taki sposób, aby poprawić sprawność katalizatora [5].

Jedną z ważniejszych zalet katalizy heterogenicznej, jest możliwość łatwego wydzielenia katalizatora po zakończeniu reakcji, zmniejszając tym samym zanieczyszczenie produktu końcowego. Na poniższym rysunku (*Rys. 1*) pokazano produkty reakcji po sączeniu, bez dodatkowego oczyszczania w układach homogenicznym oraz heterogenicznym [6].



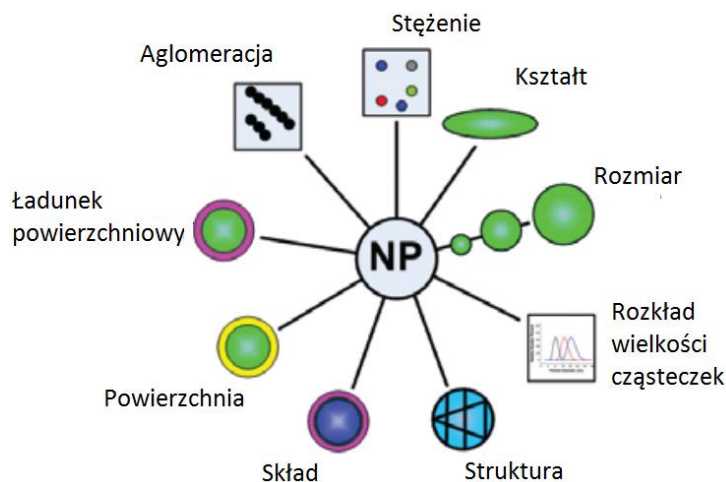
Rys. 1 Zanieczyszczony surowy produkt sprzęgania Suzuki otrzymany w układzie jednorodnym [Pd(OAc)₂] (lewy) i produkt otrzymany przy użyciu katalizatora heterogenicznego PdEnCat30 (prawy) [6].

1.1. Metody badania nanomateriałów

Badanie nanomateriałów polega na wyznaczeniu parametrów układu, takich jak: kształt, rozmiar, rozkład wielkości cząsteczek, struktura, skład, powierzchnia, ładunek powierzchniowy (Rys. 2), przy wykorzystaniu różnych metod badań (Tabela 1) [1]:

- metody mikroskopowe - transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM), skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM), skaningowa transmisyjna mikroskopia elektronowa (STEM), transmisyjna mikroskopia elektronowa wysokiej rozdzielczości (HRTM), dyfrakcja elektronowa wybranego regionu (SEAD), mikroskopia sił atomowych (AFM), skaningowa mikroskopia tunelująca (STM) i inne.
- metody dyfrakcyjne - dyfrakcja rentgenowska (XRD), dyfrakcja rentgenowska niskokątowa (SAXRD), niskokątowe rozproszenie rentgenowskie (SAXS) i inne.
- metody spektroskopowe - subtelna struktura absorpcji promieniowania rentgenowskiego (EXAFS), rentgenowska spektroskopia fotoelektronów (XPS), emisyjna spektroskopia indukcyjnie sprzężonej plazmy atomowej (ICP-AES), spektroskopia Ramana i inne.

Do badań wykorzystać można wiele innych technik, do których należą metody: magnetyczne, separacyjne (chromatografia gazowa-GC), elektryczne, termiczne (analiza termogravimetryczna-TGA), absorpcyjne (absorpcja gazów).



Rys. 2 Kluczowe parametry w badaniu nanomateriałów [7].

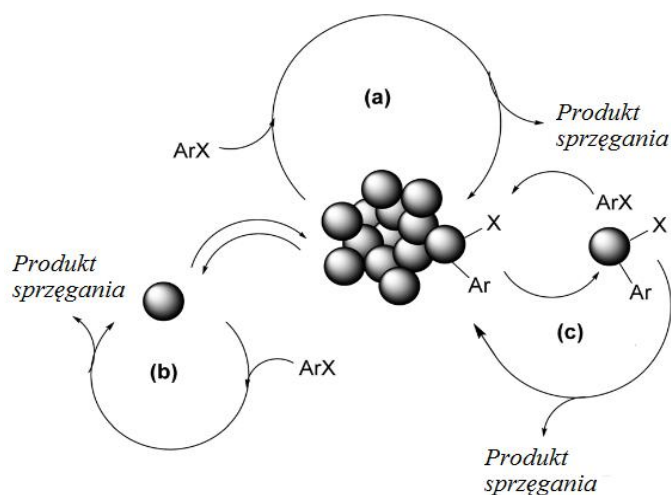
Tabela 1 Metody badania nanomateriałów [7].

Technika	Stężenie	Wielkość cząstek	Rozkład wielkości cząstek	Ladunek powierzchniowy	Powierzchnia	Kształt	Aglomeracja	Struktura	Skład
Plazma sprężona indukcyjnie - spektrometria masowa	X								X
Frakcjonowanie przepływowe + ICP-MS	X	X				X	X		X
Chromatografia ciekłowa sprzężona ze spektrometrią mas	X								X
Spektroskopia - UV / Vis	X	X							X
Spektroskopia fluorescencyjna	X	X					X		X
Mętność		X	X				X		
Skaningowa mikroskopia elektronowa		X	X			X	X	X	
Transmisyjna mikroskopia elektronowa (+EDX)		X	X		X	X	X	X	X
Mikroskopia Sił Atomowych		X	X	X	X	X	X		
Mikroskopia konfokalna		X	X			X	X	X	
Frakcjonowanie pola przepływu		X	X			X	X		
Dynamiczne rozpraszanie światła		X	X			X	X		
Staryczne Rozpraszanie Światła		X	X			X	X		
Czaszczkowa adsorpcja gazu				X	X		X		
Dializa		X							
Elektrofoza oraz elektrofoza kapilarna		X	X						
Ultrafiltracja		X	X	X					
Wirowanie		X	X				X		
Filtrowanie		X	X						
Analiza toru ruchu nanocząstek		X	X				X		
Chromatografia wykluczenia		X	X						
Dyfrakcja elektronów z wybranego obszaru		X	X					X	
Potencjał zeta wyznaczony metodą DLS				X					
Dyfrakcja rentgenowska								X	
Analiza termogravimetryczna		X							X
Mikrowaga kwarcowa		X							X
Skaningowa kalymetria różnicowa		X							X
Dynamiczna analiza mechaniczna									X
Spektroskopia w podczernieni z transformacją Fouriera									X
FT-IR Imaging								X	X
Spektroskopia Ramana								X	X
TGA w połączeniu z chromatografią gazowej sprzężoną ze spektrometrią mas									X
Spektroskopia plazmy wzbudzonej laserowo		X							
Chromatografia hydrodynamiczna		X	X						
Spektroskopia laserowo indukowanego rozpadu		X	X						
Renigenowska Spektroskopia Fotoelektronów				X					X
Spektroskopia star energii elektronów					X				X

X Techniki powszechnie stosowane X Brak szerokiego zastosowania

1.2. Kataliza z wykorzystaniem nanopalladu

Zainteresowanie wykorzystaniem nanopalladu w syntezie organicznej jest duże, dzięki czemu coraz więcej uwagi poświęca się metodom badań mechanizmu działania tych materiałów. Pierwszym z ważnych procesów omawianych przy opisie mechanizmu, jest ługowanie (wmywania) nanopalladu, natomiast drugim jest proces związany ze zmianą struktury katalizatora po reakcji (dojrzewanie Ostwalda) [8]. Dla lepszego zrozumienia problemu powyższych zjawisk, poniżej przedstawiono mechanizm działania nanopalladu, wyróżniając trzy możliwe cykle (Rys. 3) [9]: (a) cykl heterogeniczny odbywający się na powierzchni nanopalladu; (b) cykl z ługowanym powierzchniowo palladem(0), przy którym do utleniającej addycji dochodzi poza powierzchnią nanokatalizatora (*homogeniczny*); oraz (c) do utleniającej addycji dochodzi na powierzchni nanopalladu a następnie ługowania do roztworu w formie kompleksu (*homogeniczny*).



Rys. 3 Proponowany mechanizm działania nanopalladu w reakcjach sprzęgania C-C [9].

Należy zwrócić uwagę na to że, heterogeniczne nanokatalizatory stanowią mogą rezerwuuar „prawdziwego” katalizatora, którym jest ługowany z powierzchni pallad. Ponowne jego osadzenie na katalizatorze, pokazuje że proces ten odbywa się w sposób cykliczny i dynamiczny (Rys. 3 b i c) [9,10]. Kryteria, które pozwalają na ocenę heterogeniczności/homogeniczności zwykle sprowadza się do [6,11]:

- i) oceny zachodzenia reakcji w przesączu po filtracji na gorąco;
- ii) oceny ilości Pd ługowanego do roztworu;
- iii) oceny aktywności katalizatora w kolejnym cyklu reakcji.

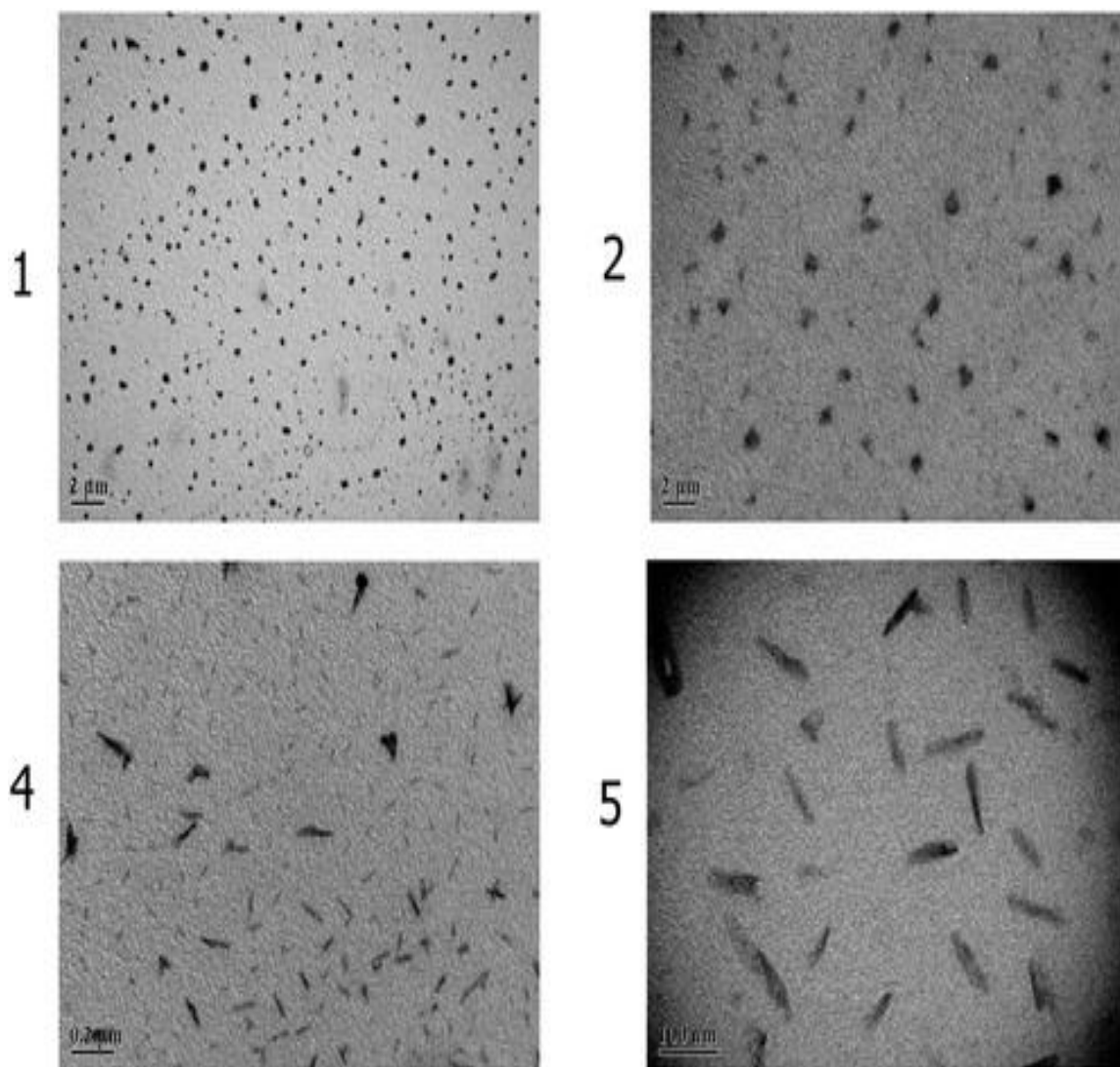
1.2.1. Ługowanie

Zastanawiając się nad mechanizmem działania nanopalladu, należy rozważyć problem związany z procesem wmywania (ługowania) metalu z powierzchni katalizatora [10]. Wiele opracowanych „heterogenicznych” katalizatorów jest rzeczywiście jednorodnych, ponieważ zachowują się jak rezerwa Pd lub "pre-katalizatory" (*Rys. 3 b i c*). Ługowanie palladu jest odpowiedzialne za procesy obserwowane w większości "heterogenicznych katalizatorów Pd". Badając mechanizm ługowania metali wykazano, że proces zachodzi głównie w obecności halogenków arylowych (*Rys. 3 c*) [6]. Podstawowymi problemami związanymi z wmywaniem metalu szlachetnego z powierzchni, jest jego oddzielenie od mieszaniny poreakcyjnej, co wiąże się ze stratą katalizatora oraz zanieczyszczeniem produktu końcowego. Proces ługowania zależy od różnych parametrów takich jak: temperatura, rozpuszczalnik, stosowana zasada, podłoże i inne dodatki [11].

1.2.2. Dojrzewanie Ostwalda

Dojrzewanie Ostwalda związane jest z występowaniem na powierzchni nanopalladu cząsteczek, które są bardziej energetycznie niestabilne niż wewnątrz. Przechodzą one do roztworu (lub na powierzchnię nośnika), zwiększając tym samym liczbę wolnych cząsteczek (proces ługowania - *Rys 3. b*). Gdy układ jest przesycony, wolne cząsteczki stopniowo aglomerują do układów coraz większych. Małe cząstki zmniejszają rozmiary aż znikną, a duże cząstki stają się jeszcze większe [9,12,13]. W związku z tym mniejsze nanoklastry lub nanokryształy będą się rozpuszczać podczas gdy większe będą rosły. Ten proces powoduje zatem wzrost średniej wielkości cząstek, poszerzenie rozkładu wielkości i dyspersji. W rezultacie proces ten może pogorszyć specyficzne cechy oraz parametry techniczne nanoukładu, a nawet spowodować jego degradację [14]. Prowadzenie reakcji w wysokich temperaturach może sprzyjać wzrostowi wielkości nanocząstek (dojrzewaniu Ostwalda), a tym samym obniżyć aktywność katalizatora. Wzrostu wielkości nanopalladu można uniknąć przez wykorzystanie nadmiaru stabilizatorów, takich jak sole tetraalkiloamoniumowe, cieczy jonowych lub poli(glikolu etylenowego) (PEG), które mogą działać jako ligandy otaczające rozproszone nanocząstki, przez co minimalizują tendencję do ich aglomeracji [9].

Przykład takiego zjawiska przedstawiony jest na poniższych zdjęciach TEM (*Rys. 4*), gdzie pokazano nanopallad po każdorazowym wykorzystaniu w reakcji Suzuki w polu mikrofalowym. W tym przypadku opisano dwa procesy dojrzewania Ostwalda. Jeden polega na szybkiej agregacji nanocząstek katalizatora z początkowej (2-5 nm) do większych zespołów (100-200 nm), oraz znacznie wolniejsze rozpuszczanie małych kryształów lub amorficznych nanocząstek i tworzenia większych kryształów w kształcie igieł [15].



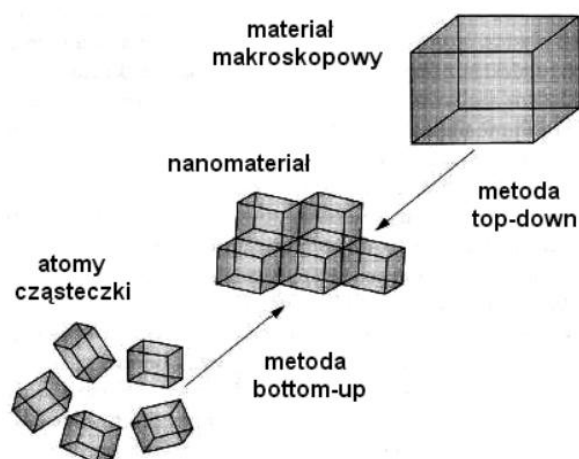
Rys. 4 Proces dojrzewania Ostwalda nanopalladu [15].

2. Otrzymywanie i charakterystyka nanoukładów bimetalicznych

2.1. Otrzymywanie nanometali – metoda zol-żelowa i przeniesienia nanometalu

Metody wytwarzania nanomateriałów dzieli się na dwie grupy (Rys. 5) [16-18]:

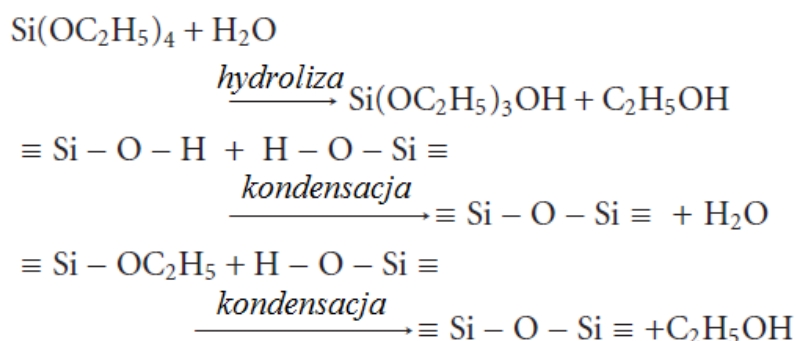
- **Odgórne (top-down)** - polegające na rozdrabnianiu mikrometrycznej struktury do skali nanometrycznej. W przypadku nanometali dominującą rolę wśród metod top-down odgrywają metody dużego odkształcenia plastycznego SPD (severe plastic deformation).
- **Oddolne (bottom-up)** – polegające na budowaniu struktury nanometrycznej z pojedynczych atomów lub cząstek. Należą do nich osadzanie z fazy gazowej lub ciekłej, nanokrystalizacja z fazy amorficznej oraz konsolidacja nanoproszków itp.



Rys. 5 Sposoby otrzymywania nanomateriałów [16,18].

Na uwagę zasługują badania związane z wykorzystaniem żywych organizmów (bakterii, alg, grzybów, roślin itp.) w otrzymywaniu nanometali. Wchodzą one w zakres „zielonych” technik oddolnych, co obok metod fizycznych czy chemicznych budzi duże zainteresowanie wśród naukowców [19-26]. Nanometale opisane w niniejszej pracy, otrzymywane były na drodze syntezy krzemionki metodą zol-żelową w środowisku zasadowym (metoda Stöbera) [27-29], następnie naniesienia prekursora metalu i redukcji termicznej w piecu wodorowym [27,30-32]. Metoda ta jest przykładem otrzymywania nanomateriałów wychodząc od atomów (cząstek) do rozmiaru nanometrycznego (metoda oddolna). Sposób zol-żelowy jest szeroko stosowany do wytwarzania czystej krzemionki i charakteryzuje się zdolnością do regulowania: wielkości cząstek, polidispersji oraz morfologii, przez systematyczne

monitorowanie parametrów reakcji. Proces otrzymywania krzemionki tą metodą, polega na hydrolizie i kondensacji alkoksylanów metali $-\text{Si}(\text{OR})_4$, np. ortokrzemian tetraetylu - $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (TEOS) lub soli nieorganicznych (Na_2SiO_3) w obecności kwasu mineralnego (np. HCl) lub zasady + $\text{TEOS} + \text{H}_2\text{O} + \text{rozpuszczalnik}$ (Rys. 6) i dzieli się na dwa etapy: zarodkowanie i wzrost [29].



Rys. 6 Etapy w zol-żelowym procesie otrzymywania krzemionki [29,33].

Na wielkość i polidispersję wpływ mają następujące parametry: ilość katalizatora (NH_3), stężenie TEOS-u, stosowanie anionów (sole amonowe, Cl^- , Br^-), temperatura. Mniejsze nanocząski krzemionki otrzymuje się poprzez spowalnianie reakcji polikondensacji, jak również poprzez zastosowanie mniejszej ilości NH_3 i/lub dodatku anionów [29]. Po skończonym procesie wzrostu i starzeniu krzemionki zawiesina jest przemywana. W tym momencie nanoszony jest prekursor metalu, a następnie prowadzony jest proces kalcynacji, by w dalszym etapie dokonać redukcji termicznej w piecu wodorowym [27,30-32]. Tak przygotowane nanometale na krzemionce wykorzystywano jako półprodukty do otrzymywania Pd na nośnikach. Proces polegał na trawieniu krzemionki i przeniesieniu nanometalu na nośnik końcowy [34].

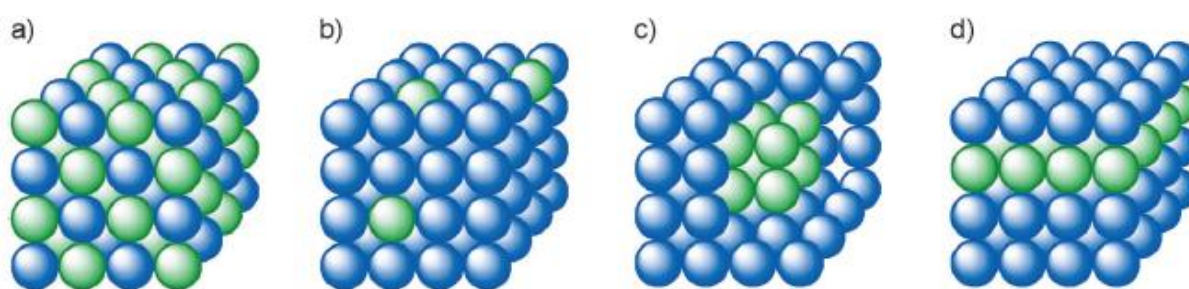
2.2. Synergia bimetalicznych nanoukładów Pd/Cu w katalizie

Synergia bimetalicznych nanoukładów przejawia się zwiększoną aktywnością materiału, co jest ciekawe i pozostaje tematem prowadzonych badań [35]. W niniejszym podrozdziale opisane zostaną trzy istotne przypadki związane z efektem synergicznym

w aktywności katalitycznej nanomateriałów. Pierwszy dotyczy synergii wpływającej z samych nanometali (w tym przede wszystkim bimetalicznych połączeń) [35], drugi związany z oddziaływaniem nanometalu z nośnikiem [36,37] oraz trzeci związany z oddziaływaniem bimetalicznych nanocząstek z nośnikiem [38].

2.2.1. Synergia nanocząstek bimetalicznych

W przypadku nanocząstek bimetalicznych opisano cztery możliwe sposoby połączeń metali (Rys. 7). Ciekawe efekty synergii katalitycznej wykazują układy typu stopowego oraz core-shell [39].

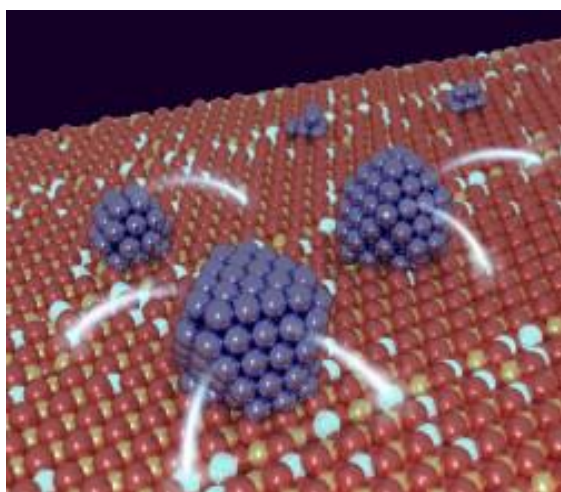


Rys. 7 Schematyczny widok bimetalicznego połączenia NPs [35]: a) stechiometryczny stop niebieskiego z zielonym, b) niebieski z domieszką zielonego, c) układ core-shell: rdzeń (zielony)-powłoka (niebieska) d) przy powierzchni stopu (przekrój).

Przykładami wykorzystania stopowych połączeń Pd/Cu bimetalicznych nanocząstek, obejmują: elektrochemiczne utlenianie metanolu [39], epoksydacje styrenu i utlenianiu etanolu [40]. Badania w zakresie nanostopów Pd/Cu pokazują, że na aktywność katalityczną wpływ ma stosunek metali. Na przykład podczas redukcji tlenu, korzystny okazał się stosunek Pd:Cu 1:1 [41]. W szerokim zakresie prowadzone są badania nad wykorzystaniem połączeń Pd-Cu do ogniw paliwowych w elektrolicie polimerowym. Układy takie zastąpić mogą drogie katalizatory platynowe. W badaniach z tego zakresu przedstawiono takie same lub wyższe aktywności bimetalicznych nanocząstek metalu szlachetnego (Pd) z metalem nieszlachetnym (Cu) w odpowiednich stosunkach, w porównaniu do platynowych katalizatorów, w reakcji redukcji tlenu (ORR) [41-43]. W poszukiwaniu ogniwa paliwowego wykorzystano również struktury core-shell, w których na bimetaliczny Pd-Cu stanowiący rdzeń, naniesiona została powłoka platynowa [44-45].

2.2.2. Synergia nanometali z nośnikiem

Synergia połączeń bimetalicznych jest ważnym punktem rozważań, związanych z aktywnością katalizatora. Niemniej jednak nie można mówić o synergii, ograniczając się tylko do tego przypadku, ponieważ wzrost aktywności materiału związana może być również z oddziaływaniem nanometalu z nośnikiem (Rys. 8). Takie stwierdzenie ma swoje uzasadnienie, zwłaszcza w badaniach wpływu różnych nośników na aktywność katalityczną [45,46]. Jednymi z ważniejszych nośników dla katalizatorów heterogenicznych są tlenki [47], z których najczęściej wykorzystywanymi są: TiO_2 [48,49], CeO_2 [50,51], MgO [52], SiO_2 [53], $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ [54] itp. Należy zwrócić uwagę na powiązanie synergii ze sposobem otrzymywania zarówno nośników jak i nanomateriałów, co może być związane np. z różną morfologią nośnika [55,56]. Poza tlenkami, jako nośniki zastosowano również węgiel i jego odmiany [57,58], z których dużym uznaniem cieszy się grafen [59-63]. Przykładami katalitycznych zastosowań nanometali na nośnikach są: Ru/TiO_2 w otrzymywaniu dioli [64], Fe_2O_3 /glinokrzemian w reakcji utleniania alkoholu benzyłowego [65], Pt/ZnO w uwodornianiu 3-nitrostyrenu [66].

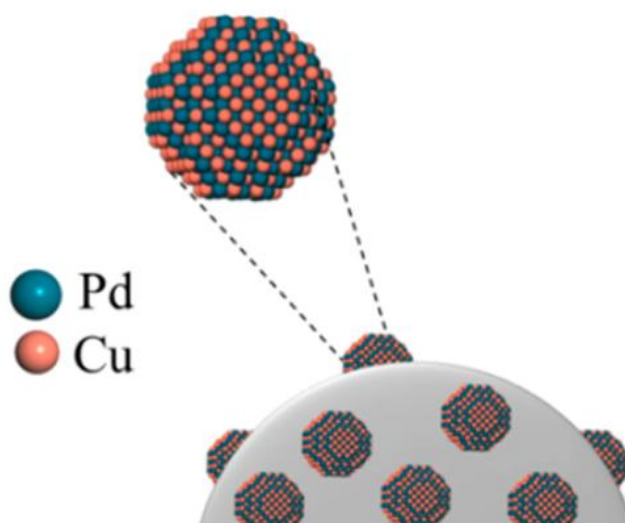


Rys. 8 Oddziaływanie pomiędzy nanocząstką a podłożem.

Nanoporowata miedź (również z domieszką Mn) [67], jak również inne postacie $\text{Cu}(0)$ (drut, wiórki, proszek, nanocząstki) [68], wykorzystane zostały jako katalizatory w chemii klikania (click chemistry) do otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli. Zgodnie z najlepszą wiedzą na temat opisanych nanoukładów, brak jest doniesień wykorzystania proszku miedzi elektrolitycznej jako nośnika nanometalu.

2.2.3. Synergia bimetalicznych nanocząstek na nośniku

Ciekawy nadal pozostaje efekt synergiczny w układach złożonych z bimetalicznego nanokładku na nośniku np.: zastosowanie PdAu/grafen do reakcji redukcji i utleniania w zależności od stosunku metali [69], PdAu/TiO₂ w utlenianiu 1-fenyletanolu [70]. Należy zauważyć, że w takich układach nie zawsze łatwo można stwierdzić, czy nośnik wpływa na zwiększenie aktywności albo czy efekt ten jest związany tylko z bimetalicznym nanoukładem. Mimo to, wzrost liczby prac związanych z bimetalicznymi nanoukładami na nośnikach, pokazuje kierunek prowadzonych badań w zakresie nowych nanomateriałów w katalizie [71].

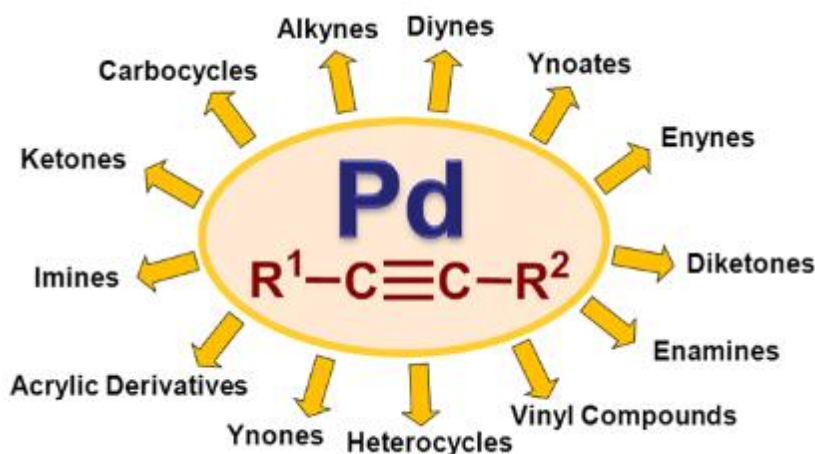


Rys. 9 Bimetaliczny nanostop Pd/Cu na węglu [38].

Widoczne jest zainteresowanie połączeniami stopowymi Pd-Cu, czego przykładami są: Pd-Cu/grafen stosowany do utleniania glukozy [72], Pd-Cu/TiO₂ do redukcji azotanów w wodzie pitnej [73] lub jako foto-katalizatory w ochronie środowiska [74], Pd-Cu/MMT w sprzęganiu Sonogashiry [75-76], PdCu/C w redukcji tlenu [38]. Prowadzono również badania nad stopniem utleniania miedzi w połączeniach bimetalicznych w szczególności z palladem na nośniku Al₂O₃, przy redukcji azotanów w roztworach wodnych [77-78]. W literaturze opisano również Pd-Cu/CeO₂ jako katalizator do reakcji „water-gas-shift”, gdzie CO w reakcji z parą wodną jest przekształcany do CO₂ i H₂ [79].

3. Chemia alkinów

Wiązanie C(sp)-C(sp), stanowi ważny element struktur węglowych w chemii organicznej. Znaczenie pochodnych alkinowych związane jest nie tylko z występowaniem wiązania C(sp)-C(sp) w związkach wykazujących aktywność biologiczną i/lub dobre właściwości mechaniczne, fizykochemiczne itp., ale również pełniących rolę bloków budulcowych do syntezy szerokiego wachlarza ważnych produktów (Rys. 10) [80].



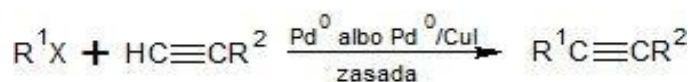
Rys. 10 Znaczenie alkinów i palladu w chemii [80].

Poza katalizatorami Pd, na uwagę zasługują również reakcje alkinów wobec miedzi. Jak podaje literatura, miedź może pełnić rolę „promotora” alkinów terminalnych. Proces polega na tworzeniu się produktu pośredniego w postaci kompleksu miedzi a alkinem. Obecność miedzi jest czynnikiem decydującym o możliwości przebiegu selektywnej cykloaddycji alkinowo-azydkowej [68,81], sprzęgania Glasera [82] czy sprzęgania Sonogashiry [83].

3.1. Sprzęganie Sonogashiry

Badania przeprowadzone w 1963 r. przez Stephensa i Castro obejmowały sprzęganie pochodnych acetylenków miedzi(I) z jodoarenami w obecności gazu obojętnego i pirydyny w temperaturze wrzenia [84-86]. Nieco później (w 1975 r.) ukazały się prace poświęcone sprzęganiu pochodnych alkilowych z halogenowymi. W swojej pracy Dieck i Heck pokazali

sprzęganie alkinów terminalnych z jodkami lub bromkami: aryłowymi, heterocyklicznymi lub winylowymi. Reakcję prowadzono w temperaturze 100 °C w obecności aminy i katalizatora palladowego [85-88]. Cassar z kolei opisał możliwość sprzęgania pochodnych alkilowych z halogenkami aryłowymi w obecności niklu lub kompleksu palladowego z ligandami triarylofosfoniowymi (PPh₃) przy obecności zasady (metanolanu sodu) w temperaturze 100 °C [85-87,89]. Prace Hecka i Cassara pokazują możliwość przeprowadzenia reakcji bez użycia soli miedzi, przy zastosowaniu wysokich temperatur [90]. Natomiast Sonogashira, Tohd i Hagihara prowadzili sprzęganie w obecności katalizatora palladowego wraz z solami miedzi(I) jako ko-katalizatora w atmosferze gazu obojętnego w temperaturze pokojowej [86-87,90-91]. Porównując doniesienia w przytoczonych pracach, należy zauważyć że, wyeliminowanie miedzi z układu opisanego przez Sonogashire, byłoby tożsame z reakcją opisaną przez Hecka oraz Cassara. Niemniej jednak wszelkie badania określające sprzęganie pomiędzy alkinami terminalnymi a halogenopochodnymi z pominięciem miedzi określane są jako reakcja Sonogashiry wolna od miedzi - „copper-free” [87,90,92-96]. Reakcje pomiędzy alkinami terminalnymi (sp) a halogenkami aryłowymi lub pochodnymi kwasu triflatowego (sp²) prowadzone przy wykorzystaniu katalizatorów palladowych z użyciem (lub bez) soli miedzi(I), określa się jako reakcję Sonogashiry (*Rys. 11.*) [87,90,96].



R¹ = aryl, heteroaryl, winyl

R² = aryl, heteroaryl, alken, alkin, SiR₃

X = I, Br, Cl, OTf

Rys. 11 Krzyżowe sprzęganie Sonogashiry [90].

3.1.1. Koniugacje nanopalladu z miedzią w sprzęganiu Sonogashiry

W reakcji Sonogashiry jako katalizator wykorzystuje się głównie kompleksy Pd z ligandem fosfinowym, np. Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(dppe)Cl₂, Pd(dppp)Cl₂, Pd(dppf)Cl₂, w obecności katalitycznej ilości soli Cu (I) jako ko-katalizatora i aminą w warunkach homogenicznych. Pd(PPh₃)₄ i Pd(PPh₃)₂Cl₂ są najczęściej stosowanymi źródłami palladu, ze względu na ich trwałość i rozpuszczalność [9]. Dodanie miedzi korzystnie wpływa na zwiększenie reaktywności układu, niemniej jednak może przyczynić

się również do występowania reakcji pobocznej tzw. sprzęgania Glasera, obniżającej selektywność reakcji. Istnieje zatem konieczność stosowania warunków beztlenowych w celu zminimalizowania niepożądanych produktów homosprzęgania alkinów terminalnych [96]. Ponadto reakcja Sonogashiry wymaga stosowania drogich kompleksów palladowo-fosfinowych w dużych ilościach, co ma również wpływ na zanieczyszczenie produktów palladem. Jest to istotny problem w reakcjach prowadzonych na dużą skalę, ponieważ pozostałości metali przejściowych są często trudne do usunięcia z produktu końcowego. Unieruchomienie palladu na polimerach, nanowłóknach węgla, montmorylonicie, krzemionce, zeolicie, tlenku metalu itp., stanowi interesujący obszar badań związany głównie z możliwością łatwego oddzielenia produktu (niskie zanieczyszczenie), odzysku i recyklingu katalizatora [9].

Nanokatalizatory palladowe Pd (Pd-NCS) są obecnie jednymi z najbardziej obiecujących katalitycznych układów "nowej generacji" w reakcji krzyżowego sprzęgania. W odniesieniu do właściwości katalitycznych, nanostruktury są zazwyczaj bardziej aktywne a ich działanie jest powtarzalne często z wysoką selektywnością. Ponadto, nanokatalizatory są bardzo interesujące ze względu na możliwość odzyskania katalizatora i ponownego jego użycia [9]. Jednym z opisanych katalizatorów do reakcji Sonogashiry, jest nanopallad na polimerze MCM-41. W reakcji konieczny jest dodatek Cu(I) oraz PPh₃ [9,97]. Dalsze badania wykazały, że nanopallad na polipirole (Pd-ppy) w połączeniu z solami Cu(I) wykazuje aktywność w reakcji Sonogashiry w układzie jodobenzen i fenyloacetylen [9,98]. Bimetaliczne połączenia Pd-Cu również znalazły zastosowanie w sprzęganiu Sonogashiry. Przykładem takiego katalizatora jest Pd-Cu na montmorylonicie (MMT). Katalizator ten był jednym z pierwszych wykorzystanych połączeń Pd-Cu (w stosunku 1:1 w formie stopu) w sprzęganiu Sonogashiry. Badania morfologii ujawniły krystaliczne nanobimetaliczne (10-11 nm) cząstki rozproszone na warstwie MMT. Ponadto badania aktywności tego katalizatora wykazały, że wykazuje on silne działanie jedynie w formie nanostopu [75-76].

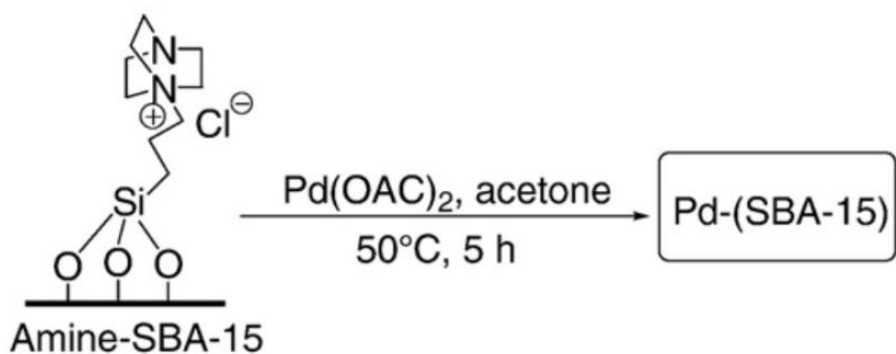
3.2. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza

Reakcja Cadiota-Chodkiewicza polega na krzyżowym sprzęganiu halogenoalkinów z alkinami terminalnymi katalizowanej miedzią w obecności zasady. Metodą tą można otrzymywać zarówno symetryczne jak również niesymetryczne produkty, niemniej jednak zwraca się uwagę na modyfikację metod w kierunku otrzymywania niesymetrycznych

1,3-diyńów. Zaletami tej reakcji są: stosunkowo wysoka wydajność, tanie katalizatory, szeroki zakres reaktywnych substratów oraz łagodne warunki. Wadami z kolei są: niska selektywność związana z homosprzęganiem zastosowanych substratów [99]. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza oraz jej modyfikacje wykorzystuje się w syntezie produktów naturalnych, polimerów syntetycznych i naturalnych stosowanych jako materiały optyczne jak również w elektronice [100].

3.2.1. Pd/Cu w reakcji Cadiota-Chodkiewicza

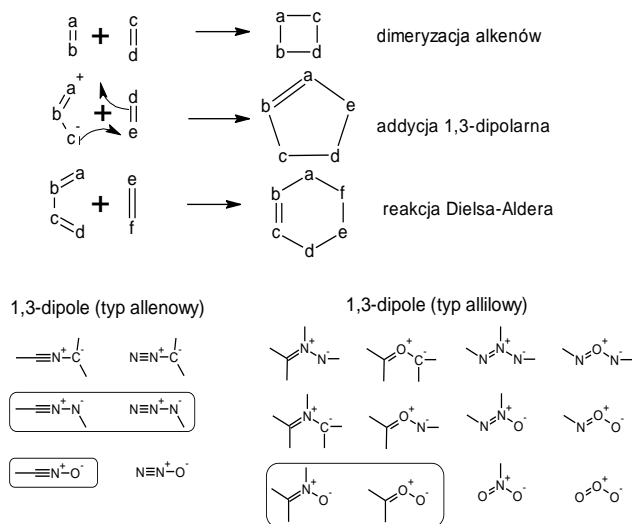
W 1955 roku po raz pierwszy opisana została przez Cadiota i Chodkiewicza reakcja halogenolakinów z alkinami terminalnymi przy wykorzystaniu soli miedzi(I) [101]. Wykorzystując w reakcji różne sole miedzi zaobserwowano, że jej rodzaj wpływa na wydajność sprzęgania. Stwierdzono, że najlepiej sprawdza się CuI słabiej CuBr, a najslabiej CuCl [102]. Ze względu na znaczenie niesymetrycznych 1,3-diyńów, wprowadzano modyfikacje w metodach syntezy tej grupy związków, określając warunki skutecznej reakcji. Różne czynniki, takie jak rodzaj zasady i alkinu, rozpuszczalnika, czas reakcji i temperatury wpływa na wydajność reakcji krzyżowego sprzęgania [101]. Skuteczność i zakres reakcji sprzęgania uległo znacznej poprawie przy użyciu katalizatora palladowego, wraz z solą Cu(I). Pierwszym opisanym ko-katalizatorem palladowym był $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Wykorzystując katalizator miedziowy z dodatkiem palladowego, uzyskano większą wydajność w porównaniu do klasycznego układu katalitycznego (samej miedzi) [103]. Kolejnym przykładem może być $\text{Pd}(\text{dba})_2$, który stosowano w połączeniu z ligandem fosfinowym. Ligand ten prawdopodobnie przyspieszał zachodzenie redukcyjnej eliminacji, prowadząc w ten sposób do zwiększenia wydajności i selektywności reakcji [104]. Jednym z ciekawszych doniesień było zastosowanie nanopalladu naniesionego na modyfikowaną grupami aminowymi krzemionkę SBA-15 (Rys. 12). Użycie katalizatora Pd-(SBA-15) wywiera bardzo dobry wpływ na reakcję sprzęgania poprawiając zdecydowanie wydajności, konwersję i chemoselektywność, a sam katalizator po przeprowadzeniu reakcji nadaje się do ponownego zastosowania [105].



Rys. 12 schemat nanoszenia palladu na modyfikowaną krzemionkę amino-SBA-15 [105].

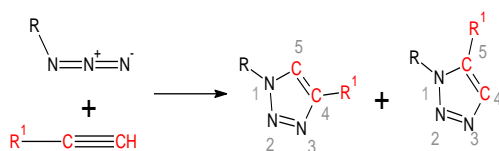
3.3. 1,3-dipolarna cykloaddycja alkinowo-azydkowa

Reakcje cykloaddycji otwierają w syntezie organicznej nowe możliwości. Przykładem dobrze poznanych reakcji cykloaddycji jest reakcja Dielsa-Aldera, opisana już w roku 1928 i z powodzeniem wykorzystywana do otrzymywania m.in. sześcioczłonowych układów pierścieniowych [106,107]. Szczególnie interesującym przypadkiem cykloaddycji jest 1,3-dipolarna reakcja (1,3-CA) zachodząca pomiędzy układem 4 elektronów na trzech równoległych orbitalach typu π (1,3-dipol) a bogatymi w elektrony dipolarofilami (alken, alkin itp.). Pierwotnie reakcję tą opisał Rolf Huisgen. W zależności od doboru dipoli (Rys.13), otrzymywać można szereg (hetero)cyklicznych układów o zróżnicowanej strukturze [106,108].



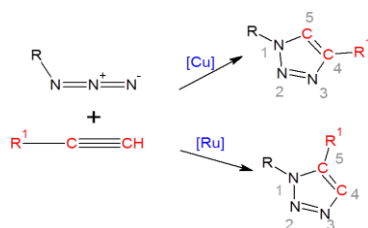
Rys. 13 Reakcje cykloaddycji i przykłady 1,3-dpoli (106).

Jednym z ważniejszych przykładów tej cykloaddycji jest reakcja pomiędzy azydkami organicznymi a alkinami, która zachodzi bez użycia katalizatorów przy zastosowaniu podwyższonych temperatur sprzyjając otrzymaniu mieszaniny 1,4- oraz 1,5-regioizomerów (*Rys. 14*) [109,110]. Pierwsze prace Huisgena przedstawiające mechanizm i możliwości wykorzystania cykloaddycji 1,3-dipolarnej zainspirowały do prowadzenia intensywnych badań [106,108,111].



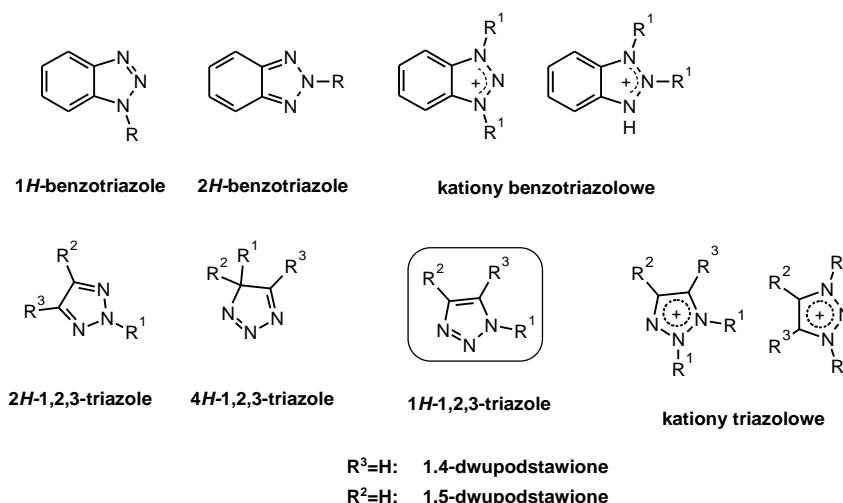
Rys. 14 Cykloaddycja 1,3-dipolarna pomiędzy azydkiem organicznym a alkinem terminalnym [110].

W 2001 r. Sharpless zaproponował szereg rygorystycznych kryteriów określających wysokowydajną i efektywną syntezę nazwaną „Click Chemistry”. W myśl jego założeń reakcja musi być stereospecyficzna, obejmować szeroki zakres użyteczności, wykorzystywać jednostki modułowe, dawać wysokie wydajności, generować tylko łatwe do usunięcia produkty uboczne. Oczyszczanie produktu powinno być możliwe tylko przy zastosowaniu prostych metod tj. destylacji lub krystalizacji. Proces powinien przebiegać w łagodnych warunkach reakcji w obecności tlenu i wody [112]. Typowym już przykładem takich reakcji jest addycja alkinów do organicznych azydków, opracowana niezależnie przez dwa zespoły (Meldal i inni [68,113,114] oraz Sharpless i inni [68,114-116]) w latach 2001 – 2002. W syntezie tej wykorzystuje się sole miedzi, zwłaszcza Cu(I) (CuAAC) jako katalizator regioselektywny. Tak zdefiniowaną CuAAC Sharpless przedstawił jako reakcję spełniającą założenia chemii klikania [117]. Dalsze badania wykazały możliwość otrzymania jednego z dwóch regioizomerów tj. 1,4- lub 1,5-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli w obecności katalizatora rutenowego (RuAAC) [115,118,119]. Reakcje CuAAC oraz RuAAC (*Rys. 15*) okazały się być kluczowym sposobem otrzymywania ważnych dla współczesnej chemii oraz farmacji 1,2,3-triazoli [115,120,121].



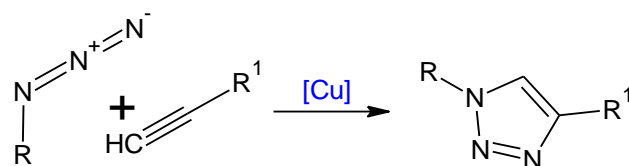
Rys. 15 Cykloaddycja azydkowo-alkinowa przy wykorzystaniu katalizatorów Cu lub Ru [115].

Na rysunku 16 przedstawiono podział 1,2,3-triazole na trzy wyróżniające się grupy: monocykliczne 1,2,3-triazole, benzotriazole oraz ich odpowiednie sole. Opracowanie odpowiednich syntez 1,2,3-triazoli jest ważne ze względu na szerokie zastosowanie tych związków głównie w chemii medycznej [120,121]. Należy podkreślić że synteza 1,2,3-triazoli bez użycia katalizatorów została pierwotnie przeprowadzona w 1893 r. przez Michaela, reakcją azydku fenylu z acetylenodikarboksylanem dietylowym. Reakcja ta została sklasyfikowana przez Huisgena jako 1,3-dipolarna cykloaddycja pomiędzy alkinami a azydkami. Brak katalizatora wymagał jednak ostrych warunków jak podwyższona temperatura i długi czas reakcji co sprzyja powstawaniu mieszaniny izomerów.



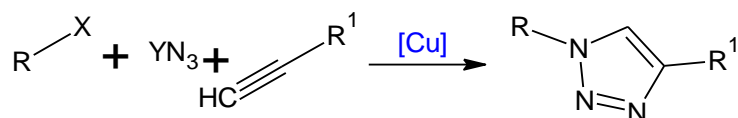
Rys. 16 Klasyfikacja 1,2,3-triazoli.

Dopiero w 2001 r. wprowadzenie do układu katalitycznych ilości Cu lub Ru pozwoliło na otrzymanie z wysoką wydajnością w łagodnych warunkach czystych izomerów (1,4- lub 1,5-podstawionych). W dalszych modyfikacjach opracowano wiele różnych układów katalizujących reakcje między azydkami organicznymi i alkinami (Rys. 17) [68,115,120]. Wykorzystywanie azydków organicznych w syntezach jest kłopotliwe, ponieważ są one mało stabilne oraz mogą rozkładać się w sposób wybuchowy co stanowi znaczącą wadę reakcji tego typu [123].



Rys. 17 Synteza 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli w obecności katalizatora miedziowego.

Kolejnym ważnym krokiem w otrzymywaniu 1,2,3-triazoli było opracowanie metodologii „one pot” opierającej się na prowadzeniu kilkietapowej reakcji w jednym naczyniu (układzie) z reagentami przejściowymi tworzonymi niejako *in situ*. Proces tego rodzaju generuje znaczne oszczędności związane z wykorzystaniem rozpuszczalnika i utylizacji odpadów, a także czasu potrzebnego do wykonania reakcji jak również przy oczyszczaniu produktów. Pierwsze prace poświęcone metodzie „one pot” w syntezie 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli, przedstawiały wykorzystanie pochodnych arylowych, odpowiedniego azydku nieorganicznego oraz alkinu terminalnego przy zastosowaniu odpowiedniego układu katalitycznego złożonego z miedzi (Rys. 18).



Gdzie: *X* - I, Br, Cl, NH₂, epoksyd; *Y*-Na, Tf, TMS; *R* i *R*₁-alkil, aryl, heteroaryle

Rys. 18 Regioselektywna synteza „one pot” przy wykorzystaniu katalizatorów miedziowych.

Przykładem innych układów katalitycznych wykorzystywanych do otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli jest kompleks srebra. Badania prowadzono w temperaturze pokojowej przy wykorzystaniu 10 % mol. kwasu benzoowego oraz 20 % mol. kwasu kaprylowego. Produkt otrzymywano po 48 godzinach z wydajnością do 52 %. Zwiększenie ilości katalizatora do 20 % mol. oraz azydku w środowisku reakcji spowodowało wzrost wydajności do 90-99 % [124].

3.3.1. Synteza „one pot” 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli przy zastosowaniu układu katalitycznego [Cu]

Przebadano szereg układów katalitycznych do syntezy „one pot” w otrzymywaniu 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli w których miedź stanowi podstawę. Synteza „one pot” polega na prowadzeniu w jednym naczyniu kilkietapowej reakcji, co pozwala na znaczne skrócenie czasu oraz kosztów związanych z syntezą w porównaniu do standardowego sposobu (reakcji azydku organicznego z alkinem terminalnym). Jednym z pierwszych opisanych układów syntezy „one pot” jest: CuSO_4 (5-10 % mol.), askorbinian sodu (10- 20 % mol.), Na_2CO_3 w DMSO/ H_2O (9:1) w temperaturze 60 °C, reakcję prowadzi się przez noc [125]. Kolejnym opisanym układem jest Cu(0) z dodatkiem CuSO_4 w t-BuOH przy wykorzystaniu pola mikrofalowego. Reakcje przeprowadzane są w krótkim czasie (10-15 minut). Do reakcji jako źródło miedzi używa się dużej ilości opiłków miedzi wynoszący 50 mg oraz 200 μl 1M roztworu CuSO_4 na 1 mmol substratu. Reakcja wymaga stosowania temperatury 125 °C [126]. W literaturze opisane zostało również wykorzystanie układu złożonego z homogenicznych katalizatorów: palladowych oraz miedziowych. Reakcje cechuje wysoka regioselektywność do: 1,4 – podstawionej lub 2,4-podstawionej pochodnej allilo-1,2,3-triazolu. W tych układach jako substraty wykorzystywano TMSN₃, terminalne alkiny oraz węglan allilo-metylowy [127]. Syntezy „one pot” wykonane były również przy zastosowaniu w pierwszym etapie amin oraz TfN₃, CuSO_4 (2 % mol.) a następnie w drugim etapie dodaniu askorbinianu sodu (10 % mol.). Reakcję prowadzi się w 80 °C w polu mikrofalowym [128]. W literaturze do syntezy „one pot” opisano również Cu(I) na modyfikowanej krzemionce. Reakcje w tym układzie wymagały długiego czasu (24 h) w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (etanolu) przy użyciu 5 mol% Cu(I) [129]. Kolejnymi przykładami układów dla syntezy „one pot” są materiały złożone z nanomiedzi umieszczonej na różnych nośnikach. Przebadano szereg układów złożonych z nanomiedzi naniesionej na nośnik takich jak: SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , MgO, ZnO_2 , Al, MCM-10, grafit, węgiel aktywny itp. Najlepsze właściwości katalityczne wykazała nanomiedź na węglu aktywnym w reakcji prowadzonej w wodzie przy zastosowaniu 0,5 % mol. katalizatora w czasie od 3 do 10 h w temperaturze 70-100 °C [130]. Nanomiedź na węglu aktywnym wykorzystana została również jako katalizator w układzie złożonym z epoksydu, azydku sodu oraz alkinu terminalnego [131]. Kolejnym katalizatorem jest nanomiedź na PEI naniesioną na krzemionkę. W pierwszym etapie bromek benzylu miesza się z azydkiem sodu w DMSO przez 10-15 min. Następnie dodaje się katalizator oraz odpowiedni alkin terminalny. Jak

pokazano katalizator ten katalizuje także reakcję Glasera, polegającej na homosprężaniu alkinów terminalnych [132]. Przykładem kolejnym jest opisany w literaturze Cu/MagSilica. Nośnikiem jest komercyjnie dostępna krzemionka pokryta warstwą tlenków żelaza (MagSilica®). Produkty reakcji otrzymano w środowisku wodnym przy wykorzystaniu azydku sodu, bromopochodnej oraz pochodnej alkinowej. W reakcji stosowano dużą ilość katalizatora wynoszącą 40 mg na 1 mmol substratu, w środowisku wodnym w temperaturze 70 -100 °C w czasie od 1 do 9 h [133]. Układ złożony z pochodnej aryłowej i azydku sodu w obecności jodku miedzi i D-glukozyaminie przy zastosowaniu KOH w środowisku DMF i H₂O, stanowi pierwszy etap w kolejnym przykładzie syntezy „one pot”. Przejściowo w układzie tym tworzy się azydek do którego dodaje się fenyloacetylen, etanolu oraz askorbinianu sodu [134]. Do syntezy one pot w otrzymywaniu izomeru 1,4 wykorzystano również Cu₂O na SiO₂ w środowisku wodnym [135].

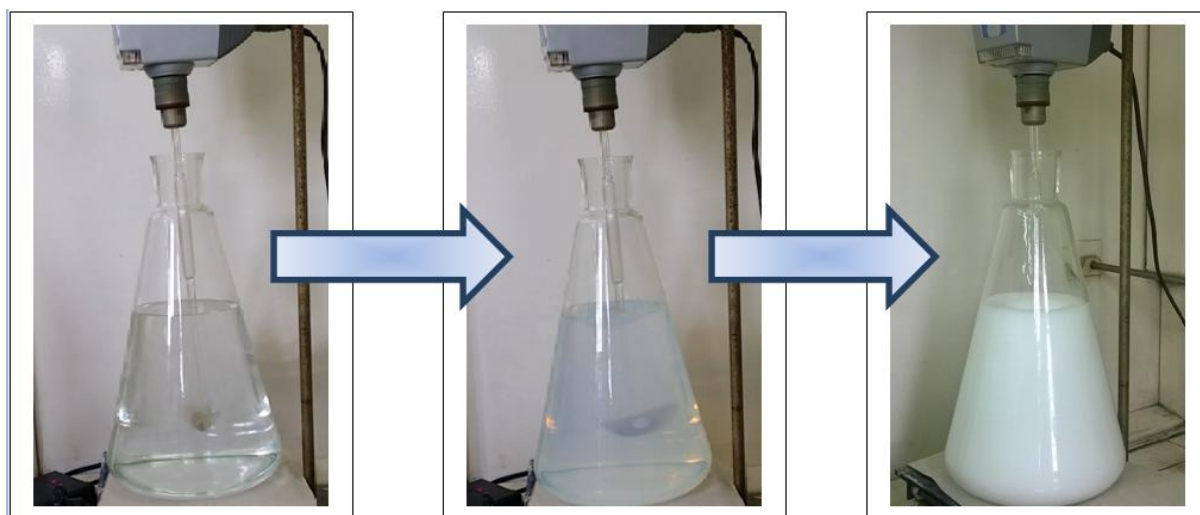
III. OMÓWIENIE WYNIKÓW

4. Pd_{NPs}/SiO₂ jako pierwotny katalizator

Otrzymywanie nanometali na krzemionce, wykonano dobrze opisaną metodą zol-żelowa [27,30-32]. Pd_{NPs}/SiO₂ jest znany od dawna, lecz do tej pory badania związane z tym materiałem skupiały się na wykorzystaniu w reakcjach, takich jak: tworzenie wiązań C-C oraz C-N [136], sprzęganie Suzuki [137], synteza H₂O₂ [138], redukcja ketonów aromatycznych [139], selektywnym uwodornianiu acetylenu [140]. W prezentowanych badaniach po raz pierwszy pokazano zastosowanie tak otrzymanych materiałów do tworzenia nowych nanoukładów, poprzez przenoszenie (transfer) nanostruktur z nośnika pierwotnego (SiO₂) na nośnik końcowy [34].

4.1. Otrzymywanie Pd_{NPs}/SiO₂

Pierwotny nośnik amorficzny (SiO₂) otrzymywano metodą zol-żelową. W typowej procedurze roztwór metanolu i wodnego amoniaku mieszano przez 15 minut, a następnie dodawano ortokrzemiantetraetylu (TEOS). Mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej (*Rys. 19*).

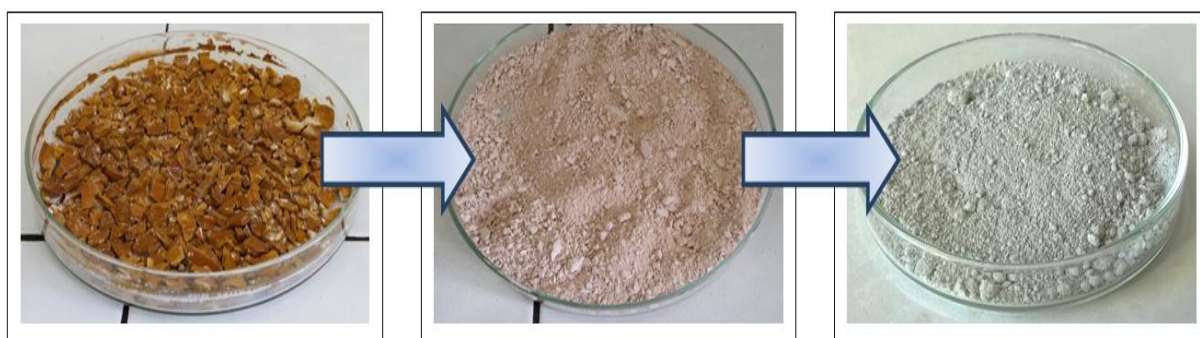


Rys. 19 Metoda zol-żelowa otrzymywania krzemionki

Otrzymaną zawiesinę koloidalną odwirowano i przemywano metanolem oraz wodą. Następnie naniesiono prekursor palladu ($\text{PdCl}_2/\text{H}_2\text{O}$ z dodatkiem HCl) intensywnie mieszając i homogenizując układ ultradźwiękami. Mieszaninę suszono na powietrzu (Rys. 20). Otrzymany proszek roztarto oraz przesiano a następnie wstawiono do suszarki na kilka godzin. Po wysuszeniu, wykonano redukcję termiczną w atmosferze wodoru (Rys. 21). Schemat otrzymywania $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ przedstawiono na rysunku 22.



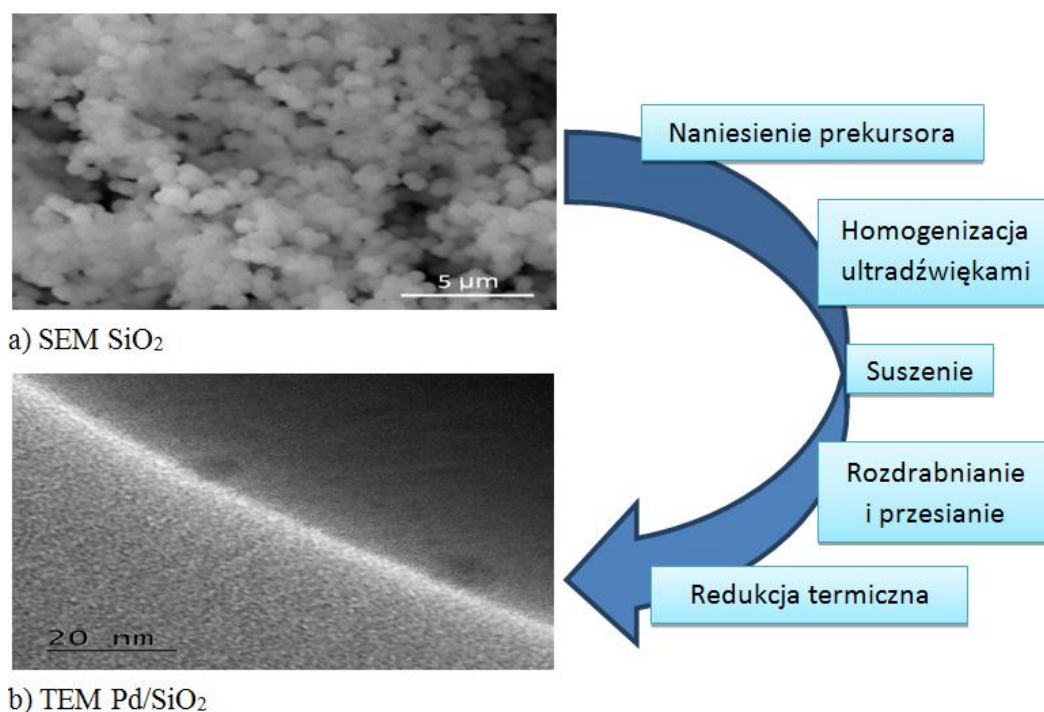
Rys. 20 Odmywanie krzemionki oraz nanoszenie prekursora palladu.



Rys. 21 Rozdrobnienie, przesianie oraz redukcja termiczna w piecu wodorowym palladu na krzemionce.

Dla pierwszej partii 5% $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ ¹ wykonano badania transmisyjnym mikroskopem elektronowym (TEM) przy użyciu mikroskopu JEOL 2000 FX (*materiały uzupełniające str. 127 i 128*) oraz badania XPS wykonane za pomocą spektrometru PHI 5700 ze źródłem promieniowania Alka.

¹ $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ o zawartości: 0,1; 1; 2; 5 % metalu, otrzymane były w ramach pracy doktorskiej P. Bartzka, tytuł rozprawy: „Nanometaliczne katalizatory Au, Ag, Pd, Pt synteza i zastosowania w reakcjach utleniania”. Katowice 2013 r.



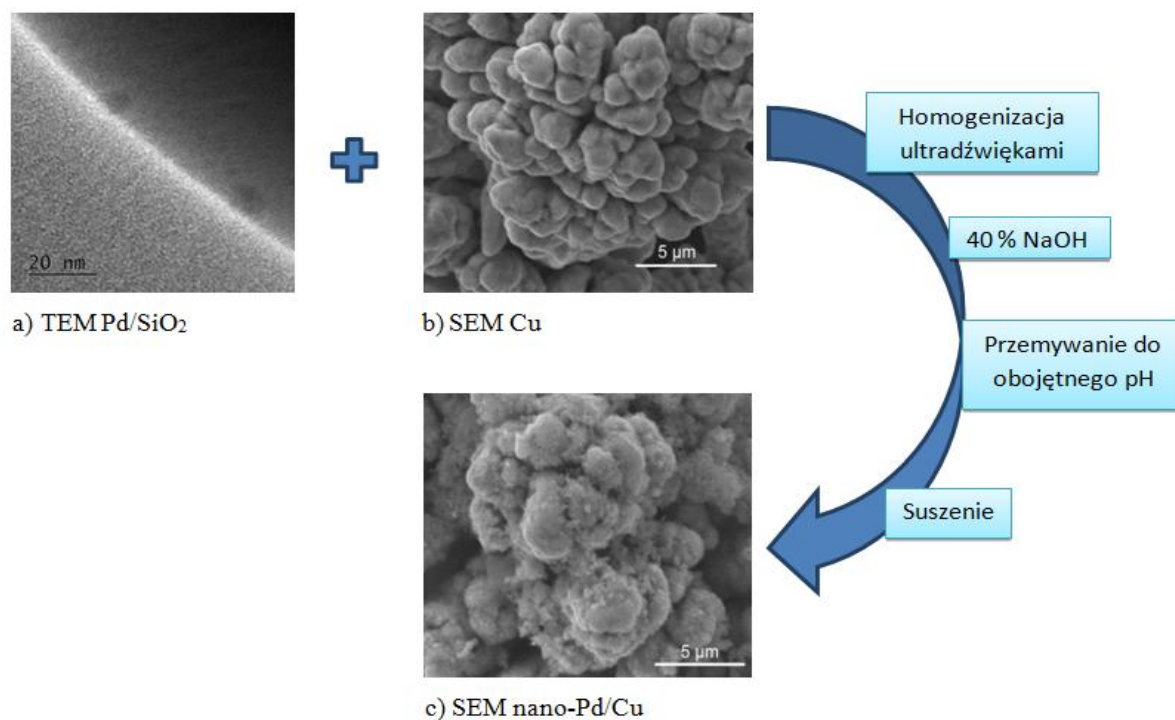
Rys. 22 Schemat otrzymywania Pd_{NPs}/SiO₂.

4.2. Przenoszenie nanopalladu na nośnik końcowy

Na rysunku 23 zaprezentowano schemat metody transferowej, wykorzystywanej do otrzymywania badanych nanomateriałów. W niniejszym podrozdziale opisane zostały dwa sposoby otrzymywania tych materiałów. Pierwsza jest metodą ogólną, którą otrzymane zostały badane nanomateriały złożone z 1% Pd_{NPs}/nośniku² oraz Pd_{NPs},Au_{NPs}/SiO₂ (Tabela 2). Do ich otrzymywania wykorzystywano 1% Pd_{NPs}/SiO₂. W ramach dalszych badań zwiększano zawartość nanopalladu (do 5% wag.) na miedzi elektrolitycznej oraz zmodyfikowano metodę otrzymywania tego katalizatora. Modyfikacja polegała na zwiększeniu ilości czynnika trawiącego, skracając czas (do 1 godziny) przenoszenia nanopalladu na miedź elektrolityczną bez konieczności podgrzewania układu do 80 °C i mieszania przez 4 godziny. W tej metodzie do otrzymywania 5% Pd_{NPs}/Cu wykorzystywano 5% Pd_{NPs}/SiO₂, dzięki czemu ilość krzemionki koniecznej do rozтворzenia jest mniejsza (w porównaniu do 1% Pd_{NPs}/SiO₂). W badaniach porównywano aktywność 5% Pd_{NPs}/Cu otrzymanego z 1% Pd_{NPs}/SiO₂ oraz 5% Pd_{NPs}/SiO₂. Nie zauważono różnicy w aktywności katalitycznej tak

² Opracowane w ramach pracy doktorskiej P. Bartzka, tytuł rozprawy: „Nanometaliczne katalizatory Au, Ag, Pd, Pt synteza i zastosowania w reakcjach utleniania”. Katowice 2013 r.

otrzymanych materiałów. Różnice w aktywności zostały zauważone w momencie zastosowania nowych substratów tzn. nowej partii miedzi elektrolitycznej (rozdział 5.4.1.).



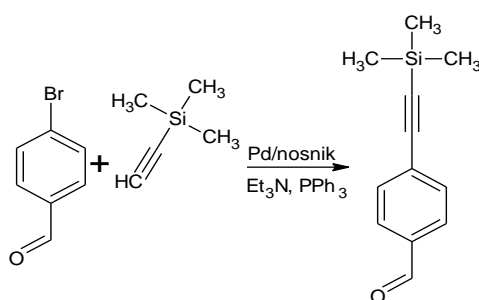
Rys. 23 Przenoszenie nanopalladu na nośnik na przykładzie otrzymywania 5% Pd_{NPs}/Cu.

5. Badania aktywności nanomateriałów

Badania aktywności katalitycznej otrzymanych materiałów rozpoczęto od testowania w układzie modelowym (Rys. 24). Układy reakcyjne różniły się zawartością palladu na nośniku np. 1% Pd/nośnik, 5% Pd/nośnik; stężeniem palladu; rodzajem nośnika (metal i lub jego tlenku) sprzężonego z palladem w układzie bimetalicznym (Tabela 2). Nośniki w tym układzie spełniają dwie zasadnicze role: są zarówno podłoża katalizatora oraz mogą spełniać rolę promotora na etapie transmetalacji w sprzężaniu Sonogashiry. Większość testowanych układów Pd/nośnik (gdzie nośnik stanowi: Ag, Au i Ni lub tlenki metali Ag₂O lub CuO) nie wykazują aktywacji sprzężania sp-sp² (Tabela 2). Wśród badanych układów bimetalicznych tylko Pd_{NPs}/Cu uznano za aktywny, dlatego dalsze badania prowadzone były w tym systemie. Aktywność układu Pd_{NPs}/Cu zależy od warunków reakcji, zwłaszcza od stężenia ligandów fosfonowych i temperatury. W dalszych eksperymentach aktywność sprawdzano w różnych typach reakcji.

5.1. Sprzęganie Sonogashiry

Aktywność katalizatorów często jest testowana w układach modelowych. W sprzęganiu Sonogashiry są to na przykład: jodobenzen i fenyloacetylen [87,97], bromobenzen i fenyloacetylen [141], 1-bromo-4-metoksybenzen i fenyloacetylen [142]. W niniejszych badaniach jako układ modelowy wybrano: p-bromobenzaldehyd z trimetylosilanoacetylenem (TMSA) (Rys. 24). TMSA jest cieczą o niskiej temperaturze wrzenia a tym samym po zakończeniu reakcji jego nieprzereagowana pozostałość jest łatwa do usunięcia. Natomiast p-bromobenzaldehyd oraz produkt reakcji są ciałami stałymi, które łatwo wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej. Zasadą i jednocześnie rozpuszczalnikiem była osuszona trietyloamina, a jako ligand wykorzystywano trifenylofosfinę.



Rys. 24 Układ modelowy w badaniach nanomateriałów.

Badanie materiałów w układzie modelowym prowadzone było w szczelnych gilzach z systemem septum bez użycia gazu inertnego, w obecności p-bromobenzaldehydu 1 g (5,4 mmol), osuszonej trietyloaminy 10 cm³, katalizatora 20 mg oraz TMSA 1 cm³. Wyniki z badań w układzie modelowym zebrano w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki badań nanomateriałów w układzie modelowym.

	<i>Badany nanomateriał</i>	<i>Pd</i> [% mol.]	<i>CuI</i> [% mol.]	<i>PPh₃</i> [% mol.]	<i>Czas [h]</i>	<i>Temperatura</i> [°C]	<i>Konwersja^a</i> [%]
1	1% Pd _{NPs} / Ni	0,035	0	0,24	5	100	0
2	1% Pd _{NPs} / Ag	0,035	0	0,24	3,5	100	0
3	1% Pd _{NPs} / Ag ₂ O	0,035	0	0,24	3,5	100	0
4	1% Pd _{NPs} ; 1% Au _{NPs} /SiO ₂	0,035	0	0,24	3,5	100	0
5	1,9% Pd _{NPs} ; 0,1% Au _{NPs} /SiO ₂	0,067	0	0,42	3,5	100	0
6	0,1% Pd _{NPs} ; 1,9% Au _{NPs} /SiO ₂	0,004	0	0,85	5	120	0

7	1% Pd _{NPs} /CuO	0,035	0	0,24	5	100	0
8	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	0	5	100	0
9	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	1,29	4	25	0
10	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	0,24	5	100	50
11	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	0,38	1,5	80	27
12	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	0,56	1,5	80	40
13	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	1,18	1,5	80	55
14	1% Pd _{NPs} /Cu	0,041	0	1,44	1,5	80	61
15	5% Pd _{NPs} /Cu	0,174	0	1,27	2,5	80	100
16	1% Pd _{NPs} /Cu	0,035	0	1,27	6	120	100
17	5% Pd _{NPs} /SiO ₂	0,174	0,19	0,71	5	90	28
18	2% Pd _{NPs} /SiO ₂	0,070	0,26	5,51	6	120	15
19	1% Pd _{NPs} /SiO ₂	0,035	0,24	0,34	6	120	4
20	0,1% Pd _{NPs} /SiO ₂	0,004	0,21	0,24	6	120	3
21	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	0,037	1,52	1,23	4	80	89

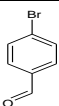
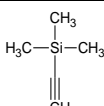
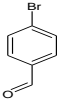
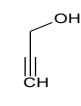
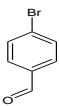
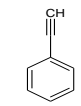
^a - konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Spośród wszystkich przebadanych materiałów, Pd_{NPs}/Cu wykazał najwyższą aktywność w układzie modelowym przy ilości palladu wynoszącej 0,035 % mol. Reakcja nie biegnie w temperaturze pokojowej oraz bez obecności trifenylofosfiny (*Tabela 2, pozycja 8 i 9*). Wstępne wyniki wskazują również na to, że zwiększenie ilości metalu na katalizatorze pozwala na skrócenie czasu prowadzenia reakcji oraz obniżenie temperatury (*Tabela 2, pozycja 15 i 16*). Zauważyć można również, że ilość użytej trifenylofosfiny ma znaczenie, ponieważ wraz ze zwiększaniem jej ilości zwiększa się również wydajność reakcji (*Tabela 2, pozycje 11-14*). Aktywność katalizatora Pd_{NPs}/Cu porównano z PdCl₂(PPh₃)₂. Na podstawie badań można stwierdzić, że aktywność katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu w układzie modelowym jest wyższa od PdCl₂(PPh₃)₂ (*Tabela 2., pozycje 15 i 21*). Analiza przedstawionych wyników pokazuje zależność aktywności układu od ilości trifenylofosfiny (optymalnie 1 do 1,5 % mol.) oraz temperatury (powyżej 80 °C).

5.1.1. Porównanie aktywności różnych połączeń Pd-Cu

Wysoka aktywność układu Pd_{NPs}/Cu zainspirowała mnie do sprawdzenia, czy każde skojarzenie palladu z miedzią będzie wykazywało podobne właściwości. Badania obejmowały układy katalityczne 1% Pd_{NPs}/Cu, 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}, oraz 1% Pd_{NPs}/SiO₂ z 20% Cu_{NPs}/SiO₂, testowane w reakcjach przedstawionych w Tabeli 3. Analiza wyników pokazuje, że w porównywalnych warunkach prowadzenia reakcji, najlepsze właściwości katalityczne wykazuje nanopallad rozproszony na miedzi elektrolitycznej.

Tabela 3 Porównanie aktywności różnych połączeń Pd/Cu

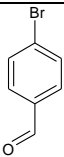
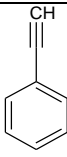
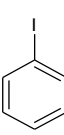
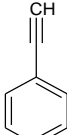
Substraty	Katalizator	Pd [% mol.]	PPh ₃ [% mol.]	Czas [h]	Temperatura [°C]	Konwersja ^a [%]	
		Pd _{NPs} /Cu	0,04	1,27	6	120	100
		Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	0,04	1,27	6	120	28
		Pd _{NPs} /SiO ₂ *	0,08	0,77	6	100	0
		Pd _{NPs} /Cu	0,17	1,27	5,5	100	100
		Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	0,16	1,48	5	100	87
		Pd _{NPs} /SiO ₂ *	0,15	2,26	6	100	0
		Pd _{NPs} /Cu	0,19	1,27	5	100	100
		Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	0,16	1,12	5	100	100
		Pd _{NPs} /SiO ₂ *	0,19	1,34	5	100	9

* W reakcji dodatkowo stosowano 20% Cu_{NPs}/SiO₂

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

W literaturze opisano wykorzystanie Pd-Cu o wysokiej aktywności katalitycznej w sprzęganiu Sonogashiry. Przykładami takich katalizatorów są: Pd-Cu/MMT [75-76], Pd/Cu-ARF(II) [143] (patrz rozdział 3.1.1.). Zaprojektowano podobne materiały o składzie: 1% Pd i 1% Cu oraz 1% Pd i 0,1 % Cu na krzemionce. Materiały te zostały wstępnie przygotowane w naszym laboratorium, a następnie zredukowane w piecu wodorowym POCH Gliwice. Przeprowadzono badania w układach: p-bromobenzaldehyd z fenylobenzanem oraz jodobenzen z fenyloacetylenem, w podobnych warunkach co z wykorzystaniem 1% Pd_{NPs}/Cu. Porównując wartości w Tabeli 4 z analogicznymi układami przedstawionymi w Tabeli 3 i 5, widać znacznie mniejszą aktywność katalityczną materiałów zawierających nośnik SiO₂. Wykonane były również badania z nadtrawianiem krzemionki w tych materiałach, co pozwoliło na niewielkie polepszenie właściwości katalitycznych.

Tabela 4 Badanie układów Pd-Cu_{NPs}/SiO₂

Substraty			Katalizator			
A	B	Ilość [mmol] (1:1 eq.)	Rodzaj	Ilość [mg]	Czas [h]	Konwersja ^a [%]
		5,5	1% Pd _{NPs} ; 1% Cu _{NPs} /SiO ₂	20	3,5	0
		5,5	1% Pd _{NPs} ; 0,1% Cu _{NPs} /SiO ₂	20	3,5	0
		5,5	1% Pd _{NPs} ; 1% Cu _{NPs} /SiO ₂	10	2	13
		5,5	1% Pd _{NPs} ; 0,1% Cu _{NPs} /SiO ₂	10	2	5
		5,5	^b 1% Pd _{NPs} ; 1% Cu _{NPs} /SiO ₂	3	2	44
		5,5	^b 1% Pd _{NPs} ; 0,1% Cu _{NPs} /SiO ₂	10	2	7

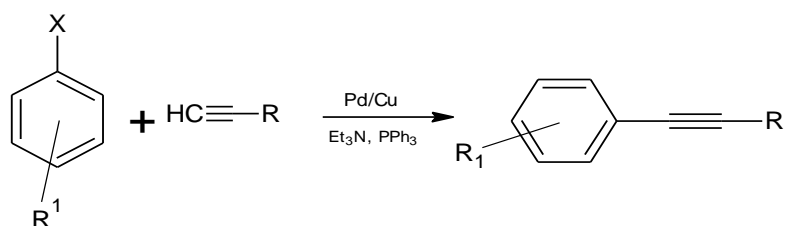
^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

^b – katalizatory nadtrawione NaOH w ilości 1/8 w stosunku do SiO₂ [mmol].

5.1.2. Reakcje w różnych układach reakcyjnych

Na podstawie badań w układzie testowym, przeprowadzono analogiczne syntezy wykorzystując różne reagenty (*Tabela 5*) oraz katalizator 5% Pd_{NPs}/Cu. W każdej syntezie wykorzystywano 20 mg badanego katalizatora na 5,4 mmol substratu w 10 cm³ osuszonej trietyloaminy. Analizując poniższą tabelę można wyciągnąć następujące wnioski: pochodne arylowe posiadające grupy elektronoakceptorowe -CHO (*Tabela 5, pozycja 4*) wykazują większą aktywność, natomiast zawierające grupy elektronodonorowe -NH₂ (*Tabela 5, pozycja 3*) ją obniżają. Jodki są aktywniejsze od bromków (*Tabela 5, pozycja 1 i 2*). Wyniki te są zgodne z aktualną wiedzą, dotyczącą aktywności reagentów.

Tabela 5 Wyniki badań 5% Pd_{NPs}/Cu w różnych układach.



	<i>R</i> ¹	<i>X</i>	<i>R</i>	<i>Pd</i> [% mol.]	<i>PPh</i> ₃ [% mol.]	<i>Czas</i> [h]	<i>Temperatura</i> [°C]	<i>Wydajność</i> [%]
1	-H	Br	-Si(CH ₃) ₃	0,183	1,34	5	120	63
2	-H	I	-Si(CH ₃) ₃	0,191	1,27	2	80	100
3	-NH ₂	I	-Si(CH ₃) ₃	0,183	1,27	6	100	30
4	-CHO	Br	-CH ₂ (OH)	0,174	1,27	2,5	100	93
5	-H	Br	-CH ₂ (OH)	0,191	1,48	5	100	100
6	-H	I	-Ph	0,174	1,20	2	80	100

Wykonano również reakcje pochodnych chloroarylowych (Tabela 6). Jak w większości przypadków omawianych w literaturze pochodne chloroarylowe są najmniej aktywnymi substratami. W tych badaniach katalizator wykazał brak aktywności w stosunku do tej grupy związków.

Tabela 6 Badanie aktywności 5% Pd_{NPs}/Cu przy wykorzystaniu pochodnych chloroarylowych.

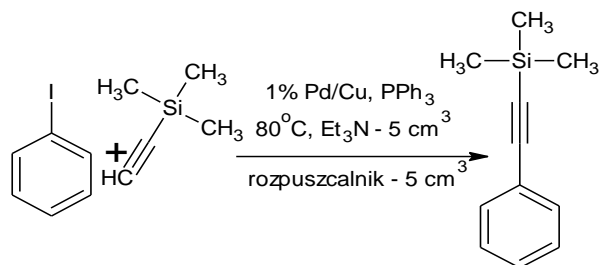
<i>Substraty</i>	<i>Pd</i> [% mol.]	<i>PPh</i> ₃ [% mol.]	<i>Czas</i> [h]	<i>Temperatura</i> [°C]	<i>Konwersja</i> ^a [%]
	0,180	1,27	24	100	0
	0,186	1,34	5	100	0
	0,192	1,48	5	100	0

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

5.1.3. Reakcje w różnych rozpuszczalnikach

Wykorzystując prostą reakcję pomiędzy jodobenzenem a TMSA w układzie 1% Pd_{PNS}/Cu, wykonano badania wpływu rozpuszczalnika na przebieg reakcji. Doświadczenie polegało na zastąpieniu połowy objętości używanej trietyloaminy, innym rozpuszczalnikiem np: tetrahydrofuranem, octanem etylu, acetonitrylem.

Tabela 7 Badanie wpływu rozpuszczalnika na przebieg reakcji wykorzystaniem Pd/Cu.



	Rozpuszczalnik	PPh ₃ [%mol.]	Czas [h]	Konwersja ^a [%]
1	THF	1,604	1,5	7
2	Octan etylu	1,708	2,5	100
3	Acetonitryl	1,195	2	100

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Wyniki zebrane w Tabeli 7 pokazują, że dobranie układu rozpuszczalnik/Et₃N jest ważne dla prawidłowego przebiegu reakcji, na co już nie jednokrotnie wskazywano w literaturze [97,144-145]. Zastosowanie octanu etylu czy acetonitrylu (Tabela 7, pozycja 2 i 3) nie wpłynęło na spadek konwersji reakcji podczas gdy tetrahydrofuran znacznie ją obniżył (Tabela 7, pozycja 1).

5.1.4. Reakcje w środowisku wodnym³

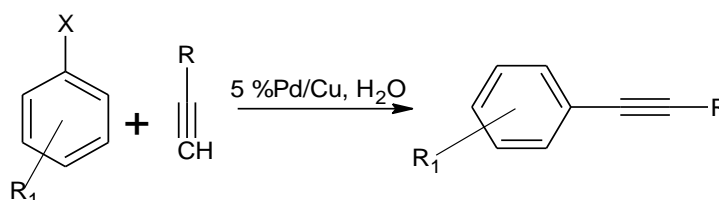
Ciekawą alternatywą jest wykorzystanie jako rozpuszczalnika wody. Ważnymi zaletami prowadzenia reakcji w czystej wodzie jest możliwość łatwiejszego recyklingu katalizatora oraz łatwiejsza izolacja produktu [146]. W przeprowadzonych badaniach

³ Badania wykonane we współpracy z p. J. Szumiło, w ramach pracy magisterskiej.

wykorzystano 20 mg katalizatora; 5,5 mmol substratu, 8 cm³ destylowanej wody, 15 mg PPh₃, zasady oraz środki powierzchniowo czynne (*Tabela 8*).

Analiza uzyskanych wyników wskazuje na aktywność układu Pd_{PNs}/Cu w środowisku wodnym. W temperaturze pokojowej w układzie jodobenzen z fenyloacetylenem po czasie 24 godzin z zastosowaniem Et₃N lub pirydyny, reakcja przebiega ilościowo (*Tabela 8, pozycja 1 i 2*). Każda z zastosowanych zasad (ogranicza lub nieorganiczne) pozwalały na uzyskanie pełnej konwersji w układzie jodobenzen z fenyloacetylenem (*Tabela 8, pozycja 1,2,6,7,8*). W literaturze, porównując zasady nieorganiczne w reakcji Sonogashiry w środowisku wodnym, za najlepszą wskazano węglan cezu [147].

Tabela 8 Aktywności 5% Pd_{NPs}/Cu w środowisku wodnym.



	<i>R_I</i>	<i>R</i>	<i>Zasada</i>	<i>Czas/temp.</i> [h/°C]	<i>Surfaktanty</i>	<i>Konwersja^a</i> (%)
1.	-H	-Ph	pirydyna	24/25	-	100
2.	-H	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	24/25	-	100
3.	-H	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	PEG-400 (0,1 cm ³)	100
4.	-H	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	TRITON X-100 (0,1 cm ³)	83
5.	-H	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	ROKAFENOL (0,1 cm ³)	86
6.	-H	-Ph	Cs ₂ CO ₃	2/80	-	100
7.	-H	-Ph	Na ₂ CO ₃	2/80	-	100
8.	-H	-Ph	NaHCO ₃	2/80	-	100
9.	4-CHO	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	-	5
10.	4-CHO	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	TRITON X-100 (106 mg)	20
11.	4-CHO	-Ph	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	PEG-400 (136 mg)	0
12.	4-CHO	-Si(CH ₃) ₃	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	-	0
13.	4-CHO	-Si(CH ₃) ₃	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	TRITON X-100 (69 mg)	18
14.	4-CHO	-Si(CH ₃) ₃	Et ₃ N (2 cm ³)	2/80	PEG-400 (145 mg)	0

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Główną barierą prowadzenia reakcji w środowisku wodnym, jest rozpuszczalność związków organicznych. Zastosowanie środków powierzchniowo czynnych (PEG-400 [148], TRITON X-100 [149], ROKAFENOL) z reguły pozwala efektywnie pominąć ten problem. W temperaturze 80 °C w czasie 2 godzin w układzie jodobenzen z fenyloacetylenem przy zastosowaniu Et₃N reakcja przebiegła ilościowo tylko przy zastosowaniu PEG-400 (*Tabela 8, pozycja 3*). Dalsze badania przeprowadzone były dla układu p-bromobenzaldehydu

z fenyloacetylenem lub TMSA wykorzystując trietyloaminie jako zasadę. Dla tych układów przy wykorzystaniu TRITON X-100 otrzymano niewielką ilości produktu (*Tabela 8*, poz. 10 i 13).

5.2. Mechanizm katalizy wobec Pd_{NPs}/Cu

Wciąż trwa intensywna dyskusja, dotycząca mechanizmu działania nanopalladu w reakcjach sprzęgania. W literaturze opisano kilka metod pomocnych w określeniu mechanizmu działania katalizatorów. W dalszej części zostały przedstawione badania, związane z :

- określeniem wymywaniem palladu z powierzchni katalizatora,
- testem reakcji po filtracji na gorąco,
- recyklingiem katalizatora

5.2.1. Badanie wymywania Pd z powierzchni katalizatora

Badanie wymywania palladu z powierzchni polegało na pomiarze stężenia palladu w roztworze poreakcyjnym, po przesączeniu przez membranowy filtr strzykawkowy o średnicy porów 0,02 μm (AnotopTM25 Plus). Oznaczenie wykonano dla 5 prób metodą ICP-MS⁴ (NexION 300 D ICP-MS). Wszystkie próby przeprowadzono w temperaturze 80 °C w czasie 2 h. Zestawienie wyników przedstawiono w *Tabeli 8*. W każdej próbie wykorzystywano 20 mg katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu oraz w czterech wykorzystano również 17 mg PPh₃.

Jak zostało pokazane w *Tabeli 8*, stężenie palladu podczas reakcji substratów wynosi 4,1 ppm, natomiast w ślepych próbach ilość palladu była znacznie niższa (0,4-0,7 ppm). Wynik ten pośrednio tłumaczyć można ługowaniem palladu w wyniku przebiegającej reakcji (*rozdział 1.2.*).

⁴ Analiza ICP-MS została wykonana w Instytucie Metali Nieżelaznych w Gliwicach, w Zakładzie Chemii Analitycznej.

Tabela 9 Analiza ICP-MS w badaniu procesu wymywania palladu z powierzchni katalizatora 5% Pd_{NPS}/Cu.

	Rozpuszczalniki		Pd [ppm] I / II / III ^d
	Rodzaj	Ilość [cm ³]	
1 ^a	Et ₃ N	10 /-	0.7 / < 0.1 / 0.05
2 ^b	Et ₃ N	10 /-	4.1 / 1.0 / < 0.01
3 ^{a,c}	Et ₃ N/ AcOEt	5 / 5	0.7
4 ^a	Et ₃ N/AcOEt	5 / 5	0.4
5 ^a	Et ₃ N/H ₂ O	2 / 8	0.4

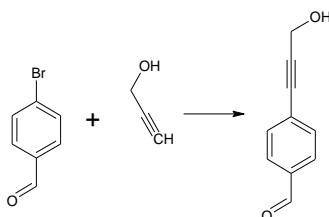
^a ślepa próba bez substratów

^b reakcja pomiędzy p-bromobenzaldehydem a TMSA.

^c bez użycia PPh₃

^d I: stężenie Pd w przefiltrowanym roztworze; II: stężenie Pd w roztworze po pierwszym przemyciu katalizatora octanem etylu ; III: stężenie Pd po kolejnym przemyciu katalizatora wodą destylowaną.

5.2.2. Kataliza homo- i hetero- geniczna układu Pd/Cu



Rys. 25 Schemat reakcji modelowej

Działanie metalicznego nano-Pd w układzie podczas reakcji nie jest dokładnie wyjaśnione ze względu na możliwość ługowania metalu. Podjąłem wobec tego próbę wyjaśnienia zachodzenia tzw. katalizy quasi-heterogenicznej Pd. W tym celu wykonałem eksperyment sączenia na gorąco przez filtr strzykawkowy. W badaniach wykorzystano układ złożony z 4-bromobenzaldehydu oraz alkoholu benzyłowego w osuszonej trietyloaminie. Reakcję (Rys. 25) zatrzymano po 1,5 h uzyskując poziom konwersji reakcji wynoszący 23%. Po filtracji stałego katalizatora, otrzymany przesącz poddany był dalszej reakcji przez kolejne 3,5 h uzyskując 67% oczekiwanego produktu sprzęgania (tj. 67-23 = 44% w układzie po przesączeniu przez filtr strzykawkowy), w porównaniu do 93% pierwotnej reakcji po

2,5 godzinach (*Tabela 5, pozycja 4*). Jak pokazuje ten eksperyment reakcja zachodzi w układzie po przesączeniu przez filtr strzykawkowy, co sugeruje możliwość przebiegu reakcji również w układzie quasi-homogenicznym. Nie jest jednak jasne, czy katalizator obecny jest w przesączu w postaci drobnokrystalicznej, czy też homogenicznego roztworu.

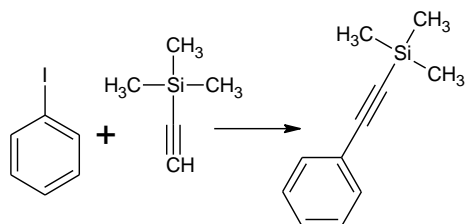
Tabela 10 Badanie mechanizmu działania 5% Pd_{NPs}/Cu

<i>Katalizator</i>		<i>Czas [h]</i>	<i>Konwersja^a [%]</i>
5 % Pd _{np} /Cu	Próbka po 1,5	1,5	23
	Próbka po przesączeniu	kolejne 3,5	67

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

5.2.3. Recykling Pd/Cu

Badanie recyklingu katalizatora wykonano w układzie jodobenzen z trimetylosilanoacetylenem (TMSA). Próby wykonywano zgodnie z procedurą opisaną w badaniach na układzie modelowym.



Rys. 26 Schemat reakcji w badaniu recyklingu katalizatora

Wyniki z tych badań przedstawione są w *Tabeli 11*. Zgodnie z opisaną procedurą wykonano trzy próby, z których w dwóch pierwszych otrzymano produkt w postaci ciała stałego, natomiast w próbie trzeciej otrzymano mieszaninę produktu z jodobenzenem. Na podstawie widma ¹HNMR oraz masy otrzymanego produktu określono wydajność reakcji.

Tabela 11 Recykling katalizatora

<i>Próba</i>	<i>Wydajność [%]</i>
1	100
2	100
3	5

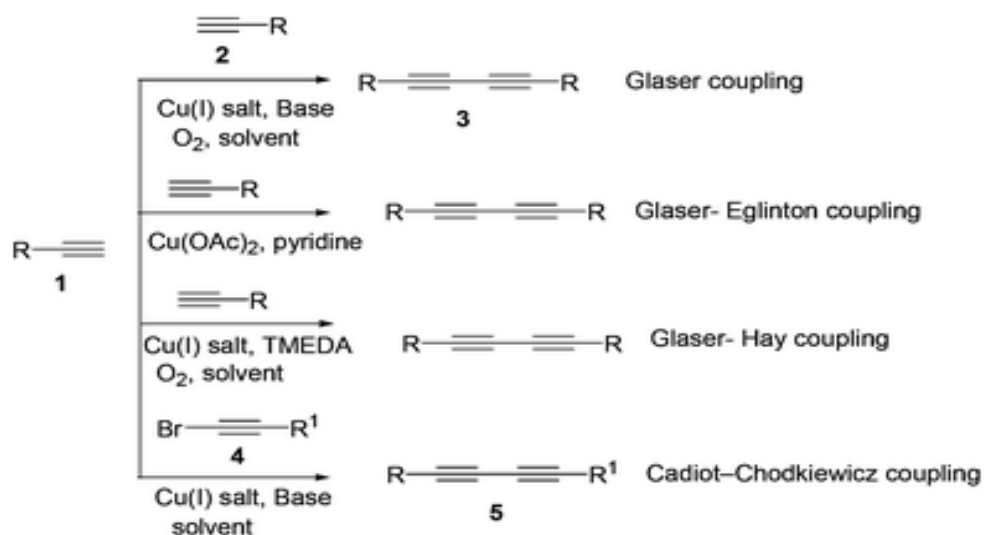
Przebadano również recykling katalizatora 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs} w reakcji p-bromobenzaldehyd z alkoholem propargilowym. Pierwsza reakcja przebiegała z konwersją 87 % (*Tabela 3*), recykling katalizatora w tym układzie okazuje się być nieefektywny.

5.3. Badanie połączeń Pd/Cu w różnych typach reakcji

Homogeniczne katalizatory palladowe wykazujące aktywność w jednej z reakcji tworzenia wiązania C-C, ogólnie mogą wykazywać aktywność w innych typach reakcji opartych na mechanizmie cyklu palladowego [15]. Ze względu na aktywność bimetalicznego Pd/Cu w sprzęganiu Sonogashiry, rozszerzono badania o inne reakcje, takie jak: Glasera, „sila”-Sonogashiry, Ulmana, Hecka, Cadiota-Chodkiewicza oraz cykloaddycji. W większości reakcji sprawdzano aktywność różnych połączeń Pd/Cu w Et₃N z dodatkiem PPh₃, co miało na celu sprawdzenie uniwersalności układu w zastosowaniu do innych reakcji.

5.3.1. Reakcja Glasera

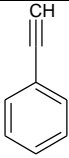
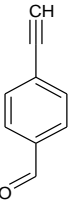
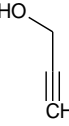
Sprzęgania Glasera stanowi użyteczne narzędzie do otrzymywania symetrycznych 1,3-diyńów. Reakcja polega na homosprzęganiu alkinów terminalnych wykorzystując katalizatory miedzi. W literaturze opisano kilka jej modyfikacji związanych z zastosowaniem różnych reagentów i warunków prowadzenia procesu. Klasyczny układ do sprzęgania Glasera obejmuje sól Cu(I), O₂ zasadę oraz rozpuszczalnik (*Rys. 27*). W jednej z modyfikacji sprzęgania Glasera zastosowano stechiometryczne ilości soli miedziowych (octanu miedzi) w pirydynie, co okazało się być korzystne w sprzęganiu [101,151].



Rys. 27 Przykłady modyfikacji sprzęgania Glasera i reakcja Cadiota-Chodkiewicza [101,151].

W niniejszym podrozdziale przedstawiono badania aktywności układów Pd/Cu w sprzęganiu Glasera, wykorzystując dostępne alkiiny terminalne (*Tabela 12*). Reakcje prowadzono w środowisku osuszonej trietyloaminy w obecności PPh₃ w temperaturze 80 °C, powtarzając je kilkukrotnie, otrzymywano zbliżone wyniki konwersji.

Tabela 12 Wyniki dla różnych połączeń Pd-Cu w sprzęganiu Glasera

	<i>Substrat</i>		<i>Katalizator</i>		<i>Czas [h]</i>	<i>Konwersja^a [%]</i>
	<i>Ilość [mmol]</i>	<i>Rodzaj</i>	<i>Ilość [mg]</i>			
	5,5	5% Pd _{NPs} /Cu	20	3	0	
	1,65	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	20	3	34	
	1,16	2% Pd _{NPs} /Cu	20	23	13	
	10	1% Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	13	6	0	

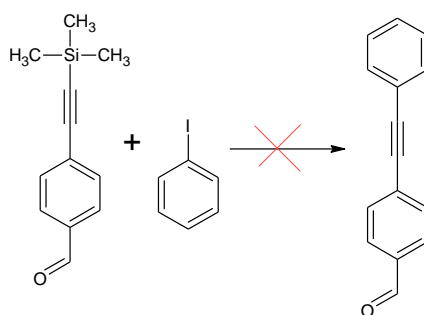
^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR.

Analiza wyników wykazuje, że w układach o zwiększonej ilości katalizatora w stosunku do substratu, zauważalne są produkty homosprzęgania. Wysokie konwersje otrzymano dla układu 1 % Pd_{NPs}/Cu_{NPs} i to przy stosunkowo krótkim czasie prowadzenia reakcji (3 h). Wykorzystując jako katalizator 2 % Pd_{NPs}/Cu, produkt sprzęgania zauważalny było po czasie 23 godzin. Zastosowanie katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu skutkuje brakiem produktu homosprzęgania.

5.3.2. Reakcja „Sila”-Sonogashiry

W literaturze opisano sprzęganie arylowych lub alkenylowych trifluorometanosulfonianów bezpośrednio z alkinem nieterminalnym zabezpieczonym z jednej strony grupą trimetylosilanową. W reakcji tej użyto układ katalityczny złożony z Pd(PPh₃)₄/CuCl, stosując jako rozpuszczalnik DMF w temperaturze 80 °C. Proces ten nazywany został reakcją "sila" – Sonogashiry i pozwalał na całkowite uniknięcie produktu homosprzęgania [83].

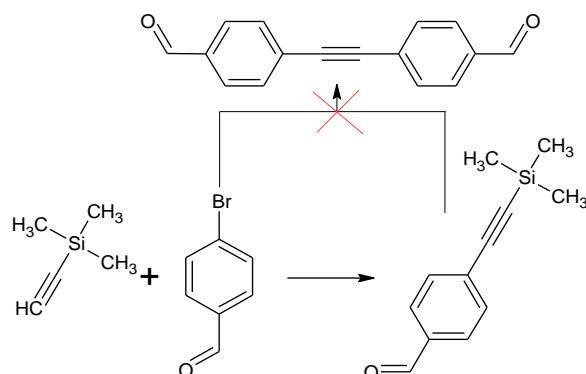
W badaniach nad aktywnością katalizatora Pd_{NPs}/Cu wykonano próbę reakcji „sila”-Sonogashiry. Wykonano badania w układzie 4-(trimetylosilanoacetyleno)-benzaldehydu z jodobenzenem (Rys. 28) w środowisku osuszonej trietyloaminy. Reakcje prowadzono przez 3 h w temperaturze 100 °C. W tych warunkach nie otrzymano pożądanego produktu.



Rys. 28 Układ do sprzęgania „sila”-Sonogashiry.

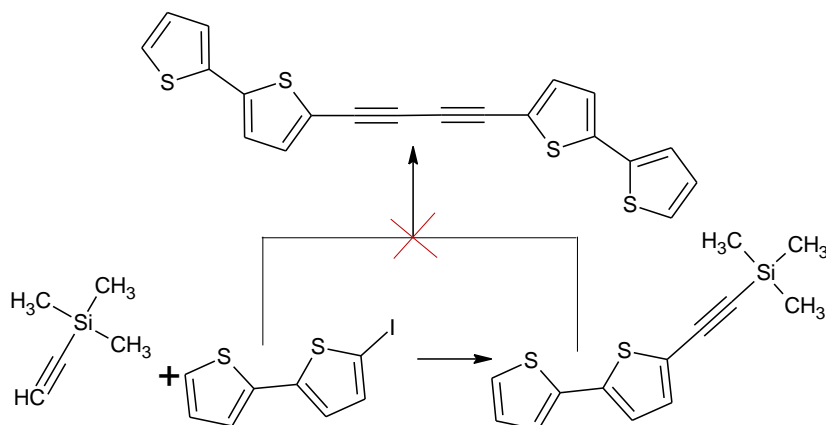
Zasadniczym punktem w dalszych badaniach „sila”-Sonogashiry, była koncepcja reakcji kaskadowej pozwalającej na otrzymanie symetrycznie podstawionych alkinów wychodząc z TMSA. Wykonano badania w dwóch różnych układach. W pierwszym wykorzystano p-bromobenzaldehyd z TMSA w osuszonej trietyloaminie. Otrzymywano mieszaninę

substratu z produktem sprzężenia Sonogashiry, natomiast związku ze „sila”-Sonogashiry nie zidentyfikowano.



Rys. 29 Założona reakcja kaskadowa z wykorzystaniem TMSA i p-bromobenzaldehydu.

W drugim przypadku zastosowano 5-jodo-2,2'-bitiofen (Rys. 30). W warunkach reakcji następował rozkład substratu, co powodowało otrzymywanie mieszaniny produktu sprzężenia Sonogashiry oraz 2,2'-bitiofenu.

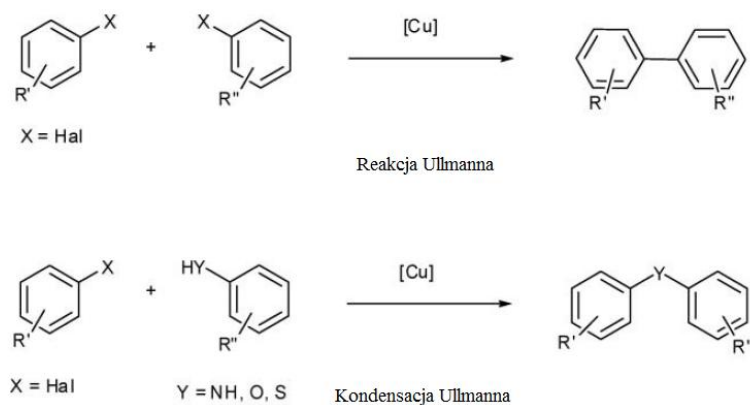


Rys. 30 Założona reakcja kaskadowa z wykorzystaniem TMSA i 5-jodo-2,2'-bitiofenu.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono brak aktywności katalitycznej układu 5% Pd_{NPs}/Cu w kaskadowej reakcji obejmującej sprzężenie Sonogashiry a następnie „Sila”-Sonogashiry.

5.3.3. Reakcja Ullmanna vs Buchwalda

Tworzenie wiązania C-C jak również C-N, C-O, C-S itp. możliwe jest przy wykorzystaniu różnych katalizatorów tzn. miedziowego oraz palladowego. Wykorzystanie miedzi jako katalizatora w reakcji tworzenia wiązania C-C pomiędzy halogenoarylami, określa się mianem reakcji Ullmanna, natomiast w przypadku tworzenia wiązania C-M (gdzie M: N, O, S) mówi się o kondensacji Ullmanna (Rys. 31) [152-154].

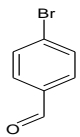


Rys. 31 Reakcja i kondensacja Ullmanna [153].

Tworzenie wiązania X-C (gdzie X to O lub N) możliwe jest przy wykorzystaniu katalizatorów palladowych. Przykładem reakcji tworzenia tych wiązań jest krzyżowe sprzężenie Buchwalda-Hartwiga. W reakcji tej jako substraty wykorzystuje się halogeno- lub triflato- pochodne oraz I- lub II – rzędowe aminy/alkoholany [152,155].

Układy katalityczne Pd/Cu przebadano również pod kątem homosprzężania p-bromobenzaldehydu w identycznych warunkach jak przy sprzężeniu Sonogashiry oraz w innych układach z wykorzystaniem różnych rozpuszczalników (octan etylu oraz acetonitryl) i warunków reakcji. W badaniach wykorzystano 5% Pd_{NPs}/Cu oraz 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}, wykorzystując jako ligandy trifenylfosfinę. Wyniki przedstawiono w Tabeli 13.

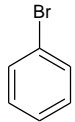
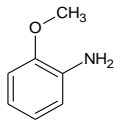
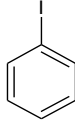
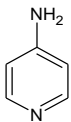
Tabela 13 Badanie aktywności połączeń Pd-Cu w reakcji homosprzęgania p-bromobenzaldehydu.

<i>Substrat</i>	<i>Katalizator</i>		<i>Czas [h]</i>	<i>Rozpusz. [Rodz./cm³]</i>	<i>Temperatura [°C]</i>	<i>Konwersja^a [%]</i>	
	<i>Ilość [mmol]</i>	<i>Rodzaj</i>					<i>Ilość [mg]</i>
	5,4	5 % Pd _{NPs} /Cu	20	12	Et ₃ N/10	80	0
	5,4	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	20	4,5	Et ₃ N/10	100	0
	5,4	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	24	4	Et ₃ N/5 EtOAc/5	100	0
	5,4	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	14	2,5	Et ₃ N/5 acetonitryl/5	100	0

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Ważną informacją jest to, że sprzęganie Ullmanna nie zachodzi dla warunków w których przeprowadzane jest sprzęganie Sonogashiry, tym samym nie stanowi ona reakcji konkurencyjnej mogącej obniżać selektywność reakcji.

Tabela 14 Badanie aktywności katalizatora 5 % nano-Pd/Cu w tworzeniu wiązania C-N.

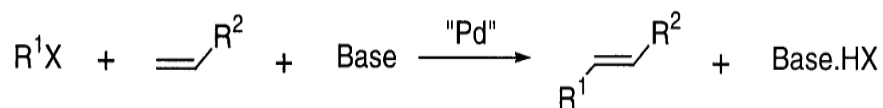
<i>Substraty</i>		<i>Katalizator</i>			<i>PPh₃ [mg]</i>	<i>Czas/temp. [h/°C]</i>	<i>Rozpusz. [rodzaj/cm³]</i>	<i>Konw.^a [%]</i>
<i>A</i>	<i>B</i>	<i>Ilość [mmol] (1:1 eq.)</i>	<i>Rodzaj</i>	<i>Ilość [mg]</i>				
		5,73	5 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	20	17	5/70	Et ₃ N/10	0
		4,78	5 % Pd _{NPs} /Cu	32	18	24/70	Et ₃ N/10	0
		4,78	5% Pd _{NPs} /Cu	32	18	24/70	Toluen/7 Et ₃ N/3	0
		1,10	5 % Pd _{NPs} /Cu	20	-	24/70	Et ₃ N/5	15

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Przeprowadzone sprzęgania pomiędzy halogenoarylami a I-rzędowymi aminami wykonane w Et₃N, wykazały nieznaczną aktywność w układzie jodobenzenu z aminopirydyną bez obecności ligandów.

5.3.4. Reakcje Hecka

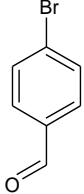
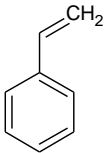
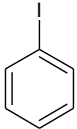
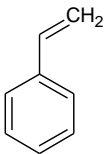
Kolejnym przykładem reakcji krzyżowego sprzężenia opartego na katalizatorze palladowym, jest reakcja Hecka. Polega ona na tworzeniu wiązania C-C pomiędzy halogenopochodną (R^1X) a alkenami (Rys. 32) [156].



Rys. 32 Schemat reakcji Hecka [156].

Układy Pd/Cu przebadano w reakcji Hecka, wykorzystując jako substraty: halogenopochodne i styren (tabela 15). Reakcje prowadzono w trietyloaminie, w temperaturze 80°C przez czas 2,5 do 5 h. W reakcji wykorzystano 5% Pd_{NPs}/Cu oraz 1 % Pd_{NPs}/Cu_{NPs} które okazały się być nie aktywne.

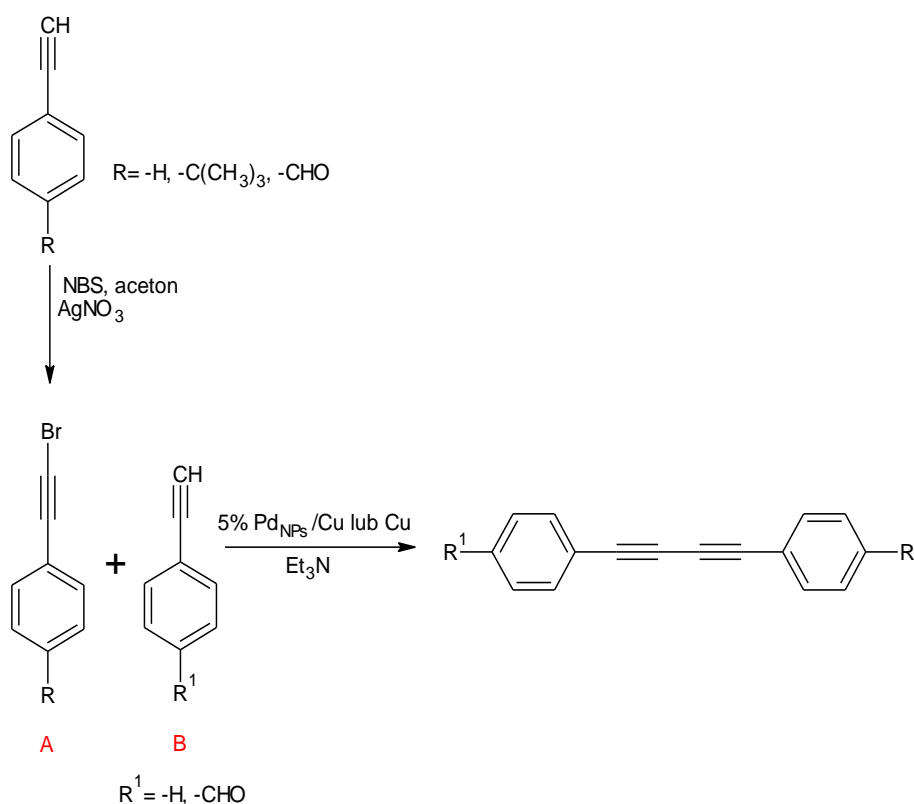
Tabela 15 Zestawienie wyników badania aktywności połączeń Pd-Cu w reakcji Hecka

Substraty			Katalizator		Czas [h]	Temperatura [°C]	Konwersja ^a [%]
A	B	Ilość mmol [1:1 eq]	Rodzaj	Ilość [mg]			
		3	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	22	2,5	80	0
		3	1 % Pd _{NPs} /Cu _{NPs}	22	2,5	80	0
			5% Pd _{NPs} /Cu	20	5	80	0

^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

5.3.5. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza⁵

Jedną z ważniejszych metod otrzymywania 1,3-dynów jest reakcja Cadiota-Chodkiewicza (rozdział 3.2.). Poszukuje się aktywnych katalizatorów, wykorzystywanych do otrzymywania 1,3-dynów zwłaszcza tych niesymetrycznych. W badaniach wykorzystano 5% Pd/Cu oraz Cu stanowiącą nośnik badanego katalizatora. Zasadą a jednocześnie środowiskiem reakcji była osuszona trietyloamina. Badania prowadzono w temperaturze 80-100 °C, sprawdzając również konieczność stosowania trifenylofosfiny. W pierwszym etapie syntezowano odpowiednie bromki alkinowe. Otrzymano je w reakcji alkinów terminalnych i NBS-u w środowisku acetonu w obecności azotanu srebra (AgNO₃) [157]. Zakres przeprowadzonych reakcji przedstawiony jest na rysunku 33, a wyniki zestawiono w Tabeli 16.



Rys. 33 Schemat reakcji badania aktywności 5% Pd_{NPS}/Cu oraz Cu.

⁵ Badania wykonane we współpracy z p. S. Senkała w ramach pracy magisterskiej

Tabela 16 Tabela z wynikami badań aktywności 5% Pd_{NPS}/Cu oraz Cu w reakcji Cadiota-Chodkiewicza

	Substraty				Katalizator		PPh ₃ [mg]	Czas/ Temp. [h/°C]	Konwersja ^a [%]
	R	R'	A [mmol]	B [mmol]	Rodzaj	Ilość [mg]			
1			0,8	0,7	5% Pd _{NPS} /Cu	2,3	1,5	1/90	30
2	-H	-H	2,1	2	Cu	5,8	-	1,5/90	100
3			2,1	2	5% Pd _{NPS} /Cu	5,2	-	1,5/90	100
4	-H	-	4	-	Cu	5	5	3/80	15
5			4	-	5% Pd _{NPS} /Cu	5	5	3/80	19
6	-	-H	-	9	5% Pd _{NPS} /Cu	10	-	4/100	0
7			-	9	5% Pd _{NPS} /Cu	10	10	5/80	0
8			1	1	Cu	5,2	5,5	3,5/80	100
9	-C(CH ₃) ₃	-H	1	1	5% Pd _{NPS} /Cu	5,2	5,5	3,5/80	100
10			1	1	Cu	5,3	-	3,5/80	100
11			1	1	5% Pd _{NPS} /Cu	5,3	-	3,5/80	100
12	-CHO	-H	0,4	0,4	Cu	1,5	1,5	4/80	0
13			0,4	0,4	5% Pd _{NPS} /Cu	1,5	1,5	4/80	0
14	-H	-CHO	4	3	Cu	5	5	22/80	17
15			4	3	5% Pd _{NPS} /Cu	5	5	22/80	55

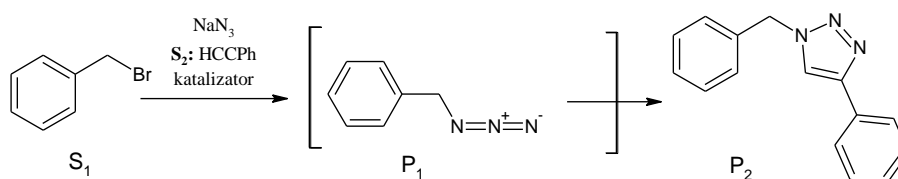
^a – konwersja określona na podstawie analizy widma ¹H NMR

Sprzężanie Glasera mogące wynikać z obecności w układzie Cu(I) oraz alkinów terminalnych nie zostało potwierdzone (*Tabela 16, pozycja 6 i 7*). Brak jest możliwości otrzymania 1,3-diyńów tą metodą w obecności 5% Pd/Cu, o czym już wspomniano w rozdziale 5.3.1. Wykonano również reakcję homosprzężania bromków alkilowych w podobnych warunkach. Zaobserwowano powstawanie produktu w obecności katalizatora oraz miedzi z niepełną konwersją (*Tabela 16, pozycja 4 i 5*). W przeprowadzonych reakcjach otrzymano ilościowo produkt (1,3-diyń), co świadczy o zachodzeniu krzyżowego sprzężania pomiędzy bromkiem alkilowym a alkinem terminalnym w obecności katalizatora 5% Pd_{NPS}/Cu (*Tabela 16, pozycja 3, 9, 11*). Podobne wyniki otrzymano dla miedzi elektrolitycznej (*Tabela 16, poz. 2,8,10*), nie mniej jednak zauważono różnice przy zastosowaniu alkinu terminalnego zawierającego grupę –CHO. Katalizator Pd/Cu w tym układzie wykazał większą efektywność (*Tabela 16, pozycja 14 i 15*). Z przeprowadzonych

badania wynika, że stosowanie PPh₃ nie wpływa na przebieg reakcji i nie ma wpływu na zwiększenie wydajności reakcji.

5.3.6. Reakcja cykloaddycji⁶

Katalizator 5 % Pd_{NPs}/Cu testowano w syntezie 1,4-diwupodstawionych 1,2,3-Triazoli metodą „one pot” (rozdział 3.3.). Początkowo wykonano badania aktywności katalitycznej układu 5% Pd_{NPs}/Cu w reakcji cykloaddycji w porównaniu do aktywności miedzi, stanowiącej nośnik dla badanego katalizatora. Badania dotyczyły syntezy 1,4-dipodstawionych 1,2,3-Triazoli metodą „one pot” i były prowadzone w układzie złożonym z bromku benzylu, azydku sodu i fenyloacetylen w środowisku wody (Rys. 34).



Rys. 34 Układ modelowy w reakcji cykloaddycji

Przyjmując oznaczenia P1 dla produktu przejściowego (azydki organicznego) oraz P2 dla produktu końcowego (1,4-dwupodstawionego 1,2,3-Triazolu), wyznaczyć możemy stosunek ilościowy P1/P2 na podstawie analizy widma ¹H NMR (przykład – materiały uzupełniające).

Tabela 17 Badanie zależności P1/P2 od ilości katalizatora

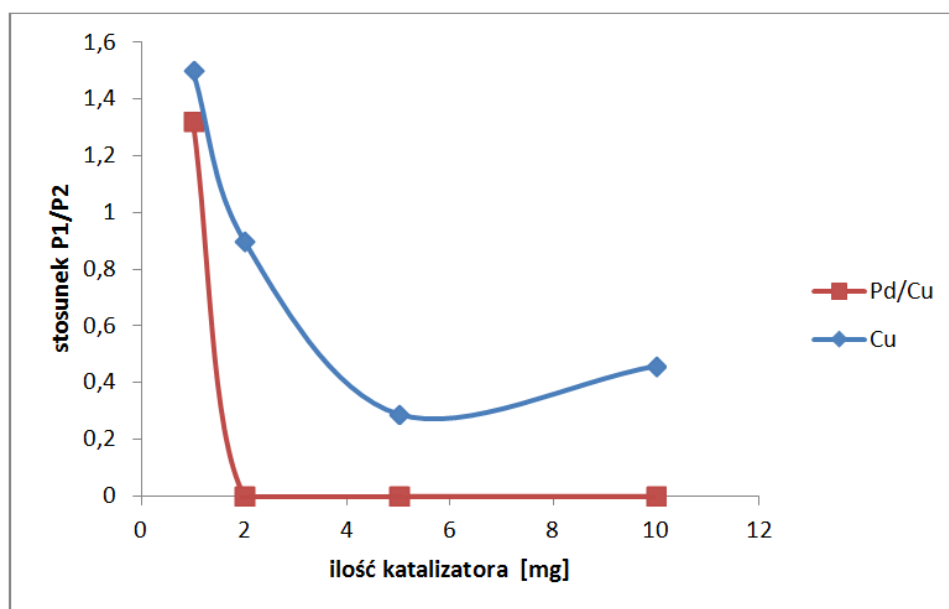
Katalizator	Konwersja [%]	Stosunek P1/P2*
Ilość [mg]		
Pd/Cu	1	1,32
	2	0
	5	0
	10	0
Cu	1	1,5
	2	0,9
	5	0,29
	10	0,46

* gdy stosunek P1/P2 wynosi 0, to oznacza że P1=0 a w układzie obecny jest tylko produkt P2.

Układ: bromek benzylu (5 mmol), fenyloacetylen (5 mmol), NaN₃ (5,5 mmol), woda (4 mL), czas 1 h, 85 °C.

⁶ Badania wykonane we współpracy z p R. Rzyckiej, w ramach pracy magisterskiej

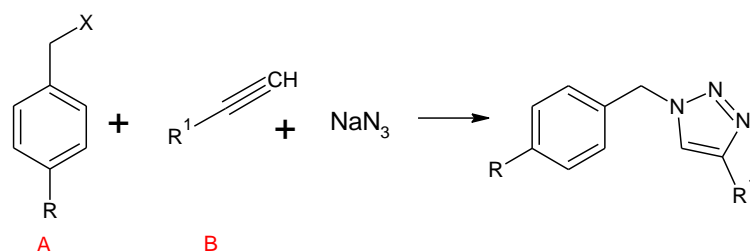
Analizując poniższy wykres (Rys. 35), można zauważyć mniejszą wartość stosunku P1/P2 w przypadku zastosowania 5% Pd/Cu. Oznacza to, że 2 mg katalizatora była wystarczająca do przeprowadzenia reakcji wychodząc z 5 mmol substratów w czasie 1 h, podczas gdy na samej miedzi zawsze zauważalna była obecność azydku organicznego (produktu pośredniego). Wnioski jakie można wysunąć na podstawie poniższego wykresu to: im większą ilość katalizatora wykorzystana w reakcji, tym mniejsza jest ilość P1 oraz że Pd_{NPs}/Cu wykazuje większą efektywność katalityczną.



Rys. 35 Wykres zależności P1/P2 od ilości katalizatora [mg].

W następnym kroku wykonano reakcje przedstawione w Tabeli 18. Wykorzystano do tego pochodne bromku benzyłowego oraz alkin terminalne, takie jak: TMSA, fenyloacetylen, alkohol propargilowy. Badano również pochodne alkoholu benzyłowego oraz benzyloaminy. Po przeprowadzeniu reakcji mieszaninę oczyszczano przez ekstrakcję a następnie poddawano analizie ¹H NMR.

Tabela 18 Otrzymywanie 1,4-dwupodstawionych 1,2,3- triazoli metodą „one pot” przy wykorzystaniu 5% Pd_{NPs}/Cu.



	<i>Substraty</i>				<i>Masa katalizatora [mg]</i>	<i>Czas/temp. [h]/[°C]</i>	<i>Rozpuszczalnik Rodzaj/Ilość [cm³]</i>	<i>Konwersja [%]</i>
	<i>X</i>	<i>R</i>	<i>R¹</i>	<i>Ilość* [mmol]</i>				
1	-Br	-H	-Ph	1	1,53	1/80	woda/2	100
2	-Br	-H	-Ph	1	2,40	1/80	Et ₃ N/4	90
3	-Br	-H	-Si(CH ₃) ₃	1	1,41	2/80	woda/2	0
4	-Br	-H	-Si(CH ₃) ₃	1	1,29	1/80	t-butanol/2	0
5	-Br	-H	-CH ₂ OH	1	1,44	1/80	woda/2	0
6	-Br	-I	-Ph	1	1,07	1/80	woda/2	100
7	-Br	-I	-Si(CH ₃) ₃	1	1,05	2/80	woda/2	64
8	-Br	-I	-Si(CH ₃) ₃	1	1,09	1/80	t-butanol/2	0
9	-Br	-Br	-Ph	1	1,41	1/80	woda/2	100
10	-Br	-Br	-Si(CH ₃) ₃	1	1,37	2/80	woda/2	90
11	-Br	-Br	-Si(CH ₃) ₃	1	1,04	1/80	t-butanol/2	0
12	-Br	-Br	-CH ₂ OH	1	1,20	1/80	woda/2	100
13	-Br	-Cl	-Ph	1	1,19	1/80	woda/2	92
14	-Br	-Cl	-Si(CH ₃) ₃	1	1,37	2/80	woda/2	78
15	-Br	-Cl	-Si(CH ₃) ₃	1	1,04	1/80	t-butanol/2	0
16	-Cl	-Br	-Ph	1	5,56	2/80	woda/2	13
17	-Cl	-Br	-Ph	1	1,95	2/80	woda/2	15
18	-Cl	-Br	-Si(CH ₃) ₃	1	1,21	2/80	woda/2	27
19	-Cl	-Br	-Si(CH ₃) ₃	1	1,08	1/80	woda/2	15
20	-Cl	-Br	-CH ₂ OH	1	1,22	1/80	woda/2	95
21	-OH	-H	-Ph	4,37	2,16	1/80	Et ₃ N/4	6
22	-OH	-H	-Ph	2,91	2,11	1/80	woda/6	7
23	-OH	-H	-Ph	2,91	2,60	2/80	woda/6	7

24	-OH	-H	-Ph	2,91	2,19	3/80	woda/6	8
25	-OH	-Br	-Ph	1	1,24	1/80	woda/2	0
26	-OH	-Br	-Si(CH ₃) ₃	1	1,39	1/80	t-butanol/2	0
27	-NH ₂	-H	-Ph	3,27	2,37	1/80	woda/6	0
28	-NH ₂	-H	-Ph	3,27	2,35	2/80	woda/6	0
29	-NH ₂	-H	-Ph	1	2,32	3/80	woda/6	0

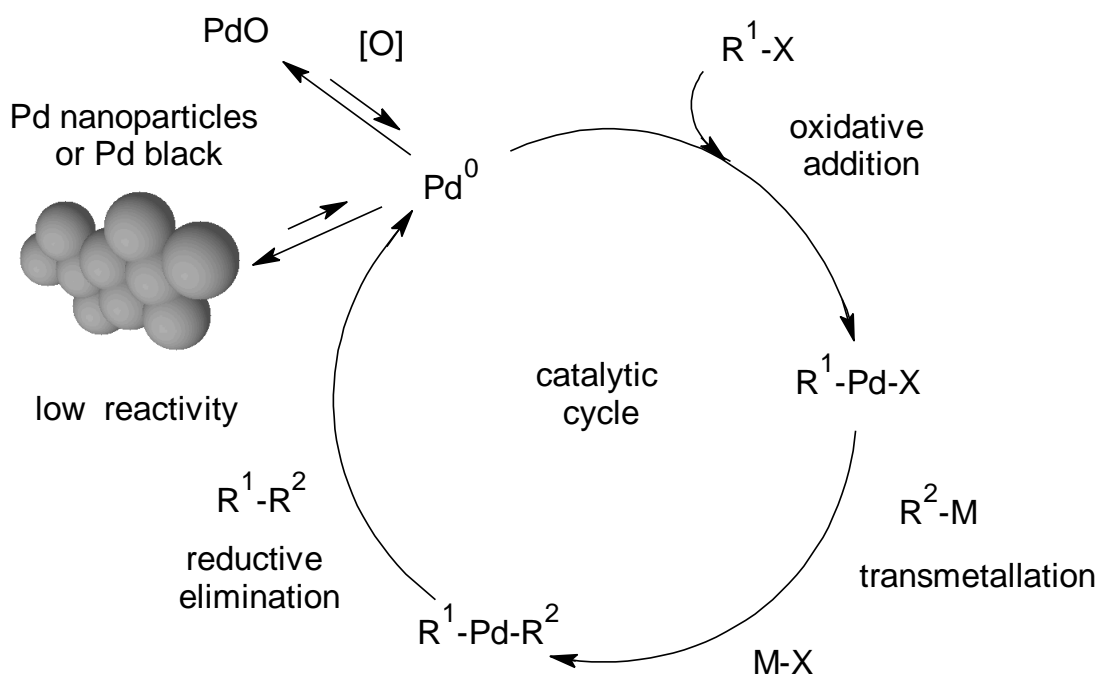
*reagenty (A, B, oraz NaN₃) stosowano w równomolowych ilościach

Reakcje prowadzono przez 1 godzinę a w przypadku niektórych układów dłużej. W syntezie wykorzystywano wodę, t-butanol lub trietyloaminę. Najlepszym rozpuszczalnikiem dla prowadzonych syntez była woda. Przy wykorzystaniu 1 mg 5% Pd_{NPs}/Cu otrzymano w czasie 1 godziny 4 czyste związki (*Tabela 18, pozycje 1, 6, 9, 12*). Wykorzystanie alkoholu benzyloвого w reakcji w czasie od 1 do 3 godzin, pozawalały na otrzymanie produktu w ilości poniżej 8 % (*Tabela 18, pozycja 22, 23, 24*). Natomiast w przypadku wykorzystania benzyloaminy, nie otrzymano produktu. W syntezie 1,4-dipodstawionych 1,2,3-Triazoli metodą „one pot” przy wykorzystaniu Pd_{NPs}/Cu jako substraty najaktywniejsze były halogenki benzyłowe.

5.4. Aktywność katalizatora

Synteza katalizatora Pd/Cu okazała się bardzo powtarzalna, pod warunkiem powtarzalności stosowanych surowców. Niestety, wraz ze zmianą surowców zmieniły się także właściwości katalizatorów. Badania aktywności nowych partii katalizatora wykonywano względem układów, w których aktywność została potwierdzona. Wykonano kilka razy przenoszenia Pd/SiO₂ (wykorzystując surowce o zawartości 1% oraz 5% z POCH) na miedz elektrolityczną (z POCH) a nawet dokonano modyfikacji poprzez zastosowanie nadmiaru czynnika trawiącego – co nie powodowało spadku aktywności katalizatora. Stało się to zauważalne w momencie wykorzystania nowej porcji 1 % Pd/SiO₂ oraz nowej partii miedzi elektrolitycznej. Otrzymany katalizator charakteryzował się zmniejszoną aktywnością. Badania przedstawione w niniejszym rozdziale pokazują możliwą przyczynę spadku aktywności katalitycznej układu Pd/Cu względem układów kontrolnych.

Na rysunku 36, przedstawiono schemat możliwego mechanizmu, wyjaśniającego wysoką aktywność katalizatora Pd_{NPs}/Cu. W mechanizmie tym wyszczególniono tworzenie się PdO, zapobiegającego krystalizacji Pd do większych nanoklastrów lub wytrącaniu się „czarnego” Pd, które mogą znacznie obniżyć aktywność katalizatora.



Rys. 36 Proponowany mechanizm reakcji wyjaśniający wysoką aktywność Pd/PdO/Cu.

Propozycja takiego mechanizmu oparta jest na wynikach z badań powierzchni katalizatora (badania XPS, rozdział 7.1.) oraz doniesień literaturowych [181].

5.4.1. Porównanie aktywności partii katalizatorów

Dla każdej nowej partii katalizatora wykonywano próbną reakcję w układzie modelowym, a w przypadku wątpliwości wykonywano je kilkakrotnie również w innych układach. Takie badania pozwalają na określenie odtwarzalności w otrzymywaniu katalizatora, jak również pewności co do jakości dalszych badań na danej partii katalizatora. W Tabeli 19 przedstawiono wyniki głównie w dwóch reakcjach, w których spadek aktywności był najbardziej zauważalny.

Tabela 19 Kontrola aktywności katalizatora 5% Pd_{PNS}/Cu.

KONWERSJA [%]

1	100	100	100	100
2	100	100	-	-
3	100	100	-	-
4	50	26	85	70
5	56	34	-	-
6	30	15	-	-
7	100	100	-	-
8	100	100	-	-



5% Pd/Cu otrzymany z nowej partii 1 % Pd/SiO₂ oraz nowej miedzi elektrolitycznej.



5% Pd/Cu otrzymany z nowej partii 5 % Pd/SiO₂ oraz nowej miedzi elektrolitycznej



katalizator z próby 6 (*Tabela 19*) z niewielkim dodatkiem PdCl₂ (procedura przedstawiona w modyfikacji układu katalitycznego)

Przedstawione wyniki (*Tabela 19*) pokazują aktywność poszczególnych partii katalizatora, względem układów kontrolnych. Niewielki dodatek PdCl₂ do układu (*Tabela 19*, pozycja 7 i 8) powodował otrzymanie produktów z pełną konwersją. Ponadto w takiej modyfikacji zwiększono skalę syntezy oraz wykonano analizę czystości otrzymanych produktów (*rozdział 5.5*).

5.5. System produktów o wysokiej czystości dla farmacji

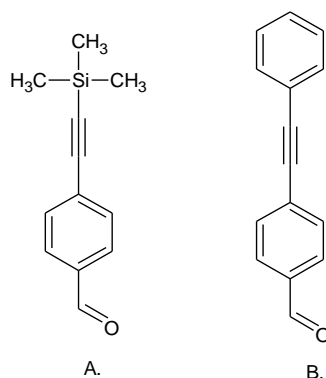
Badania czystości wykonane zostały dla produktów sprzęgania Sonogashiry otrzymanych w skali powiększonej z dodatkiem PdCl₂ (*dla związków A. i B. rys. 37*). Badanie polegało na

wykonaniu analiz potwierdzających strukturę (^1H NMR, ^{13}C NMR) oraz czystość (HPLC⁷, ED-XRF⁸) otrzymanych związków jak również temperaturę topnienia. Dla związków oznaczonych A. i B (Rys. 37) wykonano analizy dla serii (rozdział 9.3.):

I) „nieoczyszczonej” (po odwirowaniu i odparowaniu rozpuszczalnika);

II) „oczyszczonej” po oczyszczeniu na krótkiej kolumnie z żelom krzemionkowym (eluent – chlorek metylenu).

III) oczyszczonej metodą chromatografii preparatywnej (krótka kolumna z warstwą żelu krzemionkowego, eluent - chlorek metylenu z heksanem w stosunku 1:4).



Rys. 37 Struktury związków dla które poddano szczegółowej analizie czystości.

W niniejszych badaniach ważne były dwie rzeczy, tzn. wysoka wydajność reakcji oraz niskie zanieczyszczenie produktu pozostałością układu katalitycznego. Analiza ^1H NMR oraz HPLC jak również temperatura topnienia (Tabela 20) potwierdzają wysoką czystość otrzymanych produktów (dla układu oczyszczonego metodą chromatografii kolumnowej). Badania ED-XRF nie wykazały obecności palladu w przebadanych próbkach. Taki wynik jest możliwy przy niskiej zawartości tego metalu w próbce. Poziom zanieczyszczenia miedzią w próbkach po oczyszczeniu waha się w granicach 0,5-1,1 ppm, co jest stosunkowo niskim stężeniem.

⁷ Badania wykonane w Zakładzie Chemii Ogólnej i Chromatografii mieszczącym się w Instytucie Chemii UŚ., na urządzeniu Gynketek z detektorem DAD, kolumna RES ELUT 5 μ , C18 Varian, eluent: metanol:woda w proporcji 8:2, przepływ 0,5 ml/min.

⁸ Badania wykonane w Zakładzie Chemii Analitycznej mieszczącym się w Instytucie Chemii UŚ, na spektrometrze rentgenowskim z dyspersją energii, epsilon 3 firmy phonalitical, wyposażony w lampę z anodą rodową o mocy 9 Wat i detektor typ. SDD.

Tabela 20 Analiza czystości produktów sprzęgania Sonogashiry.

Związek	„nieoczyszczona”		„oczyszczona”		
	ED-XRF		ED-XRF		Temp. Topn. (°C)
	Pierw.	Ilość [ppm]	Pierw.	Ilość [ppm]	
A.	Pd	*	Pd	*	96 % (275 nm) 69-73 ^a
	P	1110	P	622,40	
	Fe	3,10	Fe	2,50	
	Cu	59,30	Cu	0,50	
	Zn	1,90	Zn	-	
	Br	605,40	Br	27,50	
B.	Pd	*	Pd	*	90 % (300 nm) 93-96 ^b
	P	1320	P	583,10	
	Fe	2,40	Fe	1,20	
	Cu	158,40	Cu	-	
	Br	604,70	Br	100,50	

Oczyszczana metodą chromatografii preparatywnej				
Związek	ED-XRF		HPLC	Temp. Topn. (°C)
	Pierw.	Ilość [ppm]		
A.	Pd	*	97 % (275 nm)	65-68 ^a
	P	658,50		
	Ca	182,10		
	Cu	1,10		
	Br	488,70		
B.	Pd	*	99,6 % (300 nm)	96,4-97,8 ^b
	P	451,70		
	Ca	89,90		
	Cu	-		
	Br	57,90		

*poniżej wykrywalności lampy rodowej

^a temperatura literaturowa dla związku A. wynosi: T_i = 65-69 °C [158]

^b temperatura literaturowa dla związku B. wynosi: T_i = 96-97 °C [159]

Poniżej przedstawiono (*Tabela 21*) dopuszczalne stężenia pozostałości po metalicznych katalizatorach w produktach farmaceutycznych [6]. Jak zostało w niej pokazane, poziom stężenia Pd w substancjach farmaceutycznych (doustnych) nie powinien przekroczyć 5 ppm, natomiast w przypadku miedzi 15 ppm. Zestawienie przedstawione w *Tabeli 21*, pokazuje że pod względem zawartości metali próbka czysta oraz oczyszczona spełniają te założenia.

Tabela 21 Dopuszczalne stężenia metali z katalizatorów w UE [6].

Table 1. Specification limits for residues of metal catalysts in the EU.		
Metal	Concentration [ppm]	
	Oral	Parenteral
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1.0
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2.0

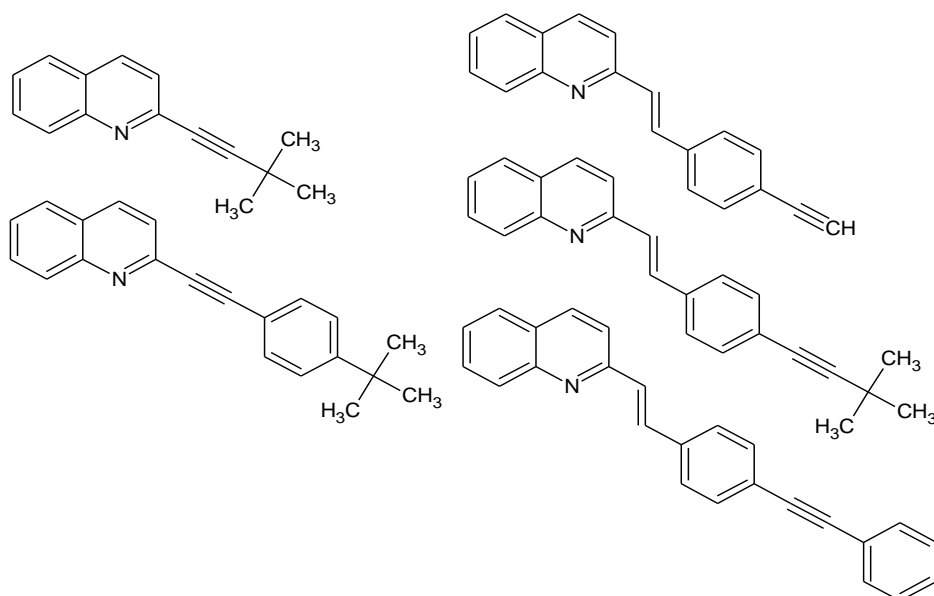
Source: European Medicines Agency (EMA)—Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts and Metal Reagents, 2008.

6. Synteza i właściwości pochodnych styrylochinoliny, nowej grupy barwników dla farmacji.

Zastosowanie spektroskopii fluorescencyjnej w naukach biologicznych wzrosło w przeciągu ostatnich lat. Dotychczas spektroskopia fluorescencyjna używana była jako główne narzędzie w biochemii oraz biofizyce. Obecnie fluorescencja jest szeroko stosowana w biotechnologii, cytometrii przepływowej, diagnostyce medycznej, sekwencjonowaniu DNA, kryminalistyce i w innych dziedzinach. Jednym z ważniejszych osiągnięć w wykorzystaniu fluorescencji są metody obrazowania, pozwalające na ujawnienie lokalizacji komórek, wykrywanie pojedynczych cząsteczek oraz możliwości pomiarów wewnątrzkomórkowych związków [160]. Obrazowanie struktur biologicznych zyskuje szczególne znaczenie w diagnostyce nowotworów, na przykład w technice fotodynamicznej (PDD) do obrazowania nowotworów pęcherza moczowego [161-162] oraz nowotworów mózgu [163-164]. Na przestrzeni ostatnich lat określono właściwości fluorescencyjne pochodnych styrylochinolin, które zostały opisane w literaturze: do oznaczania poziomu Zn^{2+} w ściekach [165], o potencjalnych właściwościach w diagnozowaniu i leczeniu chorób związanych ze zmianą konformacji białek [164], służących do wykrywania Fe^{2+} [166], multi-barwnik do wykrywania różnych kationów [167]. Jak zostało zauważone właściwości fluorescencyjne barwnika mogą ulec zakłóceniu w bliskim kontakcie z cząsteczką lub powierzchnią przewodzącą [168-170]. Przedstawione zostało to w badaniach DNA [171-172] oraz przy cyjaninowym oznaczaniu oligonukleotydów [173-174]. Badania fluorescencji rozszerzyło się w przeciągu ostatnich lat uwzględniając wpływ jonów metali na właściwości fluorescencyjne barwnika [175-179].

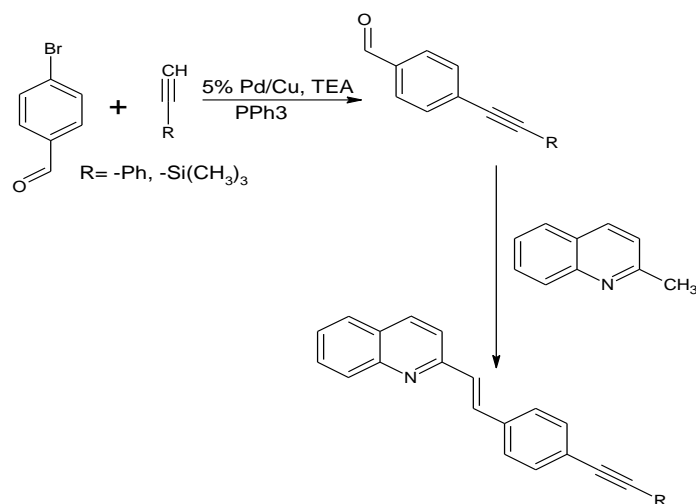
6.1. Synteza pochodnych styrylochinoliny

W badaniach porównywano właściwości 5 podobnych strukturalnie związków, przedstawionych na Rys. 38. Część z przedstawionych z związków (*po lewej*) otrzymane były w reakcji Sonogashiry pomiędzy 2-bromochinolimą a odpowiednim alkinem terminalnym, pozostałe w wyniku kondensacji chinaldyny ze związanymi karbonyłowymi [180].

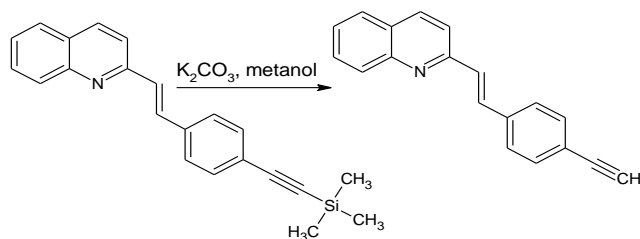


Rys. 38 Struktury przebadanych pochodnych styrylochinolinowych.

Wykorzystując reakcje Sonogashiry w układzie Pd_{NPs}/Cu otrzymano bloki budulcowe, posiadające w swojej strukturze grupę karbonylową. Związki te w reakcji z chinaldyną w środowisku bezwodnika octowego pozwalają na otrzymanie prezentowanych styrylochinolin (*Rys. 39 oraz 40*).

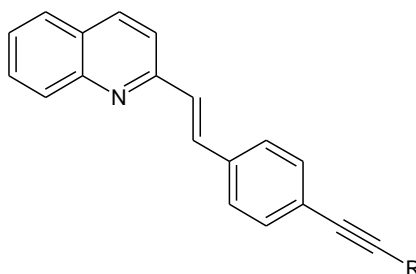


Rys. 39 Schemat syntezy nowych pochodnych styrylochinolin.



Rys. 40 Hydroliza.

Otrzymane pochodne chinoliny pierwszy raz opisane zostały w ramach prowadzonych prac. Budowa związków została określona na podstawie ^1H NMR, ^{13}C NMR, ESI-MS (*analizy przedstawione w materiałach uzupełniających*) oraz analizy spalinowej. W dalszej części pracy zostaną pokazane wyniki badań dla związków otrzymanych w układzie $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$ (dwie nowe styrylochinoliny) i dla ułatwienia, zostaną one odpowiednio oznaczone (*Rys. 41*).



MK-1 dla R = -H

MK-2 dla R = -Ph

Rys. 41 Oznaczenia pochodnych styrylochinolinowych.

6.2. Pochodne styrylochinoliny jako nowe fluorofory

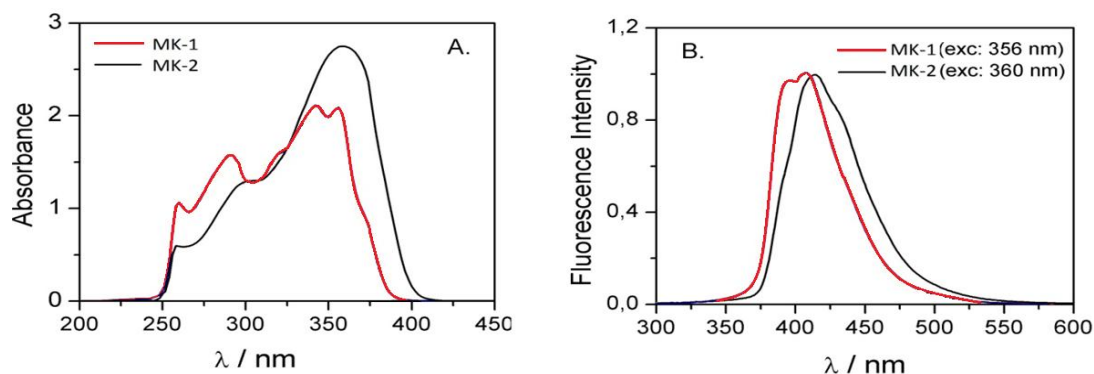
Dla otrzymanych związków wykonano badania biologiczne (określono też toksyczność testem MTS), jak również fizykochemiczne (badania absorpcji oraz fluorescencji) określając przesunięcie Stokesa oraz wydajność kwantową. Dobre właściwości fluorescencyjne wykazywane przez związki wykorzystano w wybarwianiu struktur biologicznych pod fluorescencyjnym mikroskopem odwróconym. Przedstawione zakres badań wykonany zostały w Zakładzie Fizyki Ciała Stałego, wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii UŚ.

6.2.1. Właściwości biologiczne

Otrzymane związki przebadano pod względem aktywności biologicznych oraz toksyczności w stosunku do normalnych ludzkich fibroblastów GM 07492 oraz ludzkich komórek raka gruczołowego jelita grubego (HCT116). Testowane związki nie wykazują aktywności biologicznej oraz toksyczności względem normalnych komórek ludzkich. W kontekście potencjalnego zastosowania tych związków jako barwniki fluorescencyjne, brak cytotoksyczności jest ich zaletą.

6.2.2. Właściwości fizykochemiczne

Dla otrzymanych związków wykonano badania fizykochemiczne, obejmujące wyznaczenie absorpcji oraz fluorescencji (Rys. 42), przesunięcia Stokesa oraz wydajności kwantowej. Związek MK-2 wykazuje wysokie przesunięcie Stokesa (51 nm) oraz dużą wartość wydajności kwantowej (0,32).



Rys. 42 Widma absorpcji i fluorescencji.

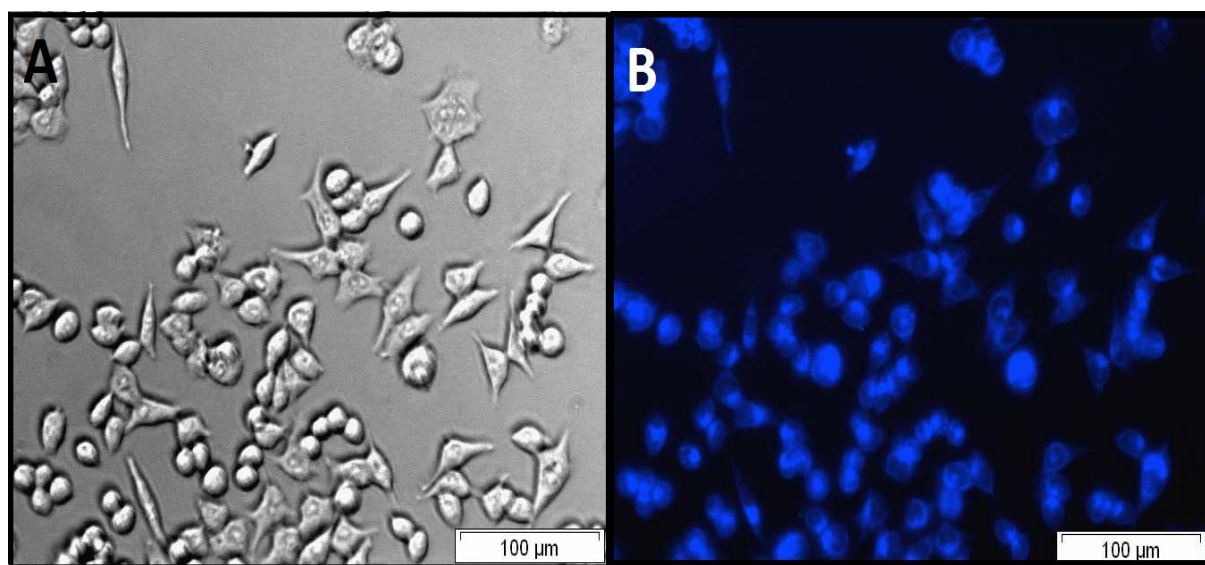
Tabela 22 Zestawienie pomiarów absorpcji i emisji oraz wydajności kwantowej dla MK-1 i MK-2.

Związek	Absorpcja		Emisja λ_{max} [nm]	Przesunięcie Stokesa [nm]	Φ_{dye}
	λ_{abs} [nm]	$\epsilon \cdot 10^3$ [$M^{-1}cm^{-1}$]			
MK-1	289	22,3	408	52	0,01
	342	33,8			
	356	33,5			
MK-2	298	20,0	411	51	0,32
	360	44,0			

Badania właściwości fluorescencyjny oraz absorpcji wykonywano dla danych związków w DMSO. Widma absorpcji badanych związków charakteryzują się szerokim pasmem w zakresie 240 nm do 416 nm. Związki mają stosunkowo wysokie wartości molowych współczynników absorpcji (Tabela 22) a MK-2 wykazuje najwyższą wartość ($\epsilon = 44\ 000\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ przy 360 nm). Maksima emisji fluorescencji obserwuje się w zakresie 407-411 nm. Z pośród badanych związków, MK-2 miał znacząco wyższą ($> 0,3$) wydajność kwantową, co oznacza, że wprowadzenie dodatkowej jednostki aromatycznej pozytywnie wpływa na właściwości fluorescencji fluoroforu.

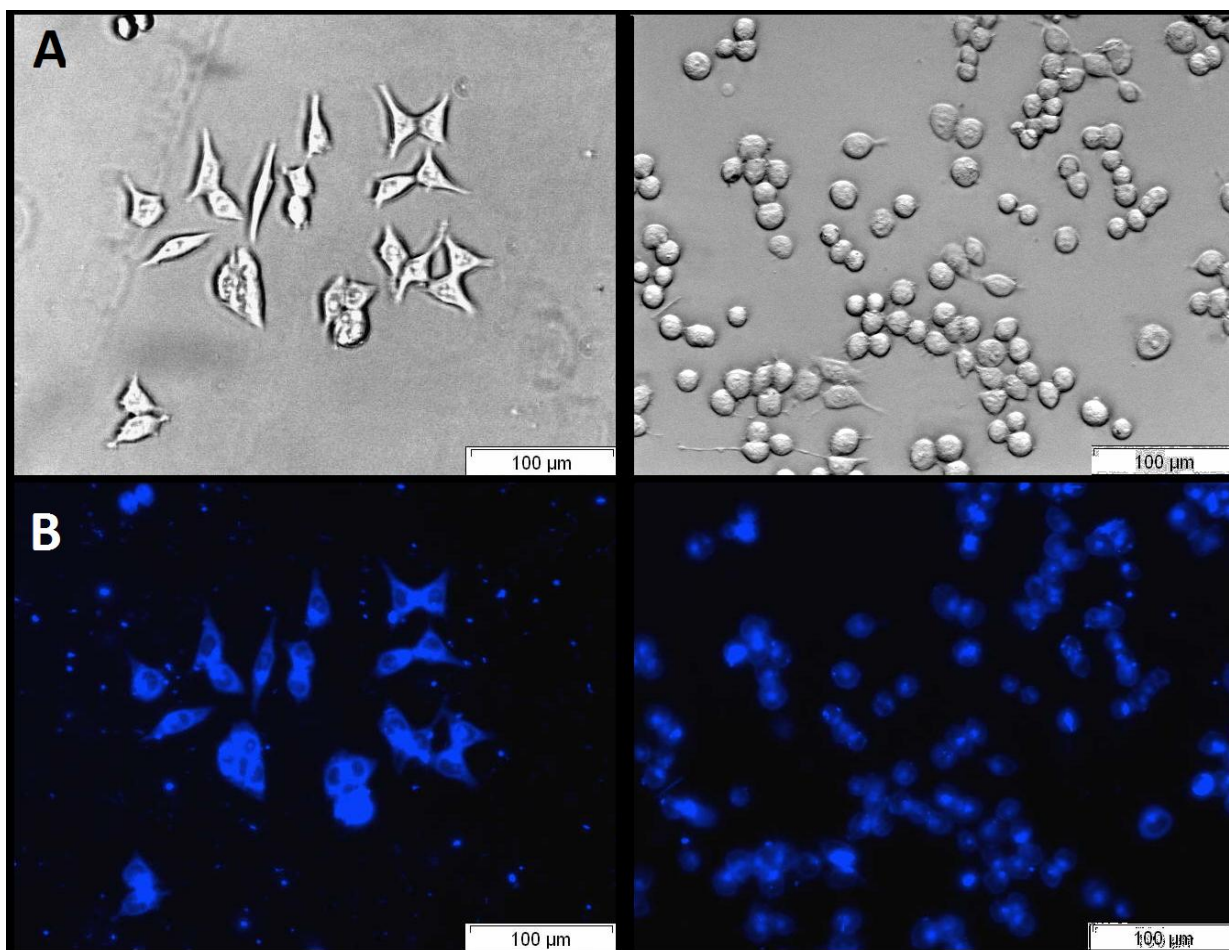
6.2.3. Obrazowanie struktur biologicznych⁹

Obrazowanie żywych komórek przy wykorzystaniu wybranych związków, przeprowadzono na ludzkich komórkach rakowych okrężnicy (HCT116). Po inkubacji przez 2 godziny, wszystkie związki skutecznie przenikały przez błony komórkowe, pozwalając na obserwację silnego sygnału niebieskiego. Związki MK-1 i MK-2 dają obrazy porównywalne z barwieniem lizosomów. Wynikać to może z właściwości fizykochemicznych badanych związków, które są słabymi zasadami a ich lipofilowość jest stosunkowo wysoka (AlogP: MK-1: 4,73, MK-2: 6,51). Związki te wykazują ogólnie lizosomotropizm [181] i co najważniejsze pozostają nietoksyczne przy długiej ekspozycji na komórkach.



Rys. 43 Obrazowanie żywych komórek HCT116 przy zastosowaniu związku *MK-1*: (A) w jasnym polu przy użyciu mikroskopu optycznego (BF); (B) mikroskopii fluorescencyjnej (filtr DAPI).

⁹ Badanie wykonane przez dr Annę Mrozek-Wilczkiewicz z zakładu Fizyki Ciała Stałego UŚ



Rys. 44 Obrazowanie żywych komórek HCT116 przy zastosowaniu związku MK-2: (A) w jasnym polu przy użyciu mikroskopu optycznego (BF); (B) mikroskopii fluorescencyjnej (filtr DAPI).

6.2.4. Obliczenia teoretyczne¹⁰

W celu lepszego zrozumienia i opisu widma absorpcji dla badanych związków, wykonano obliczenia teoretyczne TD-DFT z zastosowaniem potencjału korelacyjno-wymennego B3LYP i bazy 6-31+G(d,s). W badaniach wyznaczono najważniejsze parametry, takich jak: energia przejścia, moc oscylatorów (f) oraz główne konfiguracje, które przedstawiono w tabeli 22 porównując otrzymane dane z wynikami eksperymentalnymi. Reszta przejść elektronowych została pominięta, ze względu na bardzo niski parametr intensywności F .

¹⁰ Obliczenia wykonane przy współpracy z p. mgr M. Dulskim, z Instytutu Nauki o materiałach UŚ.

Tabela 23 Przejścia elektronowe uzyskane przez EI TD-DFT / B3LYP/6-31+G (d, p) przy użyciu modelu PCM (rozpuszczalnik -DMSO) dla barwników chinoliny w DFT dla zoptymalizowanej geometrii.

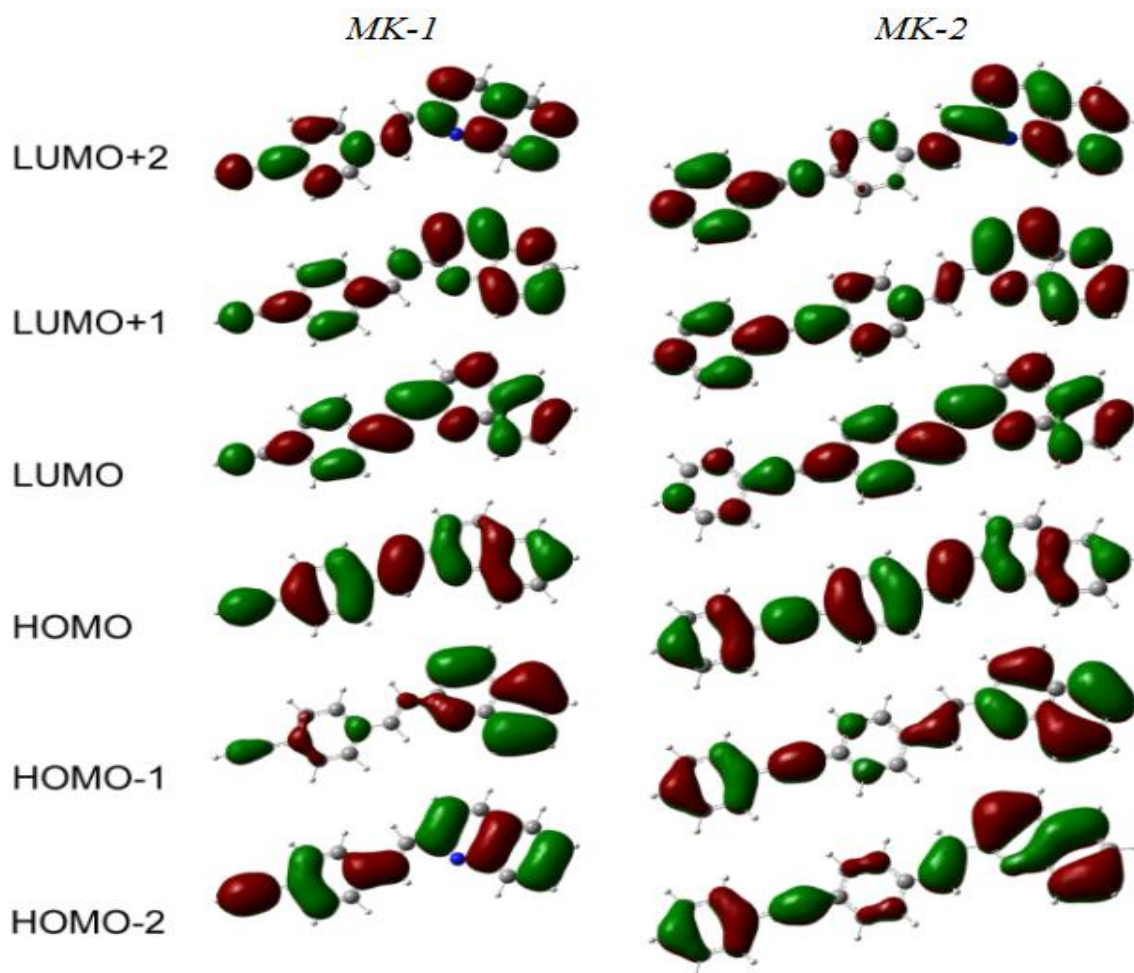
Związek	Przejście elektronowe	Teoretyczna λ_{max} [nm]	f	Orbitale molekularne	wskaźnik [%]	Eksp. λ_{max} [nm]
MK-1	$S_0 \rightarrow S_1$	377,8	0,949	HOMO \rightarrow LUMO	70	356
	$S_0 \rightarrow S_2$	329,6	0,063	HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO	55	342
				HOMO \rightarrow LUMO ₊₁	39	
MK-2	$S_0 \rightarrow S_4$	295,9	0,504	HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO	41	290
	$S_0 \rightarrow S_1$	401,9	1,632	HOMO \rightarrow LUMO	70	360
	$S_0 \rightarrow S_3$	309,5	0,298	HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO	28	305

Stwierdzono, że ze względu na rosnącą przerwę energetyczną (ΔE_{H-L}), poziom koniugacji większy jest dla MK-2 niż MK-1 (Tabela 23). W skoniugowanych cząsteczkach, różnica energii pomiędzy HOMO- i LUMO orbitali jest niższa, co zwiększa możliwość promocji elektronów przy dłuższych falach. Znajduje to odzwierciedlenie w wynikach doświadczalnych, gdzie obserwowana długość fali absorpcji dla związku MK-2 przesunięta jest ku czerwieni.

Tabela 24 Energie orbitali (au) HOMO ($-E_{HOMO}$) i LUMO ($-E_{LUMO}$), HOMO-LUMO energie pasm wzbronionych, które zostały wyliczone przez PCM//DFT-DFT/B3LYP/6-31 + G (d, p) przy użyciu modelu PCM (rozpuszczalnik-DMSO) i teoretyczne energie (EG) dla barwników.

Związek	$-E_{HOMO1}$	$-E_{HOMO}$	$-E_{LUMO}$	$-E_{LUMO+1}$	ΔE_{H-L} [eV] (DFT)	E_g [eV] (TD-DFT)
MK-1	6,62	6,49	2,29	1,44	4,19	3,28
MK-2	6,59	5,82	2,48	1,62	3,33	3,08

Według danych teoretycznych, eksperymentalne maksima absorpcji dla związków MK-1 oraz MK-2, charakteryzuje przejście $S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) złożone z konfiguracji HOMO \rightarrow LUMO (Tabela 24). Warto zauważyć, że powierzchnie orbitali HOMO i LUMO zlokalizowane są przez centralne wiązanie podwójne oraz wiązania w pierścieniach w obydwu cząsteczkach, podczas gdy rozkład LUMO zlokalizowany jest również przy atomie azotu (Rys. 45).



Rys. 45 Molekularne orbitale pochodnych chinoliny uzyskanych w TD-B3LYP /6-31+G (d, p).

Energie przejściowe w emisji, moc oscylatorów oraz główne konfiguracje, zostały obliczone dla najbardziej odpowiednich stanów wzbudzonych, oraz porównane z wartościami doświadczalnymi (*Tabela 25*). Molowe współczynniki ekstynkcji otrzymane z badań teoretycznych odpowiadają wydajności kwantowej wyznaczonej doświadczalnie. Jak oczekiwano, związki bardziej sprzężone miały wyższą intensywność emisji oraz wydajność kwantową.

Tabela 25 Emisja otrzymana przy EI TD-DFT / B3LYP / 6-31 + G (d, p), z wykorzystaniem modelu PCM (rozpuszczalnik DMSO) dla kodu SQL na DFT dla zoptymalizowanej geometrii

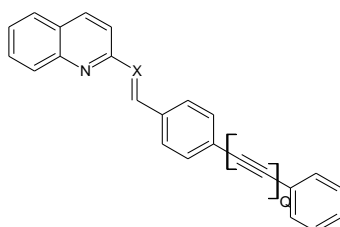
Związek	Przejście elektr.	Teoretyczna λ_{max} [nm]	f	Orbitale molekularne	wskaźnik [%]	$\epsilon_{em} 10^3$	Eksp. λ_{max} [nm]
MK-1	$S_1 \rightarrow S_0$	421,1	1,487	HOMO \rightarrow LUMO	70	48	402
MK-2	$S_1 \rightarrow S_0$	434,9	1,919	HOMO \rightarrow LUMO	71	75	411

6.2.5. Koncepcja dalszego rozwoju barwników fluorescencyjnych¹¹

Na podstawie danych z obliczeń teoretycznych i porównania ich z wynikami eksperymentalnymi, można zaplanować kierunek dalszych badań w poszukiwaniu nowych barwników. Jak już wspomniano wcześniej na podstawie obliczonych wartości molowych współczynników ekstynkcji wyznaczyć można potencjalne wartości wydajności kwantowych, które są kluczowym parametrem określającym korzystne właściwości potencjalnego barwnika. Badaniom teoretycznym poddano nowe związki (*Tabela 26*), wyznaczając dla nich: absorpcję, emisję, moc oscylatora oraz konfiguracje (*Tabela 27*).

Wzrost sprzężenia w układzie może wpłynąć korzystnie na właściwości nowych związków, dlatego też analizie poddano związki zwiększając ilość wiązań potrójnych (Q). Analizie postanowiono poddać również analogiczne związki w postaci zasad Schiffa (X).

Tabela 26 Związki poddane analizie obliczeniowej DFT.



Oznaczenie związku	X	$R - \left[\text{---} \right]_q - R^1$
MK-2	C	1
MK-2'	C	2
MK-2''	C	3
MK-3	N	1
MK-3'	N	2
MK-3''	N	3

Na podstawie danych (*Tabela 27*) wnioskuje się, że wydłużenie łańcucha wiązań sprzężonych powoduje przesunięcie zarówno maksimum absorpcji jak i emisji w stronę wyższych wartości długości fal. Z kolei wprowadzenie azotu pomimo, że trochę obniża

¹¹ Obliczenia wykonane przy współpracy z p. mgr B. Czaplinską z Zakładu Chemii Organicznej Instytutu chemii UŚ

absorpcje, to wydłuża fluorescencję, co skutkuje większym przesunięciem Stokesa i jest znane dla zasad Schiffa. Wszystkie przejścia elektronowe posiadają duże wartości siły oscylatora, co wynika z dobrego nakładania się orbitali HOMO i LUMO biorących udział w przejściu.

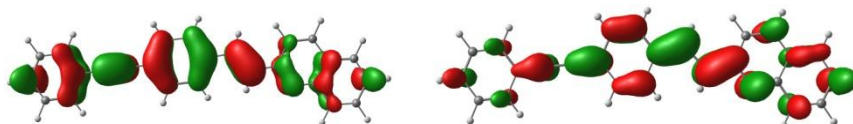
Tabela 27 Charakterystyka przejść elektronowych otrzymanych metodą TD-DFT/CAM-B3LYP/6-31+G(d,p)z wykorzystaniem modelu rozpuszczalnikowego PCM (DMSO jako rozpuszczalnik) oraz zoptymalizowanej geometrii cząsteczek w stanie podstawowym (metoda DFT).

Związek	Przejście elektronowe	Długość fali λ [nm]	Siła oscylatora f [nm]	Orbitale molekularne	Procentowy udział konfiguracji w przejściu [%]	Przesunięcie Stokesa [nm]
<i>Obliczenia dotyczące absorpcji</i>						
MK-2	$S_0 \rightarrow S_1$	346	2,3163	HOMO \rightarrow LUMO	89	117
MK-2 ^c	$S_0 \rightarrow S_1$	357	2,5310	HOMO \rightarrow LUMO	86	112
MK-2 ^{''}	$S_0 \rightarrow S_1$	375	2,1937	HOMO \rightarrow LUMO	77	115
MK-3	$S_0 \rightarrow S_1$	328	1,9690	HOMO \rightarrow LUMO	83	-
MK-3 [']	$S_0 \rightarrow S_1$	343	2,0918	HOMO \rightarrow LUMO	81	115
MK-3 ^{''}	$S_0 \rightarrow S_1$	366	1,5933	HOMO \rightarrow LUMO	72	123
<i>Obliczenia dotyczące emisji</i>						
MK-2	$S_0 \rightarrow S_1$	463	2,4924	HOMO \rightarrow LUMO	95	
MK-2 ^c	$S_0 \rightarrow S_1$	469	2,8206	HOMO \rightarrow LUMO	93	
MK-2 ^{''}	$S_0 \rightarrow S_1$	490	2,3337	HOMO \rightarrow LUMO	83	
MK-3	$S_0 \rightarrow S_1$	-	-	HOMO \rightarrow LUMO	-	
MK-3 [']	$S_0 \rightarrow S_1$	458	2,6522	HOMO \rightarrow LUMO	90	
MK-3 ^{''}	$S_0 \rightarrow S_1$	489	1,7302	HOMO \rightarrow LUMO	80	

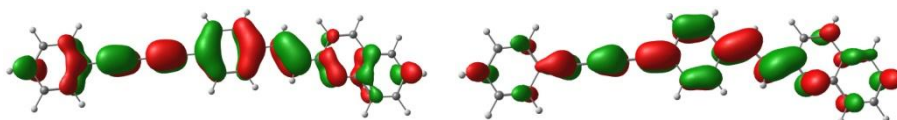
Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 27 łatwo zauważyć, że wraz z ilością wiązań potrójnych następuje batochromowe przesunięcie zarówno maksimum absorpcji jak i emisji.

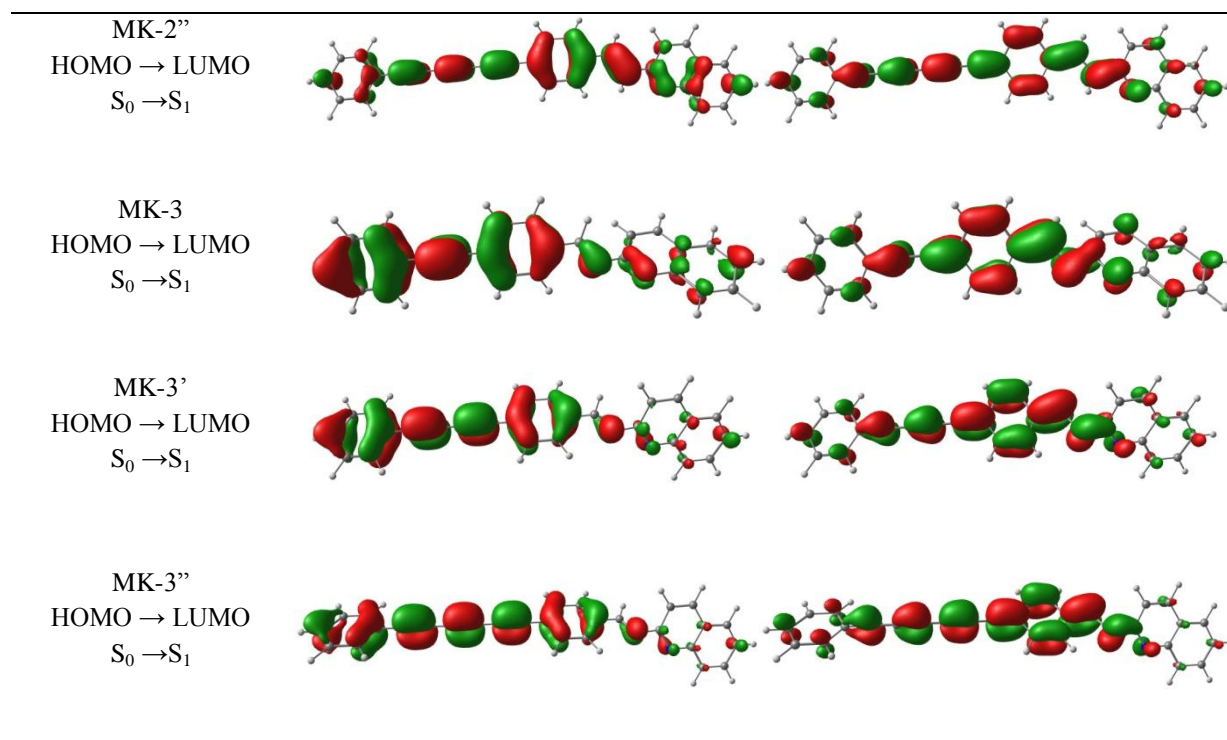
Rysunek 46 Wizualizacja orbitali molekularnych zaangażowanych w najważniejsze przejścia elektronowe.

MK-2
HOMO \rightarrow LUMO
 $S_0 \rightarrow S_1$



MK-2[']
HOMO \rightarrow LUMO
 $S_0 \rightarrow S_1$





6.3. Pozostałe właściwości pochodnej styrylochinoliny

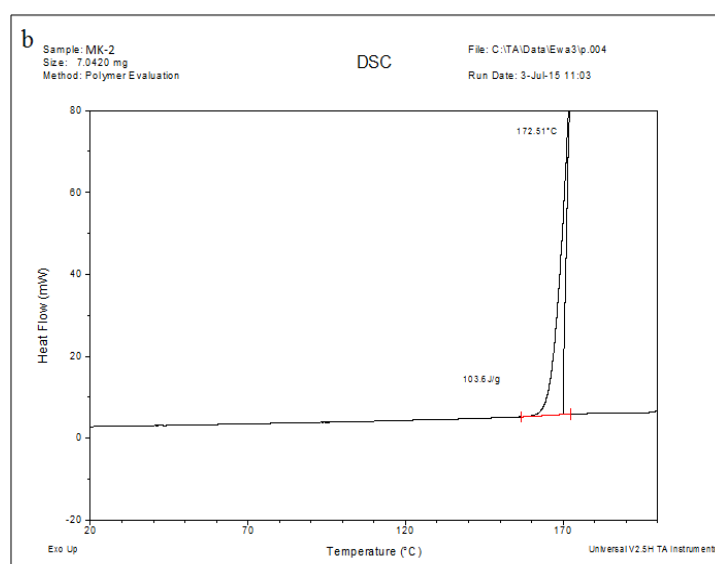
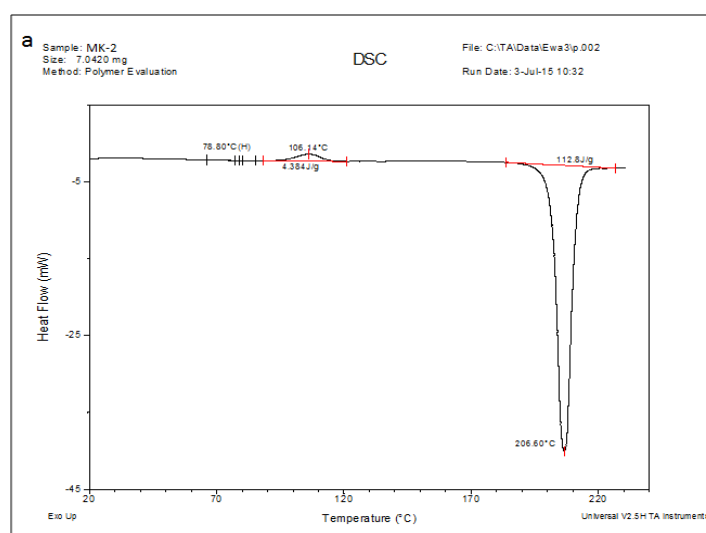
Wysoka wydajność kwantowa jak również przesunięcie Stokesa związku MK-2, skłoniły mnie do wykonania dalszych badań, które obejmowały określenie: właściwości termicznych, właściwości optycznych, morfologii mikroskopem sił atomowych (AFM) warstw, pomiary elektrochemiczne oraz charakterystykę prądowo-napięciowe. Przedstawione badania zostały wykonane w Zakładzie Chemii Polimerów UŚ oraz Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych Polskiej Akademii Nauk w Zabrze.

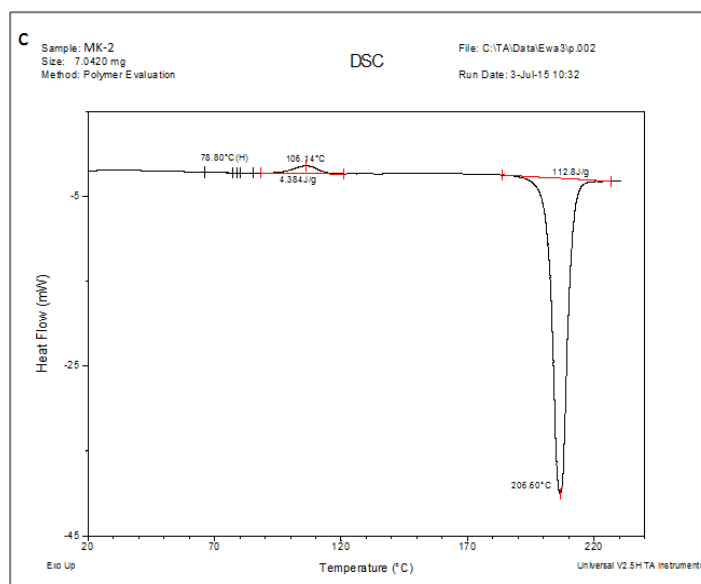
6.3.1. Badania właściwości termicznych

Przeprowadzono badania właściwości termicznych metodą różnicowej kalymetrii skaningowej (DSC) oraz metodą termogravimetryczną (TGA). Pomiary DSC wykonano przy użyciu kalorymetru skaningowego TA-DSC 2010 (TA Instruments, Newcastle, DE, USA), w atmosferze azotu (przepływ = 50mL/min) stosując naczynka aluminiowe. Kalorymetr kalibrowano przy użyciu wysokiej czystości indu. Zastosowano szybkość ogrzewania i chłodzenia 20°C/min. Pomiary TGA wykonano przy użyciu aparatu TG Pyris-1 Perkin

Elmer stosując szybkość ogrzewania $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ w atmosferze azotu (przepływ $20\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$) w zakresie temperatur $25\text{-}800^{\circ}\text{C}$.

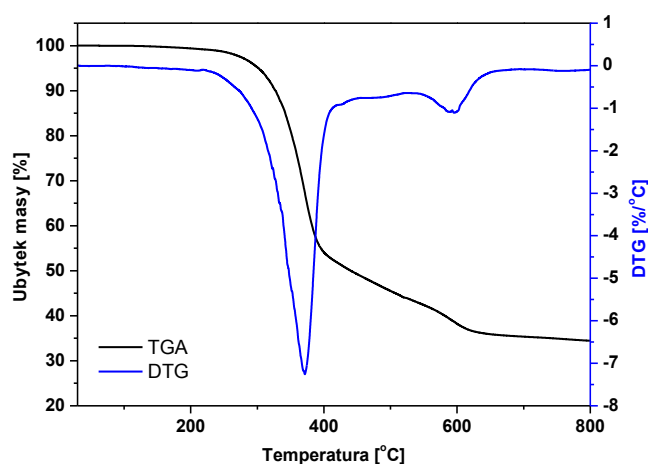
Z termogramu DSC zarejestrowanego podczas pierwszego cyklu ogrzewania wynika, że wyjściowa próbka jest krystaliczna i wykazuje endotermę topnienia przy 206°C . Próbka ponownie bardzo szybko krystalizuje w warunkach pomiaru. Maksimum krystalizacji podczas chłodzenia wynosi 173°C . Nie udało uzyskać się próbki amorficznej podczas szybkiego chłodzenia. Szybkie schłodzenie ze stopu umożliwia uzyskanie semikrystalicznej próbki z temperaturą zeszklenia (T_g) ok. $T_g=70^{\circ}\text{C}$. Podczas ogrzewania próbki obserwuje się efekt zimnej krystalizacji (z ang. „cold crystallization”) przy ok 106°C i następnie topnienie przy 207°C . Termogramy DSC przedstawia rys. 47.





Rys. 47 Termogramy DSC związku MK-2 (a) I bieg ogrzewania, (b) chłodzenie ze stopu i (c) II bieg ogrzewania.

Z przeprowadzonych badań stabilności termicznej metodą TGA wynika, że badany związek P wykazywał dwuetapowy rozkład termiczny z temperaturami maksymalnej szybkości rozkładu I etapu przy 372 i II etapu przy 596 °C (Rys. 48).



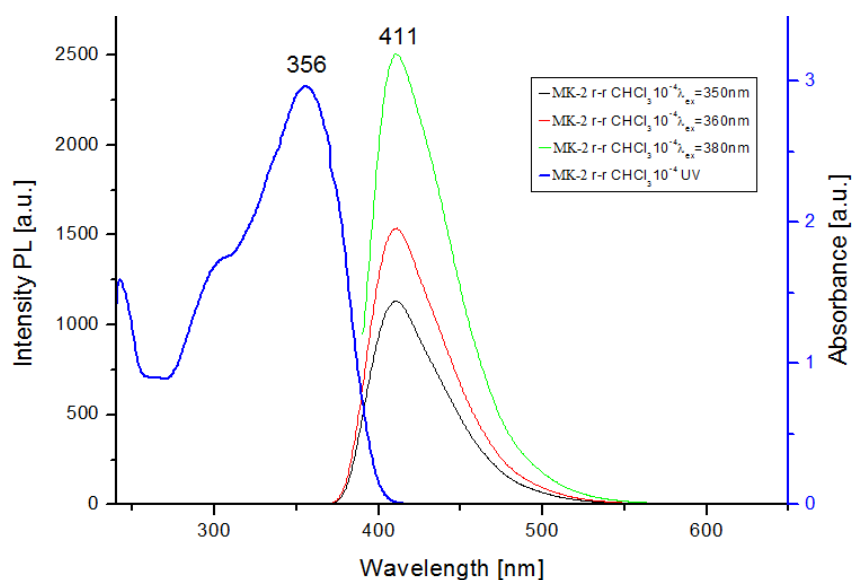
Rys. 48 Termogram TGA i DTG związku MK-2.

Temperatura początku rozkładu związku MK-2, czyli 5% ubytku masy (T_5) oraz 10% ubytku masy (T_{10}) wynosiła odpowiednio 302 i 327 °C. Związek wykazywał 34% pozostałość po ogrzaniu do 800 °C.

6.3.2. Badania właściwości optycznych

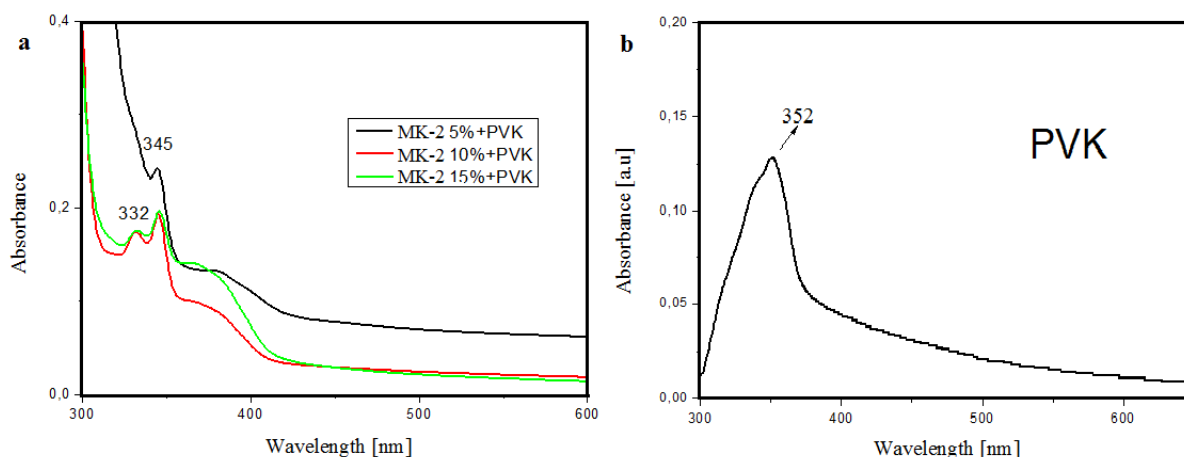
Widma UV-vis zarejestrowano na spektrometrze Jasco V570 UV-V-NIR. Widma fotoluminescencyjne zarejestrowano na spektrofluorymetrze Hitachi F-2500.

Przeprowadzono badania właściwości optycznych tj. absorpcyjnych i fotoluminescencyjnych (PL) w zakresie UV-vis w roztworze (chloroform, stężenie= $1 \cdot 10^{-4}$) i w cieple stałym jako warstwy na podłożu szklanym oraz w postaci blendy z poli(metakrylanem metylu) (PMMA) (zawartość związku 1%) i poli(winylokarbazolem) (PVK) (zawartość związku 5, 10 i 15%). Warstwy przygotowano metodą wylewania z roztworu. Widma UV-vis związku MK-2 w roztworze przedstawiono na rys. 49.



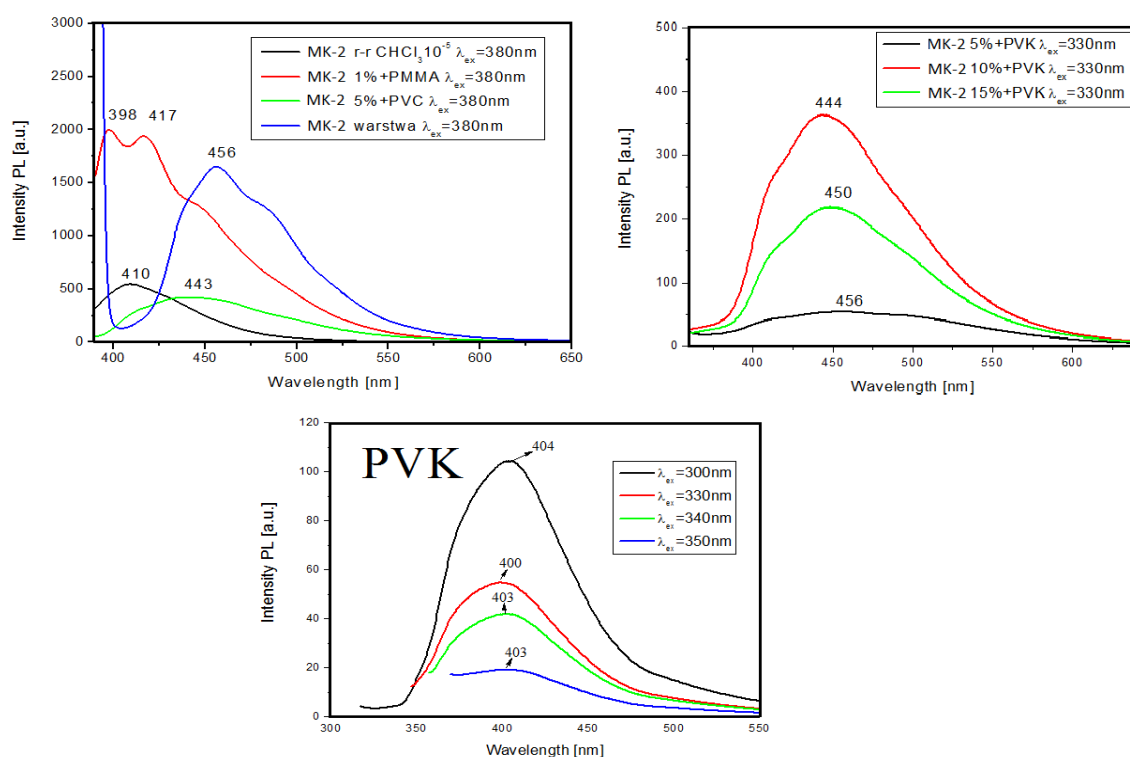
Rys. 49 Widma UV-vis i PL badanego związku w roztworze.

Związek charakteryzował się pasmem absorpcji z maksimum (λ_{maks}) przy 356 nm (molowy współczynnik absorpcji $\epsilon = 2,97 \times 10^4 \text{ l x mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) zarówno w roztworze jak i w postaci blendy z PMMA. W przypadku blendy z PVK obserwowano pasmo absorpcji w zakresie od 310 do 400 nm z λ_{maks} przy 332, 345 i 368* (wyznaczona z drugiej pochodnej) nm. Absorpcja związku MK-2 pokrywa się z absorpcją warstwy PVK (Rys. 50).



Rys. 50 Widma UV-vis (a) blendy związku z PVK i (b) warstwy PVK.

Przeprowadzono badania PL związku w roztworze przy różnych długościach fali wzbudzającej (λ_{ex}) ($\lambda_{ex} = 350, 360$ i 380 nm). Nie obserwowano wpływu λ_{ex} na położenie maksimum pasma emisyjnego (λ_{em}) obserwowanego przy 411 nm (Rys. 49). Natomiast λ_{ex} wpływała na intensywność PL i najkorzystniejsze było zastosowanie $\lambda_{ex} = 380$ nm w przypadku roztworu (Rys. 51). Badany związek wykazywał PL również w postaci blend i warstwy, co ilustruje rys. 51.



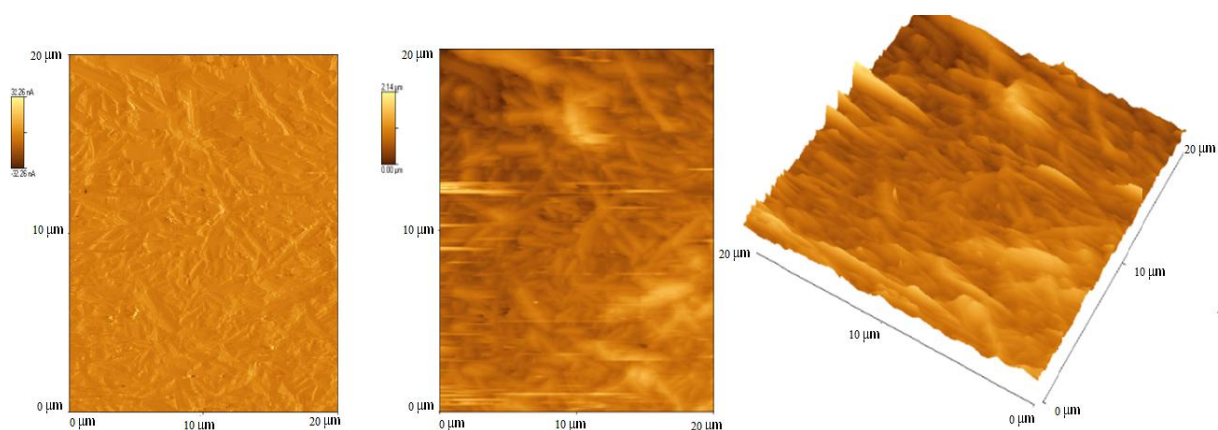
Rys. 51 Widma PL badanego związku w cieple stałym i roztworze oraz PL PVK w postaci warstwy.

Obserwowano przesunięcie batochromowe λ_{em} związku MK-2 w celu stałym w stosunku do roztworu. Najmniejsze przesunięcie stwierdzono w przypadku blendy z PMMA, największe w przypadku warstwy. W przypadku blendy z PVK dominuje emisja badanego związku MK-2.

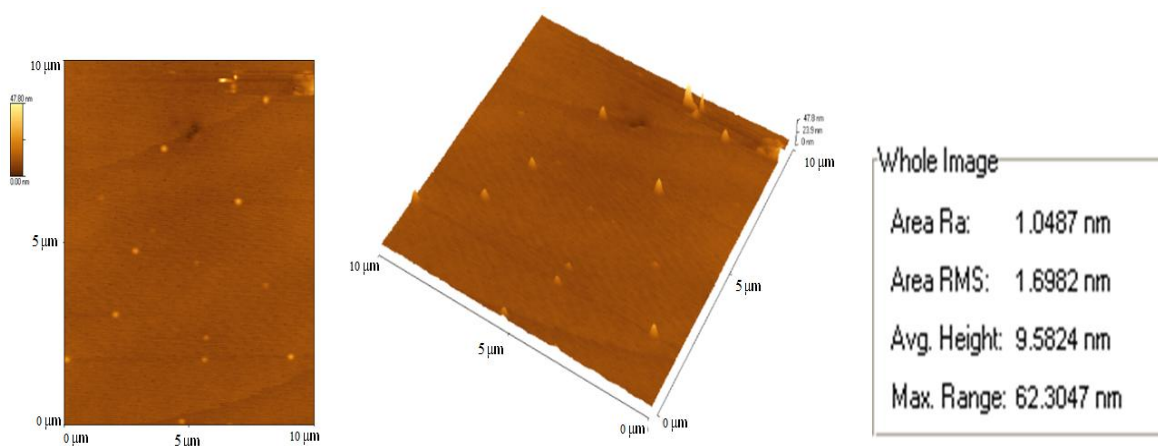
6.3.3. Badanie morfologii mikroskopem sił atomowych (AFM) warstw

Powierzchniowe struktury warstw badano przy pomocy mikroskopu sił atomowych (AFM) Explorer TMX 2000, firmy TopoMetrix, pracującego w modzie kontaktowym, metodą stałej siły w powietrzu w temperaturze pokojowej. Rys. 52 przedstawia zdjęcia AFM warstwy samego związku MK-2 oraz blendy z PVK otrzymanych metodą rozwirowania na podłożu szklanym.

(a)



(b)

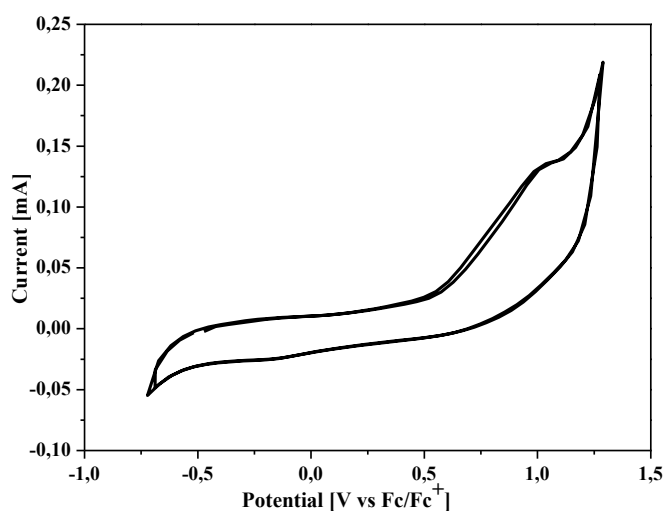


Rys. 52 Obrazy AFM (od lewej – obraz typu „error image”, obraz topograficzny i obraz topograficzny 3-D) (a) warstwy związku MK-2 o grubości 183 nm i (b) blendy (PVK:5% MK-2) o grubości 64 nm

6.3.4. Pomiary elektrochemiczne

Pomiary elektrochemiczne wykonano przy użyciu potencjostatu ATLAS 0531 EU&IA. Cykliczną voltamperometrię (CV) wykonano w standardowym układzie elektrochemicznym, używając elektrody platynowej jako elektrody pracującej, cewki platynowej jako przeciwelektrody oraz pseudoelektrody Ag/AgCl, jako elektrody odniesienia. Pomiary wykonano w chlorku metylenu, z dodatkiem elektrolitu pomocniczego, tj. heksafluorofosforan tetrabutylamonu (Bu_4NPF_6 , Aldrich, 99%), którego stężenie wynosiło 0,1 mol/l. Zmierzone potencjały odniesiono względem ferrocenu (Fc/Fc^+) stosowanego jako standard wewnętrzny.

Cyklowoltamperogramy badanego związku MK-2 przedstawia rys. 53.



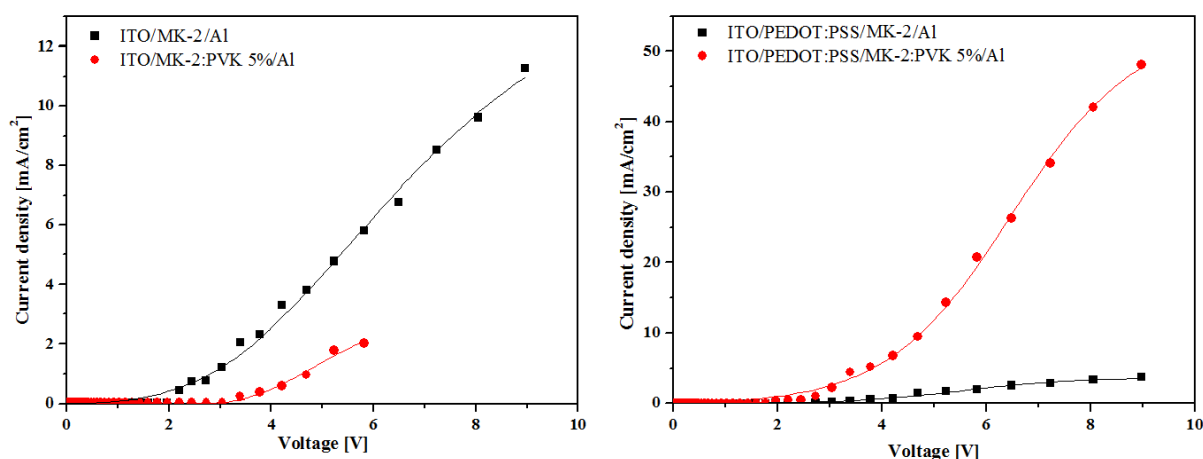
Rys. 53 Cyklowoltamperogramy badanego związku MK-2.

Dla badanego związku zarejestrowano nieodwracalny proces utleniania przy potencjale 1,02 V. W zadanym zakresie pomiarowym nie zarejestrowano procesu redukcji. Poziom energetyczny poziomu HOMO obliczono stosując równanie $E_{\text{HOMO}} = -4,8 - E_{\text{ox, onset}}$, $= -5,3 \text{ eV}$ ($E_{\text{ox, onset}} = 0,5 \text{ V}$, $E_{\text{ox}} = 1,02 \text{ V}$).

6.3.5. Charakterystyki prądowo-napięciowe

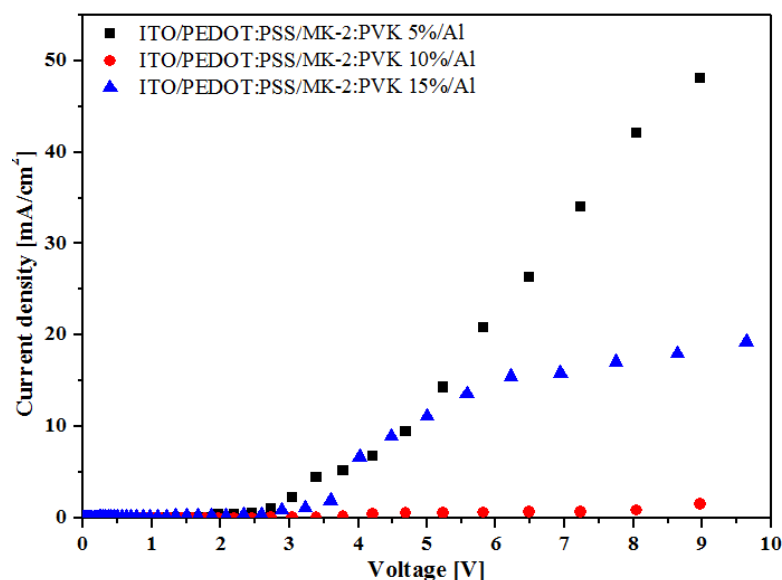
Charakterystyki prądowo-napięciowe (J-U) zarejestrowano dla różnych struktur, tj. ITO/związek/Al, ITO/PEDOT:PSS/związek/Al, ITO/PVK:związek(5%)/Al oraz ITO/PEDOT:PSS/PVK:związek(5%)/Al. Urządzenia przygotowano wg procedury podanej poniżej.

Na podłoża szklane z naniesionym tlenkiem indow-cynowym (ITO), oczyszczone kolejno w detergencie, wodzie dejonizowanej, 10% roztworze NaOH, ponownie w wodzie i w izopropanolu, naniesiono metodą rozwirowania kolejno warstwy PEDOT:PSS z roztworu wodnego (którą wygrzewano przez 30 min w temperaturze 130°C) i warstwę aktywną z roztworu w chloroformie o stężeniu 10 mg/ml (1000 rps, 60s, ramp=200). Warstwy aktywne wygrzewano przez 10 min w temperaturze 100°C. Na otrzymane warstwy naparowano elektrody aluminiowe i gotowe urządzenia wygrzewano w atmosferze obojętnej w 130°C przez 10 min. Charakterystyki J-U badanych struktur przedstawia rys. 54



Rys. 54 Charakterystyki J-U struktur o następującej budowie ITO/związek/Al, ITO/PEDOT:PSS/MK-2/Al, ITO/PVK:MK-2(5%)/Al i ITO/PEDOT:PSS/PVK:MK-2(5%)/Al.

Jak wynika z przedstawionych zależności gęstości prądu (J) od napięcia (U) zastosowanie warstwy PEDOT:PSS korzystnie wpływa na uzyskane wartości gęstości prądu. Na kolejnym etapie badań przygotowano diody o architekturze ITO/PEDOT:PSS/MK-2:PVK/Al różniące się zawartością procentową związku w blendzie (5, 10 i 15 %). Rys.55 przedstawia zarejestrowane charakterystyki J-U dla diod różniących się zawartością związku MK-2 w warstwie aktywnej.



Rys. 55 Charakterystyki J-U struktur ITO/PEDOT:PSS/PVK:MK-2/Al o różnej zawartości związku MK-2 w warstwie diody

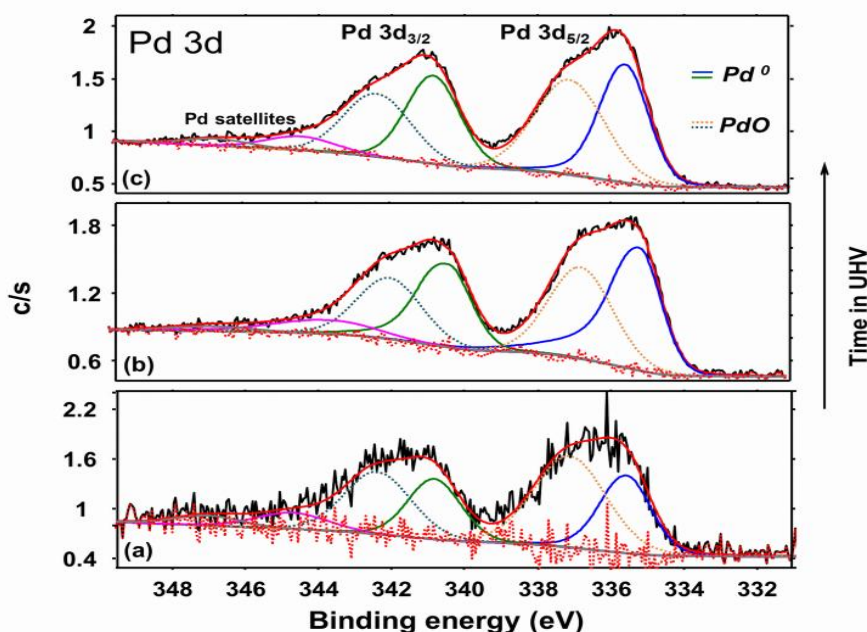
Jak wynika z rys. 55 najkorzystniejsza była 5 % zawartość związku MK-2 w PVK, dla której uzyskano największe wartości gęstości prądu. Nie zaobserwowano elektroluminescencji wystarczająco intensywnej, aby wykonać zdjęcia (obserwowano emisję światła o barwie niebieskiej).

7. Badania powierzchni katalizatora

W rozdziale tym przedstawiono badania strukturalne aktywnego katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu. Powierzchnię katalizatora badano przy wykorzystaniu rentgenowskiej spektroskopii fotoelektronów (XPS), wykonanej za pomocą spektrometru PHI 5700 ze źródłem promieniowania AlK α . Wykonano została również analiza XRD. Badania strukturalne wykonano Transmisyjnym Mikroskopem Elektronowym (TEM) przy wykorzystaniu mikroskopu JEOL 2000 FX i wysokiej rozdzielczości (HRTEM) JEM 3010 wyposażonego w detektor EDS. Do badania morfologii otrzymanych proszków wykorzystano również Skaningowy Mikroskop Elektronowy JSM6480.

7.1. Rentgenowska Spektroskopia Fotoelektronów (XPS)¹²

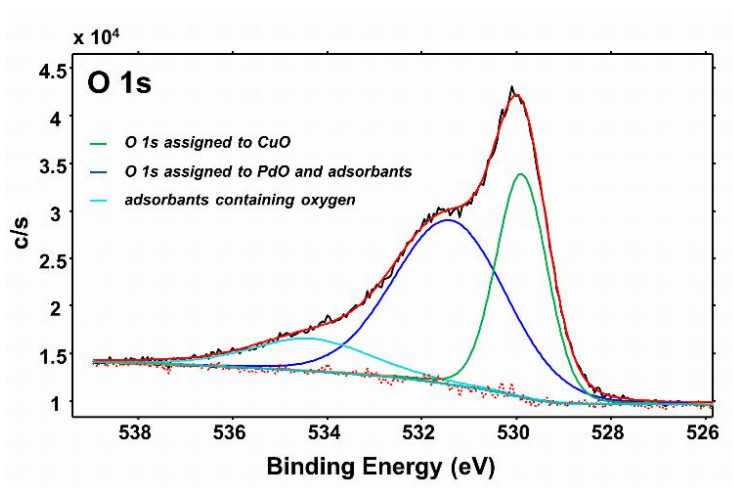
Analiza Pd3d dublet (Rys. 56) ujawniła dwa stany chemiczne palladu. Energia wiązania niższa została przydzielona do metalicznego Pd, natomiast wyższa energia wiązania może być związana z: PdO lub produktem częściowego utlenienia PdOx. Stany takie zostały wymienione w literaturze [182], gdzie pozycja linii fotoemisji blisko 337 (eV) była podobna do obserwowanego w tych badaniach. Kolejnym argumentem na obecność PdOx na powierzchni metalicznych nanocząstek było stopniowe zmniejszenie natężenia w stanie utlenionym, w odniesieniu do stanu metalicznego podczas pomiarów XPS w ultrawysokiej próżni (UHV). UHV i ewentualnie RTG ekspozycji spowodowała usunięcie tlenu, a następnie redukcji Pd(II) do Pd(0).



Rys. 56 Analiza XPS 5 % Pd/Cu – Pd 3d dublet

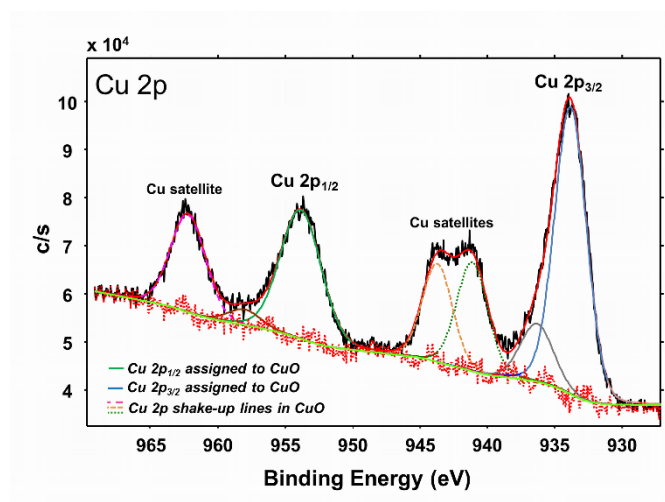
Natomiast analiza linii O 1s (Rys. 57) ujawniła dwa stany chemiczne tlenu gdzie niższa energia wiązania można przypisać do CuO, natomiast energię wiązania wyższą można przypisać do PdO.

¹² Badania wykonane w Laboratorium Fizyki Powierzchni w Zakładzie Fizyki Ciała Stałego Instytutu Fizyki



Rys. 57 Analiza XPS 5 % Pd/Cu – O 1s

Kształt Cu 2p multipletu (Rys. 58) jest bardzo dobrze dopasowany do widma CuO opisanym w literaturze [51]. Tak więc, analiza widm XPS wykazała tworzenie się wiązań Pd-O oraz Cu-O na powierzchni bimetalicznego katalizatora złożonego z palladu i miedzi.

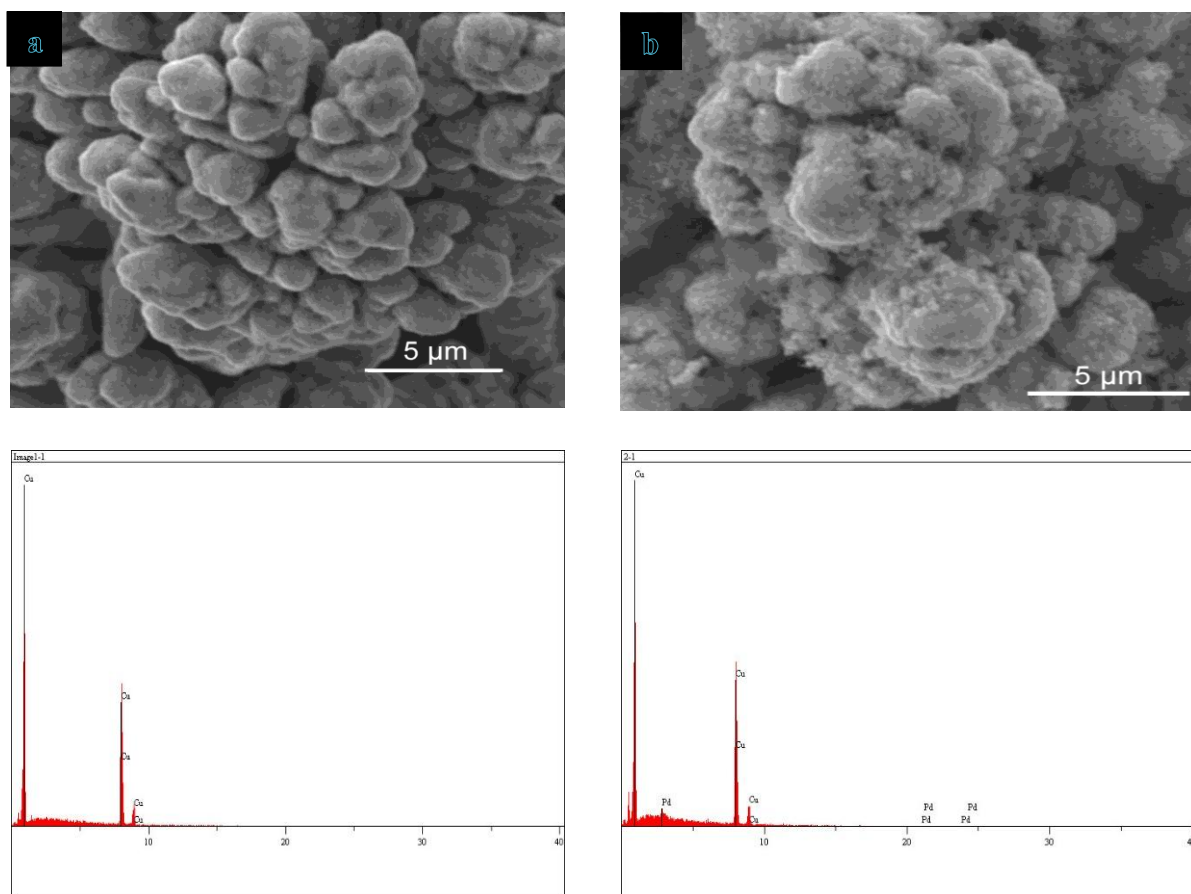


Rys. 58 Analiza XPS 5 % Pd/Cu – Cu 2p multiplet

Obecność stopu Pd-Cu nie została potwierdzona. Brak potwierdzenia w tworzeniu się stopu Pd-Cu w widmach Cu2p może być spowodowane niską zawartością palladu w 5% katalizatorze Pd/Cu. Możliwe jest również, że cząstki stopu Pd-Cu mogą być całkowicie pokryte grubą warstwą powierzchniową tlenków metali, utrudniając tym samym wykrywanie stopu Pd-Cu przez analizę XPS.

7.2. Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM +EDX)¹³

Miedź wytworzona metodą elektrolityczną posiada cząsteczki, które krystalizują w postaci konglomeratów tworzących formy dendrytyczne. Miedź elektrolityczna wykorzystana w badaniach miała średnicę ziarna poniżej 63 μm . Obraz części ramienia takiego dendrytu pokazano na rys. 59. Rozmiar pojedynczej cząstki tworzącej konglomerat nie przekracza 5 μm . Poddanie tego materiału procesowi przeniesienia palladu spowodowało zmiany morfologii powierzchni miedzi (Rys. 59b). Na ich powierzchni wyraźnie są już widoczne produkty procesu przeniesienia.

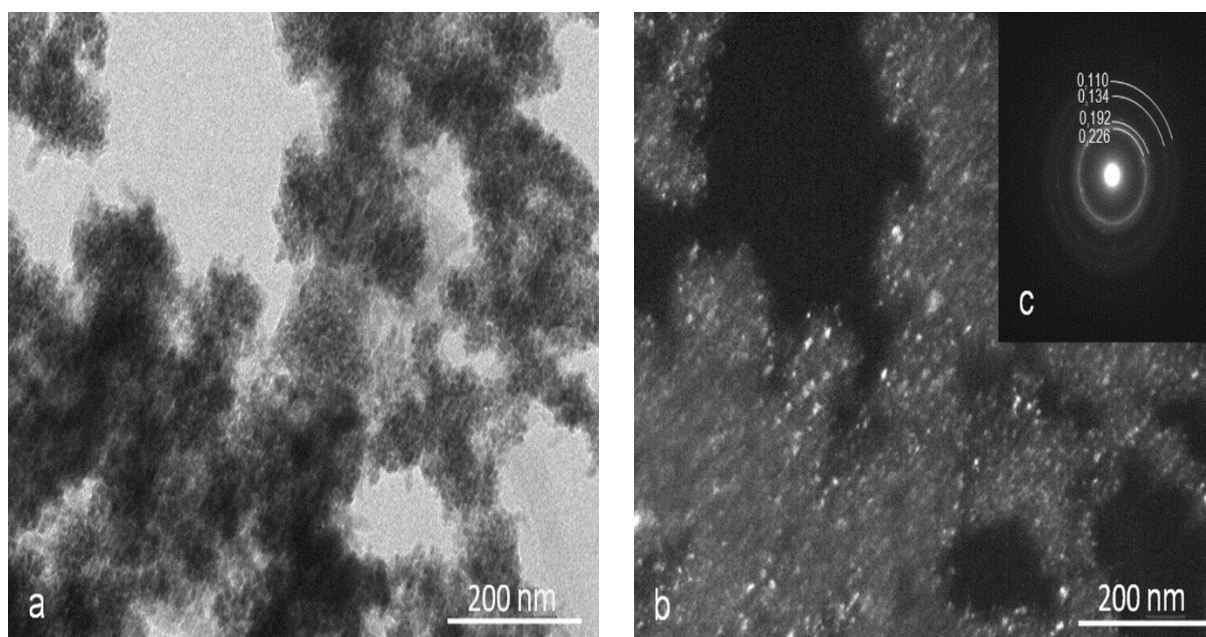


Rys. 59 SEM z EDX: a) miedzi elektrolitycznej; b) 5% Pd/Cu.

¹³ Badania wykonane w Laboratorium Badań Strukturalnych w Zakładzie Badań Strukturalnych Instytutu Nauki o Materiałach.

7.3. Transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM)¹⁴

Badania HRTEM produktów przeniesienia palladu na miedź potwierdziły obecność nanocząstek Pd na powierzchni miedzi (Rys. 60). Ponadto obserwowano skupiska cząstek palladu poza cząsteczkami miedzi (Rys. 60a). Obrazy dyfrakcyjne wykonane z tego obszaru wykazują charakter kołowy, charakterystyczny dla materiałów drobnokrystalicznych (Rys. 60c). Wyznaczone, dla poszczególnych refleksów wartości d_{hkl} przypisano wartościom d_{hkl} palladu. Pojedyncze refleksy od płaszczyzn sieciowych o wartości d_{hkl} większym niż 0,226 należą do tlenku miedzi. Obraz w ciemnym polu (Rys. 60b) wykonano w refleksach pochodzących od płaszczyzn sieciowych o wartości d_{hkl} odpowiednio 0,226 nm i 0,192 nm. Widoczne na obrazie krystality posiadają rozmiar nieprzekraczający 5 nm. W niektórych obszarach zidentyfikowano również niewielkie ilości amorficznej krzemionki.



Rys. 60 Obraz TEM katalizatora 5% Pd/Cu: a) w jasnym polu; b) ciemny obraz pola TEM zarejestrowany w refleksie $d_{hkl} = 0,226$ nm; c) dyfraktogram wybranego obszaru.

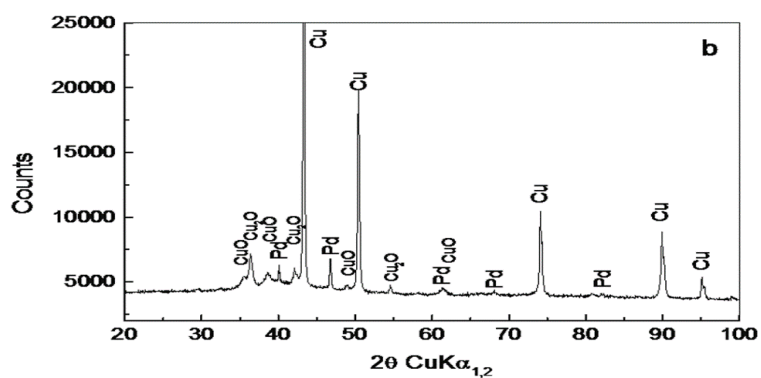
7.4. Dyfraktometria rentgenowska (XRD)¹⁵

Metodą XRD zidentyfikowano obecność palladu w proszkach będących wynikiem przeniesienia palladu na miedź. W układzie takim zidentyfikowano również fazy tlenkowe

¹⁴ Badania wykonane w Laboratorium Badań Strukturalnych w Zakładzie Badań Strukturalnych Instytutu Nauki o Materiałach.

¹⁵ Badania wykonane w Laboratorium Fizyki Powierzchni w Zakładzie Fizyki Ciała Stałego Instytutu Fizyki

(rys. 61) będące produktami utlenienia cząstek miedzi, które zidentyfikowano wcześniej metodą XPS.



Rys. 61 XRD mierzone dyfraktometrem Empyrean z promieniowaniem Cu K $\alpha_{1,2}$, dla 5% Pd/Cu.

IV CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

SPIS ODCZYNNIKÓW:

<i>Firma</i>	<i>Stosowane odczynniki</i>
Acros Organic	trimetylosilanoacetylen 98 %, fenyloacetylen, trietyloamina, metanol, ortokrzemian tetraetylu 99%, trifenylofosfina, jodobenzen, azydek sodu, bromobenzen 99%,
Sigma-Aldrich	p-bromobenzaldehyd,
Avantor (POCH)	amoniak 25% CZDA, chlorek palladu bezwodny, octan etylu, bromobenzen, proszek miedzi elektrolitycznej (I partia),
Chempur	wodorotlenek potasu, wodorotlenek sodu,
Fluka	p-bromobenzaldehyd,
KOCH-LIGHT	p-bromobenzaldehyd,

8. Otrzymywanie nanomateriałów

8.1. Otrzymywanie nanometali na krzemionce¹⁶

Do kolby o pojemności 2 dm³ odmierzono 1 dm³ metanolu i 0,37 dm³ 25 % amoniaku, całość mieszano mieszadłem mechanicznym przez 15 minut. Następnie dodano 75 cm³ ortokrzemianutetraetylu (TEOS) i energicznie mieszano przez 2 h w temperaturze pokojowej. Otrzymaną zawiesinę koloidalną odwirowano, a następnie przemyto 1 dm³ metanolu. Do tak przygotowanej krzemionki dodano dejonizowanej wody (100 cm³). Mieszaninę umieszczono na 20 minut w łaźni ultradźwiękowej wyposażonej w mieszadło mechaniczne. Następnie kroplami dodano nasycony wodny roztwór zawierający prekursor metalu (Tabela 28). Roztwór mieszano w łaźni ultradźwiękowej przez kolejne 20 min. Mieszaninę suszono w temperaturze 60-90 °C przez 12 godzin, po czym roztarto i przesiano. Następnie prowadzono redukcję termiczną w piecu wodorowym.

¹⁶ Opracowane w ramach pracy doktorskiej P. Bartzka, tytuł rozprawy: „Nanometaliczne katalizatory Au, Ag, Pd, Pt synteza i zastosowania w reakcjach utleniania”. Katowice 2013 r.

Tabela 28 Ilości prekursora palladu

<i>Metal</i>	<i>Zawartość</i>		
	<i>metal w produkcje (% wag.)</i>	<i>Prekursor metal</i>	<i>Masa prekursora metal [g]</i>
Pd	5		1,72
	2		0,74
	1	PdCl ₂	0,34
	0,1		0,035
Cu	20	Cu(NO ₃) ₂	1,25

8.2. Otrzymywanie 5 % Pd_{NPs}/SiO₂

Do kolby o pojemności 3 dm³ odmierzone 2,1 dm³ metanolu i 0,74 dm³ 25 % amoniaku, całość mieszano mieszadłem mechanicznym przez 15 minut. Następnie dodano 0,15 dm³ ortokrzemianutetraetylu (TEOS) i energicznie mieszano przez 3 h w temperaturze pokojowej. Otrzymaną zawiesinę koloidalną odwirowano, a następnie przemyto raz metanolem i 5 razy wodą. Do tak przygotowanej krzemionki dodano dejonizowanej wody (100 cm³). Mieszaninę umieszczono na 20 minut w łaźni ultradźwiękowej wyposażonej w mieszadło mechaniczne. Następnie kroplami dodano nasycony wodny roztwór 3,4 g 99% PdCl₂ z dodatkiem HCl. Roztwór mieszano w łaźni ultradźwiękowej przez kolejne 20 min. Mieszaninę wylano na szkiełko Petriego i suszono w temperaturze 60-90 °C. Następnie roz tarto, przesiano i ponownie suszono do stałej masy. Redukcję termiczną prowadzono w reaktorze przepływowym (Politechnika Śląska) przez 3 godziny w temperaturze 300 °C w atmosferze wodoru.

8.3. Metoda transferowa do otrzymywania 1% Pd_{NPs}/nośnik¹⁷

Do wysokiej zlewki odważono 0,5 g Pd_{NPs}/SiO₂ (1 % wt) oraz 0,5 g nośnika docelowego np.: Cu, CuO, Ni, Ag lub Ag₂O dodano do 100 cm³ dejonizowanej wody i umieszczono na 10 minut w łaźni ultradźwiękowej wyposażonej w mieszadło mechaniczne. Następnie do tak zhomogenizowanego układu dodano roztwór wodorotlenku sodu (40 cm³ 40

¹⁷ Opracowane w ramach pracy doktorskiej P. Bartzka, tytuł rozprawy: „Nanometaliczne katalizatory Au, Ag, Pd, Pt synteza i zastosowania w reakcjach utleniania”. Katowice 2013 r.

% wag.) i zawiesinę mieszano przez 4 godziny w temperaturze 80 °C. Następnie zawiesinę ochłodzono do temperatury pokojowej i pozostawiono na 2 godziny, aż do całkowitej sedymentacji. Osad przemyto wodą dejonizowaną do otrzymania obojętnego pH. Powstały preparat katalizatora suszono w temperaturze pokojowej do stałej masy.

8.4. Modyfikacja w otrzymywaniu 5% Pd_{NPs}/Cu

Do wysokiej zlewki odważyć 0,5 g 5 % Pd_{NPs}/SiO₂ oraz 0,5 g miedzi elektrolitycznej o ziarnach poniżej 70 µm. Dodano 100 cm³ dejonizowanej wody i mieszano przez 10 minut mieszadłem magnetycznym. Następnie dodano świeżo przygotowany roztwór wodorotlenku sodu (80 ml 40 % w/w) i mieszano przez 1 godzinę. Następnie układ ochłodzono do temperatury pokojowej i pozostawiono do całkowitej sedymentacji. Osad przemyto wodą dejonizowaną do otrzymania obojętnego pH. Powstały preparat katalizatora suszono w temperaturze pokojowej do stałej masy.

9. Reakcje Sonogaschiry

9.1. Badanie nanomateriałów w układzie modelowym

Do próbki odważono 1 g p-bromobenzaldehydu (5,4 mmol); 0,02 g badanego katalizatora^a, PPh₃^a, CuI^a oraz 10 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę szczelnie zamknięto kapslem z septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Przez próbkę przepuszczono azot^a. Następnie dodano 0,9 cm³ trimetylosilanoacetyleny (TMSA). Reakcję prowadzono przez odpowiedni czas^a i w określonej temperaturze^a. Następnie w próbce wyrównano ciśnienie, otworzono i przelano do r-ru kwasu solnego. Następnie odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem i dokonano trzykrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu (3 x 10 cm³). Zebrane frakcje organiczne osuszono siarczanem(VI) magnezu. Odsączono środek suszący a warstwę organiczną umieszczono w czystej i zwarzonej kolbie. Następnie odparowano do sucha. Po pewnym czasie kolbkę zważono ponownie, wybrano stały produkt, roztarto w móździerzu i poddano analizie ¹H NMR.

^adane przedstawione są w tabeli 2.

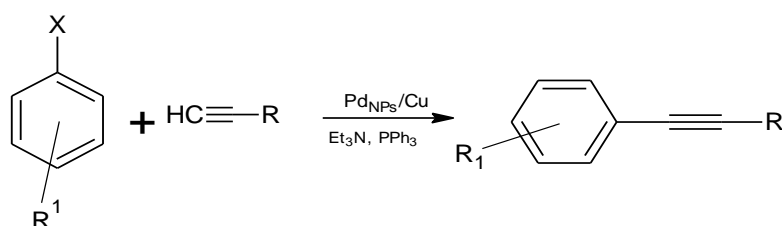
* związek wykorzystywano do otrzymania pochodnych styrylochinolinowych

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 10.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

9.2. Sprzężanie Sonogashiry z 5% Pd_{NPs}/Cu

Do próbki odmierzone 5,4 mmol pochodnej arylowej^b; katalizator^b; PPh₃^b oraz 10 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę szczelnie zamknięto kapslem z septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Następnie dodawano 5,6 mmol odpowiedniej alkinopochodnej^b. Reakcję prowadzono przez odpowiedni czas^b w określonej temperaturze^b. Następnie w probówce wyrównano ciśnienie, otworzono i odwirowano katalizator. Przepłukano katalizator dwukrotnie 10 cm³ octanem etylu. Połączone warstwy organiczne połączono i całość zatężono na wyparce rotacyjnej. Wykonano trzykrotną ekstrakcję octanem etylu (3 x 20 cm³). Zebrane frakcje organiczne osuszono siarczanem(VI) magnezu. Odsączono środek suszący a warstwę organiczną umieszczono w czystej i zważonej kolbie a następnie zatężono na wyparce. Po pewnym czasie kolbkę zważono ponownie, wybrano stały produkt, roz tarto w moździerz i poddano analizie ^1H NMR.

^b dane podane są w tabeli 3, 4, 5, oraz 6.



	R^1	X	R	^1H NMR	ref.
1	-H	Br	-Si(CH ₃) ₃	(500 MHz, CDCl ₃), δ : 7.48–7.50 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 3H), 0.28 (s, 9H)	[183]
2	-H	I	-Si(CH ₃) ₃	(400 MHz, CDCl ₃), δ : 7.47–7.51 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 3H), 0.28 (s, 9H)	[183]
3	-NH ₂	I	-Si(CH ₃) ₃	(500 MHz, CDCl ₃), δ : 7.27–7.31 (m, 2H), 6.58–6.61 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 0.25 (s, 9H)	[184]
4	-CHO	Br	-CH ₂ (OH)	(500 MHz, CDCl ₃), δ : 10.01 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.48 (br s, 1H)	[185]
5*	-CHO	Br	-Ph	(500 MHz, CDCl ₃), δ : 10.04 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53–7.63 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 3H)	[186]
6	-H	I	-Ph	(500 MHz, DMSO), δ : 7.55–7.58 (m, 4H), 7.40–7.46 (m, 6H)	[187]

*związek wykorzystany do syntezy pochodnych styrylochinolinowych

9.3. Modyfikacje w syntezie z 5 % Pd_{NPs}/Cu i dodatkiem PdCl₂

Wykonanie I:

Do kolby o pojemności 100 cm³ odważono 5 g p-bromobenzaldehydu; 40 mg katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu¹⁸; 15 mg PdCl₂; 65 mg PPh₃ oraz 50 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę zamknięto septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Kolbę umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do 75 °C. Następnie dodawano porcjami 6 cm³ TMSA. Reakcję prowadzono przez 3 godziny w temperaturze 75 °C. Po tym czasie mieszaninę odwirowano i roztwór z nad osadu przelano do suchej kolby. Pozostałość przemyto octanem etylu i ponownie odwirowano. Warstwy organiczne połączono i całość zatężono na wyparce rotacyjnej. Następnie otrzymany produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (eluent chlorek metylenu: heksan w stosunku 1:4)¹⁹.

Otrzymano 4,9 g produkt w postaci żółtego proszku o temperaturze topnienia: T_f= 65-68 °C. Wydajność reakcji wynosi 89 %. Strukturę związku potwierdzono analizą ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 10.02 (s, 1H), 7.9 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 0.26 (m, 9H).

Wykonanie II:

Do kolby o pojemności 250 cm³ odważono 20 g p-bromobenzaldehydu; 0,1 g katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu²⁰; 0,03g PdCl₂; 0,1g PPh₃ oraz 200 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę zamknięto septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Kolbę umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do 75 °C. Następnie dodawano porcjami 22 cm³ TMSA. Reakcję prowadzono przez 4,5 godziny w temperaturze 75 °C. Po tym czasie mieszaninę odwirowano i roztwór z nad osadu przelano do suchej kolby. Pozostałość przemyto octanem etylu i ponownie odwirowano. Warstwy organiczne połączono i całość zatężono na wyparce rotacyjnej²¹. Następnie otrzymany produkt oczyszczono na

¹⁸ Katalizator otrzymany z przeniesienia 5% Pd/SiO₂ (podrozdział 8.2) na nową miedź (metodą opisaną w rozdziale 8.4)

¹⁹ Dla „oczyszczonego” produktu wykonano analizę ¹H NMR, ED-XRF oraz HPLC, wyniki omówiono w rozdziale 5.6.

²⁰ Katalizator otrzymany z przeniesienia 5% Pd/SiO₂ (podrozdział 8.2) na nową miedź (metodą opisaną w rozdziale 8.4)

²¹ Dla „nieoczyszczonego” produktu wykonano analizę ¹H NMR oraz ED-XRF, wyniki przedstawiono w rozdziale 5.6.

krótkiej kolumnie z żelom krzemionkowym, stosując jako eluent dichlorometan. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując produkt ²².

Otrzymano 20,7 g produktu w postaci jasno brązowego proszku o temperaturze topnienia: $T_f = 69-73$ °C. Wydajność reakcji wyniosła 95 %. Strukturę związku potwierdzono analizą ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.02 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.26 (m, 9H).

Wykonanie III:

Do kolby o pojemności 100 cm³ odważono 4 g p-bromobenzaldehydu, 50 mg katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu²³, 30 mg PdCl₂, 60 mg PPh₃ oraz 40 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę zamknięto septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Kolbę umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do 75 °C. Następnie dodawano porcjami 2,5 cm³ fenyloacetyleny. Reakcję prowadzono przez 3,5 godziny w temperaturze 75 °C. Po tym czasie mieszaninę odwirowano i roztwór z nad osadu przelano do suchej kolby. Pozostałość przemyto octanem etylu i ponownie odwirowano. Warstwy organiczne połączono i całość zateżono na wyparce rotacyjnej. Następnie otrzymany produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (eluent chlorek metylenu: heksan w stosunku 1:4) ²⁴.

Otrzymano 4,06 g produktu w postaci jasno brązowego proszku o temperaturze topnienia: $T_f = 96,4-97,8$ °C. Wydajność reakcji wyniosła 91 %. Strukturę związku potwierdzono analizą ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.04 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 3H)

Wykonanie IV:

Do kolby o pojemności 100 cm³ odważono 8 g p-bromobenzaldehydu; 60 mg katalizatora 5% Pd/Cu²⁵; 25 mg PdCl₂; 100 mg PPh₃ oraz 75 cm³ osuszonej trietyloaminy. Probówkę zamknięto septą, po czym umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Kolbę umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do 75 °C. Następnie dodawano porcjami 5 cm³ fenyloacetyleny. Reakcję prowadzono przez 3,5 godziny w temperaturze 75 °C. Po tym czasie mieszaninę odwirowano i roztwór z nad osadu przelano do suchej kolby. Pozostałość przemyto octanem etylu i ponownie odwirowano. Warstwy organiczne połączono i całość

²² Dla „czystszej” próbki wykonano analizę ¹H NMR, ED-XRF oraz HPLC, Wyniki przedstawiono w rozdziale 5.6.

²³ Katalizator otrzymany z przeniesienia 5% Pd/SiO₂ (podrozdział 8.2) na nową miedź (metodą 8.4)

²⁴ Dla „oczyszczonego” produktu wykonano analizę ¹H NMR, ED-XRF oraz HPLC, wyniki przedstawiono w rozdziale 5.6.

²⁵ Katalizator otrzymany z przeniesienia 5% Pd/SiO₂ (podrozdział 8.2) na nową miedź (metodą 8.4.)

zateżono na wyparce rotacyjnej ²⁶. Następnie otrzymany produkt oczyszczono na krótkiej kolumnie z żelom krzemionkowym, stosując jako eluent dichlorometan. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując produkt ²⁷.

Otrzymano 8,74 g produktu w postaci jasno brązowego proszku o temperaturze topnienia: $T_t = 93-96$ °C. Wydajność reakcji wyniosła 98 %. Strukturę związku potwierdzono analizą ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.04 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.49-7.44 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 3H)

10. Mechanizm katalizy wobec nano-Pd/Cu

10.1. Badanie wymywania Pd z powierzchni nano-Pd/Cu

Do 5 próbek odważono po 20 mg katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu (aktywnego). Do czterech dodano dodatkowo po 17 mg PPh₃. Do dwóch próbek z katalizatorem i PPh₃ odmierzone po 10 cm³ Et₃N a do jednej z nich ponadto dodano 1 g p-bromobenzaldehydu oraz 1 cm³ TMSA. Do kolejnych dwóch próbek, jednej z PPh₃ a drugiej bez, dodano po 5 cm³ Et₃N oraz 5 cm³ AcOEt. Do ostatniej piątej odmierzone 2 cm³ Et₃N oraz 8 cm³ H₂O. Wszystkie próbki szczelnie zatkało septum i wstawiono na 5 min. do myjki ultradźwiękowej. Probówki zamontowano na łaźnię olejową z mieszadłem magnetycznym. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze 80 °C przez 2 godziny. Po tym czasie próbki otworzone i wywirowano zawartość. Roztwór z nad osadu pobrano strzykawką i przepuszczono przez membranowy filtr strzykawkowy o średnicy porów poniżej 0,02 μ m (AnotopTM25 Plus). Probki z Et₃N przemyto AcOEt a następnie destylowaną wodą, odwirowano i przepuszczano przez filtr strzykawkowy. Dla 9 próbek wykonano oznaczenia zawartości Pd metodą ICP-MS (NexION 300 D ICP-MS)²⁸.

10.2. Badanie katalizy z filtracją na gorąco wobec nano-Pd/Cu

Do próbki odważono 20 mg badanego katalizatora (5% Pd_{NPs}/Cu) 17 mg PPh₃ oraz 1 g p-bromobenzaldehydu. Dodano 10 cm³ osuszonej Et₃N, a następnie próbkę szczelnie

²⁶ Dla „nieoczyszczonego” produktu wykonano analizę ¹H NMR oraz ED-XRF, wyniki przedstawiono w rozdziale 5.6.

²⁷ Dla „czystej” próbki wykonano analizę ¹H NMR, XRF oraz HPLC, Wyniki przedstawiono w rozdziale 5.6.

²⁸ Analiza ICP-MS została wykonana w Instytucie Metali Nieżelaznych w Gliwicach, w Zakładzie Chemii Analitycznej.

zatkano i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Wstawiono na mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową nagrzaną do 100 °C. Następnie dodano 0,5 cm³ alkoholu propargilowego. Po 1,5 godziny pobrano połowę mieszaniny reakcyjnej i przesączono przez filter strzykawkowy o średnicy porów 0,02 μm (AnotopTM25 Plus). Przesącz przelano do osobnej czystej próbki reakcyjnej i umieszczono w łaźni olejowej kontynuując dalej reakcję przez kolejne 3,5 godziny. Z pozostałej części mieszaniny odwirowano katalizator, odparowano rozpuszczalnik, wysuszono, zważano, roztarto w moździerz i poddano analizie NMR. Po czasie 3,5 h próbkę odwirowano a rozpuszczalnik przelano do czystej kolby i odparowano do sucha. Otrzymaną substancję zważono, roztarto w moździerz.

10.3. Badanie recyklingu katalizatora

I reakcja: Odważono 20 mg katalizatora 5% Pd_{NPs}/Cu, jodobenzen (5,4 mmol), PPh₃ (17 mg). Dodano osuszoną trietyloaminę (10 cm³). Całość szczelnie zatkano i umieszczono na 5 min w myjce ultradźwiękowej. Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze 80 °C. Po zakończeniu reakcji część nierozpuszczoną odwirowano (w kolbie reakcyjnej), przemyto raz octanem etylu (10 cm³), następnie raz wodą (10 cm³) za każdym razem homogenizując w myjce ultradźwiękowej, a następnie odwirowując katalizator. Kolbę reakcyjną razem z katalizatorem suszono do stałej masy. Roztwór z nad osadu (trietyloamina z rozpuszczonymi reagentami) oraz octan etylu z przemycia katalizatora połączono, a następnie odparowano. Przeprowadzono oczyszczanie produktu, jak w przypadku pozostałych związków (ekstrakcja woda/octan etylu, suszenie warstwy organicznej a następnie odparowanie rozpuszczalnika). Produkt zważono, roztarto w moździerz i analizowano ¹H NMR.

Kolejne próby: Do kolby reakcyjnej z wysuszonym katalizatorem dodano dokładnie takie same ilości reagentów jak w pierwszej próbie, prowadząc reakcję w jednakowych warunkach. Sposób wydzielania katalizatora oraz oczyszczania produktu wykonano analogicznie jak w próbie pierwszej.

11. Badanie połączeń Pd/Cu w różnych typach reakcji

11.1. Reakcja Glaser

Do próbki odważono katalizator^c; 17 mg PPh₃ oraz alkin terminalny^c. Dodano 10 cm³ osuszonej Et₃N. Probówkę szczelnie zatknięto septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Wstawiono na mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową nagrzaną do 80 °C. Reakcję prowadzono przez odpowiedni czas^c. Następnie katalizator odwirowano a rozpuszczalnik odparowano. Oczyszczano przez ekstrakcję z chlorkiem metylenu, a następnie osuszano bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Dla każdej próbki wykonano analizę ¹H NMR.

^c dane podane w tabeli 12.

11.2. Reakcja „sila”-Sonogashiry

Próba I

Do kolby reakcyjnej odważono 20 mg 1% Pd_{NPs}/Cu, 17mg PPh₃, następnie dodano 10 cm³ osuszonej Et₃N, 0,819 g pochodnej silanowej (rozdział 9.1) oraz 0,6 cm³ jodobenzenu. Probówkę szczelnie zatknięto w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej, a następnie ogrzewano w temperaturze 120 °C (łaźnia olejowa) mieszając przez 1,5 godziny mieszadłem magnetycznym. Następnie katalizator odwirowano a rozpuszczalnik odparowano. Oczyszczano przez ekstrakcję z chlorkiem metylenu (3 x 20 cm³) a następnie osuszano bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Dla otrzymanej mieszaniny wykonano analizę ¹H NMR.

Próba II: (reakcja kaskadowa)

Do próbki odważono 20 mg 1% Pd_{NPs}/Cu; 18 mg PPh₃, 1 g p-bromobenzaldehydu oraz dodano 10 cm³ osuszonej Et₃N. Probówkę szczelnie zatknięto w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej, a następnie ogrzewano w temperaturze 80 °C na łaźni olejowej. Dodano 0,9 cm³ TMSA i mieszano przez 1,5 godziny. Po tym czasie do układu dodano 1,123 g jodobenzenu. Reakcję mieszano przez kolejne 2,5 godziny. Po tym czasie mieszaninę odwirowano a katalizator przemyto octanem etylu. Rozpuszczalnik

odparowano, następnie przeprowadzono trzykrotną ekstrakcję chlorkiem metylu ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Zebrane frakcje osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Odsączono substancję suszącą i odparowano rozpuszczalnik. Dla otrzymanej mieszaniny wykonano analizę $^1\text{HNMR}$.

Próba III: (reakcja kaskadowa)

Do próbki odważono 21 mg 1% $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$; 13 mg PPh_3 , 1,403 g 5-jodo-2,2'-bitiofenu oraz dodano 10 cm^3 osuszonej Et_3N . Probówkę szczelnie zatkało w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej, a następnie ogrzewano w temperaturze $80 \text{ }^\circ\text{C}$ na łaźni olejowej. Dodano $0,6 \text{ cm}^3$ TMSA i mieszano przez 1,5 godziny. Po tym czasie mieszaninę odwirowano a katalizator przemyto octanem etylu. Rozpuszczalnik odparowano, następnie przeprowadzono trzykrotną ekstrakcję chlorkiem metylu ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Zebrane frakcje osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Odsączono substancję suszącą i odparowano rozpuszczalnik. Dla otrzymanej mieszaniny wykonano analizę $^1\text{HNMR}$.

11.3. Reakcja Ulmanna vs Buchwalda

Próba I: (tworzenie wiązania C-C)

Do próbki odważono katalizator^d; 1 g p-bromobenzaldehydu dodano osuszonej Et_3N oraz dodatkowego rozpuszczalnika^d. Probówkę szczelnie zatkało w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Wstawiono na mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową nagrzaną do określonej temperatury^d, prowadząc reakcje przez odpowiedni czas^d. Po tym czasie mieszaninę odwirowano a katalizator przemyto octanem etylu. Rozpuszczalnik odparowano, następnie przeprowadzono trzykrotną ekstrakcję chlorkiem metylu ($3 \times 10 \text{ cm}^3$). Zebrane frakcje osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Odsączono substancję suszącą i odparowano rozpuszczalnik. Dla otrzymanej mieszaniny wykonano analizę $^1\text{HNMR}$.

^ddane podane w tabeli 13

Próba II: (tworzenie wiązania C-N)

Do próbki odważono katalizator^e; PPh₃^e, a następnie odmierzone halogenopochodną^e oraz aminę aromatyczną^e. Dodano osuszonej Et₃N z dodatkowym rozpuszczalnikiem^e. Probówkę szczelnie zatkano w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Wstawiono na mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową nagrzaną do określonej temperatury^e, prowadząc reakcję przez odpowiedni czas^e. Po tym czasie mieszaninę odwirowano a katalizator przemyto octanem etylu. Rozpuszczalnik odparowano, następnie przeprowadzono trzykrotną ekstrakcję chlorkiem metylu (3 x 10 cm³). Zebrane frakcje osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Odsączono substancję suszącą i odparowano rozpuszczalnik. Dla otrzymanej mieszaniny wykonano analizę ¹HNMR.

^edane podane w tabeli 14

11.4. Reakcja Hecka

Do próbki odważono katalizator^f; 17 mg PPh₃, 3 mmol halogenoarylu^f oraz dodano 10 cm³ osuszonej Et₃N. Probówkę szczelnie zatkano w systemie septum i umieszczono na 5 minut w myjce ultradźwiękowej. Wstawiono na mieszadło magnetyczne z łaźnią olejową nagrzaną do 80 °C. Dodano 3 mmol styrenu, następnie reakcję prowadzono przez 2,5 – 5 godzin^f. Następnie katalizator odwirowano a rozpuszczalnik odparowano. Oczyszczano przez ekstrakcję z chlorkiem metylenu, a następnie warstwę organiczną osuszano bezwodnym siarczanem(VI) magnezu.

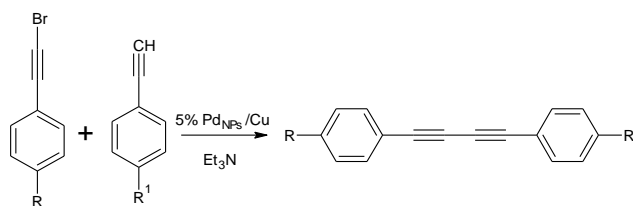
^fdane podane są w tabeli 15

11.5. Reakcja Cadiota-Chodkiewicza

Do próbki wprowadzono bromek alkinu^g, trifenylofosfinę^g, 10 cm³ osuszonej trietyloaminy oraz alkin terminalny^g. Probówkę szczelnie zamknięto septum a następnie umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do odpowiedniej temperatury^g. Reakcję prowadzono przez określony czas^g. Następnie odparowano rozpuszczalnik, po czym mieszaninę ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 20 cm₃). Tak otrzymany roztwór osuszono

bezwodnym siarczanem magnezu, następnie przesączono i odparowano rozpuszczalnik. Z otrzymanej mieszaniny wykonano analizę $^1\text{H NMR}$.

^g dane podane są w tabeli 16.

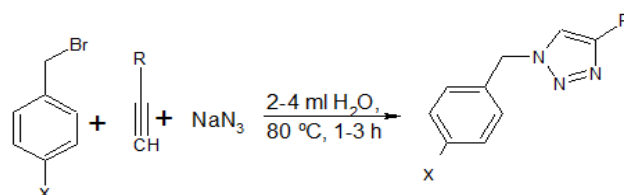


	<i>R</i>	<i>R'</i>	$^1\text{H NMR}$	<i>ref.</i>
1	-H	-H	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.43 – 7.30 (m, 6H)	[188]
2	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-H	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 5H), 1.36 (dd, 9H)	[189]

11.6. Reakcja cykloadycji

Do kolby reakcyjnej odważono katalizator^h oraz odmierzone wodę destylowaną^h. Następnie dodano bromek benzylu^h (1 eq.), azydku sodu (1,1 eq.) oraz alkinu terminalnego^h (1 eq.). Kolbę zatkało szczelnie septum i umieszczono na łaźni olejowej nagrzanej do temperatury $85\text{ }^\circ\text{C}$, intensywnie mieszając. Reakcję prowadzono przez określony czas^h. Po zakończeniu reakcji dodano dichlorometanu a następnie 3 razy ekstrahowano nim warstwę wodną. Połączone warstwy organiczne osuszano bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Następnie odsączono części nieorganiczne i odparowano rozpuszczalnik. Po wysuszeniu próbkę zważono, ujednociono i poddano analizie $^1\text{H NMR}$.

^h dane podane w tabeli 17 i 18.



	<i>X</i>	<i>R</i>	$^1\text{H NMR}$	<i>ref.</i>
1	-H	-Ph	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 5H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 5.60 (s, 2H).	[190]

2	-I	-Ph	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H). [191]
3	-Br	-Ph	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H). [191]
4	-Br	-CH ₂ OH	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.16 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H). -

12. Synteza pochodnych chinoliny

12.1. Kondensacja bloków budulcowych z chinaldyną

Do probówki odmierzone 0,4 cm³ chinaldyny (3 mmol), 10 cm³ bezwodnika octowego, oraz 3 mmol odpowiedniego aldehydu (*rozdział 9.2, związek 5 oraz rozdział 9.1*). Probówkę zamknięto szczelnie septum, przepłukano argonem i zamontowano na łaźni olejowej nagrzanej do temperatury 130 °C. Reakcję prowadzono 20 h w tej temperaturze. Następnie rozpuszczalnik odparowano a pozostałą mieszaninę przepuszczono przez krótką kolumnę z żelem krzemionkowym stosując jako eluent octan etylu:heksan (1:4). Warstwę organiczną zatężono i wymrożono. Odsączono produkt końcowy przemywając eterem dietylowym. Produkt wysuszono, roztarto w moździerzu i poddano analizie.

MK: Otrzymano żółte ciało stałe z wydajnością 55 %. Temperatura topnienia związku wynosi 191 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 0.30 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 155.80, 148.17, 137.34, 137.00, 133.53, 132.64, 130.56, 130.32, 129.22, 128.26, 128.06, 127.89, 127.60, 126.78, 122.59, 120.60, 105.69, 96.08, 0.28, MS (EI) m/z: [M+H]⁺ obliczenia dla C₂₂H₂₁NSi 328.16; znalezione 328.35.

MK-2: Otrzymano jasno żółte ciało stałe z wydajnością 50 %. Temperatura topnienia związku wynosi 201-203 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, 4H), 7.61–7.56 (m, 4H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 3H). ¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃) δ : 155.70, 148.29, 136.44, 133.65, 132.03, 131.65, 129.83, 129.74, 129.26, 128.39, 127.53, 127.43, 127.20, 126.31, 123.39, 123.23, 119.42, 90.84, 89.46, MS (EI) m/z: [M+H]⁺ obliczone dla C₂₅H₁₇N 332.14; znalezione 332.33.

12.2. Hydroliza pochodnej styrylohinoliny

Związek **MK** rozpuszczono w metanolu, dodano K₂CO₃. Mieszano w temperaturze 30 °C przez 2 h. Następnie mieszaninę odparowano i ekstrahowano eterem dietylowym. Warstwę organiczną przemyto wodą a następnie osuszono MgSO₄. Mieszaninę zatężono otrzymując żółty produkt. Wydajność reakcji wynosi 90%, temperatura topnienia wynosi 154 °C.

MK-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=12,6 Hz, 2H), 7.67 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56–7.51 (m, 3H), 7.44 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ : 155.58, 148.26, 137.00, 136.48, 133.47, 132.56, 130.04, 129.86, 129.25, 127.49, 127.53, 127.11, 126.36, 122.13, 119.43, 83.60, 78.39, MS (EI) m/z: [M+H]⁺ obliczenia dla C₁₉H₁₃N 256.12; znalezione 256.28.

13. Podsumowanie

W niniejszej pracy poddałem szczegółowym badaniom aktywności nanokatalizatorów bimetalicznych. Na podstawie uzyskanych rezultatów stwierdziłem w szczególności, iż:

- nanomateriały otrzymane w wyniku przeniesienia nanometalu z nośnika pośredniego (SiO_2) na końcowy, mogą wykazywać wysoką aktywność katalityczną.
- spośród przebadanych nanomateriałów w reakcji Sonogashiry, złożonych z nano-Pd i nośnika (SiO_2 , Cu, CuO, Ag, Ag_2O , Ni), znaczącą aktywność wykazał układ nanopalladu na miedzi elektrolitycznej.
- badania różnych połączeń palladu z miedzią ($\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ z CuI, $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}_{\text{NPs}}$, $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ z $\text{Cu}_{\text{NPs}}/\text{SiO}_2$ oraz Pd-Cu/ SiO_2) w reakcji Sonogashiry, nie wykazały istotnych aktywności katalitycznych w porównaniu z $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$.
- katalizator $\text{Pd}_{\text{NPs}}/\text{Cu}$ wykazuje wysoką aktywność w układach złożonych z halogenopochodnych i alkinów terminalnych:
 - brak znaczącej aktywności katalizatora w reakcjach: Glasera, Hecka, Sila-Sonogashiry, Ulmana, Buchwalda,
 - wysokie aktywności katalizatora w reakcjach: Sonogashiry, Cadiota-Chodkiewicza oraz reakcji cykloaddycji.
- badany układ stanowić może nowe oraz tanie rozwiązanie w syntezie czystych bloków budulcowych dla syntezy organicznej:
 - dużą część masy katalizatora stanowi miedź elektrolityczna (jako nośnik), która jest tania i łatwo dostępna,
 - procedura przenoszenia nanopalladu na miedź jest prosta, tania oraz szybka w wykonaniu,
 - brak konieczności stosowania gazów inertnych w reakcji,
 - w syntezie wykorzystywano substraty zawierający reaktywną grupę (-CHO), która w czasie prowadzenia reakcji nie musiała być zabezpieczona,
 - wysoka selektywność oraz wydajność w przebadanych reakcjach,
 - łatwe wydzielenie katalizatora z środowiska reakcji,

- wysoka czystość związków otrzymanych w reakcji Sonogashiry, potwierdzona badaniami HPLC, ED-XRF, ^1H NMR oraz pomiarem temperatury topnienia,
- zastosowanie bloków budulcowych (z grupą -CHO) w reakcji z chinaldyną, pozwoliły na otrzymanie pochodnych styrylochinolinowych, które zostały opisane jako nowa grupa barwników fluorescencyjnych:
 - nietoksycznych nawet przy dłuższej ekspozycji na komórkach,
 - wykazujące korzystne właściwości fizykochemiczne (np. wydajność kwantową),
 - wybarwiające struktury biologiczne przy bardzo niskim stężeniu,

Bibliografia

- [1] R. W. Kelsall, I. W. Hsmley, M. Geoghegan. Nanotechnologie. Warszawa: **PWN** (2012) 978-83-01-17233-6.
- [2] J. Safari, Z. Zarnegar. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. **Journal of Saudi Chemical Society**, 18 (2014) 85.
- [3] V. Subramaniana, E. Semenzina, D. Hristozova, A. Marcominia, I. Linkova. Sustainable nanotechnology: Defining, measuring and teaching. **Nano Today**, 9 (2014) 6.
- [4] V. Polshettiwar, R. S. Varma. Green chemistry by nano-catalysis. **Green Chem.**, 12 (2010) 743.
- [5] Nature. Catalysis by design. **Nature nanotechnology**, 3 (2008).
- [6] M. Pagliaro, V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Beland, P.D. Cara. Heterogeneous versus Homogeneous Palladium Catalysts for Cross-Coupling Reactions. **ChemCatChem.**, 4 (2012) 432.
- [7] A.W. Salamon, P. Courtney, I. Shuttler. Nanotechnology and Engineered Nanomaterials. **Waltham: PerkinElmer** (2010) www.perkinelmer.com/nano.
- [8] V.P. Ananikov, I.P. Beletskaya. Using Nanosized, Homogeneous, and Heterogeneous Catalytic Systems in Organic Synthesis: Changing the Structure of Active Center in Chemical Reactions in Solution. **Nanotechnologies In Russia**, 5 (2010) 1.
- [9] M. Karak a, L.C.A. Barbosa, G.C. Hargaden. Recent mechanistic developments and next generation catalysts for the Sonogashira coupling reaction. **RSC Adv.**, 4 (2014) 53442.
- [10] R. Redón, N.G.G. Peña, F.R. Crescencio. Leaching in Metal Nanoparticle Catalysis. **Recent Patents on Nanotechnology**, 8 (2014) 31.
- [11] S.S. Soomro, F.L. Ansari, K. Chatziapostolou, K. Köhler. Palladium leaching dependent on reaction parameters in Suzuki–Miyaura coupling reactions catalyzed by palladium supported on alumina under mild reaction conditions. **Journal of Catalysis**, 273 (2010) 138.
- [12] H. Ch. Zeng. Ostwald Ripening: A Synthetic Approach for Hollow Nanomaterials. **Cuttent Nanoscience**, 3 (2007) 177.
- [13] A. Imre, E. Gontier-Moya, D.L. Beke, I.A. Szabó, G. Erdelyi. Ostwald ripening of Pd particles on the (1012) surface of sapphire. **Surface Science**, 441 (1999) 133.
- [14] R. D. Vengrenovich, B. V. Ivanskii, I. I. Panko, S. V. Yarema, V. I. Kryvetskyi, M. O. Stasyk. Ostwald Ripening of the Platinum Nanoparticles in the Framework of the Modified LSW Theory. **Jurnal of Nanomaterials**, (2014) 1.
- [15] J. Hu, Y. Liu. Pd Nanoparticle Aging and Its Implications in the Suzuki Cross-Coupling Reaction. **Langmuir**, 21 (2005) 2121.
- [16] N. Toshima, T. Yonezawa. Bimetallic nanoparticles - novel materials for chemical and physical applications. **New J. Chem.**, 22 (1998) 1179.
- [17] Ch.J. Jia, F. Schu. Colloidal metal nanoparticles as a component of designed catalyst. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 13 (2011) 2457.
- [18] K. Kurzydłowski, M. Lewandowska. Nanomateriały inżynierskie konstrukcyjne i funkcjonalne. Warszawa : **Wydawnictwo Naukowe PWN** (2010) ISBN: 9788301181390.
- [19] S. Iravani. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. **GreenChem.**, 13 (2011) 2638.
- [20] V.V. Makarov, A.J. Love, O.V. Sinitsyna, S. S. Makarova, I.V. Yaminsky, M. E. Taliansky, N. O. Kalinina. “Green” Nanotechnologies: Synthesis of Metal Nanoparticles Using Plants. **Acta Naturae**, 20 (2014) 35.
- [21] V. K. Sharma, R.A. Yngard, Y. Lin. Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. **Advances in Colloid and Interface Science.**, 145 (2009) 83.
- [22] H.R. Ghorbani, a, A.A. Safekordi, H. Attar, S.M. R. Sorkhabadi. Biological and Non-biological Methods for Silver Nanoparticles Synthesis. **Chem. Biochem. Eng.**, 3 (2011) 317.
- [23] N. Kulkarni, U. Muddapur. Biosynthesis of Metal Nanoparticles: A Review. **Journal of Nanotechnology**, (2014) 1.
- [24] M. Forough, K.I Farhadi. Biological and green synthesis of silver nanoparticles. **Technical Note**, 34 (2010) 281.
- [25] S. Honary, E. Gharaei, Z. K. Paji, M. Eslamifar. A Novel Biological Synthesis of Gold Nanoparticle by Enterobacteriaceae Family. **Trop J Pharm Res.**, 11 (2012) 887.
- [26] M. Rai, C. Posten. Green Biosynthesis of Nanoparticles: Mechanism and Applications. **Hardback : CABI**,

(2013) ISBN: 978-1780642239.

- [27] S. Azimi, M. R. S. Moghadam. Synthesis and Characterization of the Pd/SiO₂ Nanocomposite by the Sol-Gel Method. *Nanoscience and Nanoengineering*, 1 (2013) 94.
- [28] X.D. Wang, Z.X. Shen, T. Sang, X.B. Cheng, M.F. Li, L.Y. Chen, Z.S. Wang. Preparation of spherical silica particles by Stöber process with high concentration of tetra-ethyl-orthosilicate. *Journal of Colloid and Interface Science*, 341 (2010) 23.
- [29] I. Ab Rahman, V. Padavettan. Synthesis of Silica Nanoparticles by Sol-Gel: Size-Dependent Properties, Surface Modification, and Applications in Silica-Polymer Nanocomposites—A Review. *Journal of Nanomaterials*, (2012) doi:10.1155/2012/132424.
- [30] I. Yuranov, P. Moeckli, E. Suvorova, P. Buffat, L. Kiwi-Minsker, A. Renken. Pd/SiO₂ catalysts: synthesis of Pd nanoparticles with the controlled size in mesoporous silicas. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 192 (2003) 239.
- [31] D.S. Bae, E.J. Kima, K.S. Hana. Synthesis and characterization of Pd/SiO₂ composite membranes by a reverse micelle and sol-gel process. *Journal of Ceramic Processing Research*, 6 (2005) 138.
- [32] D.S. Bae, K.S. Hana, J.H. Adairb. Synthesis and microstructure of Pd/SiO₂ nanosized particles by reverse micelle and sol-gel processing. *J. Mater. Chem.*, 12 (2002) 3117.
- [33] I.A.M. Ibrahim, A.A.F. Zikry, M.A. Sharaf. Preparation of spherical silica nanoparticles: Stober silica. *Journal of American Science*, 6 (2010) 985.
- [34] M. Korzec, P. Bartczak, A. Niemczyk, J. Szade, M. Kapkowski, P. Zenderowska, K. Balin, J. Lelatko, J. Polanski. Bimetallic nano-Pd/PdO/Cu system as a highly effective catalyst for the Sonogashira reaction. *Journal of Catalysis*, 313 (2014) 1.
- [35] I.N. Francesco, F. Fontaine-Vive, S. Antoniotti. Synergy in the Catalytic Activity of Bimetallic Nanoparticles and New Synthetic Methods for the Preparation of Fine Chemicals. *ChemCatChem*, 6 (2014) 2784.
- [36] Y. Lykhach, S.M. Kozlov, T. Skála, A.i Tovt, V. Stetsovych, N. Tsud, F. Dvořák, V. Johánek, A. Neitzel, J. Mysliveček, S. Fabris, V. Matolín, K.M. Neyman, J. Libuda. Counting electrons on supported nanoparticles. *Nature Materials*, (2015) doi:10.1038/nmat4500.
- [37] Ch.S. Ewing, G. Veser, J.J. McCarthy, J.K. Johnson, D.S. Lambrecht. Effect of Support Preparation and Nanoparticle Size on Catalyst-Support Interactions between Pt and Amorphous Silica. *J. Phys. Chem. C*, 119 (2015) 19934.
38. J. Wu, S. Shan, J. Luo, P. Joseph, V. Petkov, Ch.J. Zhong. PdCu Nanoalloy Electrocatalysts in Oxygen Reduction Reaction: Role of Composition and Phase State in Catalytic Synergy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7 (2015) 25906.
- [39] Z. Yin, W. Zhou, Y. Gao, D. Ma, C.J. Kiely, X. Bao. Supported Pd-Cu Bimetallic Nanoparticles That Have High Activity for the Electrochemical Oxidation of Methanol. *Chem. Eur. J.*, 18, 2012, Tomy 4887 – 4893.
- [40] J. Mao, Y. Liu, Z. Chen, D. Wang, Y. Li. Bimetallic Pd-Cu nanocrystals and their tunable catalytic properties. *Chem. Commun.*, 50 (2014) 4588.
- [41] W. Tang, L. Zhang, G. Henkelman. Catalytic Activity of Pd/Cu Random Alloy Nanoparticles for Oxygen Reduction. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2 (2011) 1328.
- [42] T. Hofmann. Spectroscopic investigation of palladium-copper bimetallic systems for PEM fuel cell catalysts. *Las Vegas : UNLV*, (2009) 146.
- [43] Z. Lin, J. Wang. Low-cost Nanomaterials. *New York : Springer*, (2014) ISBN 978-1-4471-6473-9.
- [44] N. Viet Long, C. Minh Thi, M. Nogami, M. Ohtaki. Novel Pt and Pd Based Core-Shell Catalysts with Critical New Issues of Heat Treatment, Stability and Durability for Proton Exchange Membrane Fuel Cells and Direct Methanol Fuel Cells. F. Czerwinski. Heat Treatment - Conventional and Novel Applications. *InTech*, (2012) ISBN 978-953-51-0768-2,
- [45] M. Shao, K. Shoemaker, A. Peles, K. Kaneko, L. Protsailo. Pt Monolayer on Porous Pd-Cu Alloys as Oxygen Reduction Electrocatalysts. *J. AM. CHEM. SOC.*, 132 (2010) 9253.
- [46] P.B. Amamaa, C.L. Pintc, F. Mirric, M. Pasqualic, R.H. Haugec, B. Maruyamaa. Catalyst-support interactions and their influence in water-assisted carbon nanotube carpet growth. *Carbon* 50 (2012) 2396.
- [47] Campbell, Ch.T. Catalyst-support interactions: Electronic perturbations. *Nature Chemistry*. 4 (2012) 597.
- [48] S. Bagheri, N.M. Julkapli, S.B.A. Hamid. Titanium Dioxide as a Catalyst Support in Heterogeneous Catalysis. *The Scientific World Journal*, (2014) 1.

- [49] Y. Han, M. Zhang, J. Zhang. Effect of TiO₂ support on the structural and electronic properties of PdAg clusters: a first-principles study. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 14 (2012) 8683.
- [50] J. Kugaia, E.B. Foxb, Ch. Songa. Role of CeO₂ support for Pd-Cu bimetallic catalysts for oxygen-enhanced water gas shift. *Applied Catalysis A: General*, 456 (2013) 204.
- [51] L. Bing, J. Liu, T. Li, Z. Zhao, X.Q. Gong, Y. Chen, A. Duan, G. Jiang, Y. Wei. Interfacial Effects of CeO₂-Supported Pd Nanorod in Catalytic CO Oxidation: A theoretical Study. *J.Phys.Chem.*, 119 (2015) 12923.
- [52] Y. Xu, Z. Li, E. Dervishi, V. Saini, J. Cui, A.R. Biris, D. Lupu, A.S. Biris. Surface area and thermal stability effect of the MgO supported catalysts for the synthesis of carbon nanotubes. *J. Mater. Chem.*, 18 (2008) 5738.
- [53] B.K. Min, A.K. Santra. Understanding silica-supported metal catalysts: Pd/silica as a case study. *Catalysis Today*, 85 (2003) 113.
- [54] A.S. Ivanova, E.M. Slavinskaya, R.V. Gulyaev, V.I. Zaikovskii, O.A. Stonkus, I.G. Danilova, L.M. Plyasova, I.A. Polukhina, A.I. Boronina. Metal-support interactions in Pt/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃ catalysts for CO oxidation. *Applied Catalysis B: Environmental*, 97 (2010) 57.
- [55] Y. Gao, W. Wang, S. Chang, W. Huang. Morphology Effect of CeO₂ Support in the Preparation, Metal-Support Interaction, and Catalytic Performance of Pt/CeO₂ Catalysts. *ChemCatChem.*, 5 (2013) 3610.
- [56] M. Trueba, S.P. Trasatti. γ -Alumina as a Support for Catalysts: A Review of Fundamental Aspects. *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2005) 3393.
- [57] E. Lam, J.H.T. Loung. Carbon Materials as Catalyst Supports and Catalysts in the Transformation of Biomass to Fuels and Chemicals. *ACSCatal.*, 4 (2014) 3393.
- [58] Jüntgen, H. Activated carbon as catalyst support: A review of new research results. *Fuel.*, 65 (1986) 1436.
- [59] B.F. Machado, P. Serp. Graphene-based materials for catalysis. *Catal. Sci. Technol.*, 2 (2012) 54.
- [60] N.M. Julkapli, S. Bagheri. Graphene supported heterogeneous catalysts: An overview. *International Journal of Hydrogen Energy*, 40 (2015) 948.
- [61] G. Blanita, M.D. Lazar. Review of Graphene-Supported Metal Nanoparticles as New and Efficient Heterogeneous Catalysts. *Micro and Nanosystems*, 5 (2013) 138.
- [62] A. Marinkas, F. Arena, J. Mitzel, G.M. Prinz, A. Heinzl, V. Peinecke, H. Natter. Graphene as catalyst support: The influences of carbon additives and catalyst preparation methods on the performance of PEM fuel cells. *Carbon*, 58 (2013) 139.
- [63] A. Ejigu, M. Edwards, D.A. Walsh. Synergistic Catalyst-Support Interactions in a Graphene-Mn₃O₄ Electrocatalyst for Vanadium Redox Flow Batteries. *ACSCatal.*, 5 (2015) 7122.
- [64] A. Primo, P. Concepcio. Synergy between the metal nanoparticles and the support for the hydrogenation of functionalized carboxylic acids to diols on Ru/TiO₂. *Chem. Commun.*, 47 (2011) 3613.
- [65] A.M. Balu, A. Pineda, K. Yoshida, J.M. Campelo, P.L. Gai, R. Luque, A.A. Romero. Fe/Al synergy in Fe nanoparticles supported on porous aluminosilicate materials: excelling activities in oxidation reactions. *Chem.Commun.*, 46 (2010) 7825.
- [66] Ch. Berguerand, A. Yarulin, F.C. Lizana, J. Warma, E. Sulman, D. Y. Murzin, L. Kiwi-Minsker. Chemoselective Liquid Phase Hydrogenation of 3-Nitrostyrene over Pt Nanoparticles: Synergy with ZnO Support. *Ind.Eng.Chem.Res.*, 54 (2015) 8659.
- [67] T. Jin, M. Yan, Menggenbateer, T. Minato, M. Bao, Y. Yamamoto. Nanoporous Copper Metal Catalyst in Click Chemistry: Nanoporosity-Dependent Activity without Supports. *Adv. Synth. Catal.*, 353 (2011) 3095.
- [68] M. Meldal, Ch.W. Tornøe. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chem. Rev.*, 108 (2008) 2952.
- [69] Ch.H. Liu, R.H. Liu, Q.J. Sun, J.B. Chang, X. Gao, Y. Liu, S.T. Lee, Z.H. Kang, S.D. Wang. Controlled synthesis and synergistic effects of graphene-supported PdAu bimetallic nanoparticles with tunable catalytic properties. *Nanoscale*, 7 (2015) 6356.
- [70] J.B. Chang, Ch.H. Liu, J. Liu, Y.Y. Zhou, X. Gao, S.D. Wang. Green-chemistry Compatible Approach to TiO₂-supported PdAu Bimetallic Nanoparticles for Solvent-free 1-Phenylethanol Oxidation under Mild Condition. *Nano-Micro Lett.*, 7 (2015) 307.
- [71] M. Sankar, N. Dimitratos, P. J. Miedziak, P.P. Wells, Ch.J. Kiely, G.J. Hutchings. Designing bimetallic catalysts for a green and sustainable future. *Chem. Soc. Rev.*, 41 (2012) 8099.
- [72] M. Yuana, A. Liua, M. Zhaoa, W. Donga, T. Zhaoa, J. Wang, W. Tangc. Bimetallic PdCu nanoparticle decorated three-dimensional graphene hydrogel for non-enzymatic amperometric glucose sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 190 (2014) 707.

- [73] W. Gao, N. Guan, J. Chen, X. Guan, R. Jin, H. Zeng, Z. Liu, F. Zhang. Titania supported Pd-Cu bimetallic catalyst for the reduction of nitrate in drinking water. *Applied Catalysis B: Environmental*, 46 (2003) 341.
- [74] A. Zielińska-Jurek. Progress, Challenge, and Perspective of Bimetallic TiO₂-Based Photocatalysts. *Journal of Nanomaterials*, 17 (2014).
- [75] W. Xu, Y. Sun, M. Guo, W. Zhang, Z. Gao. Montmorillonite Supported Pd/Cu Bimetallic Nanoparticle Catalyzed Sonogashira Coupling. *Chin. J. Org. Chem.*, 33 (2013) 820.
- [76] W. Xu, H. Sun, B. Yu, G. Zhang, W. Zhang, Z. Gao. Sonogashira Couplings on the Surface of Montmorillonite-Supported Pd/Cu Nanoalloys. *Appl. Mater.*, 6 (2014) 20261.
- [77] A. Edelmann, W. Schießer, H. Vinek, A. Jentys. Oxidation state of bimetallic PdCu catalysts during liquid phase nitrate reduction. *Catalysis Letters*, 69 (2000) 11.
- [78] J. Sa, N. Barrabes, E. Kleymentov, Ch. Lin, K. Föttinger, O.V. Safonova, J. Szlachetko, J.A. van Bokhoven, M. Nachtgeal, A. Urakawa, G.A. Crespo, G. Rupprechter. The oxidation state of copper in bimetallic (Pt–Cu, Pd–Cu) catalysts during water denitration. *Catal. Sci. Technol.*, 2 (2012) 794.
- [79] E.S. Bickford, S. Velu, C. Song. ceria-supported Cu-Pd bimetallic catalysts for oxygen-assisted water-gas-shift reaction for proton-exchange membrane fuel cells. *Prepr. Pap.-Am. Chem. Soc., Div. Fuel Chem.*, 48 (2003) 811.
- [80] R. Chinchilla, C. Najera. Catalysts, Chemicals from Alkynes with Palladium. *Chem. Rev.*, 114 (2014) 1783.
- [81] J.E. Hein, V.V. Fokin. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chem Soc Rev.*, 39 (2010) 1302.
- [82] K. S. Sindhu, G. Anilkumar. Acetylenic compounds have received an increasing coupling employing greener protocols. *RSC Adv.*, 4 (2014) 27867.
- [83] R. Chinchilla, C. Najera. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.*, 107 (2007) 874.
- [84] R.D. Stephenas, C.E. Castro. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *J. Org. Chem.*, 12 (1963) 3313.
- [85] Sonogashira, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653 (2002) 46.
- [86] H. Doucet, J.C. Hiero. Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (2007) 834.
- [87] W. Xu, H. Sun, B. Yu, G. Zhang, W. Zhang, Z. Gao. Sonogashira Couplings on the Surface of Montmorillonite-Supported Pd/Cu Nanoalloys. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 6 (2014) 20261.
- [88] H.A. Dieck, F.R. Heck. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry*, 93 (1975) 259.
- [89] L. Cassar. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 93 (1975) 253.
- [90] R. Chinchilla, C. Najera. Sonogashira Reactions Using Nanocatalysts. T. Asefa, G. Hutchings V. Ploshettiwar. Nanocatalysis: Synthesis and Applications. *John Wiley & Sons*, (2013).
- [91] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16 (1975) 4467.
- [92] A. Khazaei, S. Rahmati, S. Saednia. An efficient ligand- and copper-free Sonogashira reaction catalyzed by palladium nanoparticles supported on pectin. *Catalysis Communications*, 37 (2013) 9.
- [93] B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang. Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl₂ in Water under Aerobic Conditions. *J. Org. Chem.*, 70 (2005) 391.
- [94] A. Ligands. Copper- and Amine-Free Sonogashira Reaction Employing Aminophosphines as. J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang. *J. Org. Chem.*, 69 (2004) 5428.
- [95] M. Bakherad, A. Keivanloo, S. Samangoei. Solvent-free Heck and copper-free Sonogashira cross-coupling reactions catalyzed by a polystyrene-anchored Pd(II) phenyldithiocarbamate complex. *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 5773.
- [96] R. Chinchilla, C. Najera. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem. Soc. Rev.*, 40 (2011) 5084.
- [97] B.N. Lin, S.H. Huang, W.Y. Wu, Ch.Y. Mou, F.Y. Tsai. Sonogashira Reaction of Aryl and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes Catalyzed by a Highly Efficient and Recyclable Nanosized MCM-41 Anchored Palladium Bipyridyl Complex. *Molecules*, 15 (2010) 9157.
- [98] T.V. Magdesieva, O.M. Nikitin, E.V. Zolotukhina, V.A. Zinovieva, M.A. Vorotyntsev. Palladium–

- polypyrrole nanoparticles-catalyzed Sonogashira coupling. *Mendeleev Commun*, 22 (2012) 305.
- [99] W. Shi, A. Lei. 1,3-Diyne chemistry: synthesis and derivations. *Tetrahedron Letter*, 55 (2014) 2763.
- [100] K.S. Sindhu, A.P. Thankachan, P.S. Sajitha, G. Anilkumar. Recent developments and applications of the Cadiot-Chodkiewicz reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 6891.
- [101] K. S. Sindhu, Amrutha P. Thankachan, P. S. Sajitha, G. Anilkumar. Recent developments and applications of the Cadiot–Chodkiewicz reaction. *Org. Biomol. Chem.*, 13 (2015) 6891.
- [102] N. Mukherjee, D. Kundu, B.C. Ranu. A co-operative Ni–Cu system for Csp–Csp and Csp–Csp² cross-coupling providing a direct access to unsymmetrical 1,3-diyne and en-yne. *Chem. Commun.*, 50 (2014) 15784.
- [103] M. Alami, F. Ferri. A Convenient Route to Unsymmetrical Conjugated Dienes. *Tetrahedron Letters*, 37 (1996) 2763.
- [104] W. Shi, Y. Luo, X. Luo, L. Chao, H. Zhang, J. Wang, A. Lei. Investigation of an Efficient Palladium-Catalyzed C(sp)-C(sp) Cross-Coupling Reaction Using Phosphine-Olefin Ligand: Application and Mechanistic Aspects. *J. AM. CHEM. SOC.*, 130 (2008) 14713.
- [105] H. Li, L. Wang, M. Yang, , Y. Qi. Palladium supported on amine-functionalized mesoporous silica: Highly efficient phosphine-free catalyst for alkyne–alkyne cross-coupling reaction. *Catalysis Communications*, 17 (2012) 179.
- [106] R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Proc. Chem. Soc.*, (1961) 357
- [107] O. Diels, K. Alder. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460 (1928) 98.
- [108] R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2 (1963) 565.
- [109] J. Bastide, O. Henri-Rousseau. Interpretation of the orientation of 1,3-dipolar cycloadditions. Application to alkynes. *Bull. Chim. Soc. Fr.*, (1973) 2294.
- [110] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective „Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002) 2596.
- [111] R. Huisgen, Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2 (1963) 63.
- [112] H.C. Kolb, M.G. Finn, K. B. Sharpless. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (2001) 2004.
- [113] Ch.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *J. Org. Chem.*, 67 (2002) 3057
- [114] L. Liang, D. Astruc. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews*, 255 (2011) 2933.
- [115] B. Schulzeab, U.S. Schubert. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chem. Soc. Rev.*, 43 (2014) 2522.
- [116] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective „Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (2002) 2596.
- [117] H.C. Kolb, K.B. Sharpless. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*, 8 (2003) 1128.
- [118] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I. D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *J. AM. CHEM. SOC.*, 127 (2005) 15998.
- [119] B.C. Boren, S. Narayan, L.K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V.V. Fokin. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. AM. CHEM. SOC.*, 130 (2008) 8923.
- [120] G.C. Tron, T. Piralì, R.A. Billington, P.L. Canonico, G. Sorba, A.A. Genazzani. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes. *Medicinal Research Reviews*, 28 (2008) 278.
- [121] S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.*, 6 (2011) 2696.
- [122] N. Siddiquia, W. Ahsana, M.S. Alama, R. Alia, S. Jainb, B. Azada, J. Akhtara. TRIAZOLES: AS POTENTIAL BIOACTIVE AGENTS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1 (2011) 161.
- [123] S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class

- of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 (2005) 5188.
- [124] J. McNulty, K. Keskar, R. Vemula. The First Well-Defined Silver(I)-Complex-Catalyzed Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes at Room Temperature. *Chem. Eur. J.*, 17 (2011) 14727.
- [125] A.K. Feldman, B. Colasson, V.V. Fokin. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles from In Situ Generated Azides. *Org. Lett.*, 6 (2004) 3897.
- [126] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V.V. Fokin, E. Eycken. A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction. *Org. Lett.*, 6 (2004) 4223.
- [127] S. Kamijo, T. Jin, Z. Huo, Y. Yamamoto. One-Pot Procedure for the Regiocontrolled Synthesis of Allyltriazaoles via the Pd-Cu Bimetallic Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Nonactivated Terminal Alkynes, Allyl Carbonate, and Trimethylsilyl Azide. *J. Org. Chem.*, 69 (2004) 2386.
- [128] H.S.G. Beckmann, V. Wittmann. One-Pot Procedure for Diazo Transfer and Azide-Alkyne Cycloaddition: Triazole Linkages from Amines. *Organic Letters*, 1 (2007) 1.
- [129] T. Miao, L. Wang. Regioselective Synthesis of 1,2,3-Triazoles by Use of a Silica-Supported Copper(I). *Catalyst Synthesis*, 3 (2008) 363.
- [130] F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yusa. Multicomponent Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon. *Adv. Synth. Catal.*, 352 (2010) 3208.
- [131] F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus. Multicomponent Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Epoxides in Water Catalyzed by Copper Nanoparticles on Activated Carbon. *J. Org. Chem.*, 76 (2011) 8394.
- [132] P. Veerakumar, M. Velayudham, K.L. Lu, S. Rajagopal. Highly dispersed silica-supported nanocopper as an efficient heterogeneous catalyst: application in the synthesis of 1,2,3-triazoles and thioethers. *Catal. Sci. Technol.*, 1 (2011) 1512.
- [133] F. Nador, M.A. Volpe, F. Alonso, A. Feldhoff, A. Kirschning, G. Radivoy. Copper nanoparticles supported on silica coated maghemite as versatile, magnetically recoverable and reusable catalyst for alkyne coupling and cycloaddition reactions. *Applied Catalysis A: General*, 455 (2013) 39.
- [134] Y. L. N. Murthy, D. Samsonu, B.S. Diwakar. Development of one pot three component synthesis of 1,4-substituted, 1,2,3-triazoles, employing green catalyst. *Org. Commun.*, 6 (2013) 125.
- [135] M. Gupta, M. Gupta, S. Paul, R. Kant, V.K. Gupta. One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition catalysed by SiO₂-Cu(I) oxide and single crystal X-ray analysis of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole. *Monatsh Chem.*, 146 (2015) 143.
- [136] V. Polshettiwar, Ch. Len, A. Fihri. Silica-supported palladium: Sustainable catalysts for cross-coupling reactions. *Coordination Chemistry Review.*, 253 (2009) 2599.
- [137] M. Kim, E. Heo, A. Kim, J.C. Park, H. Song, K.H. Park. Synthesis of Pd/SiO₂ Nanobeads for Use in Suzuki Coupling Reactions by Reverse Micelle Sol-gel Process. *Catal. Lett.*, 142 (2012) 588.
- [138] Copelin, H. B. Pd/SiO₂ hydrogenation catalyst suitable for H₂O₂ manufacture. (1980) *PATENT: US 4240933 A*.
- [139] A. Quintanilla, J.J.W. Bakker, M.T. Kreutzer, J.A. Moulijn, F. Kapteijn. Tuning the support adsorption properties of Pd/SiO₂ by silylation to improve the selective hydrogenation of aromatic ketones. *Journal of Catalysis*, 257 (2008) 55.
- [140] R. Hou, X. Lan, T. Wang. Selective hydrogenation of acetylene on Pd/SiO₂ in bulk liquid phase: A comparison with solid catalyst with ionic liquid layer (SCILL). *Catalysis Today*, 251 (2015) 47.
- [141] J.T. Guan, T.Q. Weng, G.A. Yu, S.H. Liu. Copper-free PdCl₂/PPh₃-catalyzed Sonogashira coupling reaction of aryl bromides with terminal alkynes in water. *Tetrahedron Letters*, 48 (2007) 7129.
- [142] Y. Liang, Y.X. Xie, J.H. Li. Modified Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions under Copper-, Amine-, and Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 379.
- [143] D. Sengupta, J. Saha, G. De, B. Basu. Pd/Cu bimetallic nanoparticles embedded in macroporous ion-exchange resins: an excellent heterogeneous catalyst for the Sonogashira reaction. *J. Mater. Chem. A.*, 2 (2014) 3986.
- [144] F. Zhou, Y. Feng, B. Zhang. Effects of substituent and solvent on the Sonogashira coupling reaction of B-bromoporphyrin. *Res Chem Intermed.*, 40 (2014) 1517.
- [145] R. N. Prabhu, S.I. Pal. Copper-free Sonogashira reactions catalyzed by a palladium(II) complex bearing pyrenealdehyde thiosemicarbazone under ambient conditions. *Tetrahedron Letters*, 56 (2015) 5252.

- [146] W. Wei, Ch.C. K. Keh, Ch.J. Li, R.S. Varma. Water as a reaction medium for clean chemical processes. *Clean Techn Environ Policy*, 6 (2004) 250.
- [147] B.H. Lipshutz, D.W. Chung, B. Rich. Sonogashira Couplings of Aryl Bromides: Room Temperature, Water Only, No Copper. *Org. Lett.*, 10 (2008) 3793.
- [148] T. Wei, T. Zhang, B. Huang, Y. Tuo, M Cai. Recyclable and reusable NiCl₂(PPh₃)₂/CuI/PEG-400/H₂O system for the sonogashira coupling reaction of aryl iodides with alkynes. *Appl. Organometal. Chem.*, 29 (2015) 846.
- [149] G.M. Roberts, W.Lu, L.K. Woo. Aqueous Sonogashira coupling of aryl halides with 1-alkynes under mild conditions: use of surfactants in cross-coupling reactions. *RSC Adv.*, 5 (2015) 18960.
- [150] Ch. Barnard. Palladium-Catalysed C–C Coupling: Then and Now. *Platinum Metals Rev.*, 52 (2008) 38.
- [151] K. S. Sindhu, G. Anilkumar. Recent advances and applications of Glaser coupling employing greener protocols. *RSC Adv.*, 4 (2014) 7867.
- [152] C. Fischer, B. Koenig. Palladium- and copper-mediated formation reactions for the synthesis of biological active compounds. *Belidtein J. Org. Chem.*, 7 (2011) 59.
- [153] E. Sperotto, G.P.M. van Klink, G. van Koten, J.G. de Vries. The mechanism of the modified Ullmann reaction. *Dalton Trans.*, 39 (2010) 10338.
- [154] C. Sambigioglio, S.P. Marsden, A.J. Blacker, P.C. McGowan. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. *Chem. Soc. Rev.*, 43 (2014) 3525.
- [155] C.C.C.J. Seechurn, M.O. Kitching, T.J. Colacot, V. Snieckus. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51 (2012) 5062.
- [156] N.J. Whitcombe, K. Kuok, S.E. Gibson. Advances in the Heck chemistry of aryl bromides and chlorides. *Tetrahedron*, 57 (2001) 7449
- [157] X. Nie, G. Wang. Synthesis and Self-Assembling Properties of Diacetylene-Containing Glycolipids. *J. Org. Chem.*, 71 (2006) 4734.
- [158] L.M. Urner, M. Sekita, N. Trapp, W.B. Schweizer, M. Worle, J.P. Gisselbrecht, C. Boudon, D.M. Guldi, F. Diederich. Systematic Variation of Cyanobuta-1,3-dienes and Expanded Tetracyanoquinodimethane Analogues as Electron Acceptors in Photoactive, Rigid Porphyrin Conjugates. *Eur. J. Org. Chem.*, (2015) 91.
- [159] L. Zhang, X. Bi, X. Guan, X. Li, Q. Liu, B.D. Barry, P. Liao. Chemoselective Oxidative C(CO)[BOND]C(methyl) Bond Cleavage of Methyl Ketones to Aldehydes Catalyzed by CuI with Molecular Oxygen. *Angew. Chem. int. Ed.*, 52 (2013) 11303.
- [160] Lakowicz, J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. *Springer*, 2009.
- [161]. A. Pytel, N. Schmeller. New aspect of photodynamic diagnosis of bladder tumors: fluorescence cytology. *ADULT UROLOGY.*, 59 (2002) 216.
- [162] P. Jichlinski, D. Jacqmin. Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European urology supplements*, 7 (2008) 529.
- [163] H. Kostron. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. *Methods Mol. Biol.*, 635 (2010) 261.
- [164] M. Staderini, S. Aulić, M. Bartolini, H.N. Ai Tran, V. González-Ruiz, D.I. Pérez, N. Cabezas, A. Martínez, M. A. Martín, V. Andrisano, G. Legname, J. C. Menéndez, M.L. Bolognesic. A Fluorescent Styrylquinoline with Combined Therapeutic and Diagnostic Activities against Alzheimer's and Prion Diseases. *ACS Med Chem Lett.*, 4 (2013) 225.
- [165] A. Hafuka, H. Yoshikawa, K. Yamada, T. Kato, M. Takahashi, S. Okabe, H. Satoh. Application of fluorescence spectroscopy using a novel fluoroionophore for quantification of zinc in urban runoff. *water research*, 48 (2014) 12.
- [166]. L. Praveen, M. L. P. Reddy, R. Luxmi Varma. Dansyl-styrylquinoline conjugate as divalent iron sensor. *Tetrahedron Letters*, 51 (2010) 6626.
- [167] Y. Shiraishi, C. Ichimura, S. Sumiya, T. Hirai. Multicolor Fluorescence of a Styrylquinoline Dye Tuned by Metal Cations. *Chem. Eur. J.*, 17 (2011) 8324.
- [168] Green, B. Influence of pH and Metal Ions on the Fluorescence of Polycyclic Hydrocarbons in Aqueous DNA Solution. *Eur. J. Biochem.*, 14 (1970) 567.
- [169] J.R. Lakowicz, J. Malicka, S. D'Auria, I. Gryczynski. Release of the self-quenching of fluorescence near silver metallic surfaces. *Analytical Biochemistry*, 320 (2003) 13.
- [170] C.D. Geddes, J.R. Lakowicz. Reviews in Fluorescence 2005. *Springer*, (2005) ISBN 978-0-387-23690-2.
- [171] J. Malicka, I. Gryczynski, J. R. Lakowicz. DNA hybridization assays using metal-enhanced fluorescence.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 306 (2003) 213.

- [172] J. Malicka, I. Gryczynski, J. Fang, J. Kusba, J.R. Lakowicz., Increased resonance energy transfer between fluorophores bound to DNA in proximity to metallic silver particles. *Analytical Biochemistry*, 315 (2003) 160.
- [173] J. Malicka, I. Gryczynski, Z. Gryczynski, J.R. Lakowicz. Effects of fluorophore-to-silver distance on the emission of cyanine–dye-labeled oligonucleotides. *Analytical Biochemistry*, 315 (2003) 57.
- [174] J. Malicka, I. Gryczynska, J. Fang, J.R. Lakowicz. Fluorescence spectral properties of cyanine dye-labeled DNA oligomers on surfaces coated with silver particles. *Analytical Biochemistry*, 317 (2003) 136.
- [175] N.B. Sankaran, S. Banthia, A. Samanta. Fluorescence signalling of the transition metal ions: Design strategy based on the choice of the fluorophore component. *Proc. Indian Acad. Sci.*, 114 (2002) 539.
- [176] S.A.K. Elrobyab, R.M. El-Shishtawya, M. S.I. Makki. Influence of the protonation, deprotonation and transition metal ions on the fluorescence of 8-hydroxyquinoline: a computational study. *Molecular Simulation*, 37 (2011) 940.
- [177] J.U. Sutter, D.J.S. Birch. Metal ion influence on eumelanin fluorescence and structure. *Methods Appl. Fluoresc.*, 2 (2014) 1.
- [178] B.M. Mastiholi, V.B. Tangod, U.S. Raikar. Influence of metal nanoparticles on ADS560EI fluorescent laser dye. *Optik*, 124 (2013) 261.
- [179] J. Asselin, M.L. Viger, D. Boudreau. Metal-Enhanced Fluorescence and FRET in Multilayer Core-Shell Nanoparticles. *Advances in Chemistry*, (2014) 1.
- [180] M. Rams-Baron, M. Dulski, A. Mrozek-Wilczkiewicz, M. Korzec, W. Cieslik, A. Ratuszna, J. Polanski. Synthesis of New Styrylquinoline Cellular Dyes, Fluorescent Properties, Cellular Localization and Cytotoxic Behavior. *PLOS ONE*, (2015) 1.
- [181] A.M.V. Giraldo, H. Appelqvist, T. Ederth, K. Öllinger. Lysosomotropic agents: impact on lysosomal membrane permeabilization and cell death. *Biochem Soc Trans.*, 42 (2014) 1460.
- [182] J. Batista, A. Pintara, D. Mandrino, M. Jenkob, V. Martinc. XPS and TPR examinations of γ -alumina-supported Pd-Cu catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 1 (2001) 113.
- [183] X.F. Wu, H. Neumann, M. Beller. Palladium-catalyzed Sonogashira reactions of aryl amines with alkynes via in situ formation of arenediazonium salts. *Chemical Communications*, 47 (2011) 7959.
- [184] J.J. Dai, Ch. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu. Copper-Promoted Sandmeyer Trifluoromethylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 135 (2013) 8436.
- [185] E. Ko, J. Liu, L.M. Perez, G. Lu, A. Schaefer, K. Burgess. Universal Peptidomimetics. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011) 462.
- [186] J.M. Englert, J. Maliq, V.A. Zamolo, A. Hirsch, N. Jux. HBC-porphyrin - close contact chromophores. *Chem. Commun.*, 49 (2013) 4827.
- [187] A. Komaromi, Z. Novak. Efficient copper-free Sonogashira coupling of aryl chlorides with palladium on charcoal. *Chem. Commun.*, (2008) 4968.
- [188] L. van Gelderen, G. Rothenberg, V.R. Calderone, K. Wilson, N.R. Shiju. Efficient alkyne homocoupling catalysed by copper immobilized on functionalized silica. *Appl. Organometal. Chem.*, 27 (2013) 23.
- [189] N. Mukherjee, D. Kundu, B.C. Ranu. A co-operative Ni–Cu system for Csp–Csp and Csp–Csp² cross-coupling providing a direct access to unsymmetrical 1,3-diynes and en-yne. *Chem. Commun.*, 50 (2014) 15784.
- [190] R. Sasikala, S. Kutti Rani, D. Easwaramoorthy, K. Karthikeyan. Lanthanum loaded CuO nanoparticles: synthesis and characterization of a recyclable catalyst for the synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and propargylamines. *RSC Adv.*, 5 (2015) 56507.
- [191] R.H. Tale, V.B. Gopula, G.K. Toradmal. ‘Click’ ligand for ‘click’ chemistry: (1-(4-methoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (MBHTM) accelerated copper-catalyzed [3+2] azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) at low catalyst loading. *Tetrahedron Letters*, 56 (2015) 5864.

DOROBEK NAUKOWY

WYKAZ PUBLIKACJI:

- 1) Wioletta Cieślik, Robert Musioł, *Mateusz Korzec* – „Synthesis of Alkyne-substituted Quinolines as Analogues of Allyloamines”. International Bulletin of Pharmaceutical Sciences.”, 1 (2012), 3–9,
- 2) *Mateusz Korzec*, Piotr Bartczak, Anna Niemczyk, Jacek Szade, Maciej Kapkowski, Paulina Zenderowska, Katarzyna Balin, Jarosław Polanski – „Bimetallic nano-Pd/PdO/Cu system as a highly effective catalyst for the Sonogashirareaction” Journal of Catalysis 313 (2014) 1–8.
- 3) Maciej Kapkowski, Piotr Bartczak, *Mateusz Korzec*, Rafał Sitko, Jacek Szade, Katarzyna Balin, Józef Lełątko, Jarosław Polanski - SiO₂-, Cu-, and Ni-supported Au nanoparticles for selective glycerol oxidation in the liquid phase Journal of Catalysis 319 (2014) 110-118
- 4) Marzena Rams-Baron, Mateusz Dulski, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, *Mateusz Korzec*, Wioletta Cieślik, Ewelina Spaczyńska, Piotr Bartczak, Alicja Ratuszna, Jarosław Polanski, Robert Musioł - Synthesis of new styrylquinoline cellular dyes, fluorescent properties, cellular localization and cytotoxic behavior. PloS One 10 (2015) e0131210.

WYKAZ UDZIELONYCH PATENTÓW:

- 1) Robert Musioł, *Mateusz Korzec*, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, Agnieszka Szurko, Wioletta Cieślik, Ewelina Spaczyńska, Marzena Rams-Baron – „Sposób obrazowania struktur biologicznych.” 2013, P. 406315
- 2) Maciej Kapkowski, Piotr Bartczak, *Mateusz Korzec*, Jarosław Polański – „Sposób utylizacji gliceryny do kwasu octowego”. 2014, P.407235

WYKAZ ZGŁOSZEŃ PATENTOWYCH:

- 1) *Mateusz Korzec*, Piotr Bartczak, Maciej Kapkowski, Jarosław Polański - „Nanokatalizator Pd/Cu, sposób jego otrzymywania oraz zastosowanie.” 2013, P.405268
- 2) Piotr Bartczak, *Mateusz Korzec*, Maciej Kapkowski, Jarosław Polański - „Sposób otrzymywania struktur zawierających cząstki o rozmiarach nanometrycznych i/lub submikrometrycznych na różnych nośnikach”. 2013, P.405270

- 3) Jacek Mularski, *Mateusz Korzec*, Robert Musioł, Jarosław Polański, Wioletta Cieślik, Roksana Rzycka, Barbara Czaplińska, Jacek Bogocz - „Sposób otrzymywania 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli w reakcji cykloaddycji lub w syntezie one pot, z udziałem katalizatorów 2015, P.412140

WYKAZ ROZDZIAŁÓW W MONOGRAFII:

- 1) *Mateusz Korzec*, Piotr Bartczak, Paulina Zenderowska; “Badanie nowych nanokatalizatorów heterogenicznych w reakcjach sprzęgania Sonogashiry”. Dokonania Naukowe Doktorantów. Kraków 2013, 192-199, ISBN: 978-83-63058-34-0.
- 2) *Mateusz Korzec*, Roksana Rzycka, Aleksandra Tkocz, Jacek Mularski, Robert Musioł, Jarosław Polański Monografia. „Nauka kluczem do poznania Świata: rozdział: synteza 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-Triazoli, Intellect, Słupsk 2015 ISBN:978-83-63216-0

UDZIAŁ W KONFERENCJACH:

PREZENTACJE USTNE:

- 1) „Nanokatalizatory palladowe w reakcji sprzęgania Sonogashiry w układzie heterogenicznym”. Konferencja – „Kryształki Molekularne”. Gdańsk 10-12.07.2013 r.
- 2) „Synteza bloków budulcowych dla farmacji i chemii metodą katalizy heterogenicznej w układzie nano-Pd/Cu”. Śląskie Spotkania Naukowe. Szczyrk 24-26.10.2014 r.
- 3) „Synteza 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli”. Nauka i biznes, czyli dwa przenikające się światy. Katowice 7.02.2015 r.

POSTERY:

- 4) “Badanie nowych nanokatalizatorów heterogenicznych w reakcjach sprzęgania Sonogashiry”. Dokonania Naukowe Doktorantów. Kraków – 20.04.2013 r.
- 5) „Investigation of Sonogashiry coupling reactions in a heterogeneous system using chromatographic techniques”. XXXVI sympozjum nt.: chromatograficzne metody badania związków organicznych. Szczyrk 5-7.06.2013 r.
- 6) „Wykorzystanie nanokatalizatorów palladowych do reakcji „sila”-Sonogashiry”. Pomiedzy Naukami- Zjazd Fizyków i Chemików. Chorzów 27.09.2013 r.

- 7) „Otrzymywanie oraz charakterystyka bimetalicznego układu Pd/Cu”. Dokonania Młodych Doktorantów. Kraków 12.04.2014 r.
- 8) „Nanokatalizator Pd/Cu w reakcji sprzęgania Sonogashiry”. Wpływ młodych naukowców na osiągnięcia polskiej nauki. Gdańsk 25-27.04.2015 r.
- 9) “Nanocatalyst Pd/Cu in the synthesis of the chemicals and pharmaceuticals or their building blocks”. Chemistry Towards Biology. Chorzów 9-12.09.2014 r.
- 10) „Sprzęganie Sonogashiry”. Zjazd PTChem. Częstochowa 14-18.09.2014 r.
- 11) „Wykorzystanie nanokatalizatorów Pd/Cu w sprzęganiu Sonogashiry”. Pomędzy naukami - zjazd Fizyków i Chemików. Chorzów 26.09.2014 r.
- 12) „1,3-dipolarna cykloaddycja w syntezie one pot”. Nauka kluczem do poznania świata. Kraków 13.12.2014 r.
- 13) „Synthesis of building blocks in the quasi-heterogeneous reactions with nano-Pd/Cu catalyst- monitoring the progress of reaction by TLC.” The XXXVIII Symposium chromatographic methods of investigating the organic compounds. Szczyrk 27-29.05.2015 r.
- 14) „Synthesis of quinoline derivatives by using nano-Pd/Cu catalyst in the search of new fluorophores” 44th Conference Drug Synthesis and Analysis. Brno 02.-04.09.2015 r.

Curriculum Vitae

Mateusz Korzec



DANE PERSONALNE:

Data urodzenia: 11.03.1987 r.

Obywatelstwo: polskie

Adres stałego zameldowania: Bystra 118, 38-300 Gorlice woj. małopolskie

WYKSZTAŁCENIE:

2003 - 2007 Technikum Nr 2 w Zespole Szkół Zawodowych im. Kazimierza Pułaskiego w Gorlicach; Technikum gastronomiczne; Kucharz

2007 - 2010 Uniwersytet Śląski w Katowicach; wydział Matematyki Fizyki i Chemii; I stopień - chemia ogólna

2007 - 2011 Wyższa Szkoła Zarządzania Ochroną Pracy w Katowicach; wydział zarządzania, I stopień; studia inżynierskie, specjalność: BHP

2010 - 2012 Uniwersytet Śląski w Katowicach, wydział Matematyki i Chemii; II stopień - chemia leków

2012 - Uniwersytet Śląski w Katowicach, wydział Matematyki i Chemii; III stopień – dyscyplina Chemia

DOŚWIADCZENIE:

20.06.2006 - Niemcy - Eiscafe Guzzo jako kucharz/kelner

19.09.2006

21.07.2008 - Powiatowa stacja sanitarno–epidemiologiczna w Gorlicach – laboratoria

08.08.2008 badań wody i powietrza

11.08.2008 - Zespół Szkół w Bystrej praktyki z zakresu bezpieczeństwa i higieny pracy

12.09.2008

29.10.2008 - Współpraca z Miejskim Ośrodkiem Pomocy Społecznej w Katowicach

23.01.2009 jako wolontariusz

11.02.2009 - 05.06.2009	Współpraca z Miejskim Ośrodkiem Pomocy Społecznej w Katowicach jako wolontariusz
05.11.2012 - 06.11.2014	Prowadzenie działalności „Oświata BHP” utworzonej przy Akademickim Inkubatorze Przedsiębiorczości UŚ
01.10.2013- 30.09.2015	Stypendium w ramach projektu „DoktoRIS – program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska”
15.01.2015- 15.04.2015	Badania w ramach projektu ORGANOMET pt.: <i>„Innowacyjne materiały i nanomateriały z polskich źródeł Renu i metali szlachetnych dla katalizy, farmacji i organicznej elektroniki”</i>
27.01.2014 - 31.03.2014	Biuro Współpracy z Gospodarką Uniwersytetu Śląskiego – Projekt SPIN-US Przygotowanie do powołania spółki celowej UŚ
10.10.2015- 14.12.2015	Badania w ramach projektu ORGANOMET pt.: <i>„Innowacyjne materiały i nanomateriały z polskich źródeł Renu i metali szlachetnych dla katalizy, farmacji i organicznej elektroniki”</i>

UMIEJĘTNOŚCI:

- obsługa komputera,
- biegła obsługa pakietów Microsoft Office, Open Office,
- prawo jazdy kat. B,
- umiejętność pracy w zespole,
- dobra samoorganizacja czasu.

JĘZYKI:

Niemiecki: komunikatywny

Angielski: średniozaawansowany

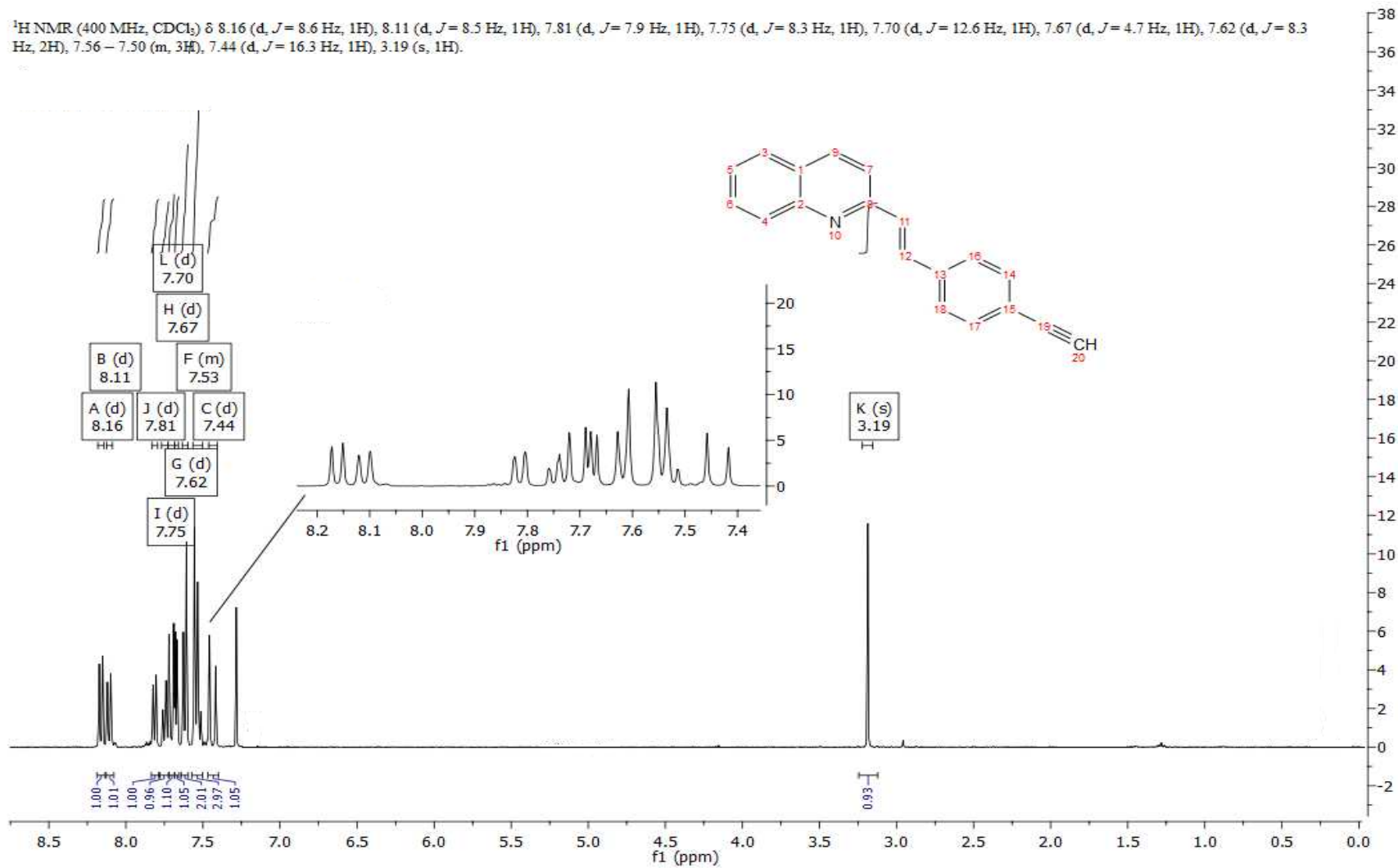
ZAINTERESOWANIA:

- szachy,
- dietetyka,
- kulinaria,
- judo,
- przedmioty ścisłe: matematyka, chemia

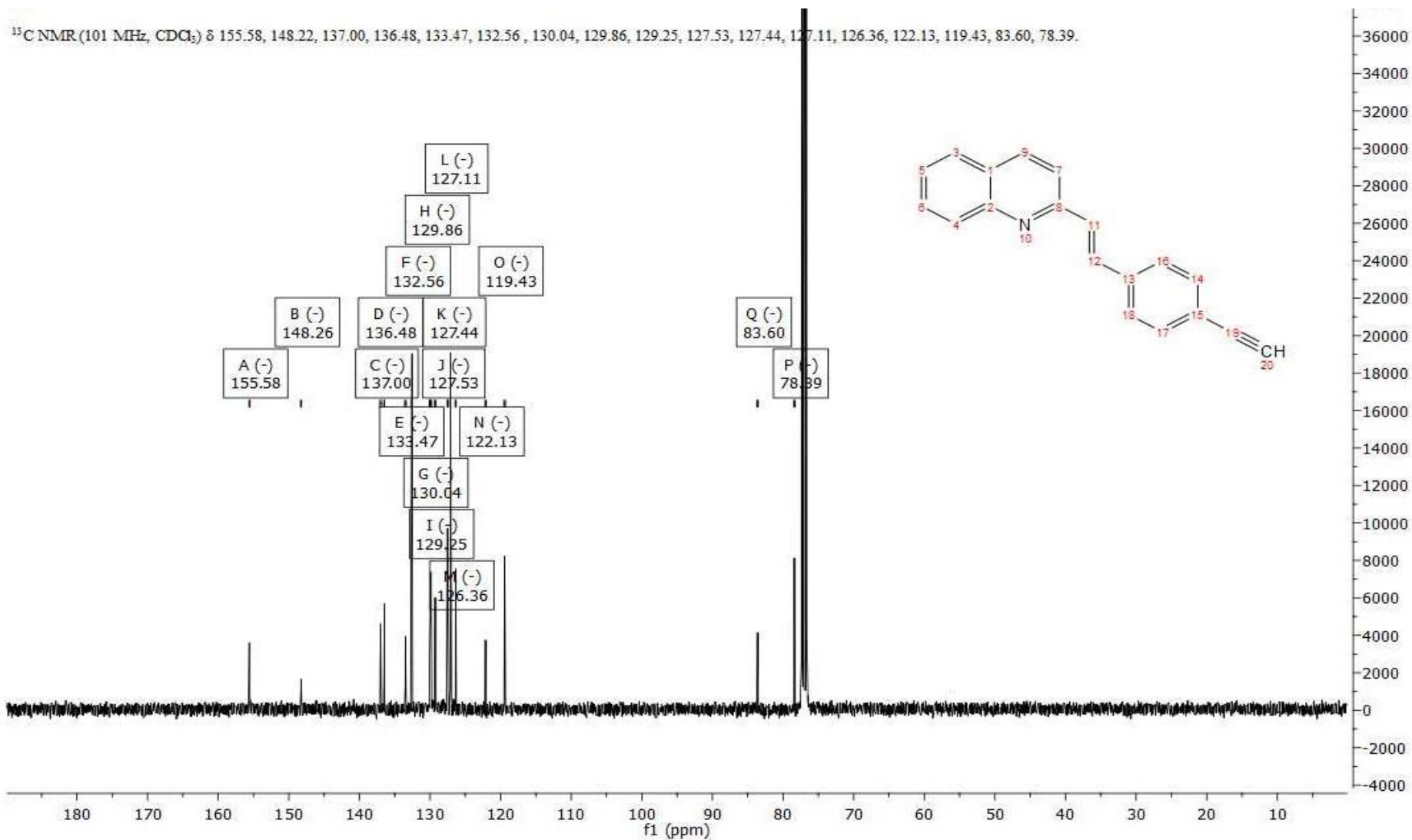
MATERAŁY UZUPEŁNIAJĄCE

1. Analiza ^1H i ^{13}C NMR i ESI-MS pochodnej styrylochinolinowej (MK-1)

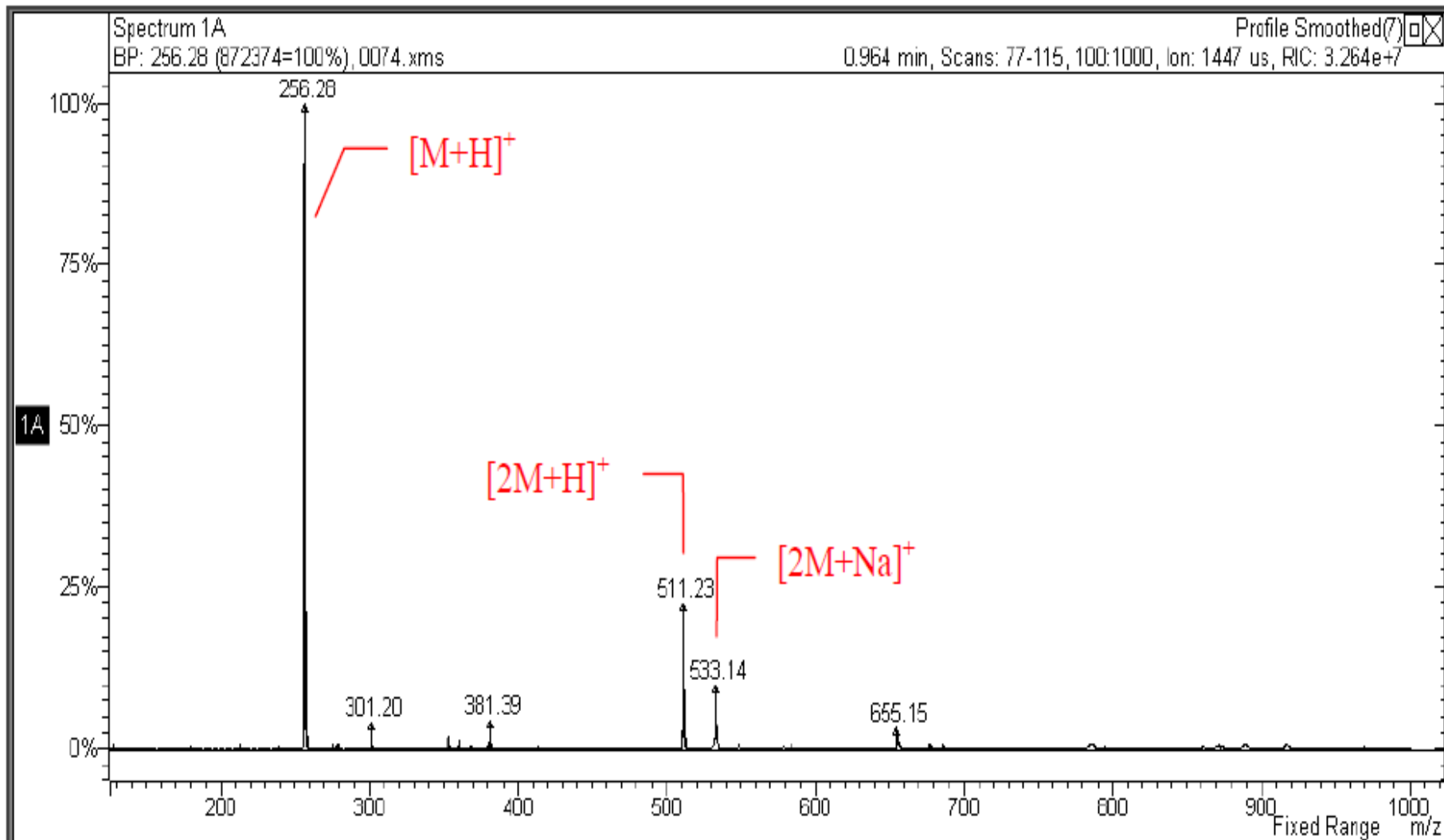
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.19 (s, 1H).



^1H NMR pochodnej styrylochinolinowej (MK-1)



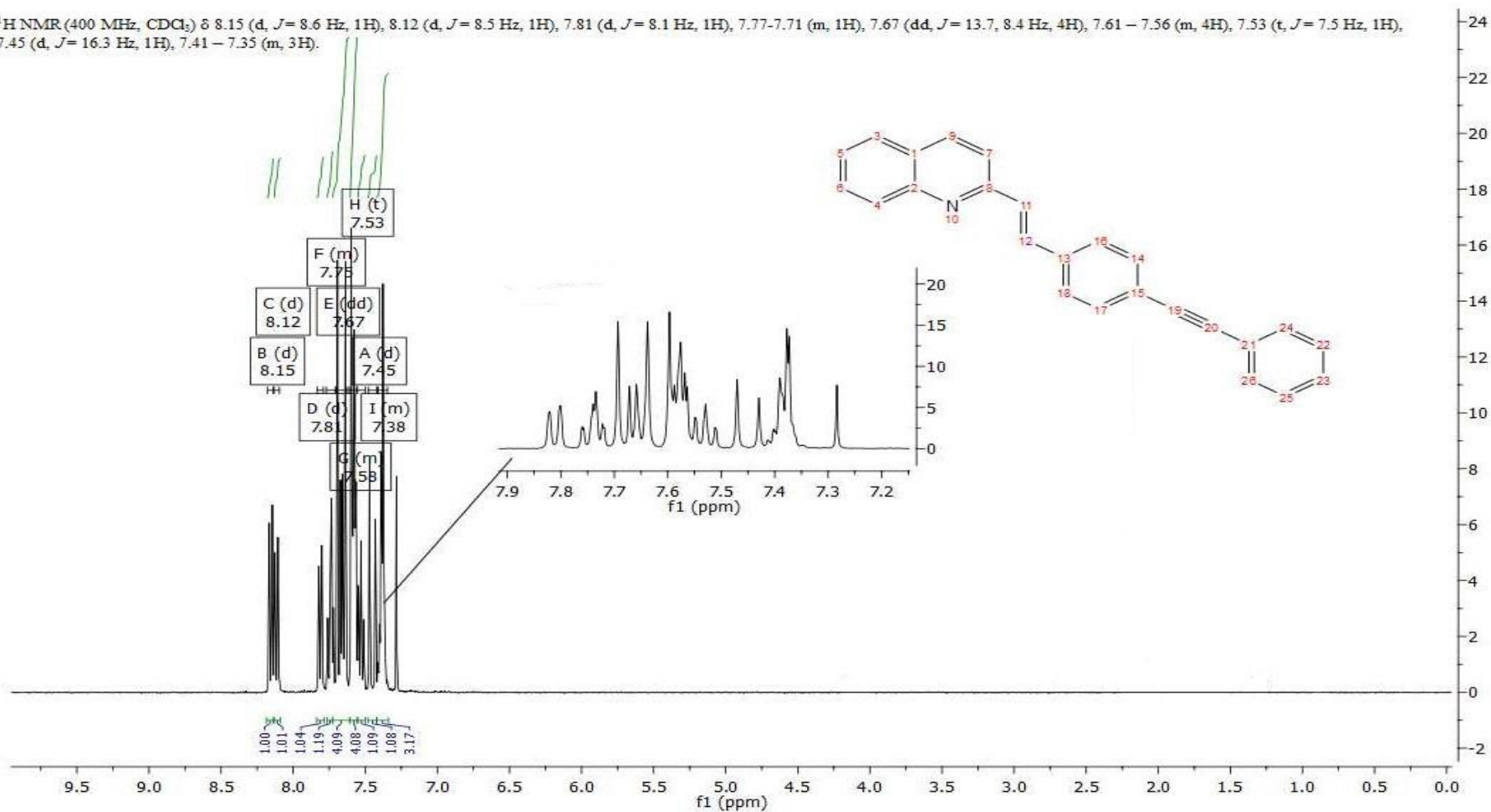
^{13}C NMR pochodnej styrylochinolinowej (MK-1)



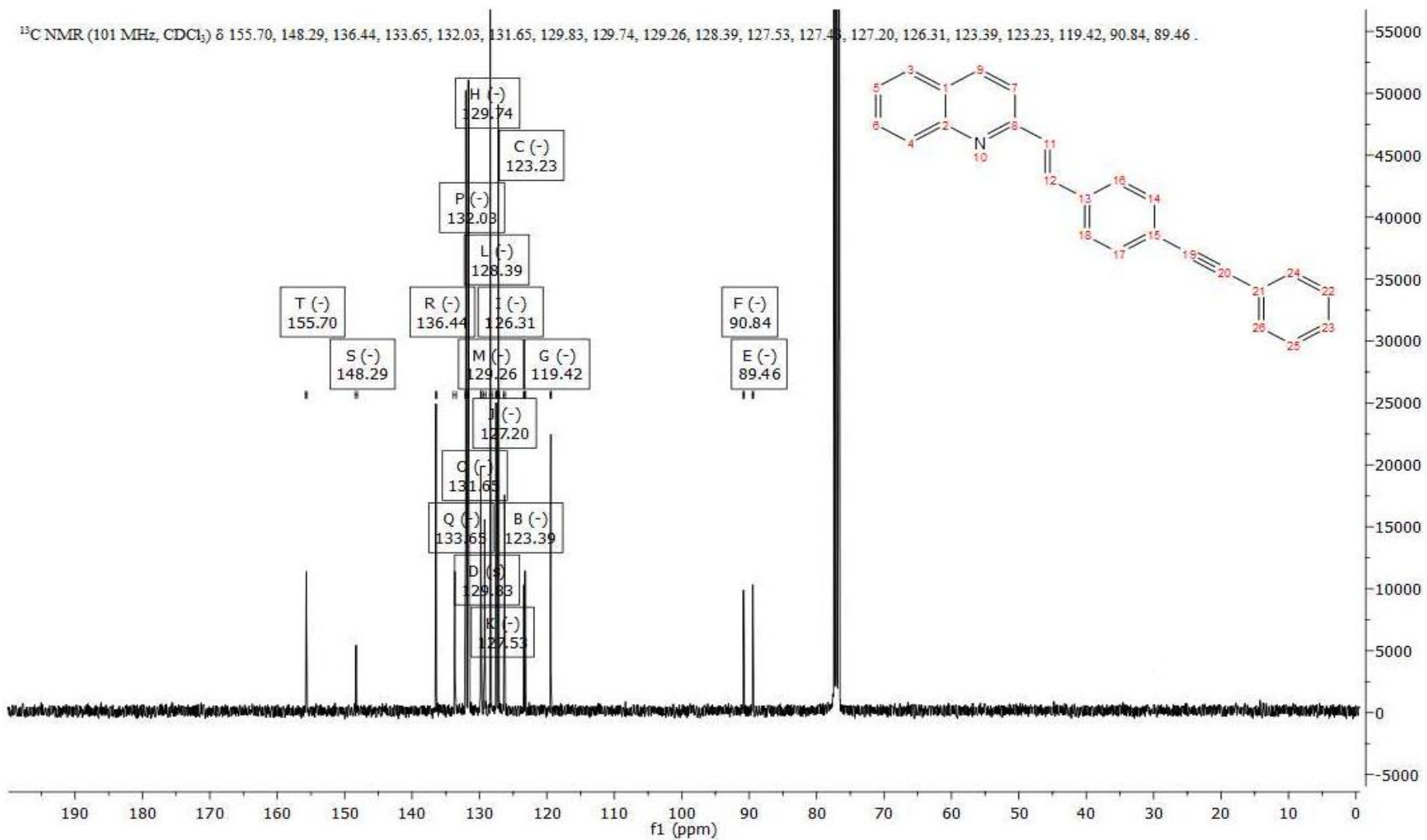
Widmo ESI-MS pochodnej styrylochinolinowej (MK-1)

2. Analiza ^1H i ^{13}C NMR i ESI-MS pochodnej styrylochinolinowej (MK-2)

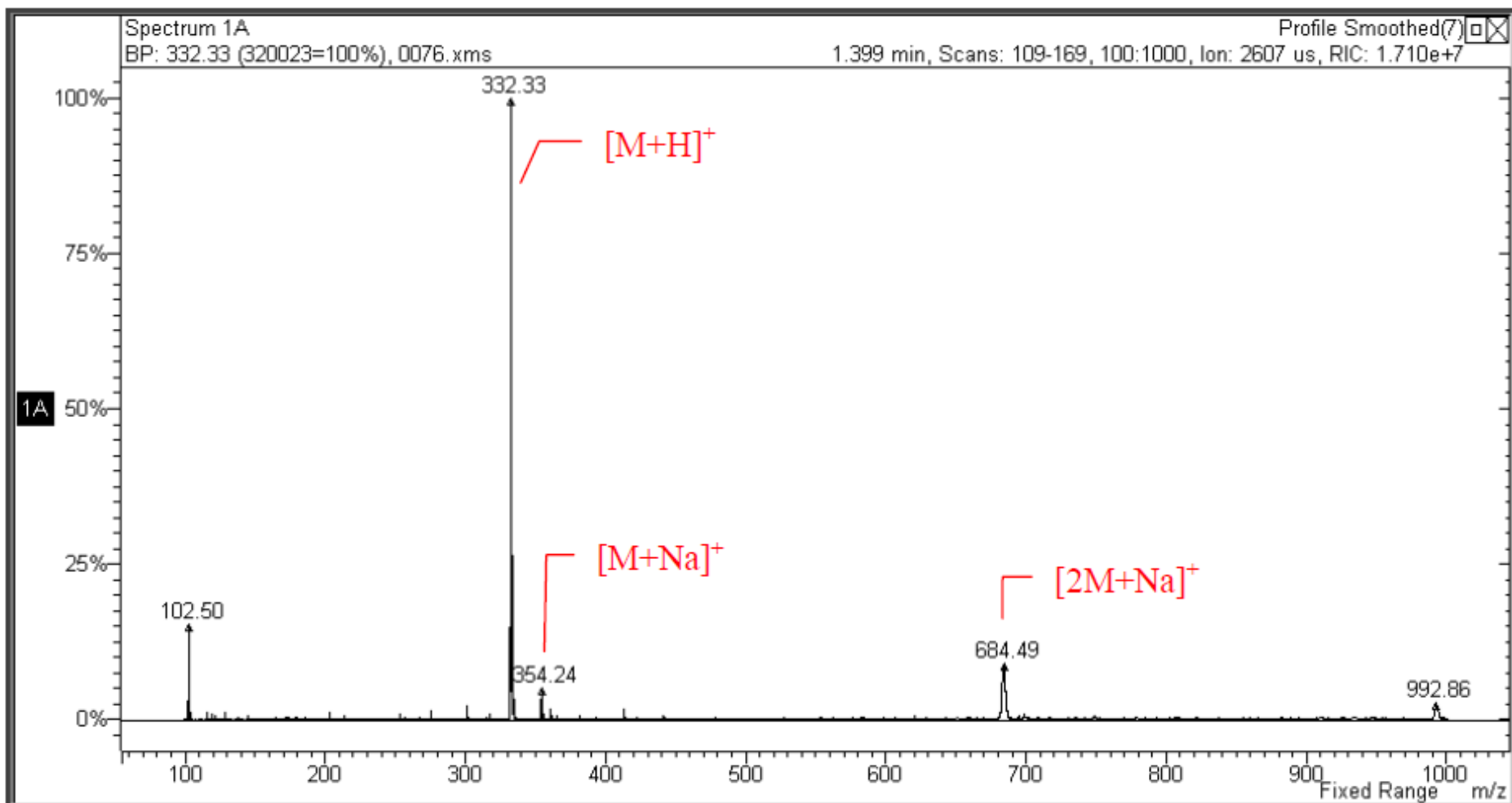
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 13.7, 8.4$ Hz, 4H), 7.61 – 7.56 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H).



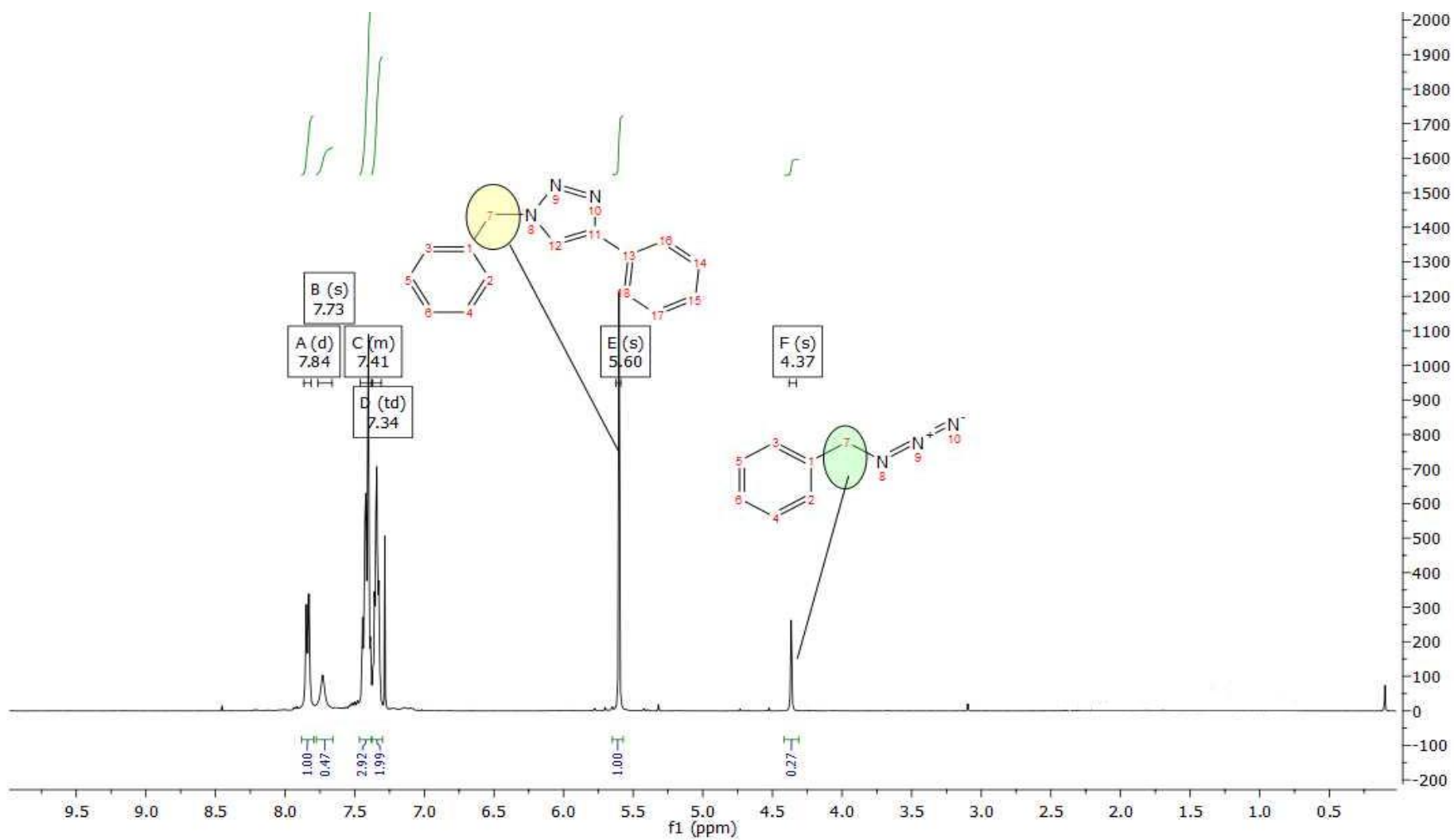
^1H NMR pochodnej styrylochinolinowej (MK-2)



^{13}C NMR dla pochodnej styrylohinolinowej (MK-2)

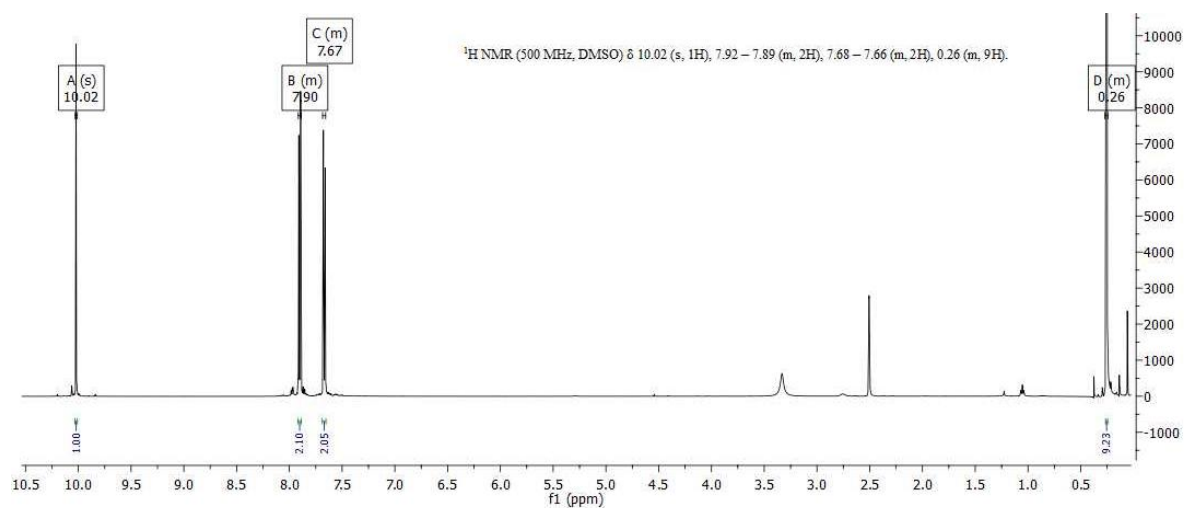


Widmo ESI-MS dla pochodnej styrylohinolinowej (MK-2)

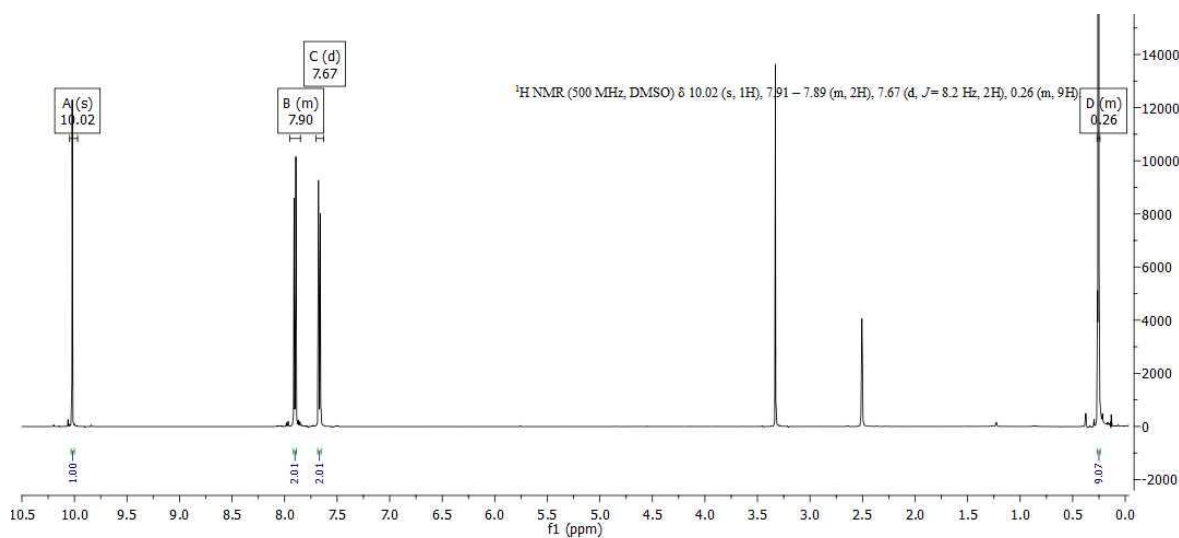


Analiza układu modelowego w badaniach reakcji cykloaddycji

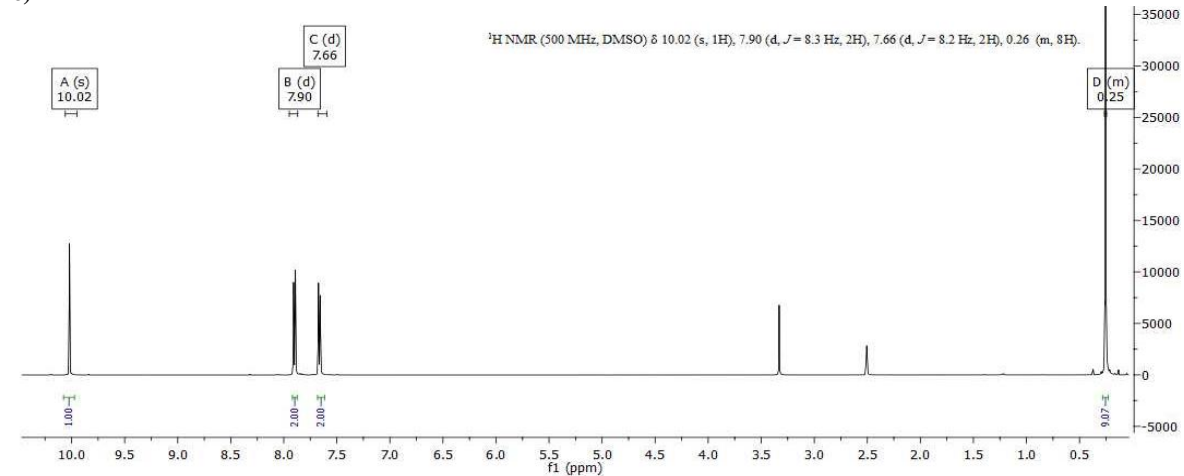
a)



b)

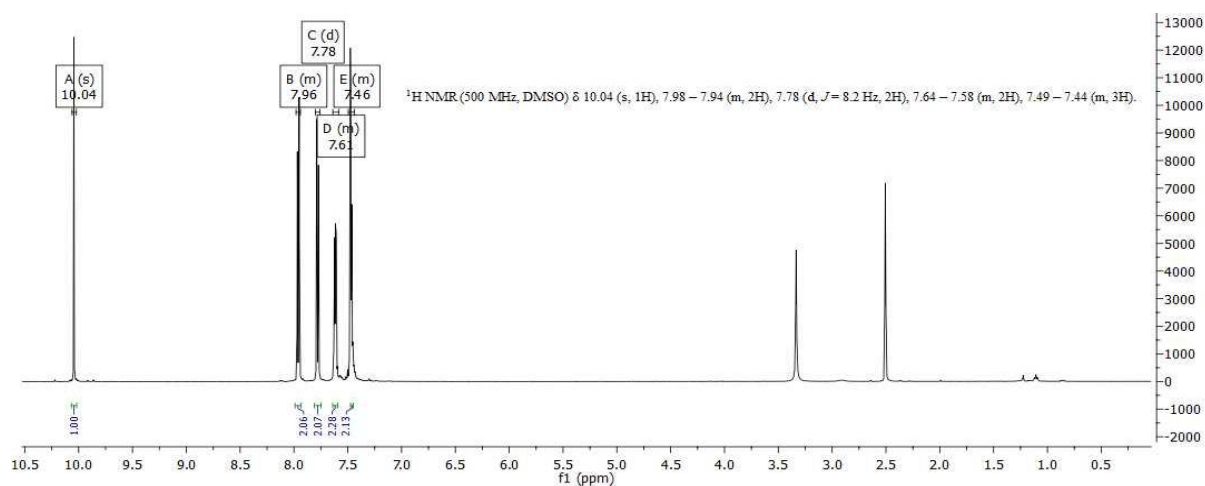


c)

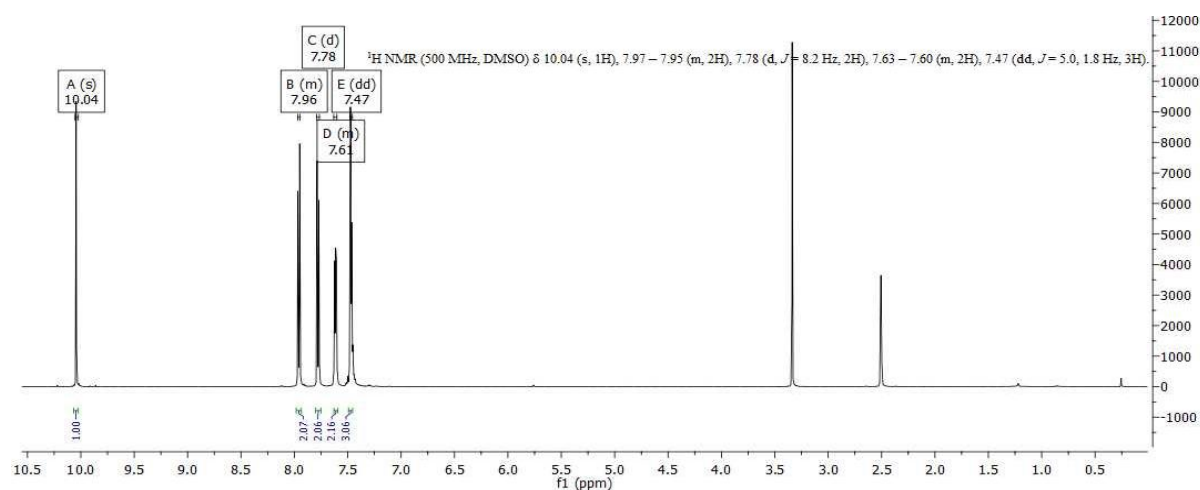


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) dla związku A. (rozdział 5.5.): a) nieoczyszczonego, b) oczyszczeniu na krótkim złożu krzemionkowym, c) oczyszczanego metodą chromatografii preparatywnej.

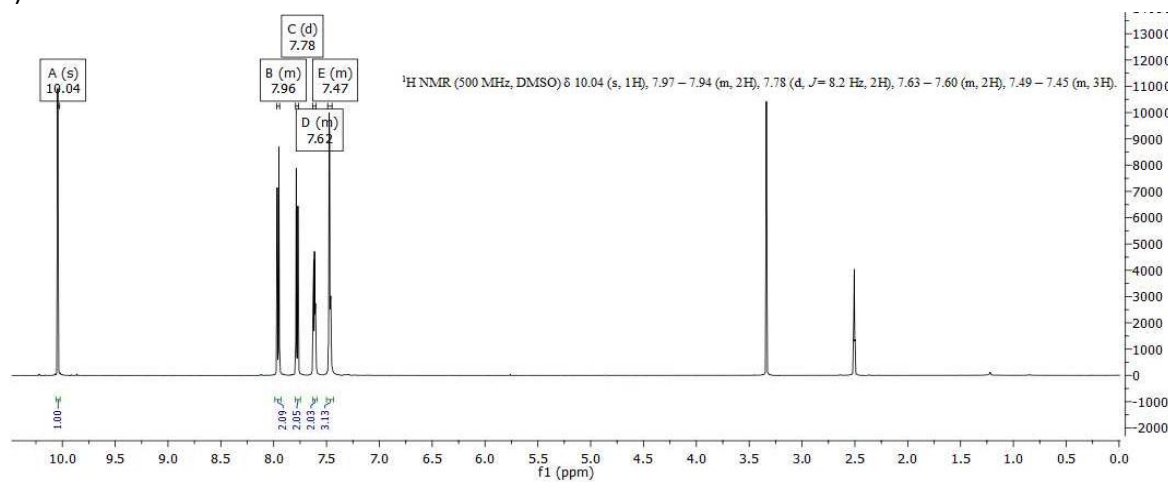
a)



b)

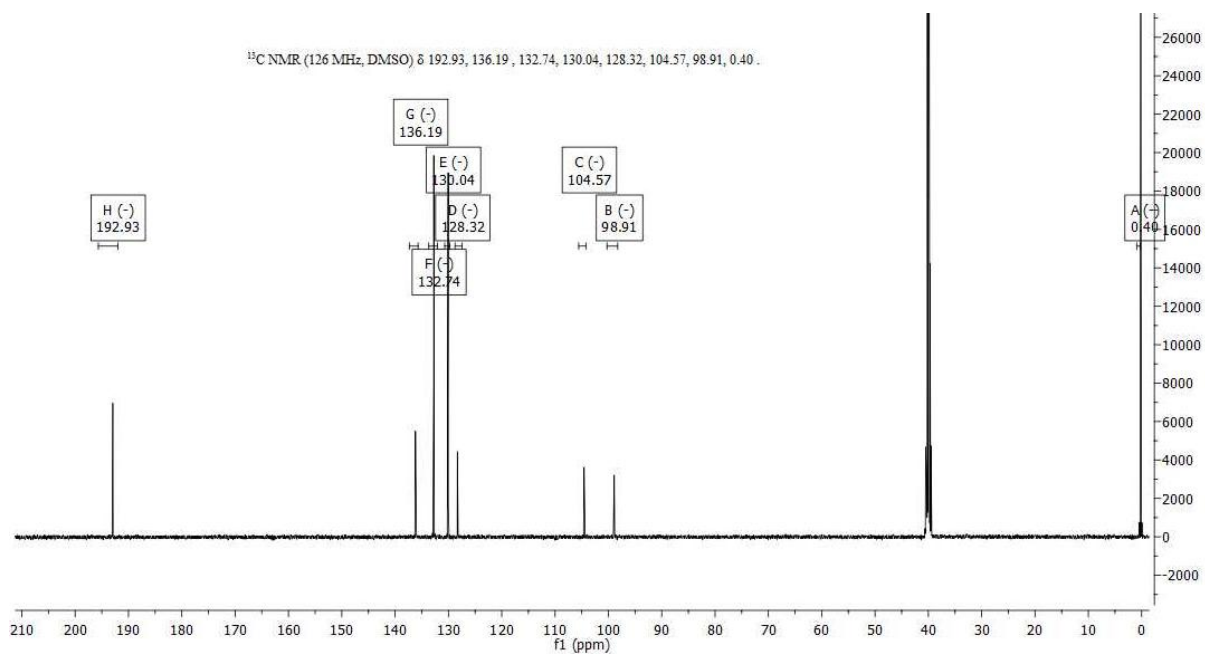


c)

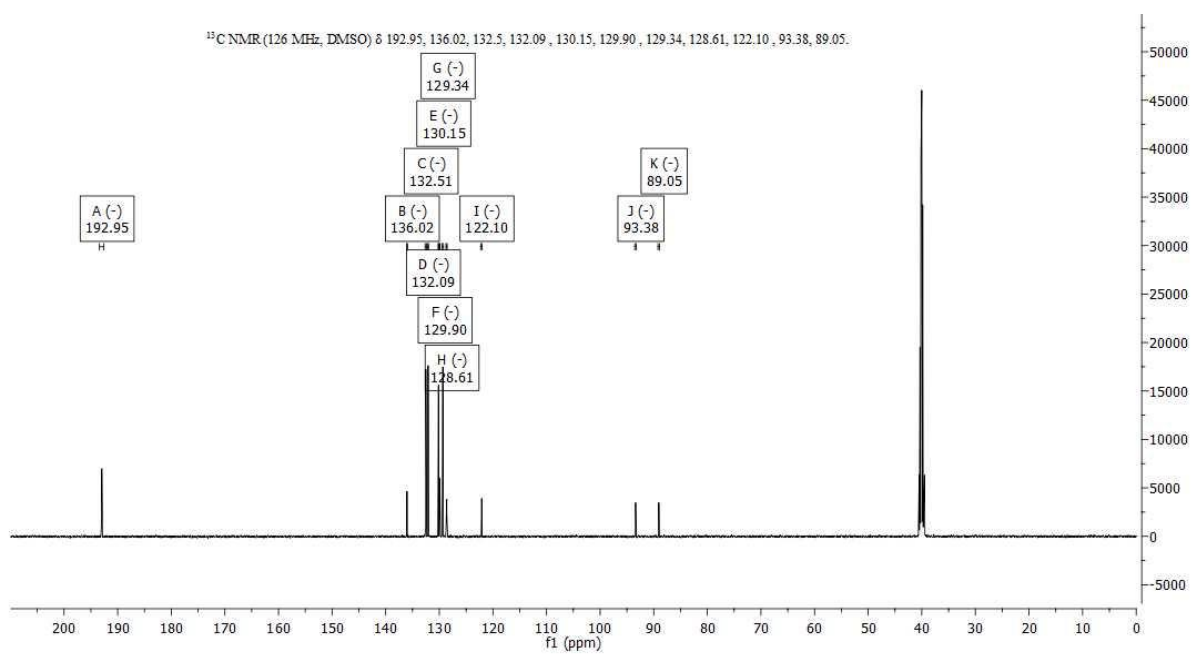


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) dla związku B. (rozdział 5.5.): a) nieoczyszczonego, b) oczyszczeniu na krótkim złożu krzemionkowym, c) oczyszczanego metodą chromatografii preparatywnej.

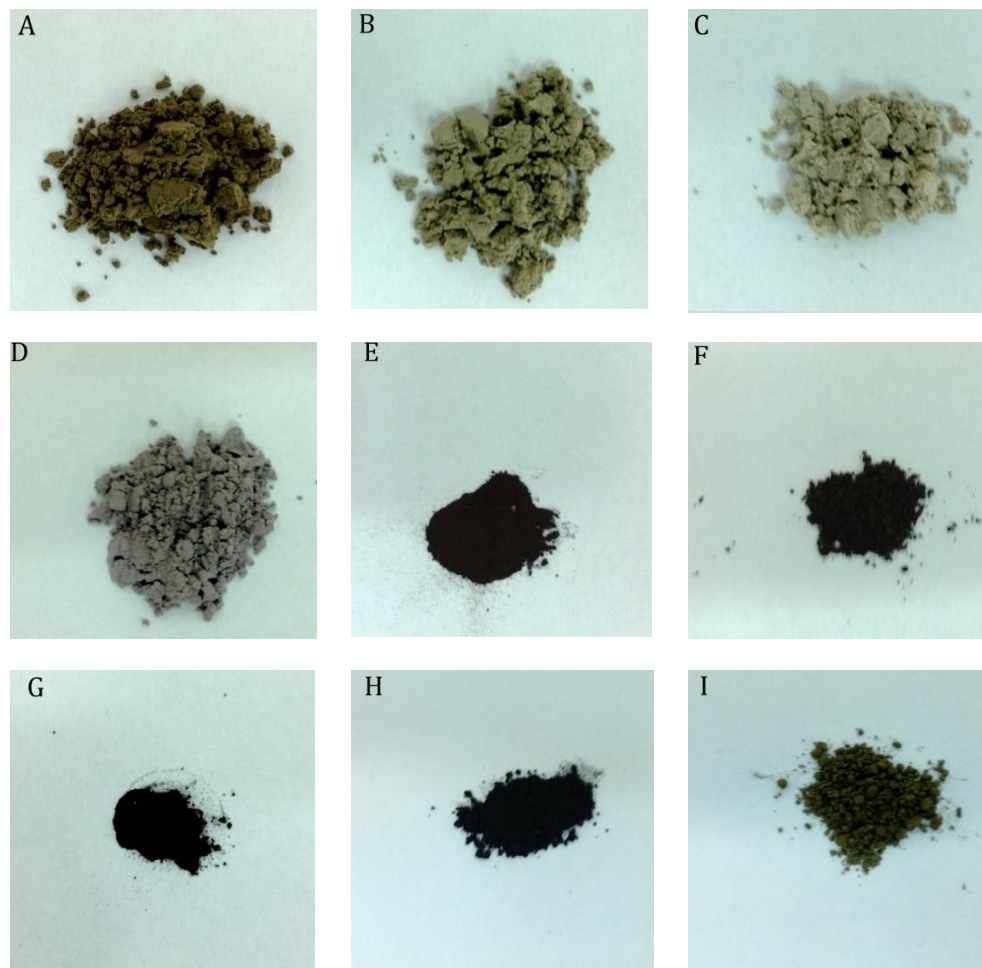
a)



b)

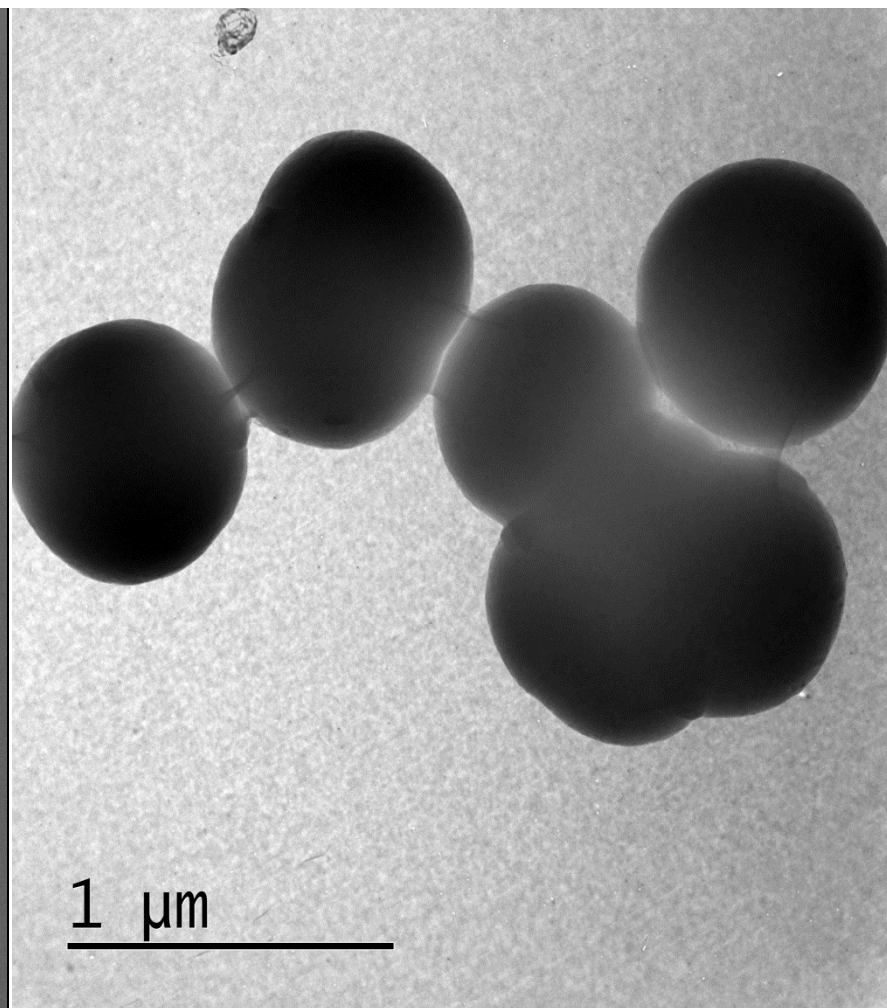
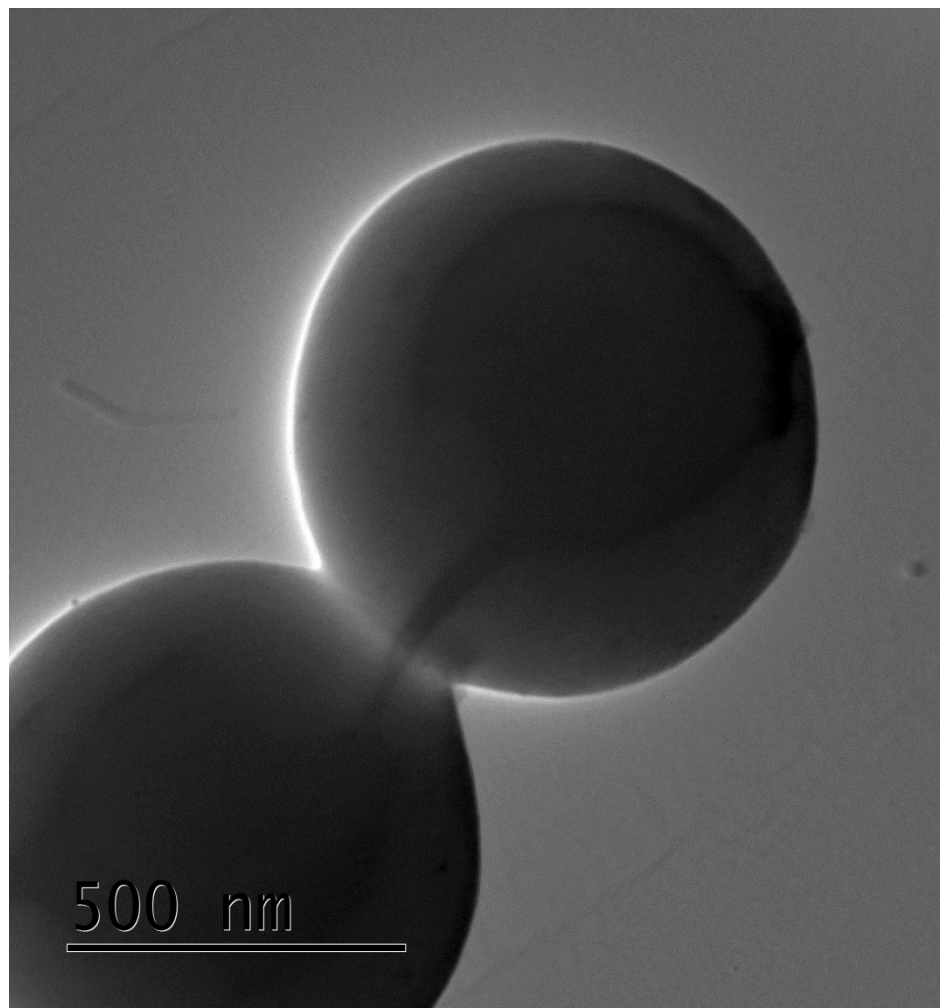


¹³C NMR (126 MHz, DMSO) dla związków po oczyszczeniu metodą chromatografii kolumnowej (rozdział 5.5.): a) A., b) B.

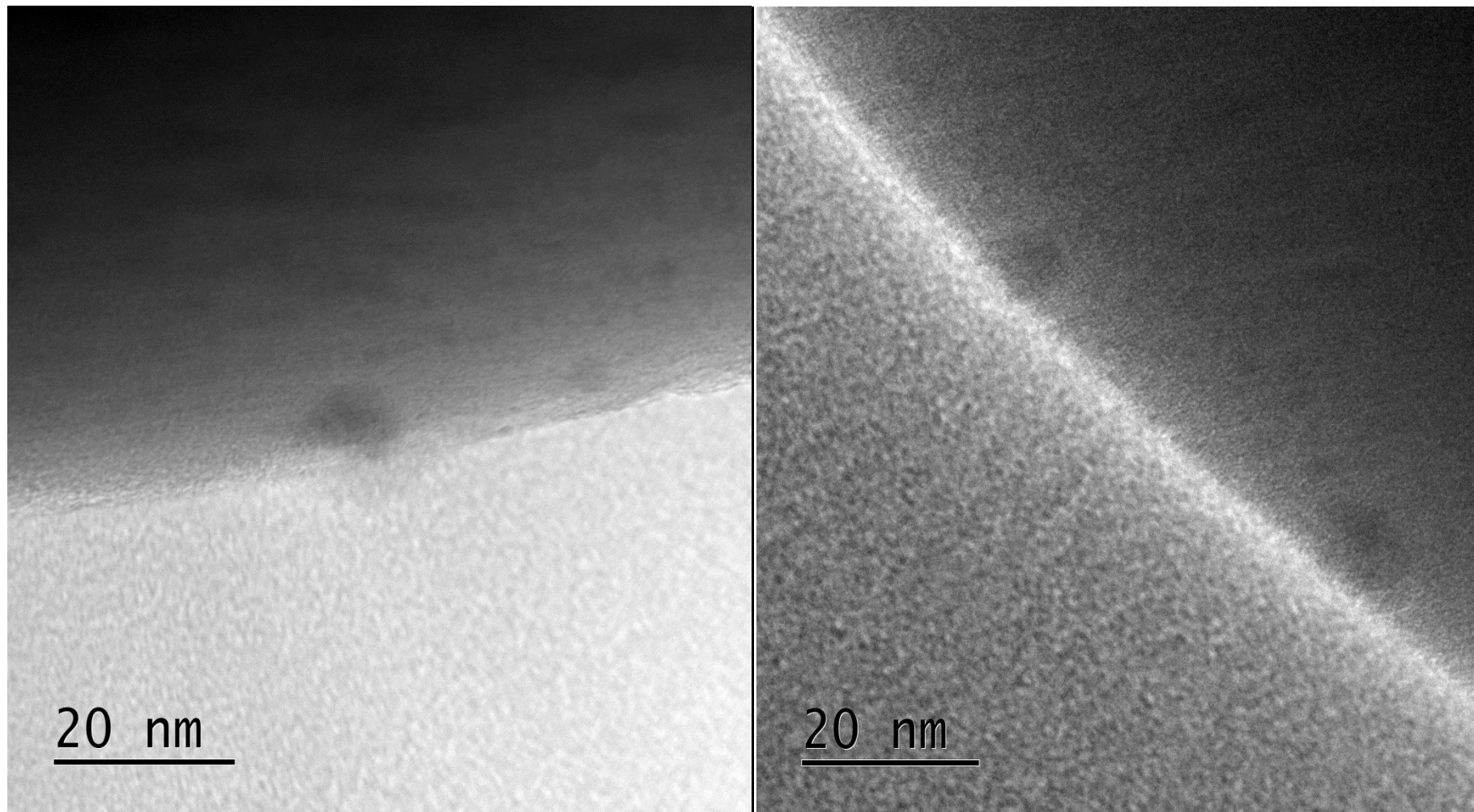


A) 5% Pd_{NPs}/SiO₂; **B)** 2% Pd_{NPs}/SiO₂; **C)** 1% Pd_{NPs}/SiO₂; **D)** 1,9% Au_{NPs}; 0,1% Pd_{NPs}/SiO₂;
E) 1% Pd_{NPs}/Cu; **F)** 5% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}; **G)** 5% Pd_{NPs}/Cu; **H)** 1% Pd_{NPs}/Ni; **I)** 1% Pd_{NPs}/Ag

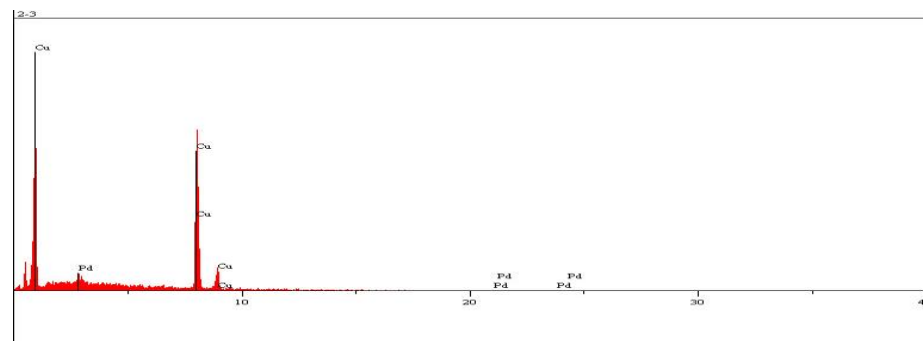
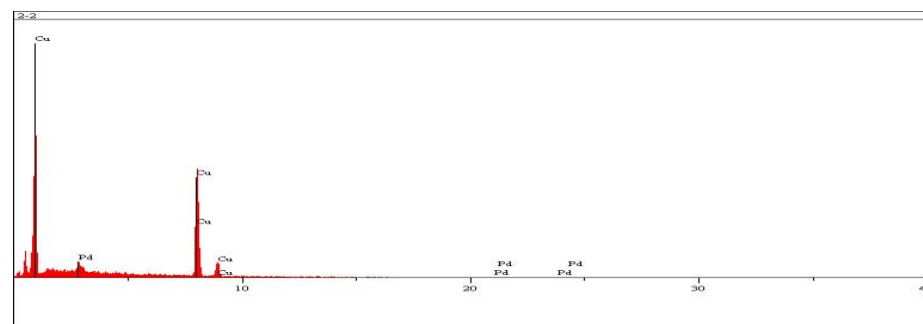
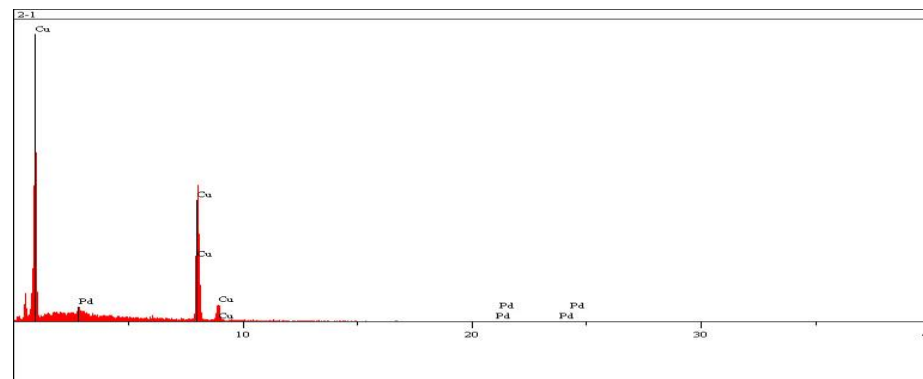
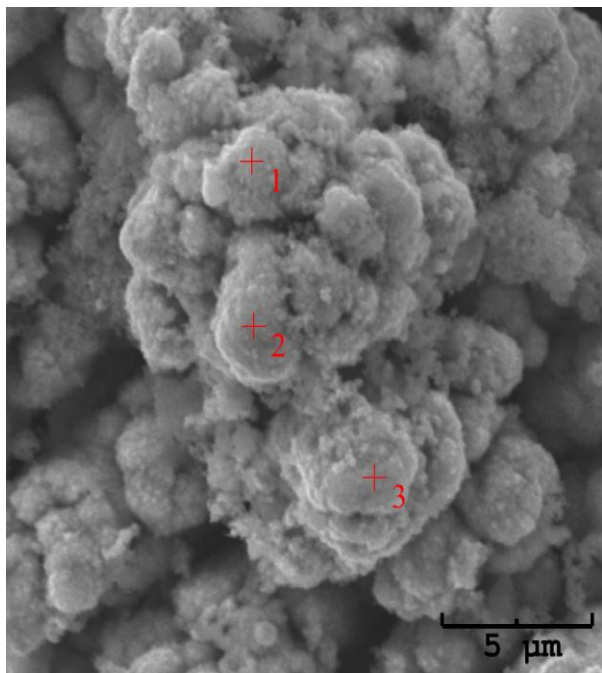
SEM 5% Pd/SiO₂



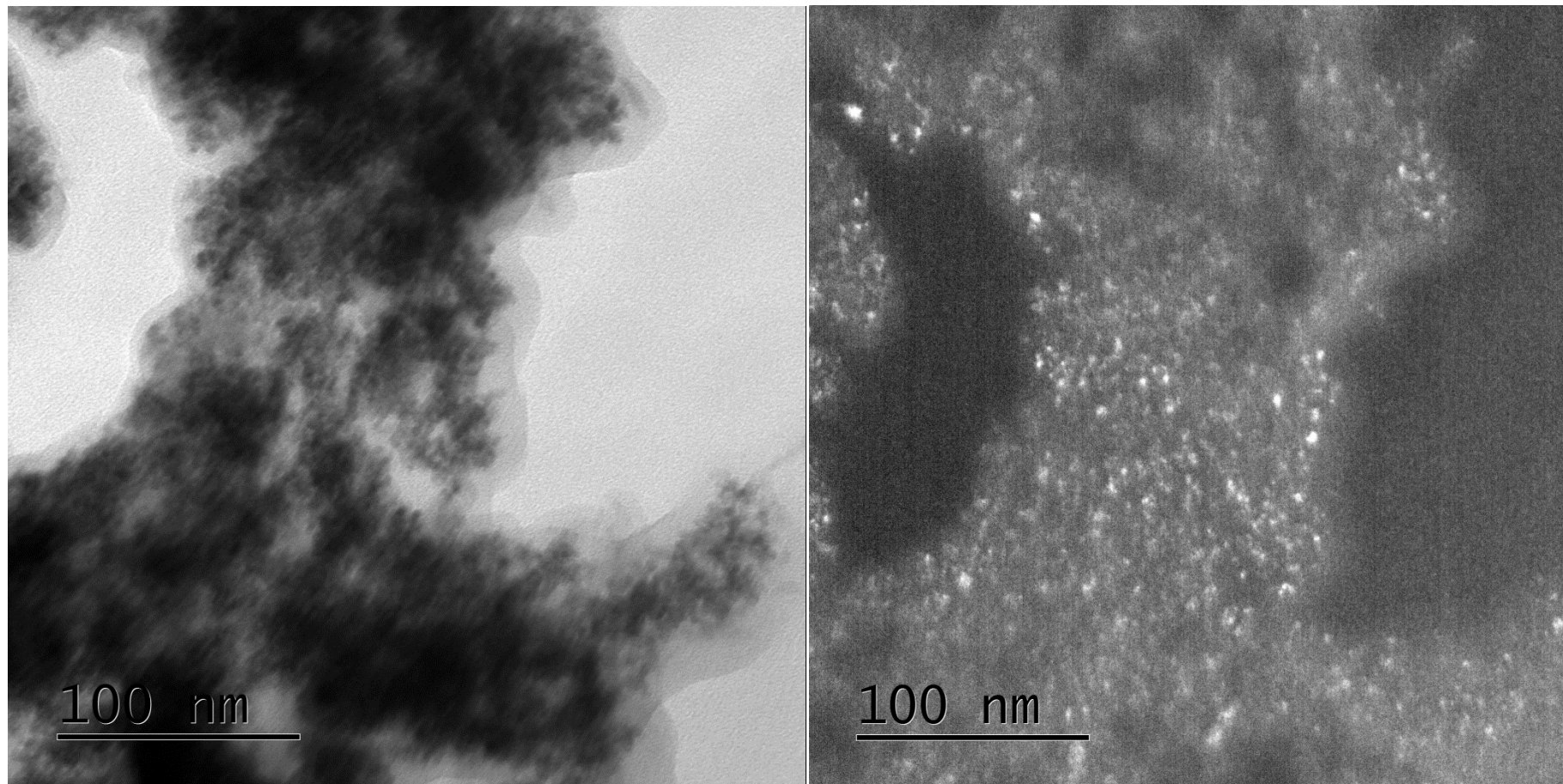
TEM 5% Pd/SiO₂



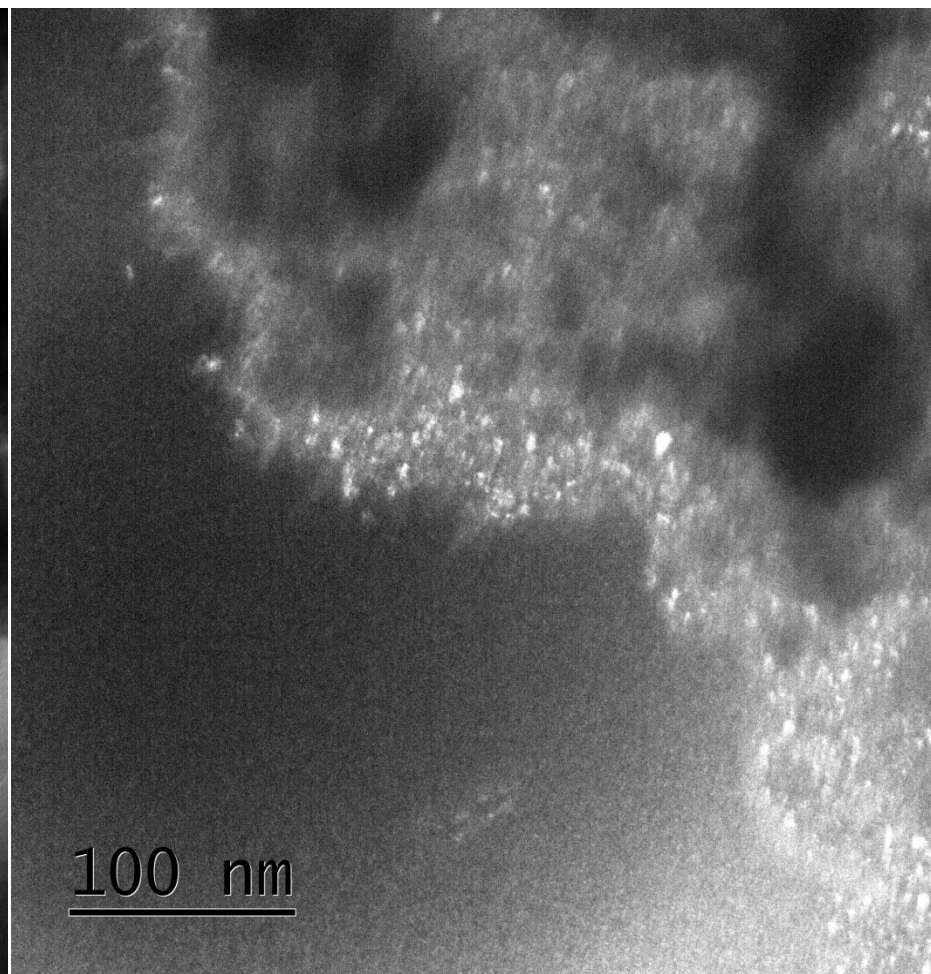
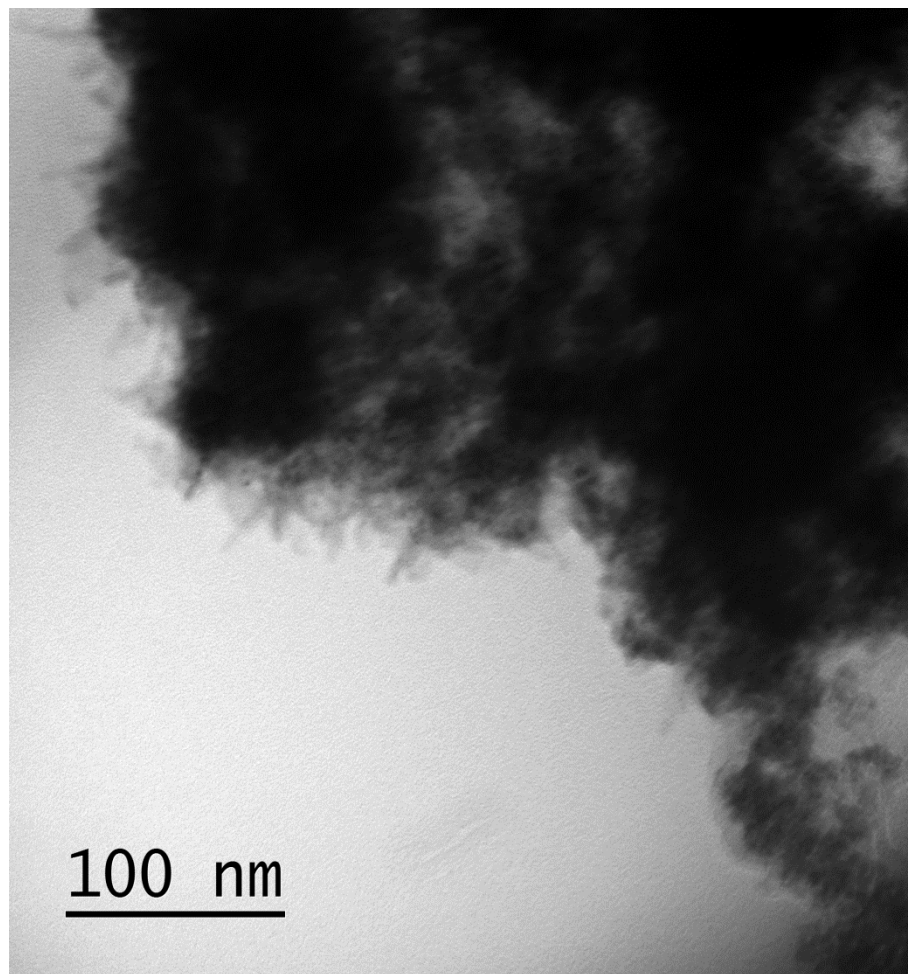
SEM z EDX dla 5% Pd/Cu



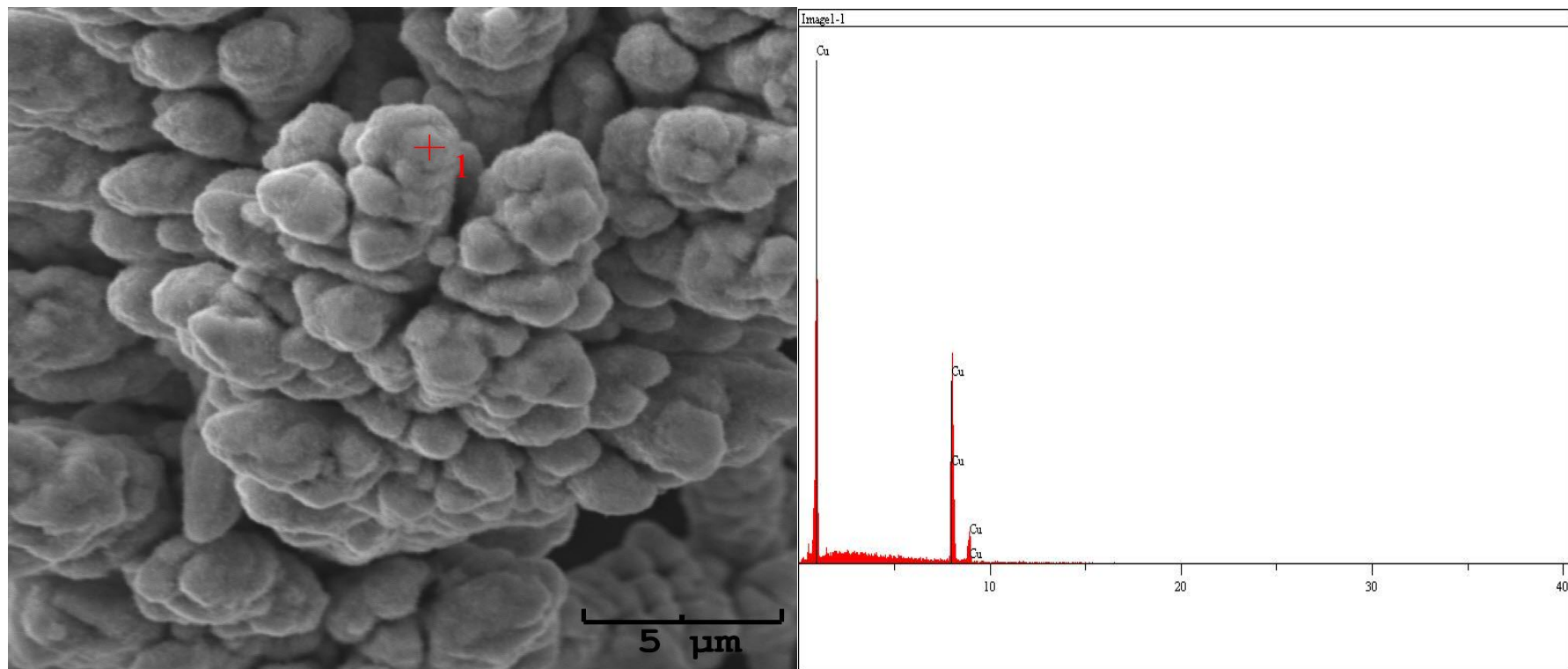
TEM 5% Pd/Cu



TEM 5% Pd/Cu

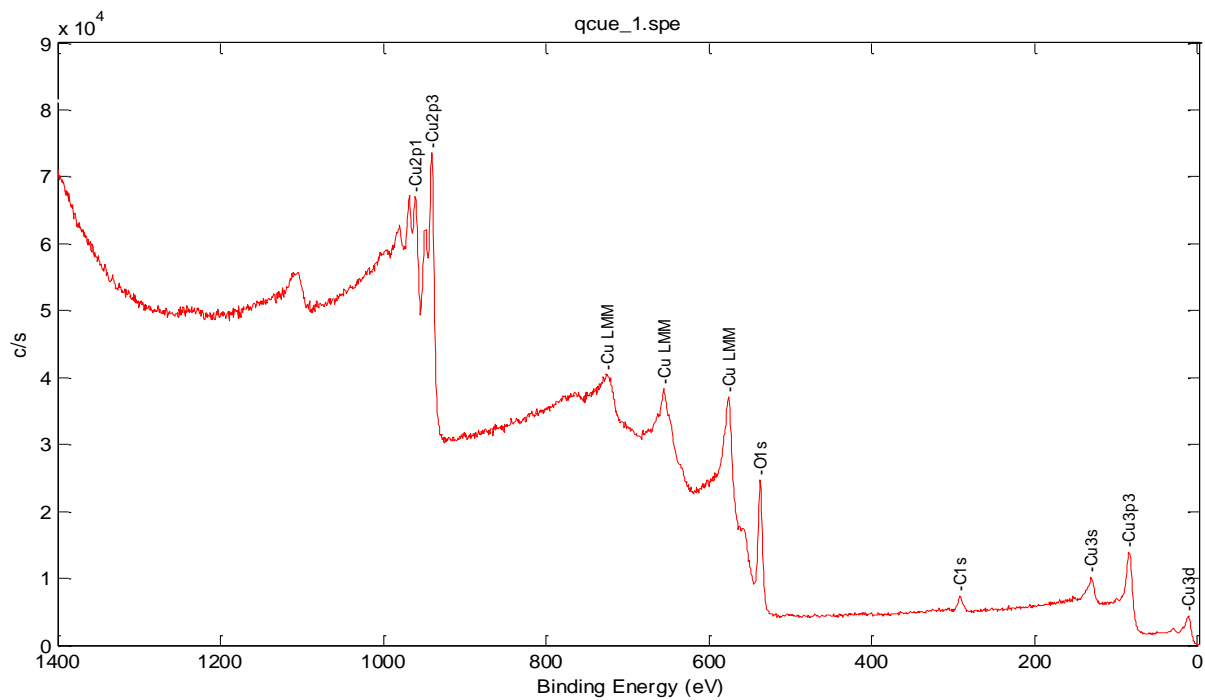


SEM z EDX dla Cu



XPS dla miedzi elektrolitycznej

qcue_1.spe: Cu elektrolit 13
 2013 Jul 31 Al mono 250.0 W 0.0 45.0° 187.85 eV
 Sur1/Full/1
 7.3641e+004 max
 Company Name
 9.93 min



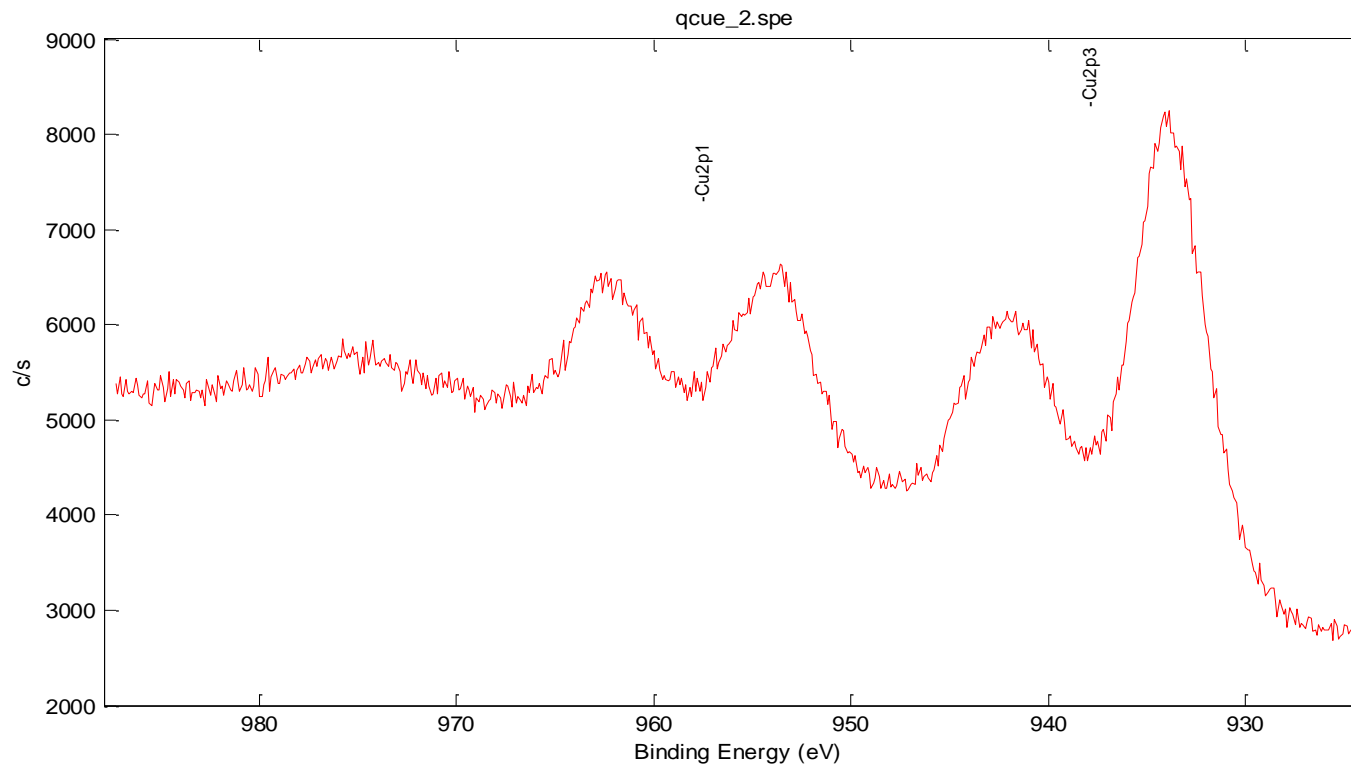
Atomic Concentration Table

C1s	O1s	Cu2p3
14.48	45.32	40.21

qcue_2.spe: Cu elektrolit 13
2013 Jul 31 Al mono 250.0 W 0.0 45.0° 23.50 eV
Cu2p/Full/1 (Shft)

8.2450e+003 max

Company Name
8.47 min



Atomic Concentration Table

C1s	O1s	Cu2p3
17.01	42.72	40.27

qcue_2.spe: Cu elektrolit 13

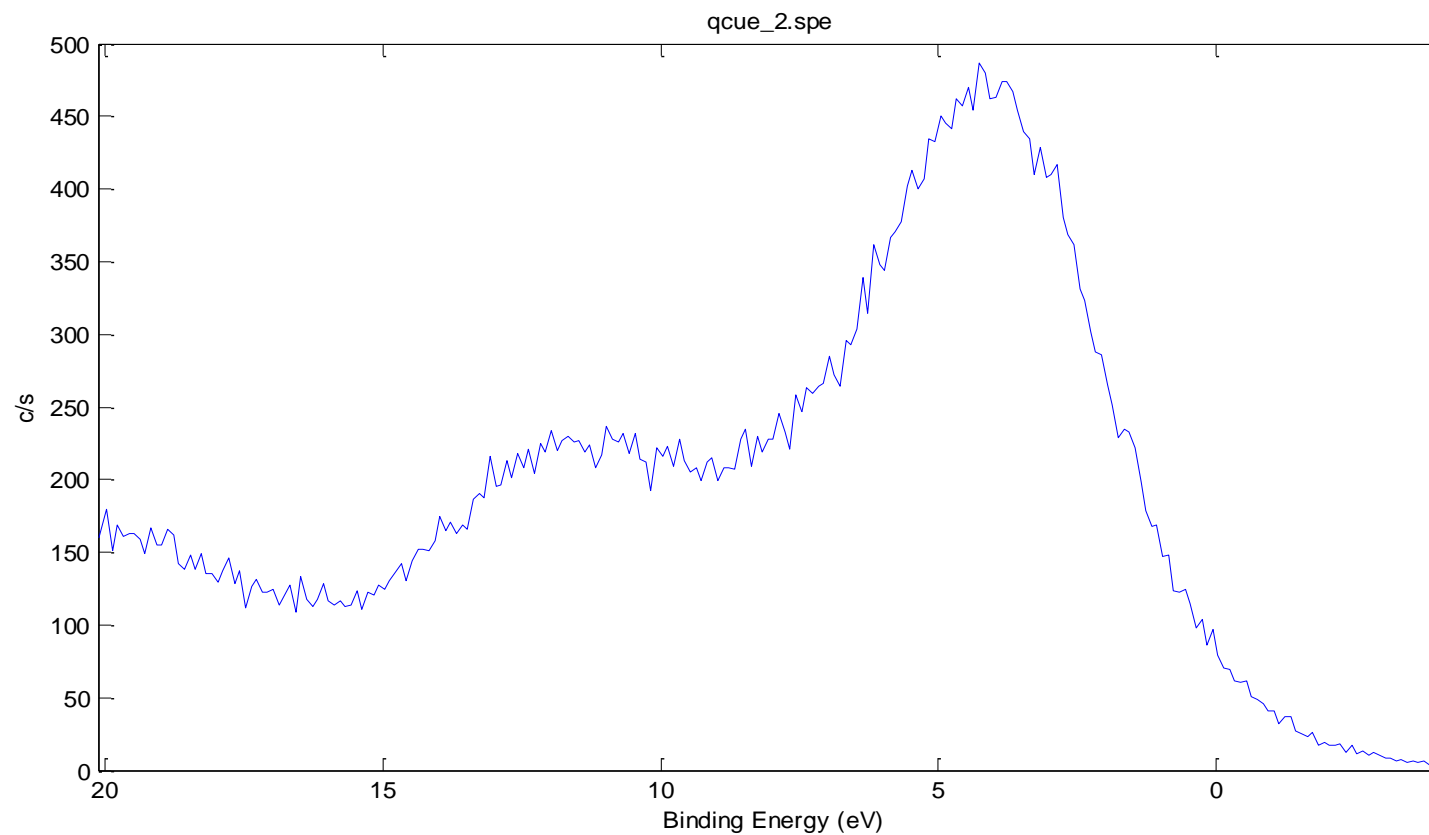
2013 Jul 31 Al mono 250.0 W 0.0 45.0° 23.50 eV

O1s/Full/1 (Shft)

4.8667e+002 max

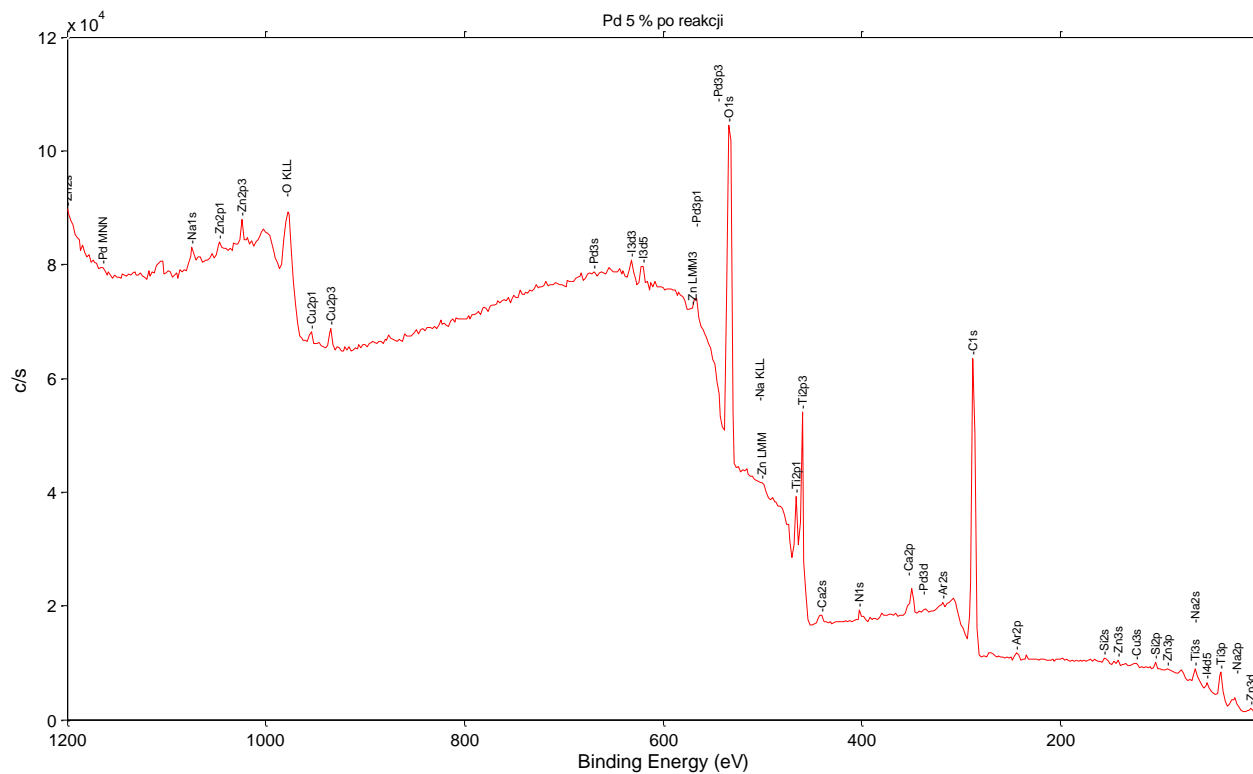
Company Name

9.72 min



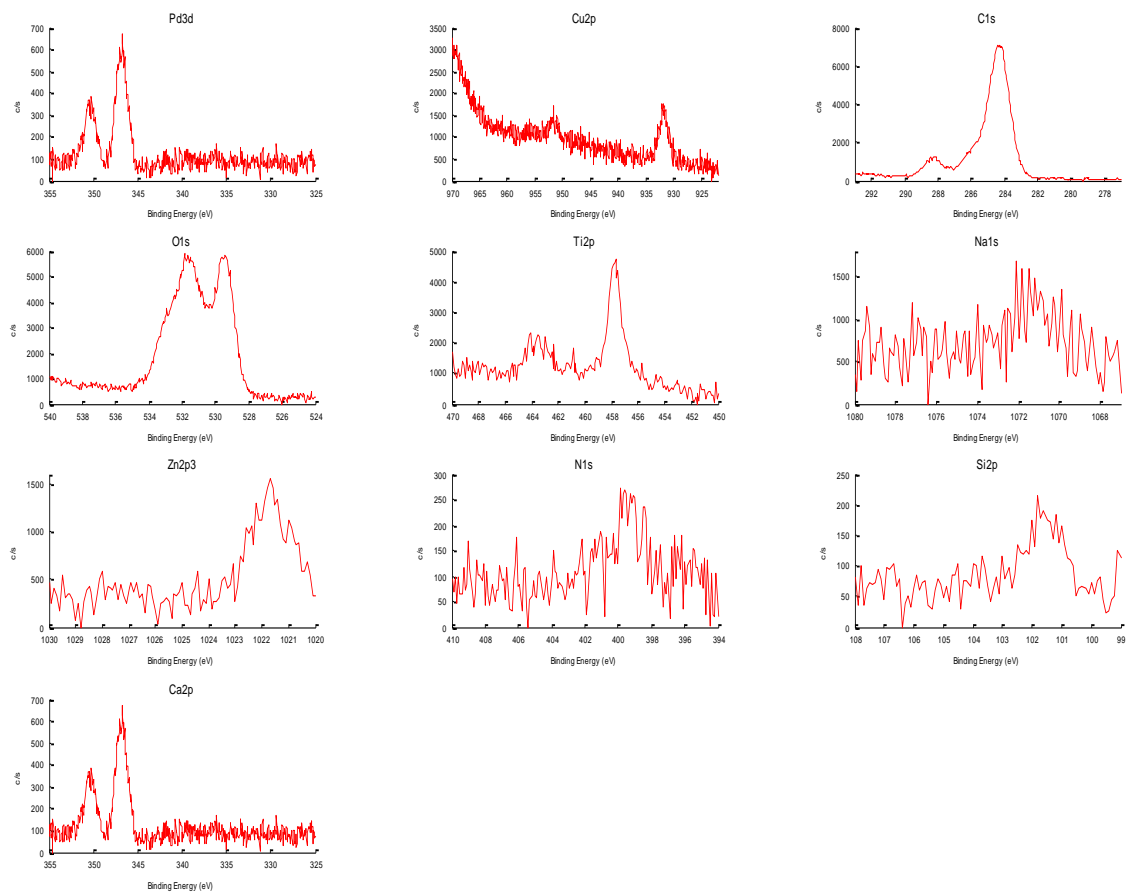
VB dla Cu (stara)

XPS 5% Pd_{NPs}/Cu po reakcji



Atomic Concentration Table

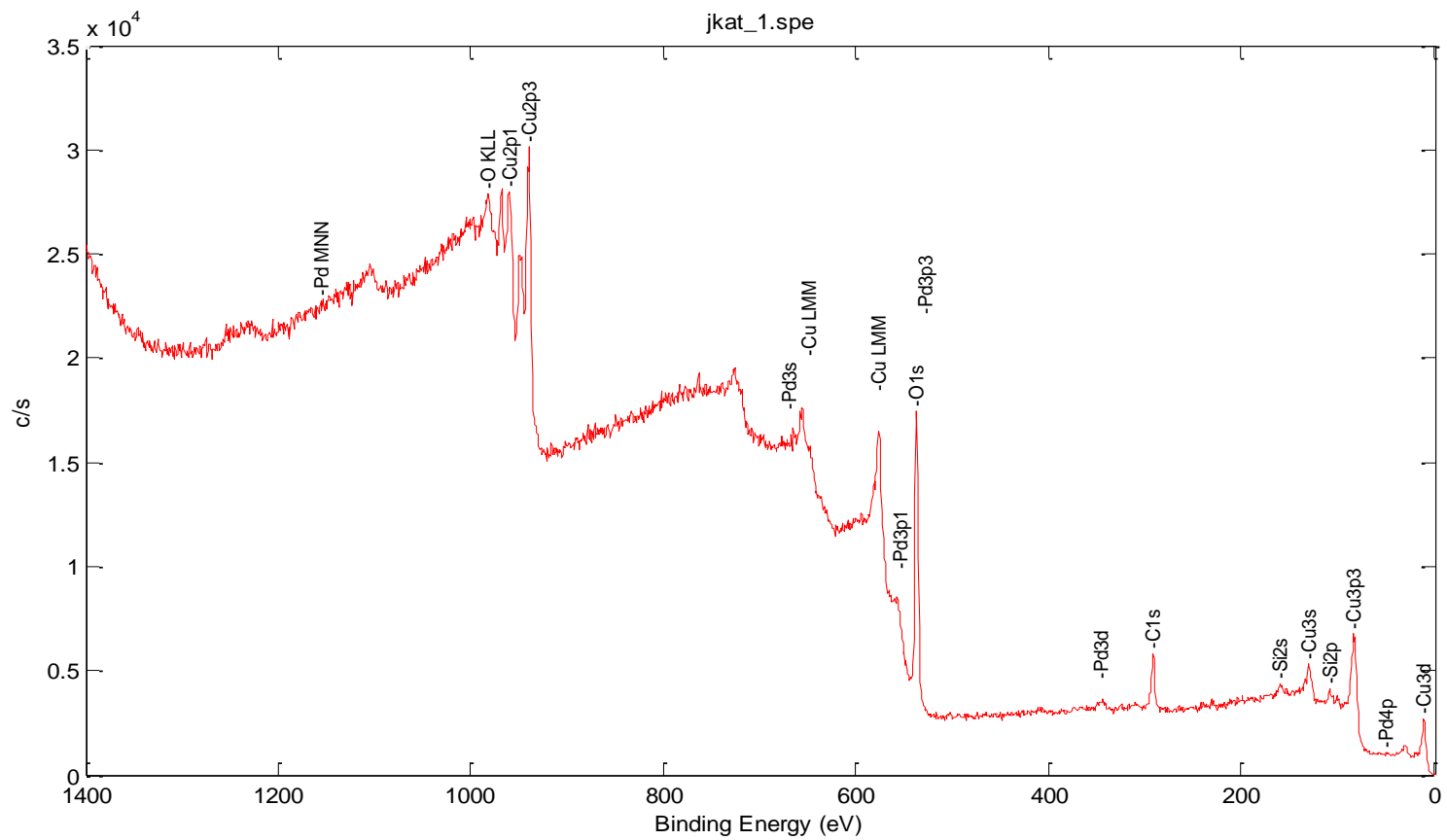
C1s	N1s	O1s	Na1s	Si2p	Ar2p	Ca2p	Ti2p	Cu2p3	Zn2p3	Pd3d	I3d5
56.42	1.16	33.61	1.11	0.57	0.32	0.80	5.14	0.45	0.28	0.01	0.13



 Atomic Concentration Table

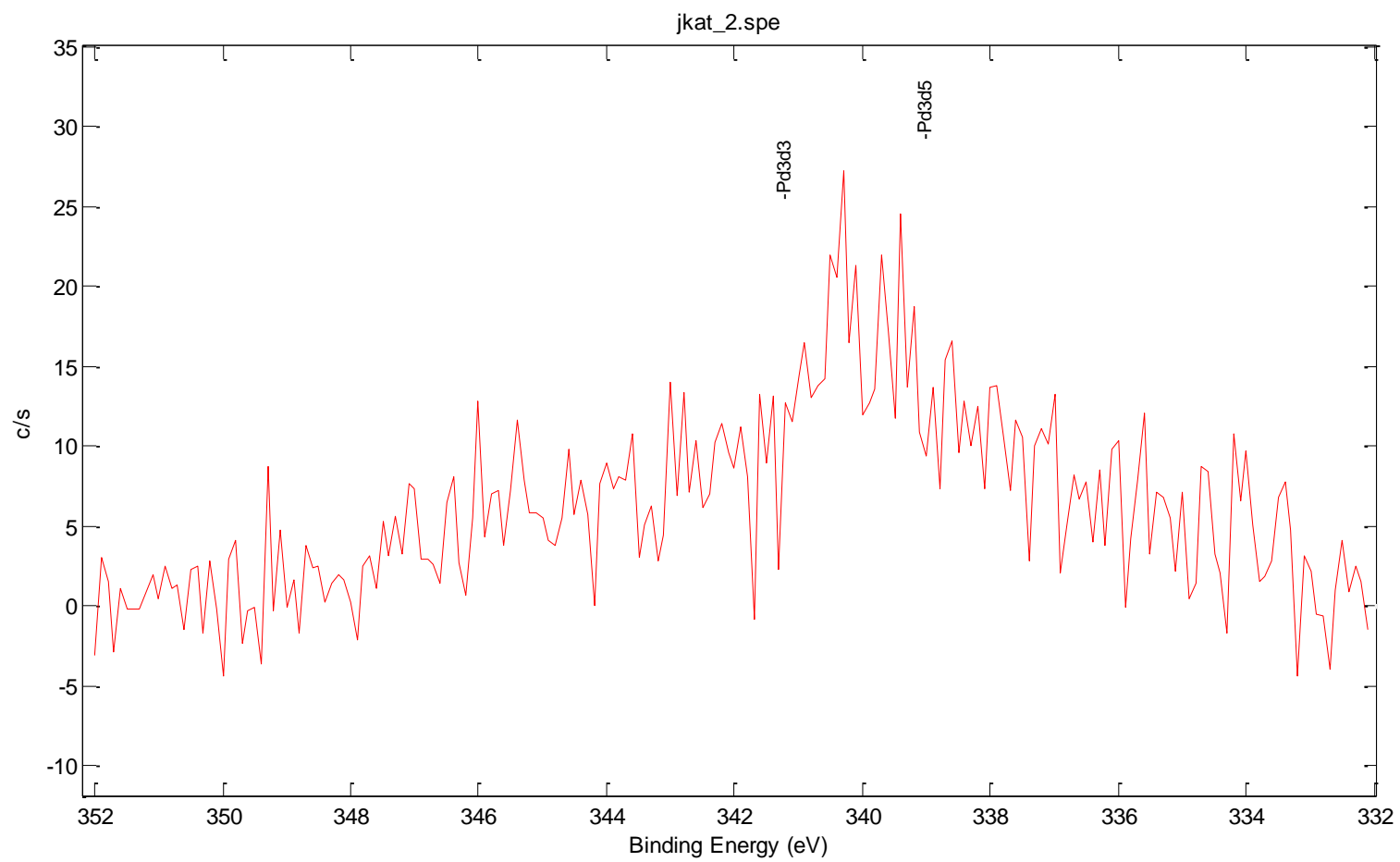
C1s	N1s	O1s	Na1s	Si2p	Ca2p	Ti2p	Cu2p	Zn2p3	Pd3d
53.81	0.87	34.35	2.10	0.41	0.77	5.11	1.82	0.73	0.02

XPS dla 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}

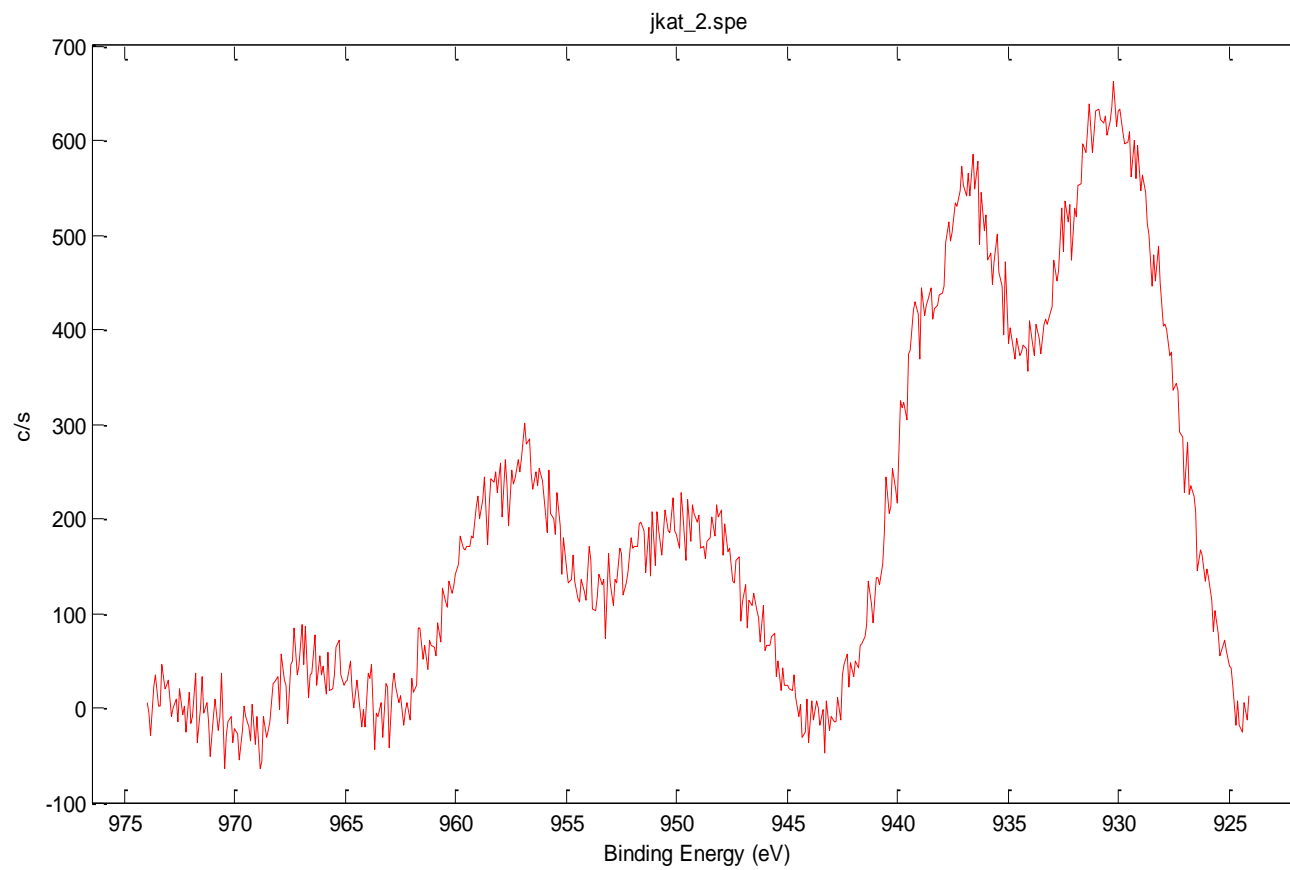


Atomic Concentration Table

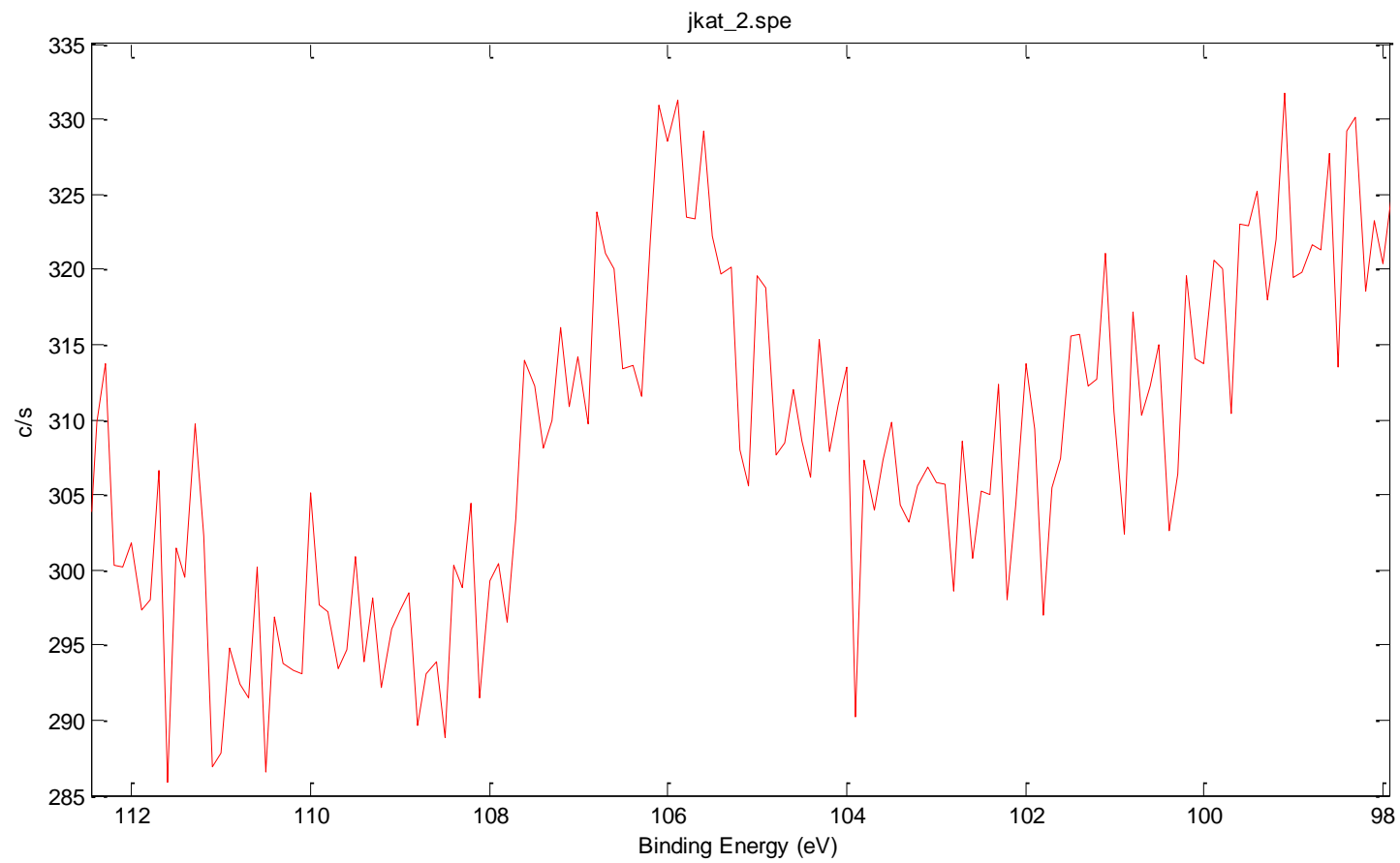
C1s	O1s	Si2p	Cu2p3	Pd3d
23.69	44.62	4.28	26.91	0.50



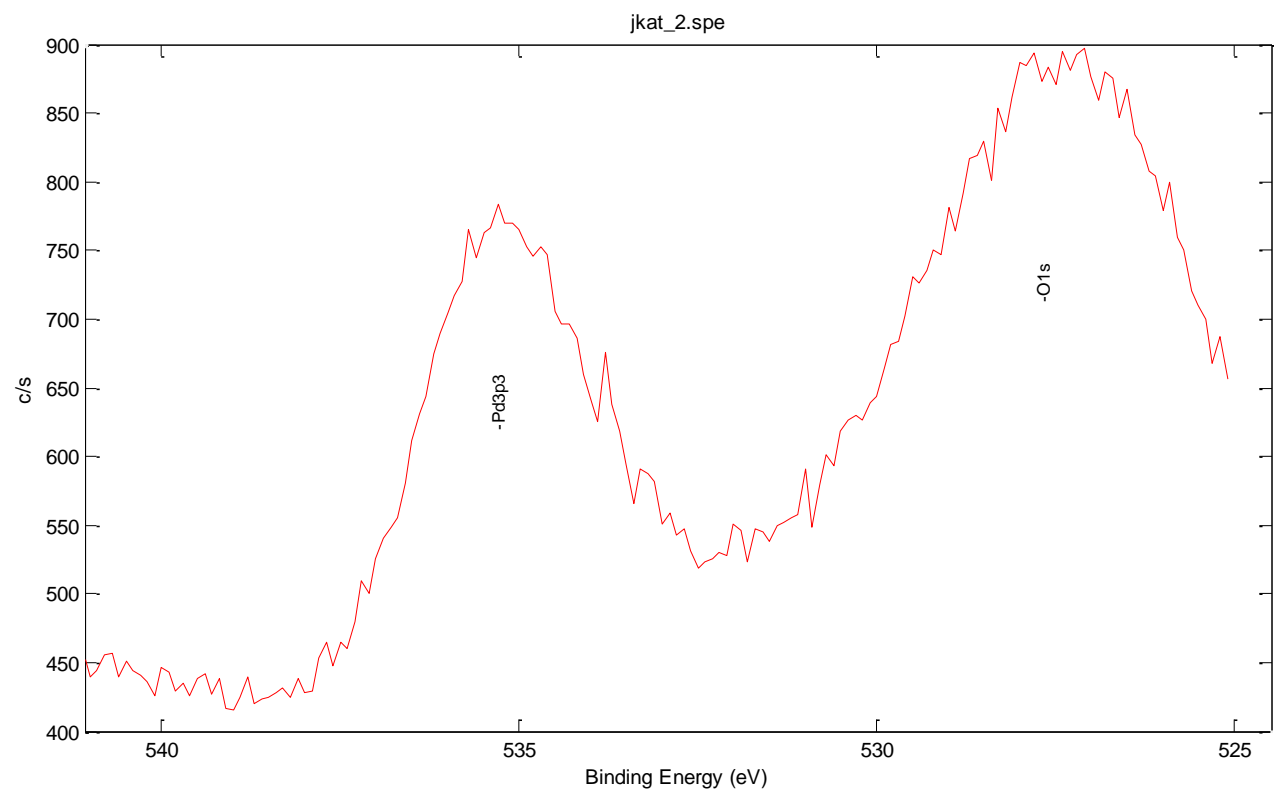
Pd 3d dla 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}



Cu 2p dla 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}



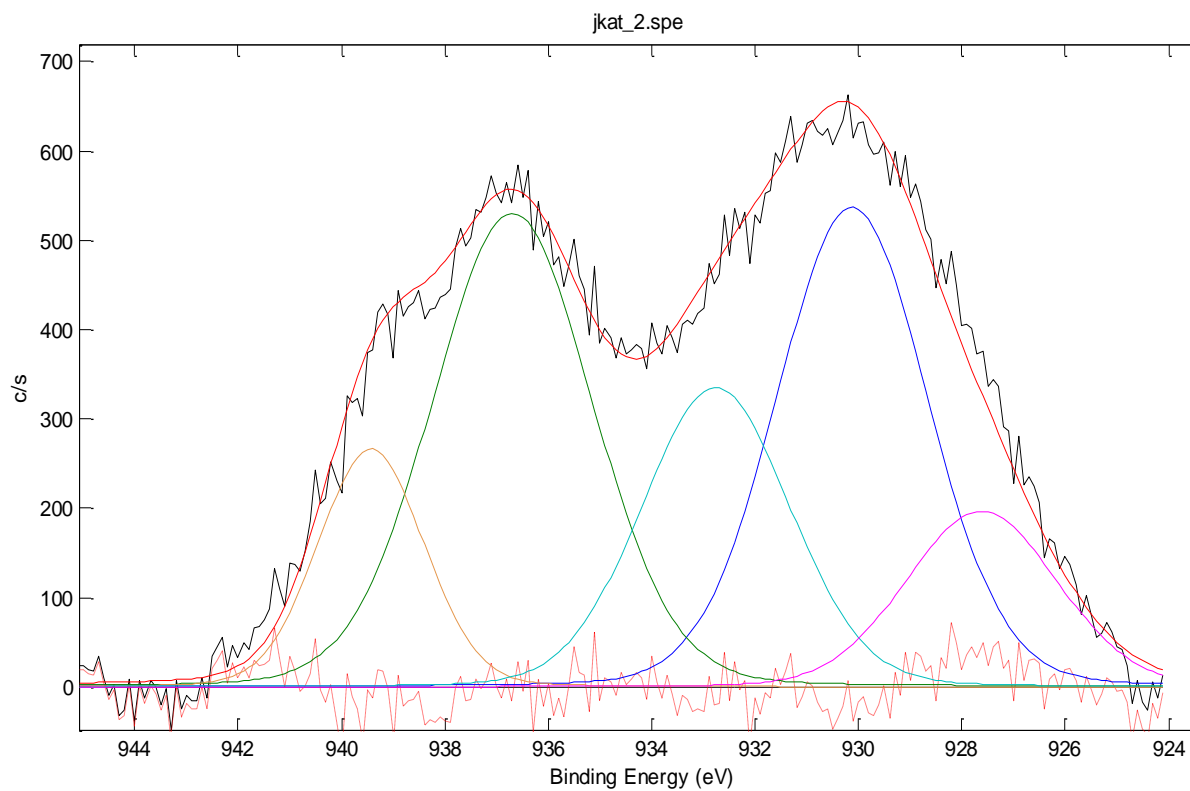
Si 2p dla 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}



jkat_2.spe: nr 3 1%Pdnp/Cunp II-otrzym
2013 Aug 22 Al mono 250.0 W 0.0 45.0° 23.50 eV
Cu2p/Full/1 (BKG_S)

6.6268e+002 max

Company Name
18.29 min



Cu 2p_{3/2} dla 1% Pd_{NPs}/Cu_{NPs}

PUBLIKACJE



Article Type: Original Research Paper

Synthesis of Alkyne-substituted Quinolines as Analogues of Allylamines

Wioleta Cieslik, Robert Musiol *, Mateusz Korzec

Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9, 40-007 Katowice Poland

* Corresponding author; E-Mail: robert.musiol@us.edu.pl

Article history: Received: 25 June 2012 / Revised: 2 July 2012 / Accepted: 8 July 2012 / Published: 10 July 2012

Abstract: Allylamines are an important class of modern antifungals. They have also become interesting structures for drug design and the development of new antifungal agents. As was recently claimed, the quinoline moiety can be used as a valuable fragment due to its resemblance to the allylamine scaffold. Thus, the quinolination of an allylamine fragment has been postulated as a route for potentially new active antifungals. We have designed and synthesised several analogues of allylamines using the Suzuki approach.

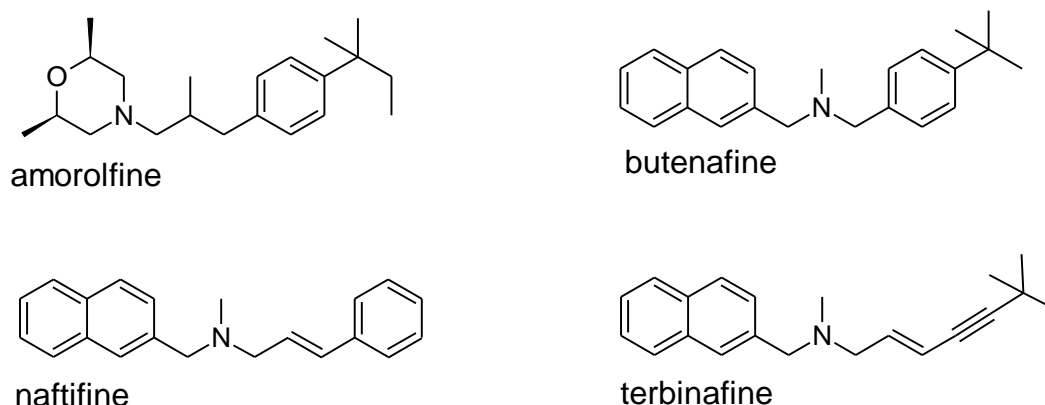
Keywords: Antifungals; allylamines; quinoline; Sonogashira coupling

1. Introduction

Our understanding of fungal infections has changed dramatically during the last four decades. Until 1970, the number of mycoses was relatively low and had held steady for many years [1]. Most of the infections that were reported during that time were mainly superficial and easily curable. Amphotericin B was practically the only drug available that time [2]. Beginning in the early 1970s, the number of fungal infections rose considerably, especially in immunocompromised patients [3]. This resulted from many factors such as the wide use of antibiotics or corticosteroids, chronic diseases, in particular, diabetes or AIDS, and cancers such as leukemia. Even the day-to-day abuse of cosmetics is a common trigger of opportunistic mycoses [4]. The number of cases has increased fourfold since then, and the frequency of some systemic infections (candidoses) has increased tenfold. Particularly dramatic is the fact that the morbidity and mortality of hospitalised patients is still very high especially for endemic and opportunistic mycoses [5]. Other very important issues are the emerging (cross)resistances and new or previously rare diseases, such as zygomycoses or black mold infections, which have become more frequent recently [6–12]. Novel drugs such as azoles appeared on the market at the end of 1980s and have gained a strong interest. They are less toxic than Amphotericin B and have been successfully used for treating local and complex infections [13]. Nowadays, these drugs are still commonly used to treat various

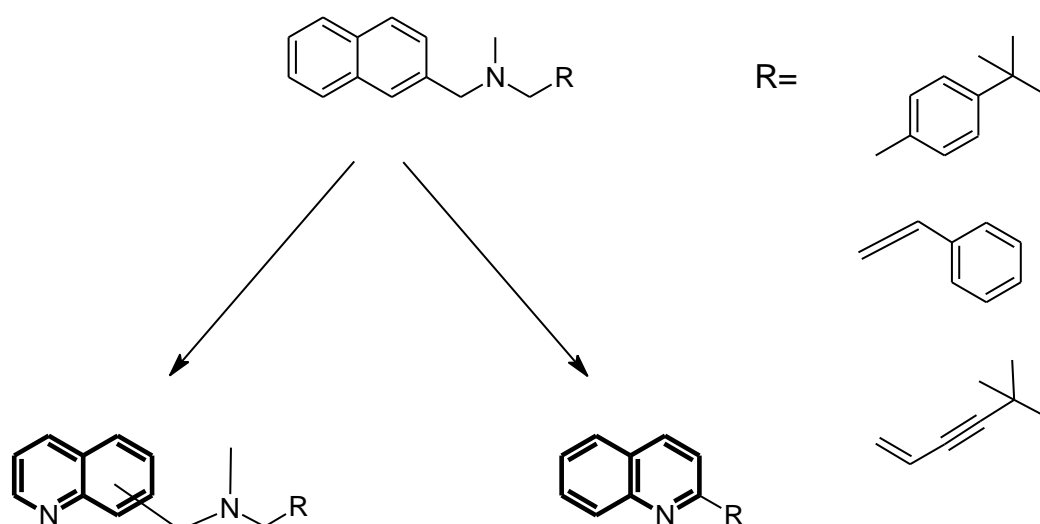
topical and systemic infections. However, the fungal resistance, to these drugs, increases somewhat with their use, even with the newly introduced drugs, as they are usually applied to a whole group [13]. Another novel group of drugs that is used to treat fungal infections are the allylamines. Terbinafine, butenafine and naftifine (Fig. 1) are broad-spectrum antifungal agents that are suitable for both topical and oral (terbinafine) use [13].

Figure 1. Structures of antifungal allylamines.



Due to its highly lipophilic structure, terbinafine accumulates in the nails, skin and fatty tissues and its mechanism of action, similar to azoles and polyenes, consists in blocking the ergosterol biosynthetic pathway. However, unlike other drugs, allylamines act in the very first stage by inhibiting squalene epoxidase [14,15]. On the other hand, such lipophilic compounds are burdened with some hepatotoxicity [16]. Nevertheless, terbinafine and other allylamines are also interesting leading structures that can be used for the development of new antifungals. There is an especially interesting approach for allylamine analogues based on their similarity to quinoline. From the point of view of this review, which focuses on quinoline-based antifungals, at least two structural analogues to quinoline can be observed in these compounds, see Fig. 2.

Figure 2. Quinolinization of allylamines. Two ways of mimicking the core moiety.



Thus, not only the naphthalene double-ring system forms a carboxylic analogue of quinoline but also homoallylamine can be perceived as a moiety with a significant similarity to quinoline if it is considered as a cyclic homoallylamine analogue [17]. This led to the

concept of the quinolation of allylamines that was tested by Urbina *et al.* [18] and in our laboratory [19–23]. However, only simple 2-phenylquinoline or styrylquinoline-based analogues were exploited in these researches. The latter approach should lead to close analogues of allylamines and be more interesting from the medicinal chemistry point of view. However, the synthetic route appeared to be more complex due to the alkene and alkyne fragments that are present in the molecules. In this paper, we wish to present our new results on the synthesis of some butenafine and terbinafine analogues.

2. Results and Discussion

Our synthetic approach is depicted in Scheme 1. The designed compounds were elaborated using palladium-catalyzed alkylation in a multistep synthesis. We obtained intermediate **2** from bromo-substituted phenol and terminal alkyne after subsequent hydrolysis. Then in Sonogashira coupling conditions, **2** was reacted with bromoquinoline to create **3**. Direct alkylation of 2-bromoquinoline with dimethylbutane provided us with **4**. Compound **6** was obtained according to the standard method [24–26] in acetic anhydride from quinaldine and aldehyde **5**, while aldehyde **5** was obtained in the Sonogashira coupling from *p*-bromobenzaldehyde and dimethylbutane. All of the compounds obtained were characterised using NMR mass spectroscopy. The yields were generally satisfactory. We observed that the catalyst system has an impact on the yields obtained. Some data on this synthesis is presented in Table 1.

Scheme 1. Synthesis of quinoline-based analogues of allylamines.

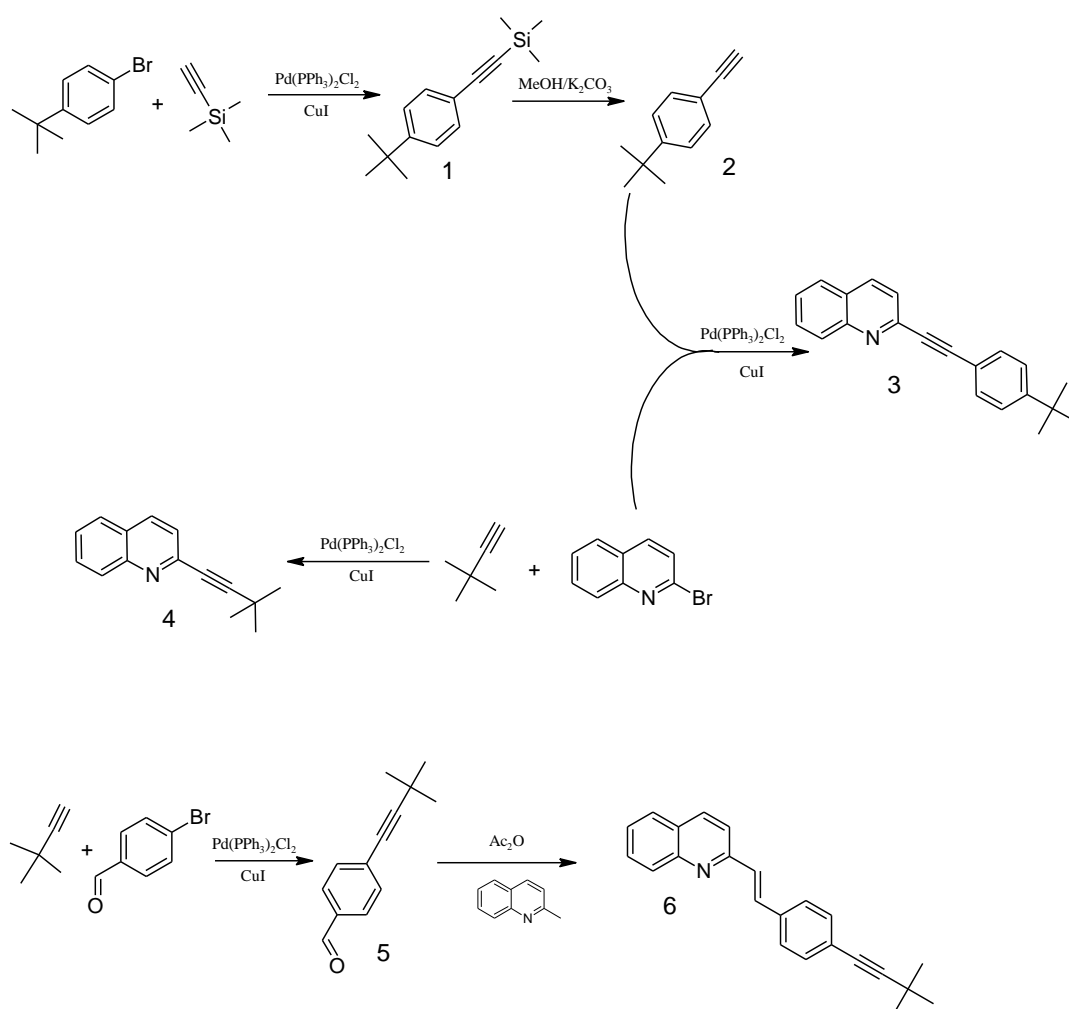
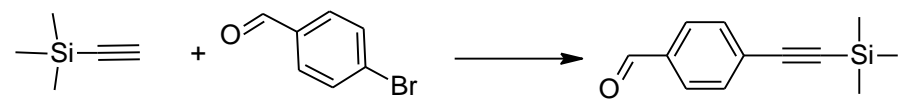


Table 1. The catalyst system and conditions for the selected reaction.


Catalyst ^a	Solvent	Conditions	Yield
0.9 PdCl ₂ ; 1.9 PPh ₃ ; 0.9 CuI	DMF/H ₂ O	2.5h, 70 °C	15
0.4 Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ ; 1 CuI	Et ₃ N	20h, 60 °C	55
0.2 Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ ; 0.7 PdCl ₂ ; 1.9 PPh ₃ ; 0.9 CuI	Et ₃ N	5h, 60 °C	77
3 PdCl ₂ ; 0.3 PPh ₃ ; 4 CuI	THF, TBA	5h, 60 °C	Traces

^a amounts in [% mol].

In the studied reactions, the catalyst used seems to have a greater impact on the yield than the solvents used or the time and temperature of heating. In general, phosphinated palladium chloride works well when used with CuI up to 3 equiv.

3. Conclusions

Several new analogues of antifungal allylamines were designed. Their syntheses were performed through Sonogashira coupling reactions. The yields were satisfactory and varied somewhat according to the catalyst system that was used. In our approach, Pd(PPh₃)₂Cl₂ with CuI and additional PPh₃ was the most effective and versatile for these reactions. The presented compounds are being tested within a project to develop novel potent antifungal agents.

4. Experimental

4.1. General

All reagents were purchased from Aldrich. A Kieselgel 60, 0.040-0.063 mm (Merck, Darmstadt, Germany) was used for column chromatography. TLC experiments were performed on alumina-backed silica gel 40 F₂₅₄ plates (Merck, Darmstadt, Germany). The plates were illuminated under UV (254 nm) and evaluated in an iodine vapour. Melting points were determined on a Boetius PHMK 05 (VEB Kombinat Nagema, Radebeul, Germany) and are uncorrected. All ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AM-500 (499.95 MHz for ¹H and 125 MHz for ¹³C, Bruker BioSpin Corp., Germany). Chemical shifts are reported in ppm (δ) to internal Si(CH₃)₄; when diffused, easily exchangeable signals are omitted. Signals are designated as follows: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; t, triplet; m, multiplet; bs, broad singlet. MS (EI) analysis was performed for all compounds on Finnigan MAT95 spectrometer in the positive mode.

4.2. Synthesis

4.2.1. General procedure for synthesis

Aryl bromide (1.8 mmol) and terminal alkyne (2.0 mmol) were added to Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.01 g), CuI (0.05 g), PPh₃ (0.1 g) suspended in 3 ml TEA and 1mL DMF. The resulting mixture was heated in a sealed vial under argon for 18 h at 50 or 70 °C. After cooling, the reaction mixture diethyl ether was added and filtered. The filtrate was acidified with 10 mL 0.1 M HCl and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with sodium bicarbonate and water and dried with MgSO₄. After evaporation, the crude product was purified on a column chromatography.

[(4-*tert*-Butylphenyl)ethynyl]trimethylsilane (**1**). Synthesis at 50 °C. The product was purified on an SiO₂ column (eluent - hexan). Yield 50% of yellow oil. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.39 (s, 4H), 1.27 (s, 9H), 0.23 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 152.20 (s), 131.83 (s), 125.91 (s), 119.78 (s), 105.84 (s), 93.76 (s), 35.01 (s), 31.31 (s), 0.49 (d, *J* = 11.7 Hz); *m/z* = 231.54 [M+H]⁺.

1-*tert*-Butyl-4-ethynylbenzene (**2**). K₂CO₃ was added to [(4-*tert*-butylphenyl)ethynyl]trimethylsilane (**1**) (0.9 mmol) dissolved in MeOH, and the resulting mixture was stirred under argon for 2 h at ambient temperature. The mixture was concentrated and addend to water/diethyl ether and further extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, yellow oil was obtained with a yield of 99%. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 7.41 (s, 4H), 4.09 (s, 1H), 1.27 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 152.10 (s), 131.91 (s), 125.96 (d, *J* = 6.3 Hz), 119.32 (s), 84.00 (s), 80.48 (s), 34.97 (s), 31.34 (d, *J* = 5.5 Hz).

2-[(4-*tert*-Butylphenyl)ethynyl]quinoline (**3**) was obtained according to a general procedure in 70 °C. Purification was performed on an SiO₂ column (eluent - ethyl acetate/hexan), and crystallisation was carried out from a mixture of ethyl acetate and hexane. The product was obtained with a 22% yield; melting point 99 °C. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 153.03, 148.16, 143.28, 137.14, 132.19, 130.83, 129.04, 128.43, 127.79, 127.31, 126.26, 124.77, 118.76, 89.83, 89.53, 35.16, 31.31;); *m/z* = 286.41 [M+H]⁺.

2-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)quinoline (**4**) was obtained according to a general method by heating at 50 °C. Purification on an SiO₂ column (eluent – ethyl acetate/hexane). A yield of 86% was obtained as yellow oil. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: δ 148.02, 143.72, 136.90, 130.60, 128.91, 128.32, 127.43, 124.69, 99.35, 80.28, 30.88, 28.06; *m/z* = 210.40 [M+H]⁺.

4-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)benzaldehyde (**5**) was obtained according to a general method. It was purified by crystallisation from EtOH to give a solid yellowish yield of 40%. ¹H NMR (499 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.00 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 192.92, 135.47, 132.35, 130.02, 129.64, 103.22, 79.03, 30.98, 28.35.

(*E*)-2-[4-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)styryl]quinoline (**6**). 0.05 g, 0.32 mmol quinaldine was dissolved in 10 mL of acetic anhydride with 0.03 g, 0.16 mmol of aldehyde **5**. The resulting mixture was stirred under argon at 130 °C for 16 h. After evaporation to dryness, the product was purified on an SiO₂ column (eluent - ethyl acetate/hexane) to produce a yellow solid with a melting point of 153 °C for a yield of 60%. ¹H NMR (499 MHz, CDCl₃), δ: 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 155.73, 148.26, 136.21, 135.58, 133.60, 131.85, 129.61, 129.23, 127.72, 126.82, 126.06, 124.23, 119.20, 99.97, 78.88, 30.98, 27.99, *m/z* = 312.17 [M+H]⁺.

Acknowledgements

W.Cieslik acknowledges financial support of EU program “Priorytet VIII Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki”.

References

1. Anaissie, E.; Bodey, G.P. Nosocomial fungal infections. Old problems and new challenges. *Infect. Dis. Clin* **1989**, *3*, 867–882.
2. Wasan, K.M.; Wasan, E.K.; Gershkovich, P.; Zhu, X.; Tidwell, R.R.; Werbovetz, K.A.; Clement, J.G.; Thornton, S.J. Highly effective oral amphotericin B formulation against Murine Visceral Leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* **2009**, *200*, 357–360.
3. Bastert, J.; Schaller, M.; Korting, H.C.; Evans, E.G. Current and future approaches to antimycotic treatment in the era of resistant fungi and immunocompromised hosts. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2001**, *17*, 81–91.
4. Nucci, M.; Marr, K.A. Emerging fungal diseases. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 521–526.
5. McNeil, M.M.; Nash, S.L.; Hajjeh, R.A.; Phelan, M.A.; Conn, L.A.; Plikaytis, B.D.; Warnock, D.W. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 641–647.
6. Beck-Sauge, C.M.; Jarvis, W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States 1980-1990. *J. Infect. Dis.* **1993**, *167*, 1247–1251.
7. Musiol, R.; Kowalczyk, W. Azole antimycotics - a highway to new drugs or a dead end? *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 1378–1388.
8. Dodds Ashley, E.S.; Lewis, R.; Lewis, J.S.; Martin, C.; Andes, D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43*, 28–39.
9. Spanakis, E.K.; Aperis, G.; Mylonakis, E. New agents for the treatment of fungal infections: Clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *43*, 1060–1068.
10. Dismukes, W.E. Antifungal therapy: Lessons learned over the past 27 years. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, 1289–1296.
11. Sampathkumar, P.; Paya, C.V. Fusarium infection after solid-organ transplantation. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, 1237–1240.
12. Nucci, M.; Marr, K.A.; Queiroz-Telles, F.; Martins, C.A.; Trabasso, P.; Costa, S.; Voltarelli, J.C.; Colombo, A.L.; Imhof, A.; Pasquini, R. Others Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 1237–1242.
13. Pfaller, M.; Diekema, D.J.; Rinaldi, M.G. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, (2nd edition, Vol. biological); Lorian, V. (Ed.); Williams & Wilkins: Baltimore, 1986, pp. 232–236.
14. Ryder, N.S. Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Brit. J. Dermatol.* **1992**, *126 Suppl*, 2–7.
15. Favre, B.; Ryder, N.S. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 443–447.
16. Fernandes, N.F.; Geller, S.A.; Fong, T.-L. Terbinafine hepatotoxicity: Case report and review of the literature. *Am. J. Gastr.* **1998**, *93*, 459–460.
17. Suvire, F.D.; Sortino, M.; Kouznetsov, V.V.; Vargas M.L.Y.; Zacchino, S.A.; Cruz, U.M.; Enriz, R.D. Structure-activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1851–1862.
18. Urbina, J. M.; Cortes, J.C.G.; Palma, A.; Lopez, S.N.; Zacchino, S.A.; Enriz, R.D.; Ribas, J.C.; Kouznetsov, V.V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on $\beta(1-3)$ glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 691–698.
19. Jampilek, J.; Musiol, R.; Finster, J.; Pesko, M.; Carroll, J.; Kralova, K.; Vejsova, M.; O'Mahony, J.; Coffey, A.; Dohnal, J.; Polanski, J. Investigating Biological Activity Spectrum for Novel Styrylquinazoline Analogues. *Molecules* **2009**, *14*, 4246–4265.

20. Jampilek, J.; Musiol, R.; Pesko, M.; Kralova, K.; Vejsova, M.; Carroll, J.; Coffey, A.; Finster, J.; Tabak, D.; Niedbala, H.; Kozik, V.; Polanski, J.; Csollei, J.; Dohnal, J. Ring-substituted 4-hydroxy-1H-quinolin-2-ones: Preparation and biological activity. *Molecules* **2009**, *14*, 1145–1159.
21. Musiol, R.; Serda, M.; Hensel-Bielowka, S.; Polanski, J. Quinoline-based antifungals. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1960–1973.
22. Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3592–3598.
23. Musiol, R.; Jampilek, J.; Nycz, J. E.; Pesko, M.; Carroll, J.; Kralova, K.; Vejsova, M.; O'Mahony, J.; Coffey, A.; Mrozek, A.; Polanski, J. Investigating the activity spectrum for ring-substituted 8-hydroxyquinolines. *Molecules* **2010**, *15*, 288–304.
24. Musiol, R.; Podeszwa, B.; Finster, J.; Niedbala, H.; Polanski, J. An efficient microwave-assisted synthesis of structurally diverse styrylquinolines. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 1211–1217.
25. Polanski, J.; Niedbala, H.; Musiol, R.; Tabak, D.; Podeszwa, B.; Gieleciak, R.; Bak, A.; Palka, A.; Magdziarz, T. Analogues of styrylquinoline and styrylquinazoline HIV-1 integrase inhibitors: design and synthetic problems. *Acta Pol. Pharm. Drug. Res.* **2004**, *61*, 3–4.
26. Niedbala, H.; Polanski, J.; Gieleciak, R.; Musiol, R.; Tabak, D.; Podeszwa, B.; Bak, A.; Palka, A.; Mouscadet, J.-F.; Gasteiger, J.; Bret, M. Le Comparative molecular surface analysis (CoMSA) for virtual combinatorial library screening of styrylquinoline HIV-1 blocking agents. *Comb. Chem. High Thr. Scr.* **2006**, *9*, 753–770.

© 2012 by the authors; licensee Research Institute for Pharmacy and Biochemistry (VUFB), Brno, Czech Republic. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).



Bimetallic nano-Pd/PdO/Cu system as a highly effective catalyst for the Sonogashira reaction



Mateusz Korzec^a, Piotr Bartczak^{a,c}, Anna Niemczyk^{a,*}, Jacek Szade^b, Maciej Kapkowski^a, Paulina Zenderowska^a, Katarzyna Balin^b, Józef Lełątko^d, Jarosław Polanski^{a,*}

^a Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9, 40-006 Katowice, Poland

^b Institute of Physics, University of Silesia, Uniwersytecka 4, 40-007 Katowice, Poland

^c NANO-CHEM-TECH Ltd, Ligocka 90A/14, 40-568 Katowice, Poland

^d Institute of Materials Science, University of Silesia, 75 Pułku Piechoty 1A, 41-500 Chorzów, Poland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 January 2014

Revised 9 February 2014

Accepted 14 February 2014

Available online 17 March 2014

Keywords:

Pd nanoparticles

Sonogashira reaction

Bimetallic Pd/Cu

Heterogeneous catalysis

Sonogashira coupling

Palladium oxide

ABSTRACT

A copper-supported nanopalladium catalyst obtained by an innovative method of nanoparticle transfer from the intermediate carrier SiO₂ to the target Cu carrier was a highly efficient and selective catalyst, giving as much as quantitative conversion and yield in a series of Sonogashira reactions. Comparisons with other Pd systems, especially Pd/SiO₂, indicated substantial advantages for this novel catalytic system. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) studies of the prepared Pd/Cu catalyst revealed the development of a PdO species in the Pd/Cu system and illustrated for the first time the importance of the resulting Pd/PdO/Cu system for efficient Sonogashira coupling.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Catalytic C–C bond forming reactions provide attractive synthetic routes to a variety of important chemicals and pharmaceuticals or their building blocks. Palladium is one of the most frequently transition metal used for catalytic Heck, Sonogashira, Suzuki or Stille cross-couplings [1–4]. Although there has been tremendous progress in recent years in this area, a number of problems remain to be solved [5]. More efficient catalysts are still sought to allow us to run the reactions in higher yields under milder conditions [6]. Easier catalyst separation, reuse, and lower contamination of the final products are other important issues to be addressed. Additionally, commercial availability at low cost is required for industrial applications guided by economic efficiency.

The Pd-catalyzed Sonogashira C–C cross-couplings can be performed under both heterogeneous and homogeneous conditions [7,8]. In general, homogeneous Pd catalysts are complexes of Pd(II) salts such as chloride or acetate with such organic ligands as phosphines and phosphites. They display high activity, but are relatively difficult to separate from reaction mixtures, especially for

reuse [8]. Moreover, numerous investigations have indicated that in coupling reactions, the catalytic active state is a Pd⁰ species and where Pd(II) is used, in situ reduction to Pd⁰ occurs during the reaction [9–17].

This rationalizes the application of heterogeneous catalysts consisting of an active catalytic Pd species supported on solid materials such as silica, polymers or carbon [18–21]. These types of catalysts usually are easier for separation and reuse; however, they often exhibit lower activity compared with many of their homogeneous counterparts [8]. Moreover, heterogeneous palladium-catalyzed cross-couplings follow a mechanism in which palladium is leached from the support in the oxidative addition step [22]. Although palladium re-precipitates later during the reductive elimination, the activity of the catalyst significantly suffers from this process [22]. Such a mechanism, termed quasi-heterogeneous catalysis, severely complicates the design of efficient fully heterogeneous nano-Pd systems for the demanding cross-couplings, especially the Sonogashira reaction. One of the solutions is the use of water as a solvent in which the mechanism was believed to take the form of a fully heterogeneous process [23]. In another approach, Choi et al. applied Pd²⁺ exchanged mesoporous sodalite and NaA zeolite for catalyzing various C–C couplings and observed that reactions were catalyzed by a Pd⁰ species, which was generated in situ under the reaction conditions [9]. This species seemed

* Corresponding authors. Fax: +48 32 2599978.

E-mail addresses: anna.niemczyk@us.edu.pl (A. Niemczyk), polanski@us.edu.pl (J. Polanski).

to be immediately oxidized back to the initial Pd(II) state when the reaction was carried out in the presence of O₂, preventing the formation of unreactive Pd⁰ particles. More recently, Rossy and coworkers attempted to design a system in which the aggregation of the small Pd nanoparticles into larger crystallites having a lower surface area and significantly lower catalytic activity was prevented by the stabilization of carbon-supported Pd through the formation a Pd/Au alloy [22].

Theoretical studies proved that in fact Cu can strongly modify the Pd valence state by injecting charge into the sp subband [24]. Thus, electronic modification occurs, in that the Pd–Cu alloys affect catalytic activity of the system. Significant enhancement of the catalytic activity has been observed, for example, for bimetallic copper palladium system in a CO + NO + O₂ reaction [25]. The Pd–Cu alloys facilitated NO dissociation with respect to Pd by varying the nature of the NO interaction with Pd surface centers, which change from almost purely covalent (in the case of the pure metal) to a mixture with an ionic component. This ionic component increases with the copper content of the alloy and progressively weakens the N–O bond [24]. Recently Pd–Cu random alloy nanoparticles appeared to efficiently catalyze oxygen reduction. An increase in catalytic activity was observed in this system up to a peak at 1:1 Pd/Cu ratio [26].

In this study, we present an innovative method for the preparation of bimetallic catalysts. To our best knowledge, this method has not been reported before and it forms an attractive prospect for the construction of a broad spectrum of complex nanocatalysts. We applied this facile approach to formulate nanosized palladium particles distributed on electrolytic copper. Our investigations were aimed at the evaluation of the properties of such a bimetallic system and its application as the catalyst in the Sonogashira reactions. The role of the copper in the analyzed bimetallic system can be two-fold – copper can be regarded as both the support for the palladium nanoparticles and as the co-catalyst. The Sonogashira reaction with iodobenzene or para-bromobenzaldehyde proceeded smoothly and the comparison of the new catalyst with pure nano-Pd on SiO₂ indicated a markedly higher activity of the Pd–Cu system. Our studies of the preparation of the Pd on the electrolytic Cu support revealed an unexpected result: a tiny amount of Pd oxide is formed on the catalyst surface. Taking into account the importance of the presence of aerobic oxygen for the high activity of the Pd-catalyzed Sonogashira coupling [9], we believe that the coexistence of Pd oxide is essential for the observed enhancement in the activity of the bimetallic Pd/Cu system. Although Pd oxide has been previously detected in the highly reactive Pd/Au system [22] or γ -alumina supported Pd/Cu that catalyzed liquid phase hydrogenation [27], this has never been related to the activity of these systems.

2. Experimental

Bimetallic Pd catalysts were prepared using a novel facile approach involving the transfer of nanoparticles from the intermediate carrier, i.e., SiO₂, to the target carrier. The general method includes several steps as described in the following subsections.

2.1. Preparation of the amorphous SiO₂ as the intermediate carrier

The intermediate carrier amorphous SiO₂ was prepared using the sol–gel technique [28]. In a typical procedure, a solution of methanol (1050 mL) and aqueous ammonia (25 wt.%, 370 mL) was stirred for 15 min, followed by addition of tetraethyl orthosilicate (75.09 mL). The reaction mixture was vigorously stirred for 2 h at room temperature affording colloidal silica suspension (with theoretical mass of silica 20.2 g). The resultant colloidal silica suspension was centrifuged. Then, the colloidal silica was washed

with methanol (1000 mL) and centrifugation was repeated. The scanning electron microscopy (SEM) images of the resultant silica were obtained on a PHILIPS XL 30 microscope (Fig. S1).

2.2. Preparation of nanosized metallic particles dispersed on the amorphous SiO₂

Deionized water (100 mL) was added to the colloidal silica (obtained as above) and the mixture was placed in an ultrasound bath and sonicated for 20 min. Then, an aqueous saturated solution containing nanometal precursor (Table 1) was added dropwise into a suspension of colloidal silica and mixed in an ultrasound bath for 20 min. The mixture was dried at 60–90 °C for 12 h, ground, and sieved. Finally, the reduction was conducted in an oven (FCF 7 SMW system) under hydrogen at 500 °C for 1 h affording nanosized metallic particles dispersed on the SiO₂ intermediate carrier. The content of nanoparticles on silica for each type of the composite was determined using atomic absorption spectrophotometry (AAS), Varian model AA 1275 series atomic absorption spectrophotometer (Table 1). The transmission electron microscopy (TEM) images of the resultant composites were obtained on a JEOL 2000 FX microscope (Fig. S2).

2.3. Preparation of nanosized palladium particles dispersed on the target carrier

Nanosized palladium particles dispersed on the intermediate carrier, i.e., 1% Pd/SiO₂ or 5% Pd/SiO₂ (0.55 g) and target carrier, i.e., Cu, CuO, Ni, Ag or Ag₂O (0.5 g) was added to deionized water (100 mL), placed in an ultrasound bath and stirred for 10 min. Then, sodium hydroxide solution (40 mL 40% w/w) was added and the suspension was stirred for 4 h at the temperature 80 °C. Next, the suspension was cooled to room temperature and left for 2 h until the suspended solids sedimented. After decantation, the sediment was washed five times with deionized water. The resulting preparation of the catalyst was dried at room temperature to constant mass. The catalyst surface was probed by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) using PHI 5700 Spectrometer with a AlK α radiation source.

Alternatively, the samples were suspended in ethanol and sonicated for 15 min in ultrasound bath and the resulted materials were deposited on carbon adhesive tape for the preparation of the samples for TEM analyses. The transmission electron microscopy (TEM) images of the resultant composites were obtained on a JEOL 2000 FX or high resolution (HRTEM) JEM 3010 microscopes both equipped with EDS detector. The scanning electron microscopy (SEM) JSM 6480 was used for morphology investigation of composite powders.

2.4. General procedure for the catalytic cross-coupling

In a tightly sealed tube (septa system), aryl halides (5.4 mmol), the catalyst, PPh₃ and CuI (compare Table 2 and Table 3 for the

Table 1
Preparation of the composition: Pd/SiO₂.^a

Precursor PdCl ₂ ^b	Pd/SiO ₂ metal content ^c (wt.%)
1.72	5.0/4.70
0.74	2.0/2.09
0.65	1.9/1.84
0.34	1.0/0.94
0.035	0.1/0.1

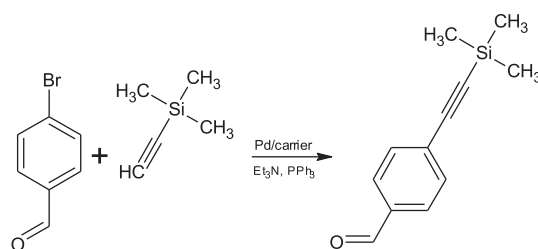
^a Obtained as described in the paragraph 2.2, acc. to the method modified from [31].

^b Precursor used for a portion of silica (20.2 g) obtained as described in paragraph 2.1.

^c Designed/actual metal content as found by the AAS method.

Table 2

The catalytic performance of different palladium catalysts in the model Sonogashira reaction. Compare [Table S1 \(Supplementary data\)](#) for additional catalyst types.



	Catalyst ^a	Yield ^b (%)	Temperature (°C)	Time (h)	Pd (mol%)	CuI (mol%)	PPh ₃ (mol%)
1	1% Pd/CuO	0	100	5	0.035	0	0.24
2	1% Pd/Cu	0	100	5	0.035	0	0
3	1% Pd/Cu	0	25	4	0.035	0	1.29
4	1% Pd/Cu	50	100	5	0.035	0	0.24
5	1% Pd/Cu	27	80	1.5	0.035	0	0.38
6	1% Pd/Cu	40	80	1.5	0.035	0	0.56
7	1% Pd/Cu	55	80	1.5	0.035	0	1.18
8	1% Pd/Cu	61	80	1.5	0.041	0	1.44
9	5% Pd/Cu	100	80	2.5	0.174	0	1.27
10	1% Pd/Cu	100	120	6	0.035	0	1.27
11	5% Pd/SiO ₂	28	90	5	0.174	0.19	0.71
12	2% Pd/SiO ₂	15	120	6	0.070	0.26	5.51
13	1% Pd/SiO ₂	4	120	6	0.035	0.24	0.34
14	0.1% Pd /SiO ₂	3	120	6	0.004	0.21	0.24
15	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	89	80	4	0.037	1.52	1.23

^a Obtained as described in the paragraph 2.3 or modified acc. to the paragraph 2.3 for the systems other than Pd/Cu. Cu and CuO means – electrolytic and oxidized Cu supports, respectively.

^b For entries 9, 10: yield of separated product without further purification: mp. 62–63 °C, (lit. mp. 61–63 °C [35]; 66 °C [36]); for other entries the yield calculated on the basis of ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H).

exact mixture compositions) were suspended in dry triethylamine (10 mL). The mixture was placed in an ultrasound bath and sonicated for 5 min. Then, the acetylene compound (5.6 mmol) was added and the mixture was stirred as indicated in [Table 2](#) and [Table 3](#). The mixture was cooled to room temperature, and the catalyst was centrifuged, filtered, and washed with deionized water (2 × 10 mL) and ethyl acetate (2 × 10 mL). The filtrate was poured into 15 mL of dilute hydrochloric acid solution and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (3 × 15 mL). The collected organic layer was washed with deionized water (15 mL) and then dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording the product. The conversion and selectivity were determined by ¹H NMR spectroscopy. The spectra was recorded on a Bruker Avance (400 MHz or 500 MHz) using deuterated solvents: CDCl₃ and DMSO with TMS as internal standard.

2.5. Testing catalyst leaching

The reaction performed as described in the previous paragraph was stopped after 1.5 h centrifuged and the resulted supernatant was filtered. Filtrate was reacted for the additional 3.5 h and analyzed in a standard mode using ¹H NMR. The additional analysis was performed using the ICP-MS (NexION 300 D ICP-MS) to determine a concentration of Pd.

3. Results and discussion

3.1. The catalyst preparation and structure

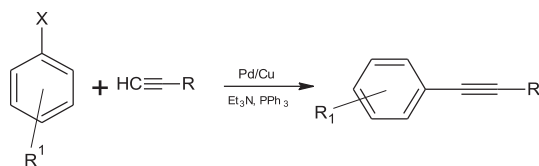
Over the past few years, a number of techniques have been developed for the production of nanosized metallic particles and their distribution on different carriers [29,30]. The methods recently used, which are based on “the bottom-up” and “the top-down” techniques, still suffer some disadvantages, including broad

size distribution of nanoparticles and their tendency to aggregate or to form clumps [29,30]. To minimize these problems, herein we have demonstrated an innovative and facile approach which was implemented for the formation of a bimetallic Pd catalyst. The concept of this newly developed method is based on the nanoparticle transfer from the intermediate carrier to the target carrier. Amorphous silica synthesized by sol–gel [28] technique was used as the intermediate carrier. SEM observations ([Fig. S1 Supplementary materials](#)) indicated that silica obtained by the sol–gel method exhibited a regular spherical shape, a controlled size distribution, and a uniform porous surface. A final catalyst was synthesized in the transfer method, where nanosized palladium particles dispersed on the intermediate carrier, i.e., 1% Pd/SiO₂ or 5% Pd/SiO₂ and target carrier, e.g., Cu, were suspended in deionized water, placed in an ultrasound bath and stirred. Then, SiO₂ was digested. We assumed that the appropriate digesting solvent should fulfill the following requirements: it should digest only the intermediate carrier, i.e., silica, and it must be inert both for the target carrier and metallic nanoparticles. In our method, an alkali solution, i.e., 40% aqueous NaOH, was suitable as a digesting medium. The lack of silica (a tiny amount of ca. 1% can still be detected) in a final catalyst has been proved by XPS and XRD analyses. Efficient sonification appeared to be of crucial importance in this procedure. In [Table 1](#) we specify the composition of the individual synthetic systems used in the transfer method.

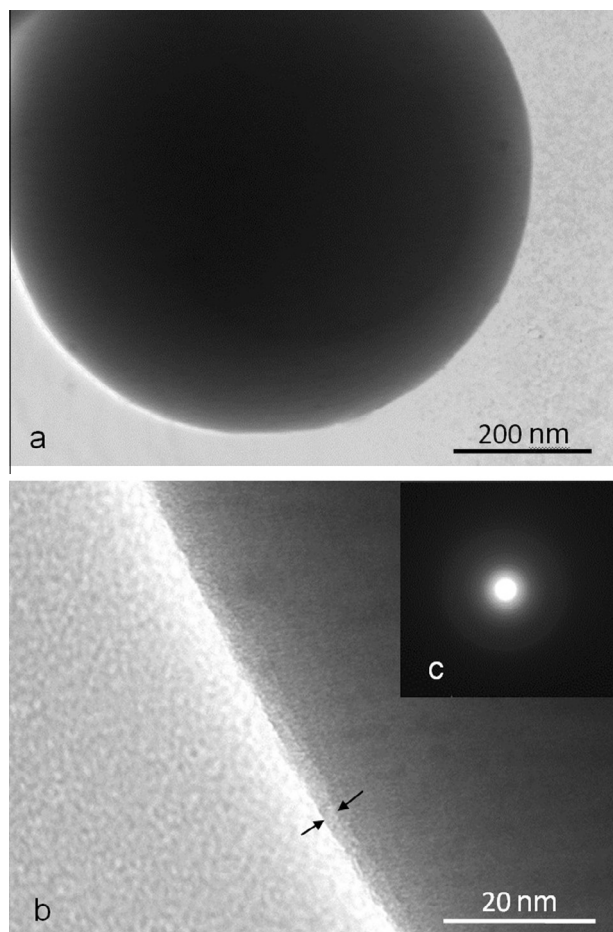
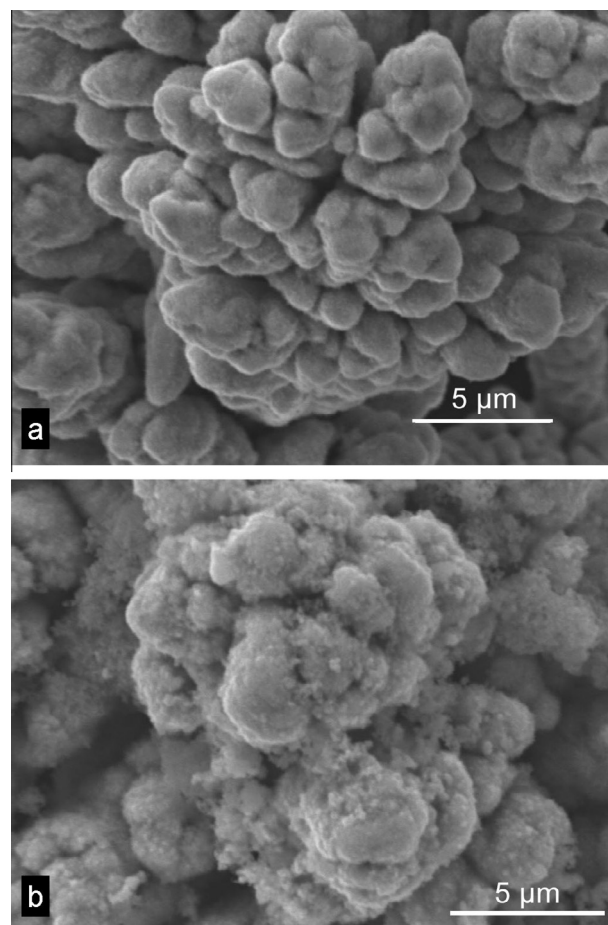
The SEM images of the Pd/SiO₂ precursor indicated the spheroidal shape of the silica particles ranged from ca. 500 nm to 900 nm. The average content of palladium was 4.2 wt.% as confirmed by EDS method. HRTEM images of Pd/SiO₂ ([Fig. 1](#)) indicated only minor areas between silica grains where crystalline Pd was formed. Instead, the amorphous Pd is present on the surface in the layer of ca. 2 nm ([Fig. 1b](#)). The diffraction analyses from these regions proved the amorphous character of the Pd located here ([Fig. 1c](#)). Moreover, an analysis of TEM image of Pd/SiO₂ ([Fig. S2](#)) revealed that the obtained average size of the Pd nanoparticles was below 10 nm. This indicated also that the silica carrier facilitated an even distribution

Table 3

The Sonogashira reactions in the absence of CuI salt catalyzed by 5% Pd/Cu under air.



	R ¹	X	R	Pd (mol%)	PPh ₃ (mol%)	Time (h)	Temperature (°C)	Yield ^a (%)
1	-H	Br	-Si(CH ₃) ₃	0.183	1.34	5	120	63 ^b
2	-H	I	-Si(CH ₃) ₃	0.191	1.27	2	80	100 ^c
3	-NH ₂	I	-Si(CH ₃) ₃	0.183	1.27	6	100	30 ^d
4	-CHO	Br	-CH ₂ (OH)	0.174	1.27	2.5	100	93 ^e
5	-CHO	Br	-Ph	0.191	1.27	5	100	100 ^f
6	-H	I	-Ph	0.174	1.20	2	80	100 ^g

^a Calculated on the basis of ¹H NMR.^b ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.48–7.50 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 3H), 0.28 (s, 9H); lit ¹H NMR [37].^c ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.47–7.51 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 3H), 0.28 (s, 9H); lit ¹H NMR [37].^d ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.27–7.31 (m, 2H), 6.58–6.61 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 0.25 (s, 9H); lit ¹H NMR [38].^e ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 10.01 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.48 (br s, 1H); lit ¹H NMR [39].^f ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 10.04 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53–7.63 (m, 2H), 7.33–7.43 (m, 3H); lit ¹H NMR [40].^g ¹H NMR (500 MHz, DMSO), δ: 7.55–7.58 (m, 4H), 7.40–7.46 (m, 6H); lit ¹H NMR [41].**Fig. 1.** TEM image of 5% Pd/SiO₂ catalyst (a,b); and selected area diffraction pattern (c).**Fig. 2.** SEM image of electrolytic copper (a) and nanopalladium supported on electrolytic copper – 5% Pd/Cu catalyst (b).

of the metallic precursors, thus resulting in a low polydispersity of the nanostructures obtained. Since agglomeration is one of the major problems in the synthesis of stable nanoparticles, we took advantage of the stability of the obtained Pd/SiO₂ for the synthesis of the more complex systems.

In Fig. 2 we presented SEM images of a Cu grain before assembling nano-Pd on its surface and a final bimetallic Pd/Cu agglomerate. The maximal size of the Cu grains was 63 μm; however; this material has a dendrite like morphology in which a size of the individual dendrites did not exceed 5 μm, and a clear change in the

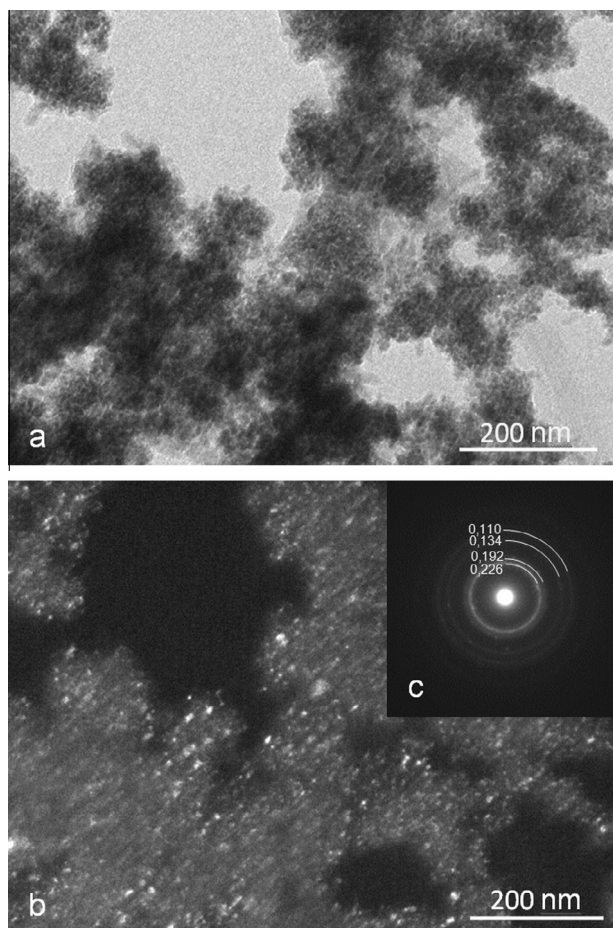


Fig. 3. TEM image of 5% Pd/Cu catalyst in bright field (a); dark field TEM image of 5% Pd/Cu catalyst registered in the reflexes $d_{hkl} = 0.226$ nm (b) and selected area diffraction pattern (c).

surface morphology appeared as a result of a Pd transfer to the Cu surface which is now ornamented with small nanoparticle size patterns (Fig. 2b).

The HRTEM analyses of the bimetallic Pd/Cu samples indicated a presence of nano-Pd on the Cu surface (Fig. 3a and b). Electron diffraction pattern from these regions indicated a view typical for fine crystalline structures (Fig. 3c). The d_{hkl} values can be attributed to the Pd d_{hkl} , while the single reflexes obtained for d_{hkl} larger than 0.226 nm comes from CuO. The observed crystallites do not exceed a size of 5 nm. In some areas, we identified also a small amount of silica. If identified, this was a background for Pd nanoparticles.

XRD analyses of the initial Pd/SiO₂ system (Fig. 4) indicated weak reflexes of Pd on a background of amorphous silica (Fig. 4a), while in a final Pd/Cu bimetallic catalyst the Pd reflexes were accompanied by the signals of the Cu oxide phases (Fig. 4b).

We used XPS techniques to study the precise composition of bimetallic catalysts. In particular, the analysis of XPS spectra for 5% Pd/Cu provided us with useful information about the chemical state of the catalyst components. The analysis of the Pd 3d doublet (Fig. 5) revealed two chemical states of Pd. Lower binding energy doublet was assigned to metallic Pd whereas higher binding energy one could be related to PdO or to the partial oxidation state PdO_x. Such states have been mentioned in the literature [27] where the position of the photoemission line close to 337 (eV) was similar to that observed in our studies. Another argument for the presence of PdO_x on the surface of the metallic nanoparticles was a gradual reduction of the intensity attributed to the oxidized state with respect to the metallic state during XPS measurements in ultra-high

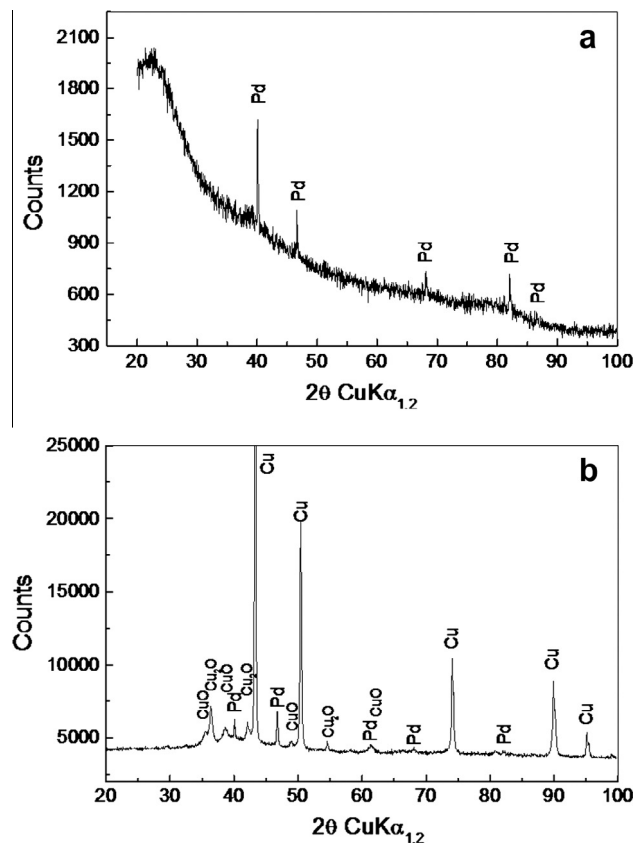


Fig. 4. X-ray diffraction patterns measured by Emprayan diffractometer with Cu $K\alpha_{1,2}$ radiation for the sample of 5% Pd/SiO₂ (a) and 5% Pd/Cu (b).

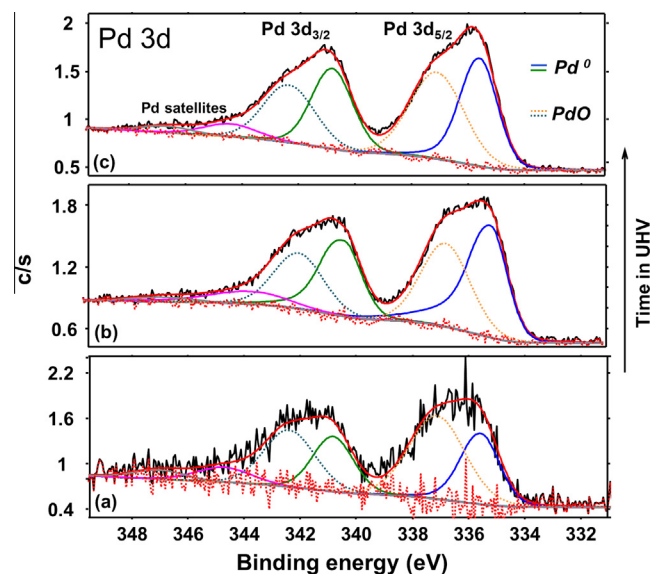


Fig. 5. XPS analysis of the 5% Pd/Cu catalyst-Pd 3d doublet.

vacuum (UHV). UHV and possibly X-ray exposition resulted in oxygen leakage and subsequently in the reduction of Pd(II) to Pd⁰. In turn, the analysis of the O 1s line (Fig. 6) revealed two chemical states, i.e., lower binding energy could be assigned to CuO, whereas higher binding energy could be assigned to PdO and adsorbents containing oxygen. Decreasing intensity of the second state corresponded to reduction of PdO in UHV. The shape of the Cu 2p multiplet (Fig. 6) matched very well with the spectrum reported for

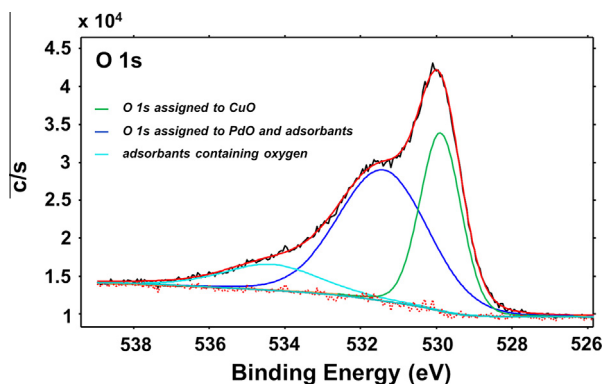


Fig. 6. XPS analysis of the 5% Pd/Cu catalyst-O 1s signal.

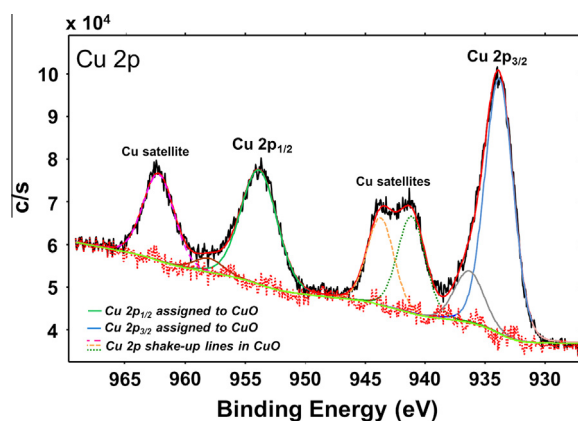


Fig. 7. XPS analysis of the 5% Pd/Cu catalyst-Cu 2p multiplet.

CuO [27]. In this case, no effects of UHV and X-rays were observed in the spectra. Thus, the analysis of XPS spectra revealed the formation of Pd–O and Cu–O bonds at the surface of the palladium–copper bimetallic catalyst. Notably, the presence of the expected Pd–Cu alloy was not confirmed by our analyses, in particular by the XPS analysis. The absence of signals attributed to the Pd–Cu alloy formation in the Cu 2p spectra could be possibly due to the low palladium content in the 5% Pd/Cu catalyst, insufficient for the detection by XPS. It was also possible that Pd–Cu alloy particles could be completely covered by a thick surface layer of metallic oxides, thus impeding the Pd–Cu alloy detection by XPS. Due to limited photoelectron mean free path, the information obtained from the XPS data is limited to about 3–4 nm from the surface. (See Fig. 7).

3.2. The Sonogashira C–C coupling

According to the original protocol, the Sonogashira coupling generally occurs in the presence of a substantial amount of palladium catalyst with copper (I) salt as the co-catalyst under an inert atmosphere [32]. The main limitations of the Sonogashira reaction were considered to arise from the high cost of Pd catalyst and its low reusability, the residual contamination of a toxic Pd species (a major problem in the synthesis of pharmaceuticals), and the use of copper salt sensitive to oxygen which induced a side reaction, i.e., oxidative homocoupling of the alkyne substrates (the so called Glaser-type reaction) [6,8,33]. Our studies were focused on the development of a more efficient, less costly, and more simply formulated catalyst which would be active enough to perform the Sonogashira reaction under mild conditions.

We began our studies with the examination of the catalytic utility of the different bimetallic catalysts (Table 2) for the cross-coupling of *p*-bromobenzaldehyde with trimethylsilylacetylene **c** as a model Sonogashira reaction. The catalysts varied in their metal loadings on the carrier, e.g., 1% Pd/carrier, 5% Pd/carrier, the palladium concentration in the reaction system, and the type of the carrier metal or its oxide conjugated with palladium in a bimetallic system (Table 2). The carrier metals displayed a twofold role as both the palladium support for the heterogeneous catalysis and the co-catalyst to promote the transmetalation step in the Sonogashira coupling. The majority of the potential co-catalysts tested, i.e., the metals Ag, Au and Ni or the metallic oxides Ag₂O or CuO, did not indicate any capability of activating sp–sp² coupling (Entry 1 of Table 2 and Table S1 in Supplementary materials for the detailed list). Among the examined bimetallic composites, only Pd/Cu compositions were found to be active catalysts in the model reaction. Therefore, we focused further investigation on only this bimetallic system.

For a given palladium loading on the carrier and the catalyst concentration in the reaction system, the catalytic performance of the Pd/Cu system was affected by the reaction conditions, especially the concentration of phosphine ligands and temperature (Table 2). Although we did not perform a precise optimization of the reaction conditions, we observed a general trend in the catalyst performance. Based on control experiments (Table 2, entries 2 and 3), we assumed that the coupling reaction did not occur in the absence of the phosphine ligands and the Pd/Cu system did not display catalytic activity at room temperature. A support of the Pd system with the bulky and electron-rich phosphine ligands enhanced the formation of low-coordinate and highly active palladium complexes. We noted that the increase in the phosphine concentration improved the reactivity in the catalytic system (Table 2, entries 5–7).

A comparison with pure Pd accompanied by CuI (Table 2, entries 11–14) verified a significantly higher activity of the bimetallic Pd–Cu system. Generally, the Pd–Cu composite exhibited catalytic activity fairly comparable to that of the homogenous catalyst PdCl₂(PPh₃)₂ (Table 2, entry 15) [6,33]. However, the maximal yield for the Pd/Cu catalyzed systems achieved as much as 100% yield. The catalytic activity for this system was also ca. 3–30 times higher than that for the combination of Pd/SiO₂ and CuI (Table 2, entries 9–10 vs. entries 11–14). Moreover, in comparison with the Pd/SiO₂ system, all of the Pd/Cu catalysts exhibited much lower palladium loadings (Table 2). Nonetheless, this amount was sufficient to ensure catalyst reactivity. This is a vital advantage taking into consideration other reported Sonogashira catalytic systems with Pd loadings usually ranging from 1 mol% to 5 mol% [1,6,33]. Indeed, a Pd loading as low as 0.035 mol% was sufficient to activate the Sonogashira reaction in our catalytic system (Table 2, entries: 4–7, 10). We believe this value could further optimized in the later generations of the catalyst.

Another important advantage of the new Pd/Cu catalyst was its selectivity. ¹H NMR spectra indicated a high purity of the products obtained under the catalytic Pd/Cu system. The model reaction with the highly effective Pd/Cu system could provide even quantitative conversions and subsequently quantitative yields of the coupling products (Table 2, entries 9–10). The formation of the alkyne homo-coupling Glaser-type products [6,8,33] was not observed, though the model Sonogashira reactions were performed under air. In our Sonogashira protocol, no Cu(I) salt was used, thereby avoiding undesired formation of homo-coupling products.

The new system appeared selective in the case of cross-coupling with trimethylsilylacetylene (Table 2, entries 4–10 and Table 3, entries 1–3) where the C(sp)–Si bond was not affected and the formation of a “sila”-Sonogashira side-product via the Si–C bond activation [34] was not observed. The reactions with trimethylsilylacetylene could be regarded as a highly useful synthetic tool,

as they allowed attachment of the protecting group, i.e., trimethylsilyl group [34] into the corresponding Sonogashira products. This transformation, in turn, could enable further modifications of the products.

In further studies, we investigated the performance of the Pd/Cu system used to catalyze the reactions with different aryl halides and various terminal acetylenes (Table 3). The substrates substituted with both electron-donating groups and electron-withdrawing groups were used to probe the Pd/Cu catalytic potential. Notably, the studies proved that the characteristics of the aryl halides in the tested catalytic system exerted a considerable influence on the reaction rates and yields. The results were consistent with the well-known trend that iodobenzenes (Table 3, entries 2 and 6) exhibited higher Sonogashira reactivity [6,8] in comparison with the reactivity of bromobenzene (Table 3, entry 1 vs. entry 2). In general, electron-deficient aryl halides favor this reaction, while electron-rich aryl halides are less prone to the process. Indeed, the results proved that the aryl bromide substituted with an electron-withdrawing group (R = CHO Table 2, entry 9 and Table 3, entry 4 and 5) displayed higher reactivity, while electron-donating groups, i.e., $-\text{NH}_2$ (Table 3, entry 3), disfavored the reaction. In summary, the studies confirmed that terminal acetylenes bearing an electron-donating group afforded excellent yields of the desired products at 100 °C within 2–5 h.

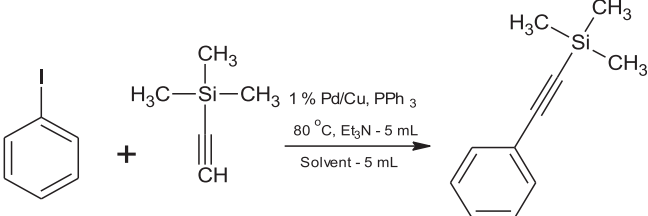
In the experiments discussed above (Tables 2 and 3), triethylamine was used both as a solvent and a base. In a series of experiments, we preserved triethylamine as a base while attempting to replace the large excess of this reagent with other polar solvents of the aprotic type to investigate their effects on the reactivity of the new system (Table 4). We observed quantitative conversions and the yields of products of the reaction, indicating the compatibility of such solvents as acetonitrile and ethyl acetate (Table 4, entries 2 and 3), while THF (Table 4, entry 1) significantly decreased the yield.

In a series of additional experiments, we tested the catalytic stability of the 5% Pd/Cu system in the cross-coupling Sonogashira reaction of iodobenzene with trimethylsilylacetylene. The catalyst separation was facilitated via centrifuge-assistance. A facile recycling method involved the catalyst filtration, washing, and drying. In addition, a fixed amount of phosphine ligand was added for each round of the cycle to enhance the stability of the palladium species and to prevent catalyst deactivation. No noticeable reduction of activity was observed for two consecutive cycles (100% conversion). However, a fairly high deactivation of Pd catalyst was observed for the third cycle (5% conversion). The reused catalyst was extensively studied using XPS analyses, while the solvents were analyzed by ICP-MS. ICP-MS indicated that a level of the total amount of Pd

dissolved in the reaction mixture was at the level of ca. 4% of the total initial Pd content. Moreover, the catalyst after being centrifuged and filtrated additionally released a low amount of catalyst, ca. 1% (total initial Pd), to ethyl acetate used as a washing solvent. Since these results proved catalyst leaching typical for the Pd quasi-heterogenous catalysis, we performed an additional experiment in which the reaction mixture is filtered after partial conversion of the reactants and the filtrate is monitored to check for further reaction. Thus, we stopped the reaction (entry 4 in Table 3) after 1.5 h which appeared to provide 23% of conversion. After filtration of the solid catalyst, the obtained filtrate was reacted for the additional 3.5 h yielding 67% of the expected coupling product (i.e., $67-23 = 44\%$; without heterogenous catalyst), which compares to 93% of the original reaction after 2.5 h (entry 4 in Table 3). This experiment indicates that catalyst leaching occurs during the investigated reaction, which is characteristic for the quasi-heterogenous Pd catalysis. On the other hand, simple mechanical damage to the catalyst can also be the important reason for the catalyst deactivation, since the amount of Pd determined in the reaction mixture was relatively small (ca. 4%) and the measured XPS spectra (not shown) of the catalyst worn in the reaction indicated that no Pd was observed on the Cu surface after the third cycle. Thus, we also checked the composition of the catalyst after the first use, performing the XPS test at the same conditions as for the fresh sample (Fig. S3). The relative Pd/Cu ratio on the surface was considerably decreased to about 0.7% while in the fresh sample it was about 12.5%. The analysis of the Pd most pronounced photoemission line indicates the presence of two chemical states with the dominant contribution from the oxidized state. At the same time the chemical state of Cu is reduced. The position of the lines is characteristic for metallic Cu although we cannot rule out the presence of Cu_2O . Another feature of the XPS spectra after the first catalyst use is the presence of high amount of carbon. Additional elements like bromine and silicon were detected as well. These results indicated that a substantial amount of Pd was removed from the Cu surface during the first reaction cycle. The presence of C, Br, and Si indicates the remains after the performed coupling reaction. Apparently, the dominant co-occurrence of oxidized PdO species and reduced form of Cu may indicate the oxidative-reductive influence into the Sonogashira reaction of Pd and Cu, respectively.

Thus, a presence of PdO within the new bimetallic catalyst can be of the crucial importance for a possible explanation for the high activity of the Pd/PdO/Cu catalytic system in the Sonogashira reaction. Numerous recent investigations have indicated that in coupling reactions, the catalytic active state is a Pd^0 species even where Pd^{2+} is used, with in situ reduction to Pd^0 taking place during the reaction. Moreover, more recently, the importance of the presence of oxygen in the form of aerobic conditions has been reported to promote the efficiency of the Pd nano-system [9]. According to this mechanism, O_2 in the reaction medium prevents the formation of less reactive Pd^0 nanoparticles by shifting the equilibrium toward Pd^{2+} . The equilibrium seems to be highly shifted toward the Pd^{2+} state as a result of the strong electrostatic stabilization of Pd^{2+} ions by the negatively charged zeolite surface [9]. We adapted this scheme to describe an analogous mechanism explaining the reactivity of Pd/PdO/Cu system (Scheme 1 Supplementary material). Apparently, PdO preformed on the catalyst provides a template stabilizing Pd^{2+} . Thus, the coexistence of a Pd/PdO species in our catalyst can be advantageous for the activity of the Pd/Cu system in the Sonogashira reaction.

Table 4
Effect of different solvent on the Sonogashira reaction catalyzed by 1% Pd/Cu under air.



	Solvent	PPh ₃ (mol%)	Time (h)	Yield ^{a,b} (%)
1	THF	1.604	1.5	7
2	Ethyl acetate	1.708	2.5	100
3	Acetonitrile	1.195	2	100

^a Calculated on the basis of ^1H NMR.

^b TON/TOF (h^{-1}): entry 1 (157/105); entry 2 (2234/894); entry 3 (2482/1241).

4. Conclusions

In summary, a copper-supported nano-Pd catalyst obtained by an innovative method of nanoparticle transfer from the SiO_2

intermediate carrier to the target Cu carrier appeared to be a highly efficient and selective catalyst in a series of Sonogashira reactions. We observed up to quantitative conversions. Ultrasonication was used to prevent nanoparticle aggregation into larger forms having a lower surface area and subsequently a lower catalytic activity. Comparisons with other nano-Pd systems, especially Pd/SiO₂, indicated a substantial advantage of the novel catalytic system. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) studies of the prepared Pd/Cu catalyst revealed the development of a PdO species in the Pd/Cu system and we have shown for the first time the importance of the resulting Pd/PdO/Cu system for an efficient Sonogashira coupling. Up to two cycles of full catalyst performance (100% conversion) can be attained, and a fairly high deactivation in a third cycle (5% conversion). The performed experiments controlled by ICP-MS indicated catalyst leaching on a level of ca. 4%. However, XPS spectra of the worn catalyst indicated no Pd on the Cu surface after the third cycle which may result from the mechanical destruction. This provides a basis for the design of future generations of catalysts that are not hampered by the disadvantage of the previous nano-Pd systems where Pd agglomeration has been observed.

Acknowledgments

This study was supported by the Grant ORGANOMET No: PBS2/A5/40/2014 from the Polish National Research and Development Center. PZ appreciates the support of the FORSZT and PB, MK, and MK to the Doktoris fellowships.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcat.2014.02.008>.

References

- [1] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 5084.
- [2] K.C. Nicolaou, P.G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 4442.
- [3] I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* 100 (2000) 3009.
- [4] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 6722.
- [5] C.C. Johansson Seechurn, M.O. Kitching, T.J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 5062.
- [6] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* 107 (2007) 874.
- [7] D. Astruc, *Inorg. Chem.* 46 (2007) 1884.
- [8] H. Doucet, J.C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (2007) 834.
- [9] M. Choi, D.H. Lee, K. Na, B.W. Yu, R. Ryoo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 3673.
- [10] L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 5990.
- [11] K. Shimizu, S. Koizumi, T. Hatamachi, H. Yoshida, S. Komaid, T. Kodama, Y. Kitayama, *J. Catal.* 228 (2004) 141.
- [12] J.G. de Vries, *Dalton Trans.* 3 (2006) 421.
- [13] M.T. Reetz, J.G. de Vries, *Chem. Commun.* 14 (2004) 1559.
- [14] M.T. Reetz, E. Westermann, *Angew. Chem.* 112 (2000) 170.
- [15] M.T. Reetz, E. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 165.
- [16] A.F. Schmidt, V.V. Smirnov, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 203 (2003) 75.
- [17] A.F. Schmidt, V.V. Smirnov, *Top. Catal.* 32 (2005) 71.
- [18] V. Polshettiwar, A. Molnar, *Tetrahedron* 63 (2007) 6949.
- [19] R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, F. Petrucci, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera, *Green Chem.* 12 (2010) 150.
- [20] B. Tamami, S. Ghasemi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 322 (2010) 98.
- [21] J. Cookson, *Platinum Met. Rev.* 56 (2012) 83.
- [22] C. Rossy, J. Majimel, E. Fouquet, C. Delacôte, M. Boujtita, C. Labrugère, M. Tréguer-Delapierre, F.X. Felpin, *Chem. Eur. J.* 19 (2013) 14024.
- [23] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, A. Joshi, M. Baidossi, Y. Sasson, *Adv. Synth. Catal.* 344 (2002) 348.
- [24] F. Illas, N. López, J.M. Ricart, A. Clotet, J.C. Conesa, M. Fernández-García, *J. Phys. Chem. B* 102 (1998) 8017.
- [25] M. Fernández-García, A. Martínez-Arias, C. Belver, J.A. Anderson, J.C. Conesa, J. Soria, *J. Catal.* 190 (2000) 387.
- [26] W. Tang, L. Zhang, G. Henkelman, *J. Phys. Chem. Lett.* 2 (2011) 1328.
- [27] J. Batista, A. Pintar, D. Mandrino, M. Jenko, V. Martin, *Appl. Catal. A: Gen.* 206 (2001) 113.
- [28] H. Okudera, A. Hozumi, *Thin Solid Films* 434 (2003) 62.
- [29] H. Skaff, T. Emrick, in: V. Rotello (Ed.), *Nanoparticles: Building Blocks for Nanotechnology*, Springer Science and Business Media Inc, New York, 2004, p. 32.
- [30] J. Kao, K. Thorkelsson, P. Bai, B.J. Rancatore, T. Xu, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 2654.
- [31] Y. Wu, Y. Zhang, L. Zhang, *China Particuol.* 2 (2004) 19.
- [32] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 50 (1975) 4467.
- [33] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* 653 (2002) 46.
- [34] Y. Nishihara, E. Inoue, D. Ogawa, Y. Okada, S. Noyori, K. Takagi, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 4643.
- [35] C.B. Aakeröy, A.S. Sinha, K.N. Epa, C.L. Spartz, J. Desper, *Chem. Commun.* 48 (2012) 11289.
- [36] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 8551.
- [37] X.F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* 47 (2011) 7959.
- [38] J.J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z.J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 8436–8439.
- [39] E. Ko, J. Liu, L.M. Perez, G. Lu, A. Schaefer, K. Burbess, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 462.
- [40] J.M. Englert, J. Malig, V.A. Zamolo, A. Hirsch, N. Jux, *Chem. Commun.* 49 (2013) 4827.
- [41] A. Komáromia, Z. Novák, *Chem. Commun.* 40 (2008) 4968.



SiO₂-, Cu-, and Ni-supported Au nanoparticles for selective glycerol oxidation in the liquid phase



Maciej Kapkowski^a, Piotr Bartczak^{a,d}, Mateusz Korzec^a, Rafal Sitko^a, Jacek Szade^b, Katarzyna Balin^b, Józef Lełątko^c, Jaroslaw Polanski^{a,*}

^a Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9, 40-006 Katowice, Poland

^b Chełkowski Institute of Physics, ul. Uniwersytecka 4, 40-007 Katowice, Poland

^c Institute of Materials Science, University of Silesia, 75 Pułku Piechoty 1A, 41-500 Chorzów, Poland

^d NANO-CHEM-TECH, Ligocka 90A/14, 40-568 Katowice, Poland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 June 2014

Revised 6 August 2014

Accepted 6 August 2014

Available online 16 September 2014

Keywords:

Au nanoparticles

Glycerol oxidation

Bimetallic Au/Cu

Au/Ni

Heterogeneous catalysis

Silica supported nanogold

Silica support

ABSTRACT

We tested for the first time the efficiency of SiO₂-, Cu-, and Ni-supported Au in deep glycerol oxidation in a diluted and viscous H₂O₂/H₂O liquid phase. Acetic acid (AA), the C₂ oxidate, was preferentially formed in such a system. High conversion (100%) and AA yields (90%) were observed for the sol-gel SiO₂-supported Au in diluted solutions. Although with the increase of glycerol concentration in the viscous liquid phase these values decreased to ca. 40% (conversion) and 20% (AA yield), the addition of acetonitrile improved the AA yield to ca. 40%, while the surfactants were found to be capable of a many-fold enhancement of the catalyst activity at the room temperature highly viscous liquid phase. High performances were also observed for the bimetallic Au/Cu and Au/Ni catalysts obtained by nano-Au transfer; however, these catalysts were destroyed during the reaction by the Cu or Ni leaching effect.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Renewable naturally sourced carbohydrates, amino acids, and triglycerides are available in vast quantities in our environment. This biomass, a product of living organisms, could be used as valuable feedstock for chemical processing; however, we need *novel chemistry to transform large amounts selectively and efficiently in their natural state without extensive functionalization and protection* [1]. For this reason, biomass conversion has received increasing attention in contemporary chemistry. Glycerol yielded as a by-product in biodiesel production is one of the most widely-available biosourced chemicals, making it an attractive target of investigations. The oxidation of glycerol could yield a variety of C₁ to C₃ oxygenates, which are potentially valuable chemicals in chemical and pharmaceutical applications or intermediates in organic synthesis. This has triggered a growing interest in new methods for this process. Although there has been tremendous progress in recent years in this area, a number of problems remain to be solved [2,3]. Available enzymatic or stoichiometric methods are often wasteful and economically inefficient. Alternatively, a variety of catalytic

reactions have been developed; e.g., catalytic glycerol conversions have been thoroughly reviewed [4]. Nanocatalysis is an interesting option in this area.

Nanocatalysts are extremely sensitive toward structure differentiation, and their activity and selectivity depend not only on nanometal and support type but also on size, shape, and composition [5]. Thus, optimization of such materials is an open issue. In fact, more efficient catalysts are still being sought to run the reactions with higher yields and higher selectivity under mild conditions. Other important problems to be addressed include reducing the fraction of noble metals, facilitating the catalyst separation, improving reusability, and reducing contamination of the final products. Gold nanoparticles (Au NPs) catalyze a variety of reactions [6–9]. As they tend to agglomerate, they are usually supported on carriers to form more stable catalytic systems. Generally, Au NPs are available on a variety of supports, from carbon-like graphite to inorganic materials. Basically, the first should be wettable by apolar reagents and solvents, while the latter should be wettable by polar ones. Wettability, and consequently catalyst availability for the reactants, is of crucial importance for the reaction progress; e.g., the recently oxidation of cyclohexene and D-glucose over nano-Au/SiO₂ in water has been compared. In this reaction, polar polyhydroxyl D-glucose complying with polar SiO₂

* Corresponding author.

E-mail address: polanski@us.edu.pl (J. Polanski).

support and a polar solvent (H₂O) reacted smoothly at room temperature, whereas nonpolar cyclohexene violating the polarity rule needed the addition of surfactants to react efficiently [10].

Glycerol oxidation catalyzed on Au NPs, pioneered by Hutchings et al. [11,12], has been exhaustively studied recently [8,9,13–17]. Possible glycerol oxidates can be connected by a complex reaction network [3,16,21]. Scheme 1 presents a variety of products yielded from such catalytic systems, with nanometals supported on carbon or inorganic carriers. The C₃ oxygenates, of which dihydroxyacetone is the most desired product, designate oxidation without C–C cleavage. Possible products and catalytic systems are specified in Tables 15 and 16 of Ref. [3]. In contrast, oxidation to C₂ has been investigated as a potential source of glycolic acid [18] and C₁ products. In turn, CO₂ and HCOOH are products of the highest chain decomposition level.

Glycerol oxidation by aqueous hydrogen peroxide in an auto-clave reactor on Au/C, Au/graphite, or Au/TiO₂ under the presence of NaOH provided a mixture of glycolate, glycerate, and tartronate [18]. Moreover, oxidation of glycerol to glyceric acid using an Au/graphite system in aqueous sodium hydroxide under basic free [19] or mild conditions [11] also appeared to be relatively selective. The influence of various carbonaceous supporting materials on the Au/C catalyst performance in glycerol oxidation was described by Gil et al. [20]. More generally, the influence of various support materials on catalytic glycerol oxidation was reviewed by Katryniok et al. [16].

In this study, we tested the efficiency of the deep oxidation of glycerol in the presence of unmodified silica-supported nanogold catalyst in aqueous 30% hydrogen peroxide, under mild conditions in aqueous glycerol solutions of various dilutions. We assumed that polar glycerol or a glycerol/water mixture would prefer a relatively hydrophilic catalyst carrier, which should provide the

widest wettability and availability for the reacting molecules. This would be especially important for highly viscous undiluted glycerol solutions. Thus, a suspension of the silica-supported catalyst should provide a system in which the reaction proceeds smoothly, while hydrogen peroxide could be a compatible convenient, safe, and green reagent in such a system. It is also a model oxidant, since it was reported that aerobic oxidation on Au NPs proceeds with in situ formation of H₂O₂ [16]. To the best of our knowledge, the oxidation of glycerol on SiO₂-supported nano-Au has never been investigated, despite the polarity match between glycerol, SiO₂, and H₂O₂/H₂O systems. Recently, we reported a new method for transferring SiO₂-supported nanometals to a variety of other supports [22]. As Au/Cu nanoparticles have been recently developed as an interesting catalyst for the oxidation of various alcohols [23], here we prepared bimetallic nano-Au supported on Cu or Ni grains, to test their performance in glycerol oxidation. Despite the complex network of possible reactions (Scheme 1), a process of deep glycerol oxidation proceeds on the investigated catalysts preferentially to acetic acid (AA).

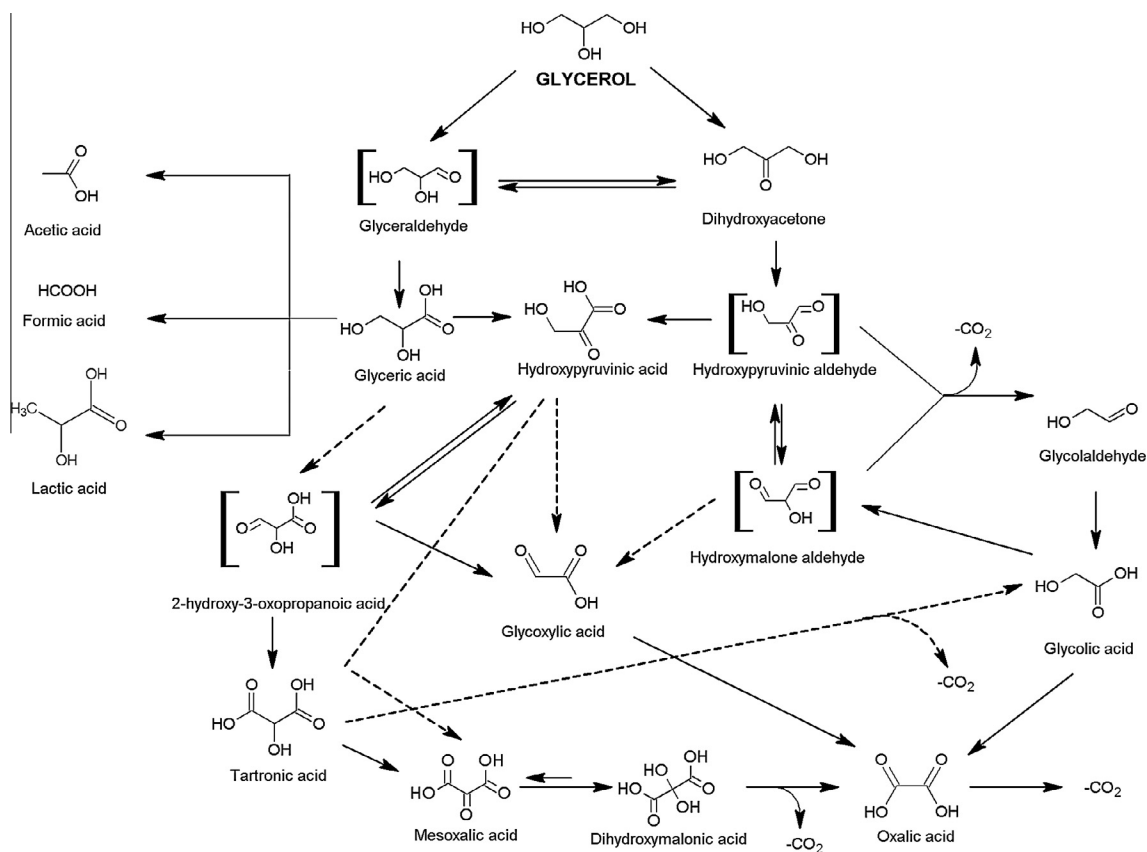
2. Experimental

2.1. Preparation of Au NPs on silica or Cu and Ni carriers

The series of nanocatalysts, namely Au/silica or Au/Cu and Au/Ni were prepared according to the procedure optimized (for details see: [Supplementary material](#)).

2.2. Glycerol oxidation

Nano-Au catalyst (20 mg, 0.2–20.0 μmol Au) was suspended in a mixture of 1.0 mL of 30% hydrogen peroxide (10 mmol H₂O₂) and



Scheme 1. A complex reaction network of glycerol oxidation [16].

0.5 mL (0.5–13.6 mol/L) glycerol (Fisher BioReagents® – Glycerol For Molecular Biology) by sonication at room temperature for 10 min (RK 52 H, Bandolin Electronics, 35 kHz). Reagents were stirred at 770 rpm in a sealed tube (septa system) placed in a thermostated oil bath at 80 °C for 24 h. The resulted reaction mixture was centrifuged and decanted. The supernatant was dissolved into deuterated water and analyzed using ^1H and ^{13}C NMR. For quantitative determination of the reaction products, we used an external standard procedure with Coaxial Small Volume NMR Insert tubes (ARMAR Chemicals) and hydroquinone as a reference substance. Additionally, the 2D COSY and HMQC methods were used to identify and quantify products. The spectra were recorded on the Bruker Avance 400 or 500 spectrometers with TMS as internal standard (400 MHz, ^1H , 101 MHz ^{13}C or 500 MHz, ^1H , 126 MHz ^{13}C) at room temperature. The signal from water was suppressed using 90 water-selective pulses (zggpwg). Optionally this oxidation procedure was modified by the addition of 1.0 mL acetonitrile (19.10 mmol) or surfactants: Sulforkanol (sodium laureth sulfate – SLES), Triton X-100, PEG 400, ca. (0.05 wt.%).

3. Results and discussion

A variety of nano-Au/C supported catalytic systems have been developed recently for the selective oxidation of glycerol [26]; however, there have been no reports on the possible application of SiO_2 -supported Au NPs in glycerol processing. In turn, silica-supported Nb- and W-oxide, if applied to the gas phase dehydration of glycerol under argon, appeared to yield acrolein [27]. Recent developments in this field were discussed in [28]. Additionally, various mixed oxide catalysts were used in glycerol oxydehydration, another variant of catalytic glycerol processing that was also tested in the gas phase [29].

3.1. The catalysts preparation and structure

We used amorphous silica synthesized by the sol-gel [25] technique as a basic carrier. SEM observations indicated that silica obtained by this method exhibited a regular spherical shape, a controlled size distribution, and a uniform porous surface (Fig. S1, Supplementary material). This regular shape was preserved in Au NPs supported on the SiO_2 carrier obtained using the Stöber method [24].

The EDXRF spectrum of 0.1% Au/ SiO_2 , in contrast to SiO_2 , shows several peaks at 8.45, 9.71, 10.26, 11.44, and 13.38 keV, which correspond to the Au lines $\text{L}\alpha$, $\text{L}\beta$, and $\text{L}\gamma$, respectively (Fig. S2, Supplementary material). The quantitative EDXRF analysis reveals the presence of minor (Ca) and trace elements (Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, and Pt), in both SiO_2 and Au/ SiO_2 (for more details see Table S1, Supplementary material). The determined concentration of Au, 0.092%, is very close to the designed and expected value of 0.1% (Table 1, entry 2). In contrast, the XPS analysis, if used to determine the Au concentration on the catalyst surface, indicated entirely different values. For the 0.1% Au supported on sol-gel, SiO_2 surface Au

concentrations determined by XPS are lower than those determined by EDXRF. This suggests that in the 0.1% Au/ SiO_2 catalyst, in addition to the Au NPs located directly on the catalyst surface, some of their important parts are located within SiO_2 pores that are out of view of the XPS analysis. It should be noted that X-rays have a much larger penetration range compared to silica particles. The information depth $d_{99\%}$ for any element that yields 99% of the element intensity is given by the formula $d_{99\%} = 4.6/\chi(E_0, E_i) \times \rho$, where ρ is the density of the sample and $\chi(E_0, E_i) = \mu(E_0)\text{csc}(\phi_1) + \mu(E_i)\text{csc}(\phi_2)$ is the total mass-attenuation coefficient of the sample. $\mu(E_0)$ and $\mu(E_i)$ represent the mass attenuation coefficients of the sample at the primary E_0 and fluorescent radiation E_i (analytical line of Au, i.e., $\text{L}\alpha$ at 9.71 keV), and ϕ_1 and ϕ_2 are the incidence and take-off angles, respectively. The information depth $d_{99\%}$ calculated for gold (Au $\text{L}\alpha$ line) in silica particles is ca. 530 μm . This is much larger than the diameter of silica particles, i.e., 500–1200 nm. Therefore, in contrast to XPS results which reveal the surface structure of the samples, EDXRF provides us with the representative bulk composition of the catalysts.

Also, SEM and TEM analyses indicate that a surface texture of 0.1% Au/ SiO_2 evidently differs from that of the higher Au content Au/ SiO_2 catalysts. In Fig. 1, we compare the 0.1% Au/ SiO_2 and 1% Au/ SiO_2 systems. This figure shows that Au NPs are deeply embedded into silica for the 0.1% Au/ SiO_2 catalyst (Fig. 1a and b), whereas Au sticks out of the silica surface for the 1.0% Au/ SiO_2 sample (Fig. 1c). Probably, the Au solution could have entirely penetrated into the porous silica surface during the reduction step if it were present in a low 0.1% fraction. The contents of Au determined for 1.0% Au/ SiO_2 by EDXRF and XPS analyses are shown in Table 1, entry 2. Similar to the 0.1% Au/ SiO_2 system, these values do not agree and XPS showed ca. twice as high concentrations as EDXRF. However, in this case, we observed a relative surface Au enrichment. With a larger amount of Au salt used during the reduction process, there is insufficient space within the pores and Au NPs had to spread across the surface.

Over the past few years, a number of techniques have been developed for the production of nanosized metallic particles and their distribution on different carriers [30,31]. The methods in use, based on “the bottom-up” and “the top-down” techniques, still suffer from some disadvantages, including the broad-sized distribution of nanoparticles and their tendency to aggregate or form clumps [30,31]. To minimize these problems, we recently developed a novel innovative method for the formation of bimetallic Pd catalysts [22].

Herein, we tested to determine whether this approach can also be used for other bimetallic systems, in particular, Cu- and Ni-supported Au NPs. After some modifications, fumed silica (f- SiO_2) was also tested as potential target carrier supporting Au NPs. The 1% Au/ SiO_2 system was chosen for the intermediate carrier. Accordingly, bimetallic or f- SiO_2 catalysts were synthesized by transfer of Au NPs from 1% Au/ SiO_2 to the target carrier. For Cu or Ni, the ingredients were suspended in deionized water, placed in an ultrasound bath, and stirred. Then, SiO_2 was digested. We assumed that the appropriate digesting solvent should fulfill the following requirements: It should digest only the intermediate carrier (i.e., silica), and it must be inert both for the target carrier and metallic nanoparticles. We used 40% aqueous NaOH as a digesting medium. XPS results are shown in Fig. 2. Once again, a comparison of the EDXRF and XPS analyses (Table 1, entries 4 and 5) reveals the surface Au enrichment effect for these new catalysts. The low porosity of Cu and especially Ni determines that, in comparison with SiO_2 , a larger fraction of Au NPs are directly available on the surfaces of these catalysts. SEM and TEM analyses prove that Au–Cu or Au–Ni contact is formed in these catalysts (Supplementary material Fig. S3a, S3b, S3c, S3d, S4, S5). However, the residual debris of the original Au/ SiO_2 conglomerates can still be detected on the

Table 1
Au content as determined by EDXRF and XPS analyses.

	Catalyst	Au concentration, % (m/m)	
		EDXRF	XPS
1	1.0% Au/ SiO_2	0.711 ± 0.042	1.42 ± 0.05
2	0.1% Au/ SiO_2	0.092 ± 0.0018	0.04 ± 0.05
3	1.0% Au/f- SiO_2^a	1.12 ± 0.034	0.2 ± 0.05
4	1.0% Au/Cu	1.18 ± 0.051	7.2 ± 0.1
5	1.0% Au/Ni	1.11 ± 0.030	50.2 ± 0.1

^a Orisil® 380.

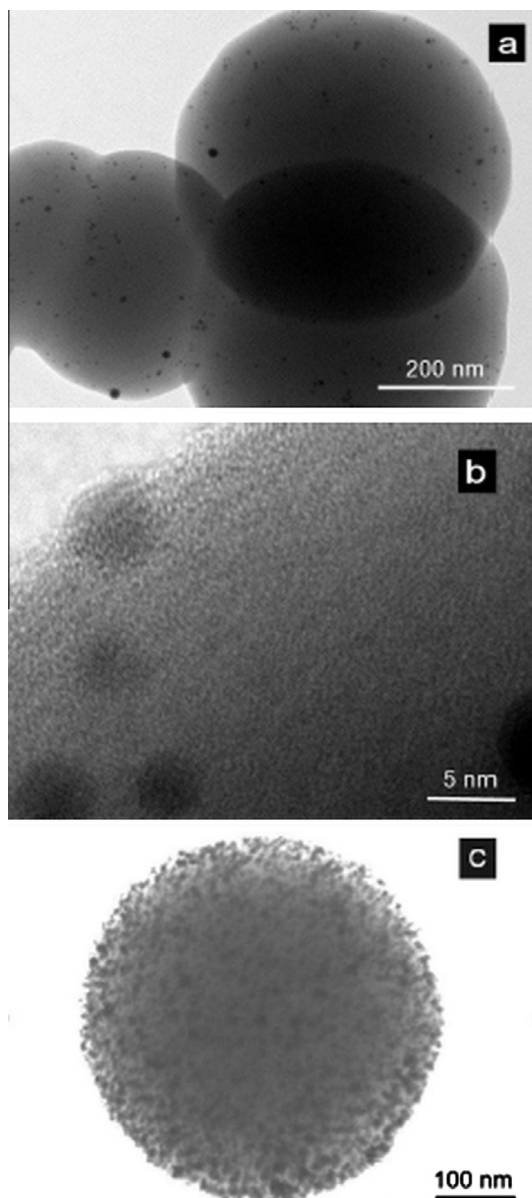


Fig. 1. TEM images of silica supported Au NPs in 0.1% Au/SiO₂ (a, b), 1.0% Au/SiO₂ (c).

metal surface, especially Cu (Supplementary material Fig. S4 and S5).

For the preparation of f-SiO₂ (Orisil)-supported Au NPs, we modified the procedure by preprocessing the intermediate 1% Au/SiO₂ catalyst by sonication with magnesium oxide. Then, the silica digested in aqueous NaOH provided intermediate MgO-supported Au NPs. This material, if sonicated with f-SiO₂, gave a conglomerate from which MgO could be removed in acidic solutions of glacial acetic acid as a digesting solvent. The resulting system is a highly porous silica structure ornamented with Au NPs (for TEM and SEM images see Supplementary material Fig. S6). In this context, the structure resembles that of the 0.1% Au/SiO₂. Further evidence is provided by a comparison of the EDXRF vs. XPS analyses (Table 1, entry 3), which indicates a high discrepancy of the surface and bulk Au concentrations. However, unlike highly monodisperse sol-gel silica, Orisil (which is a polydisperse system), if used as the Au support, also resulted in Au/f-SiO₂ with a much less defined structure. Apart from the small Au clusters below 5 nm, we can, incidentally, find here much larger Au conglomerates.

3.2. Glycerol oxidation in liquid aqueous phase

We assumed that treatment of the concentrated glycerol solutions under mild conditions would potentially be a major advantage for processing waste glycerol. Intuitively, the glycerol concentration that influences the viscosity of a system should strongly control the glycerol contact with the catalyst surface. In practice, the catalytic reactions of glycerol in water solutions have been performed previously in a relatively diluted solutions, e.g., in the liquid phase: 0.6 mol/L (mol of glycerol per liter of the reaction mixture, if recalculated using data from the literature; glycerol to H₂O₂ molar ratio amounted to 1:4) [18] or in the vapor phase: Ar/glycerol/H₂O = 5:1:21 [27] or N₂/H₂O/Gly = 46/48/6 [29].

In Table 2, we specified the performance of catalytic Au/SiO₂ systems in the oxidation of glycerol in the diluted liquid phase; 0.2 mol/L glycerol, whereas glycerol to H₂O₂ molar ratio amounted to 1:37. For the new catalysts, i.e., SiO₂-supported Au, both the conversion and selectivity of the process can reach as high as 100% (Table 2, entries 1 and 3), respectively, while in these conditions, the Au/C system provided much lower conversion (Table 2, entry 7). AA (Au/SiO₂) or glycolic acid (GA) and aldehyde (Au/C) were the main products observed for the reactions, respectively. The performance of the Au/C system, typically used for catalytic glycerol oxidation [3], compares well to published data for the 1% Au/C (0.6 mol/L glycerol to H₂O₂ molar ratio 1:4), which provides only slightly higher conversions of ca. 40% [18].

In Table 3, we reported the results of glycerol oxidation where we designed the dilutions amounting to 1.0 mol/L (mol of glycerol per liter of the reaction mixture), while the glycerol/H₂O₂ molar ratio took a value of 1:7. Thus, the dilutions were slightly lower than those usually used in the experiments reported in the literature (0.6 mol/L). For the new catalysts, i.e., SiO₂-supported Au, both the conversion and AA selectivity of the process were slightly lower than those obtained for more diluted solutions (Table 2), reaching ca. 90% (conversion) or more than 85% (AA selectivity), as indicated in Table 3, entries 1 and 3. Also, for the Au/C system (Table 3, entry 4), the conversion is similar to that specified in Table 2, entry 7, i.e., it is similar to that obtained for more diluted glycerol solutions. AA (Au/SiO₂) and glycolic aldehyde (GLAD) (Au/C) were the main products observed for the reactions, respectively.

To test glycerol reactivity in undiluted solutions, we mixed together glycerol and 30% aqueous H₂O₂. This provided a reaction system with 4.5 mol/L glycerol in a reaction mixture in which the glycerol/H₂O₂ molar ratio amounted to 1:1.5. Glycerol was reacted under low temperatures, i.e., below 80 °C. If tested, in undiluted solutions the performance of the 1.0% Au/C system appeared relatively low, not exceeding a conversion of 8%. Glycolic acid (GLA), also a typical product of glycerol oxidation in the presence of C-supported Au NPs, appeared to be the main product of the reaction (Table 4, entry 4). The performance of the SiO₂-supported Au catalysts in the undiluted liquid phase is detailed in Table 4. It is seen that the conversions reached a maximum value of ca. 40% for 0.1% Au/SiO₂ (Table 4, entry 1). The selectivity to AA could reach ca. 80% with a high AA yield for Au/f-SiO₂ (Table 4, entry 3); this appeared now to be the most selective SiO₂-based catalyst. The carbon C-supported system yielded other products under lower selectivities (Table 4, entry 4). In a high-viscosity liquid phase glycerol oxidation to AA, the performance of the 0.1% Au/SiO₂ system is given by an outstanding TON of 26932. A low Au fraction and a high glycerol concentration accompanied by a high conversion rate contribute to this result. This compares with a TON value of 497 for 1% Au/C catalyst, indicating much lower activity. Practically, AA could not be found in the reaction mixture in the 1% Au/C system. It is worth noticing that the f-SiO₂ (Orisil) support appeared to give the highest AA yield in comparison with other SiO₂ systems (Table 4, entries 1, 2, 3).

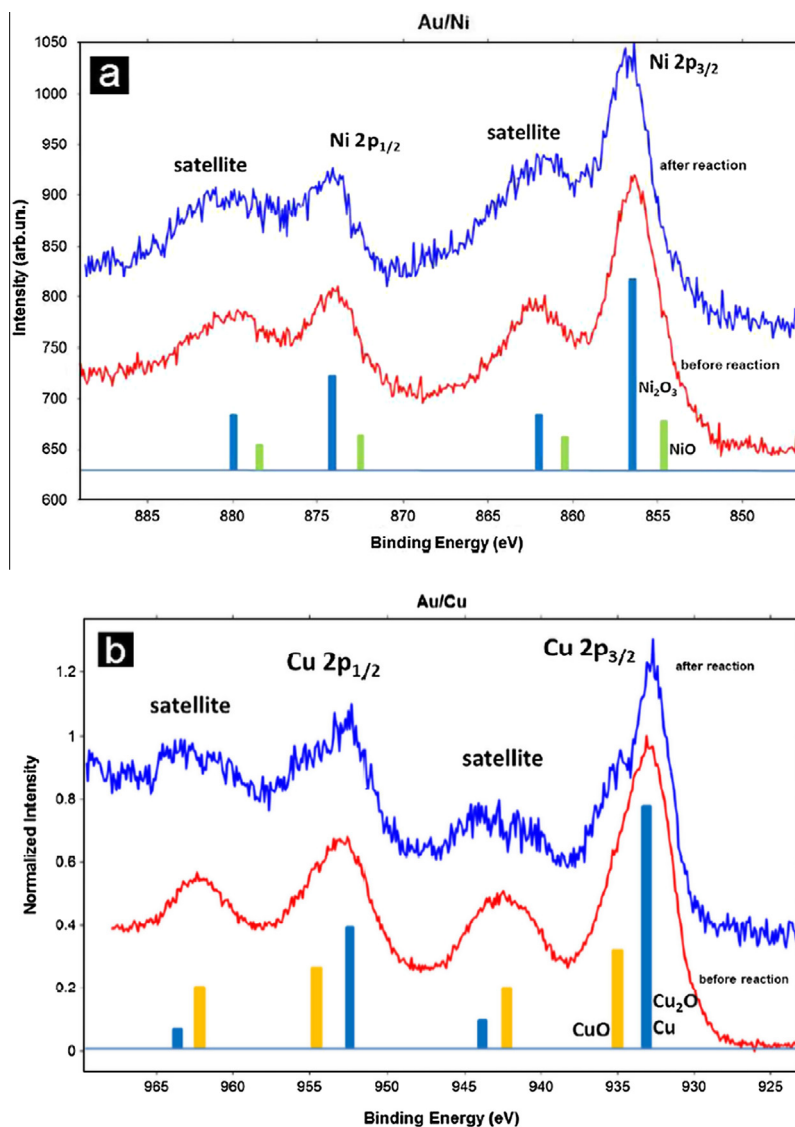


Fig. 2. XPS multipliers of Ni 2p (a) and Cu 2p (b) before and after reaction. The bars represent the contributions from the various oxidation states of Cu and Ni, derived from fitting the data obtained before reaction.

Table 2

Catalytic performance of SiO₂ and C supported Au NPs in diluted glycerol solutions at 80 °C.^a

Catalyst	TON ^b	TOF ^b (h ⁻¹)	Conv. (mol%)	Selectivity to products ^c (mol%)						Yield to acetic acid (%)	
				GLAD	GA	TA	AA	FA	OS		
1	0.1% Au/SiO ₂	2660	111	100.0	2.2	0	0	90.0	4.9	2.9	90.0
2	1.0% Au/SiO ₂	201	8	75.5	1.6	1.8	1.3	84.3	0	11.0	63.7
3	1.0% Au/f-SiO ₂ ^d	266	11	100	0	0	0	99.3	0	0.7	99.3
4	2.0% Au/SiO ₂	125	5	94.3	2.2	0.3	0.4	92.5	0	4.6	87.2
5	5.0% Au/SiO ₂	45	2	84.4	1.3	3.2	0	90.9	0	4.6	76.7
6	10.0% Au/SiO ₂	23	1	86.0	0	0.7	0	94.0	0	5.3	80.8
7	1.0% Au/C	93	4	35.1	66.7	25.9	0	0	0	7.4	0

^a 0.2 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:37), 20 mg of catalyst (0.2–20.0 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.

^b Turnover number (TON) or turnover frequency (TOF) based on the total gold content in the material.

^c GLAD – glycolaldehyde, GA – glycolic acid, TA – tartronic acid, AA – acetic acid, FA – formic acid, OS – others.

^d Fumed silica Orisil® 380

The influence of glycerol dilution in the reaction mixture on the reaction yield and selectivity is shown in Fig. 3. It is clear that the performance of the catalysts significantly decreases with an increase in glycerol concentration. This effect appeared, however, to be less pronounced for the 0.1% Au/SiO₂ system, where the largest conversions were observed independent of glycerol

concentration. As could be expected, this effect is also much less distinct for the SiO₂-supported Au than for the C-based catalyst (Table 2, entries 1 vs. 7 and Table 4, entries 1 vs. 4). This can be explained by the substantial difference in wettability of the catalyst supports, i.e., SiO₂ and C, if reacting with the relatively viscous aqueous glycerol solutions.

Table 3
Catalytic performance of SiO₂ and C supported Au NPs in diluted glycerol solutions at 80 °C.^a

Catalyst	TON ^b	TOF ^b (h ⁻¹)	Conv. (mol%)	Selectivity to products ^c (mol%)							Yield to acetic acid (%)
				GLA	GLAD	GA	TA	AA	FA	OS	
1 0.1% Au/SiO ₂	12,411	517	87.5	5.5	19.5	0.7	0	54.8	14.5	5.0	48.0
2 1.0% Au/SiO ₂	570	24	40.2	0	4.8	4.1	0	79.5	0	11.6	32.0
3 1.0% Au/f-SiO ₂ ^d	1335	56	94.1	0	0	0.3	0.5	90.6	0	8.6	85.3
4 1.0% Au/C	504	21	35.5	7.3	40.1	10.9	0	0	34.4	7.3	0

^a 1.0 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:7), 20 mg of catalyst (0.2–2 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.

^b Turnover number (TON) or turnover frequency (TOF) based on the total gold content in the material.

^c GLA – glyceric acid, GLAD – glycolaldehyde, GA – glycolic acid, TA – tartronic acid, AA – acetic acid, FA – formic acid, OS – others.

^d Fumed silica Orisil[®] 380

Table 4
Catalytic performance of SiO₂ supported Au NPs in undiluted glycerol solutions at 80 °C.^a

Catalyst	TON ^b	TOF ^b (h ⁻¹)	Conv. (mol%)	Selectivity to products ^c (mol%)							Yield to acetic acid (%)
				GLAD	HPA	GLA	GA	AA	FA	OS	
1 0.1% Au/SiO ₂	26,932	1122	40.2	14.2	0	1.5	0	48.6	20.9	14.8	19.5
2 1.0% Au/SiO ₂	1606	67	24.0	0	0	0	0	29.9	0	70.1	7.2
3 1.25% Au/f-SiO ₂	1875	78	35.0	8.4	3.7	1.9	0	80.3	1.9	3.8	28.1
4 1.0% Au/C	497	21	7.4	12.5	0	31.3	6.2	0	0	50.0	0
5 C	–	–	21.5	21.8	0	3.6	1.8	0	47.3	25.5	0
6 SiO ₂	–	–	17.0	29.3	0	4.9	0	0	48.8	17.0	0
7 f-SiO ₂	–	–	17.4	33.3	7.1	4.8	0	0	38.1	16.7	0
8 None ^a	–	–	18.7	30.4	15.2	4.4	0	0	39.1	10.9	0

^a 4.5 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:1.5), 20 mg carrier or catalyst (0.2–2.5 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.

^b Turnover number (TON) or turnover frequency (TOF) based on the total gold content in the material.

^c GLA – glyceric acid, GA – glycolic acid, GLAD – glycolaldehyde, HPA – hydroxypyruvic acid, AA – acetic acid, FA – formic acid, OS – others.

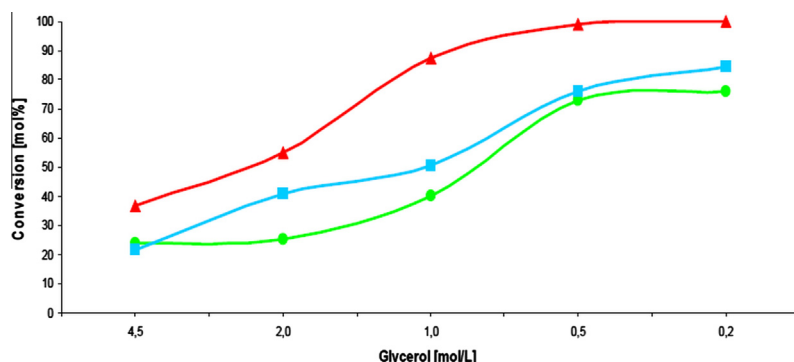


Fig. 3. Conversion of glycerol vs. glycerol concentration, 0.1% Au/SiO₂ (▲), 1.0% Au/SiO₂ (●) and 5.0% Au/SiO₂ (■). Reaction conditions: 20 mg of catalyst (0.2–10.0 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.

Additionally, we performed blind experiments without Au NPs to carefully test glycerol reactivity in the systems investigated (Table 4, entries 5–8). It is interesting that glycerol conversion can reach about 20% in such conditions, but the reaction products appeared to be completely different than those formed in the presence of Au NPs (Table 4, entries 1–4). Non-catalytic and quasi-homogeneous glycerol oxidation in aerobic conditions was investigated recently by Skrzynska et al. [17], who also investigated oxidation in non-catalytic glycerol solutions (but basic) at high temperatures and similarly noted different reaction paths for catalytic and non-catalytic processes. An interesting fact is that, in our systems of undiluted solutions, a conversion can be higher without Au (Table 4, entries 5–8) than for C-supported Au NPs (Table 4, entry 4). However, completely different products were formed in these processes, i.e., formic acid for Au free, vs. AA for SiO₂-supported Au (Table 4, entries 1–3), or C₃ oxygenates for C-supported Au (Table 4, entry 4).

In non-diluted glycerol solutions, the selectivity to AA can be increased under the addition of acetonitrile (Table 5). It is worth

mentioning that the addition of acetonitrile allowed us to decrease the reaction temperature to 60 °C vs. 80 °C in acetonitrile-free conditions; however, a nominal glycerol concentration after the addition of acetonitrile was lower 2.7 mol/L vs. ca. 4.5 mol/L in the acetonitrile-free conditions. Moreover, the addition of acetonitrile (Table 5, entries 2 (+) and 4 (–)) also increases the selectivity of the AA formation for the f-SiO₂-supported Au system.

Paradoxically, independent of glycerol dilution, higher conversion and AA selectivities were observed for 0.1% Au NPs (Table 2, entry 1 or Table 4, entry 1) and not for the catalyst containing higher Au contents 1–10% (Table 2, entries 2 and 4–6 or Table 4, entries 1 and 3). This seems to prove a heterogeneous character of the process and the importance of the specific highly porous structure of the 0.1% Au/SiO₂ system, where Au is placed in pores. This is discussed in Section 3.1.

It has been recently reported that Au/Cu nanoparticles can form an interesting catalyst for the oxidation of various alcohols [23]. Thus, we prepared the related nano-Au/Cu and nano-Au/Ni catalysts. The catalytic performance of these novel Cu- and

Table 5Catalytic performance of SiO₂ supported Au NPs in undiluted glycerol solutions at 60 °C with (+) and without (–) acetonitrile.

Catalyst	CH ₃ CN	Conv. (mol%)	Selectivity to products ^c (mol%)								Yield to acetic acid (%)
			GLA	GA	GLAD	HPA	AA	FA	OS		
1	1.0% Au/SiO ₂	+ ^a	40.2	0	0	0	0	99.5	0	0.5	40.0
2	1.25% Au/f-SiO ₂	+ ^a	23.6	0	1.6	0	0	88.2	4.8	5.4	20.9
3	1.0% Au/SiO ₂	– ^b	14.9	0	2.9	0	0	91.4	0	5.7	13.6
4	1.25% Au/f-SiO ₂	– ^b	33.7	7.9	0	21.6	14.8	0.7	41.3	13.7	0.3

^a 2.7 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂/acetonitrile molar ratio 1:1.5:2.8), 20 mg catalyst (2.0–2.5 μmol Au), 60 °C, 24 h, 770 rpm.^b Glycerol: 4.5 mol/L (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:1.5).^c GLA – glyceric acid, GA – glycolic acid, GLAD – glycolaldehyde, HPA – hydroxypyruvic acid, AA – acetic acid, FA – formic acid, OS – others.**Table 6**Catalytic performance of bimetallic Cu or Ni supported Au NPs.^a

Catalyst	Conv. (mol%)	TON ^b	TOF ^b (h ⁻¹)	Selectivity to products ^c (mol%)								Yield to acetic acid (%)
				HPA	GLA	GLAD	GA	AA	FA	OS		
1	1.0% Au/Cu	41.2	2762	115	5.0	0	0	3.6	85.7	1.4	4.3	35.3
2	1.0% Au/Ni	39.6	2657	111	0	7.6	0	0	80.2	9.1	3.1	31.8
3	Cu	40.5	–	–	0	27.9	16.2	2.2	3.4	19.1	31.2	1.4
4	Ni	35.7	–	–	28.8	13.5	0	0	3.6	18.0	36.1	1.3

^a 4.5 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:1.5), 20 mg carrier or catalyst (0.2–2.5 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.^b Turnover number based on the total gold content in the material – Turnover frequency based on the total gold content in the material.^c GLA – glyceric acid, GA – glycolic acid, GLAD – glycolaldehyde, HPA – hydroxypyruvic acid, AA – acetic acid, FA – formic acid, OS – others.**Table 7**Catalytic performance of 0.1% Au/SiO₂ at room temperature,^a if enhanced by surfactant addition.

Surfactant	Conv. (mol%)	TON ^b	TOF ^b (h ⁻¹)	Selectivity to products ^c (mol%)		Yield to acetic acid (%)	
				AA	OS		
1	Sulforokanol	8.8	5876.1	244.8	68.8	31.2	6.0
2	Triton X-100	7.9	5312.6	221.4	88.4	11.6	7.0
3	PEG 400	9.4	6278.5	261.6	80.6	19.4	7.6
4	None	4.7	3192.9	133.0	30.2	69.8	1.4

^a 4.5 mol/L of glycerol in the reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:1.5) surfactant (0.05 wt.%), 25 °C, 24 h, 770 rpm.^b Turnover number (TON) or turnover frequency (TOF) based on the total gold content in the material.^c AA – acetic acid, OS – others.

Ni-supported Au catalysts in glycerol oxidation in non-diluted solutions is given in Table 6. Basically, the results are slightly better than those obtained for the similar Au/SiO₂ system (Table 4, entry 2). Maximal TON for the bimetallic Au/Cu system amounted to 2762, while high selectivity toward a formation of the C₂ products was observed. In particular, AA was the main product, while a formation of glyceric acid (GLA) was not observed. Similar to the SiO₂ support, we performed a blind test performing oxidation on Cu or Ni (Table 6, entries 3 or 4). This provided similar conversions to the Au-catalyzed reaction (Table 6, entries 1 or 2) but with much lower selectivities. Moreover, other products were yielded then those obtained in the catalytic process.

Although Au supported on Cu or Ni gave repeatable oxidation results, these catalysts appeared to be consumed during the reaction. After about three hours, we observed that the reaction mixture color changed to green for nickel or blue for copper, which suggested oxidation of Cu or Ni supports accompanied by their dissolution. In order to check the amount of released metal, we determined the concentrations of Cu and Ni in the reaction mixture shown in Fig. 2 and Table S2 (Supplementary material). Thus, a process of metal digestion accompanied oxidation to carboxylic acids, which in the presence of H₂O₂, possibly through peroxyacids, can oxidize the supporting metals and digest them into the solution. A similar effect was described earlier [33]. An analysis of the Cu redox behavior indicates that this can be a complex process that includes Cu oxidation and comproportionation [31,32].

In the Au/Ni bimetallic catalyst, a structure of the Ni 2p XPS multiplet indicates Ni₂O₃ as the main component with a small amount of NiO (Fig. 2a). The reaction did not change this. The situation is similar for the Cu support where two oxidation states can be detected: a relatively weak contribution from CuO represented within the Cu 2p_{3/2} component by the line with binding energy of about 935 eV, and the characteristic broad satellite structure situated in the region 940–945 eV (Fig. 2b). Their counterparts are visible within the Cu 2p_{1/2} line. The dominant contribution comes from either Cu₂O or Cu. The positions of the lines for metallic Cu and oxide I are roughly the same [34], and we cannot distinguish between these two oxidation states. The reaction led to a slight change in the ratio between two oxidation states as it partly reduced CuO. Its contribution, as derived from fitting, decreased from about 46% to 37%.

Thus far, the results of the exhaustive oxidation of glycerol indicated that catalyst availability is of major importance for the observed performance of the system. Below, we report the results of the experiments in which we tested possible applications of the surfactants to improve this feature (Table 7). We observed that a conversion and the yield of AA can be almost doubled at room temperature when Sulforokanol, PEG 400, or Triton X-100 were used as surfactants.

In a series of additional experiments, we tested the catalytic stability of the SiO₂-supported systems during glycerol oxidation in the liquid phase. The catalyst separation was facilitated via

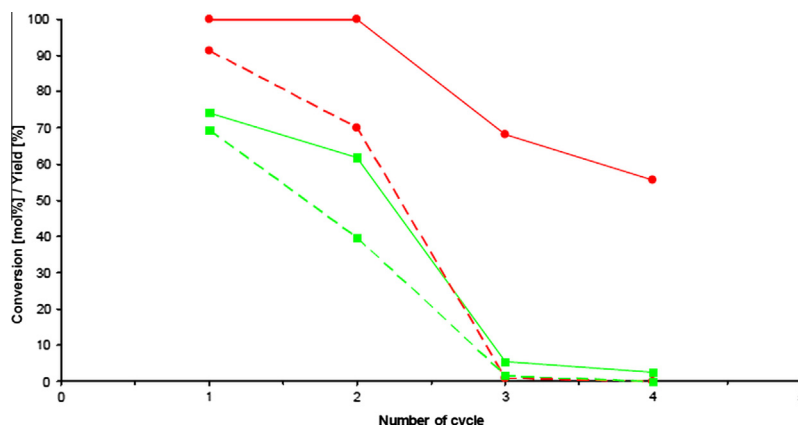


Fig. 4. Catalyst recycling: the change of glycerol conversion (solid lines) and yield to acetic acid (dotted lines) for 0.1% Au/SiO₂ (●) and 1.0% Au/SiO₂ (■) with recycle number. Reaction conditions: glycerol concentration 0.2 mol/L of glycerol concentration in reaction mixture (glycerol/H₂O₂ molar ratio 1:37), 20 mg of catalyst (0.2–2.0 μmol Au), 80 °C, 24 h, 770 rpm.

centrifuge assistance. A facile recycling method involved catalyst filtration, washing, and drying. The results of these experiments are detailed in Fig. 4. Catalyst reusability dependent on the individual Au/SiO₂ system appeared to be the best for the 0.1% Au/SiO₂ system. In this case, the initial 100% conversion was observed in 2 cycles and decreases to ca. 60% after 4 cycles. However, the AA yield decreased already in the second cycle to ca. 70%, while the Au content after 4 cycles decreased to 25%–10% (EDXRF) of the initial Au content in the catalyst.

4. Conclusions

We assumed that a high catalyst reactivity accompanied by the support wettability and availability should be of major importance in viscous glycerol solutions. Thus, we investigated as a potential catalyst for glycerol processing SiO₂-supported Au NPs that should be compatible with the polar reactant, oxidant, and solvent, i.e., glycerol, H₂O₂, and H₂O, respectively. Such a catalyst has not been tested previously in glycerol processing. In fact, tested Au/SiO₂ systems appeared more reactive than Au/C systems. Since Au/Cu nanoparticles have been recently reported as an interesting catalyst for the oxidation of various alcohols, we prepared bimetallic catalysts here. We performed a broad series of experiments in order to compare Au/SiO₂, Au/Cu, and Au/Ni systems, some of which were prepared by the innovative nano-Au transfer method. Bimetallic Au/Cu and Au/Ni catalysts appeared relatively efficient; however, they were destroyed during the reaction by the Cu or Ni leaching effect.

We observed that, within the complex network of possible reactions, a process of deep glycerol oxidation proceeded on Au/SiO₂ catalysts preferentially to acetic acid. The selectivity of glycerol oxidation to C₃ products was investigated thoroughly. It is not a coincidence, because only C₃ oxygenates can form the single carbonous products of glycerol processing, while any oxidation to C₂ must also yield the C₁ oxygenate (C₃ → C₂ + C₁). This means that, although the process can be fully selective, we obtain at least two products.

Thus, the reactivity to C₃ products has been well described, in contrast to the C₁ and C₂ products. Herein, we described the systems providing high selectivity to acetic acid, the C₂ glycerol oxygenate. High conversions (100%) and acetic acid yields (90–99%) were observed for the best catalysts in the diluted aqueous glycerol solutions. Although in a relatively viscous liquid phase these values decreased to ca. 40% and 20%, the addition of acetonitrile could improve the acetic acid yield to ca. 40%, while surfactants were

found to be capable of a many-fold enhancement of the catalyst activity. However, this was relatively low at the room temperature highly viscous liquid phase.

In summary, SiO₂-supported Au NPs can form an interesting catalytic system for deep selective glycerol oxidation to acetic acid in undiluted viscous liquid solutions. This seems especially interesting for the processing of glycerol wastes.

Acknowledgments

The research was co-financed by the National Research and Development Center (NCBiR) under Grant ORGANOMET no: PBS2/A5/40/2014 Maciej Kapkowski and Mateusz Korzec appreciates the support of the Doktoris fellowships.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcat.2014.08.003>.

References

- [1] C.J. Li, B.M. Trost, *PNAS* 105 (2008) 13197.
- [2] N. Dimitratos, J.A. Lopez-Sanchez, G.J. Hutchings, *Top. Catal.* 52 (2009) 258.
- [3] M. Besson, P. Gallezot, C. Pinel, *Chem. Rev.* 114 (2014) 1827.
- [4] C.H. Zhou, H. Zhao, D.S. Tong, L.M. Wu, W.H. Yu, *Catal. Rev. – Sci. Eng.* 55 (2013) 369.
- [5] S. Philippe, P. Karine (Eds.), *Nanomaterials in Catalysis Introduction*, in: S. Philippe, P. Karine (Eds.), *Concepts in Nanocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013, pp. 1–5.
- [6] Y. Zhang, X. Cui, F. Shi, Y. Deng, *Chem. Rev.* 112 (2012) 2467.
- [7] C.D. Pina, E. Falletta, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 350.
- [8] M.D. Hughes, Y.J. Xu, P. Jenkins, P. McMorn, P. Landon, D.I. Enache, F. Carley, G.A. Attard, G.J. Hutchings, F. King, E.H. Stitt, P. Johnston, K. Griffin, C.J. Kiely, *Nature* 437 (2005) 1132.
- [9] A.S.K. Hashmi, G.J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 7896.
- [10] P. Bujak, P. Bartczak, J. Polanski, *J. Catal.* 295 (2012) 15–21.
- [11] S. Carrettin, P. McMorn, P. Johnston, K. Griffin, G.J. Hutchings, *Chem. Commun.* 7 (2002) 696.
- [12] S. Carrettin, P. McMorn, P. Johnston, K. Griffin, C.J. Kiely, G.J. Hutchings, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 5 (2003) 1329.
- [13] R. Schoevaart, T. Kieboom, *Top. Catal.* 27 (2004) 1.
- [14] J. Ma, W. Yu, M. Wang, X. Jia, F. Lu, J. Xu, *Chin. J. Catal.* 34 (2013) 492–507.
- [15] S. Gil, M. Marchena, C.M. Fernández, L. Sánchez-Silva, A. Romero, J. Luís Valverde, *Appl. Catal. A* 450 (2013) 189.
- [16] B. Katryniok, H. Kimura, E. Skrzyńska, J.S. Girardon, P. Fongarland, M. Capron, R. Ducoulombier, N. Mimura, S. Paul, F. Dumeignil, *Green Chem.* 13 (2011) 1960.
- [17] E. Skrzyńska, J. Ftouni, J.S. Girardon, M. Capron, L. Jalowiecki-Duhamel, J.F. Paul, F. Dumeignil, *ChemSusChem* 5 (2012) 2065–2078.
- [18] M. Sankar, N. Dimitratos, D.W. Knight, A.F. Carley, R. Tiruvalam, C.J. Kiely, D. Thomas, G.J. Hutchings, *ChemSusChem* 2 (2009) 1145.
- [19] A. Villa, G.M. Veith, L. Prati, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 4499.

- [20] S. Gil, L. Muñoz, L. Sánchez-Silva, A. Romero, J.L. Valverde, *Chem. Eng. J.* 172 (2011) 418–429.
- [21] A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Lindner, *Green Chem.* 10 (2008) 13.
- [22] M. Korzec, P. Bartczak, A. Niemczyk, J. Szade, M. Kapkowski, P. Zenderowska, K. Balin, J. Lełątko, J. Polanski, *J. Catal.* 313 (2014) 1.
- [23] Y. Sugano, Y. Shiraishi, D. Tsukamoto, S. Ichikawa, S. Tanaka, T. Hirai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 5295.
- [24] K.S. Rao, *J. Colloid Interface Sci.* 289 (2005) 125.
- [25] H. Okudera, A. Hozumi, *Thin Solid Films* 434 (2003) 62.
- [26] M. Pagliaro, M. Rossi, *The Future of Glycerol*, second ed., RSC Publishing Cambridge, 2010.
- [27] M. Massa, A. Andersson, E. Finocchio, G. Busca, *J. Catal.* 307 (2013) 170.
- [28] B. Katryniok, S. Paul, F. Dumeignil, *ACS Catal.* 3 (2013) 1819.
- [29] J. Deleplanque, J.L. Dubois, J.F. Devaux, W. Ueda, *Catal. Today* 157 (2010) 351.
- [30] H. Skaff, T. Emrick, in: V. Rotello (Ed.), *Nanoparticles: Building Blocks for Nanotechnology*, Springer Science and Business Media Inc., New York, 2004, p. 32.
- [31] N.H. Nguyen, V. Percec, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 49 (2011) 4241.
- [32] K.L. Chavez, D.W. Hess, *J. Electrochem. Soc.* 148 (2001) 640.
- [33] S. Sahu, N.C. Kauri, M. Kundu, *Braz. J. Chem. Eng.* 28 (2011) 251.
- [34] M.C. Biesinger, L.W.M. Lau, A.R. Gerson, R.St.C. Smart, *Appl. Surf. Sci.* 257 (2010) 887.

RESEARCH ARTICLE

Synthesis of New Styrylquinoline Cellular Dyes, Fluorescent Properties, Cellular Localization and Cytotoxic Behavior

Marzena Rams-Baron^{1,2}, Mateusz Dulski^{2,4}, Anna Mrozek-Wilczkiewicz^{1,2}, Mateusz Korzec³, Wioleta Cieslik³, Ewelina Spaczyńska³, Piotr Bartczak³, Alicja Ratuszna^{1,2}, Jaroslaw Polanski³, Robert Musiol^{3*}

1 A. Chelkowski Institute of Physics, University of Silesia, Uniwersytecka 4, Katowice, 40–007, Poland, **2** Silesian Center for Education and Interdisciplinary Research, 75 Pulku Piechoty 1A, Chorzow, 41–500, Poland, **3** Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 9, Katowice, 40–006, Poland, **4** Institute of Material Sciences, University of Silesia, 75 Pulku Piechoty 1A, Chorzow, 41–500, Poland

☞ These authors contributed equally to this work.

* robert.musiol@us.edu.pl



OPEN ACCESS

Citation: Rams-Baron M, Dulski M, Mrozek-Wilczkiewicz A, Korzec M, Cieslik W, Spaczyńska E, et al. (2015) Synthesis of New Styrylquinoline Cellular Dyes, Fluorescent Properties, Cellular Localization and Cytotoxic Behavior. PLoS ONE 10(6): e0131210. doi:10.1371/journal.pone.0131210

Editor: A Ganesan, University of East Anglia, UNITED KINGDOM

Received: February 7, 2015

Accepted: May 29, 2015

Published: June 26, 2015

Copyright: © 2015 Rams-Baron et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This study was supported by NCN—National center for science grants 2014/13/D/NZ7/00322 (AMW), 2012/07/N/NZ7/02110 (WC), 2013/09/B/NZ700423 (RM) and DEC-2012/07/N/ST5/02221 (MD); National Research and Development Center (NCBiR) Grant ORGANOMET no: PBS2/A5/40/2014. This research was supported in part by PL-Grid Infrastructure.

Abstract

New styrylquinoline derivatives with their photophysical constants are described. The synthesis was achieved *via* Sonogashira coupling using the newly developed heterogeneous nano-Pd/Cu catalyst system, which provides an efficient synthesis of high purity products. The compounds were tested in preliminary fluorescent microscopy studies in order to identify their preferable cellular localization, which appeared to be in the lipid cellular organelles. The spectroscopic properties of the compounds were measured and theoretical TD-DFT calculations were performed. A biological analysis of the quinolines that were tested consisted of cytotoxicity assays against normal human fibroblasts and colon adenocarcinoma cells. All of the compounds that were studied appeared to be safe and indifferent to cells in a high concentration range. The presented results suggest that the quinoline compounds that were investigated in this study may be valuable structures for development as fluorescent dyes that could have biological applications.

Introduction

Quinoline-based compounds are of special interest to organic and medical chemists due to their variety of applications, which are not limited only to pharmaceutical uses. Such compounds, which have extended delocalized π -electron systems, may exhibit exciting optical properties that may offer opportunities for potential applications such as optical materials or luminescent probes. Styrylquinolines are an excellent example of such applicable and biologically relevant materials. They are known antiviral agents that are styrylquinoline inhibitors of HIV integrase [1], antifungal [2] and anticancer agents [3]. Particular attention has been paid to this class of compounds because of their electroluminescence and photochromic properties, which could permit their potential utility in optical devices or as biosensors [4,5]. Many reports

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

have pointed out the feasible use of molecules such as fluorophores that could be suitable for staining intracellular components such as nucleic acids or proteins [6,7]. Recently, fluorescent styrylquinoline was reported as an application as an amyloid imaging sensor, which could be useful in diagnosing Alzheimer's disease [8].

In our group, quinoline derivatives are being broadly investigated for their chemistry [9,10] and possible applications [11–13]. These researches have resulted in some highly active anti-cancer [14,15] and antifungal [16] agents. In the present study, we describe the structural, electronic and optical properties of novel styrylquinolines and their simple analogs. The concept of the design of quinoline dyes is depicted in Fig 1. It combines the alkyne analogs of 1a-b and styrylquinolines with an elongated lipophilic chain 3a-d.

Such structural features are necessary for good fluorescent properties. On the other hand, the compounds do not have the functional groups that are required for their biological activity, e.g., the hydroxyl group at the C-8 position in a quinoline ring. This may suggest their low cytotoxicity and relative indifference to biological systems. With this in mind, we applied steady state UV-VIS absorption and emission spectroscopy in order to characterize their photophysical behavior. We applied *ab initio* molecular computing using the density functional theory (DFT) and time-dependent DFT (TD-DFT) calculations to gain insight into the electronic structure of the molecules that were being considered and in order to fully understand the experimental data. The impact of the structural features on the emission efficiency of styrylquinoline dyes is particularly important in terms of the development of novel fluorophores that might be suitable for various labeling applications.

Materials and Methods

A. General experimental method

All of the reagents were purchased from Aldrich. A Kieselgel 60, 0.040–0.063 mm (Merck, Darmstadt, Germany) was used for column chromatography. The TLC experiments were performed on alumina-backed silica gel 40 F254 plates (Merck, Darmstadt, Germany). The plates were illuminated under UV (254 nm). The melting points were determined on an Optimelt MPA-100 apparatus (SRS, Stanford CA). The purity of the final compounds was checked using HPLC. Detection wavelengths of 210 and 250 nm were chosen for detection. The purity of individual compounds was determined from the area peaks in the chromatogram of the sample solution in order to ensure >95% purity. UV spectra (λ , nm) were determined on a Waters 2996 Photodiode Array Detector (Waters Corp., Milford, MA, U.S.A.) in a methanolic solution (ca. 6×10^{-4} mol) and $\log \epsilon$ was calculated for the absolute maximum λ_{\max} of individual target compounds. All NMR spectra were recorded on a Bruker AM-series, Bruker BioSpin Corp., Germany. The working frequency is given for each compound. Chemical shifts are reported in ppm (δ) against the internal standard, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$. Easily exchangeable signals were omitted when diffuse. Signals are designated as follows: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; t, triplet; m, multiplet; bs, broad singlet.

Compounds 1a, 1b, and 3a were synthesized according to the literature [17].

Preparation of nanosized palladium particles on the copper (5% Pd/Cu). A solution of methanol (1050 mL) and aqueous ammonia (25 wt. %, 370 mL) was stirred for 15 min, followed by the addition of tetraethyl orthosilicate (75.09 mL). The reaction mixture was vigorously stirred for 2 h at room temperature to produce the colloidal silica suspension. The resultant colloidal silica suspension was centrifuged. Deionized water (100 mL) was added to the colloidal silica and the mixture was placed in an ultrasound bath and sonicated for 20 min. Then, an aqueous saturated solution containing 1.72g PdCl_2 was added dropwise into the suspension of colloidal silica and mixed in an ultrasound bath for 20 min. The mixture was dried

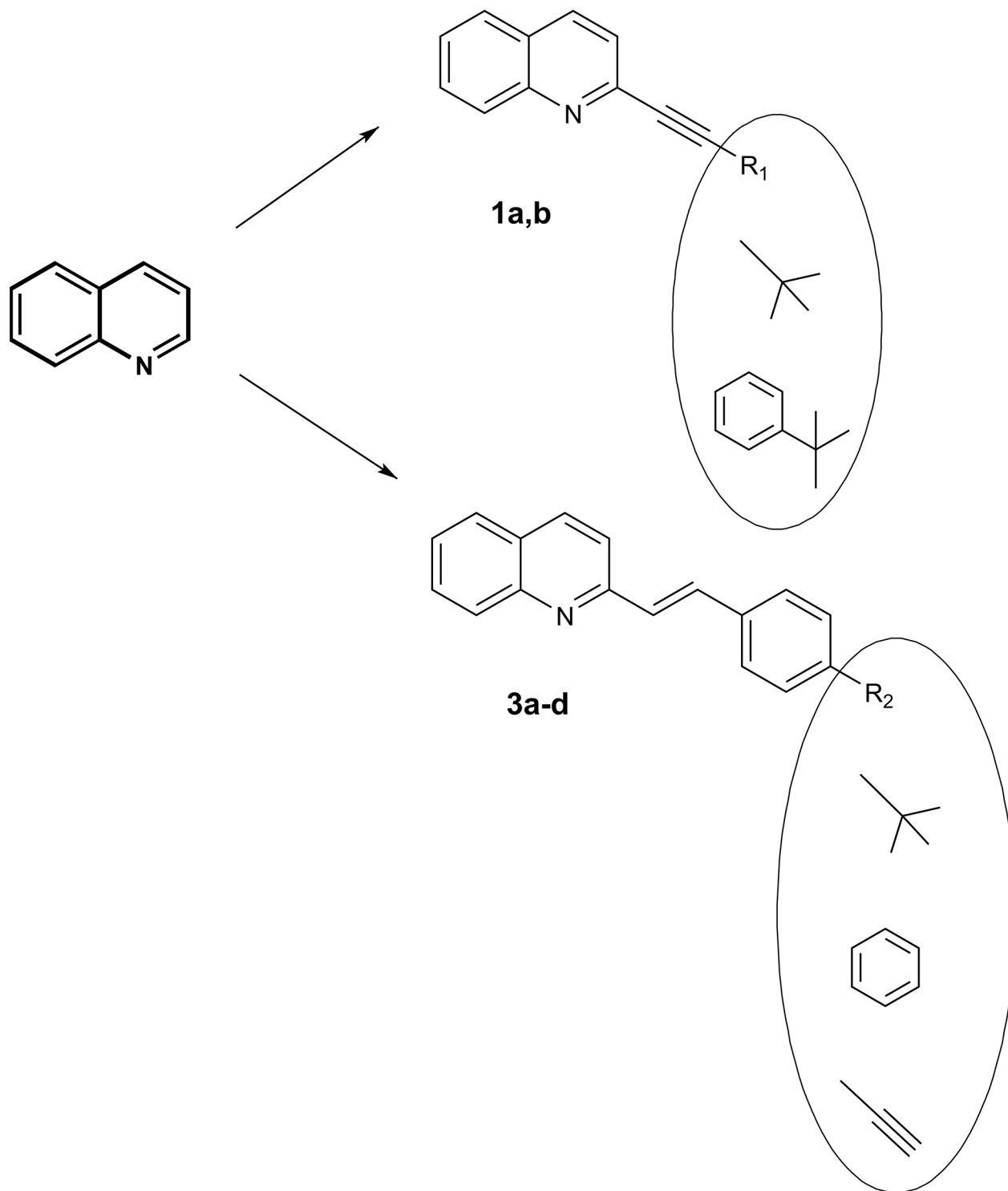


Fig 1. Structures of the quinoline derivatives.

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g001

at 60–90°C for 12 h, ground and sieved. Finally, the reduction was conducted in an oven under hydrogen at 500°C for 1 h to produce nanosized metallic particles that were dispersed on the SiO₂ intermediate carrier. Nanosized palladium particles were dispersed on the SiO₂ (0.55 g)

and Cu (0.5 g) was added to the deionized water (100 mL) and stirred for 10 min. Then, a freshly prepared sodium hydroxide solution (80 mL 40% w/w) was added and the suspension was stirred for 1 h. Next, the suspension was cooled to room temperature and allowed to form sediment. After decantation, the sediment was washed to neutral pH with deionized water. The resulting preparation of the catalyst was dried to a constant mass at room temperature [18].

General method synthesis of substrates **2b** and **2c** In a tightly sealed tube (septa system), aryl halides (5.5 mmol) and 5% nanocatalyst Pd/Cu, PPh₃ (17 mg) were suspended in dry triethylamine (10 mL). The mixture was placed in an ultrasound bath and sonicated for 5 min. Then, the acetylene compound (5.6 mmol) was added and the mixture was stirred for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and the catalyst was centrifuged, filtered and washed with ethyl acetate (3 x 10 mL). The filtrate was washed three times with deionized water (3 x 15 mL) and then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the product.

Synthesis of 4-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzaldehyde (2b): The product was obtained in a quantitative yield, melting point 62–63°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.02 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.55 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 192.34, 136.20, 132.74, 130.04, 127.83, 104.57, 99.21, 0.18.

Synthesis of 4-(phenylethynyl)benzaldehyde(2c): The product was obtained in a quantitative yield, melting point 95–98°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.40 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.10 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.41, 135.44, 132.12, 131.81, 129.59, 128.98, 128.49, 122.52, 93.47, 88.53.

1. Compound 3b. 0.4 mL quinaldine (3 mmol) was dissolved in 10 mL of acetic anhydride with 3 mmol of aldehyde **2b**. The resulting mixture was stirred under argon at 130°C for 20 h. After evaporation to dryness, the product was purified by a short SiO₂ column (eluent–ethyl acetate/hexane). The solution was then cooled and concentrated under reduced pressure. Next, the mixture was washed with diethyl ether. The product was obtained as a yellow solid with yields of 55%, melting point 191°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55–7.50 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 0.30 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.80, 148.17, 137.34, 137.00, 33.53, 132.64, 130.56, 130.32, 129.22, 128.26, 128.06, 127.89, 127.60, 126.78, 122.59, 120.60, 105.69, 96.08, 0.28, MS (EI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₁NSi 328.16; Found 328.35.

2. Compound 3c. K₂CO₃ was added to **3b** dissolved in MeOH and the resulting mixture was stirred for 2 h at 30°C. The mixture was concentrated and added to water/diethyl ether and further extracted with diethyl ether. The organic layers were washed with water and brine and dried over MgSO₄. After the evaporation of the solvent, a yellow solid was obtained with a yield of 90%, melting point 154°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76–7.71 (m, 1H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56–7.51 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.58, 148.26, 137.00, 136.48, 133.47, 132.56, 130.04, 129.86, 129.25, 127.49, 127.44, 127.11, 126.36, 122.13, 119.43, 83.60, 78.39, MS (EI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₃N 256.12; Found 256.28. Anal. Calcd for C₁₉H₁₃N: C, 89.38; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 89.64; H, 5.47; N, 5.32.

3. Compound 3d. 0.4 mL quinaldine (3 mmol) was dissolved in 10 mL of acetic anhydride with 3 mmol of aldehyde **2c**. The resulting mixture was stirred under argon at 130°C for 20 h. After evaporation to dryness, the product was purified by a short SiO₂ column (eluent–dichloromethane). The solution was concentrated under reduced pressure. Next the mixture was washed with diethyl ether. The product was obtained as a pale yellow solid with yields 50%, melting point 201–203°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d,

$J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 13.7, 8.4$ Hz, 4H), 7.61–7.56 (m, 4H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.41–7.35 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.70, 148.29, 136.44, 133.65, 132.03, 131.65, 129.83, 129.74, 129.26, 128.39, 127.53, 127.43, 127.20, 126.31, 123.39, 123.23, 119.42, 90.84, 89.46, MS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}$ 332.14; Found 332.33. Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}$: C, 90.60; H, 5.17; N, 4.23. Found: C, 90.35; H, 5.11; N, 4.40.

B. Cell culture

Human colon adenocarcinoma cells (HCT116) and normal human fibroblast (GM 07492) cells were obtained from the American Type Culture Collection. Cells were grown as monolayer cultures in 75 cm^3 flasks (Nunc) in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). The medium was supplemented with 12% heat inactivated fetal bovine serum (PAA) and for GM 07492 with 15% fetal bovine serum (Gibco) and 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of gentamycin (Gibco). The cell lines were maintained at 37°C in a 5% CO_2 incubator and passaged every 3–4 days as required.

C. Cytotoxicity assay

Exponentially growing cells were harvested through the trypsinization of sub-confluent cultures. Cells were seeded into 96-well cell culture microtiter plates (Nunc) at concentrations of 5.0×10^3 cells per well and cultured for 24 h. After this time, the growth medium was exchanged for a medium containing the compounds in concentrations ranging from 0.5 μM –25 μM . Stock solutions of the compounds being investigated were prepared in sterile DMSO. The final concentration of DMSO in the medium did not exceed 0.2%. After a 72 h incubation with the compounds being investigated under standard cell culture conditions, the medium was replaced with 100 μL of DMEM without phenol red. The metabolic activity of viable cells was determined by adding 20 μL of CellTiter 96[®] AQueousOne Solutions–MTS (Promega) to each well followed by a 1 h incubation. The MTS assay is a colorimetric method for determining the number of viable cells. A standard solution containing 100 μL of DMEM without phenol red and 20 μL of MTS solution was used to determine "blank" absorbance. The absorbance was measured at 490 nm using a Synergy[™]4 microplate reader (BioTek). The inhibitory concentration (IC_{50}) was defined as the compound concentration that was necessary to reduce the proliferation of cells to 50% of the untreated control cells and expressed as means \pm standard deviation (SD) in GraphPad Prism 5 software. Each individual compound was tested in triplicate in a single experiment with each experiment being repeated 3–5 times.

D. The cellular staining

To visualize the accumulation of the compounds within the cells, 10×10^3 HCT116 cells in a 300 μL growth medium were plated into an 8-well LabTek chambered cover glass (Nunc) and incubated under standard conditions at 37°C in a humidified atmosphere at 5% CO_2 for 24h. After this, the cells were treated with the compounds being tested (**3a**, **3c** and **3d**) at a concentration of 25 μM and incubated for a further 2h. After incubation the cells were washed three times with PBS and then 300 μL of PBS was added. Observation of the cells was carried out using an inverted fluorescence microscope (IX81, Olympus) immediately after staining.

E. Spectroscopic studies

The absorption and fluorescence spectra were measured at room temperature in a 10 mm quartz cell with a U-2900 spectrophotometer (Hitachi) and an F-7000 spectrofluorimeter (Hitachi), respectively. The styrylquinoline stock solutions (10mM) that had been prepared in

DMSO were further diluted with appropriate spectroscopic grade solvents to working concentrations starting from 0.1 mM (1% DMSO). The fluorescence quantum yields were measured using the comparative method with anthracene in cyclohexane as a reference ($\phi_{ref} = 0.34$) [19]. We prepared standard and test solutions of decreasing concentrations in order to provide absorbance in the range of 0.1 to 0.02 at the excitation wavelength. The fluorescence spectra of all of the solutions were measured at room temperature in a 10 mm cell using an F-7000 spectrofluorimeter (Hitachi). The fluorescence quantum yields of the dyes that were tested were calculated as follows: $\phi_{dye} = \phi_{ref} \cdot (\alpha_{dye}/\alpha_{ref}) \cdot (\eta_{dye}^2/\eta_{ref}^2)$, where subscripts *dye* and *ref* indicate test and standard samples, respectively, ϕ is the fluorescence quantum yield, α is the gradient obtained from the plot integrated fluorescence intensity versus absorbance and η is the refractive index of solvents that were applied.

F. Calculations

DFT and TD-DFT calculations for styrylquinoline derivatives were performed using the Gaussian 09 software package [20] with the B3LYP exchange-correlation functional [21] and 6-31+G(d,p) basis set. The effects of the solvent were evaluated using the PCM model [22–24] in which a cavity is created *via* a series of overlapping spheres [25] with standard dielectric constants (ϵ) of 46.826 for DMSO. Electronic absorption transition energies for 32 spin-allowed singlet-singlet ($S_0 \rightarrow S_n$) and fluorescence emission spectra made of the 8 spin-allowed $S_n \rightarrow S_0$ transitions were considered using the external iteration (EI) approach [26–29]. The molecular electron densities for each derivative were determined from the wave functions using the CUBE option implemented in Gaussian 09 and visualized using GaussView 5.0. The molecular energy levels were analyzed using Chemission software.

Results and Discussion

A. Synthesis and characterization

Our synthetic approach is depicted in Fig 2. The compounds that were investigated were prepared using the Sonogashira reaction in homogeneous or heterogeneous conditions.

Compounds **3a**, **3b**, **3d** were obtained according to the standard method [9, 10, 30] from quinaldine and aldehydes **2a-c** in acetic anhydride, while aldehydes **2b-c** were obtained in the Sonogashira coupling in heterogeneous conditions on a nano-Pd catalyst. For the preparation of the bimetallic catalyst 5% Pd/Cu, we modified a previously described method [18]. The overall activity of the nano-particle catalysts depends mainly on the effectiveness of the distribution of the metallic grains in the matrix [31]. The bimetallic nano-Pd/Cu was obtained by digesting the carrier in nano-Pd/silica and transferring the nanoparticles on to the electrolytic copper. We found that digestion of the material dispersed in an excess of the NaOH resulted in a shortened time of the procedure and reduced the temperature. Such prepared nanoparticles of the catalyst retain their high activity [18]. This catalytic system provided us with quantitative conversions. Compound **3c** was obtained through the hydrolysis of **3b** immediately after its synthesis as is shown in Fig 3. All of the compounds that were obtained were characterized using NMR and mass spectroscopy.

B. Biological activity

The antiproliferative activity of the compounds that were synthesized was assessed using the MTS assay. The results from the cytotoxicity assay are shown in Table 1. In general, the compounds that were tested appeared to be inactive against the HCT116 cell lines.

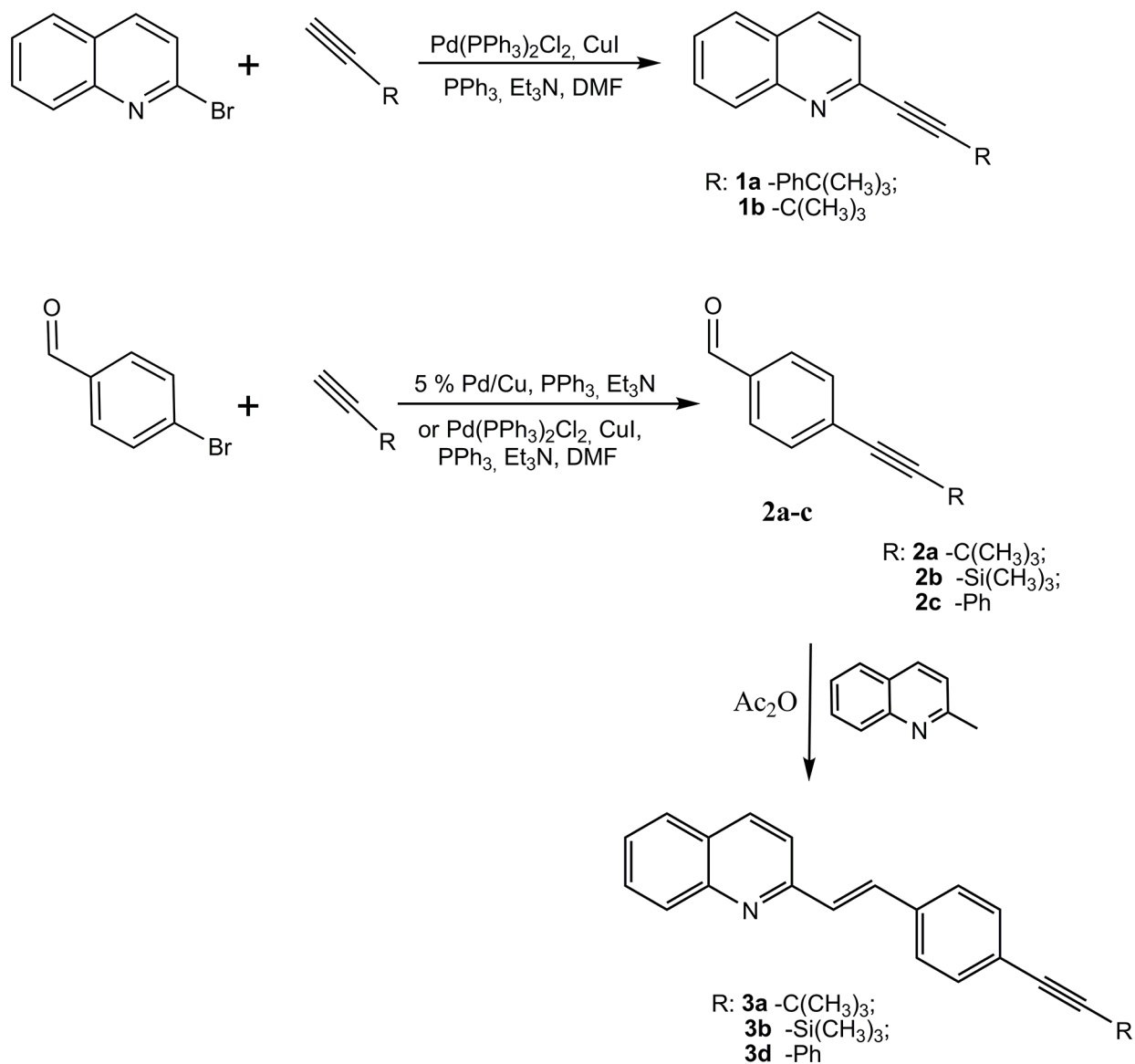


Fig 2. Sonogashira cross-coupling reaction and synthesis of SQLs. The direct alkylation of the 2-bromoquinoline produced analogs of styrylquinolines **1a-b** [17].

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g002

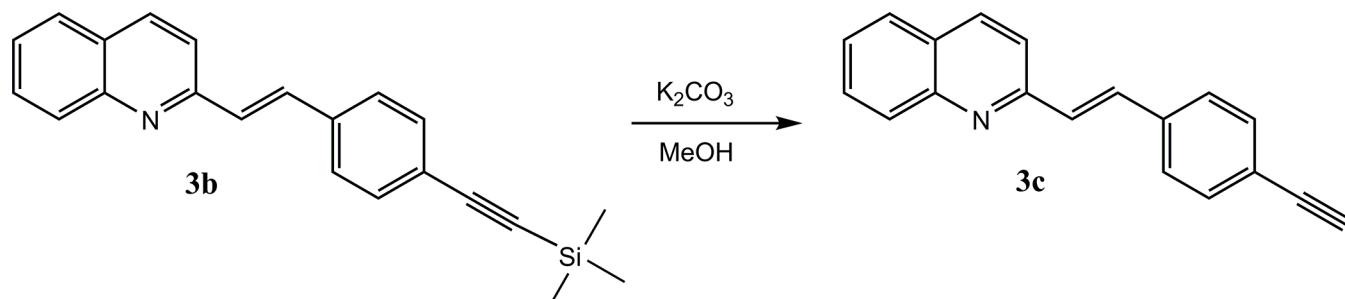


Fig 3. Hydrolysis of compound 3b.

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g003

Table 1. Antiproliferative activity.

com.	IC ₅₀ [μM]	
	HCT116	GM 07492
1a	>25 ^a	>25
1b	>25	>25
3a	21.18±3.36	>25
3c	>25	>25
3d	>25	>25

^aResults are expressed as mean ± standard deviation from 3–5 experiments.

doi:10.1371/journal.pone.0131210.t001

All of the tested compounds were also examined for their cytotoxic effects against the normal human fibroblasts. All of the compounds that were tested proved to be inactive. In the context of the potential use of these compounds as fluorescent dyes, the lack of cytotoxicity is a significant advantage.

C. Cellular imaging

The excitation waves for compounds that were tested are relatively short, which can cause problems in biological applications. The sample autofluorescence and poor background suppression are the most important here. Nevertheless, we decided to perform the appropriate experiments and got some interesting results. For the staining experiments, we selected the most effective compounds **3a**, **3c** and **3d**. The cellular staining of selected compounds in the human colon carcinoma cells (HCT116) is presented in Fig 4. After a 2h incubation, all of the compounds efficiently penetrated the cellular membranes and a strong blue signal was

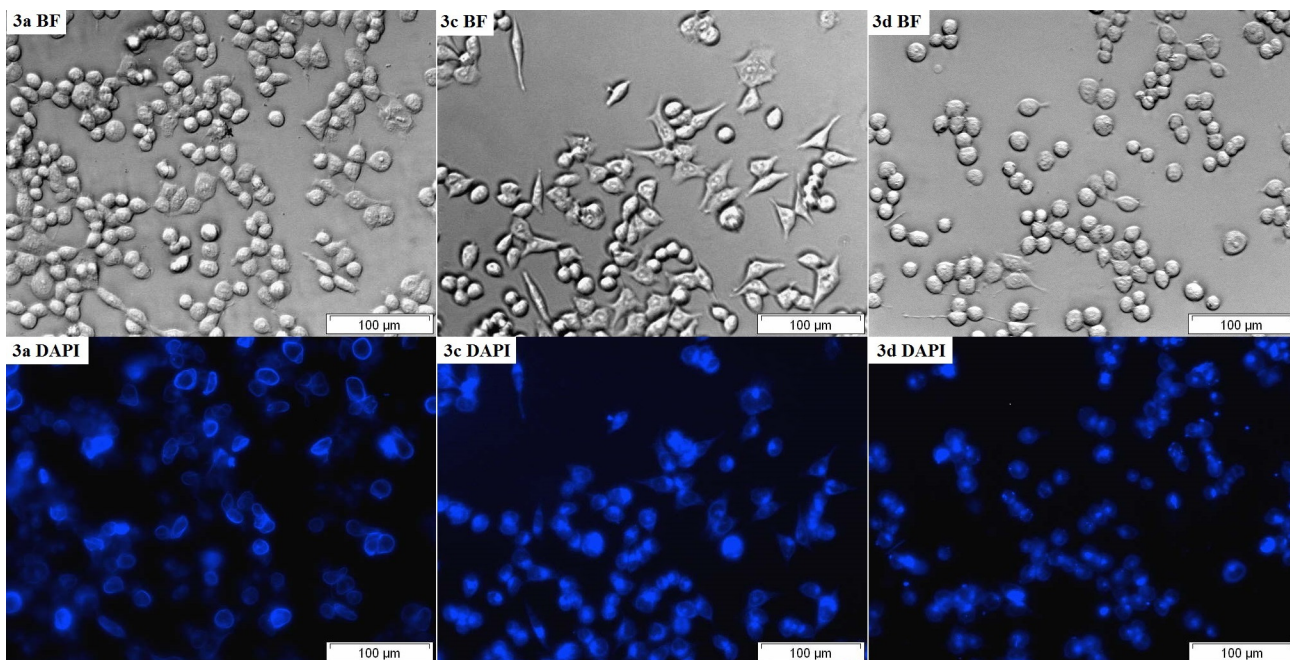


Fig 4. Live cell imaging of the HCT116 cells following treatment with 3a, 3c and 3d using bright field optical microscopy (BF) and fluorescence microscopy (DAPI filter).

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g004

observed. Interestingly, **3a** (*t*-butyl derivative) seems to locate primarily in plasma membrane rather than in the internal organelles. On the other hand, compounds **3c** (R = H) and **3d** (R = Ph) accumulated intracellularly. The micrographs of these two compounds are comparable to lysosome staining. The localization of the **3c** and **3d** may be partially explained based on the physicochemical properties of the tested compounds. Styrylquinolines are weak bases and their lipophilicity is relatively high (AlogP: **3a**: 6.31, **3c**: 4.73, **3d**: 6.51). Such compounds generally exhibit lysosomotropism. The predominant localization of the **3a** in plasma membrane remains unclear.

D. Fluorescent properties

The absorption and emission properties of the compounds that were tested were measured in several solvents that had decreasing polarity (DMSO > ethanol > chloroform). The absorption spectra that were registered did not show any evident solvent-dependent spectral shifts (see [Table 2](#)). In general, the spectrum of **1b** was the one that shifted most to shorter wavelengths. All of the compounds have relatively high values of molar absorption coefficients (ϵ) (see [Table 2](#)). Interestingly, we observed that the ϵ values were significantly higher in DMSO than in other solvents. The highest ϵ value was observed for **3d** in DMSO ($\epsilon = 44\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ at 360 nm).

The emission spectra of the compounds that were synthesized covered the colors from violet to blue. For **1a** in the DMSO solution, the maximum fluorescence emission was observed in the ultraviolet region ($\lambda_{em} = 367\text{ nm}$) while for the others the maximum was blue-shifted and was observed in the visible region of the electromagnetic spectrum ($\lambda_{em} = 407\text{--}411\text{ nm}$, see [Fig 5-B](#)). For solvents that had a lower polarity, the emission maxima were slightly shifted towards shorter wavelengths. In the case of **1b** the weak fluorescence emission was observed only for solutions prepared in ethanol.

Table 2. Fluorescent and absorption properties of quinolone dye solutions in various solvents.

	λ_{max} [nm]($\epsilon \cdot 10^3$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$])	λ_{em} [nm]	Stokes shift [nm]	ϕ_{dye}
DMSO				
1a (wk39)	278 (17.9)	367	23	0.01
1b (wk40)	288 (0.51)	-	-	-
3a (wk44)	260 (37.0)	407	47	0.06
3c (mk7)	342 (33.8)	408	52	0.01
3d (mk9)	360 (44.0)	411	51	0.32
Ethanol				
1a (wk39)	279 (14.8)	369	23	0.19
1b (wk40)	333(5.91)	350	17	0.01
3a (wk44)	347 (18.4)	399	40	0.06
3c (mk7)	344 (18.7)	390	32	0.04
3d (mk9)	356 (24.5)	412	56	0.24
Chloroform				
1a (wk39)	280 (14.7)	361	15	0.11
1b (wk40)	332 (6.58)	-	-	-
3a (wk44)	347 (18.4)	400	38	0.06
3c (mk7)	344 (18.5)	389	30	0.03
3d (mk9)	357 (24.1)	410	50	0.38

doi:10.1371/journal.pone.0131210.t002

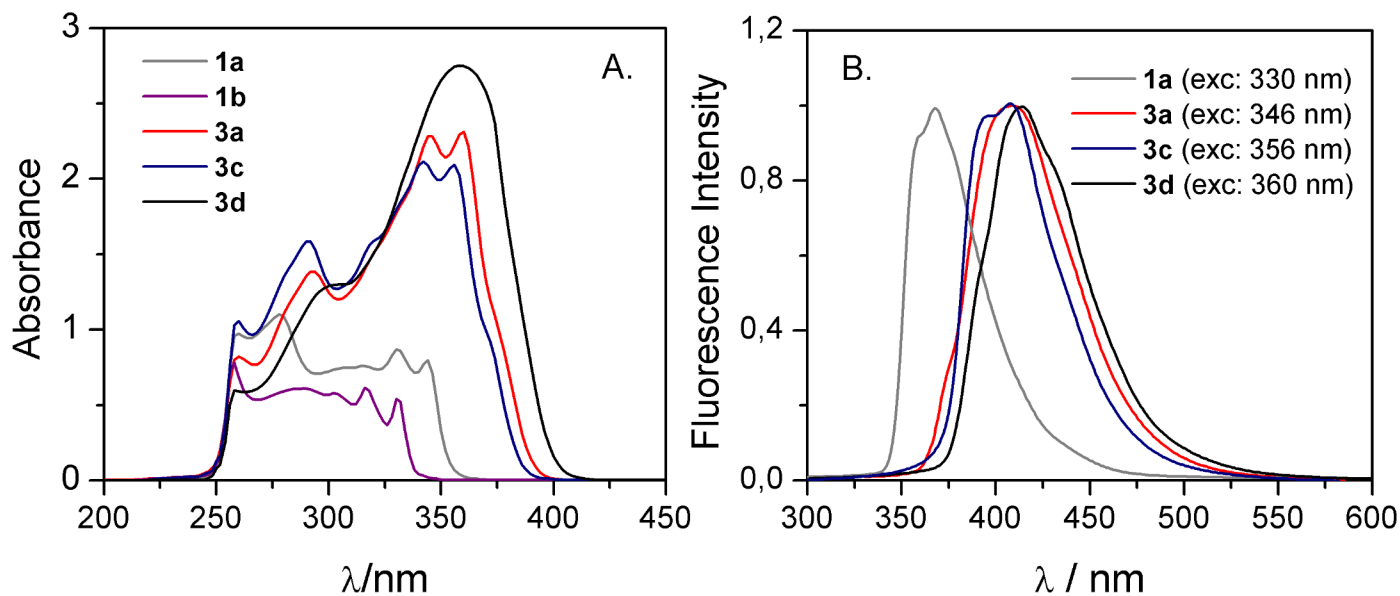


Fig 5. UV-VIS absorption (A) and normalized fluorescence (B) spectra of styrylquinolines solutions in DMSO.

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g005

The Stokes shift reflects a loss of energy between the excitation and emission that was observed in the solution. As a result, the emission spectrum is naturally shifted toward longer wavelengths. A small value of the Stokes shift can negatively affect the sensitivity of fluorescence detection. The differences that were observed between excitation and emitted light for the dyes described in this report are applicable (15–56 nm, see [Table 2](#)).

The fluorescence quantum yield is one of the key parameters of fluorophores and permits a quantitative description of the fluorescence phenomenon. It is defined as the number of photons being emitted relative to the number of photons being absorbed. The quantum yields that were calculated are presented in [Table 2](#). The strong influence of solvent on fluorescence emission was observed for **1a** ([Fig 6](#)). Changing the solvent from DMSO to ethanol and chloroform led to a noticeable growth of fluorescence efficiency from 0.01 to 0.19 and 0.11, respectively. Among the compounds that were investigated, **3d** had a significantly higher quantum

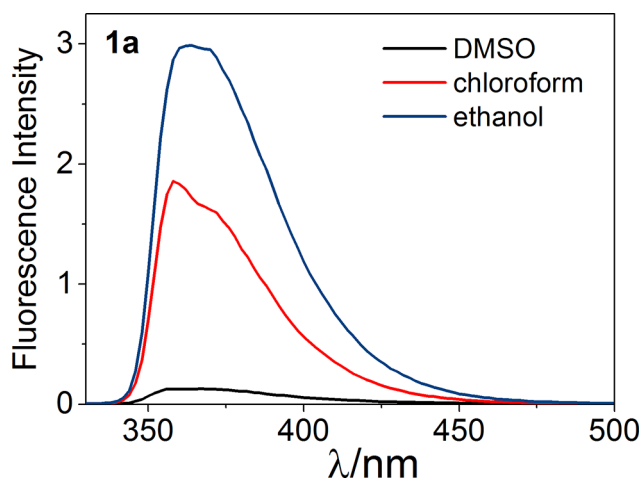


Fig 6. The comparison of emission spectra of **1a** in solvents of various polarity

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g006

efficiency than the others (e.g., 0.38 in chloroform), which means that incorporating an additional aromatic unit positively affects the fluorescent properties of a fluorophore. The same seems to be true for compounds **1a** and **1b** for which only a phenyl substituted structure revealed some fluorescent potency. This is in agreement with the general opinion about the nature of the fluorophoric properties of the aromatic core. Polycyclic systems and scaffolds packed with π conjugated bonds are the base of the most effective fluorophores. Recently, Yamaguchi and coworkers presented an apparent correlation between the structure of π conjugated hydrocarbons and their quantum yield of fluorescence [32]. According to that report, both the fluorescence emission maximum and quantum yield are higher in longer π conjugation in an S_1 state. Namely, the longer the linear donor/acceptor conjugated dipole the better its fluorescent properties. The compounds that were tested, although unsubstituted on account of their biological indifference, should follow this rule to some extent. To evaluate this, we performed some additional calculations as follows.

E. Theoretical calculations

To better understand and characterize the absorption spectra of the compounds that were tested, TD-DFT calculations were performed with B3LYP exchange-correlation functional and 6-31+G(d,p) basis set.

The most important parameters such as transition energies, oscillator strengths (f) and the main configurations are listed in Table 3 along with experimental absorption data. The rest of the electronic transitions were omitted due to the very low intensity of parameter f and were not taken into account during further data analysis.

The applied theoretical approach correctly predicted the experimental maximum absorption data for **1a**, **3a**, **3c** and **3d**. On the other hand, the experimental bands for **1b** were not fully reflected by theory. This could be due to the geometry of the molecule. In general, these calculations confirmed that the number of double and triple bonds shifts the absorption maximum to longer wavelengths (i.e. bathochromic shift). This observation was further confirmed with the HOMO/LUMO orbitals and energy gap (ΔE_{H-L}) analysis according to the scheme presented in the literature [33, 34]. The theoretical and experimental data are summarized in Table 4. It has been found that due to the growing energy gap (ΔE_{H-L}), the level of conjugation decreases in the following order **3d**→**3a**→**3c**→**1a**→**1b**. In conjugated molecules, the energy gap between HOMO and LUMO orbitals is lower, which increases the possibilities of electron promotion at longer waves. This is reflected in our results as the experimental absorption wavelengths that were observed for **3d** and **3a** are more red-shifted with respect to the least-coupled system – **1b**.

According to the theoretical data, the experimental absorption maxima for **3c** and **3d** are characterized by $S_0 \rightarrow S_1$ (assigned to $\pi \rightarrow \pi^*$) transitions that are composed of HOMO→LUMO configurations (see Table 3). The presence of a *tert*-butyl group in molecule **3a** prevents π -conjugation, and consequently, the $S_0 \rightarrow S_1$ electronic transition is a mixture of HOMO→LUMO (69%) and HOMO₋₁→LUMO (13%) configurations.

In the case of **1b** the low intensity experimental bands corresponded with the theoretical bands due to the $S_0 \rightarrow S_3$ and $S_0 \rightarrow S_4$ electronic transitions, while the most intensive experimental bands (not reflected by theory) would be associated with $S_0 \rightarrow S_1$ and $S_0 \rightarrow S_2$. It is noteworthy that the isosurfaces of the HOMO and LUMO orbitals are localized through the central double bond and the double bonds of the rings in all of the molecules (Fig 7), while LUMO distribution is also localized on the nitrogen.

The higher electronic $S_0 \rightarrow S_n$ ($n = 2, 3, 4$) ($\pi \rightarrow \pi^*$) transitions for almost all of the systems generally consisted of mixed HOMO₋₁→LUMO and HOMO→LUMO₊₁. Another character is

Table 3. Electronic transition data obtained by EI TD-DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) using a PCM model (solvent=DMSO) for quinoline dyes at the DFT optimized geometry.

com.	Electronic transitions	Theoretical λ_{max} [nm]	f	molecular orbital(MO)	% coefficient	experimental λ_{max} [nm]
1a	$S_0 \rightarrow S_1$	335.9	0.997	HOMO→LUMO	68	344
	$S_0 \rightarrow S_2$	318.3	0.012	HOMO ₋₁ →LUMO	62	330
				HOMO→LUMO ₊₁	27	
	$S_0 \rightarrow S_4$	281.2	0.585	HOMO ₋₁ →LUMO	28	278
HOMO→LUMO ₊₁				60		
1b	-	-	-	-	-	330
	-	-	-	-	-	318
	$S_0 \rightarrow S_3$	310.6	0.193	HOMO→LUMO	62	304
				HOMO→LUMO ₊₁	20	
	$S_0 \rightarrow S_4$	293.3	0.021	HOMO ₋₁ →LUMO	57	288
HOMO→LUMO				27		
HOMO→LUMO ₊₁				28		
3a	$S_0 \rightarrow S_1$	381.4	1.041	HOMO→LUMO	69	360
				HOMO ₋₁ →LUMO	13	
	$S_0 \rightarrow S_2$	357.1	0.364	HOMO ₋₁ →LUMO	67	346
				HOMO→LUMO	11	
	$S_0 \rightarrow S_6$	292.4	0.253	HOMO ₋₃ →LUMO	41	292
				HOMO→LUMO ₊₁	25	
			HOMO→LUMO ₊₂	39		
3c	$S_0 \rightarrow S_1$	377.8	0.949	HOMO→LUMO	70	356
	$S_0 \rightarrow S_2$	329.6	0.063	HOMO ₋₁ →LUMO	55	342
				HOMO→LUMO ₊₁	39	
$S_0 \rightarrow S_4$	295.9	0.504	HOMO ₋₁ →LUMO	41	290	
3d	$S_0 \rightarrow S_1$	401.9	1.632	HOMO→LUMO	70	360
	$S_0 \rightarrow S_3$	309.5	0.298	HOMO ₋₁ →LUMO	28	305

doi:10.1371/journal.pone.0131210.t003

observed for **3a** where the second-lying $S_0 \rightarrow S_2$ transition is due to two molecular orbital contributions (HOMO₋₁→LUMO + HOMO→LUMO) and the lowest-lying $S_0 \rightarrow S_6$ transition corresponded to the HOMO₋₃→LUMO + HOMO→LUMO₊₁ + HOMO→LUMO₊₂ excitations. Moreover, the atomic orbitals of the carbon of the double bond provide a significant contribution to HOMO but no contribution to HOMO₋₁. In the case of LUMO₊₁, the electron distribution was concentrated on the atoms of the pyridine and phenyl ring. Noticeably, electronic $S_0 \rightarrow S_n$ ($n = 3, 4$) ($\pi \rightarrow \pi^*$) transitions for **1b** consisted of mixed HOMO₋₁→LUMO and HOMO→LUMO₊₁ as well as HOMO–LUMO molecular orbitals.

Table 4. Negative orbital (au) of the HOMO (-E_{HOMO}) and LUMO energies (-E_{LUMO}), HOMO–LUMO band gap energies that were calculated by PCM//DFT-DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) using the PCM model (solvent=DMSO) and the theoretical excited energies (E_g) for dyes.

com.	-E _{HOMO1}	-E _{HOMO}	-E _{LUMO}	-E _{LUMO+1}	ΔE_{H-L} [eV] (DFT)	E _g [eV] (TD-DFT)
1a	6.77	6.52	2.16	1.39	4.36	3.39
1b	6.86	6.55	2.04	1.15	4.51	3.96
3a	6.65	5.88	2.38	1.40	3.50	3.25
3c	6.62	6.49	2.29	1.44	4.19	3.28
3d	6.59	5.82	2.48	1.62	3.33	3.08

doi:10.1371/journal.pone.0131210.t004

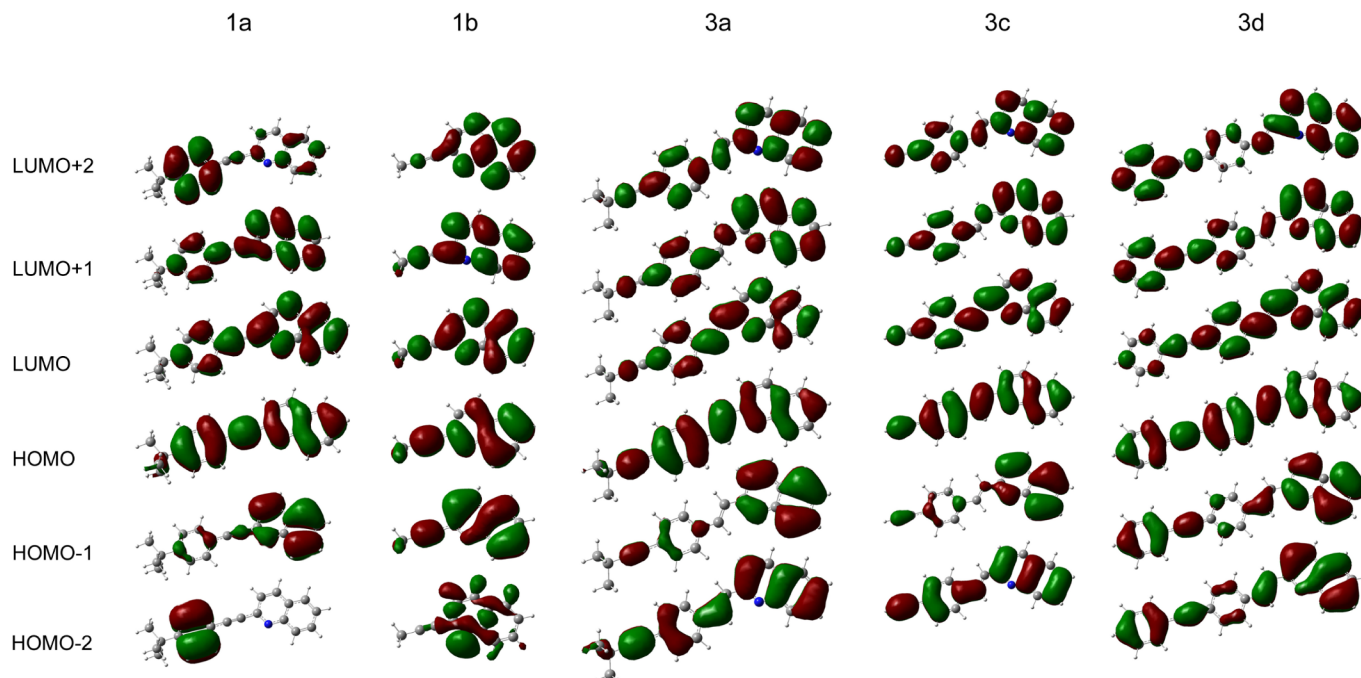


Fig 7. Molecular orbitals of the five quinoline derivatives obtained at the TD-B3LYP/6-31+G(d,p) theory level.

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g007

The molecular orbital analysis confirmed that the difference between styrylquinoline properties depends on the conjugation. The orbital energy levels increase for HOMO ($1b \rightarrow 1a \rightarrow 3c \rightarrow 3a \rightarrow 3d$) and LUMO ($3d \rightarrow 3a \rightarrow 3c \rightarrow 1a \rightarrow 1b$) with respect to the number of conjugated groups. This relationship is clear from the point of view of the electronic properties of the molecular fragments with alkyne group ($C \equiv C-H$; $3c$), which are the most electron-withdrawing. On the other hand, the strong electron-donating and activating phenyl group that was attached to the $C \equiv C$ fragment of $3d$ molecule makes this compound the most nucleophilic of all those studied.

The fluorescence emission energies for the spin-allowed singlet-singlet ($S_n \rightarrow S_0$) transitions were calculated for the dye solutions in DMSO using the external iteration (EI) TD-DFT//B3LYP/6-31+G(d,p) approach. The transition energies, oscillator strengths and main configurations that were computed for the most relevant excited states of each molecule were compared with the experimental values and are summarized in [Table 5](#).

The wavelengths of the maximum emission that were calculated are in good agreement with the experimental values for all of the compounds. The theoretical emission value for $1b$ was found to be very low despite the lack of the luminescence effect that was observed in the experiment. This may be the effect of the quenching process as the change of the solvent revealed some fluorescence (see [Table 2](#)). The theoretical data for $3a$ explained the experimental emission peak as a mix of $S_2 \rightarrow S_0 + S_3 \rightarrow S_0$ electronic transitions within HOMO \rightarrow LUMO and HOMO₂ \rightarrow LUMO (see [Table 5](#)).

The extinction coefficients that were obtained from the theoretical outcomes correspond with the experimental quantum yields ([Fig 8](#)). This correlation indicated that such a theoretical approach may be a simple and convenient tool for predicting the emission features of newly synthesized systems. As was expected, the more conjugated system had a higher emission intensity and quantum yield. Furthermore, the introduction of a strongly electron-donating

Table 5. Emission data obtained by EI TD-DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) using the PCM model (solvent–DMSO) for SQLs at the DFT optimized geometry.

com.	Electronic transitions	theoretical λ_{em} [nm]	f	Molecular orbital (MO)	% coefficient	$\epsilon_{em} \cdot 10^3$	experimental λ_{em} [nm]
1a	$S_1 \rightarrow S_0$	401.7	0.017	HOMO \rightarrow LUMO	50	2	-
				HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO	48		
1b	$S_1 \rightarrow S_0$	362.7	0.835	HOMO \rightarrow LUMO	70	37	367
	$S_2 \rightarrow S_0$	349.5	0.138	HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO	66	6	
				HOMO \rightarrow LUMO ₊₁	22		
3a	$S_2 \rightarrow S_0$	419.9	1.039	HOMO \rightarrow LUMO	17	52	407
				HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO	69		
	$S_3 \rightarrow S_0$	385.9	0.485	HOMO \rightarrow LUMO	17	24	
				HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO	66		
3c	$S_1 \rightarrow S_0$	421.1	1.487	HOMO \rightarrow LUMO	70	48	402
3d	$S_1 \rightarrow S_0$	434.9	1.919	HOMO \rightarrow LUMO	71	75	411

doi:10.1371/journal.pone.0131210.t005

group (e.g., benzene) in the alkyne linker–C≡C–significantly enhanced both of the features mentioned above.

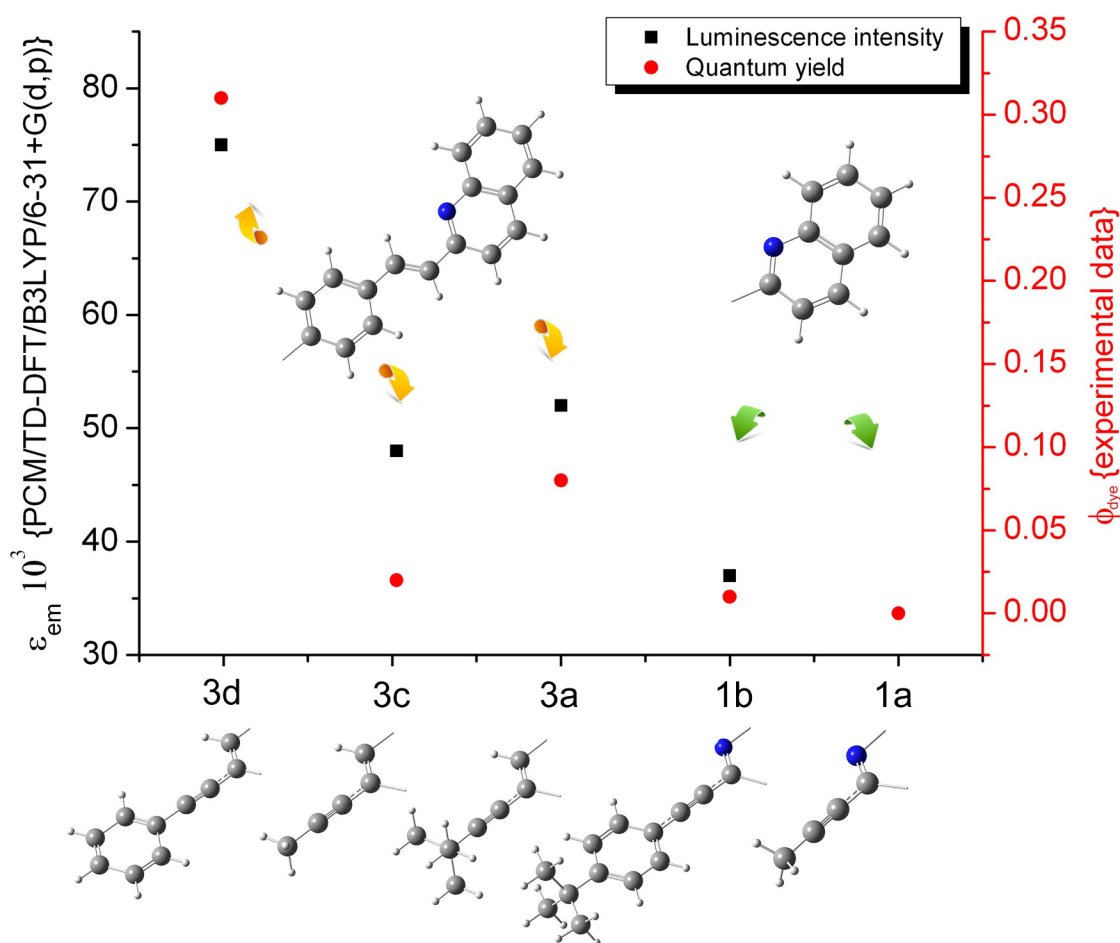


Fig 8. Theoretical extinction coefficient compared with the experimental quantum yield. Green arrows: a system with poor conjugation (1a, 1b), yellow arrows: strongly conjugated molecules (3a, 3c, 3d).

doi:10.1371/journal.pone.0131210.g008

Conclusions

A series of five quinoline derivatives were designed based on the styrylquinoline system. These compounds were obtained according to the novel method of Sonogashira coupling on a bimetal nanocatalyst with a satisfactory to good yield. The preparation of the nanocatalyst was also improved according to known methods, which substantially improve the availability of this system. The compounds that were obtained were tested for their biological activity against human cancer cells and normal fibroblasts. Their absorption and fluorescent spectra were collected with quantum yields. DFT and TD-DFT calculations were carried out to confirm the experimental observations. The compounds that are presented have a low toxicity and are tolerable in biological systems in useful concentrations for a long time (72 h vs 2 h observation). Their fluorescent properties make them potentially interesting leading structures for further development. Moreover, the theoretical calculation that is presented allows the direction of the modification of basic compounds to intensify its luminescence parameters to be proposed.

Acknowledgments

The financial support of the National Center for Science NCN grants 2014/13/D/NZ7/00322 (A.M.W.), 2012/07/N/NZ7/02110 (W.C.), 2013/09/B/NZ700423 (R.M.) and DEC-2012/07/N/ST5/02221 (M.D.) is greatly appreciated. E.S. and M.K. appreciate the DoktorIS studentship and W.C. and M.D. appreciate the CITTRFUŚ fellowship. Nano-Pd/Cu was prepared under National Research and Development Center (NCBiR) Grant ORGANOMET no: PBS2/A5/40/2014. This research was supported in part by PL-Grid Infrastructure.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MRB AMW RM. Performed the experiments: MRB MD WC AMW MK ES. Analyzed the data: AMW MRB RM. Contributed reagents/materials/analysis tools: AR PB. Wrote the paper: MRB RM ES JP.

References

1. Musiol R. Quinoline-based HIV integrase inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 835–849. doi: [10.2174/1381612811319100008](https://doi.org/10.2174/1381612811319100008)
2. Musiol R, Serda M, Hensel-Bielowka S, Polanski J. Quinoline-based antifungals. *Curr Med Chem.* 2010; 17: 1960–1973. doi: [10.2174/092986710791163966](https://doi.org/10.2174/092986710791163966) PMID: [20377510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377510/)
3. Solomon R, Lee H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Curr Med Chem.* 2011; 18: 1488–1508. doi: [10.2174/092986711795328382](https://doi.org/10.2174/092986711795328382) PMID: [21428893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428893/)
4. Cinar R, Nordmann J, Dirksen E, Müller TJJ. Domino synthesis of photochromic “ON-OFF-ON” luminescent 2-styryl quinolines. *Org Biomol Chem.* 2013; 11: 2597–2604. doi: [10.1039/c3ob27270b](https://doi.org/10.1039/c3ob27270b) PMID: [23446649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446649/)
5. Nosova EV, Trashakhova TV, Ustyugov VS, Mochul'skaya NN, Valova MS, Lipunova GN, et al. Fluorine-containing quinoline and quinoxalinesstyryl derivatives: synthesis and photophysical properties. *Russ Chem Bull.* 2011; 60: 942–947. doi: [10.1007/s11172-011-0148-1](https://doi.org/10.1007/s11172-011-0148-1)
6. Pillai S, Kozlov M, Marras SAE, Krasnopetrov LN, Mustaev AA. New cross-linking quinoline and quinoline derivatives for sensitive fluorescent labeling. *J Fluoresc.* 2012; 22: 1021–1032. doi: [10.1007/s10895-012-1039-z](https://doi.org/10.1007/s10895-012-1039-z) PMID: [22450725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22450725/)
7. Rosania GR, Lee JW, Ding L, Yoon H-S, Chang Y-T. Combinatorial approach to organelle-targeted fluorescent library based on the styryl scaffold. *J Am Chem Soc.* 2003; 125: 1130–1131. doi: [10.1021/ja027587x](https://doi.org/10.1021/ja027587x) PMID: [12553790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12553790/)
8. Staderini M, Aulić S, Bartolini M, Tran HNA, González-Ruiz V, Pérez DI, et al. A fluorescent styrylquinoline with combined therapeutic and diagnostic activities against Alzheimer's and Prion diseases. *ACS Med Chem Lett.* 2013; 4: 225–229. doi: [10.1021/ml3003605](https://doi.org/10.1021/ml3003605) PMID: [24900645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24900645/)
9. Machura B, Wolff M, Cieplik W, Musiol R. Novel oxorhenium(V) complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives—Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray crystal structures and DFT calculations. *Polyhedron.* 2013; 51: 263–274. doi: [10.1016/j.poly.2012.12.028](https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.12.028)

10. Machura B, Wolff M, Kowalczyk W, Musiol R. Novel rhenium(V) complexes of 8-hydroxyquinoline derivatives—Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure and DFT calculations. *Polyhedron*. 2012; 33: 388–395. doi: [10.1016/j.poly.2011.11.051](https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.11.051)
11. Musiol R, Podeszwa B, Finster J, Niedbala H, Polanski J. An efficient microwave-assisted synthesis of structurally diverse styrylquinolines. *Monatsh Chem*. 2006; 137: 1211–1217. doi: [10.1007/s00706-006-0513-1](https://doi.org/10.1007/s00706-006-0513-1)
12. Podeszwa B, Niedbala H, Polanski J, Musiol R, Tabak D, Finster J, et al. Investigating the antiproliferative activity of quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007; 17: 6138–6141. doi: [10.1016/j.bmcl.2007.09.040](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.040) PMID: [17904844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17904844/)
13. Mrozek-Wilczkiewicz A, Kalinowski DS, Musiol R, Finster J, Szurko A, Serafin K, et al. Investigating the anti-proliferative activity of styrylzanaphthalenes and azanaphthalenediones. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18: 2664–2671. doi: [10.1016/j.bmc.2010.02.025](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.02.025) PMID: [20303768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20303768/)
14. Mrozek-Wilczkiewicz A, Serda M, Musiol R, Malecki G, Szurko A, Muchowicz A, et al. Iron chelators in photodynamic therapy revisited: synergistic effect by novel highly active thiosemicarbazones. *ACS Med Chem Lett*. 2014; 5: 336–339. doi: [10.1021/ml400422a](https://doi.org/10.1021/ml400422a) PMID: [24900837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24900837/)
15. Serda M, Kalinowski DS, Mrozek-Wilczkiewicz A, Musiol R, Szurko A, Ratuszna A, et al. Synthesis and characterization of quinoline-based thiosemicarbazones and correlation of cellular iron-binding efficacy to anti-tumor efficacy. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22: 5527–5531. doi: [10.1016/j.bmcl.2012.07.030](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.030) PMID: [22858101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858101/)
16. Musiol R, Jampilek J, Buchta V, Silva L, Niedbala H, Podeszwa B. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14: 3592–3598. doi: [10.1016/j.bmc.2006.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.016) PMID: [16458522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458522/)
17. Cieslik W, Musiol R, Korzec M. Synthesis of alkyne-substituted quinolines as analogues of allylamines. *Int Bull Pharm Sci*. 2012; 1: 3–9.
18. Korzec M, Bartczak P, Niemczyk A, Szade J, Kapkowski M, Zenderowska P, et al. Bimetallic nano-Pd/PdO/Cu system as a highly effective catalyst for the Sonogashira reaction. *J Catal*. 2014; 313: 1–8. doi: [10.1016/j.jcat.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jcat.2014.02.008)
19. Berlmán I. *Handbook of fluorescence spectra of aromatic molecules*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1971.
20. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. *Gaussian 09 Revision A.1* Gaussian Inc; 2009. Wallingford CT.
21. Cossi M, Barone V. Solvent effect on vertical electronic transitions by the polarizable continuum model. *J Chem Phys*. 2000; 112: 2427–2435. doi: [10.1063/1.480808](https://doi.org/10.1063/1.480808)
22. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem Phys Lett*. 1996; 255: 327–335. doi: [10.1016/0009-2614\(96\)00349-1](https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)00349-1)
23. Foresman JB, Keith TA, Wiberg KB, Snoonian J, Frisch MJ. Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, truncation of electrostatics and electron correlation on ab initio reaction field calculations. *J Phys Chem*. 1996; 100: 16098–16104. doi: [10.1021/jp960488j](https://doi.org/10.1021/jp960488j)
24. Tomasi J, Mennucci B, Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem Rev*. 2005; 105: 2999–3093. doi: [10.1021/cr9904009](https://doi.org/10.1021/cr9904009) PMID: [16092826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16092826/)
25. Tomasi J, Mennucci B, Cancès E. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level. *J Mol Struct THEOCHEM*. 1999; 464: 211–226. doi: [10.1016/S0166-1280\(98\)00553-3](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(98)00553-3)
26. Cammi R, Corni S, Mennucci B, Tomasi J. Electronic excitation energies of molecules in solution: state specific and linear response methods for nonequilibrium continuum solvation models. *J Chem Phys*. 2005; 122: 104513. doi: [10.1063/1.1867373](https://doi.org/10.1063/1.1867373) PMID: [15836338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15836338/)
27. Corni S, Cammi R, Mennucci B, Tomasi J. Electronic excitation energies of molecules in solution within continuum solvation models: investigating the discrepancy between state-specific and linear-response methods. *J Chem Phys*. 2005; 123: 134512. doi: [10.1063/1.2039077](https://doi.org/10.1063/1.2039077) PMID: [16223319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223319/)
28. Dulski M, Kempa M, Kozub P, Wójcik J, Rojkiewicz M, Ku P, et al. DFT/TD-DFT study of solvent effect as well the substituents influence on the different features of TPP derivatives for PDT application. *Spectrochim Acta A*. 2013; 104: 315–327. doi: [10.1016/j.saa.2012.11.072](https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.072)
29. Improta R, Barone V, Scalmani G, Frisch MJ. A state-specific polarizable continuum model time dependent density functional theory method for excited state calculations in solution. *J Chem Phys*. 2006; 125: 054103. doi: [10.1063/1.2222364](https://doi.org/10.1063/1.2222364) PMID: [16942199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16942199/)
30. Cieslik W, Musiol R., Nycz JE, Jampilek J, Vejsova M, Wolff M, et al. Contribution to investigation of antimicrobial activity of styrylquinolines. *Bioorg Med Chem*. 2012; 20: 6960–6968. doi: [10.1016/j.bmc.2012.10.027](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.027) PMID: [23159041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159041/)

31. Wu Y, Zhang Y, Zhang L. Effects of finely dispersed metallic palladium on microstructure and properties of nanocomposites produced by sol-gel technique. *China Particuology*. 2004; 2: 19–24. doi: [10.1016/S1672-2515\(07\)60015-3](https://doi.org/10.1016/S1672-2515(07)60015-3)
32. Yamaguchi Y, Matsubara Y, Ochi T, Wakamiya T, Yoshida ZI. How the π conjugation length affects the fluorescence emission efficiency. *J Am Chem Soc*. 2008; 130: 13867–13869. doi: [10.1021/ja8040493](https://doi.org/10.1021/ja8040493) PMID: [18816053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18816053/)
33. Hay PJ, Wadt WR. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *J Chem Phys*. 1985; 82: 299–310. doi: [10.1063/1.448975](https://doi.org/10.1063/1.448975)
34. Wadt WR, Hay PJ. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *J Chem Phys*. 1985; 82: 284–298. doi: [10.1063/1.448800](https://doi.org/10.1063/1.448800)