

Primjena click-kemije u sol-gel materijalima

Višić, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:064362>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Lucija Višić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Lucija Višić

**PRIMJENA *CLICK*-KEMIJE U SOL-GEL
MATERIJALIMA**

Voditelj rada: izv.prof.dr.sc. Ivana Steinberg

Članovi ispitnog povjerenstva: izv.prof.dr.sc. Ivana Steinberg

dr. sc. Ema Horak, asistentica

dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorandica

Zagreb, rujan 2017.

Ovaj rad je izrađen u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ) pod nazivom „*Design and Synthesis of Novel Nitrogen-Containing Heterocyclic Fluorophores and Fluorescent Nanomaterials for pH and Metal-Ion Sensing*“ (projekt HRZZ-3386, iNFiNiTE–SENS).

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Ivani Steinberg na ponuđenoj temi i dr.sc. Emi Horak na pomoći tijekom izrade rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je pružala podršku tijekom cijelog studiranja. Veliko hvala i Vedranu koji mi je pružao pomoć kada je najviše trebalo .

SAŽETAK

U ovom radu predstavljen je pregled najvažnijih literaturno dostupnih radova o primjeni *click*-kemije u pripravi sol-gel materijala.

Click-kemija je pojam kojeg je 2001.godine Karl Barry Sharpless uveo u područje organske kemije, navodeći da su to sintetske reakcije vrlo visokog iskorištenja i širokog opsega primjene. *Click* reakcije su stereospecifične, provode se u blagim laboratorijskim uvjetima i ekološki prihvatljivim otapalima. Iako se ovaj sintetski postupak primarno razvio u farmaceutske svrhe, danas se sve više koristi u različitim istraživačkim područjima. Osim organske sinteze, jednostavne *click* reakcije pronalaze primjenu u području kemijskih senzora ili istraživanju i razvoju novih funkcionalnih materijala.

Funkcionalni materijali se općenito karakteriziraju kao materijali sa određenim prirodnim svojstvima i funkcijama – na primjer feroelektričnost i piezoelektričnost, a jako je važno i skladištenje energije. Funkcionalni materijali mogu biti keramika, metali, polimeri i slično. U današnje moderno doba ova vrsta materijala poprima sve veću važnost zbog široke uporabe u raznim elektroničkim ili optoelektroničkim uređajima te kemijskim sensorima, stoga područje njihovog istraživanja i razvoja neprestano raste. Jedan od najčešće korištenih načina pripreme funkcionalnih materijala je sol-gel postupak, pri čemu se uporabom jednostavnih i brzih metoda *click* kemije može omogućiti stvaranje širokog spektra sol-gel matrica, različitih funkcija i primjena.

U ovom radu su stoga predstavljeni silika-materijali (mezoporne silike, mezoporne silika nanočestice (MSN), periodičke organosilike (PMO) i monoliti) pripremljeni ili funkcionalizirani *click* reakcijama. Pripremljeni materijali su primijenjeni u različite svrhe, s naglaskom na optičke kemijske senzore za metalne ione. Diskutirane su prednosti i mane postojećih *click* sol-gel materijala te su navedene daljnje smjernice istraživanja.

SUMMARY

This paper shows an overview of the most important literature available on the topic of click-chemistry in the preparation of sol-gel materials.

Click-chemistry was introduced by Karl Barry Sharpless in 2001 as a simple and environmentally friendly synthetic reactions with a very high yield and wide scope of applications. Click reactions are stereospecific, easy to perform in mild laboratory conditions and mild solvents such as water. Although this procedure was primarily developed for pharmaceutical applications, today it is gaining interest of scientists in different research areas. Alongside organic synthesis, simple click reactions are used in the area of chemical sensors and in the research and development of new functional materials.

Functional materials are characterized as materials with specific natural properties and functions. For example: ferroelectricity, piezoelectricity and energy storage. Functional materials can be ceramics, metals, polymers or similar. In today's modern age these types of materials are gaining greater importance because of the increasing application in electronic and optoelectronic devices. One of the most used ways of functional material preparation is the sol-gel method. Within sol-gel method, click reactions can be used as a simple and quick path to create a wide spectrum of sol-gel matrices with varying functions and applications.

Therefore, this paper shows silica-materials (mesoporous silica, mesoporous silica nanoparticles (MSN), periodic mesoporous organosilicas (PMO), and monolithes) prepared or functionalized by click reactions. Prepared materials are applied in various fields, with a special focus on optical chemical sensors for metal ions. The advantages and disadvantages of existing click sol-gel materials are discussed, and further research guidelines are stated.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. SOL-GEL PROCES	2
2.1.1. Sol-gel postupak.....	2
2.1.1. 'Sol' i 'gel'.....	4
2.1.2. Prekursori	4
2.2. CLICK-KEMIJA	6
2.2.1. Cu(I)-katalizirane azid-alkin cikloadicije (CuAAC).....	7
2.2.2. Tiol-,en“ <i>click</i> reakcije	9
2.3. PRIMJENA CLICK KEMIJE U SOL-GEL MATERIJALIMA	10
3. PREGLEDNI DIO	11
3.1. Primjena cuaac u sol-gel materijalima	11
3.1.1. Priprema sol-gel prekursora pomoću <i>click</i> kemije.....	12
3.1.2. Primjena CuAAC u pripravi funkcionalnih sol-gel nanočestica.....	16
3.2. Primjena tiol-,en“ <i>click</i> -kemije u sol-gel materijalima.....	19
4. RASPRAVA	25
5. ZAKLJUČAK	27
6. POPIS SIMBOLA	28
7. LITERATURA	29
8. ŽIVOTOPIS	32

1. UVOD

Sol-gel proces je poznat još od 1800.-tih godina, ali je njegova svestranost ponovo otkrivena 70.-tih godina 20. stoljeća. Sol-gel postupak u užem smislu obuhvaća reakcije hidrolize i kondenzacije metalnih alkoksida, pri čemu nastaje neprekinuta trodimenzijska metaloksidna mreža, materijal pogodan za primjenu u različim područjima. Najčešći prekursori za sintezu koloida u sol-gel postupku su metalni alkoksidi (TMSO i TEOS) te metalni kloridi, a reakcije stvaranja polimerne mreže obuhvaćaju hidrolizu i kondenzaciju. Proces se najčešće koristi za stvaranje zaštitnih prevlaka, tankih filmova i vlakana [1].

Primjena *click*-reakcija na sol-gel je relativno novo područje istraživanja, obzirom da je sam pojam *click*-kemije otkriven 2001. godine [2]. Uporabom *click* reakcija se u blagim, ekološki prihvatljivim uvjetima mogu pripremiti materijali za čiju su se pripremu inače koristila štetna otapala i oštri laboratorijski uvjeti. Također, *click* reakcije omogućavaju inkorporiranje funkcionalnih jedinica uz očuvanje anorganskog kostura sol-gel materijala, a sama priprema takvog funkcionalnog materijala je puno brža od konvencionalnih metoda priprema. Istraživanje funkcionalnih materijala je esencijalno u modernom dobu kako bi znanost što više napredovala. Bez istraživanja ne bi bilo moguće otkriti kako materijali zapravo imaju velik potencijal u različitim područjima, a sve to uz samo neke jednostavne strukturne preinake [3]. Tako su na primjer *click*-kemijom poboljšani materijali za razne svrhe (kemijski senzori, optoelektronički uređaji, vezanje enzima na površinu materijala kako bi bila omogućena kataliza i drugo).

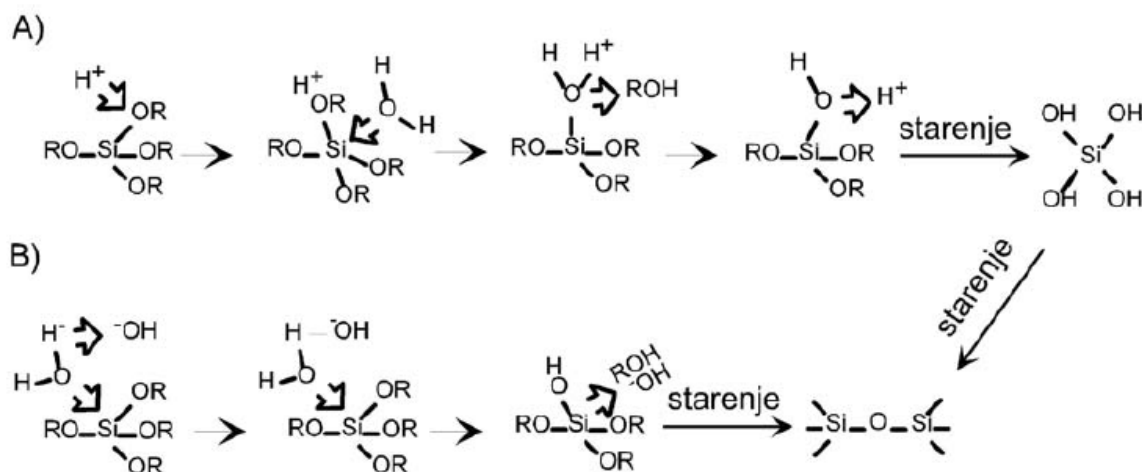
U ovome radu su prikazani primjeri radova za dvije vrste *click*-reakcija: Cu(I)-katalizirana azid-alkin i tiol-,en“ reakcija i silika-materijali (mezoporne silike, mezoporne silika nanočestice (MSN), periodičke mezoporne organosilike (PMO) i monoliti) pripremljeni ili funkcionalizirani *click* reakcijama. Pripremljeni materijali su primijenjeni u različite svrhe, s naglaskom na optičke kemijske senzore za metalne ione. Diskutirane su prednosti i mane postojećih *click* sol-gel materijala te su navedene daljnje smjernice istraživanja.

2. OPĆI DIO

2.1. SOL-GEL PROCES

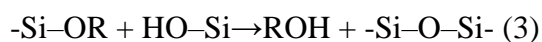
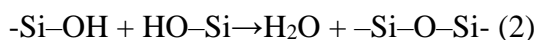
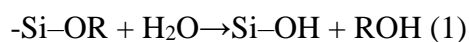
2.1.1. Sol-gel postupak

Sol-gel postupak u užem smislu obuhvaća reakcije hidrolize i kondenzacije metalnih alkoksida, pri čemu nastaje neprekinuta trodimenzijska metaloksidna mreža [4]. Reakcije hidrolize mogu biti katalizirane kiselinom ili bazom, kao što je prikazano na Slici 1.



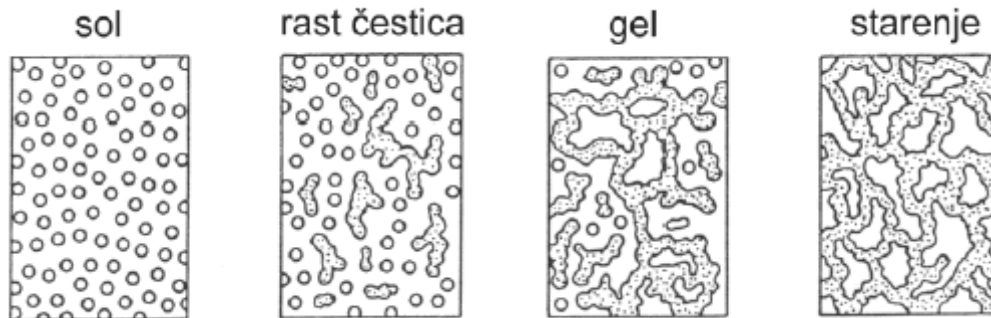
Slika 1. Shema sol-gel procesa kataliziranog A) kiselinom i B) bazom.

Prvi je korak sol-gel sinteze hidroliza SiO-R veze (1), praćena kondenzacijom uz izdvajanje vode (2) ili alkohola (3):



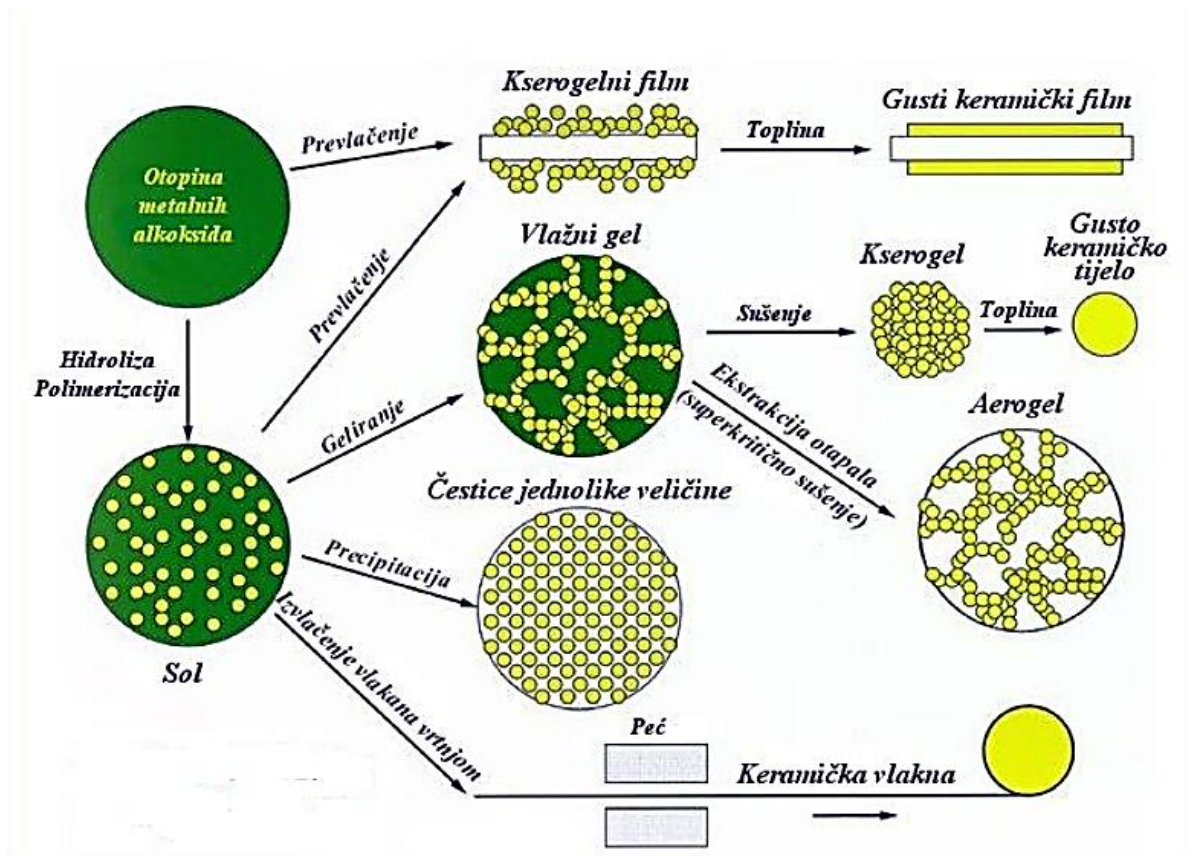
Kad hidroliza započne, sve tri reakcije teku usporedno do nastanka gela, neprekinute silicij-oksidge mreže kroz cijeli obujam otopine. U trenutku nastanka gela materijal postaje krut, tj. više ga se ne može oblikovati ulijevanjem u kalup ili nanošenjem na podlogu kao prevlake.

Stoga je praćenje stupnja kondenzacije alkoksida i poznavanje točke geliranja nužno. Nastankom gela reakcije se ne prekidaju, već se gel nastavlja granati daljnjim stvaranjem Si–O–Si veza, što se naziva starenjem gela [4]. (Slika 2.)



Slika 2. Prikaz nastajanja gela [5].

Sol-gel postupkom se dobivaju optički, elektronski, zaštitni ili porozni tanki filmovi i prevlake, monolitski gelovi, smjese anorgansko-organskih hibrida, porozni gelovi i membrane te aerogelovi i kserogelovi velike važnosti. Na Slici 3. se mogu vidjeti različiti produkti sol-gel procesa. Velika je prednost što se dobivaju homogeni materijali visoke čistoće, a njihova priprema je omogućena pri relativno niskim temperaturama.



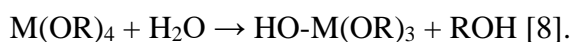
Slika 3. Shema sol-gel procesa za različite produkte [6].

2.1.1. 'Sol' i 'gel'

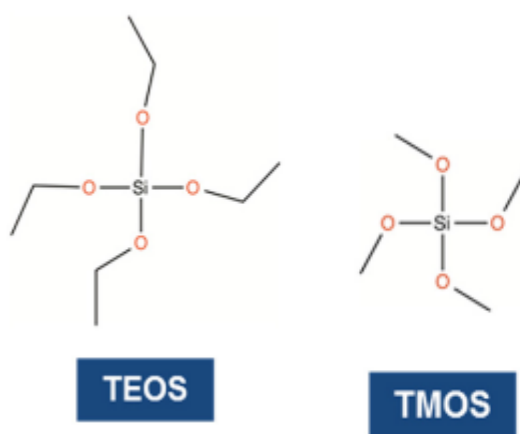
Sol se može definirati kao koloidna suspenzija-prema IUPAC-u: disperzija jedne faze, veličine 1nm-1 μ m, u drugoj fazi [7]. Disperzna faza je čvrsta, a disperzno sredstvo je tekuće. Gel je čvrsta mreža s porama submikrometarskih dimenzija sa polimernim lancima čija je prosječna duljina veća od mikrometra [8].

2.1.2. Prekursori

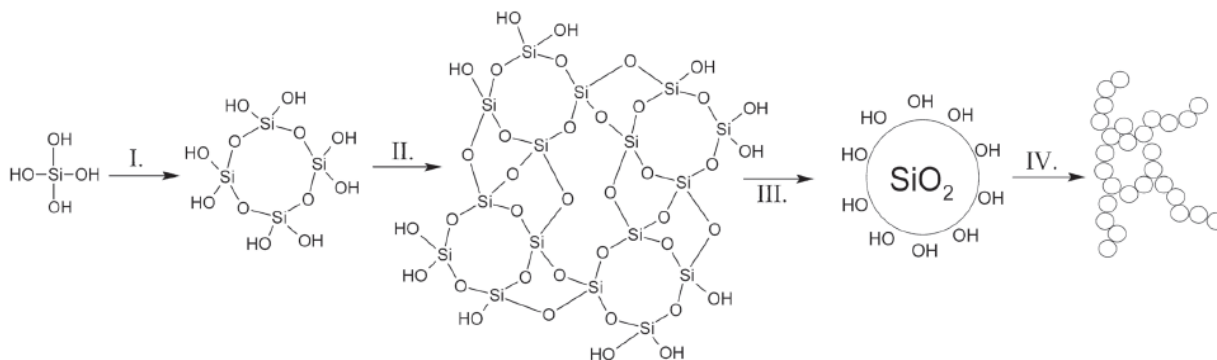
Početna komponenta (prekursor) iz koje se priprema koloid se sastoji od metala okruženog ligandima. Metalni alkoksidi su dobri prekursori jer dobro podliježu reakciji hidrolize:



U sol-gel sintezi se najčešće rabe alkoksidi silicija, aluminijski, cirkonijski i titanijski čija kemijska aktivnost ovisi o metalu i veličini alkoksidne skupine [4]. Najčešće korišteni silicijevi alkoksidi ili alkoksisilani su tetrametoksisilan (TMOS), i tetraetoksisilan (Slika 4.) (TEOS), čijom hidrolizom i kondenzacijom nastaje SiO₂ mreža [9]. Nastajanje SiO₂ mreže je prikazano na Slici 5. [4].



Slika 4. Strukturne formule TEOS-a [Si(OC₂H₅)₄] i TMOS-a, [Si(OCH₃)₄] [10].



Slika 5. Shema kondenzacije hidroliziranih silicijevih alkoksida: I. nastajanje cikličke strukture, II. nastajanje trodimenzijske SiO₂ čestice, III. rast čestica IV. povezivanje u trodimenzijsku neprekinutu mrežu, gel.

Osim alkoksidnih prekursora, postoje i nealkoksidni prekursori, a to su najčešće anorganske soli - nitrati, kloridi ili organske soli - acetilacetoni i acetati. Korištenje tih prekursora uključuje i drugačiju kemiju procesa koja donosi mnoge probleme kao što su uklanjanje aniona iz sustava, a općenito se mogu očekivati produkti različitih kemijskih i fizikalnih

svojtava i drugačijih mikrostruktura od onih pripremljenih metalnim alkoksidima [11]. Upravo zbog različitog mehanizma reakcija, u ovom radu su obrađeni samo reakcije sa alkoksidnim prekursorima.

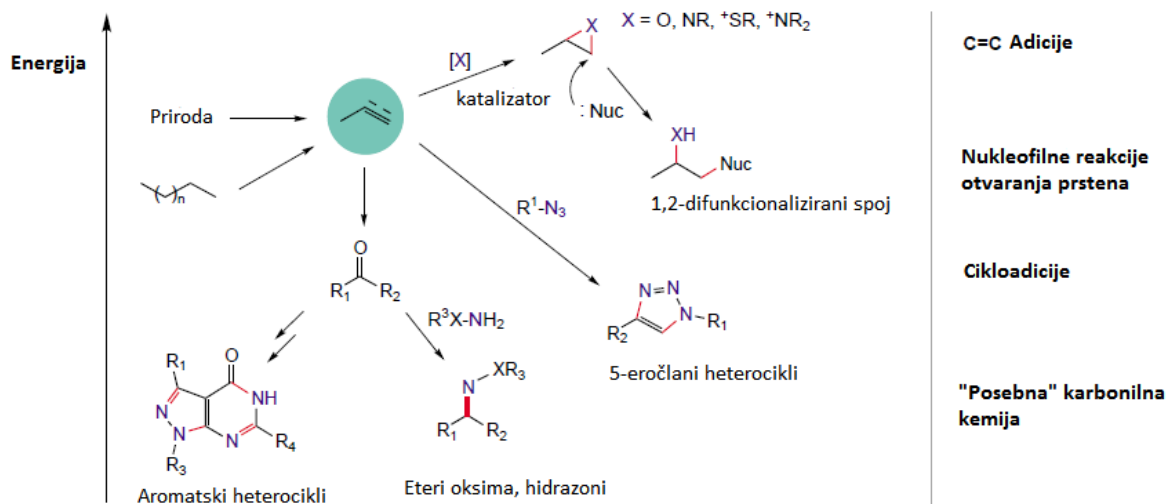
Sol-gel proces ima i nekoliko negativnih strana kao što su: skupi sirovi materijali, skupljanje materijala prilikom sinteze, korištenje štetnih otapala te dugotrajnost samog procesa [6]. Kako bi reakcije bile ekološki prihvatljive i brze, primjenjuje se *click*-kemija u sol-gel materijalima.

2.2. CLICK-KEMIJA

Click kemija podrazumijeva niz brzih i visoko-iskoristivih reakcija kojima se molekule spajaju u cjelinu. Takve reakcije su širokog područja primjene, stereospecifične su, a koriste se blagi reagensi te blaga otapala koja se lako uklanjaju (najčešće voda). Reakcije su ireverzibilne i termodinamički povoljne - egzotermne [12]. Mogući sporedni produkti nisu štetni, a uklanjaju se nekromatografskim metodama [13]. *Click*-reakcije se mogu podjeliti u 4 skupine:

- 1) cikloadicijske reakcije: Huisgen, 1,3-dipolarne te Diels-Alderove;
- 2) nukleofilne reakcije otvaranja prstena (najčešće epoksida i aziridina);
- 3) kemija nealdolnih karbonila (dobivanje uree, oksima i drugih) i
- 4) reakcije adicije na višestruke veze ugljik-ugljik (tiol-,en“ reakcije, reakcije Michaelove adicije) (Slika 6.) [14] .

Primjena *click*-kemije u kemiji materijala je omogućila ne samo olakšanu i bržu sintezu materijala (polimera, dendrimera, gelova, nanomaterijala i drugih) već i njihovu jednostavnu modifikaciju uz proširenje funkcionalnosti [15].

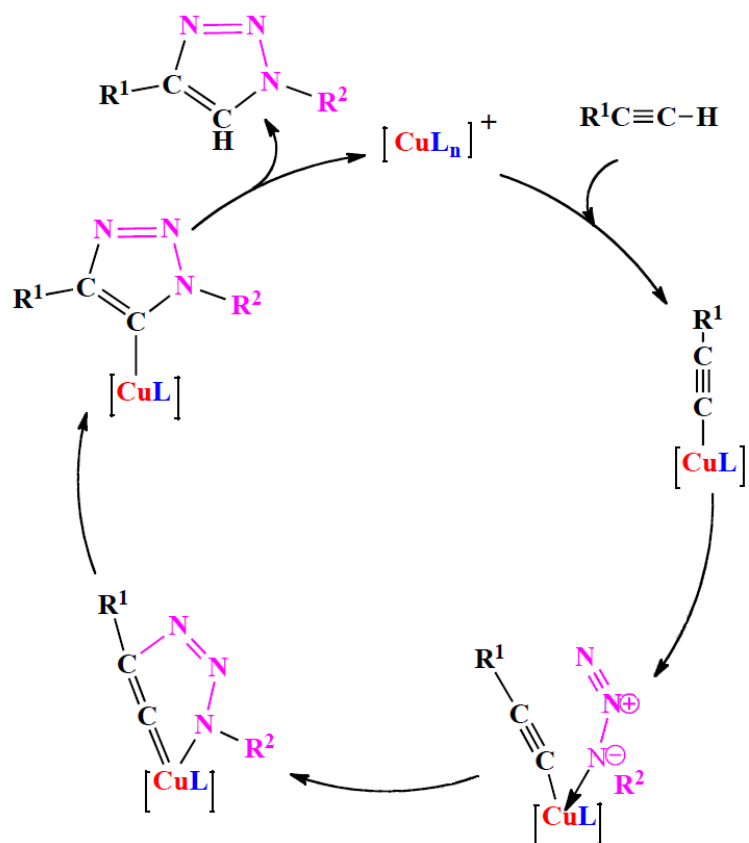


Slika 6. Vrste *click*-reakcija [16].

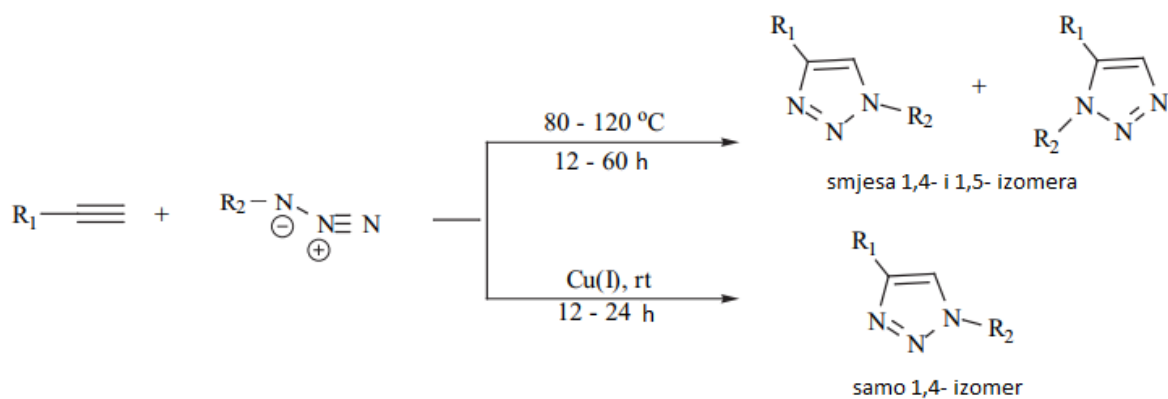
U ovom radu je predstavljen pregled literaturno dostupnih radova o sol-gel materijalima koji se temelje na CuAAC 1,3-dipolarnim i tiol-, „en“ *click*-reakcijama, stoga su navede vrste reakcija pobliže opisane u idućim poglavljima.

2.2.1. Cu(I)-katalizirane azid-alkin cikloadicije (CuAAC)

CuAAC su tipične *click*-reakcije kojima se sintetiziraju 1,2,3-triazoli uz bakar (I) kao katalizator. Cu(I)-katalizirane azid-alkin cikloadicija se često koristi u organskoj sintezi te kemiji polimera, ali i u kemiji materijala i razvoju lijekova [17]. Mehanizam CuAAC reakcije je prikazan na Slici 7 [18]. Za razliku od 1,3-dipolarne cikloadicije kojom se dobije smjesa dva izomera, Cu(I)-katalizirana reakcija je stereospecifična i daje samo jedan produkt (Slika 8.) [19].



Slika 7. Mehanizam Cu(I)-katalizirane 1,3-dipolarne reakcije [18].



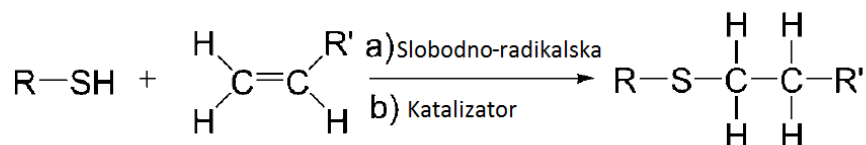
Slika 8. 1,3-dipolarna cikloadicija alkina i azida uz povišenu temperaturu i Cu(I)-katalizirana reakcija

Cu(I)-katalizirane reakcije se koriste u biomedicini te za sintezu: dendimera (visoko razgranatih molekula), funkcionalnih kopolimera, homogenih hidrogelova i enzimskih inhibitora.

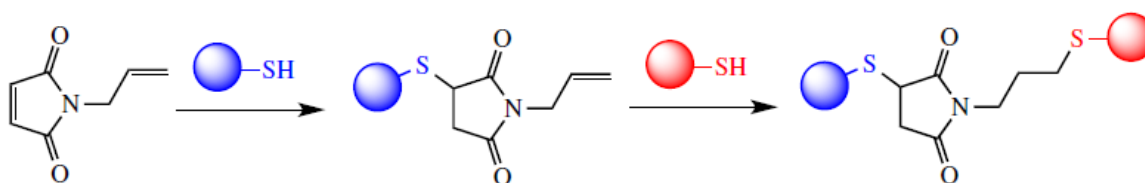
Velika mana CuAAC reakcija je toksičnost bakra(II) na žive organizme čak i u tragovima, a time se limitira korištenje reakcija u materijalima sa biološkom funkcijom.

2.2.2. Tiol-,en“ *click* reakcije

Reakcije tiola i alkena imaju mogo prednosti u *click* reakcijama, kao što je velika brzina reakcije, blaga otapala te veliki koncentracijski opseg i neosjetljivost na okolinu (primjerice prisutnost vode ili kisika). Tiol-,en“ reakcija dobivanja alkil sulfida se može provesti na dva načina od kojih je jedan putem slobodno-radikalne reakcije (najčešće se provodi pod UV-zračenjem), a drugi je način Michaelovom adicijom uz katalizator (Slika 9.) [20]. Moguća je i kombinacija slobodno-radikalnog mehanizma sa Michaelovom adicijom (Slika 10.)



Slika 9. Tiol-,en“ reakcija uz: a) slobodno-radikalni mehanizam, b) Michaelovu katalitičku adiciju.



Slika 10. Nastajanje reaktanta sa dvije funkcionalne skupine tako da nastane intermedijer sa jednom funkcionalnom skupinom pomoću radikalne tiol-,en“ reakcije, a zatim se intermedijer prevodi u produkt pomoću Michaelove tiol-,en“ adicije [21].

Kao i CuAAC reakcije, tiol-,en“ reakcije su također visokoiskoristive reakcije koje daju jedan produkt. Osim toga, kod tiol-,en“ reakcija nema opasnosti od toksičnosti. Primjenjuju se za

pripravu senzora (optičkih senzora) ili u biomedicini, a upravo zbog neosjetljivost na kisik i zrak, tiol-, „en“ reakcije su vrlo važne u istraživanju biomaterijala [22].

2.3. PRIMJENA *CLICK* KEMIJE U SOL-GEL MATERIJALIMA

Click-kemija se u sol-gel materijalima može primjenjivati na različite načine:

- Priprema prekursora za daljnju sintezu sol-gel postupkom: priprema organosilana koji su osjetljivi na vodu je najefikasnija pomoću CuAAC *click* reakcije koja se može odvijati i u bezvodnim uvjetima
- Modifikacija već postojećeg materijala uz neku od *click*-reakcija: kovalentno vezanje organskih molekula na sol-gel materijale je u prošlosti bilo jako ograničeno jer su se morali koristiti oštri uvjeti reakcija koji nisu bili ekološki prihvatljivi. *Click*-kemija je omogućila jednostavniju i ekološki prihvatljiviju modifikaciju sol-gel materijala [23].
- Ubrzavanje dugotrajnog procesa: sol-gel procesi koji traju više sati se skraćuju na proces u trajanju od samo nekoliko minuta.

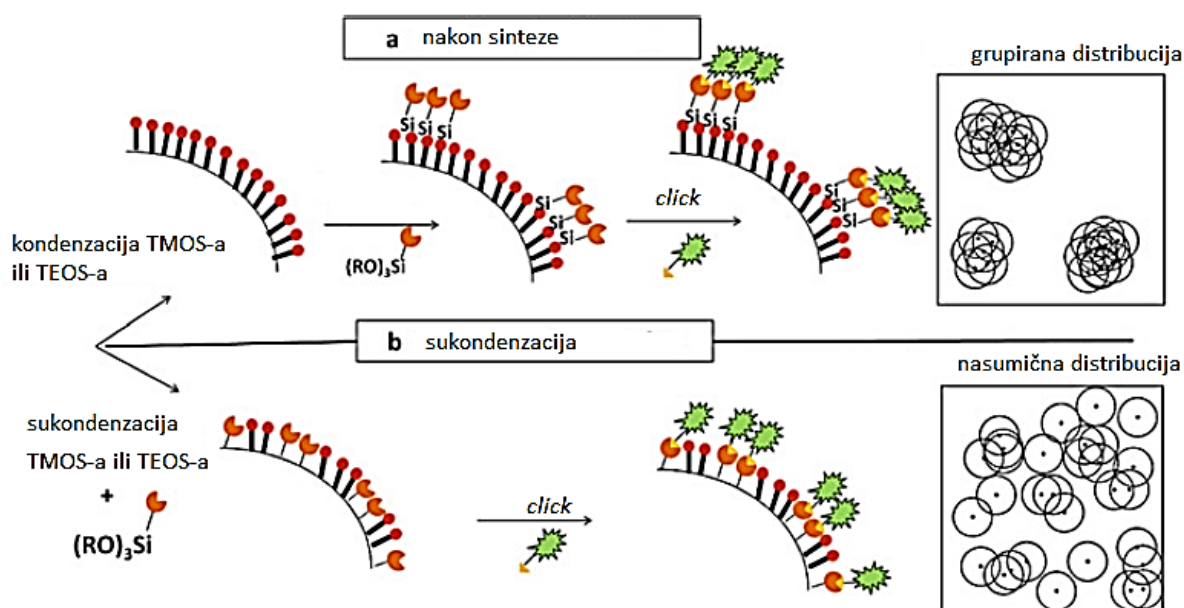
U literaturi pod ključnim riječima „*click chemistry*“ i „*sol gel*“ pronađeno je petnaest znanstvenih radova od interesa, u kojima se primjenjuje *click*-kemija za nastajanje sol-gel materijala. Najveći broj radova je publiciran zadnjih 7 godina što znači da je ovo novo i neistraženo područje, sa još puno prostora za napredak. Radovi su u daljnjem tekstu predstavljeni kroz nekoliko poglavlja prema tome koja je vrsta *click*-reakcije korištena u radu i prema tome koja je vrsta materijala modificirana ili nastaje.

3. PREGLEDNI DIO

3.1. Primjena cuaac u sol-gel materijalima

Organsko-anorganski hibridni materijali točno određenih svojstava se često dobivaju kombinacijom bioloških ili organskih funkcionalnih jedinica i sol-gel materijala. Modifikacija se može odvijati nakon sinteze materijala ili tijekom sinteze materijala (sukondenzacija) (Slika 11.). Problem kod sukondenzacijske sinteze je to što morfologija i tekstura jako ovise o koncentraciji organosilana, pa je najčešće ponovno potrebna modifikacija nakon sinteze kako bi se omogućila željena svojstva (funkcionalnost) uz pomoć organskih molekula na površini silika materijala. Velika je prednost ove metode očuvanje teksture početnog materijala, ali u procesu se koriste vrlo visoke temperature ($\sim 110^\circ\text{C}$). Kako se reakcije ne bi odvijale pri visokim temperaturama, koriste se *click*-reakcije. Od 2008. godine se CuAAC (Cu(I)-katalizirana azid-alkin cikloadicija) koristi na materijalima od silike kako bi se, primjerice, katalizatori kovalentno i homogeno vezali na amorfni silika materijal ili kako bi se proteini vezali na velike pore kao što ih ima SBA-15 [24].

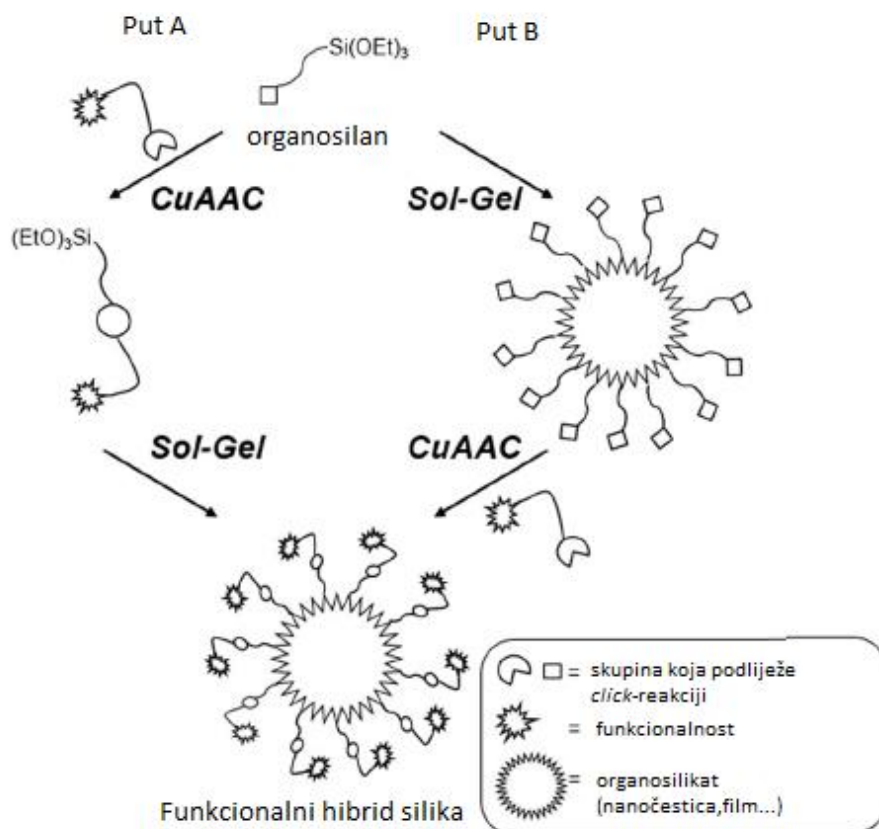
Specifične primjene sol-gel materijala pripremljenih *click*-kemijom su opisane u idućim poglavljima.



Slika 11. Modifikacija sol-gel materijala a) nakon sinteze i b) sukondenzacijom [25].

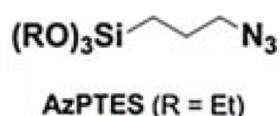
3.1.1. Priprema sol-gel prekursora pomoću *click* kemije

Pošto su organo-trialkoksilani ključni intermedijeri za sintezu hibridnih materijala sa funkcionalnim organosilikatnim skupinama, a osjetljivi su na vodu, reakcije dobivanja organotrialkoksilana se moraju odvijati u bezvodnim uvjetima. Također je poželjno izbjegavati kromatografske separacijske tehnike [26]. Stoga se razvila tehnika Cu(I)-katalizirane azid-alkin cikloadicije (CuAAC) u bezvodnim, neprotionskim otapalima za sintezu sol-gel prekursora (Slika 12., Put A). Moguće je prvo formirati mezoporozni materijal sol-gel procesom koji zatim podliježe *click* CuAAC reakciji (Slika 12., Put B)



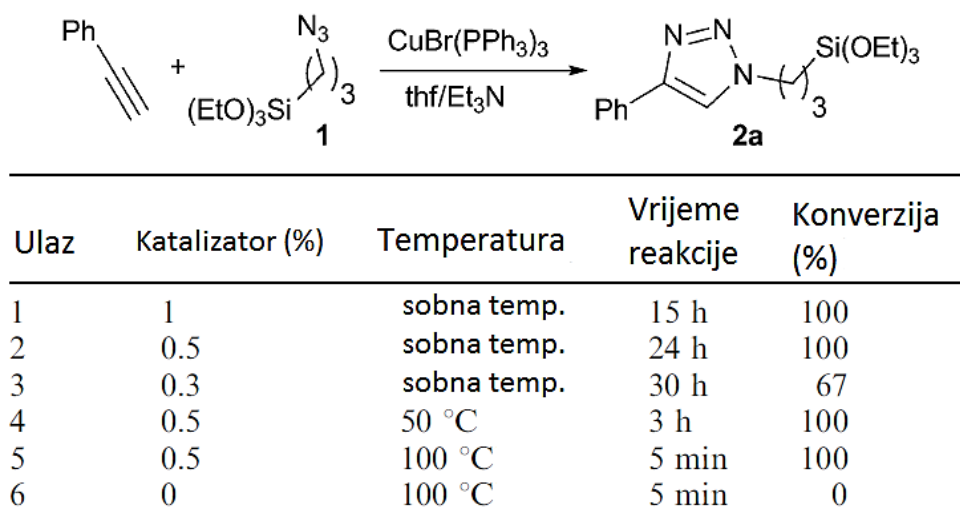
Slika 12. Pristupi sinteze funkcionalnog silika hibrida kombinacijom sol-gel i CuAAC reakcija.

Burglova i suradnici su proveli CuAAC reakciju sa 3-azidopropil trietoksisilanima (AzPTES-ima) (Slika 13.) za dobivanje organotrietoksisilana osjetljivih na vodu koji dalje služe u sintezi funkcionalnih organosilikata (npr. nanočestica, sol-gel prekursora, tankih filmova i senzora) [26].



Slika 13. Strukturna formula AzPTESa.

U svojem radu iz 2010. godine, Moitra i suradnici su također istražili CuAAC reakcije $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$ kompleksa sa AzPTES-ima i fenilacetenom u raznim uvjetima (Slika 14.)



Slika 14. Optimizirani uvjeti CuAAC reakcije AzPTES-a i fenilacetilena.

Na Slici 14. se uočava da je **2a** produkt nastao nakon 15 sati uz 1% katalizatora na sobnoj temperaturi, a trajanje reakcije se povećalo na 24 sata uz 0,5% katalizatora. Dodatnim smanjenjem količine katalizatora na 0,3% se nije mogla postići 100%-tna konverzija čak ni u 30 sati. Podizanje temperature na samo 50°C je reakciju skratilo s 24 sata na samo 3 sata, a uz

mikrovalno zračenje pri 100°C trajanje reakcije je svega 5 minuta. Bez Cu-katalizatora se reakcija uopće ne odvija.

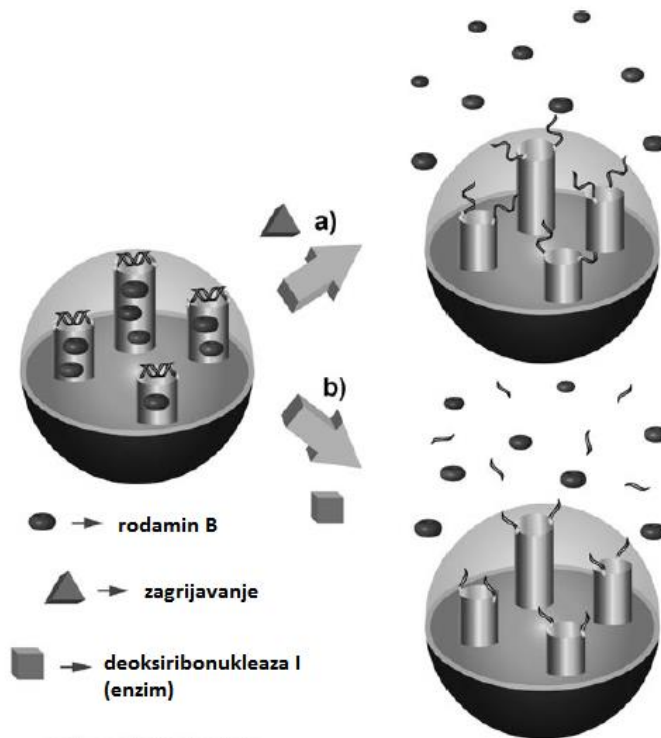
Nakon odličnih rezultata sa fenilacetenom, provjeren je opseg reakcije sa drugim supstratima kroz 5 minuta i 100°C mikrovalnog zračenja (Slika 15.): dugački alkilni lanci (Slika 15, Ulaz 2) nemaju utjecaja na reaktivnost reakcije. Fenilacetileni sa elektron-donorskim ili elektron-odvlačućim skupinama (Slika 15, Ulazi 3 i 4) su također kvantitativno reagirali sa AzPTES-ima u istim uvjetima, ali fenilacetileni sa alkilnim lancima na krajevima su reagirali puno sporije ili nisu reagirali u tim uvjetima, morali su se provoditi 48 sati pri sobnoj temperaturi (Slika 15, Ulazi 6,7,8) Provedene su i reakcije sa funkcionalnim i reaktivnim skupinama na alkilnim lancima (Slika 15, Ulazi 9,10), te su reakcije uspješno završene s jako visokim iskorištenjem i bez nusprodukata.

Osim monosupstituiranih organosilana, sintetizirani su i višesupstituirani organosilani uz visoko iskorištenje. Iz njih se mogu dobiti 1,7-silirane molekule koje se inače teško dobiju zbog kompetitivne ciklizacije 5- odnosno 6-eročlanih prstena.

CuAAC reakcija sa AzPTES-ima se pokazala kao jako brza, selektivna, visokoiskoristiva i izravna metoda za sintezu hibridnih silika sol-gel prekursora uz bezvodne i bezalkoholne uvjete [27].

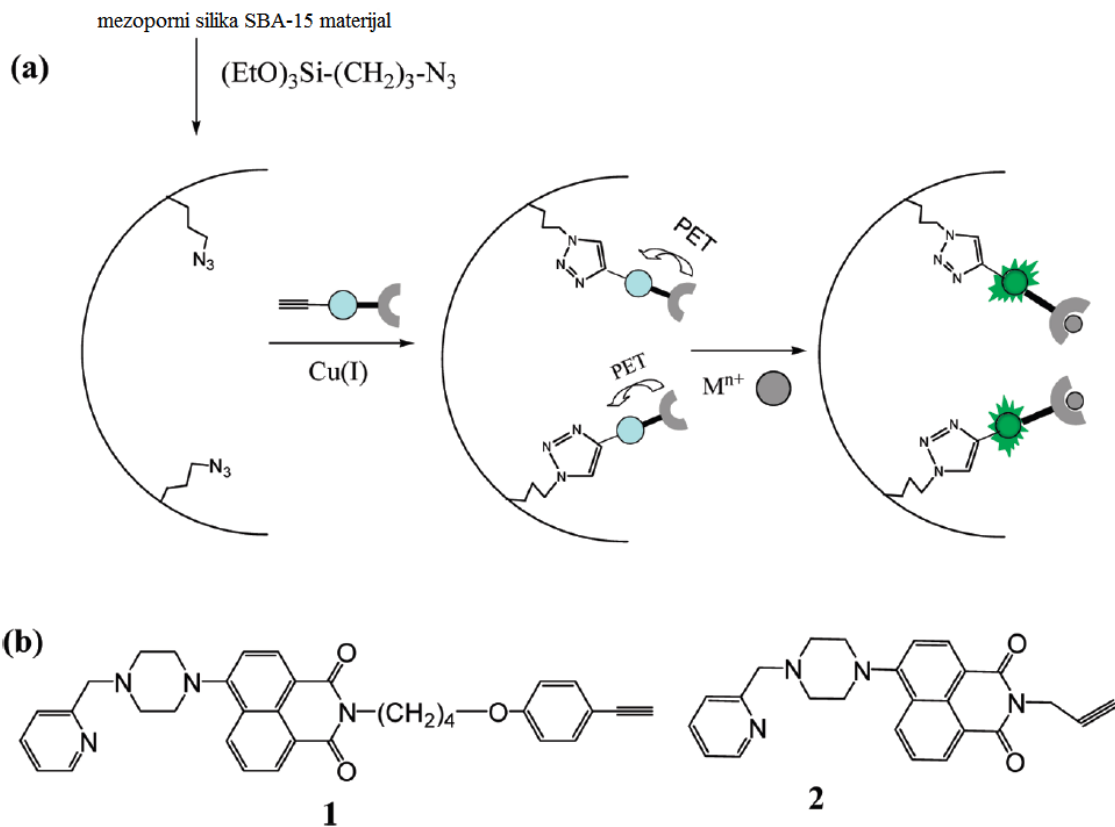
3.1.2. Primjena CuAAC u pripravi funkcionalnih sol-gel nanočestica

Chen i suradnici su dodali dvostruku DNA uzvojnici CuAAC *click*-reakcijom u azid-funkcionalnu mezoporoznu silika nanočesticu (MSN) koja je pripremljena sol-gel procesom. Time je omogućeno da DNA zarobi molekule unutar mezopora, u ovom slučaju molekule rodamina B. Otpuštanje je vrlo jednostavno, povišenjem temperature ili korištenjem katalizatora (Slika 16.). Već su i prije znanstvenici pripremili nanočestice sa mogućnošću zarobljavanja i otpuštanja molekula, ali nijedan rad nije bio uspješan kao Chenov jer bi reakcije imale lošu primjenu u vodenim otopinama ili bi korišteni agensi bili toksični. Nasuprot tome, nanočestice sa zarobljenom DNA su se pokazale vrlo učinkovite kod ubijanja stanica raka jer je omogućeno zarobljavanje antikancerogenih lijekova i njihovo otpuštanje u stanicama raka kod ljudi [28]. Prethodno opisani rad otvara put za daljnje istraživanje poboljšavanja materijala u medicinske svrhe.

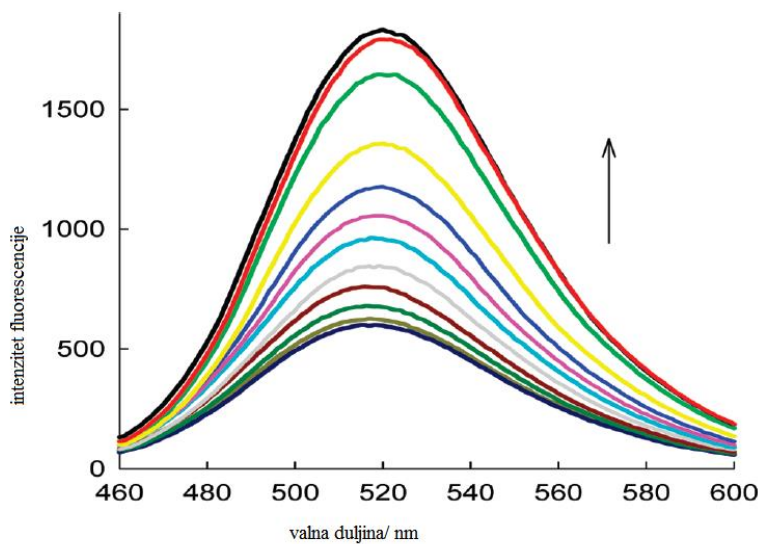


Slika 16. Otpuštanje zarobljenih molekula DNA iz nanočestice pripravljene sol-gel metodom a) zagrijavanjem, b) enzimom (deoksiribonukleaza I).

Mezoporozni SBA-15 materijal ima odličnu strukturu za konstrukciju fluorescentnih kemijskih senzora. *Click* CuAAC reakcijom na azidnu skupinu polimernog materijala SBA-15-N₃ (Slika 17, (a)) ugrađen je fluoroionofor (organska molekula selektivna na određeni metalni ion, koja ujedno daje i fluorescentni odgovor), čime je pripravljen novi funkcionalni materijal za uporabu u fluorescentnim kemijskim sensorima. Alikna skupina koja sudjeluje u CuAAC reakciji potječe od derivata naftalimida (Slika 17. (b)). Tako pripravljen senzor pokazuje poboljšanja u fluorescentnom odzivu Hg²⁺ tako da potiskuje proces fotoinduciranog prijenosa elektrona (engl. *Photoinduced electron transfer*, PET) i postiže bolju osjetljivost i selektivnost od same otopine fluoroionofora. Senzor SBA-15-1 može detektirati tragove žive(II) do koncentracije od tek 2,0*10⁻⁸ mol/dm³, dok sama komponenta 1 može detektirati koncentracije Hg²⁺ do svega 1,6*10⁻⁶ mol/dm³. Intenzitet emisije fluorescencije se smanjuje sa smanjenjem koncentracije žive(II) kako se i vidi na Slici 18. Zbog jako velike stabilnosti SBA-15-1 senzora, moguće ga je primijeniti u uklanjanju toksičnih metala iz vodenih otopina, a osim toga se može vrlo lagano regenerirati i ponovno upotrebljavati [29].



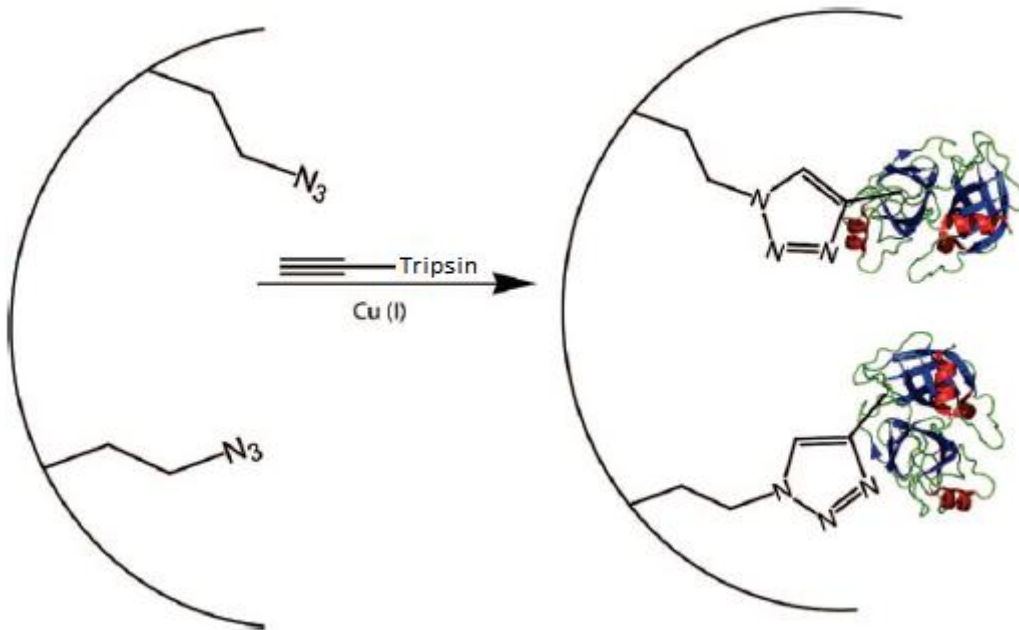
Slika 17. Kovalentno vezanje fluoroionofora na SBA-15 u dvostupnjevitoj CuAAC reakciji
(a) kemijske strukture komponenata 1 i 2 (b).



Slika 18. Spektrar emisijske fluorescencije površinskog senzora SBA-1 u puferu (pH=7,2) u vodenoj otopini različitih koncentracija Hg^{2+} , krenuvši od najmanjih do najvećih u smjeru strjelice.

Tripsin je najčešće upotrebljavan enzim za katalizu digestije proteina hidrolizom peptidne veze. Mikroreaktori koji omogućavaju proteolitičku digestiju proteina pomoću enzima koji su fiksirani na čvrstu površinu, skraćeno IMER-i, pružaju brzu i naprednu digestiju uz dobru ponovljivost te efikasnu identifikaciju proteina.

Tripsin je kovalentno fiksirao Schlossbauer pomoću CuAAC *click* reakcije na porozni silika materijal imena SBA-15 (Slika 19.) i time omogućio puno veću katalitičku aktivnost tripsina za hidrolizu $N\alpha$ -p-tosil-L-arginin metil estera (TAME-a) [30].



Slika 19. Kovalentno vezanje tripsina u mezopore SBA-15 pomoću *click*-kemije.

3.2. Primjena tiol-,en“ *click*-kemije u sol-gel materijalima

Tiol-,en“ reakcije se u zadnjih nekoliko godina intenzivno proučavaju i primjenjuju. „Sloj po sloj“ je tehnika proizvodnje tankih filmova slaganjem alternirajućih slojeva međusobno suprotnih naboja materijala. Ta tehnika je korištena kod tiol-,en“ montaže PEM-a (višeslojni polielektrolit) na tanke filmove te je omogućena proizvodnja umreženih, jednolikih prevlaka prilagodljive čvrstoće i veće mehaničke otpornosti od neumreženih filmova [31]. Te prevlake su zbog svoje biorazgradivosti vrlo korisne u medicini: mogu se koristiti kao prevlake za implatante ili kao prevlake za lijekove-kapsule i time omogućiti djelovanje bioaktivne tvari difuzijskim mehanizmom kroz pore filma ili degradacijom filma. [32]. U

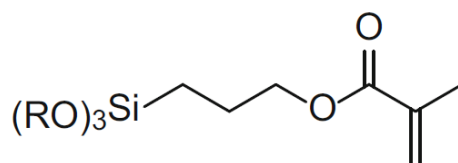
nastavku rada su opisani odabrani znanstveni radovi pomoću kojih je predstavljena primjena tiol-„en“ *click*-kemije u sol-gel materijalima.

Tiol-„en“ reakcija je korisna i u proizvodnji mikroreaktora sa enzimskom funkcijom. Dulay i suradnici su opisali kovalentno vezivanje tripsina na sol-gel monolit, modificiran inkorporiranjem PSG-PEG-a (fotopolimerizirani sol-gel sa poli(etilen)glikolom) za digestiju BAEE-a (N_{α} -Benzoil-L-arginin etil ester) i peptida. Učinkovitost digestije je 230 puta veća nego kod konvencionalnih metoda [33].

Chen je predstavio monolitski tripsin mikroreaktor uz pomoć *click*-reakcije i time olakšao provođenje postupka. Rad je detaljnije opisan u nastavku [22].

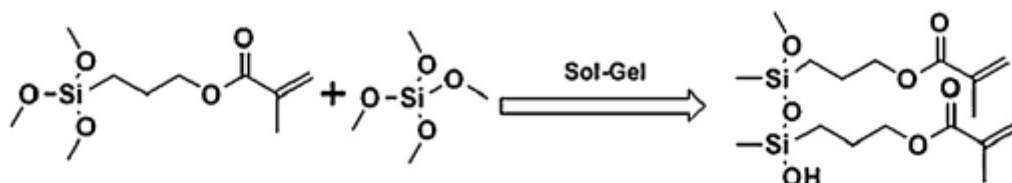
Da bi se pripravo monolitski enzimski mikroreaktor uz pomoć azid-alkilne *click* reakcije, prvo bi se i azidna i alkilna skupina morale uvesti u enzim, što je komplicirano i unosi rizik od smanjenja aktivnosti enzima. Zato se razvio pristup koji uključuje tiol-„en“ kemiju, koji pojednostavljuje proizvodnju jer su u enzimu već prirodno prisutne tiolne skupine.

Na početku je proizvedena hibridna anorgansko-organska monolitska kapilarna kolona sa -„en“ funkcionalnošću sol-gel procesom uz TMOS i γ -MAPS (Slika 20.) kao prekursore koji se prvo hidroliziraju, a zatim je slijedila polikondenzacija. (Slika 21., Korak 1). Za morfološku karakterizaciju monolita kapilarne kolone se koristi skenirajući elektronski mikroskop-SEM. (Slika 22.) Zatim su disulfidne veze tripsina (tripsin ima šest S-S veza) reducirane sa TCEP-om kako bi nastale slobodne tiolne skupine.(Slika 21, Korak 2). Na kraju se slobodna tiolna skupina veže na γ -MAPS-TMOS hibridnu monolitsku kolonu pomoću tiol-„en“ *click* kemije i time nastaje tripsin mikroreaktor (Slika 21., Korak 3).

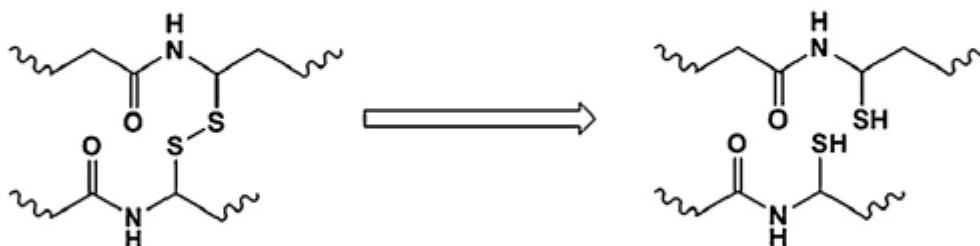


Slika 20. Strukturna formula γ -MAPS-a, sol-gel prekursora.

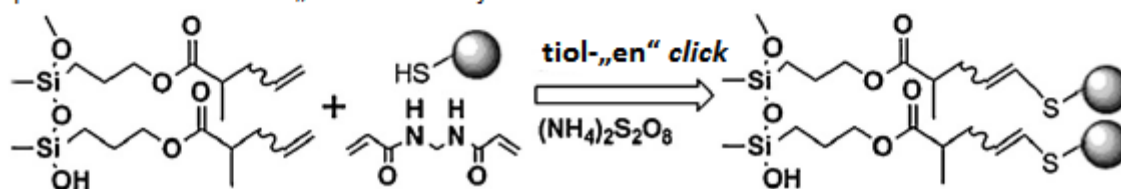
Korak 1: priprava hibridne anorgansko-organske monolitne kolone sa -en funkcionalnošću



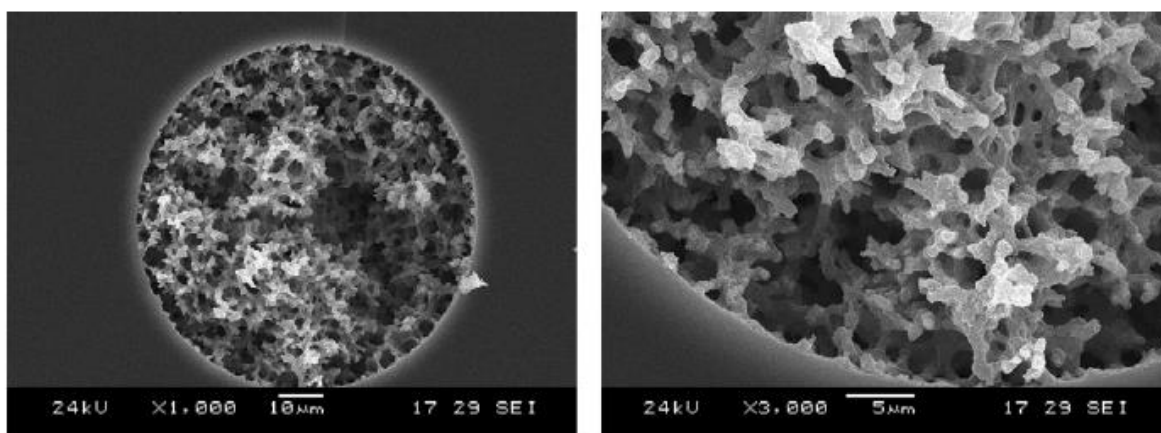
Korak 2: reduciranje disulfatnih veza tripsina sa TCEP-om i formiranje slobodnih tiolnih skupina



Korak 3: kovalentno vezanje reduciranog enzima na γ -MAPS-TMOS hibridnu monolitnu kapilarnu kolonu uz tiol-„en“ click-kemiju



Slika 21. Način priprave tripsin mikroreaktora pomoću tiol-„en“ click kemije.



Slika 22. SEM slike γ -MAPS-TMOS hibridnog monolitnog materijala

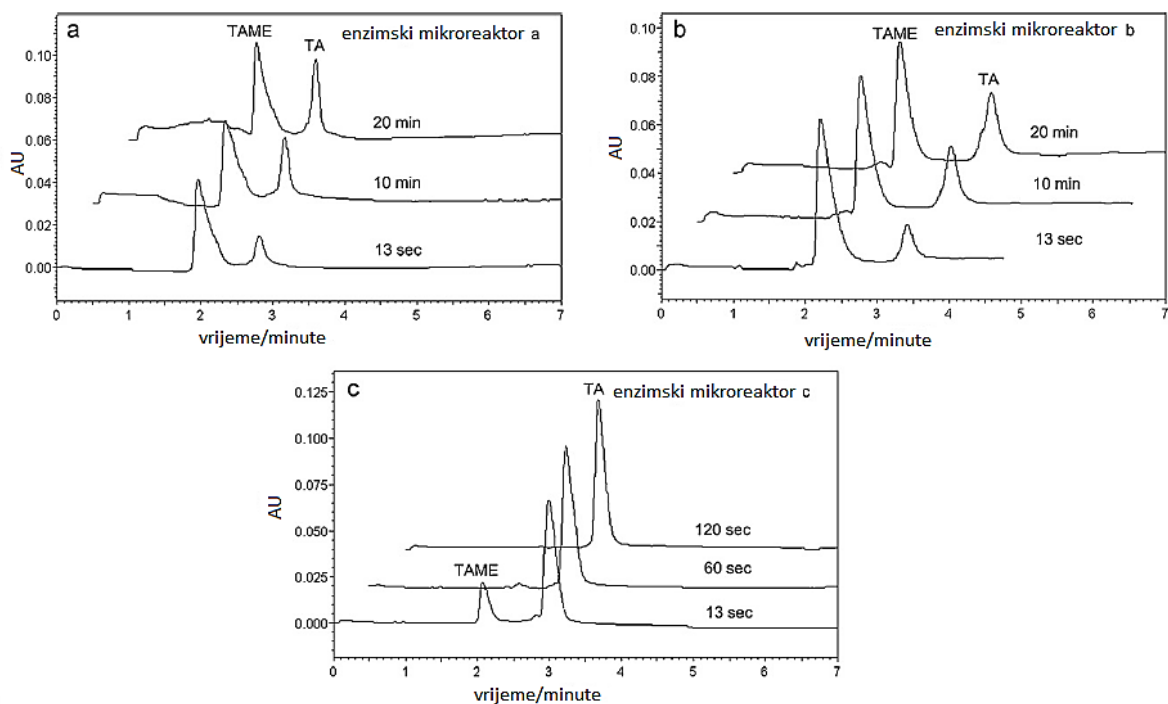
Nakon drugog koraka na Slici 21., to jest fiksacije tripsina, monolitni enzimski materijal je analiziran termičkom gravimetrijskom analizom (TGA). Rezultati pokazuju da postoji znatna razlika smanjenja mase kod γ -MAPS-TMOS hibridnog monolitnog materijala sa vezanim

enzimom u odnosu na γ -MAPS-TMOS hibridni monolitski materijal bez vezanog enzima, ali ne postoji razlika u smanjenju mase između TMOS monolitskog materijala sa vezanim enzimom i TMOS monolitskog materijala bez vezanog enzima. To znači da se tiol-, „en“ *click* imobilizacija enzima ne može odvijati ako nema -, „en“ funkcionalnosti na površini monolita.

Fiksacija reduciranog tripsina se provela na 3 načina uz amonijev peroksidisulfat (APS) i BAA (N,N'-metilenbisakrilamid):

- 1) mikroreaktor a: bez APS i BAA u fiksacijskoj otopini,
- 2) mikroreaktor b: samo je APS u fiksacijskoj otopini
- 3) mikroreaktor c: i APS i BAA su u fiksacijskoj otopini.

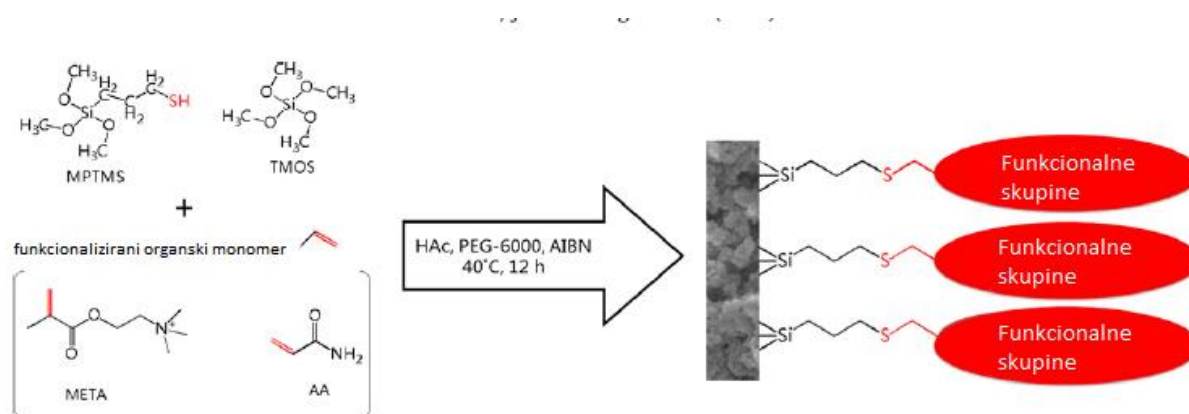
Provjera aktivnosti tripsina se provela sa TAME-om koji hidrolizom daje TA (N α -p-tosil-1-arginin). Na Slici 23. su prikazani elektroferogrami (grafički prikazi rezultata elektroforeze) i iz njih se vidi da je mikroreaktor c najbolje hidrolizirao TAME u najkraćem roku, 70% u 13s, 95% u 65s ili 100% u samo 120s. Sa mikroreaktorima a i b je postignuta samo djelomična hidroliza, čak i nakon 20 minuta. Provedene su i digestije proteina velikih molekulskih masa, BSA i BHb te su uspješno hidrolizirani u manje od 30 sekundi.



Slika 23. Elektroferogrami hidrolize 20mM TAME-a kod različitih mikroreaktora u različitim vremenima inkubacije.

Mikroreaktor c koji je pokazao kao najbolji te je ostao 88% učinkovit čak i nakon 100 ciklusa što je dokaz da je primjenom tiol-,en“ *click*-kemije postignuta ne samo brza analiza već je i razvijena metoda kojom enzim i nakon mnogobrojnih analiza ostaje vrlo aktivan.

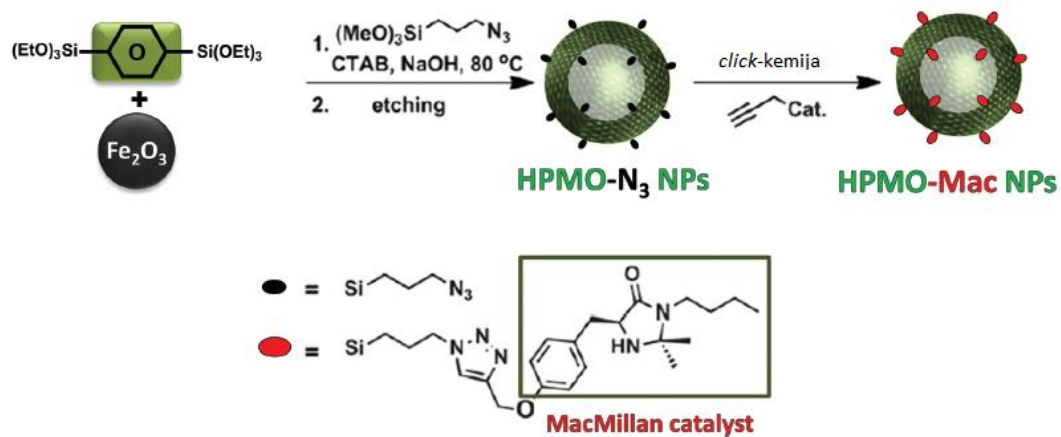
Organske-silika hibridne monolitske kolone za kapilarnu hidrofilnu tekućinsku kromatografiju su pripravljene jednostupnjevitom kombinacijom tiol-,en“ *click* reakcije u sol-gel postupku, jedna kolona je sa META-, a druga sa AA-funkcionalnom skupinom. (Slika 24.) Porozna površina je pregledana SEM-om koji pokazuje da je monolit homogen. Različite tvari su se separirale kroz kolone i postignuta je vrlo visoka efikasnost.



Slika 24. Shema razvoja hibridnog monolita.

Tiol-,en“ reakcije se koriste i u proizvodnji periodičnih mezoporoznih organosilikatnih nanočestica (PMO-NP) koje imaju najveću mogućnost vezanja funkcionalnih jedinica i imaju raznoliku primjenu - u katalizi, litij-ion baterijama, u proizvodnji lijekova te metodama adsorpcije.

Sintetizirana je šuplja-PMO (HPMO) nanočestica uz tiol-,en“ *click*-reakciju primijenjenu na sol-gel materijal (Slika 25.) U šupljine tog materijala se mogu kovalentno vezati razne molekule i time pridonijeti u farmaciji, kemiji materijala i drugo. Više o primijeni HPMO-a se još treba istražiti. [34].



Slika 25. Shematski prikaz nastanka HPMO nanočestice uz *click*-kemiju.

4. RASPRAVA

Svrha ovoga rada je omogućiti uvid u istraživačko područje primjene *click*-kemije u sol-gel materijalima. Stoga se prvo trebalo upoznati sa pojmovima kao što su same *click*-reakcije, sol-gel proces i funkcionalni materijali, a zatim se fokusirati na korisnost *click*-kemije u sol-gel procesu i materijalima.

Cu(I)-katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC) je *click*-reakcija najčešće korištena u pripravi sol-gel materijala. CuAAC ima veliku ulogu kod poboljšavanja funkcionalnih svojstava materijala. Tako su, primjerice, u samo nekoliko minuta u blagim uvjetima dobiveni sol-gel prekursori-organosilani, koji se koriste u sintezi sol-gel materijala. Zbog svoje osjetljivosti na vodu, pripreme organosilana su uspješno odrađene u bezvodnim uvjetima pomoću CuAAC reakcije. Osim u pripravi prekursora se *click* kemija koristi i u poboljšavanju svojstava površine materijala. Modificirana površina materijala sadrži istu teksturu kao što bi imala da je pripremljena metodama kojima se inače priprema sol-gel materijal (npr. sol-gel proces), ali u ovome slučaju površina ima i željenu funkciju. Za primjer je prikazano kako se CuAAC reakcijom može pripremiti senzor za detekciju metalnih iona jako malih koncentracija što pridonosi boljem uklanjanju metala u tragovima iz voda. Drugi primjer modificirane površine je rad u kojem se dvostruka zavojnica DNA dodaje na površinu MSN-a i time se omogućava zarobljavanje, a kasnije i lagano otpuštanje molekula koje se primijenilo čak i na antikancerogene tablete i time se poboljšava uništavanje stanica raka. To dokazuje koliko prednosti ima spajanje *click*-kemije sa materijalima, ne samo u ekološkom smislu zbog blagih uvjeta u reakcijama, već i u medicinskim svrhama kako bi se poboljšala kvaliteta života.

U medicinske svrhe se u zadnje vrijeme proučavaju i tiol-„en“ *click*-reakcije. Tiol-„en“ *click*-reakcijama su dobivene prevlake koje se mogu koristiti za bolju razgradnju kapsula ili bolju difuziju aktivne tvari. Druge primijene tiol-„en“ reakcije su u kromatografskim kolonama gdje se postigla velika učinkovitost separacije te u sintezi nanočestica koje doprinose proizvodnji lijekova, u katalizi i mnogim drugim, još ne toliko istraženim područjima.

CuAAC i tiol-„en“ reakcije su uspješno korištene u fiksiranju enzima, primjerice tripsina radi njegove katalitičke moći u raskidanju peptidnih veza. CuAAC reakcijom su tripsin vezali na mezoporozni silika materijal SBA-15, a tiol-„en“ reakcijom na monolitske mikroreatore. U oba slučaja je enzim ostao vrlo učinkovit u razgradnji proteina, čak i nakon dugotrajne uporabe. Klasičnim putem ne bi bilo moguće dobiti takvu efikasnost.

Prednost primjene *click*-kemije u sol-gel materijalima se očituje i u modifikaciji materijala ovisno o potrebi i željenim svojstvima. Sol-gel postupkom se može pripremiti željeni materijal, a zatim se *click*-reakcijom lako modificira za željenu funkciju (ili se te reakcije mogu odvijati istodobno ako tako odgovara reakciji). Upravo kako bismo znali kako primijeniti reakcije na određeni materijal, potrebno je dobro poznavati kako tvari reagiraju jedne s drugima, dakle mehanizma reakcija te u kojim uvjetima bi se postigli najbolji rezultati.

Zaključno, *click* kemija u pripravi sol-gel materijala doprinosi u više oblika:

- jednostavnost i brzina reakcija,
- mogućnost pripreme materijala u raznim uvjetima (kiselim, bazičnim, bezvodnim),
- funkcionalnost materijala je pojačana i poboljšana.

Uz dobivene, vrlo zadovoljavajuće, rezultate pripreme sol-gel materijala *click*-kemijom se u narednim godinama može očekivati velik napredak i iskorak u istraživanju. Lepeza *click*-reakcija u funkcionaliziranju raznih sol-gel materijala omogućuje primjenu takvih materijala u različitim područjima, poput optičkih materijala (optoelektronika, optički kemijski senzori i slično), biomedicini, farmaciji i slično.

5. ZAKLJUČAK

Click-reakcije su vrlo korisne, visokoiskoristive reakcije koje dokazuju da je moguće pripremiti materijale bez korištenja jako hlapivih, štetnih organskih otapala. Ekološka prihvatljivost nije jedini razlog korisnosti *click*-reakcija. Moguće je dobiti materijale koji na svojoj površini imaju kovalentno vezane različite funkcionalne skupine, što pridonosi i različitim funkcijama materijala (u medicini, farmaciji, biologiji). Već se sada postiglo da se dugotrajni sol-gel procesi uz *click*-kemiju provedu u samo nekoliko minuta, a veliki problemi koji su se javljali kod inkorporiranja tvari u različite materijale i postizanje homogenosti su uspješno riješeni uz primjenu *click*-reakcija. Najčešća primjena uklapanja funkcionalnih jedinica u materijale je kod poroznih materijala (najčešće sol-gel metodom) gdje same pore služe kao mjesto vezanja. Sol-gel postupkom se može pripremiti željeni materijal, a zatim se *click*-reakcijom lako modificira za željenu funkciju. *Click* kemija u pripravi sol-gel materijala doprinosi jednostavnosti i brzini reakcije, moguće je pripremiti materijal u raznim uvjetima (kiselim, bazičnim, bezvodnim) te je funkcionalnost materijala je pojačana i poboljšana. Tako dobiveni materijali služe u enzimskoj katalizi ili kao senzori za metale u tragovima. Senzori postižu sve bolje rezultate kod detekcije metala, što omogućava i sve bolju separaciju toksičnih metala.

U zadnjih nekoliko godina se počeo istraživati utjecaj *click*-reakcija na sol-gel materijale te intenzivno iskorištavati potencijal koji ova vrsta reakcija nudi. Međutim, *click* sol-gel je i dalje područje koje se mora dodatno istraživati jer je raznolikost organske kemije jako široka. Daljnjim radom se sigurno mogu postići još bolji rezultati u razvoju novih materijala, prekursora, katalizatora i mikroreaktora primjenom *click*-kemije u sol-gel materijalima.

6. POPIS SIMBOLA

TMOS- tetrametoksilan

TEOS- tetraetoksilan

MSN- mezoporna silika nanočestica

PMO- periodična mezoporna organosilikatna čestica

IUPAC- The International Union of Pure and Applied Chemistry

CuAAC- Cu(I)-katalizirana azid-alkin cikloadicija

SBA-15- vrsta mezoporne silikatne nanočestice

AzPTES- 3-azidopropil trietoksisilan

PET- engl. – fotoinducirani prijenos elektrona

TAME- N α -p-tosil-L-arginin metil ester

PEM- višeslojni polielektrolit

γ -MAPS- γ -metakriloksipropil trimetoksisilan

SEM- skenirajući elektronski mikroskop

PSG-PEG- fotopolimerizirani sol-gel sa poli(etilen)glikolom

BAEE- N α -Benzoil-L-arginin etil ester

TCEP- tris(2-karboksietil) fosfin

TGA- termalna gravimetrijska analiza

APS-amonijev peroksidisulfat

BAA- N,N'-metilenbisakrilamid

TA-N α -p-tosil-L-arginin

BSA- bovine serum albumine= kravljji albumin serum

BHb- bovine hemoglobin= kravljji hemoglobin

META- [2-(metakriloksi)etil]trimetil amonijak

AA- akrilamid

HPMO- šuplja periodična mezoporna organosilikatna čestica

7. LITERATURA

1. <https://www.slideshare.net/LotKubur/solgel-method>, (12.4.2017.).
2. Hein, J.E. and V.V. Fokin, *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides*. Chem Soc Rev, 2010. **39**(4): p. 1302-15.
3. <http://www.imperial.ac.uk/materials/research/functional/>, (12.4.2017.).
4. Macan, J., *Sol-gel postupak za pripremu organsko-anorganskih hibridnih materijala*. 2008. **57**: p. 355-361.
5. Iler, R.K., *The chemistry of silica*. 1979.
6. Brinker, C.J. and G.W. Scherer, *Sol-gel science : the physics and chemistry of sol-gel processing*. 1990, Boston: Academic Press. xiv, 908 p.
7. Danks, A.E., S.R. Hall, and Z. Schnepf, *The evolution of 'sol-gel' chemistry as a technique for materials synthesis*. Mater. Horiz., 2016. **3**(2): p. 91-112.
8. Hench, L.L. and J.K. West, *The Sol-Gel Process*. 1990. **90**(1): p. 33-72.
9. Macan, J., et al., *Kinetika nastajanja organsko-anorganskih hibrida sol-gel procesom*. 2002.
10. Figueira, R.B., et al., *Hybrid Sol-Gel Coatings: Smart and Green Materials for Corrosion Mitigation*. 6, 2016. **1**.
11. GUGLIELMI, M. and G. CARTURAN, *PRECURSORS FOR SOL-GEL PREPARATIONS*. 1988. **100**(1-3): p. 16-30.
12. Kolb, H.C., Finn, M., Sharpless, K.B., *Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions*. 2001. **40**: p. 2004-2021.

13. Kappe, C.O. and E. Van der Eycken, *Click chemistry under non-classical reaction conditions*. Chem Soc Rev, 2010. **39**(4): p. 1280-90.
14. Tasdelen, M.A., *Diels–Alder “click” reactions: recent applications in polymer and material science*. Polymer Chemistry, 2011. **2**(10): p. 2133.
15. Xi, W., et al., *Click Chemistry in Materials Science*. Advanced Functional Materials, 2014. **24**(18): p. 2572-2590.
16. Kolb, H.C. and K.B. Sharpless, *The growing impact of click chemistry on drug discovery*. Drug Discovery Today, 2003. **8**(24): p. 1128-1137.
17. Le Droumaguet, C., C. Wang, and Q. Wang, *Fluorogenic click reaction*. Chem Soc Rev, 2010. **39**(4): p. 1233-9.
18. Ikhlef, D., et al., *Reaction mechanisms of transition-metal-catalyzed azide–alkyne cycloaddition “click” reactions: A DFT investigation*. Computational and Theoretical Chemistry, 2015. **1073**: p. 131-138.
19. Fokin, J.E.H.a.V.V., *Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides*. 2010. **39**: p. 1302-1315.
20. Hoyle, C.E. and C.N. Bowman, *Thiol-ene click chemistry*. Angew Chem Int Ed Engl, 2010. **49**(9): p. 1540-73.
21. Lowe, A.B., *Thiol-yne ‘click’/coupling chemistry and recent applications in polymer and materials synthesis and modification*. Polymer, 2014. **55**(22): p. 5517-5549.
22. Chen, Y., et al., *Vinyl functionalized silica hybrid monolith-based trypsin microreactor for on line digestion and separation via thiol-ene “click” strategy*. Journal of Chromatography A, 2011. **1218**(44): p. 7982-7988.
23. Hoffmann, F., et al., *Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials*. Angew Chem Int Ed Engl, 2006. **45**(20): p. 3216-51.
24. Cattoen, X., et al., *Click approaches in sol-gel chemistry*. Journal of Sol-Gel Science and Technology, 2014. **70**(2): p. 245-253.
25. Nakazawa, J., B.J. Smith, and T.D.P. Stack, *Discrete complexes immobilized onto click-SBA-15 silica: controllable loadings and the impact of surface coverage on catalysis*. J Am Chem Soc., 2012. **134**(5): p. 2750–2759.
26. Burglova, K., et al., *Click approaches to functional water-sensitive organotriethoxysilanes*. J Org Chem, 2011. **76**(18): p. 7326-33.
27. Moitra, N., et al., *Convenient route to water-sensitive sol-gel precursors using click chemistry*. Chem Commun (Camb), 2010. **46**(44): p. 8416-8.

28. Chen, C., et al., *Polyvalent nucleic acid/mesoporous silica nanoparticle conjugates: dual stimuli-responsive vehicles for intracellular drug delivery*. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011. **50**(4): p. 882-6.
29. Jin, Z., et al., *Clicking Fluoroionophores onto Mesoporous Silicas: A Universal Strategy toward Efficient Fluorescent Surface Sensors for Metal Ions*. 2010. **82**(15): p. 6343-6346.
30. Schlossbauer, A., et al., *Click Chemistry for High-Density Biofunctionalization of Mesoporous Silica*. 2008. **130**(38): p. 12558-12559.
31. Such, G.K., et al., *Synthesis and functionalization of nanoengineered materials using click chemistry*. *Progress in Polymer Science*, 2012. **37**(7): p. 985-1003.
32. Schneider, A., et al., *Multifunctional Polyelectrolyte Multilayer Films: Combining Mechanical Resistance, Biodegradability, and Bioactivity*. 2007. **8**: p. 139-145.
33. Wirth, T., *Microreactors in Organic Chemistry and Catalysis*. 2013: p. 133-151.
34. Croissant, J.G., et al., *Syntheses and applications of periodic mesoporous organosilica nanoparticles*. *Nanoscale*, 2015. **7**(48): p. 20318-34.

8. ŽIVOTOPIS

████████████████████ Osnovnu školu sam započela 2002.godine, a završila 2010. godine kada sam upisala Prirodoslovnu gimnaziju u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga, također u Zagrebu gdje sam nastavila i fakultetsko obrazovanje na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, smjer Primijenjena kemija.