

# Sinteza i karakterizacija N,S -donornih makrocikličkih spojeva

---

Lukarić, Kristina

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:625081>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku- Odjel za kemiju

Sveučilišni prijediplomski studij Kemija

Kristina Lukarić

**Sinteza i karakterizacija *N,S*-donornih  
makrocikličkih spojeva**

Završni rad

Mentor: Tomislav Balić

Osijek, 2024.

Naziv sveučilišta : **Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju**

Naziv studija : **Sveučilišni prijediplomski studij Kemija**

**Znanstveno područje** : Prirodne znanosti

**Znanstveno polje** : Kemija

**Znanstvena grana** : Organska kemija

### **Sinteza i karakterizacija *N,S*-donornih makrocikličkih spojeva**

**Kristina Lukarić**

**Rad je izrađen na** : Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

**Mentor** : izv. prof. dr. sc. Tomislav Balić

**Neposredni voditelj** : Milenko Korica, asistent

**Sažetak** : Struktura makrocikličkih spojeva je takva da se u njihovoj sredini nalazi šupljina zbog koje su oni pogodni spojevi za ubacivanje raznih manjih molekula, iona i slično. Ukoliko se metalni ioni vežu na makrociklički spoj dolazi do povećanja njihove termodinamičke stabilnosti u odnosu na ione vezane na aciklički spoj te se ta pojava naziva makrocikličkim efektom. Početak sinteze  $N_2S_2$  makrocikličkih spojeva obuhvaća dodatak polimetilnog mosta između dva atoma sumpora tiosalicilne kiseline te se zatim nastala dikiselina reducira do alkohola koji oksidacijom uz manganov oksid prelazi u dialdehid. Kondenzacijom dialdehida i diamina dolazi do zatvaranja prstena i nastanka makrocikličke Schiffove baze. U ovom radu je također pokazano da je *N,S*-donorne makrocikličke spojeve moguće pripremiti direktnom reakcijom dikiseline s diaminima.

**Ključne riječi**: *makrociklički spojevi, makrociklički efekt, dikiselina, Schiffova baza*

**Jezik izvornika** : hrvatski jezik

**Završni rad obuhvaća** : 22 stranice, 12 slika, 9 literaturnih navoda

**Rad prihvaćen** : 5.9.2024.

**Stručno povjerenstvo za ocjenu rada:**

1. prof. dr. sc. Igor Đerđ, predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Balić, mentor i član
3. izv. prof. dr. sc. Brunislav Matasović, član
4. doc. dr. sc. Anamarija Stanković, zamjena člana

**Rad je pohranjen:** Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, 31000 Osijek  
Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

**Josip Juraj Strossmayer University in Osijek**  
**Department of Chemistry**

**Scientific Area :** Natural sciences

**Scientific Field :** Chemistry

**Synthesis and characterization of *N,S* -donor macrocycles**

**Kristina Lukarić**

**Thesis completed at :** Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

**Supervisor :** Assoc. Prof. Ph.D. Tomislav Balić

**Abstract:** The structure of macrocyclic compounds is such that their middle has a cavity which makes them suitable for insertion of various smaller compounds and ions. If metal ions are coordinated to a macrocyclic compound, their thermodynamic stability increases in comparison to ions coordinated to an acyclic compound. This phenomenon is called the macrocyclic effect. The beginning of the synthesis of  $N_2S_2$  macrocyclic compounds includes the addition of a polymethyl bridge between two sulfur atoms in the thiosalicylic acid after which the resulting diacid is reduced to an alcohol, and then into a dialdehyde by oxidation with manganese oxide. Condensation of dialdehyde and diamine results in ring closure and the formation of a macrocyclic Schiff base. In this work it was also demonstrated that the *N,S*-donor macrocycles can be obtained by direct reaction of diacid and diamine.

**Keywords:** *macrocyclic compounds, macrocyclic effect, diacid, Schiff's base*

**Original in :** Croatian

**Thesis includes :** 22 pages, 12 figures, 9 references

**Thesis accepted :** 5.9.2024.

**Reviewers:**

1. prof. dr. sc. Igor Đerđ, full prof., chair
2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Balić, supervisor and member
3. izv. prof. dr. sc. Brunislav Matasović, member
4. doc. dr. sc. Anamarija Stanković, alternate member

**Thesis deposited in:** Department of Chemistry library, Franje Kuhača 20, 31 000 Osijek

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	2
2.1. Makrociklički spojevi.....	2
2.1.1. Što su makrociklički spojevi?.....	2
2.1.2. Podjela.....	2
2.1.3. Vrste .....	3
2.1.3.1. Ciklodekstrini .....	3
2.1.3.2. Krunasti eteri .....	3
2.1.3.3. Kaliks[n]areni .....	4
2.1.3.4. Resorcin[n]areni .....	5
2.1.3.5. Kukurbit[n]urili .....	5
2.1.4. Makrociklički efekt .....	5
2.2. Dizajn makrocikličkih liganada.....	6
2.3. <i>N,S</i> -donorni makrociklički spojevi.....	7
2.3.1. Primjeri nekolicine spojeva .....	7
2.3.2.1. Nastanak dikiseline.....	8
2.3.2.2. Redukcija do alkohola .....	8
2.3.2.3. Oksidacija alkohola i kondenzacija Schiffove baze .....	8
2.3.3. Primjena.....	8
2.3.3.1. Redoks senzor.....	8
2.3.3.2. Antitumorsko sredstvo.....	9
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	9
3.1. Sinteza dikiselina.....	9
3.1.1. Sinteza T05 (1,5-bis-(2-karboksifenilmerkapt)-pentan).....	9
3.2. Sinteza makrocikličkih spojeva.....	9
3.2.1. Sinteza <i>m</i> T05.....	9
3.2.2. Sinteza <i>p</i> T05.....	10
3.3. Instrumentalne metode .....	10
3.3.1. IR spektroskopija.....	10
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	11
4.1. Priprava dikiseline T05 .....	11
4.2. Priprava makrocikličkih spojeva .....	13
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	18
<b>6. LITERATURA</b> .....	19

## 1. UVOD

Makrociklički spojevi su cikličke makromolekule ili ciklički dio makromolekule. Mogu se promatrati kao zasebni spojevi ili kao ligandi. Struktura im je takva da imaju slobodan vezni prostor u središtu molekule što ih čini povoljnim spojevima za vezanje iona, manjih molekula i slično. Makrocikli se mogu podijeliti s obzirom na strukturu (ciklodekstrini, krunasti eteri, kaliksareni itd.) i vrstu donornih atoma ( $D = S, O, N$ ). Metalni ioni vezani za makrociklički spoj imaju veću termodinamičku stabilnost od iona vezanih na aciklički spoj, a ta se pojava naziva makrocikličkim efektom čija se veličina može odrediti raznim metodama. [1][2]

Prilikom dizajniranja makrocikličkih molekula potrebno je obratiti pozornost na poklapanje veličine slobodnog veznog prostora s veličinom metalnog kationa jer za razliku od acikličkih spojeva, priroda makrocikličkih spojeva ne dozvoljava mijenjanje strukture kako bi prihvatili metalni kation. Kada dođe do vezanja metalnog iona na sustav dolazi do konformacijske promjene donornih atoma pri čemu nastaju povoljni položaji za stvaranje koordinativne veze. Takve konformacijske promjene su otežane kod rigidnih sustava kao što su aromatske Schiffove baze jer zahtijevaju veću energiju kako bi došlo do konformacijskih promjena. [1]

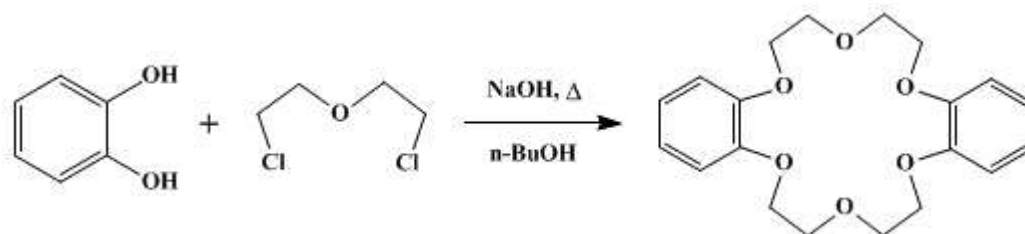
Sinteza  $N_2S_2$  makrocikličkih spojeva započinje dodatkom polimetilnog mosta između dva atoma sumpora pri čemu nastaje dikiselina. Tako nastala dikarboksilna kiselina reducira se do alkohola koji prelazi u dialdehid oksidacijom uz manganov dioksid. Zatim dolazi do zatvaranja prstena reakcijom dialdehida i diamina pri čemu nastaje Schiffova baza. Tako nastali  $N_2S_2$  makrociklički spojevi koji u svojoj strukturi sadrže 14 – 16 atoma mogu prihvatiti jednovalentni i dvovalentni ion bakra. Zbog te sposobnosti se oni proučavaju kao redoks-senzori za biološke reducense i oksidanse. Najbolje djelovanje kao redoks-senzora na bazi bakra imaju u području od 0,5 V do 0,8 V, te se taj redoks potencijal može mijenjati namještanjem duljine polimetilnog lanca. *N,S*-donorni makrociklički spojevi mogu se dobiti i direktnom reakcijom diamina s dikarboksilnom kiselinom. U ovom radu opisane su sinteze dikiseline dobivene u reakciji bromiranog alifatskog ugljikovodika i tiosalicilne kiseline. Tako pripravljena kiselina korištena je za reakcije pripreme dialdehida i makrocikličkih amida. [3]

## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Makrociklički spojevi

#### 2.1.1. Što su makrociklički spojevi?

Makrociklički spoj je ciklička makromolekula ili ciklički dio neke makromolekule. Ako se makrociklički spojevi promatraju kao ligandi za vezanje metalnih vrsta onda se definiraju kao polidentatni ligandi koji se sastoje od najmanje devet atoma u prstenu od kojih su najmanje tri donorna atoma. Prve makrocikličke etere je sintetizirao 1967. godine američki kemičar Charles John Pedersen reakcijom benzen-1,2-diola i kloriranog ugljikovodika pri čemu je sintetizirao prvi krunasti eter, dibenzo-18-kruna-6 eter (Shema 1.), ciklički spoj sa 18 atoma čijih se 6 atoma kisika mogu koordinirati na kation koji se nalazi u unutrašnjosti prstena.



Shema 1. Reakcija sinteze krunskog etera [4]

Makrociklički ligandi u čijoj su strukturi primarno kisikovi atomi kao donorni atomi, sa 1. i 2. grupom elemenata stvaraju stabilne komplekse, dok ligandi kojima su donori primarno atomi dušika stvaraju stabilne komplekse s prijelaznim metalima. [1] [2]

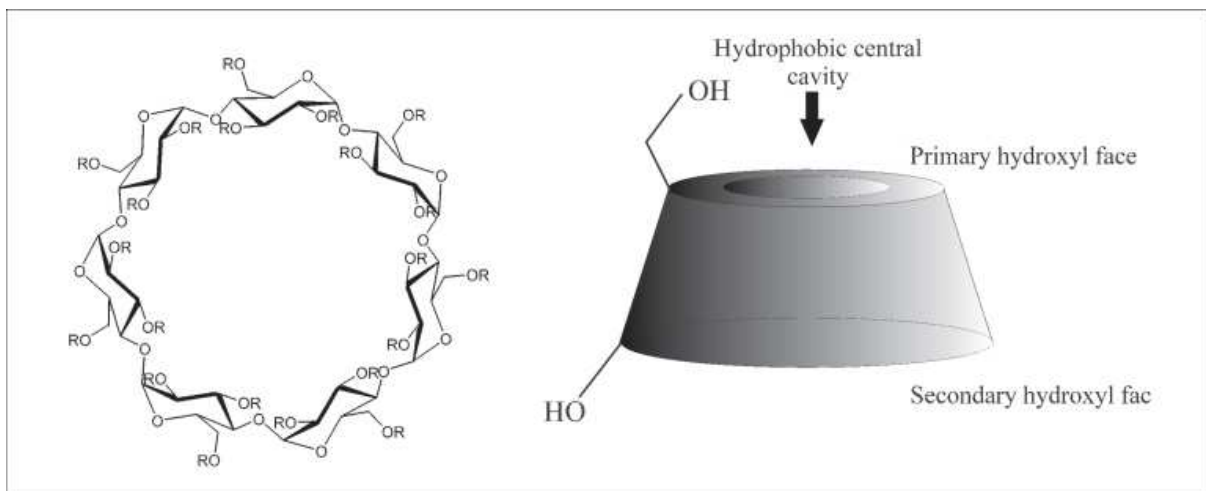
#### 2.1.2. Podjela makrocikličkih spojeva

Postoje dva načina podjele makrocikličkih spojeva. Jedan od načina podjele makrocikličkih spojeva se temelji na obliku i funkcionalnoj skupini vezanoj za kostur spoja. Makrocikli s odjeljcima, rotaksani, katenani, krunasti eteri i anuleni su neki od spojeva koji pripadaju navedenoj podjeli. Prema drugom načinu podjele, makrociklički spojevi se smatraju ligandima te se dijele prema vrsti i broju donornih atoma. Shodno tome spojevi s kisikovim atomima pripadaju skupini oksa-makrocikala, s dušikovim atomima aza-makrociklima, sumporovim atomima tia-makrociklima. Mješoviti makrocikli su skupina makrocikala sa više vrsta donornih atoma te se imenuju prema broju i vrsti donornih atoma. [1] [2]

### 2.1.3. Vrste makrocikličkih spojeva

#### 2.1.3.1. Ciklodekstrini

Ciklodekstrini su prirodni ciklički oligosaharidi koji se sastoje od glukopiranozilnih ostataka sa hidrofobnim šupljinama povezanim  $\alpha$ -1,4-vezama. Njihove šupljine imaju neobične, asimetrične oblike s mogućnošću stvaranja kompleksa sa velikim brojem kemijskih vrsta. Svrstavaju se u tri skupine ( $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ ) gdje se  $\alpha$ -ciklodekstrini sastoje od šest,  $\beta$ -ciklodekstrini od sedam (Slika 1) i  $\gamma$ -ciklodekstrini od osam glukopiranoznih jedinica. Zahvaljujući sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa sa molekulama lijekova značajni su u farmaceutskoj industriji. Zbog steričkih smetnji ne postoje ciklodekstrini sa manje od 6 glukopiranoznih jedinica, a značaj u farmaceutskoj industriji ciklodekstrina sa više od 8 glukopiranoznih jedinica u svojoj strukturi se još istražuje. Zbog rotacije oko  $\alpha$ -1,4-veze, primarne hidroksilne skupine su orijentirane prema unutrašnjem dijelu strukture, a sekundarne hidroksilne skupine prema vanjskom dijelu strukture (Slika 1.). Molekule sadrže lipofilni karakter zbog skeletnog ugljika i eterskog kisika glukopiranoznih jedinica. Naspram dekstrina, zbog jakih međumolekulskih veza ciklodekstrini imaju značajno nižu topljivost u vodi. [2] [3]



**Slika 1.**  $\beta$ -ciklodekstrin [3]

#### 2.1.3.2. Krunasti eteri

Krunasti eteri se definiraju kao makrociklički oligomeri etilen-oksida u obliku  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_n$ , gdje je  $n \geq 4$ . Prvi krunasti eter otkriven je sasvim slučajno, kao neutralni nusprodukt sinteze željenog liganda koju je provodio Pedersen. Taj nepoznati nusprodukt je topljiv u metanolu koji sadrži natrijevu sol zbog njegove sposobnosti vezanja  $\text{Na}^+$  iona. Daljnja istraživanja su pokazala kako taj spoj ne veže samo  $\text{Na}^+$  ione nego i ione ostalih alkalijskih metala te također može



vezati amonijeve ione. Nepoznati nusprodukt je već ranije u radu spomenut spoj, dibenzo-18-kruna-6 eter. Molekule kisika u strukturi krunastih etera su smještene tako da mogu koordinirati kation u unutrašnjosti strukture, dok je vanjski dio strukture hidrofoban zbog čega kationi mogu biti disocirani u organskim otapalima.

Kriptanidi su 3D varijante krunastih etera, njihova struktura u potpunosti obuhvaća metalni kation (poput omotnice) te se ti kompleksi nazivaju kriptatima. Zbog prirode svoje strukture oni imaju veću selektivnost i stvaraju snažnije veze tijekom kompleksiranja alkalijskih i zemnoalkalijskih metala kao i lantanida i amonijevih iona od krunastih etera. Prvi i najpoznatiji predstavnik je [2.2.2]kriptand, kod kojeg brojevi unutar zagrade predstavljaju broj eterskih kisikovih atoma u svakom povezaču između dušikovih atoma. [2]

### 2.1.3.3. Kaliks[n]areni

Ime im potječe od grčke riječi za kalež na što njihova struktura podsjeća. Prvi kaliksaren je nastao modifikacijom reakcije Adolpha von Baeyera iz 1872. gdje zagrijavanjem raznih *para*-supstituiranih fenola sa aldehydima u bazičnim otopinama nastaju ciklički tetrameri umjesto polimernih smola.

Kaliksareni se mogu sintetizirati kondenzacijom jeftinih i lako dostupnih fenola i formaldehida. Imaju molekulsku strukturu oblika čaše, kruta i sastoji se od dva ruba od kojih je gornji i širi hidrofoban zbog metilnih mostova, a donji i uži rub je hidrofilan zbog fenolnih kisikovih atoma. Veličina njihove šupljine uvelike ovisi o broju fenolnih skupina u strukturi te se kaliksareni sa četiri, šest i osam ponavljajućih skupina mogu sintetizirati u jednom koraku sa jednostavnim pročišćavanjem. Za razliku od krunastih etera i ciklodekstrina, nemodificirani kaliksareni imaju puno manju topljivost te moraju proći kroz razne procese kako bi se mogli funkcionalizirati i iskoristiti njihov puni potencijal.

Pillar[n]areni su usko vezani uz kaliksarene te se sastoje od *n*-hidrokinonskih jedinica povezanih metilnim mostovima koji se vežu u *para*-položaju cikličke strukture. Prvi sintetizirani pillaren je dobiven reakcijom paraformaldehida i 1,4-dimetoksibenzena uz  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pri čemu nastaje 1,4-dimetokspillar[5]aren.

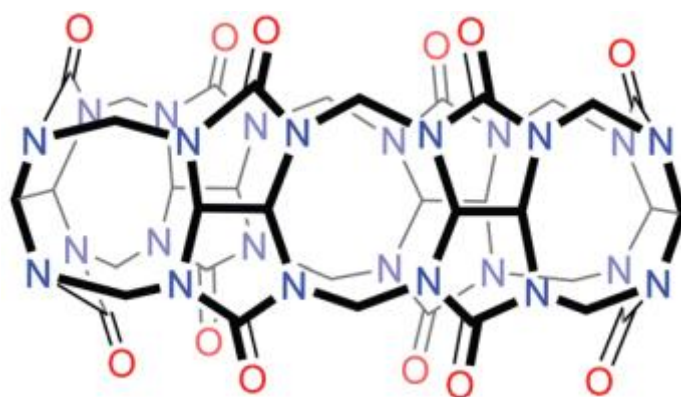
Neke od metoda funkcionalizacije uključuju: deprotekciju, kocilizaciju, peroksidaciju i redukciju, istovremenu deprotekciju i ciklizaciju, deprotekciju popraćenu aktivacijom i supstituciju fenilenom. [2]

#### 2.1.3.4. Rezorcin[n]areni

Adolph von Baeyer je još 1872. godine primijetio da reakcijom rezorcinola i benzaldehida nastaje spoj crvene boje, C-metilrezorcin[4]aren i osam molekula vode koji su u krutom stanju povezani sa oko 60 vodikovih veza. Rezorcin[n]areni se zbog mogućnosti funkcionalizacije koriste kao početni materijal u sintezi kavitanada. Kavitandi su sintetski organski spojevi koji sadrže stalne šupljine čija je veličina dovoljna za ugradnju manjih molekula ili iona. [2]

#### 2.1.3.5. Kukurbit[n]urili

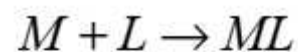
Kukurbituril je makrociklički spoj koji se sastoji od šest glikourilnih jedinica povezanih sa 12 metilnih mostova (Slika 2.). Sadrže strukturu sa izrazito visokim stupnjem simetrije sa hidrofilnim rubom na vrhu i dnu strukture. [2]



**Slika 2.** Strukturna formula kukurbit[6]urila [2]

#### 2.1.4. Makrociklički efekt

Makrociklički efekt je povećana termodinamička stabilnost makrocikličkog kompleksa u odnosu na aciklički kompleks s istim metalnim ionom. Usporedbom konstanti stabilnosti dva tetraaza bakrova (II) kompleksa, Cabbines i Margerum su primijetili kako makrociklički kompleks u odnosu na aciklički kompleks pokazuje neočekivano veliko povećanje u stabilnosti. Konstanta stabilnosti kompleksnog spoja se može odrediti raznim eksperimentalnim metodama kao što su razne titracije (potenciometrijske, konduktometrijske i NMR), spektrofotometrijskim metodama i drugima. Konstanta stabilnosti je mjera koja pokazuje jakost makrocikličkog efekta, a izražava se Jednadžbom 1.. [1]



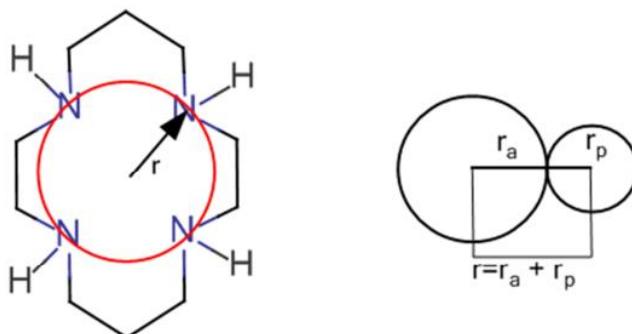
$$K_{st} = \frac{[ML]}{[M][L]}$$

**Jednadžba 1.** Izraz za konstantu stabilnosti ( $K_{st}$ ) [1]

## 2.2. Dizajn makrocikličkih liganada

Nepodijeljeni elektronski parovi donornih atoma mogu biti u *endo* ili *egzo* konformaciji. Kod *endo* konformacije oni su orijentirani prema unutrašnjosti makrocikličkog prstena, dok su kod *egzo* konformacije orijentirani van makrocikličkog prstena. Energijska stabilnost makrocikličkog prstena određuje konformaciju donornih atoma (npr. puno su rjeđi ligandi kojima su svi donorni atomi u *endo* konformaciji, rijetkost takvih liganada pripisuje se odbijanju nepodijeljenih elektronskih parova). Prilikom vezanja metalnog iona za sustav dolazi do konformacijske promjene donornih atoma pri čemu nastaju povoljni položaji za stvaranje koordinativne veze. Takve promjene konformacije su znatno otežane kod rigidnih sustava kao što su Schiffove baze jer se povećava potrebna energija za konformacijske promjene.

Priroda cikličke strukture je takva da se ona za razliku od acikličke strukture, ne može mijenjati prilikom vezanja metalnog kationa, te je važno obratiti pozornost na poklapanje veličine metalnog kationa s veličinom slobodnog veznog prostora. Slobodni vezni prostor je radijus koji je slobodan za vezanje metalnog kationa (Shema 2.), a najčešće se određuje mjerenjem iz rezultata rendgenske strukturne analize. [3]



**Shema 2.** Prikaz određivanja slobodnog veznog prostora u tetraaza makrocikličkom spoju ( $r_a$  – slobodni vezni prostor,  $r_p$  – radijus donornog atoma)[1]

Prilikom dizajniranja makrocikličkih liganada mogu se primijeniti dva pravila. Prvo, ugradnjom 6-članog kelatnog prstena u makrociklički sustav povećava se sklonost vezanja metalnih kationa manjeg radijusa. Drugo, ugradnja neutralnog (eterskog) kisika u makrociklički sustav povećava sklonost vezanja metalnih kationa većeg radijusa. Najčešće se makrociklički sustavi sastoje od 5-članih i 6-članih kelatnih prstenova, no postoje i sustavi sa 8-članim kelatnim prstenovima što uzrokuje značajno smanjenje stabilnosti kompleksa [1].

## 2.3. *N, S*-donorni makrociklički spojevi

### 2.3.1. Primjeri *N, S*-donornih makrocikličkih spojeva

Kao produkti sinteza koje započinju reakcijom tiosalicilne kiseline i dihaloalkana nastaju razni *N, S*-donorni makrociklički spojevi skloni stvaranju kompleksnih spojeva s ionima bakra. Nastali spojevi imenuju se ovisno o duljini lanca koji se nalazi između dva atoma sumpora ( $S_{en}$  – etilenski lanac,  $S_{pr}$  – propilenski lanac) i dva atoma dušika ( $N_{en}$  – etilenski lanac,  $N_{pr}$  – propilenski lanac). Istraživanje je pokazalo kako spojevi s manjim brojem atoma u unutrašnjem makrocikličkom prstenu ( $Cu(II)S_{en}N_{en}$ , 14 atoma i  $Cu(II)S_{pr}N_{en}$ , 15 atoma) imaju veći afinitet za dvovalentni bakar dok veći spojevi ( $Cu(I)S_{en}N_{bu}$ , 16 atoma i  $Cu(I)S_{pr}N_{bu}$ , 17 atoma) imaju afinitet prema jednovalentnom bakru. Do toga dolazi zato što će manji prsten vezati bakar u kvadratnoj koordinaciji, što više odgovara  $Cu^{2+}$  ionu, dok veći prsten ima veću fleksibilnost i može se prilagoditi  $Cu^+$  ionu. Makrociklički spoj s 15 atoma u prstenu ( $CuS_{en}N_{pr}$ ) ovisno o odabiru otapala može vezati jednovalentni ili dvovalentni bakar. Na primjeru spojeva iste veličine,  $Cu(II)S_{pr}N_{en}$  i  $CuS_{en}N_{pr}$  uočeno je kako bez obzira na njihovu veličinu prstena,  $Cu(II)S_{pr}N_{en}$  ima afinitet za dvovalentni bakar, dok  $CuS_{en}N_{pr}$  ima afinitet za jednovalentni bakar. Isto je uočeno i kod  $S_{pr}N_{pr}$  i  $S_{en}N_{bu}$  što znači da na redoks potencijal makrocikličkih spojeva koji sadrže bakar u svojoj strukturi najviše utječe dio molekule u kojem se nalaze atomi dušika, te u manjoj mjeri veličina prstena. [3]

### 2.3.2. Sinteza

Sinteza bakrovih  $N_2S_2$  makrocikličkih spojeva započinje dodatkom polimetilnog mosta između dva atoma sumpora u tiosalicilnoj kiselini. Kiselina se zatim reducira do alkohola (redukcijom s  $LiAlH_4$ ) te potom u dialdehid oksidacijom manganovim dioksidom. Zatvaranje prstena se ostvaruje reakcijom kondenzacije dialdehida i diamina pri čemu nastaje makrociklička Schiffova baza. Tijekom ovog koraka može doći do umetanja bakra ukoliko se koristi u sintezi kao templatni kation. [6]

#### 2.3.2.1. Sinteza dikiseline

Tiosalicilna kiselina, kalijev hidroksid i dihaloalkan (1,2-dikloretan, 1,3-dibrompropan i 1,4-dibrombutan) u etanolu se refluksiraju u atmosferi dušika tijekom dva sata pri čemu nastaje bijeli talog. Smjesa se potom ulijeva u destiliranu vodu te nastaje žuta otopina. Zakiseljavanjem s klorovodičnom kiselinom dolazi do izlučivanja bijelog taloga dikiseline. Reakcija se odvija uz iskorištenje od 80%. [6]

#### 2.3.2.2. Redukcija dikiseline do alkohola

U suhi THF se dodaje nastala dikiselina te se smjesa hladi u ledenoj kupelji. Male količine  $\text{LiAlH}_4$  dodaju se uz miješanje u smjesu tijekom sat vremena. Nakon sat vremena, smjesa se zagrije do sobne temperature te se refluksira 24 sata. Smjesa se hladi do sobne temperature i polagano se izljevava u metanol pri čemu se razvija vodik. Dodatkom destilirane vode nastaje bijeli gel te se u njega dodaje celit (trećina količine gela) i nastala suspenzija se filtrira preko celitne ploče. Filtrat se reducira do polovine volumena te se on zatim udvostručuje dodatkom destilirane vode pri čemu nastaje talog bjelkaste boje koji se zatim suši u peći. Krajnji produkt dobiven je Soxhletovom ekstrakcijom celita sa metanolom preko noći što rezultira žutom otopinom.

Reakcija se odvija uz iskorištenje od 85%. [6]

#### 2.3.2.3. Oksidacija dialkohola i sinteza makrocikličke Schiffove baze

Nastali alkoholi se otapaju u kloroformu uz dodatak  $\text{MnO}_2$  te se refluksiraju 48 sati nakon čega se filtrira kroz celitne ploče uz ispiranje sa vrućim kloroformom. Otapalo se uklanja pod sniženim tlakom te se produkt prekrystalizira iz smjese otapala kloroforma i dietil-etera. Nastali dialdehid otapa se u vrućem etanolu te se u otopinu kroz lijevak za dokapavanje dodaje etanolna otopina diamina. Nastala žuta otopina se zatim refluksira sat vremena nakon čega se radi vruća filtracija i otopina se hladi do sobne temperature. Tako pripravljeni makrociklički imini se koriste za sintezu bakrovih kompleksa. [6]

### 2.3.3. Primjena

#### 2.3.3.1. Redoks-senzor

Zbog sposobnosti stvaranja kompleksa bakra s navedenim makrocikličkim Schiffovim bazama koji sadrže 14 – 16 atoma u prstenu proučen je njihov značaj kao redoks-senzora. Rezultati istraživanja pokazuju kako makrociklički ligandi koji sadrže  $\text{N}_2\text{S}_2$  donornu skupinu imaju najbolje rezultate kao senzori na bazi bakra sa djelovanjem u području od 0,5 do 0,8 V, a promjenom duljine polimetilnog lanca može se modificirati njihov redoks potencijal.

Nedostatak ove primjene je da kod donora s jačim djelovanjem može doći do slabljenja veza između bakra i sumpora što doprinosi disocijaciji metala vezanog na imino skupinama. [6]

### 2.3.3.2. Antitumorsko djelovanje

Strukturno različiti srebro(I) spojevi sa karboksilnim i amino kiselinama, dušikovim, fosforim i sumpornim donornim ligandima se proučavaju kao antitumorska sredstva. Neki srebro(I) kompleksi sa difosfinom i *N*-heterocikličkim karbonskim ligandima su pokazali *in vivo* antitumorsko djelovanje kod miševa sa leukemijom, sarkomom stanica retikuluma i rakom jajnika. Nanočestice srebra pokazuju značajni citotoksični potencijal protiv raka jajnika, mijeloma i raka dojke koji je otporan na liječenje. Kada se srebro(I) koordinira na tetraaza makrocikle, dolazi do disproporcioniranja, no ukoliko je srebov ion keliran na N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-donorni makrociklički spoj, nastaje stabilan srebro(I) kompleks zbog stvaranja jake interakcije s donornim atomima sumpora. Bez obzira na njihovu visoku stabilnost i jednostavnu sintezu, niti jedan kompleks srebra(I) sa N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> makrocikličkim ligandima nije testiran na stanicama raka kao ni sa matičnim stanicama. [7]

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Sintaza dikiselina

#### 3.1.1. Sintaza T05 (1,5-bis-(2-karboksifenilmerkpto)-pentan)

U okrugloj tikvici od 100 mL pomiješano je 0,25 g tiosalicilne kiseline, 0,16 g kalijevog hidroksida i 1,5 mL 1,5-dibrompentana u 60 mL etanola. Reakcijska smjesa je stavljena na refluks u uljnoj kupelji na 2,5 sata. Nakon zagrijavanja dodana je minimalna količina vode kako bi se nastali bijeli talog otopio te se otopina zatim zakiseljava sa klorovodičnom kiselinom uz hlađenje u ledenoj kupelji pri čemu nastaje bijeli talog. Reakcijska smjesa ostavljena je u hladnjaku tijekom 24 sata te je zatim talog profiltriran i osušen. Nastalo je ukupno 0,153 g. spoja, uz iskorištenje reakcije od 50,8 %

### 3.2. Sintaza makrocikličkih spojeva

#### 3.2.1. Sintaza *m*T05

0,05 g. dikiseline T05 otopljeno je u 30 mL diklormetana u dvogrloj tikvici. Istovremeno se u 10 mL diklormetana otapa 0,025 g *m*-fenilendiamina te se on dodaje u lijevak za dokapavanje

i uz miješanje na sobnoj temperaturi polagano dokapava te je smjesa miješana na magnetskoj miješalici 2-3 sata. Reakcijska smjesa je puštena na miješalici nekoliko sati. Nastali produkt je profiltriran te osušen.

### 3.2.2. Sinteza *p*T05

0,05 g. dikiseline T05 otopljeno je u 30 mL diklormetana u dvogrloj tikvici. Istovremeno se u 10 mL diklormetana otapa 0,025 g *p*-fenilendiamina te se on dodaje u lijevak za dokapavanje i uz miješanje na sobnoj temperaturi polagano dokapava te je smjesa miješana na magnetskoj miješalici 2-3 sata. Reakcijska smjesa je puštena na miješalici nekoliko sati. Nastali produkt je profiltriran te osušen.

## 3.3. Instrumentalne metode

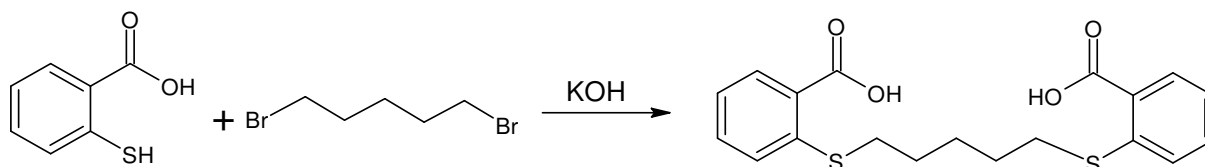
### 3.3.1. IR spektroskopija

IR spektri priređenih spojeva snimljeni su pomoću Shimadzu FTIR 8400S spektrometra u valnom području od 400 do 4000  $\text{cm}^{-1}$ , DRS tehnikom. Za prikupljanje i obradu podataka korišten je računalni program IR Solution 1.30.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Priprava dikiseline T05

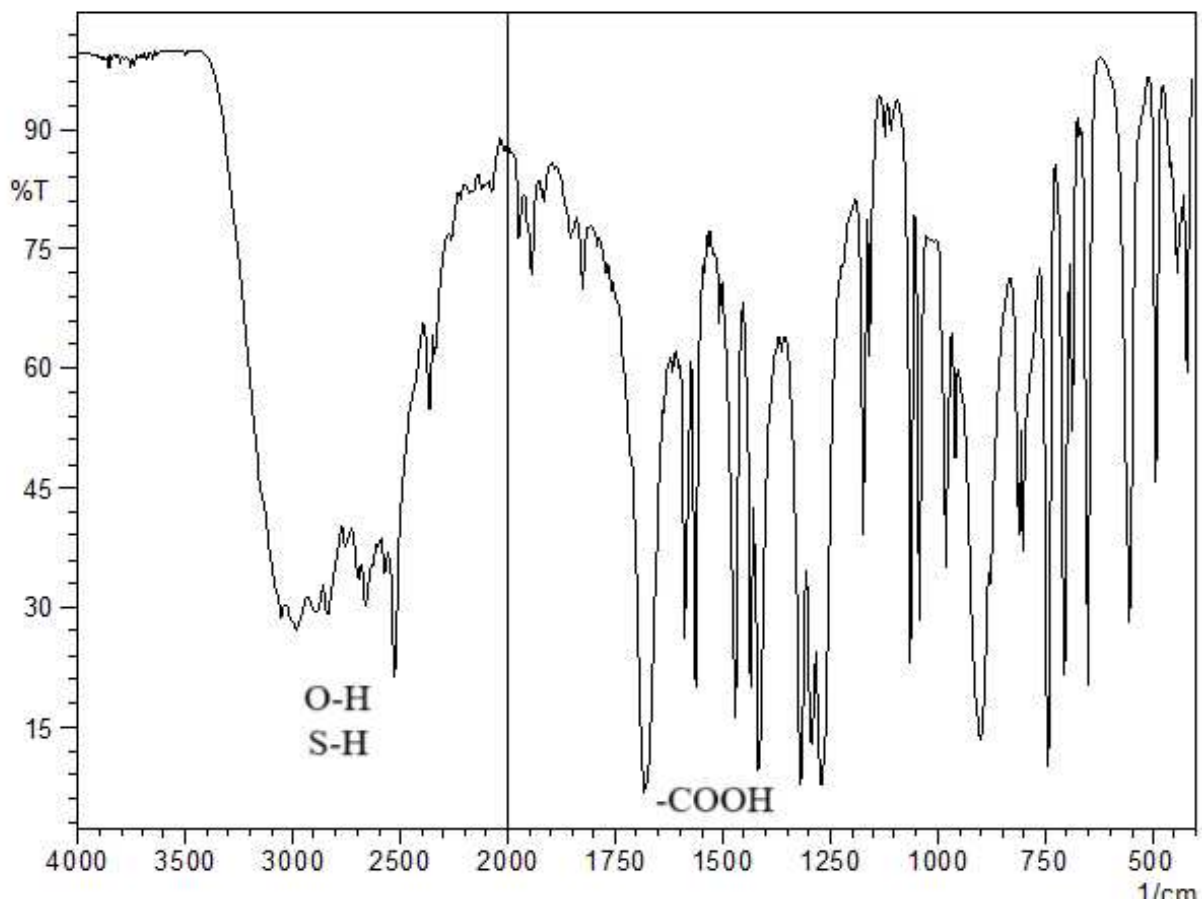
Dikiselina T05 sintetizirana je iz tiosalicilne kiseline u prisustvu bazičnog katalizatora (KOH) i 1,5-dibormpentana. Pri sintezi spoja dolazi do deprotoniranja SH skupine te vezanja alifatskog lanca na deprotonirani atom sumpora (Shema 3.).



**Shema 3.** Shematski prikaz sinteze dikiseline T05

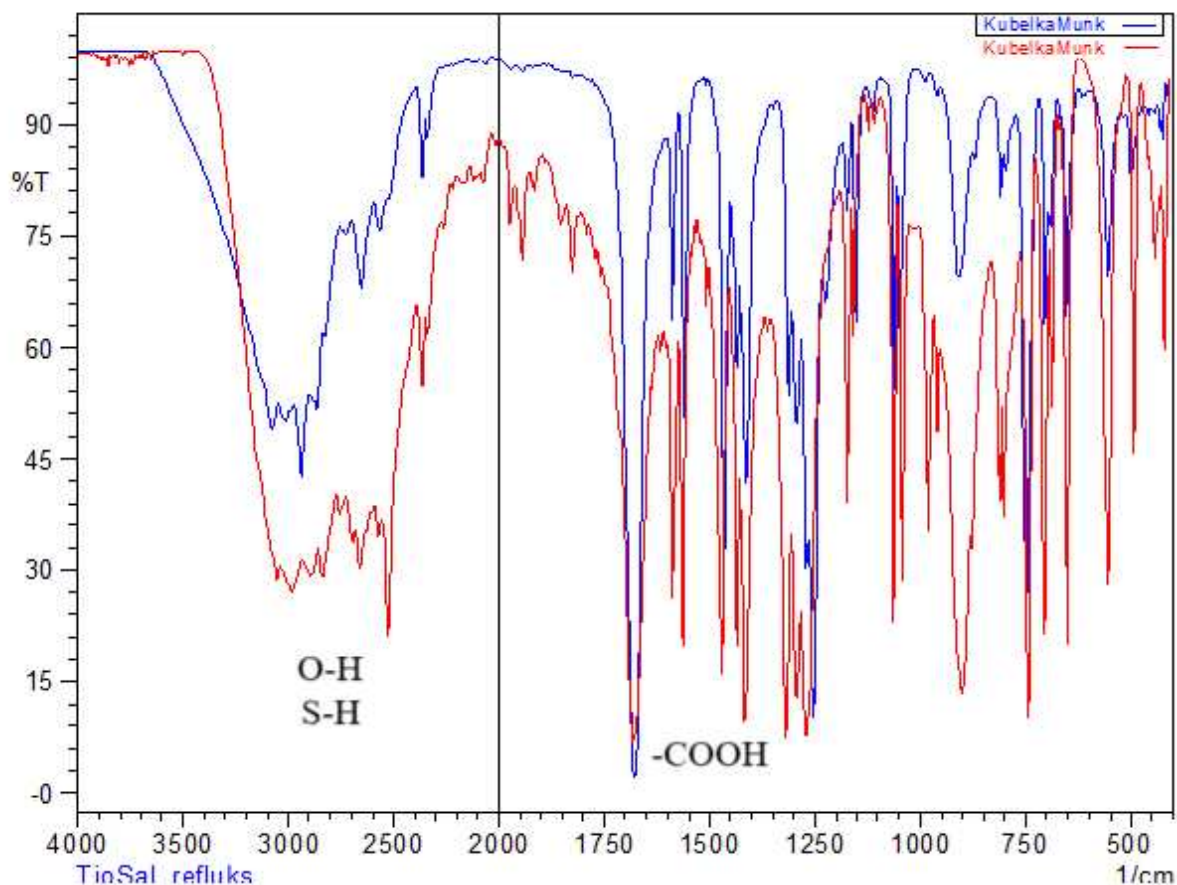
Sintetski postupak je relativno jednostavan te odvija uz vrlo dobro iskorištenje reakcije. Nastalom produktu je određeno talište pomoću talištometa (talište iznosi 241 do 246 °C). U usporedbi s talištem tiosalicilne kiseline (162 do 169 °C) može se uočiti određena promjena što upućuje na nastanak novog spoja. Da bi potvrdili nastanak spoja korištena je FT-IR spektroskopija. U spektru tiosalicilne kiseline (Slika 3.), mogu se uočiti neki maksimumi koji su tipični za ovaj spoj. Široki, jaki maksimum pri približno 3000  $\text{cm}^{-1}$  pripisuje se isteznoj vibraciji O-H skupine karboksilnog dijela molekule. Asimetrična i simetrična istezna vibracija karboksilne skupine nalazi se pri 1679  $\text{cm}^{-1}$  i 1270  $\text{cm}^{-1}$ . Za ovo istraživanje posebno je značajan relativno slabi maksimum pri 2515  $\text{cm}^{-1}$  koji se pripisuje isteznoj vibraciji S-H funkcijske skupine, a koji se može iskoristiti za praćenje gore prikazane reakcije.





**Slika 3.** FT-IR spektar tiosalicilne kiseline

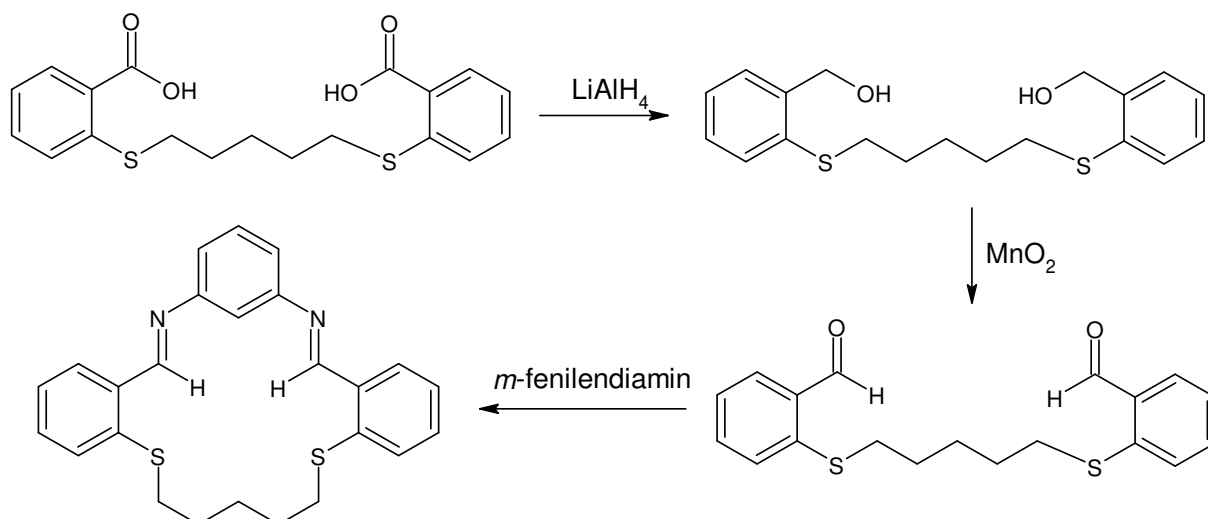
FT-IR spektar spoja T05 vrlo je sličan spektru tiosalicilne kiseline (Slika 4.). Značajna razlika koja se može uočiti u ova dva spektra je u izostanku S-H vibracije pri  $2515\text{ cm}^{-1}$  što ukazuje na deprotoniranje S-H funkcijske skupine i vezanje alifatskog lanca na atom sumpora.



**Slika 4.** FT-IR spektar tiosalicilne kiseline (crveno) i T05 dikiseline (plavo)

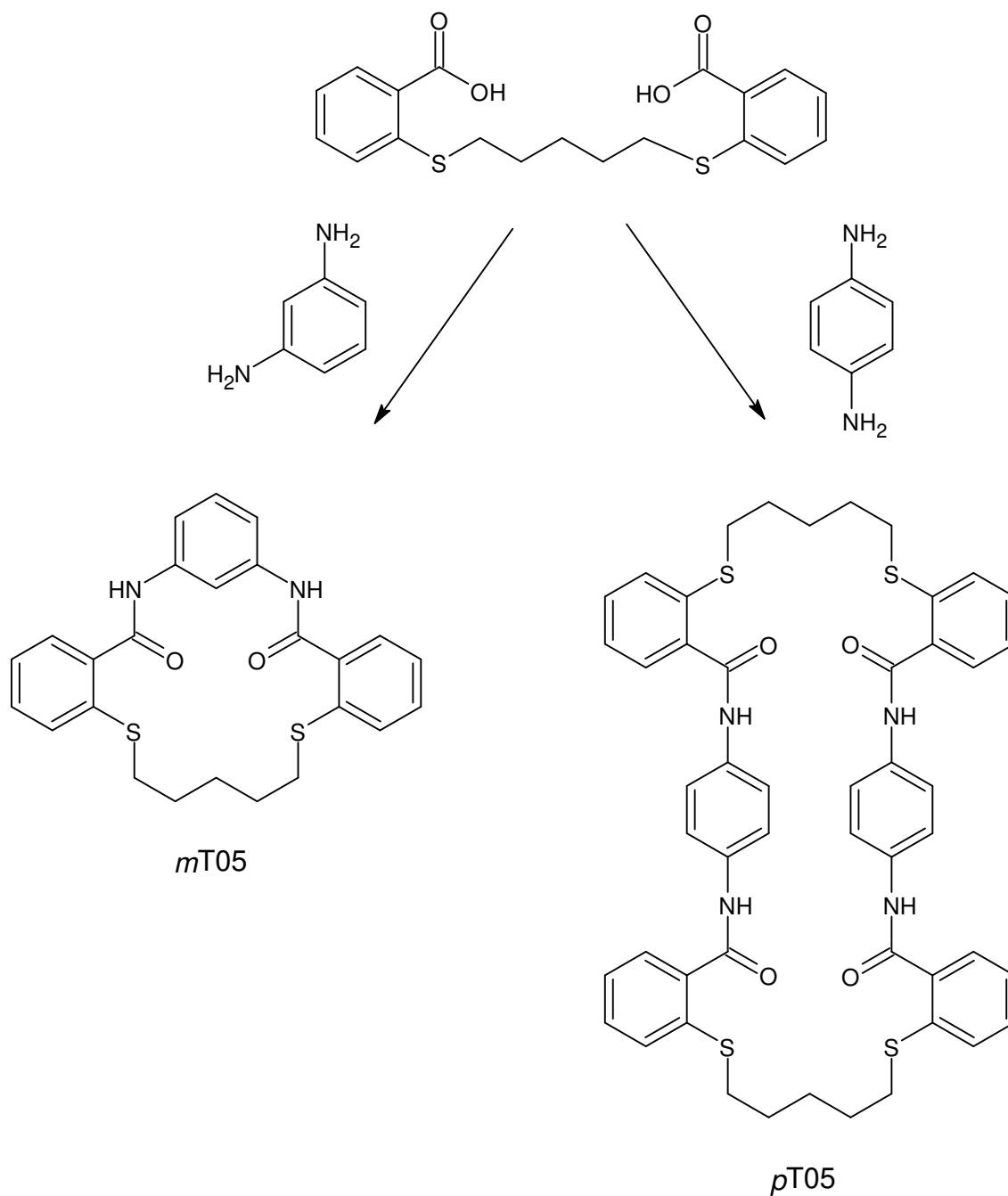
#### 4.2. Priprava makrocikličkih spojeva

U daljnjim sintezama *N,S*-donornih makrocikličkih spojeva pokušana su dva sintetska puta. U prvom sintetskom putu (Shema 4.), dobivena dikiselina prvotno se reducira u dialkohol korištenjem pogodnog redukcijskog sredstva ( $\text{LiAlH}_4$  ili  $\text{NaBH}_4$ ), a potom oksidira u dialdehid pomoću  $\text{MnO}_2$ . Završni korak u sintezi makrocikličkog spoja je reakcija ciklokondenzacije dialdehida sa diaminom. Ovaj sintetski put prethodno su koristili Taylor i suradnici za sintezu kompleksnih spojeva bakra s *N,S*-donornim makrocikličkim spojevima. [6]



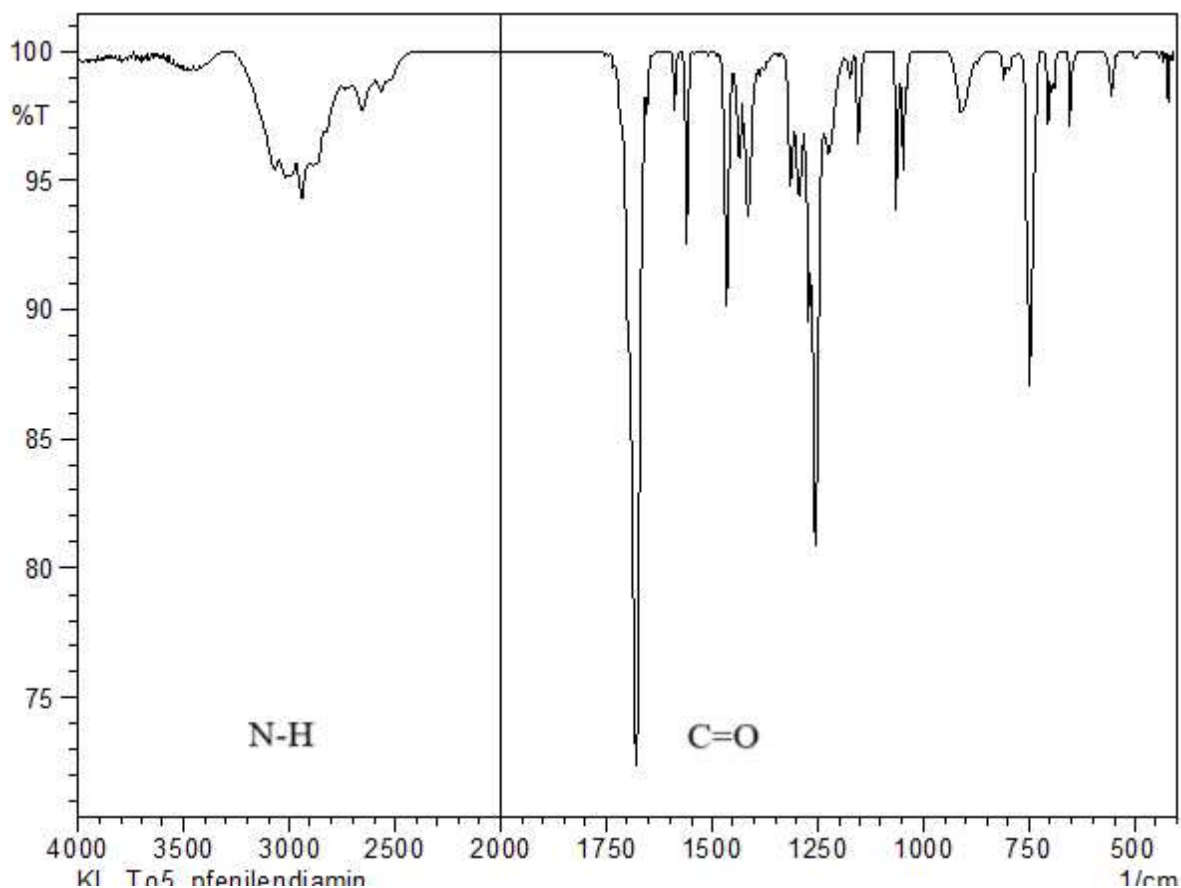
**Shema 4.** Shema sinteze *N,S*-donornih makrocikličkih imina

Unatoč brojnim pokušajima sinteze dialkohola (redukcija s  $\text{NaBH}_4$ ) i oksidacije u dialdehide, niti jedna od navedenih reakcija nije rezultirala nastankom veće količine željenih produkata. Upravo iz tih razloga pokušana je direktna sinteza makrocikličkih spojeva reakcijom dikiseline sa diaminom pri čemu nastaju makrociklički amidi (Shema 5.).



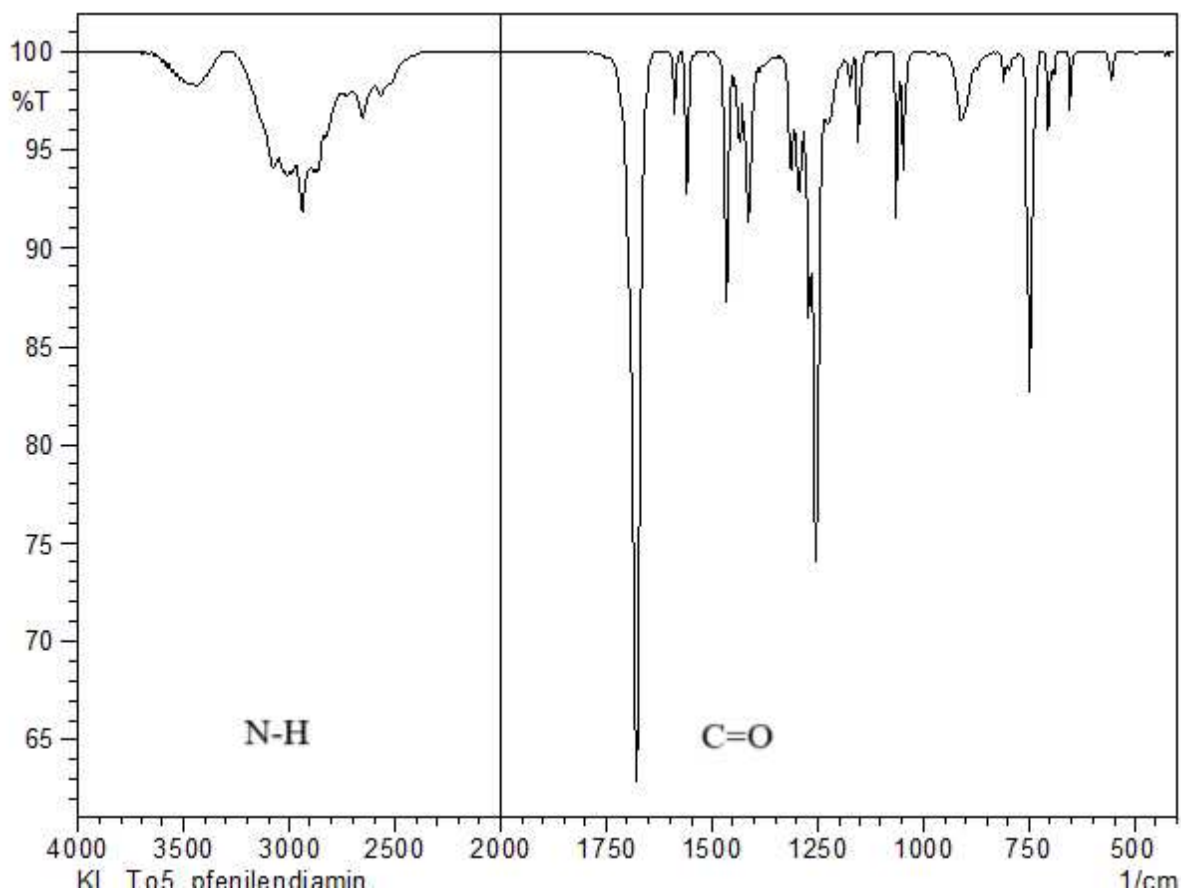
**Shema 5.** Shema sinteze N,S-donornih makrocikličkih amida.

Reakcija sinteze makrocikličkih amida provodi se jednostavnim miješanjem otopina dikiseline i diamina pri povišenoj temperaturi. Obzirom na neka prethodna istraživanja može se pretpostaviti da će reakcija dikiseline s *m*-fenilendiaminom rezultirati nastankom [1+1] makrocikličkog spoja dok će reakcija s *p*-fenilendiaminom davati [2+2] produkt. [8][9]



**Slika 5.** FT-IR spektar *mT05* spoja.

Na FT-IR spektru *mT05* spoja može se uočiti nedostatak prethodno opisanih vibracija povezanih sa karboksilnom funkcijskom skupinom. U spektru je dominantan maksimum pri  $1680\text{ cm}^{-1}$  koji se može pripisati C=O isteznoj vibraciji amidne skupine. Maksimumi vrlo slabog intenziteta pri  $3100\text{ cm}^{-1}$  mogu se pripisati N-H isteznoj vibraciji amidne skupine. Spektar spoja *pT05* (Slika 6.) vrlo je sličan prethodno opisanom spektru. Neke manje razlike se mogu uočiti u valnom području od  $700$  do  $900\text{ cm}^{-1}$  koje se mogu pripisati prisustvu *m*- i *p*-supstituiranih benzenskih sustava.



**Slika 6.** FT-IR spektar *pT05* spoja.

Prema rezultatima FT-IR spektroskopije može se zaključiti da je u oba slučaja nastao spoj koji sadrži amidnu funkcijsku skupinu, no da bi se sa sigurnošću mogla utvrditi molekulska građa spojeva potrebna su daljnja istraživanja, primjerice metodama NMR spektroskopije ili rendgenske strukturne analize.

## 5. ZAKLJUČAK

Prvi korak eksperimentalnog dijela je sinteza dikiseline T05 te je usporedbom podataka tališta i FT-IR spektara početnog i nastalog spoja utvrđeno da je sinteza bila uspješna. Usporedbom tališta početne tiosalicilne kiseline (162 do 169 °C) i nastalog produkta (241 do 246 °C) primjećuje se porast tališta što ukazuje na promjenu u strukturi početnog spoja i nastanak dikiseline. Kako bi se ustanovila uspješnost prvog koraka snimljeni su FT-IR spektri tiosalicilne kiseline i dikiseline, te se unatoč njihovoj sličnosti na spektru dikiseline može primijetiti nedostatak S-H vibracije na  $2515\text{ cm}^{-1}$  zbog deprotoniranja SH skupine i vezanja alifatskog lanca na atom sumpora.

Nakon mnogobrojnih pokušaja redukcije dikiseline u dialkohol nisu nastajale optimalne količine produkata te je iz tog razloga provedena direktna sinteza dikiseline sa *m*-fenilendiaminom i *p*-fenilendiaminom. FT-IR spektri *m*-T05 i *p*-T05 su vrlo slični te se na oba uočava nedostatak vibracija karakterističnih za karboksilnu funkcijsku skupinu te sadrže istezone vibracije C=O i N-H amidnih skupina. Razlika ova dva spektra se može primijetiti pri 700 do  $900\text{ cm}^{-1}$  što odgovara *m*- i *p*- supstituiranim benzenskim sustavima

## 6. LITERATURA

- [1] T. Balić, „Priprava i strukturna karakterizacija novih NO-donornih makrocikličkih Schiffovih baza i njihovih kompleksa“, Doktorski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, **2013**.
- [2] Z. Liu, S. K. M. Nalluri, J. F. Stoddart, Surveying macrocyclic chemistry: from flexible crown ethers to rigid cyclophanes. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 2367-2650.
- [3] T. Balić, I. Đilović, Coordination polymers with exo-coordinated unsubstituted macrocycles: Structure, properties, future perspectives and design guidelines. *Coord. Chem.Rev.* **2024**, 518, 216007.
- [4] [Organic Syntheses Procedure \(orgsyn.org\)](https://orgsyn.org) (26.6.2024.)
- [5] M. Jug, M. Bećirević-Laćan, „Cyclodextrin-based pharmaceuticals“, Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, stranice 9-26, **2008**.
- [6] M. K. Taylor, K. D. Trotter, J. Reglinski, L. E.A. Berlouis, A. R. Kennedy, C. M. Spickett, R. J. Sowden, Copper N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Schiff base macrocycles: The effect of structure on redox potential, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, 361, 2851-2862.
- [7] A. Johnson, L. Iffland, K. Singh, U.-P. Apfel, K. Suntharalingam, A dithiacyclam-coordinated silver(I) polymer with anti-cancer stem cell activity. *Dalton Trans.* **2021**, 50, 5779-5783.
- [8] T. Balić, B. Marković, J. Jazwinski, D. Matković-Čalogović, Synthesis and structural characterization of new N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- donor Schiff base macrocycles and their silver(I) coordination polymers, *Inorg. Chim. Acta*, **2015**, 435, 283-291.