

# Sinteza pendantnih makrocikličkih spojeva reakcijama N-alkiliranja makrocikličkih amina

---

Jozić, Rajna Marija

Master's thesis / Diplomski 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:182:878013>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-28**

*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju  
Sveučilišni diplomski studij Kemija; istraživački smjer

Rajna Marija Jozić

**SINTEZA PENDANTNIH  
MAKROCIKLIČKIH SPOJEVA  
REAKCIJAMA N-ALKILIRANJA  
MAKROCIKLIČKIH AMINA**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Odjel za kemiju

Sveučilišni diplomski studij Kemija; istraživački smjer

Rajna Marija Jozić

**SINTEZA PENDANTNIH  
MAKROCIKLIČKIH SPOJEVA  
REAKCIJAMA N-ALKILIRANJA  
MAKROCIKLIČKIH AMINA**

Diplomski rad

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

Neposredni voditelj: Milenko Korica, mag. educ. chem.

Osijek, 2024.

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

Naziv studija: Sveučilišni diplomski studij Kemija; istraživački smjer

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

Znanstvena grana: Organska kemija

## SINTEZA PENDANTNIH MAKROCIKLIČKIH SPOJEVA REAKCIJAMA N-ALKILIRANJA MAKROCIKLIČKIH AMINA

Rajna Marija Jozić

**Rad je izrađen na:** Sveučilište u Osijeku – Odjel za kemiju

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

**Sažetak:** Cilj ovog diplomskog rada je sinteza pendantnih makrocikličkih spojeva reakcijama N-alkiliranja makrocikličkih amina. Makrociklička Schiffova baza, pripremljena iz dialdehida i diamina, reducirana je natrijevim borohidridom. Reducirani je oblik potom metiliran, a sredstva za metiliranje su bili metil-4-(bromometil)benzoat i metil bromoacetat. Tijek svake reakcije metilacije je praćen tankoslojnom kromatografijom. Spojevi su karakterizirani IR (FT-IR) i <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom. Iz izvedenih sinteza, uspješno su dobivena i identificirana dva nova pendantna makrociklička spoja. .

**Ključne riječi:** pendantni makrocikli, N-alkiliranje, makrociklički amini.

**Jezik izvornika:** hrvatski jezik

**Diplomski rad obuhvaća:** 42 stranice, 27 slika, 0 tablica, 36 literaturnih navoda

**Rad je prihvaćen:** 6. 9. 2024.

**Stručno povjerenstvo za ocjenu rada:**

1. izv. prof. dr. sc. Martina Medvidović-Kosanović, predsjednica povjerenstva
2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Balić, mentor i član povjerenstva
3. doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji, član povjerenstva
4. doc. dr. sc. Olivera Galović, zamjena člana

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

Repozitorij Odjela za kemiju, Osijek

University Name: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek – Department of Chemistry**

Name of study programme: **University Graduate study programme in Chemistry; research programme**

**Scientific area:** Natural sciences

**Scientific field:** Chemistry

**Scientific branch:** Organic chemistry

**SYNTHESIS OF PENDANT MACROCYCLES BY  
N-ALKYLATION REACTIONS ON AMINE MACROCYCLES**

**Rajna Marija Jozić**

**The paper was created on:** Department of Chemistry

**Supervisor:** Tomislav Balić, PhD, associate prof.

**Abstract:** The aim of this thesis was the synthesis of pendant macrocyclic compounds via N-alkylation reactions of macrocyclic amines. The macrocyclic Schiff base, prepared from a dialdehyde and diamine, was reduced using sodium borohydride. The reduced form was methylated using methyl-4-(bromomethyl) benzoate and methyl bromoacetate. The progress of each methylation reaction was monitored by thin-layer chromatography. Two novel pendant macrocycles were successfully obtained and characterized using IR (FT-IR) and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

**Keywords:** pendant macrocycles, N-alkylation, amine macrocycles.

**Original language:** Croatian language

**Thesis include:** 42 pages, 27 figures, 0 tables, 36 references

**Thesis accepted:** 6. 9. 2024.

**Reviewers:**

1. Martina Medvidović-Kosanović, PhD, assoc. prof., chair
2. Tomislav Balić, PhD, assoc. prof., supervisor and member
3. Aleksandar Sečenji, PhD, assist. prof., member
4. Olivera Galović, PhD, assist. prof., alternate member

**Thesis deposited in:** Library of the Department of Chemistry, Ulica Franje Kuhača 20, Osijek  
Repository of the Department of Chemistry, Osijek

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	2
2.1. Makrociklički spojevi.....	2
2.1.1. Makrociklički efekt .....	4
2.1.2. Vrste makrocikličkih spojeva.....	5
2.1.3. Sinteza makrocikličkih spojeva.....	7
2.1.4. Selektivnost makrocikličkih spojeva.....	8
2.2. Schiffove baze .....	9
2.2.1. Makrocikličke Schiffove baze.....	11
2.3. Makrociklički amini .....	12
2.3.1. Redukcija makrocikličkih imina u amine.....	13
2.4. Pendantni makrocikli.....	14
2.5.1. Tankoslojna kromatografija, TLC.....	14
2.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom, FTIR.....	16
2.5.3. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije, NMR.....	18
3.1. Korišteni reagensi.....	21
3.2. Instrumentalne metode .....	21
3.2.1. IR spektroskopija.....	21
3.2.2. NMR spektroskopija.....	22
3.3. Sinteza spojeva.....	22
3.3.1. Sinteza dialdehida (2-[5-(2-formilfenoksi)pentoksi]benzaldehyd), D1 .....	22
3.3.2. Sinteza makrocikličkog spoja (1,6,20,25 – tetraaza-.....	23
2,5:8,9:17,18:21,24:27,28:36,37 – heksabenz-10,16,29,35 – tetraoksa –.....	23
ciklootatriakonta - 1,6,20,25 – tetraen), <i>p</i> -D1 .....	23
3.3.3. Prekristalizacija makrocikličkog spoja <i>p</i> -D1 .....	24
3.3.4. Redukcija makrocikličkog spoja <i>p</i> -D1 .....	24
3.2.5. Metilacija spoja <i>p</i> -D1R metil-4-(bromometil)benzoatom.....	25
3.3.6. Metilacija spoja <i>p</i> -D1R metil bromoacetatom .....	26
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	27
4.1. Sinteza makrocikličkog spoja <i>p</i> -D1 .....	27
4.2. Redukcija makrocikličkog spoja <i>p</i> -D1 .....	29
4.3. Metilacija spoja <i>p</i> -D1R metil-4-(bromometil)benzoatom.....	33
4.4. Metilacija spoja <i>p</i> -D1R metil bromoacetatom .....	36

<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	39
<b>6. LITERATURA</b> .....	40

## 1. UVOD

Makrociklički spojevi su cikličke molekule koje sadrže najmanje devet atoma, od kojih su tri donorna i igraju ključnu ulogu zbog svoje sposobnosti stvaranja stabilnih metalnih kompleksa [1]. Njihova stabilnost proizlazi iz makrocikličkog efekta, koji se odnosi na veću stabilnost cikličkih u odnosu na acikličke analoge, a koja je posljedica konformacijske ograničenosti prstena i specifične molekulske geometrije. Makrociklički amini, kao posebna skupina makrocikličkih spojeva, sadrže više atoma dušika povezanih alkilnim ili aromatskim mostovima unutar prstena.

Poseban interes izazivaju pendantni makrociklički spojevi koji, osim makrocikličke jezgre, posjeduju dodatne funkcijske skupine, tzv. pendante. Te skupine značajno mijenjaju potencijalnu primjenu spojeva jer igraju važnu ulogu u reaktivnosti i prilagodbi svojstava makrocikala. N-alkiliranje makrocikličkih amina, postupak kojim se dušikov atom unutar makrocikličke strukture alkilira, omogućuje sintezu pendantnih spojeva koji imaju specifične strukturne i kemijske karakteristike.

Cilj ovog rada je sinteza pendantnih makrocikala reakcijama N-alkiliranja makrocikličkih amina. Radi praćenja napretka reakcija i formiranja željenih produkata, sinteze su praćene metodom tankoslojne kromatografije (TLC), koja omogućuje odvajanje komponenti smjese na temelju njihovog polariteta i topljivosti. Identifikacija i strukturne karakteristike nastalih pendantnih makrocikličkih spojeva su utvrđene FTIR i  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom. Dok infracrvena (FTIR) spektroskopija omogućuje identifikaciju funkcionalnih skupina u spojevima zbog promjena u apsorpciji koje nastaju kada molekule vibriraju na frekvencijama karakterističnim za infracrveni spektar, spektroskopija nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) pruža detaljne informacije o strukturnim svojstvima molekula bilježenjem interakcije radiofrekvencijskih zračenja s jezgrama atoma unutar magnetskog polja.



## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Makrociklički spojevi

Makrociklički spojevi, uključujući makrocikličke ligande, cikličke su molekule koje nastaju prijenosom elektrona i intramolekulskim reakcijama polimera s dvama aktivnim krajnjim skupinama. Sinteza često uključuje ciklizaciju difunkcijskih molekula. Makrociklički spojevi obuhvaćaju organske skelete s ugrađenim heteroatomima, koji imaju sposobnost vezanja na različite supstrate. Prema definiciji, makrocikli su molekule s najmanje devet atoma, od kojih su tri donorna, a igraju ključnu ulogu u formiranju stabilnih kompleksa s metalima. 1936. godine objavljena je prva uspješna sinteza makrocikličkog spoja, 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekan [1].

Znanstvena istraživanja u ovom području intenzivirala su se tijekom 1960-ih godina, a pionirski radovi Curtisa i Buscha [2] donijeli su ključne spoznaje o sintezi makrocikličkih spojeva koji imitiraju prirodne strukture poput porfirina i klorina. Ovi rani radovi omogućili su razumijevanje kako makrocikli mogu poslužiti kao modeli za prirodne makrocikličke sustave, ali i kao receptori za prepoznavanje u supramolekularnoj kemiji. Daljnji razvoj makrocikličke kemije doveo je do sinteze kompleksa s različitim donornim atomima, poput dušika i sumpora, kao i do proučavanja njihove sposobnosti formiranja stabilnih kompleksa s metalnim kationima [1].

Poseban interes za makrocikličke spojeve pojavio se nakon otkrića njihove selektivnosti prema određenim metalnim kationima. Naime, makrociklički ligandi imaju centralne hidrofilne šupljine koje omogućuju selektivno vezanje iona, dok vanjski skelet molekule često pokazuje hidrofobne karakteristike. Ova svojstva omogućuju primjenu makrocikličkih spojeva u skladištenju iona, prijenosu iona te uklanjanju različitih metalnih iona ili plinova iz okoliša [3].

Razvoj makrocikličke kemije se odvijao u dva smjera - s jedne strane, stvarani su modeli za objašnjavanje prirodnih makrocikličkih sustava, dok su s druge strane razvijani receptori dizajnirani za prepoznavanje i supramolekulsku kemiju s različitim donornim atomima. Ovaj drugi smjer uključuje dvije glavne kategorije makrocikličkih spojeva. Prva grupa obuhvaća spojeve koji sadrže donorne atome dušika, sumpora, fosfora i arsena, a oni imaju tendenciju stvaranja stabilnih kovalentnih koordinacijskih kompleksa s prijelaznim metalima. Iznimka su poliaminski makrocikli koji mogu stvarati komplekse s anionskim supstratima. Druga grupa uključuje makrocikle s donornim atomima kisika, koji imaju afinitet prema ionima alkalijskih

i zemnoalkalijskih metala, te organskim kationima i molekulskim supstratima. Kod vezanja s metalnim ionima, veze su uglavnom elektrostatske prirode, a vodikove veze igraju ključnu ulogu u stvaranju stabilnih kompleksa [4].

Osim toga, stabilnost makrocikličkih kompleksa određena je i podudaranjem ionskog radijusa s veličinom šupljine makrocikla. To povežujemo s makrocikličkim efektom, pojavom koja se definira kao povećana termodinamička stabilnost kompleksnog spoja s makrocikličkih ligandom u odnosu na onaj aciklički. Dakako, najveća energija vezanja je osigurana kada svi donorski atomi sudjeluju u formiranju veze. Ako je šupljina prevelika ili premala za određeni ion, dolazi do smanjenja energije vezanja ili čak do nemogućnosti formiranja stabilnog kompleksa, što ukazuje na važnost preciznog dizajna makrocikličkih liganada [4].

Važan doprinos razvoju makrocikličke kemije dao je Charles Pedersen 1967. godine, kada je sintetizirao krunasti eter, dibenzo-18-kruna-6, iz reakcije benzen-1,2-diola i kloriranog ugljikovodika. Njegova istraživanja utvrdila su da krunasti eteri mogu stabilno vezati metalne katione, kao što je kalijev ion, stvarajući kompleks putem ion-dipol interakcija. Ova otkrića postavila su temelje za modernu kemiju makrocikličkih spojeva, za što je Pedersen nagrađen Nobelovom nagradom za kemiju 1987. godine, zajedno s Donaldom Cramom i Jean-Marie Lehnom [3].

Makrociklički ligandi koji sadrže kisikove donorne atome pokazuju povećanu stabilnost u kompleksima s elementima iz prve i druge skupine periodnog sustava, dok ligandi s dušikovim atomima stvaraju stabilne komplekse s prijelaznim metalima. Ove dvije skupine liganada predstavljaju osnovu za daljnji razvoj kategorija makrocikličkih spojeva, koji uključuju atome sumpora, fosfora, arsena, telura i selena kao donorne atome. Stabilnost ovih kompleksa u odnosu na analogne acikličke spojeve naziva se makrocikličkim efektom, što je ključna značajka ovih spojeva [5].

Makrociklički spojevi mogu se kategorizirati prema vrsti donorskih atoma. U prvoj grupi su makrocikli s atomima dušika, sumpora, fosfora i selena, koji imaju veću sklonost vezanju s kationima teških i prijelaznih metala. U drugoj grupi su makrocikli s eterskim skupinama, gdje prisutnost kisika povećava afinitet za alkalijske i zemnoalkalijske metale, dok smanjuje afinitet za prijelazne metale. Ova tendencija može se objasniti principom HSAB (engl. *Hard and Soft Acids and Bases*), prema kojem eterske skupine, kao tvrde baze, pokazuju afinitet prema tvrdim kationima prve i druge skupine. Za razliku od kisika, dušikove skupine nalaze se u graničnom

području između tvrdih i mekih baza, što im daje veći afinitet prema kationima prijelaznih metala [4].

Makrociklička kemija, svakako, nastavlja biti dinamično i značajno područje istraživanja s brojnim primjenama u različitim poljima znanosti i industrije. Kroz preciznu kontrolu strukture i svojstava makrocikličkih spojeva, znanstvenici su u mogućnosti modelirati biološke procese, razvijati nove materijale i unaprijediti tehnologije koje se oslanjaju na specifične interakcije između makrocikličkih liganada i njihovih ciljnih iona [5].

### 2.1.1. Makrociklički efekt

Makrociklički efekt predstavlja fenomen koji se odnosi na izuzetnu stabilnost makrocikličkih liganada u odnosu na njihove acikličke analoge, a ta stabilnost prvenstveno proizlazi iz specifične strukture ovih molekula. Prvi put je ovaj efekt prepoznat u istraživanjima tetraaza bakrovih(II) kompleksa, gdje je utvrđeno da makrociklički kompleksi pokazuju neočekivano visoku stabilnost u usporedbi s acikličkim kompleksima s istim metalnim ionima. Naime, pokazalo se da konstanta stabilnosti makrocikličkog kompleksa može biti čak 10.000 puta veća od one acikličkog ekvivalenta, što je bilo znatno iznad očekivanog raspona od 10 do 100 puta. Ovaj iznenađujući nalaz doveo je do imenovanja ovog fenomena makrocikličkim efektom [6].

Razmatranje makrocikličkog efekta u poliaza makrociklima uključuje entropijske i entalpijske aspekte, koji su bili predmet dugotrajnih rasprava među znanstvenicima. Debata se vrtjela oko toga koji je od ova dva faktora ključniji u objašnjavanju izuzetne stabilnosti makrocikličkih spojeva. Na kraju, različite eksperimentalne metode, poput kalorimetrijske titracije i analize temperaturnih varijacija konstanti stabilnosti, doprinijele su razjašnjenju ove kontroverze, iako su rezultati varirali zavisno od primijenjene metode. U entalpijskom pristupu, ključni faktori uključuju promjene u solvataciji i konformaciji prilikom stvaranja veze između liganada i metalnog iona, dok se u entropijskom pristupu fokus stavlja na broj prisutnih vrsta i njihove solvatacijske interakcije [6].

Jedna od posljedica makrocikličkog efekta je smanjena brzina disocijacije makrocikličkih kompleksa, što podrazumijeva dugotrajnu stabilnost makrocikličkih spojeva, koja proizlazi iz toga što blizina donorskih atoma, kao što su kisik, sumpor ili fosfor, u strukturi makrocikla onemogućava disocijaciju sličnu onoj koja se događa kod ravnolančanih (acikličkih) liganada. Naime, kod ravnolančanih liganada disocijacija se odvija postupno, počevši od jednog kraja

liganda prema drugom. No, kod makrocikličkih liganada, blizina donorskih atoma onemogućava takvu disocijaciju, što dodatno doprinosi stabilnosti kompleksa [7].

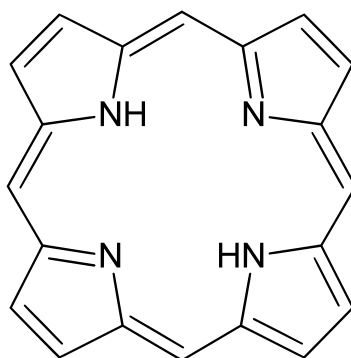
Makrociklički efekt je primijećen u različitim vrstama makrocikličkih spojeva. Ovaj efekt se ne odnosi samo na povećanu stabilnost, već i na specifično ponašanje ovih spojeva u različitim kemijskim i biološkim kontekstima, gdje dolazi do selektivnog vezivanja metalnih iona. Posebno su zanimljivi spojevi u kojima su donori atomi dušika, kisika, sumpora ili fosfora, jer oni pokazuju afinitet prema različitim metalnim ionima zavisno od njihove prirode. Na primjer, makrociklički ligandi s donornim atomima kisika stvaraju stabilne komplekse s elementima prve i druge grupe periodnog sistema, dok ligandi s dušikovim atomima pokazuju veći afinitet prema prijelaznim metalima [6].

Termodinamička stabilnost makrocikličkih spojeva, makrociklički efekt, je posljedica kombinacije faktora kao što su geometrijsko podudaranje između liganda i metalnog iona, unutrašnja napetost prstena te specifične intermolekularne interakcije poput vodikovih veza. Ova stabilnost omogućava makrocikličkim spojevima da se koriste u različitim primjenama, uključujući katalizu, transport iona i stvaranje supramolekularnih struktura. Kroz daljnji razvoj ovog polja, istraživanja su se proširila i na dizajn novih makrocikličkih struktura s unaprijed određenim svojstvima, kao i na ispitivanje njihovih potencijala u medicini, posebno u terapiji i dijagnostici. Makrociklički spojevi, stoga, predstavljaju ključnu komponentu u suvremenoj kemiji, s potencijalom za daljnji razvoj u raznim znanstvenim disciplinama [7].

### 2.1.2. Vrste makrocikličkih spojeva

Makrociklički spojevi su kompleksni sustavi koji se najčešće klasificiraju prema vrstama donorskih atoma, s obzirom na njihovu ključnu ulogu u formiranju i svojstvima ovih spojeva. Ovisno o vrsti atoma koji doniraju elektrone, makrociklički spojevi se dijele na nekoliko glavnih kategorija: poliaza, politia, polifosfa, poliarsa i polioksa makrocikle te one s miješanim donorima. Svaka od ovih skupina ima svoje specifične karakteristike i područja istraživanja [8].

Poliaza makrocikli, koji uključuju atome dušika kao donore, najčešće su proučavani zbog svoje sličnosti s prirodnim tetraaznim makrociklima poput porfirina (Slika 1.) i korina. Njihov značaj posebno dolazi do izražaja u istraživanjima koja se fokusiraju na makrocikličke spojeve s više od jednog metalnog iona, što dodatno povećava interes za proučavanje metal-metal veza unutar ovih struktura. Ovi spojevi predstavljaju temelj za daljnja istraživanja zbog svoje sposobnosti kompleksiranja različitih metalnih iona [9].



Slika 1. Struktura profirina - jednog od najpoznatijih primjera tetraazne makrocikličke strukture [10].

Polioksa makrocikli, poznatiji kao krunasti eteri, vrlo su dobro istraženi, i to ne samo u pogledu njihove strukture nego i zbog svojih svojstava kao liganada. Krunasti eteri se koriste u brojnim aplikacijama zbog svoje sposobnosti da kompleksiraju različite metalne ione, a njihova struktura omogućava preciznu kontrolu veličine i selektivnosti [9].

Politia makrocikli, također poznati kao tioeterski analozi krunastih etera, druga su najviše istraživana grupa, odmah iza poliaza i polioksa spojeva. Ova grupa spojeva pokazuje jedinstvena svojstva zahvaljujući prisutnosti sumpora kao donora [9]. Polifosfa makrocikli, otkriveni 1975. godine, unatoč svojoj sposobnosti kompleksiranja prijelaznih metala, manje su zastupljeni u istraživanjima zbog složenosti njihove sinteze i manje dostupnosti u usporedbi s drugim makrocikličkim spojevima. Poliarsa makrocikli su najrjeđi među uobičajenim makrociklima, iako i oni posjeduju određene specifične karakteristike koje ih čine zanimljivim za istraživanje [9].

Makrocikli s miješanim donorima predstavljaju još jednu važnu kategoriju unutar makrocikličke kemije. Ovi spojevi sadrže različite vrste donornih atoma unutar iste molekule, kao što su kisik i dušik, a zbog toga su podvrgnuti detaljnom istraživanju. Oksa-aza makrocikli, primjerice, služe kao predlošci za razumijevanje koordinacijskih tendencija i ponašanja dušikovih i kisikovih donorskih atoma u ovim kompleksnim strukturama. Istraživanja su također fokusirana na utjecaj umetanja fosforovih i arsenovih donora u makrocikličke spojeve, što otvara nova područja za istraživanja u kemiji koordinacijskih spojeva [11].

Odabir specifičnih donornih atoma značajno utječe na veličinu i svojstva makrocikličkih prstena. Povećanjem broja donornih atoma ili produživanjem ugljikovih mostova moguće je manipulirati veličinom i fleksibilnošću makrocikla, čime se prilagođavaju koordinacijska svojstva. Također, kombiniranjem različitih donornih atoma unutar jednog makrocikličkog spoja može se stvoriti sinergija koja rezultira kompleksima s poboljšanom selektivnošću i stabilnošću. Međutim, uvođenje novih veza može destabilizirati cijeli makrociklički sistem, što predstavlja izazov u dizajnu ovih spojeva [11].

### 2.1.3. Sinteza makrocikličkih spojeva

Priprema makrocikličkih spojeva, posebno onih sa složenijom strukturom, predstavlja značajan izazov zbog inherentnih termodinamičkih prepreka koje nastaju tijekom sinteze. Glavni problem leži u činjenici da su reakcije koje vode do stvaranja oligomera ili polimera energetski povoljnije od intramolekulskih reakcija potrebnih za stvaranje željenih makrocikličkih molekula. Takve reakcije često teku nepovoljno jer je malo vjerojatno da će se krajevi različitih lanaca u makromolekuli dovoljno približiti kako bi formirali cikličku strukturu. Stoga, uspjeh sinteze makrocikličkih spojeva uvelike ovisi o uvjetima u kojima se reakcija odvija [1].

Jedan od pristupa koji se koristi za poboljšanje učinkovitosti ovih sinteza je primjena metode velikih razrjeđenja. Naime, izvođenje sinteze u uvjetima velikog razrjeđenja smanjuje mogućnost neželjenih intermolekulskih reakcija koje bi vodile stvaranju lančastih polimera, dok istovremeno povećava vjerojatnost intermolekulskih reakcija koje rezultiraju formiranjem makrocikla. Ipak, ovakav pristup nosi sa sobom određene nedostatke, uključujući nisku čistoću reaktanata i otapala te mali prinos konačnog produkta, što može otežati daljnje primjene sintetiziranih spojeva. Dodatno, ako je voda nepoželjna u sintezi, prisutnost čak i tragova vode može ometati reakciju, stoga je potrebno osigurati iznimno čista otapala [1].

Kako bi se prevladali ovi problemi, često se pribjegava templatnoj sintezi, koja omogućava usmjeravanje reaktivnih mjesta unutar molekule pomoću metalnih iona. Ovi ioni služe kao predlošci ili „templati“ oko kojih se molekula organizira, čime se olakšava stvaranje cikličkih struktura, za razliku od acikličkih. U tom procesu, metalni ion može igrati ključnu kinetičku ulogu, omogućujući preciznu kontrolu nad kondenzacijom tijekom koje se formira makrocikl. Također, metalni ion stabilizira konačnu strukturu makrocikla, čineći je termodinamički povoljnijom nego što bi bila bez prisutnosti metala [1].

Templatna sinteza, koja je prvi put razvijena u šezdesetim godinama 20. stoljeća, danas je uobičajena metoda u sintezi makrocikličkih spojeva, posebno zbog svoje sposobnosti da kontrolira veličinu i oblik konačnog produkta. Primjerice, upotrebom malih kationa poput  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  ili  $\text{Mg}^{2+}$ , moguće je proizvesti [1:1] kondenzacijske produkte dok veći ioni poput  $\text{Pb}^{2+}$  i  $\text{Ba}^{2+}$  uzrokuju nastanak [2:2] produkata, odnosno dvostruko većih makrocikličkih struktura. Ova kontrola omogućava precizno oblikovanje makrocikla, što je od velike važnosti u njihovoj daljnjoj primjeni, na primjer, u kemiji kompleksa ili biomedicini [1].

Iako templatna sinteza nudi mnoga rješenja za izazove povezane sa sintezom makrocikličkih spojeva, postoji i niz problema vezanih uz njezinu primjenu. Glavni cilj sinteze je, naime, dobiti „prazan“ makrocikl, tj. onaj koji ne sadrži metalni ion unutar svoje strukture. Međutim, uklanjanje metalnog iona iz već formiranog makrocikla može biti vrlo izazovno, osobito kada se koriste organska otapala za ekstrakciju iona. U nekim slučajevima, čak i najsoficiranije metode uklanjanja kationa mogu biti nedovoljne, što može ograničiti upotrebljivost takvih makrocikličkih spojeva u daljnjim istraživanjima ili primjenama [1].

Ove izazove potrebno je pažljivo razmotriti prilikom dizajniranja i izvođenja sinteza makrocikličkih spojeva. Iako su metode kao što je templatna sinteza dale značajan doprinos u ovoj oblasti, uvijek postoji potreba za novim inovacijama koje bi omogućile učinkovitiju sintezu s većim prinosima i čistijim produktima. Kontinuirano istraživanje na ovom području ključno je za razvoj novih tehnika koje bi mogle nadvladati postojeće prepreke, omogućujući širu primjenu makrocikličkih spojeva u različitim znanstvenim disciplinama [1].

#### 2.1.4. Selektivnost makrocikličkih spojeva

Selektivnost makrocikličkih spojeva prvenstveno je određena njihovom strukturom i elektronskim efektima koji djeluju unutar ovih kompleksnih molekula. Ključnu ulogu u selektivnosti igraju vezna mjesta, koja su glavna točka interakcije između makrocikličkog spoja i supstrata. Ova vezna mjesta, osim što utječu na selektivnost, također su podložna različitim elektronskim efektima, uključujući naboj, polarnost i polarizabilnost. Kada se metalni ioni vežu za ligande unutar makrocikličkih spojeva, dolazi do specifičnih međudjelovanja, poput interakcija između slobodnih ionskih parova, ionskih dipola te ionsko-induciranih dipolnih međudjelovanja, što sve zajedno doprinosi stabilnosti i specifičnosti veze [12].

Donorni atomi unutar makrocikličkog prstena imaju značajnu ulogu u određivanju selektivnosti prema određenim metalnim ionima. Na primjer, atomi dušika, fosfora i sumpora skloni su

kompleksiranju prijelaznih metala dok je kisik češće povezan s vezanjem alkalijskih i zemnoalkalijskih metala. Raspodjela veznih mjesta unutar makrocikličkog prstena trebala bi biti takva da omogućava maksimalno međudjelovanje između metalnog iona i liganda. Optimalan razmak između donornih atoma unutar prstena često omogućava stvaranje stabilnih peteročlanih ili šesteročlanih kelatnih prstena, što je vrlo poželjno u dizajnu ovih spojeva [12].

Pored samih veznih mjesta, funkcijske skupine unutar makrocikličkog spoja također imaju značajan utjecaj na njegovu strukturu i ponašanje. Na primjer, makrociklički spojevi koji sadrže zasićene ugljikovodične lance posjeduju veću fleksibilnost i elastičnost u usporedbi s onima koji sadrže aromatske jedinice. Esterske i amidne skupine, s druge strane, doprinose stabilizaciji makrocikličke strukture, osiguravajući veću otpornost na vanjske utjecaje. Položaj nepodijeljenih elektronskih parova unutar molekule može, ali ne mora, usmjeravati metalni ion prema šupljini makrocikličkog spoja, što dodatno komplicira predviđanje ponašanja ovih spojeva [12].

Veličina šupljine unutar makrocikličkog spoja ključan je faktor koji utječe na fleksibilnost liganda i na selektivnost prema različitim metalnim ionima. Veće šupljine često omogućavaju veću fleksibilnost, ali mogu smanjiti selektivnost, dok manje šupljine obično rezultiraju većom specifičnošću prema određenim ionima. Makrocikli imaju određenu „preferiranu“ konformaciju, koja određuje hoće li se metalni ion vezati unutar šupljine ili izvan nje. Ova konformacija, uz veličinu šupljine, određuje koji se metalni ioni mogu optimalno vezati unutar makrocikličkog prstena. Na taj način, fleksibilnost i veličina šupljine postaju ključni parametri u dizajnu novih makrocikličkih spojeva sa specifičnim selektivnim svojstvima [12].

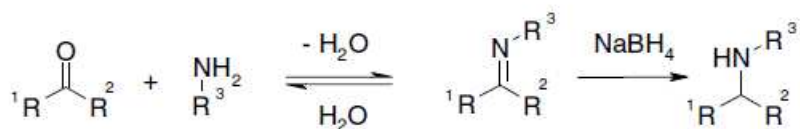
Sve ove karakteristike naglašavaju složenost makrocikličkih spojeva i potrebu za pažljivim dizajnom kako bi se postigla željena svojstva. Selektivnost makrocikličkih spojeva nije samo rezultat njihovih osnovnih strukturnih elemenata, već i načina na koji ovi elementi međusobno djeluju, stvarajući jedinstvena svojstva koja su ključna za njihovu funkcionalnost. Kao rezultat toga, istraživanja makrocikličkih spojeva usmjerena su na razumijevanje ovih složenih interakcija kako bi se razvili spojevi s optimiziranim svojstvima za različite primjene u kemiji i biomedicini [12].

## 2.2. Schiffove baze

Schiffove baze, naziv koji potječe od prezimena njemačkog kemičara Huga Schiffa, označavaju klasu spojeva dobivenih kondenzacijom primarnih amina s karbonilnim spojevima, poput

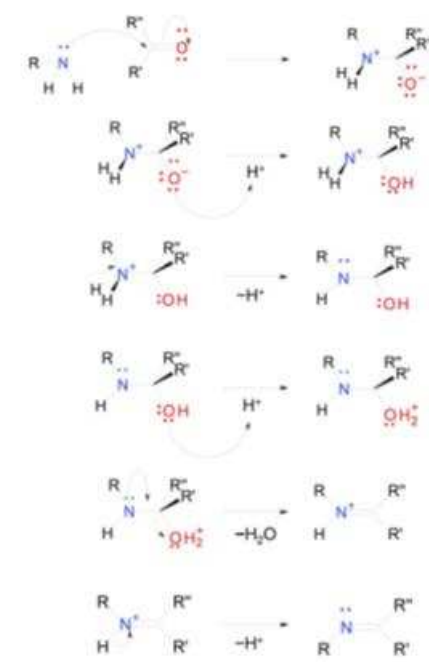


aldehida i ketona (Slika 2.). Ovi spojevi, poznati i kao imini, imaju važnu ulogu u raznim kemijskim istraživanjima, posebice zbog njihove sposobnosti da djeluju kao ligandi u koordinacijskim spojevima i njihovoj važnosti u biološkim procesima [13].



Slika 2. Opći prikaz nastajanja Schiffove baze reakcijom kondenzacije [14].

Proces (mehanizam) nastajanja Schiffovih baza započinje reakcijom amino skupine s karbonilnom skupinom, pri čemu dolazi do formiranja C=N veze, koja nosi bazični karakter zbog slobodnog elektronskog para na dušiku. Mehanizam formiranja Schiffovih baza (Slika 3.) može se podijeliti na nekoliko koraka, počevši od nukleofilnog napada amino dušika na ugljikov atom karbonilne skupine, zatim protoniranja enolatnog aniona, deprotoniranjaaminskog dušika, i eliminacije vode nakon protoniranja hidroksilne skupine. Konačan rezultat je stvaranje neutralnog imina [13].



Slika 3. Mehanizam nastajanja Schiffovih baza [14].

Optimalni uvjeti za nastanak ovih spojeva uključuju umjereno kiselu sredinu, s pH vrijednostima između 3 i 5. Prevelika kiselost može negativno utjecati na reakciju, smanjujući njenu učinkovitost jer usporava deprotoniranje dušika i smanjuje nukleofilnost primarnog amina, što može zaustaviti početni napad na karbonilnu skupinu. Stabilnost Schiffovih baza varira ovisno o supstituentima na amino i karbonilnim skupinama. Dok su neke Schiffove baze podložne hidrolizi, što zahtijeva upotrebu bezvodnih otapala i uklanjanje vode nastale tijekom reakcije, druge su dovoljno stabilne da se mogu prekrystalizirati iz vode. Primijećeno je da se Schiffove baze lakše formiraju s aldehidima nego s ketonima, što je posljedica veće reaktivnosti aldehida i manje steričke ometenosti. Također, Schiffove baze s aromatskim supstituentima su stabilnije zbog delokalizacije  $\pi$ -elektrona u aromatski sustav, što dodatno stabilizira imin [15].

Jedna od ključnih značajki Schiffovih baza je njihova sposobnost da tvore koordinacijske spojeve, pri čemu mogu djelovati kao mono-, di-, tri- ili čak tetradentatni ligandi. Ovo ih čini važnima u različitim područjima istraživanja, uključujući biokemiju i medicinu. Zbog svoje svestranosti i sposobnosti da se lako sintetiziraju putem kondenzacijske reakcije, Schiffove baze su postale nezamjenjive u proučavanju enzimatskih reakcija i interakcija s amino i karbonilnim grupama. Posebno su korisne u istraživanju prijelaznih metala, gdje njihova sposobnost kompleksacije dolazi do izražaja [15].

### 2.2.1. Makrocikličke Schiffove baze

Makrocikličke Schiffove baze čine specifičnu podskupinu Schiffovih baza, koje se odlikuju svojom jedinstvenom strukturom i reaktivnošću. Ovi spojevi pripadaju skupini imina, spojeva s C=N funkcijskom skupinom, gdje je dušikov atom povezan s arilnom ili alkilnom skupinom. U makrocikličkim Schiffovim bazama, iminska veza značajno utječe na geometriju i kemijska svojstva ovih spojeva. U usporedbi s amino skupinom, imino skupina posjeduje kraću vezu, što rezultira smanjenjem slobodnog veznog prostora unutar makrocikličkog prstena. Promjena hibridizacije iz  $sp^3$  u  $sp^2$  kod iminske veze doprinosi povećanju rigidnosti makrocikličkog sustava, osobito kada su prisutne arilne skupine. Ova strukturalna rigidnost izravno utječe na selektivnost vezanja metala i stabilnost kompleksa [16].

Imino skupina, za razliku od amino skupine, sadrži  $\pi$ -orbitale koje omogućuju posebne interakcije s metalnim ionima. Prilikom vezanja liganda na metalni kation, može doći do povratne donacije elektrona iz metalnog iona u razvezujuće  $\pi$ -orbitale liganda, što doprinosi stabilnosti kompleksa, osobito kod metala u nižim oksidacijskim stanjima. Ovi spojevi stoga

tvore stabilne komplekse s metalnim ionima s popunjenim ili polupopunjenim d-orbitalama, kao što su  $d^8$ ,  $d^9$  i  $d^{10}$  metali. Ova svojstva čine makrocikličke Schiffove baze izrazito rigidnim i selektivnim za određene metalne ione, što ih čini posebno korisnim u kompleksaciji metala [16].

Makrocikličke Schiffove baze predstavljaju značajnu skupinu spojeva zbog svoje sposobnosti da se lako sintetiziraju kroz samo-kondenzaciju iz formilnih, keto i amino prekursora, kao i zbog mogućnosti templatne sinteze koja omogućuje stvaranje najstabilnijih kompleksa. Dodatna prednost ovih spojeva je njihova sposobnost da sadrže donorne atome unutar makrocikličkog prstena, što ih čini idealnim kandidatima za kompleksaciju s prijelaznim metalima. Osim toga, transformacija imina u amine značajno povećava fleksibilnost sustava, čime se otvaraju nove mogućnosti za reakcije adicije različitih funkcionalnih skupina. Zbog svoje jedinstvene strukture i kemijskih svojstava, makrocikličke Schiffove baze ostaju u središtu interesa u istraživanju makrocikličke kemije i koordinacijske kemije prijelaznih metala [15].

### 2.3. Makrociklički amini

Makrociklički amini su klasa organskih spojeva karakterističnih po cikličkoj strukturi koja se sastoji od više atoma dušika povezanih preko alkilnih ili aromatskih mostova. Veličina prstena i broj atoma dušika mogu značajno varirati, što izravno utječe na svojstva samog spoja. Makrociklički prstenovi se obično sastoje od 12 do 20 atoma, uključujući ugljik i dušik. Sinteza makrocikličkih amina često uključuje stvaranje cikličkog skeleta procesima kao što su reakcije zatvaranja prstena ili ciklizacijske tehnike. Jedna od uobičajenih metoda je korištenje (reorganiziranih) poliaminskih liganda koji mogu proći ciklizaciju u prisutnosti odgovarajućih katalizatora ili uvjeta kako bi se formirao željeni makrociklički prsten [17].

Stabilnost makrocikličkih amina je uvjetovana veličinom prstena i prisutnošću funkcionalnih skupina unutar prstena. Manji makrocikli obično pokazuju veću napetost, što može utjecati na njihovu stabilnost. Međutim, kada je veličina prstena optimalna, ovi spojevi mogu biti prilično stabilni. Atomi dušika u makrocikličkom prstenu mogu sudjelovati u keliranju metalnih iona, što često povećava stabilnost nastalog kompleksa. S druge strane, reaktivnost makrocikličkih amina je općenito uvjetovana elektronskim okruženjem atoma dušika i ukupnom krutošću strukture prstena [17].

Jedinstvena svojstva makrocikličkih amina čine ih vrijednima u različitim primjenama, uključujući katalizu, znanost o materijalima [18] i medicinsku kemiju [19]. Njihova sposobnost stvaranja stabilnih kompleksa s metalnim ionima i njihova prilagodljiva reaktivnost doprinose njihovom značaju u tim područjima.

### 2.3.1. Redukcija makrocikličkih imina u amine

Makrociklički imini su ciklički organski spojevi koji sadrže ugljik-dušikovu dvostruku vezu (C=N) unutar cikličke strukture. Redukcija makrocikličkih imina u njihove odgovarajuće amine uključuje transformaciju C=N dvostruke veze u C–N jednostruku vezu. Ova transformacija može značajno promijeniti svojstva molekule, uključujući stabilnost, reaktivnost i biološku aktivnost [20].

Izbor reducirajućeg sredstva je ključan za uspješnu redukciju makrocikličkih imina. Uobičajeni i najčešći načini reduciranja uključuju hidrogeniranje, prijenosno hidrogeniranje i redukciju metalnim hidridima. Hidrogeniranje uključuje reakciju imina s vodikom u prisutnosti katalizatora, kao što je paladij ili platina. Hidrogeniranje je blaga i selektivna metoda koja se može koristiti za redukciju imina bez utjecaja na druge funkcijske skupine u molekuli [21]. S druge strane, pri prijenosnom hidrogeniranju molekula donora vodika, poput alkohola ili mravlje kiseline, koristi se za prijenos vodika na imin. Ovaj pristup može biti selektivniji od izravnog hidrogeniranja i može se provoditi pod blažim uvjetima [22]. Konačno, redukcija metalnim hidridima podrazumijeva korištenje snažnih reducirajućih sredstava koja mogu učinkovito pretvoriti imine u amine. Ova metoda podrazumijeva korištenje sredstava poput natrijevog borhidrida (NaBH<sub>4</sub>) ili litijeveog aluminijevog hidrida (LiAlH<sub>4</sub>). Međutim, oni također mogu reducirati druge funkcijske skupine, poput ketona i aldehida [23].

Redukcija makrocikličkih imina u amine može imati značajan utjecaj na njihovu stabilnost i reaktivnost. Rezultirajući amini mogu pokazivati različite konformacije ili elektronska svojstva u usporedbi s izvornim iminima. Nadalje, proces redukcije može uvesti nove funkcijske skupine ili modificirati postojeće, što može utjecati na biološku aktivnost molekule ili njezine interakcije s drugim molekulama. Dakako, pozornim odabirom odgovarajućeg reducirajućeg sredstva i reakcijskih uvjeta moguće je postići visoke prinose i selektivnost u ovoj reakciji [20].

## 2.4. Pendantni makrocikli

Pendantni makrocikli su klasa cikličkih organskih molekula koji posjeduju jednu ili više funkcionalnih skupina vezanih na cikličku strukturu. Ove funkcijske skupine, poznate kao pendanti (privjesci), mogu značajno utjecati na svojstva i reaktivnost makrocikla [24].

Struktura pendantnog makrocikla karakterizirana je njegovom cikličkom jezgrom i pendantnim skupinama koje se protežu prema van. Veličina i sastav cikličke jezgre i pendanta mogu značajno varirati, što dovodi do širokog spektra makrocikličkih struktura s jedinstvenim svojstvima [24].

Stabilnost pendantnih makrocikla je uvjetovana faktorima kao što su veličina prstena, priroda pendantnih skupina i prisutnost bilo kakvih intramolekulskih interakcija. Veći prstenovi obično su stabilniji zbog smanjene napetosti prstena. Stabilnost pendantnih skupina također može utjecati na ukupnu stabilnost makrocikla jer su funkcijske skupine više ili manje sklone reakcijama s okolinom [24].

Reaktivnost pendantnih makrocikla uglavnom je određena prirodom pendantnih skupina. Funkcijske skupine kao što su amini, karboksilne kiseline i alkoholi mogu sudjelovati u raznim kemijskim reakcijama, uključujući kiselobazne i kondenzacijske reakcije te nukleofilne supstitucijske reakcije. Prisutnost višestrukih pendantnih skupina može uvesti dodatnu složenost i reaktivnost u makrocikl [24].

Pendantni makrocikli našli su široku primjenu u različitim područjima, uključujući supramolekularnu kemiju, gdje se mogu koristiti za dizajniranje kompleksnih supramolekularnih sklopova putem nekovalentnih interakcija s drugim molekulama [26]. Uz to, pendantni makrocikli mogu služiti kao katalizatori za različite kemijske reakcije, često pokazujući selektivnost i visoku učinkovitost [26], ali i u biokemiji za oponašanje bioloških molekula i proučavanje njihovih interakcija s drugim biomolekulama [26].

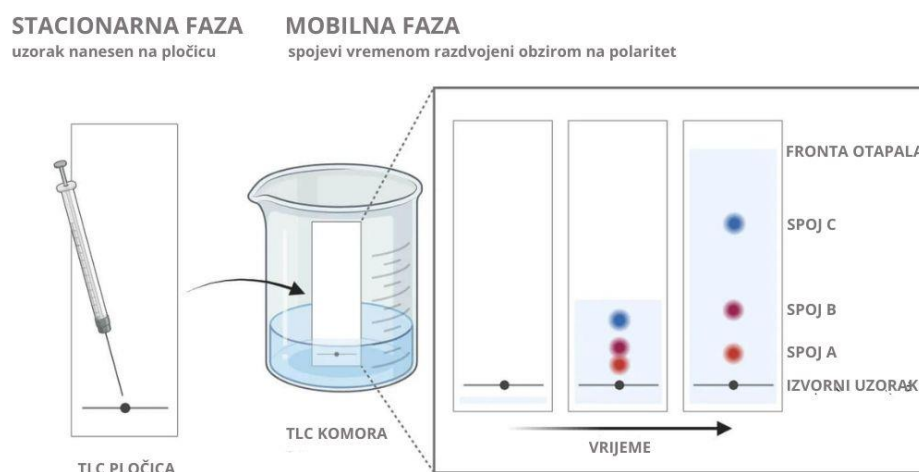
## 2.5. Analitičke metode u identifikaciji makrocikličkih spojeva

### 2.5.1. Tankoslojna kromatografija, TLC

Tankoslojna kromatografija (TLC) je analitička tehnika koja se koristi za odvajanje i identifikaciju komponenti unutar smjese na temelju njihovog različitog polariteta i topljivosti.

Ova metoda se temelji na interakciji između dvije faze koje se međusobno ne miješaju: stacionarne faze, koja je nepokretna i obično sastavljena od tankog sloja silika gela, aluminijevog oksida ili glinice nanesenog na staklenu, metalnu ili plastičnu pločicu te mobilne faze, koja je tekuća i sastoji se od otapala ili smjese otapala [27].

Postupak započinje nanošenjem uzorka na startnu liniju pločice, udaljenu otprilike jedan centimetar od donjeg ruba (Slika 4.). Nakon toga, pločica se stavlja u posudu koja sadrži otapalo, pri čemu je filter-papir uronjen u otapalo kako bi zasitio posudu parama otapala. Otapalo potom, potpomognuto kapilarnim silama, putuje prema vrhu pločice, noseći sa sobom različite komponente smjese. Ova faza, poznata kao razvijanje kromatograma, omogućuje da se različite tvari razdvoje na temelju njihovih različitih interakcija sa stacionarnom i mobilnom fazom [27].



Slika 4. Postupak razvijanja kromatograma u TLC kromatografiji [28].

Komponente koje su bolje topljive u mobilnoj fazi brže će se kretati po pločici dok će one koje su slabije topljive ostati bliže startnoj liniji. Razdvojene komponente formiraju zone ili mrlje na pločici, koje se detektiraju i analiziraju nakon što otapalo dosegne određenu visinu. Ako su komponente obojene, mogu se vidjeti pod dnevnim svjetlom, dok se bezbojne komponente otkrivaju uz pomoć ultraljubičastog svjetla ili reakcijom s odgovarajućim reagensima, kao što je sumporna kiselina, kako bi postale vidljive [27].

Ključni parametar u TLC-u je retencijski faktor ( $R_f$ ), koji se koristi za kvantitativnu procjenu pokretljivosti spoja na tankom sloju.  $R_f$  vrijednost predstavlja omjer između prijednog puta tvari od starta ( $x$ ) i udaljenosti koju je prešlo otapalo od starta ( $y$ ). Ova vrijednost omogućuje identifikaciju tvari usporedbom s referentnim standardima ili drugim uzorcima. TLC se koristi u različite svrhe, uključujući identifikaciju tvari na osnovi  $R_f$  vrijednosti, određivanje broja komponenata u smjesi, praćenje tijeka kemijskih reakcija, pronalaženje prikladnog otapala za razdvajanje komponenata, te u pripremnim postupcima [27].

Nakon što je fronta otapala dosegla gornji rub pločice, ona se vadi iz posude i kromatogram se suši, a zatim se detektiraju zone koje odgovaraju različitim komponentama. Brzina kojom se tvari kreću po pločici ovisi o njihovoj interakciji sa stacionarnom i mobilnom fazom te je proporcionalna preveljenom putu na pločici. Ova metoda je jednostavna, brza i ekonomična te ima široku primjenu u analitičkoj kemiji, biologiji i farmaciji. Korištenje TLC-a omogućuje brzo i učinkovito odvajanje i analizu složenih smjesa, što je posebno korisno u razvoju lijekova, analizi prirodnih produkata i kontroli kvalitete različitih proizvoda [27].

TLC se često koristi i u kombinaciji s drugim analitičkim tehnikama za dodatnu potvrdu rezultata ili za dobivanje dubljih uvida u složene uzorke. Raznovrsnost i prilagodljivost metode, čine je neizostavnim alatom u laboratorijima diljem svijeta [27].

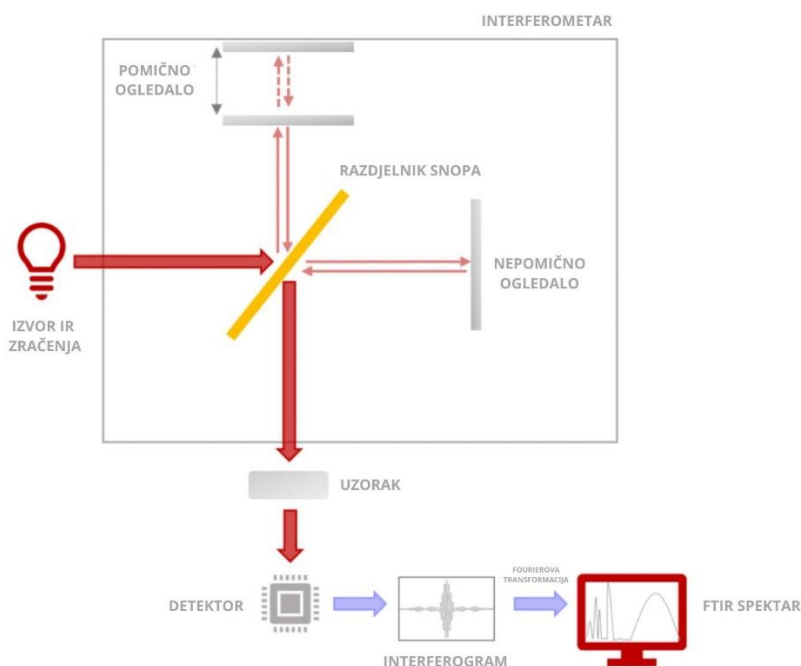
### 2.5.2. Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom, FTIR

Osnovni cilj infracrvene (IR) spektroskopije jest identifikacija nepoznatih tvari kroz proučavanje apsorpcije infracrvenog zračenja. Promjena u apsorpciji nastaje kada molekuli i atomi u uzorku vibriraju na frekvencijama koje odgovaraju infracrvenom spektru. Ova metoda ne primjenjuje se za metale zbog njihovog nedostatka dipolnih oscilacija. Moderni infracrveni spektrometri s Fourierovom transformacijom (FTIR) omogućuju mjerenje svih frekvencija istovremeno pomoću interferencije dvaju zraka, a rezultati se obrađuju računalno putem Fourierove transformacije. Ova metoda omogućava otkrivanje specifičnih funkcionalnih skupina i identifikaciju organskog spoja kao cjeline, koristeći karakterističan „otisak prsta“ u spektru za usporedbu s poznatim molekulama [29].

Infracrvena spektroskopija je ključna metoda u analizi spojeva poput Schiffovih baza, osobito zbog njene sposobnosti da identificira karakteristične funkcijske skupine unutar molekula. Posebnu važnost u ovoj analizi ima iminska skupina, čije istezanje dvostruke veze  $C=N$  stvara snažan spektroskopski signal u infracrvenom području spektra. Tipično, područje istezanja

aminske veze može se promatrati kao jaka apsorpcijska vrpca koja se kreće u rasponu od 1680 do 1603  $\text{cm}^{-1}$ . Specifične frekvencije istezanja razlikuju se ovisno o prirodi supstituenata na iminskoj skupini: alifatski supstituenti obično uzrokuju da se frekvencije nalaze između 1680 i 1664  $\text{cm}^{-1}$  dok aromatski supstituenti na atomima ugljika iminske veze pomiču ovu frekvenciju u raspon od 1650 do 1613  $\text{cm}^{-1}$ . Posebno je zanimljivo što prisustvo hidroksilne skupine, u ortho-položaju, u odnosu na iminsku skupinu uzrokuje batokromni pomak, pri čemu se frekvencija istezanja pomiče prema višim valnim duljinama (crveniji dio spektra) za otprilike 8  $\text{cm}^{-1}$ . Ovaj pomak nastaje zbog povećane konjugacije u molekuli, što smanjuje energiju same veze [30].

FTIR spektroskopija koristi nekoliko ključnih komponenti za svoje funkcioniranje (Slika 5.). Glavni dijelovi uključuju izvor zračenja, (Michelsonov) interferometar, detektor, pojačalo, analogno-digitalni konverter i računalo. Izvori zračenja mogu biti Globar ili Nernst za srednje infracrveno područje dok se za daleko infracrveno koriste živine lampe pod visokim tlakom, a za blisko infracrveno volfram-halogenidne lampe. Michelsonov interferometar, najčešće korišten u FTIR spektroskopiji, omogućava interferenciju dvaju zraka kroz sustav ogledala i djelatelja. Ovaj uređaj mjeri razlike u putanjama između zraka koje se koriste za generiranje interferograma [31].



Slika 5. Dijelova FTIR spektrometra [31].



Detektori u FTIR spektroskopiji razlikuju se prema vrsti infracrvenog područja koje ispitivaju: piroelektrični detektori za srednje infracrveno, germanijevi i indij-antimonovi za daleko infracrveno, i fotovodiči olovova sulfida za blisko infracrveno područje. Računala igraju ključnu ulogu u modernim FTIR spektroskopima, upravljajući cijelim procesom, od skeniranja do analize podataka. Računala omogućuju snimanje i digitalizaciju spektra, manipulaciju podacima i izradu grafova koji pomažu u preciznoj analizi uzoraka [31].

### 2.5.3. Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije, NMR

Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR) istraživačka je tehnika koja proučava molekule bilježenjem interakcije radiofrekvencijskih elektromagnetskih zračenja s jezgrama molekula smještenih u jakom magnetskom polju. Povijesni korijeni ove metode sežu do kraja 19. stoljeća, kada je Pieter Zeeman prvi put promatrao neobično ponašanje određenih jezgri u jakom magnetskom polju, fenomen poznat kao „Zeemanov efekt“. Praktična primjena ovog otkrića uslijedila je tek 1950-ih godina, kada su NMR spektrometri postali komercijalno dostupni. NMR spektroskopija koristi magnetska svojstva određenih atomskih jezgri za određivanje fizičkih i kemijskih svojstava atoma ili molekula. Ova tehnika omogućuje detaljan uvid u strukturu, dinamiku, stanje reakcije i kemijsko okruženje molekula, što ju čini nezamjenjivom u raznim granama znanosti [32].

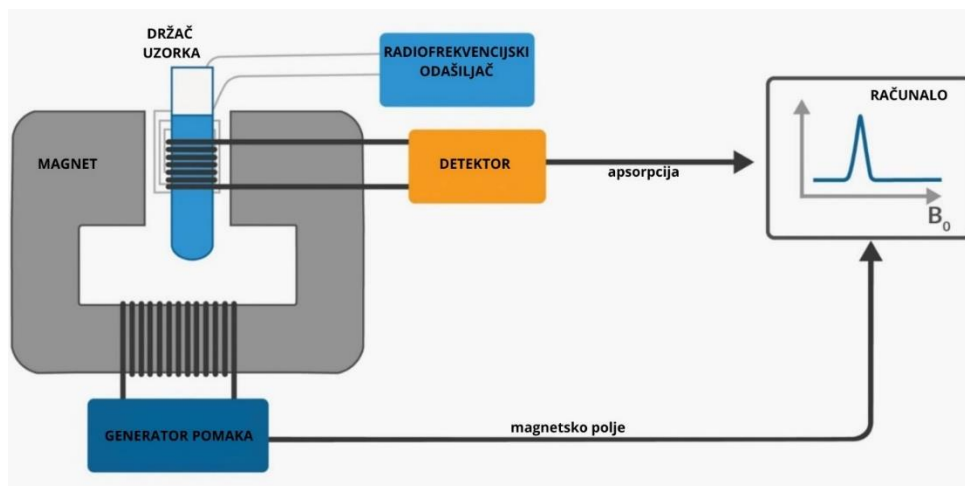
NMR spektroskopija ključan je analitički alat za organske kemičare, pružajući neprocjenjive informacije o strukturi molekula, kao i o sadržaju i čistoći uzoraka. Posebno je korisna u organskoj kemiji, gdje protonska ( $^1\text{H}$ ) NMR spektroskopija predstavlja jednu od najčešće korištenih metoda. Protoni u molekuli ponašaju se različito ovisno o svom kemijskom okruženju, što omogućava razjašnjavanje strukture molekula. Osnovni princip NMR-a temelji se na činjenici da su sve jezgre električki nabijene i mnoge od njih imaju spin. Kada se na jezgru primijeni vanjsko magnetsko polje, dolazi do prijenosa energije s osnovne na višu energetska razinu. Taj prijenos energije odvija se na valnoj duljini koja odgovara radiofrekvenciji, a energija se emitira na istoj frekvenciji kada se spin vrati na svoju osnovnu razinu. Mjerenjem signala koji odgovara ovom prijenosu omogućuje se obrada NMR spektra za određenu jezgru [32].

Proces NMR spektroskopije uključuje postavljanje uzorka u magnetsko polje, gdje se jezgre unutar uzorka pobuđuju u nuklearnu magnetsku rezonanciju pomoću radio valova, što rezultira

stvaranjem NMR signala. Ovi signali detektiraju se osjetljivim radio prijemnicima. Rezonantna frekvencija atoma unutar molekule mijenja se zbog unutarmolekulskog magnetskog polja koje ga okružuje, što omogućava dobivanje informacija o pojedinim funkcionalnim skupinama molekule te njenoj elektronskoj strukturi. Rotirajući naboj stvara magnetsko polje koje rezultira magnetskim momentom proporcionalnim spinu jezgre. U prisutnosti vanjskog magnetskog polja, postoje dva moguća spin stanja; jedno je usmjereno prema gore, a drugo prema dolje, pri čemu jedno spin stanje usklađuje s magnetskim poljem, dok se drugo suprotstavlja [32].

Kemijski pomak jedan je od ključnih elemenata u određivanju molekularne strukture pomoću NMR spektroskopije, a definira se kao razlika između rezonantne frekvencije rotirajućih protona i signala referentne molekule. Pored protona ( $^1\text{H}$ ), NMR spektroskopija može detektirati i druge jezgre, kao što su  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{19}\text{F}$ , no  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  su najčešće korištene. Radiofrekvencijsko zračenje u NMR-u uzrokuje rotaciju jezgri i promjenu njihovog magnetskog polja, što dovodi do stvaranja nuklearnog magneta, otuda i naziv spektroskopija nuklearnom magnetskom rezonancijom [32].

NMR spektrometar se sastoji od nekoliko ključnih dijelova (Slika 6.). Držać uzoraka jest staklena cijev dugačka 85 mm i promjera 30 mm, a koristi se za smještaj uzorka unutar instrumenta. Magnetske zavojnice unutar NMR spektrometra generiraju magnetsko polje kada kroz njih teče električna struja dok stalni magnet osigurava homogeno magnetsko polje koje djeluje na frekvenciji od 60 do 100 MHz. Generator pomaka koristi se za podešavanje snage već primijenjenog magnetskog polja. Radiofrekvencijski odašiljač proizvodi snažan, ali kratak puls radio valova dok sustav za detekciju radiofrekvencija omogućava precizno bilježenje tih valova. Radiofrekvencijski detektor pomaže u određivanju radiofrekvencija koje nisu apsorbirane, dok snimatelj bilježi sve NMR signale koje prima detektor. Na kraju, sustav za čitanje podataka, obično u obliku računala, bilježi sve dobivene informacije za daljnju analizu [32].



Slika 6. Dijelovi NMR spektrometra [33].

NMR spektroskopija izuzetno je korisna u proučavanju svojstava organskih molekula, ali se može primijeniti na bilo koju vrstu uzorka koja sadrži jezgre sa spinom. Primjerice, NMR spektroskopija može kvantitativno analizirati smjese koje sadrže poznate spojeve ili se može koristiti za usporedbu sa spektralnim bibliotekama kako bi se direktno odredila osnovna struktura nepoznatih spojeva. Nakon što se utvrdi osnovna struktura, NMR spektroskopija može se koristiti za određivanje molekularne konformacije u otopinama, kao i za proučavanje fizičkih svojstava na molekularnoj razini, kao što su konformacijska izmjena, promjene faze, topljivost i difuzija. Ova svestrana tehnika stoga predstavlja nezamjenjiv alat u raznim područjima znanosti, omogućavajući dublje razumijevanje molekularnih struktura i njihovih ponašanja u različitim uvjetima [32].

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Korišteni reagensi

Tijekom izvedbe eksperimentalnog dijela istraživanja, korištene su sljedeće kemikalije:

- salicilaldehid,  $C_7H_6O_2$
- dimetilformamid,  $C_3H_7NO$
- 1,5 - dibrompentan,  $C_5H_{10}Br_2$
- etanol (96 %),  $C_2H_6O$
- metanol,  $CH_4O$
- anhidrid octene kiseline,  $C_4H_6O_3$
- kloroform,  $CHCl_3$
- diklormetan,  $CH_2Cl_2$
- metil-4-(bromometil)benzoat (98 %),  $BrC_9H_9O_2$
- metil bromoacetat (98 %),  $C_3H_5BrO_2$
- acetonitril,  $C_2H_3N$
- kalijev karbonat,  $K_2CO_3$
- destilirana i ultračista voda,  $H_2O$
- p-fenilendiamin,  $C_6H_8N_2$
- natrijev borhidrid,  $NaBH_4$

#### 3.2. Instrumentalne metode

##### 3.2.1. IR spektroskopija

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

### 3.2.2. NMR spektroskopija

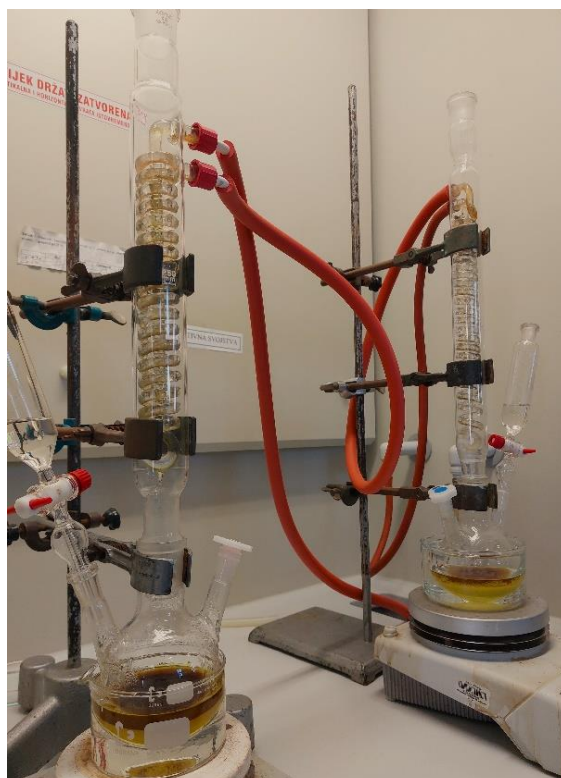
NMR spektri priređenih spojeva snimljeni su pomoću BRUKER AVANCE NEO 600 MHz NMR spektrometra, na Fakultetu za kemiju i kemijsku tehnologiju Sveučilišta u Ljubljani.

### 3.3. Sinteza spojeva

Polazni dialdehid (D1) i makrociklička Schiffova baza sintetizirani su prema prethodno objavljenim znanstvenim radovima [34, 35].

#### 3.3.1. Sinteza dialdehida (2-[5-(2-formilfenoksi)pentoksi]benzaldehyd), D1

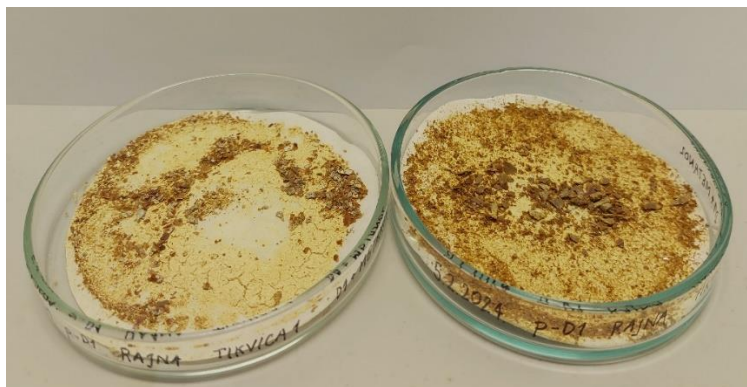
U dvogrloj tikvici od 500 mL dodano je 10,5 mL salicilaldehida (0,1 mol) i 13,9 grama kalijeva karbonata (0,1 mol) u 50 ml dimetilformamida (DMF). Smjesa je zagrijana do temperature vrenja, koja iznosi približno 153 °C. U lijevku za dokapavanja je napravljena smjesa od 10 mL dimetilformamida u kojem je otopljeno 6,85 mL (0,05 mol) 1,5-dibrompentana. Otopina iz lijevka za dokapavanje je dodana prethodno zagrijanog otopini u dvogrloj tikvici. Nakon što je sav sadržaj lijevka za dokapavanje dokapan, smjesa u tikvici je refluksirana, uz stalno miješanje, na temperaturi vrenja kroz vrijeme od 4 sata, a nakon toga još 3 sata na sobnoj temperaturi (Slika 7.). Nakon završetka reakcije, otopini u dvogrloj tikvici je dodano približno 50 mL destilirane vode, a nastali talog se profiltrira preko Büchnerova lijevka i ispire destiliranom vodom. Krajnji produkt sinteze (dialdehyd D1) je dobiven prekrizacijom u etanolu, pri čemu nastaju bijelo-žuti kristali. Iskorištenje reakcije iznosi 51 %.



Slika 7. Aparatura za dvije paralelne sinteze dialdehida D1.

3.3.2. Sinteza makrocikličkog spoja (1,6,20,25 – tetraaza-  
2,5:8,9:17,18:21,24:27,28:36,37 – heksabenz-10,16,29,35 – tetraoksa –  
ciklooktatriakonta - 1,6,20,25 – tetraen), *p*-D1

U trogrolj tikvici je otopljeno 0,625 grama dialdehida D1 (2 mmol) u 40 mL apsolutnog metanola, a potom su u otopinu dodane tri kapi anhidrida octene kiseline. Otopina je zagrijana do temperature vrenja od 78 °C. U lijevku za dokapavanje je napravljena otopina 0,243 grama (2,5 mmol) *p*-fenilendiamina u 25 mL metanola. Smjesa iz lijevka je polako dokapavana u dvogrlu tikvicu, a po završetku dokapavanja, smjesa je refluksirana uz zagrijavanje tijekom 3 sata. Nakon završetka refluksiranja, smjesa je ostavljena na sobnoj temperaturi 24 sata. Konačni žuti produkt (*p*-D1) je profiltriran (Slika 8.). Iskorištenje reakcije je približno 80 %.



Slika 8. Sirovi produkt *p*-D1.

### 3.3.3. Prekristalizacija makrocikličkog spoja *p*-D1

Produkt je prekristaliziran u kloroformu stabiliziranom 2-metil-2-butenom, nakon čega nastaje praškasti materijal (Slika 9.).



Slika 9. Prekristalizirani produkt *p*-D1.

### 3.3.4. Redukcija makrocikličkog spoja *p*-D1

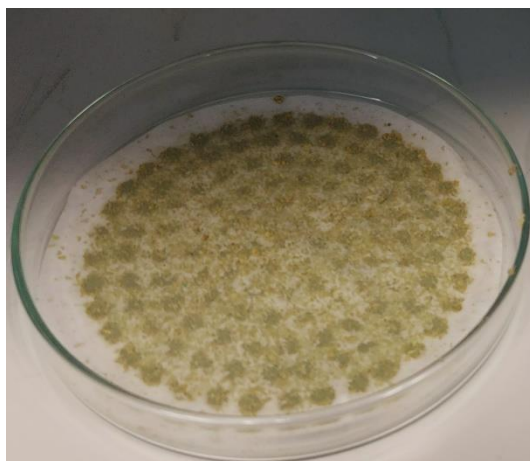
U okruglu tikvicu volumena 50 mL je dodano je 100-200 mg (0,27-0,52 mmol) prekristaliziranog makrocikličkog spoja *p*-D1. Spoj je otopljen u smjesi bezvodnog diklormetana i metanola, u omjeru 3:1 (21 mL:7 mL). Dobivena otopina je, uz stalno miješanje, smještena u ledenu kupelj, a kada se sav *p*-D1 otopio, postupno je u nekoliko obroka dodavan kruti natrijev borhidrid. Reakcijska smjesa je miješana 24 sata, a zatim je dodana mala količina deionizirane vode i 5 mL metanola. Nakon nekoliko dana stajanja pri sobnoj temperaturi nastaju blijedo žuti kristali (Slika 10.).



Slika 10. Reducirani spoj *p*-D1R.

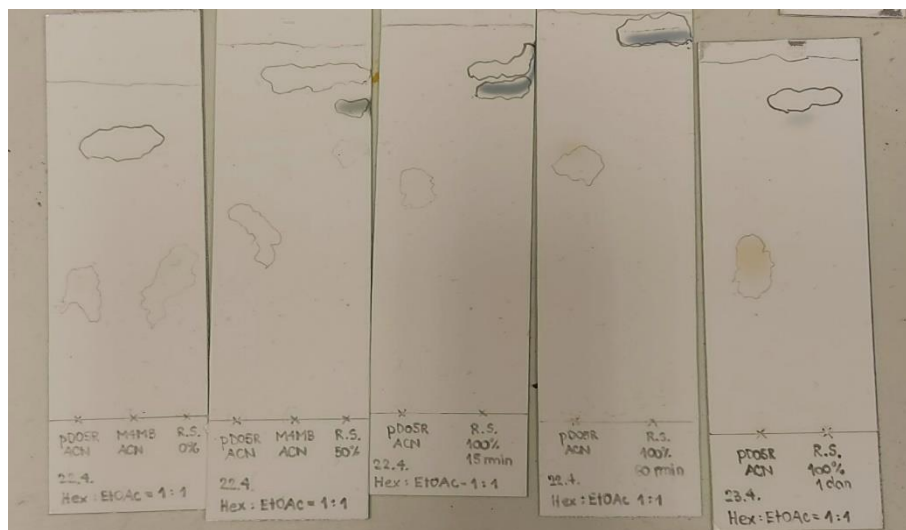
### 3.2.5. Metilacija spoja *p*-D1R metil-4-(bromometil)benzoatom

U dvogroloj tikvici je 50 mg (0,07 mmol) reduciranog spoja *p*-D1R i 5 g (0,06 mol) kalijeve karbonata otopljeno u 40 mL acetonitrila. Pri temperaturi vrenja (82 °C), dokapana je otopina iz lijevka za dokapavanje, koju se sastojala od 150 mg metil-4-(bromometil)benzoata otopljenog u 20 mL acetonitrila. Smjesa je zagrijavana tijekom 3 sata pri temperaturi vrenja, a po završetku istoga, sustav je 24 sata ostavljen na sobnoj temperaturi, nakon čega su nastali žućkasti kristali produkta (Slika 11.). Cijeli proces metiliranja je bio praćen tankoslojnom kromatografijom, pri čemu je mobilna faza bila smjesa etil-acetata i heksana u omjeru 1:1 (Slika 12.).



Slika 11. Pročišćeni produkt *p*-D1R-M4BMB.





Slika 12. TLC pločice tijekom praćenja metilacije reduciranog oblika spoja *p*-D1.

Prva pločica je iz faze prije dokapavanja smjese iz lijevka za dokapavanje, druga pločica je nastala kad je smjesa iz lijevka za dokapavanje bila napola dokapana, a treća pločica je nastala 15 minuta nakon dokapavanja cijelog volumena sadržaja lijevka za dokapavanje. Četvrta je pločica nastala 1 sat nakon dokapavanja svog sadržaja lijevka za dokapavanje, a posljednja 1 dan nakon.

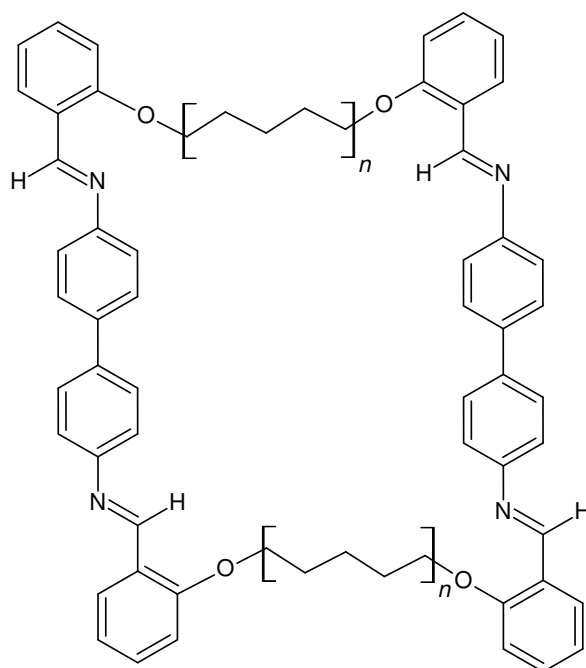
### 3.3.6. Metilacija spoja *p*-D1R metil bromoacetatom

U dvogrloj tikvici je 30 mg (0,04 mmol) reduciranog spoja *p*-D1 i 5,103 g (0,06 mol) kalijeva karbonata otopljeno u 50 mL acetonitrila. Pri temperaturi vrenja (82 °C), dokapana je otopina iz lijevka za dokapavanje, koju se sastojala od 300 μL metil bromoacetata otopljenog u 10 mL acetonitrila. Refluks se provodio 3 sata pri temperaturi vrenja, a po završetku istoga, sustav je 24 sata ostavljen na sobnoj temperaturi, nakon čega su bili vidljivi žućkasti kristali produkta. Cijeli proces metiliranja je bio praćen tankoslojnom kromatografijom, pri čemu je mobilna faza bila smjesa etil-acetata i heksana u omjeru 1:1 (Slika 12.). Poželjna je filtracija spoja u ledenoj kupelji jer se pokazalo da ledena kupelj dodatno inducira kristalizaciju iz matičnice.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Sinteza makrocikličkog spoja *p*-D1

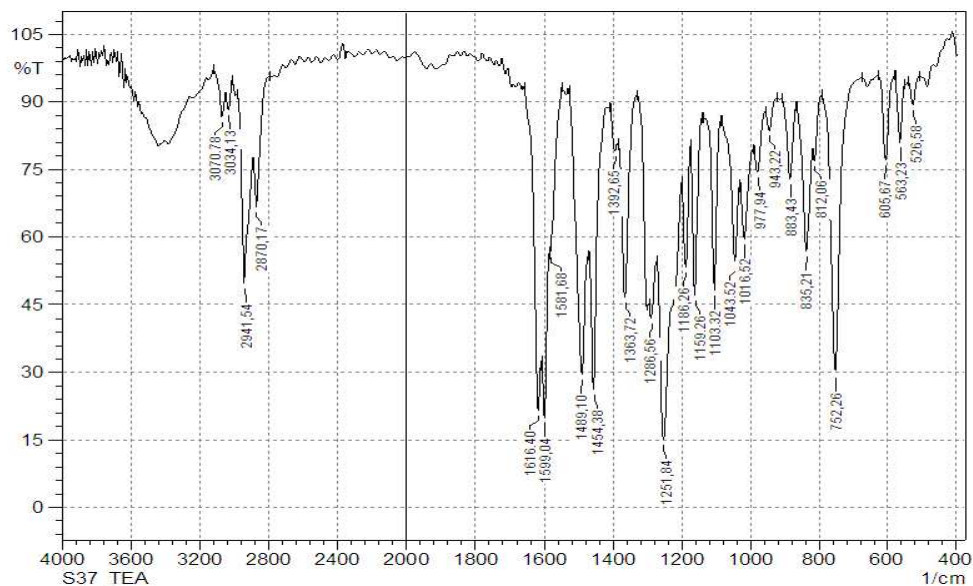
Pretpostavljena struktura makrocikličkog *p*-D1 spoja (*p*-D1 = 1,6,20,25–tetraaza-2,5:8,9:17,18:21,24:27,28:36,37–heksabenzo-10,16,29,35–tetraoksa–ciklooktatriakonta-1,6,20,25 – tetraen) se nalazi na Slici 13.



Slika 13. Pretpostavljena struktura spoja *p*-D1;  $n=5$ .

Infracrveni spektar spoja *p*-D1 (Slika 14.), dobiven analizom praškastog uzorka prekrizaliziranog iz kloroforma stabiliziranog 2-metil-2-butenom, pokazuje karakteristične apsorpcijske maksimume koji potvrđuju njegovu strukturu. Dominantni maksimum na  $1616\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na prisutnost dvostruke veze ugljik-dušik ( $\text{C}=\text{N}$ ), što je tipično za ovu vrstu spoja. Dodatno, prisutnost maksimuma na  $752$  i  $835\text{ cm}^{-1}$  potvrđuje prisutnost benzenskog prstena sa supstuentima u orto- i para- položaju, što je u skladu s očekivanom strukturom. Također, opažene su vibracije karakteristične za vezu ugljik-kisik-ugljik ( $\text{C}_{\text{aromatski}}-\text{O}-\text{C}$ ) u aromatskom spoju ( $1251\text{ cm}^{-1}$ ), kao i za metilenske skupine ( $\text{CH}_2$ ) i ugljik-ugljik dvostruke veze u konjugiranom sustavu ( $\text{C}_{\text{aromatski}}=\text{C}_{\text{aromatski}}$ ). Značajno je istaknuti potpuno odsustvo

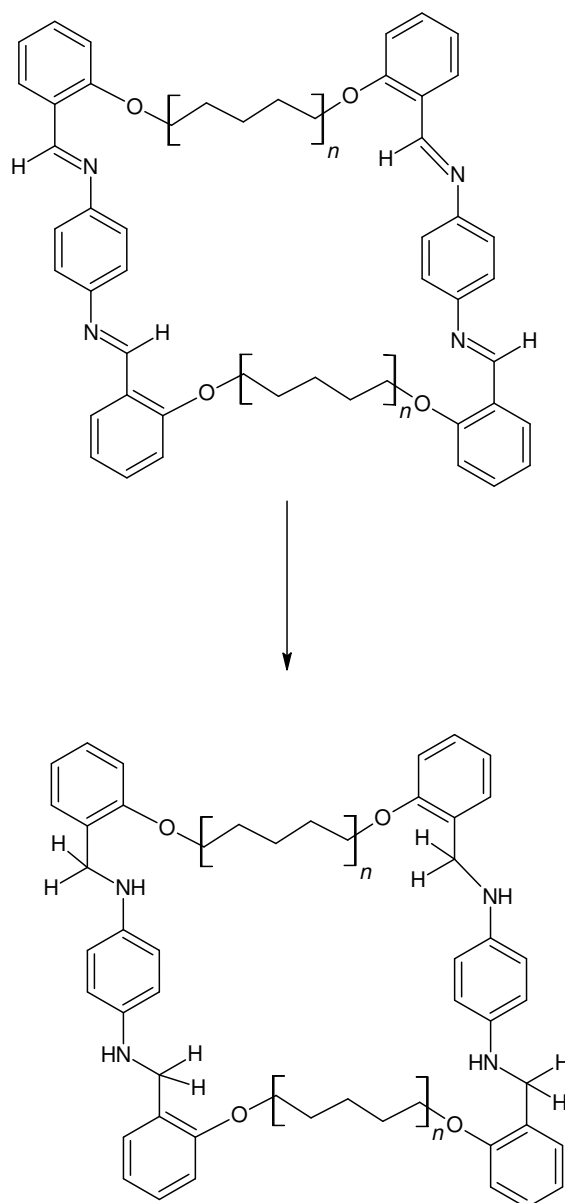
apsorpcijskih vrhova karakterističnih za aldehidnu skupinu ( $1678\text{ cm}^{-1}$ ) i primarnu amino skupinu p-fenilendiamina ( $3200\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ ), što nedvojbeno potvrđuje uspješnu sintezu željenog spoja i potpunu reakciju početnih reaktanata.



Slika 14. FTIR spektar makrocikličkog spoja *p*-D1.

## 4.2. Redukcija makrocikličkog spoja *p*-D1

Pretpostavljena struktura reduciranog oblika makrocikličkog *p*-D1 spoja se nalazi na Slici 15.

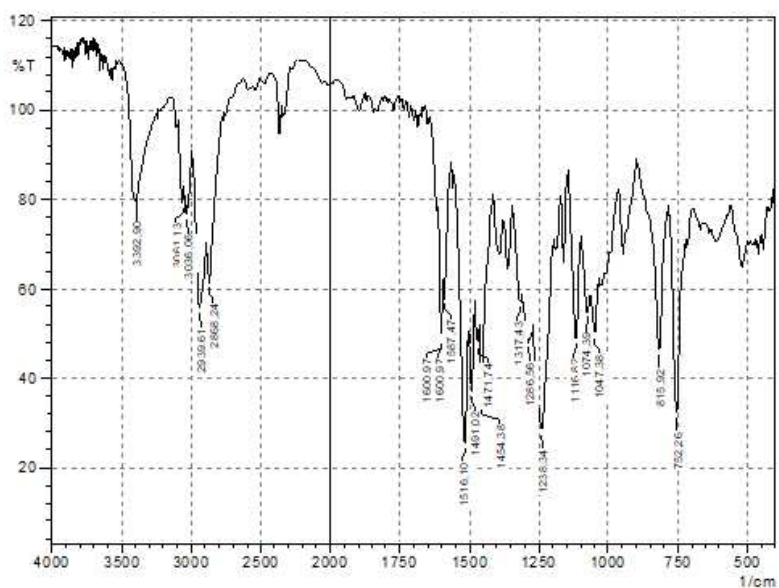


Slika 15. Shema reakcije redukcije Schiffove baze *p*-D1;  $n=5$ .

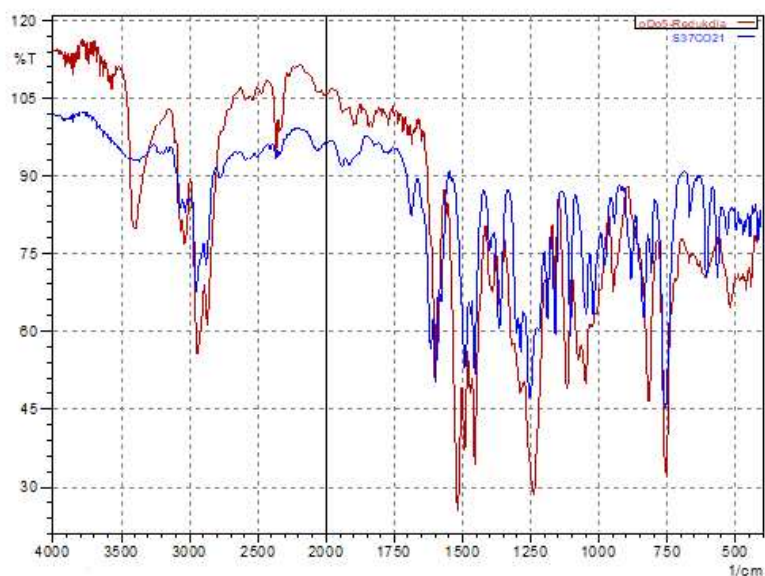
Analizom infracrvenog spektra reduciranog spoja (Slika 16., Slika 17. (crveno)) uočen je karakterističan maksimum na  $3392\text{ cm}^{-1}$  koji se pripisuje isteznoj vibraciji N-H veze u amino skupini. U usporedbi sa spektrom početnog spoja, Schiffove baze, u spektru reduciranog spoja nedostaje intenzivan maksimum na  $1616\text{ cm}^{-1}$  koji je karakterističan za dvostruku vezu ugljik-

dušik (C=N). Odsutnost ovog maksimuma, uz istovremenu pojavu N–H istežne vibracije, potvrđuje da je došlo do uspješne redukcije i stvaranja amino skupine.

Dodatno, u spektru reduciranog spoja uočena je apsorpcija na  $1520\text{ cm}^{-1}$  koja se može pripisati vibraciji veze ugljik-dušik (C–N) u sekundarnoj amino skupini, što podržava pretpostavku o uspješnoj redukciji. Zanimljivo je napomenuti da su u spektru reduciranog spoja i dalje prisutne vibracije karakteristične za vezu ugljik-kisik-ugljik ( $C_{\text{aromatski-O-C}}$ ,  $1251\text{ cm}^{-1}$ ) te za metilenske skupine ( $-\text{CH}_2$ ) i ugljik-ugljik dvostruke veze u konjugiranom sustavu ( $C_{\text{aromatski}}=C_{\text{aromatski}}$ ), što ukazuje na očuvanje osnovne strukture molekule i samo lokalnu promjenu u području gdje je došlo do redukcije.

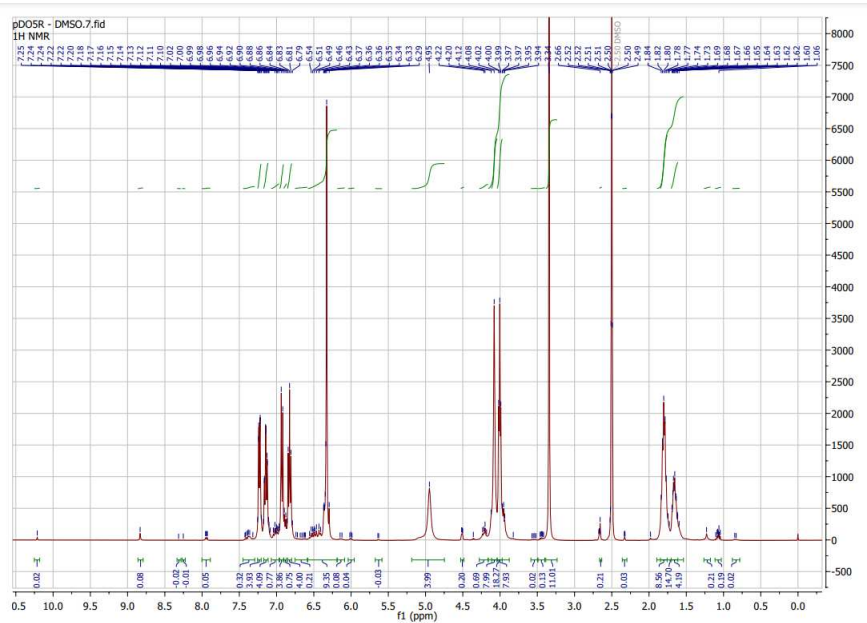


Slika 16. FTIR spektar reduciranog oblika *p*-D1 (*p*-DIR).



Slika 17. Usporedba FTIR spektara *p*-D1 (plavo) i reduciranog *p*-D1 makrocikličkog spoja (crveno).

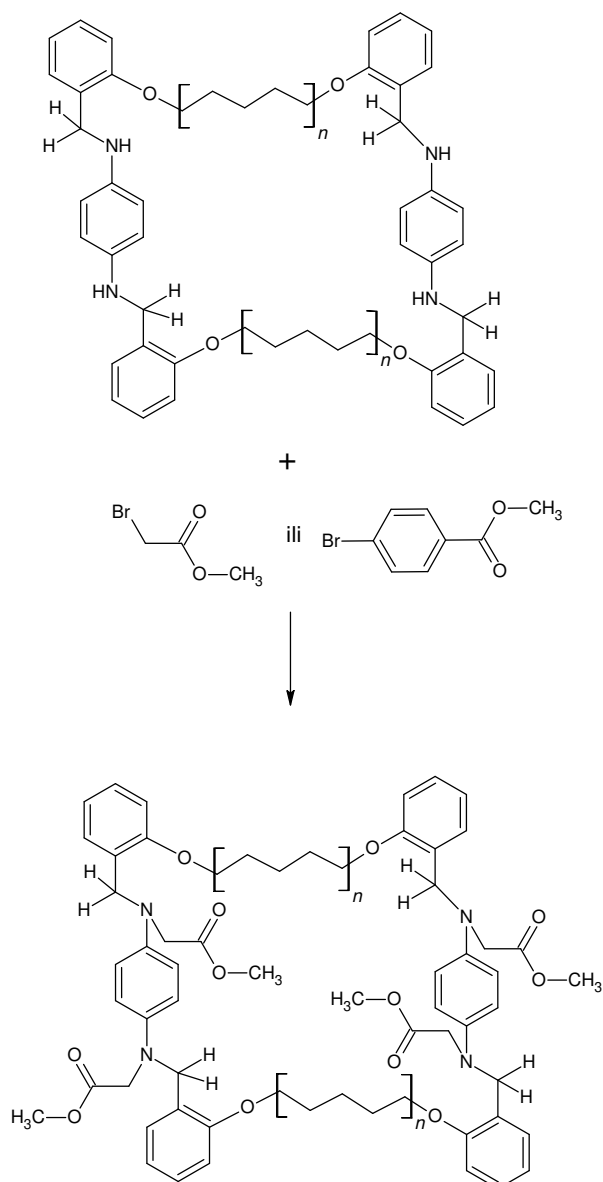
U  $^1\text{H}$  NMR spektru reduciranog spoja (Slika 18.) mogu se uočiti pomaci koji dodatno potvrđuju uspješnu redukciju spoja. Pomak pri 4,95 ppm karakterističan je za rezonanciju protona vezanog za atom ugljika sekundarne amino skupine te se isti ne uočava u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja *p*-D1 [34]. Također, rezonancije protona vezanog na ugljikov atom u spektrima imina se opažaju pri približno 8,5 do 9 ppm [35]. U spektru reduciranog spoja nisu prisutne takve rezonancije što jasno potvrđuje da je došlo do redukcije imino skupine u sekundarnu amino skupinu. Ostale rezonancije u skladu su s pretpostavljenom molekulskom strukturom spoja (1,5 – 4,5 ppm rezonancije protona vezanih na alifatski lanac; 6,4 – 7,5 ppm rezonancije aromatskih protona).



Slika 18. <sup>1</sup>H NMR spektar reduciranog makrocikličkog spoja, *p*-D1R.

### 4.3. Metilacija spoja *p*-D1R metil-4-(bromometil)benzoatom

Pretpostavljena struktura metiliranog oblika makrocikličkog *p*-D1R spoja se nalazi na Slici 19.



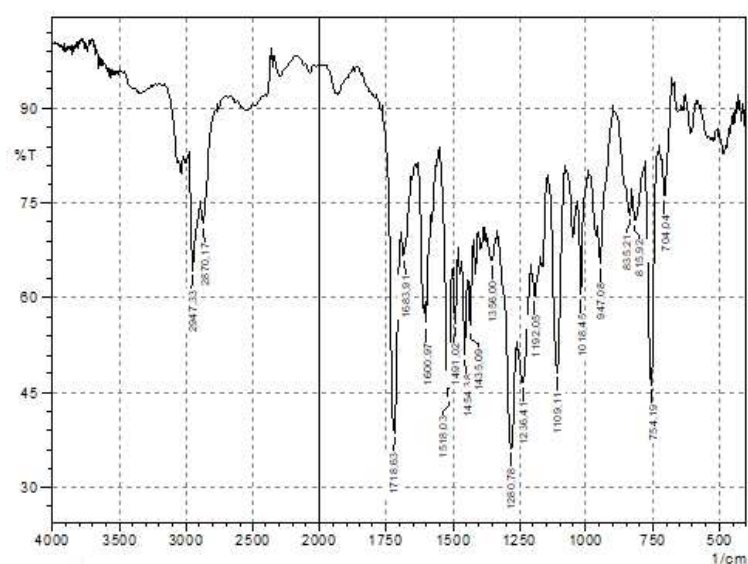
Slika 19. Shema metilacije spoja *p*-D1R spojevima M4BMB ili MBA;  $n=5$ .

Analizom infracrvenog spektra spoja *p*-D1R metiliranog spojem M4BMB, uočena je karakteristična vibracija na 1718 cm<sup>-1</sup> koja se pripisuje vibraciji metilirane karbonilne skupine (C=O) (Slika 20., Slika 21. (plavo)). Za razliku od prethodno analiziranog spoja (*p*-D1R), u ovom spektru odsutan je pik na 3392 cm<sup>-1</sup> karakterističan za N-H vezu, što ukazuje na odsutnost

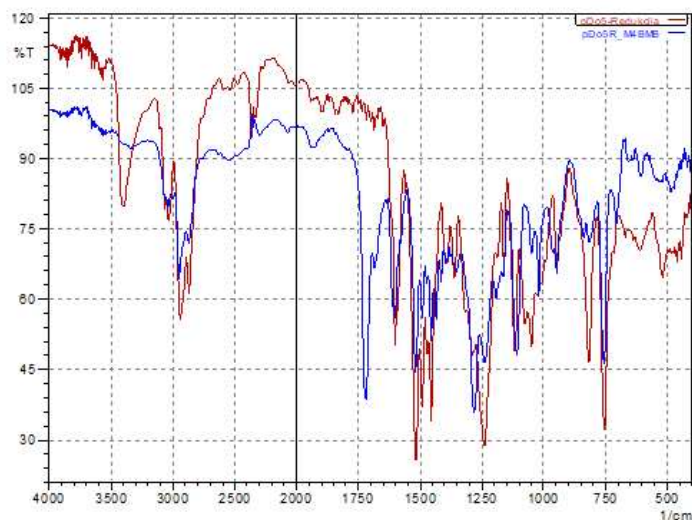


amino skupine u molekuli. Uočena je vibracija i na  $1073\text{ cm}^{-1}$  koja se može povezati s prisutnošću veze kisik-ugljik-ugljik (O-C-C).

Zanimljiva je promjena intenziteta i oblika vibracije na  $820\text{ cm}^{-1}$ , koja je povezana s vibracijama para-supstituiranog benzenskog prstena. U usporedbi s početnim spojem, ova vibracija je u novom spoju (*p*-D1R-M4BMB) slabija i podijeljena na dva pika, što sugerira prisutnost dva različita para-supstituirana benzenska prstena u molekuli. Ovo je u skladu s očekivanom strukturom spoja, obzirom na to da se u sintezi koristio spoj M4BMB koji također sadrži para-supstituirani benzenski prsten.

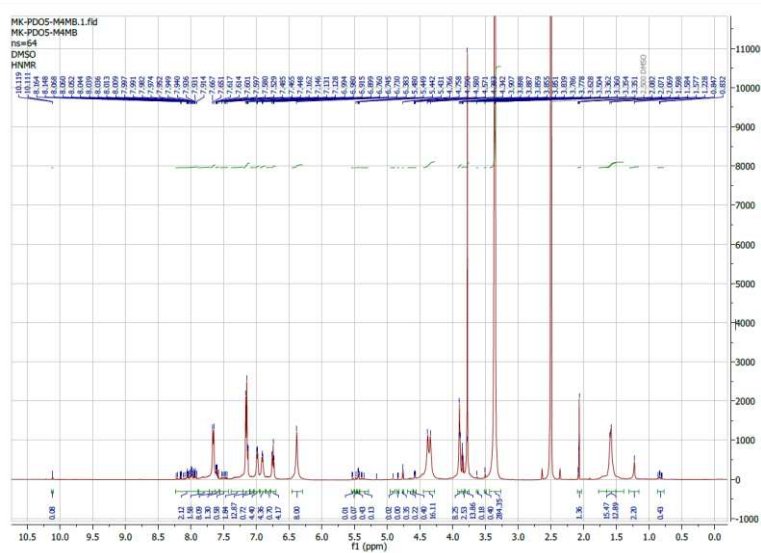


Slika 20. FTIR spektar metiliranog spoja *p*-D1R (M4BMB).

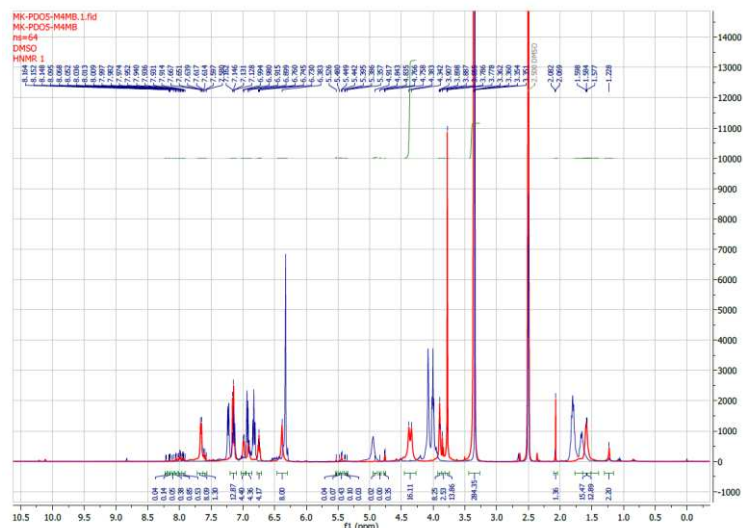


Slika 21. Usporedba FTIR spektara *p*-D1R-M4BMB (plavo) i *p*-D1R makrocikličkog spoja (crveno).

U  $^1\text{H}$  NMR spektru metiliranog spoja (Slika 22.) može se uočiti izostanak rezonancije protona vezanih za sekundarnu amino skupinu (4,95 ppm na Slici 18.) što sugerira nastanak tercijske amino skupine. Usporedbom *p*-D1R i *p*-D1R-M4BMB spektara (Slika 23.) može se uočiti pojava rezonancija povezanih s aromatskim protonima dodatne terminalne metilne skupine (3,6 ppm) te aromatskih protona (7,6 ppm).



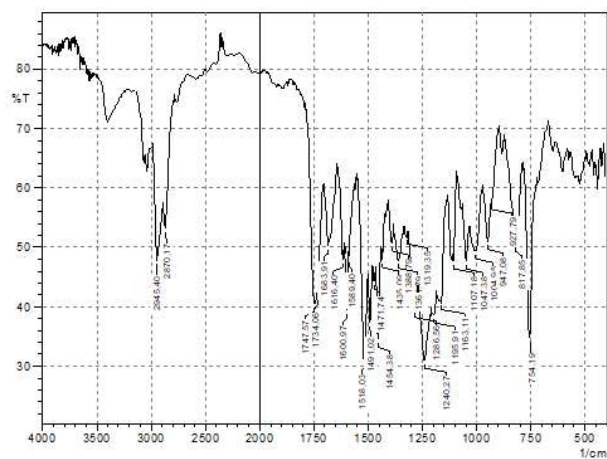
Slika 22.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *p*-D1R-M4BMB.



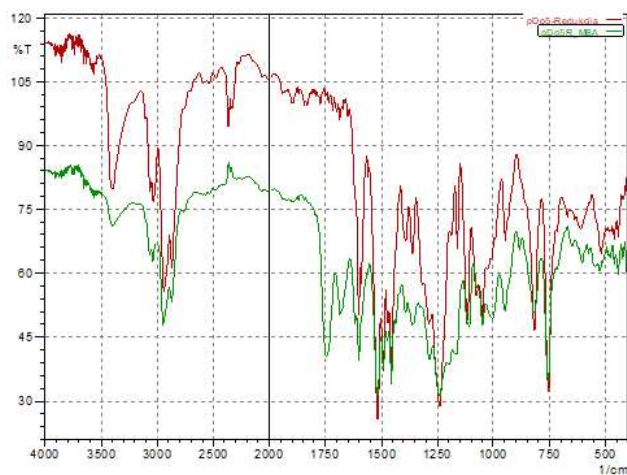
Slika 23. Usporedba  $^1\text{H}$  NMR spektara spojeva *p*-D1R i *p*-D1R-M4BMB.

#### 4.4. Metilacija spoja *p*-D1R metil bromoacetatom

Analizom infracrvenog spektra spoja *p*-D1 metiliranog MBA spojem, uočene su dvije karakteristične vibracije na  $1747$  i  $1734\text{ cm}^{-1}$  koje se mogu pripisati vibracijama metilirane karbonilne skupine ( $\text{C}=\text{O}$  (Slika 24., Slika 25. (zeleno)). Osim toga, uočena je i vibracija na  $1047\text{ cm}^{-1}$  koja se može povezati s prisutnošću veze ugljik-ugljik-kisik ( $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ). Iako je većina početnog reaktanta reagirala, u spektru se može uočiti slab pik na  $3392\text{ cm}^{-1}$  karakterističan za  $\text{N}-\text{H}$  vezu, što ukazuje na prisutnost neizreagiranih početnih reaktanata.

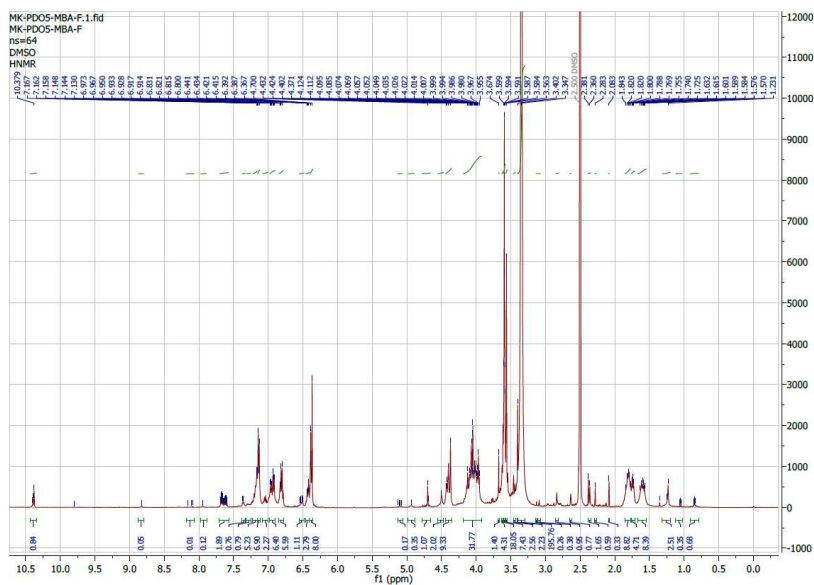


Slika 24. FTIR spektar metiliranog spoja *p*-D1R (MBA).

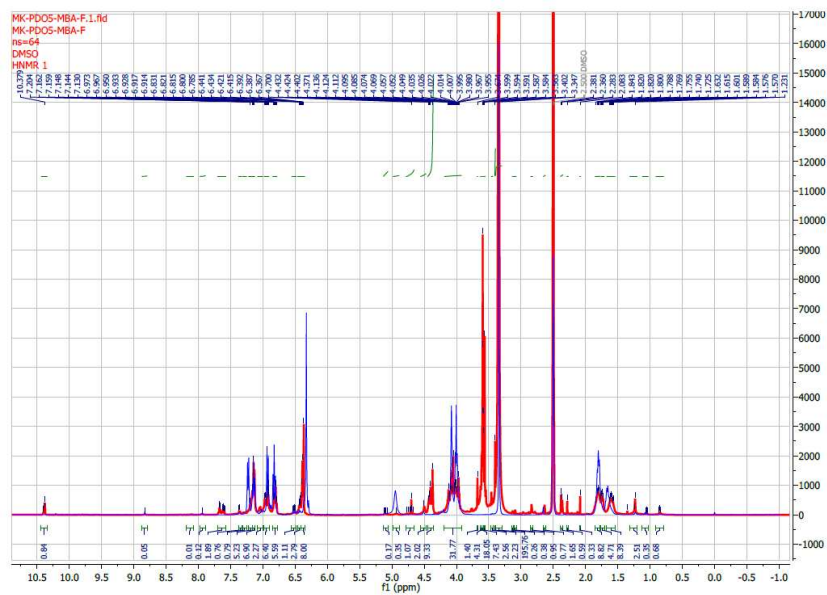


Slika 25. Usporedba FTIR spektara *p*-D1R-MBA (zeleno) i *p*-D1R makrocikličkog spoja (crveno).

Promjene u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja *p*-D1R-MBA (Slika 26., Slika 27. (zeleno)) vrlo su slične opaženim promjenama u prethodno opisanom spektru *p*-D1R-M4BMB. Također se može uočiti izostanak pomaka sekundarne amino skupine te prisustvo novih rezonancija pri 3,6 ppm koje se mogu pripisati rezonanciji protona terminalne metilne skupine.



Slika 26.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja *p*-D1R-MBA.



Slika 27. Usporedba  $^1\text{H}$  NMR spektara *p*-D1R-MBA (zeleno) i *p*-D1R makrocikličkog spoja (crveno).

## 5. ZAKLJUČAK

Makrociklički spojevi su cikličke molekule s najmanje devet atoma, od kojih su tri donorna, a njihova stabilnost proizlazi iz makrocikličkog efekta. Ovaj efekt osigurava veću stabilnost u odnosu na acikličke analoge zbog konformacijske ograničenosti prstena. Makrociklički amini, kao posebna skupina, sadrže više atoma dušika povezanih alkilnim ili aromatskim mostovima. Pendantni makrocikli posjeduju dodatne funkcijske skupine (pendante) koje značajno utječu na njihovu reaktivnost i primjenu. N-alkiliranja makrocikličkih amina, reakcija korištena u ovom radu, omogućuje sintezu pendantnih spojeva specifičnih kemijskih i strukturnih karakteristika.

Cilj rada je bila sinteza pendantnog makrocikličkog spoja iz makrocikličkih amina reakcijom N-alkilacije. Makrociklički spoj *p*-D1 je sintetiziran reakcijom prethodno pripremljenog aldehida D1 i *p*-fenilendiamina. Uspješnost sinteze i struktura spoja su potvrđene FTIR spektroskopijom. Potom je provedena redukcija sintetiziranog *p*-D1 spoja pomoću natrijeva borohidrida, jakog redukcijskog sredstva, što je rezultiralo nestankom C=N vibracije u infracrvenom spektru dok je N-H vibracija jasno zabilježena, potvrđujući pretvorbu imina u sekundarni amin. Dobiveni sekundarni amin je metiliran dvama reagensima, metil-4-(bromometil)benzoatom i metil bromoacetatom. Iako su obje reakcije dale željene produkte, što je potvrđeno i <sup>1</sup>H NMR analizom, metiliranje metil-4-(bromometil)benzoatom je dalo više zadovoljavajuće rezultate. Naime, u slučaju metilacije metil bromoacetatom, zaostalo je neizreagiranih reaktanata, što upućuje na njihov suvišak u početnoj reakcijskoj smjesi. Dobiveni rezultati ukazuju na značajan potencijal pendantnih makrocikala u raznim kemijskim primjenama, uključujući koordinacijsku kemiju i dizajn novih funkcionalnih materijala.

## 6. LITERATURA

- [1] L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge: Cambridge University Press, **1989**, p. 213-218.
- [2] N. F. Curtis, Macrocyclic coordination compounds formed by condensation of metal-amine complexes with aliphatic carbonyl compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1968**, 3, 3-47.
- [3] N. F. Curtis, Transition-metal complexes with aliphatic Schiff bases. Part I. Nickel(II) complexes with N-isopropylidene-ethylenediamine schiff bases. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1, 4409-4420.
- [4] E. C. Constable, *Metals and Ligand Reactivity*, New Edition, Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft, 1996. p. 97-105.
- [5] C. J. Pedersen, Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017-7020.
- [6] R. M. Izatt, J. J. Christensen. *Synthesis of Macrocycles: The Design of Selective Complexing Agents*, Progress in Macrocyclic Chemistry 3. New York, John Wiley & Sons. **1987**, p. 63-68.
- [7] A. Bianchi, L. Bologni, P. Dapporto, M. Micheloni, P. Paoletti, Thermodynamic aspects of the polyazacycloalkane complexes with cations and anions. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 110, 17-84.
- [8] G. A. Melson. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. New York: Plenum, **1979**, p. 25-32.
- [9] J. D. Lamb, R. M. Izatt, J. J. Christensen, D. J. Eatough, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. New York: Plenum Press, **1979**, p. 145-217.
- [10] <http://glossary.periodni.com/> (8. 8. 2024.)
- [11] G. A. Melson. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*. New York: Plenum, **1979**, p. 140-145.
- [12] R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, D. Sen, Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 271-339.

- [13] T. W. Graham Solomons, C. B. Fryhle, *Organic chemistry*. New York: John Wiley & Sons, **2009**, p. 721-840.
- [14] M. Korica, *Priprava i karakterizacija poroznih makrocikličkih Schiffovih baza*. Diplomski rad, Osijek, 2015.
- [15] P. A. Vigato, S. Tamburini, The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 1717-2128.
- [16] S. Patai, *The Chemistry of the carbon-nitrogen double bond*. London: John Wiley & Sons, **1970**, p. 546-550.
- [17] D. Wöhrle, V. Nicolaus, Synthesis of covalently bound polymeric macrocyclic amines and amides. *Polym. Bull.* **1986**, 15, 185-192.
- [18] J. Shang, Y. Liu, T. Pan, *Macrocycles in Bioinspired Catalysis: From Molecules to Materials*. *Front. Chem.* **2021**, 9, 21-23.
- [19] L. Feng, W. Shuhui, L. Zheng, X. Xiaoqin, Y. Li, Z. Xiang, W. Chengtai, *Medical Applications of Macrocyclic Polyamines*. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 711-727.
- [20] J. Lisowski, *Imine- and Amine-Type Macrocycles Derived from Chiral Diamines and Aromatic Dialdehydes*. *Mol.* **2022**, 27, 4097-4102.
- [21] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines*. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917.
- [22] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, H. Sugihara, H. Arakawa, K. Kasuga, *Transfer hydrogenation of a variety of ketones catalyzed by rhodium complexes in aqueous solution and their application to asymmetric reduction using chiral Schiff base ligands*. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, 195, 95-100.
- [23] C. L. Bumgardner, E. L. Lawton, J. G. Carver, *Hydride reduction of N-cyclopropylimines*. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 407-409.
- [24] M. Rossignoli, P. V. Bernhardt, G. A. Lawrance, M. Maeder, *Gold(III) template synthesis of a pendant-arm macrocycle*. *J. Chem. Soc.* **1997**, 3, 323-328.
- [25] J. Yu, D. Qi, J. Li, *Design, synthesis and applications of responsive macrocycles*. *Commun. Chem.* **2020**, 3, 2399-2452.



- [26] J. Costamagna, G. Ferraudi, B. Matsuhiro, M. Campos-Vallette, J. Canales, M. Villagrán, J. Vargas, M. J. Aguirre, Complexes of macrocycles with pendant arms as models for biological molecules. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 125-164.
- [27] A. A. Bele, A. Khale, An overview on thin layer chromatography. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2011**, 2, 256-267.
- [28] <https://microbenotes.com/thin-layer-chromatography/> (10. 8. 2024.)
- [29] H. Günzler, H.U. Gremlich, Uvod u infracrvenu spektroskopiju. Zagreb: Školska knjiga, **2006**, p. 89-112.
- [30] B. Stuart, *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and applications*, Wiley & Sons, New York, 2004.
- [31] <https://www.edinst.com/us/blog/what-is-ftir-spectroscopy/> (8. 8. 2024.)
- [32] H. Günther, *NMR Spectroscopy - Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*. Weinheim, Wiley- VCH, **1973**, p. 11-46.
- [33] <https://byjus.com/chemistry/nmr-spectroscopy/#NMR-Spectroscopy-Principle> (20. 8. 2024.)
- [34] T. Balić, B. Marković, J. Jaźwiński, D. Matković-Čalogović, Synthesis and structural characterization of microporous N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>-donor Schiff base macrocycle: Study of host–guest interactions and iodine sorption. *Microporous Mesoporous Mater.* **2016**, 226, 53-60.
- [35] T. Balić, B. Marković, Crystal structure of 2,2'-[pentane-1,5-diylbis(oxy)]dibenzaldehyde, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. *Z. für Krist. – New Cryst. Struct.* **2016**, 231, 619-621.