

# Konvencionalna i mikrovalovima potpomognuta sinteza nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena

---

Raspudić, Mila

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:077377>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-04**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**KONVENCIONALNA I MIKROVALIMA POTPOMOĞNUTA  
SINTEZA NITROBENZENSKOG DERIVATA  
KALIKS[4]ARENA**

**ZAVRŠNI RAD**

**MILA RASPUDIĆ**

Matični broj: 162

**Split, rujan 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENE TEHNOLOGIJE**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**KONVENCIONALNA I MIKROVALIMA POTPOMOGNUTA**  
**SINTEZA NITROBENZENSKOG DERIVATA**  
**KALIKS[4]ARENA**

**ZAVRŠNI RAD**

**MILA RASPUDIĆ**

Matični broj:162

**Split, rujan 2023.**

**UNIVERSITY OF SPLIT  
FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY  
UNDERGRADUATE  
UNIVERSITY STUDY OF FOOD TECHNOLOGY**

**CONVENTIONAL AND MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS  
OF NITROBENZENE DERIVATIVE OF CALIX[4]ARENE**

**BACHELOR THESIS**

**MILA RASPUDIĆ**

**Parent number: 162**

**Split, September 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu  
Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu  
Prijediplomski studij Prehrambene tehnologije

**Znanstveno područje:** Prirodne znanosti  
**Znanstveno polje:** Kemija  
**Mentor:** doc.dr.sc. Marina Tranfić Bakić

### KONVENCIONALNA I MIKROVALIMA POTPOMOGNUTA SINTEZA NITROBENZENSKOG DERIVATA KALIKS[4]ARENA

Mila Raspudić, 162

#### Sažetak:

Ovaj završni rad uspoređuje konvencionalnu i mikrovalovima potpomognutu sintezu nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena. Kaliks[4]areni su kompleksne molekule s čašu-oblikom strukturom koja ima potencijal za različite kemijske aplikacije. Nitrobenzenski derivati su važni u mnogim kemijskim procesima. Istraživanje analizira utjecaj različitih uvjeta reakcije na prinos, selektivnost i brzinu sinteze u oba pristupa. Rezultati će doprinijeti boljem razumijevanju ovih procesa i njihovoj primjeni.

Vrijeme sinteze uz mikrovalno zagrijavanje bilo je znatno kraće (2sata) od konvencionalne sinteze (3 dana) pri čemu je iskorištenje reakcije korištenjem mikrovalova bilo više (26,1) u odnosu na konvencionalnu sintezu (1,5%)

**Ključne riječi:** Kaliksareni, derivati nitrobenzena, konvencionalna sinteza, mikrovalima potpomognuta sinteza

**Rad sadrži:** 28 stranica, 10 slika, 0 tablica, 13 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

- |                                      |               |
|--------------------------------------|---------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. Mila Radan     | - predsjednik |
| 2. prof. dr. sc. Ivica Blažević      | - član        |
| 3. doc. dr. sc. Marina Tranfić Bakić | - član-mentor |

**Datum obrane:** 26.9.2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakultetu u Splitu, Ruđera Boškovića 35, u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice u Splitu te u javnoj internetskoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice.

**BASIC DOCUMENTION CARD**

## BACHELOR THESIS

University of Split  
Faculty of Chemistry and Technology Split  
Undergraduate University Study of Food Technology

**Scientific area:** Natural Science  
**Scientific field:** Chemistry  
**Supervisor:** Assist. Prof. Marina Tranfić Bakić, PhD

### CONVENTIONAL AND MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF NITROBENZENE DERIVATIVE OF CALIX[4]ARENE

Mila Raspudić, 162

**Abstract:** This research paper compares conventional and microwave-assisted synthesis of nitrobenzene derivative functionalized kalix[4]arene. Kalix[4]arenes are complex molecules with a cup-shaped structure that hold potential for various chemical applications. Nitrobenzene derivatives are important in many chemical processes. The study analyzes the impact of different reaction conditions on yield, selectivity, and synthesis speed in both approaches. The results will contribute to a better understanding of these processes and their application. The synthesis time with microwave heating was significantly shorter (2 hours) than the conventional synthesis (3 days), while the utilization of the reaction using microwaves was higher (26.1) compared to the conventional synthesis (1.5%)

**Keywords:** Calixarenes, nitrobenzene derivatives, conventional synthesis, microwave-assisted synthesis

**Thesis contains:** 28 pages, 10 figures, 0 tables, 13 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

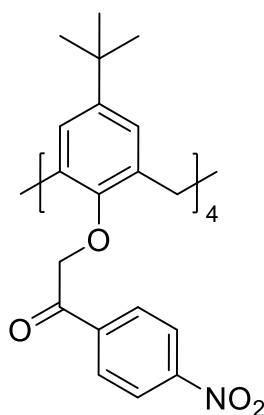
- |   |               |
|---|---------------|
| 1. Mila Radan, PhD, Associate Professor           | - chairperson |
| 2. Ivica Blažević, PhD, Full Professor            | - member      |
| 3. Marina Tranfić Bakić, PhD, Assistant Professor | - supervisor  |

**Defence date:** 26.9.2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology in Split, Ruđera Boškovića 35, in the public library database of the University of Split Library and in the digital academic archives and repositories of the National and University Library.

## ZADATAK ZAVRŠNOG RADA

Ovaj završni rad istražuje i uspoređuje dvije različite metode sinteze nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena (Slika 1) - konvencionalnu sintezu i sintezu potpomognutu mikrovalovima.



**Slika 1** Struktura tetrasupstituiranog nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena

Kaliks[4]areni su kompleksne molekule s karakterističnom strukturom koja ima veliki potencijal za različite kemijske aplikacije. Nitrobenzenski derivati su ključni sastojci u brojnim kemijskim procesima i reakcijama.

Ovaj rad istražuje kako različiti uvjeti reakcije utiču na prinos, selektivnost i brzinu sinteze ovih molekula u obje metode. Poseban fokus je na identifikaciji potencijalnih prednosti i ograničenja svake metode.

Kroz eksperimentalne analize i usporedbe, rad pruža dublje razumijevanje sinteze kaliks[4]arena funkcionaliziranih nitrobenzenskim derivatima i njihovih mogućih primjena u različitim granama kemije. Osim toga, istraživanje ima potencijal da doprinese razvoju novih metoda sinteze i inovacija u području supramolekulske kemije.

## SAŽETAK

Ovaj završni rad uspoređuje konvencionalnu i mikrovalovima potpomognutu sintezu nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena. Kaliks[4]areni su kompleksne molekule s čašoblikom strukturom koja ima potencijal za različite kemijske aplikacije. Nitrobenzenski derivati su važni u mnogim kemijskim procesima. Istraživanje analizira utjecaj različitih uvjeta reakcije na prinos, selektivnost i brzinu sinteze u oba pristupa. Rezultati će doprinijeti boljem razumijevanju ovih procesa i njihovoj primjeni. Vrijeme sinteze uz mikrovalno zagrijavanje bilo je znatno kraće (2sata) od konvencionalne sinteze (3 dana) pri čemu je iskorištenje reakcije korištenjem mikrovalova bilo više (26,1) u odnosu na konvencionalnu sintezu (1,5%).



## **SUMMARY**

This research paper compares conventional and microwave-assisted synthesis of a nitrobenzene derivative of calix[4]arene. Calix[4]arenes are complex molecules with a cup-shaped structure that hold potential for various chemical applications. Nitrobenzene derivatives are important in many chemical processes. The study analyzes the impact of different reaction conditions on yield, selectivity, and synthesis speed in both approaches. The results will contribute to a better understanding of these processes and their application. The synthesis time with microwave heating was significantly shorter (2 hours) than the conventional synthesis (3 days), while the utilization of the reaction using microwaves was higher (26.1) compared to the conventional synthesis (1.5%).

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA.....	2
2.2. KALIKSARENI.....	3
2.3. KONVENCIONALNA ORGANSKA SINTEZA .....	5
2.4. TEMELJNI PRINCIPI MIKROVALOVIMA POTPOMOGRNUTE SINTEZE	5
2.5. MIKROVALOVIMA           POTPOMOGRNUTE           MODIFIKACIJE KALIKSARENA .....	8
2.6. SPEKTROSKOPIJA   NMR   KOD   IDENTIFIKACIJE   ORGANSKIH SPOJEVA .....	9
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	11
3.1. MATERIJALI .....	11
3.2. SINTEZA POTPOMOGRNUTA MIKROVALNIM ZAGRIJAVANJEM.....	12
3.3. SINTEZA KONVENCIONALNIM ZAGRIJAVANJEM .....	13
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
5. ZAKLJUČAK.....	18
LITERATURA .....	19

# 1. UVOD

Kaliks[4]areni predstavljaju intrigantnu klasu makrocikličkih molekula sa karakterističnom strukturom. Njihova specifična struktura omogućava prilagodljivost i selektivnost u interakcijama sa drugim molekulama, što ih čini izuzetno zanimljivim za različite kemijske reakcije. S druge strane, nitrobenzenski derivati igraju ključnu ulogu u mnogim kemijskim procesima, često služeći kao reagensi i prekursori za sintezu različitih organskih spojeva. Sinteza kaliksarena funkcionaliziranih nitrobenzenskim derivatima ima potencijal za stvaranje novih materijala i molekulskih sondi s raznim primjenama, uključujući molekulsko prepoznavanje, katalizu i senzoriku. U ovom završnom radu, bit će istražena i uspoređena dva pristupa sintezi ovih kompleksnih molekula: konvencionalnu sintezu i sintezu potpomognutu mikrovalovima. Konvencionalna sinteza često se bazira na dugom reakcijskom vremenu i visokim temperaturama, što može biti zahtjevno i podložno niskim prinosima i neželjenim nusproduktima. S druge strane, mikrovalovima potpomognuta sinteza postala je sve popularnija zbog svoje efikasnosti i brzine, često rezultirajući poboljšanim prinosima i selektivnostima. Ova tehnika koristi elektromagnetske valove mikrovalne frekvencije za brže i ravnomjernije zagrijavanje reakcijskih smjesa, što značajno utječe na ishod sinteze.

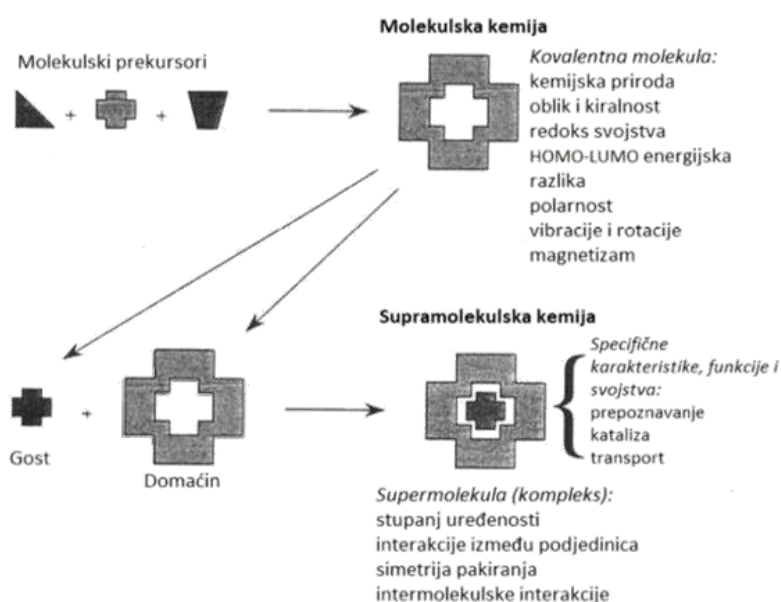
Kroz ovaj rad, bit će istraženo kako različiti uvjeti reakcije utječu na prinos, selektivnost i brzinu sinteze u oba pristupa. Pri tom je posebna pažnja posvećena identifikaciji potencijalnih prednosti i nedostataka svake metode. Ovim radom nastoji se dublje razumjeti proces sinteze kaliks[4]arena funkcionaliziranih nitrobenzenskim supstituentima kako bi se olakšala i optimizirala njihova priprava te proširila njihovu primjenu u različitim područjima kemije.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. SUPRAMOLEKULSKA KEMIJA

Supramolekulska kemija jedno je od najpopularnijih i najbrže rastućih područja eksperimentalne kemije i čini se da će tako ostati u daljoj budućnosti. Izvorno je supramolekulska kemija definirana nekovalentnim interakcijama između molekule 'domaćina' i 'gosta'. Supramolekulska kemija je relativno mlada znanstvena disciplina koja se razvijala krajem 1960-ih i početkom 1970-ih godina. Temelji se na proučavanju nekovalentnih interakcija kao što su elektrostatske interakcije, van der Waalsove sile, vodikove veze,  $\pi$ - $\pi$  interakcije itd. Ova disciplina istražuje kako akumulacija ovih pojedinačno slabih nekovalentnih interakcija može dovesti do ukupno jakog vezanja, što je osnova supramolekulske kemije. Znanstvenik C. J. Pedersen, koji se smatra začetnikom supramolekulske kemije, razvio je u 1960-ima krunaste etere. Ovi krunasti eteri su prvi put omogućili prepoznavanje i selektivno vezanje određenih iona, što je rezultiralo stvaranjem stabilnih struktura.<sup>1,2</sup>

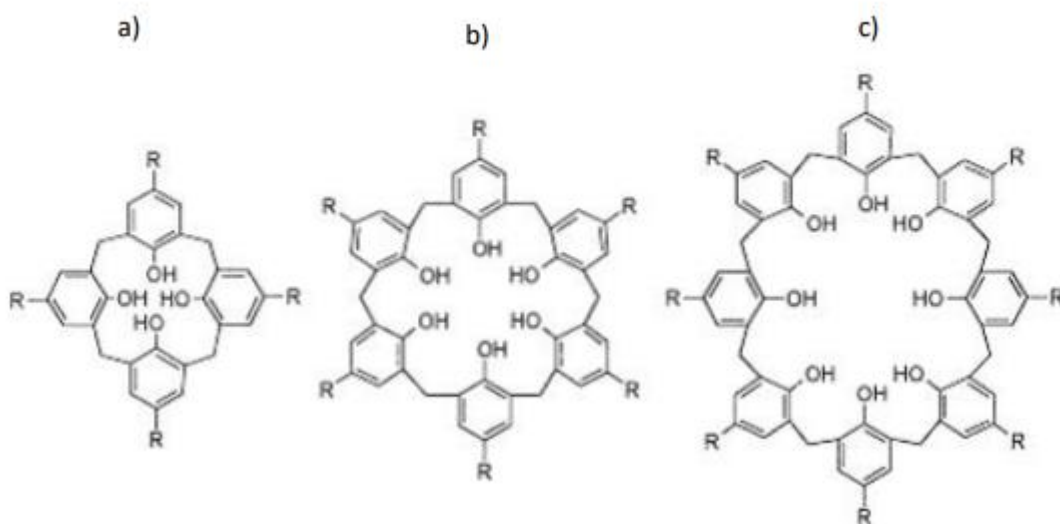
Samoudruživanje i prepoznavanje čine osnovu supramolekulske kemije. Molekulsko samoudruživanje je spontano i reverzibilno spajanje dviju ili više molekulskih vrsta radi formiranja složenijih i većih supramolekula.<sup>2</sup> S druge strane, molekulska kemija bazirana je na kovalentnim vezama između molekulskih prekursora (Slika 2).



**Slika 2.** Usporedba molekulske i supramolekulske kemije prema Lehn-u.<sup>3</sup>

## 2.2. KALIKSARENI

Kaliksareni su jedna od najčešće korištenih sintetskih molekula domaćina u supramolekulskoj kemiji. Oni su makrociklički oligomeri sastavljeni od fenolnih komponenata koje su povezane metilenskim mostovima. Središnji makrociklički prsten ima hidrofobnu šupljinu koja se karakterizira širim gornjim rubom i užim donjim rubom, na kojem se nalaze hidroksilne skupine. Kaliksareni mogu sadržavati različit broj fenolnih komponenata, koji se može kretati od 4 do 20, što se označava uglatim zagradama u njihovom imenu. Unatoč tome, najčešće korišteni oblici kaliksarena su tetrameri, heksameri i oktameri zbog njihove jednostavne pripreme. (Slika 3). Kaliksareni se formiraju putem kondenzacijske reakcije između formaldehida i fenola uz uporabu natrijevog hidroksida.<sup>4</sup>

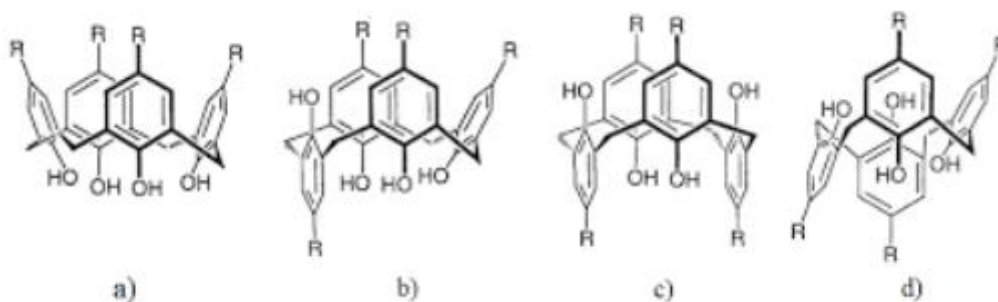


**Slika 3.** Strukture kaliksarena: a) kaliks[4]aren, b) kaliks[6]aren, c) kaliks[8]aren.

Ovi kaliksareni posjeduju hidrofobnu šupljinu i mogućnost dodavanja veznih skupina na njihov gornji i/ili donji rub, što omogućuje selektivno prepoznavanje molekula.. Kaliksareni koji nemaju zamjene na hidroksilnim skupinama fenola ne pokazuju istu razinu selektivnosti u molekulskom prepoznavanju kao njihovi derivati sa zamjenama. Raznolikost njihove strukture, mogućnost različitih konformacija i sposobnost različitih supstitucija omogućuju dizajniranje specifičnih kaliksarenskih derivata. Ti derivati mogu selektivno vezati širok spektar gostiju, uključujući anorganske anione, anorganske

katione, organske anione, organske katione, neutralne organske molekule i biološke makromolekule, formirajući inkluzijske komplekse. Interakcije između kaliksarena i različitih kemijskih vrsta mogu se ostvariti na različite načine.<sup>5</sup>

Kaliksarenski receptori se izdvajaju od drugih supramolekulskih receptora zbog njihove konformacijske fleksibilnosti koja direktno utječe na njihova svojstva kompleksiranja. Fenolne podjedinice kaliksarena mogu slobodno rotirati oko metilenskih skupina bez velikih energetske barijere, osim ako postoji sterička prepreka, kao što su veće skupine na donjem obodu kaliksarena. U otopini, kaliks[4]aren može zauzeti četiri različite konformacije s obzirom na položaj hidroksilnih skupina u odnosu na ravninu glavnog kaliksarenskog prstena, uključujući konformacije stošca, djelomičnog stošca te 1,2- i 1,3-naizmjeničnog stošca (Slika4).



**Slika 4.** Konformacije kaliks[4]arena u otopini: a) stožac, b) djelomičan stožac, c) 1,3-alternirajući stožac, d) 1,2-naizmjenični stožac.

Razumijevanje konformacija kaliksarena ima ključnu ulogu u daljnjem razvoju tih molekula kao potencijalnih receptora. Najpovoljnije interakcije s gostima ostvaruju se kada se kaliksaren nalazi u konformaciji stošca. Stoga je tijekom sinteze kaliksarenskih receptora poželjno postići da krajnji produkt bude u toj konformaciji. Većina primjena kaliksarena temelji se na njihovoj sposobnosti inkluzije, pa su često korišteni kao vrlo efikasni, selektivni i osjetljivi kemosenzori. Postoji mnogo primjera koji ilustriraju nevjerojatnu raznolikost kaliksarenskih kemosenzora.<sup>6</sup>

## **2.3. KONVENCIONALNA ORGANSKA SINTEZA**

Konvencionalna sinteza se odnosi na proces stvaranja novih materijala, proizvoda ili supstanci primjenom tradicionalnih metoda i reakcija kemijske sinteze. Ona se najčešće odvija uz zagrijavanje u uljnoj kupelji na određenoj temperaturi. Najveći nedostatak konvencionalne metode je njeno trajanje. Međutim pri ovoj metodi reakciju možemo direktno pratiti te tijekom reakcije možemo dodavati reagense ako je to potrebno. Također, ova metoda je jako pouzdana jer je pomoću nje opisan ogroman broj kemijskih reakcija, dok sinteze potpomognute mikrovalovima nisu još do kraja istražene. Zbog toga je i dalje najraširenija u industrijskim pogonima.

Konvencionalna sinteza je široko korištena u različitim industrijama, uključujući farmaceutsku, polimernu, kemijsku i mnoge druge. Međutim, posljednjih godina su razvijene i inovativnije metode sinteze koje koriste napredne tehnologije kao što su mikrovalni reaktori, ultrazvuk i druge, kako bi se poboljšala efikasnost i selektivnost reakcija.<sup>7</sup>

## **2.4. TEMELJNI PRINCIPI MIKROVALOVIMA POTPOMOGNUTE SINTEZE**

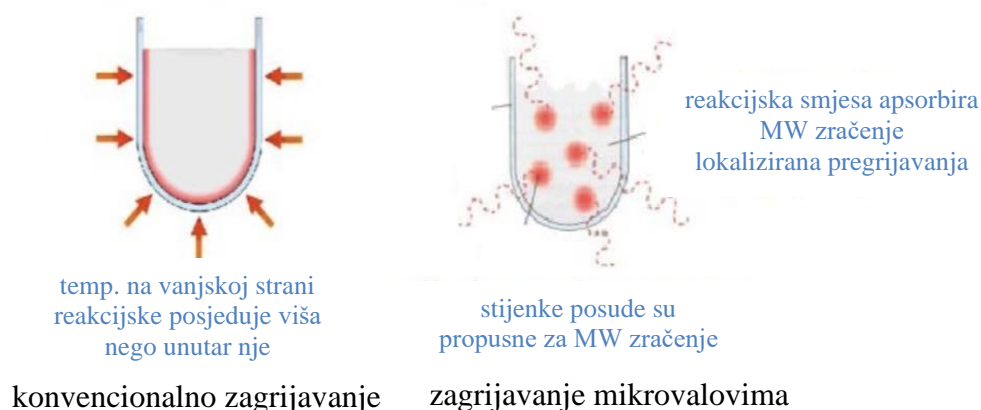
U protekla tri desetljeća, izvođenje različitih kemijskih reakcija pomoću mikrovalnog (engl. *Microwave*, MW) zračenja postalo je jako zanimljiva metoda u kemijskoj sintezi. Od prvog znanstvenog članka koji je opisao primjenu mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi 1986. godine, do danas je objavljeno nekoliko tisuća znanstvenih članaka. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem danas je postala standardna metoda koja se koristi za provođenje različitih kemijskih reakcija u svim granama kemije. Iako su se prve kemijske reakcije provodile u kućnim mikrovalnim pećnicama, današnji trend uključuje upotrebu modernih i sofisticiranih mikrovalnih reaktora. U početku razvoja mikrovalne sinteze, osnovni problemi vezani uz eksperimente provedene u kućnim mikrovalnim pećnicama bili su nedostatak ponovljivosti, nemogućnost kontrole temperature i tlaka, te rizik od zapaljivosti ili eksplozija prilikom upotrebe zapaljivih organskih otapala. Unatoč tim izazovima, primijetile su se neke ključne prednosti mikrovalne sinteze u usporedbi s

konvencionalnom sintezom, uključujući značajno skraćenje vremena trajanja kemijskih reakcija (s nekoliko dana ili sati na nekoliko minuta), povećano iskorištenje reakcija, smanjen broj nusprodukata i veću čistoću izoliranih produkata. Mikrovalna sinteza se tijekom vremena, uz razvoj modernih mikrovalnih reaktora, uspješno počela primjenjivati ne samo u organskoj sintezi u istraživačkim laboratorijima, već i u višestupnjevitim i totalnim sintezama u medicinskoj kemiji, što je od posebne važnosti za kemijsku i farmaceutsku industriju. U posljednjih nekoliko godina, uspješno se primjenjuje i u sintezi polimera, nanomaterijala te raznim biokemijskim procesima. Rezultat tog širokog spektra primjene mikrovalnog zračenja u kemijskoj sintezi jest velik broj znanstvenih publikacija koje opisuju njegovu primjenu.<sup>8</sup>

Krajem 1980-ih počinje proizvodnja industrijskih mikrovalnih reaktora koji su riješili te izazove. Zahvaljujući tome, od sredine 1990-ih, primjetan je značajan porast broja znanstvenih publikacija koje se bave organskim reakcijama potpomognutim mikrovalnim zračenjem.

Većina organskih reakcija zahtijeva zagrijavanje, što se tradicionalno postizalo pomoću izvora topline kao što su uljne kupelji, pješčane kupelji i grijaće kape. U tim metodama, vanjski izvor topline najprije zagrijava stjenke reakcijske posude, a zatim se toplina prenosi na otapalo i reaktante unutar nje. Međutim, ove metode zagrijavanja su sporije i manje učinkovite te mogu stvarati temperaturne nejednakosti u reakcijskoj smjesi, jer temperatura stjenki posude obično prethodi temperaturi same smjese dok se ne uspostavi ravnoteža. S druge strane, mikrovalno zagrijavanje omogućava mikrovalnom zračenju da prođe kroz stjenke reakcijske posude i direktno zagrijava samo reaktante i otapalo, bez zagrijavanja same posude (Slika 5). Budući da ovaj postupak ne ovisi o toplinskoj provodljivosti reakcijske posude, rezultira trenutačnim zagrijavanjem reakcijske smjese. To znači da temperatura raste ravnomjerno u cijelom uzorku, što rezultira manje nusproizvoda i manjim razgradnim produktima. Također je utvrđeno da mikrovalno zagrijavanje može povećati vrelište nekih otapala (čak i za 30 °C) u usporedbi s konvencionalnim zagrijavanjem, što se naziva efektom superzagrijavanja.





**Slika 5.** Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja

S obzirom na moć tipičnog mikrovalnog reaktora, u sustav se vrlo brzo može dostaviti znatna količina energije u usporedbi s običnim energetske aktivacijama. To je razlog zbog kojeg se brzine reakcija i iskorištenja reakcija znatno povećavaju; postoje primjeri gdje su reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem čak i do 1000 puta brže nego reakcije koje se zagrijavaju konvencionalnim metodama. Kratka vremena reakcija i veći domet reakcije prednosti su organske sinteze potpomognute mikrovalovima. Kao i svako drugo elektromagnetsko zračenje, mikrovalno zračenje se sastoji od dvije komponente: električnog i magnetskog polja. Dok magnetska komponenta nema utjecaja na kemijske procese, električna komponenta mikrovalnog zračenja odgovorna je za efekt zagrijavanja i to putem dva različita mehanizma. Prvi mehanizam uključuje interakciju električnog polja s tvari, a poznat je kao mehanizam dipolne rotacije. Da bi tvar generirala toplinu tijekom izlaganja mikrovalnom zračenju, mora imati dipolni moment. Dipoli su osjetljivi na vanjsko električno polje, pa će polarne molekule pokušati uskladiti svoju orijentaciju s tim poljem. Međutim, ovu reorijentaciju ometaju interakcije s okolnim molekulama. Također, visoka brzina oscilacija izmjeničnog polja ne dopušta dipolima da se potpuno usklade s elektromagnetskim poljem. Rezultat su trenje i sudari među molekulama što dovodi do oslobađanja topline.<sup>9</sup>

## 2.5. MIKROVALOVIMA POTPOMOGNUTE MODIFIKACIJE KALIKSARENA

Zahvaljujući nizu prednosti u usporedbi s tradicionalnom organskom sintezom, mikrovalovima potpomognuta sinteza postala je sveprisutna u posljednjim godinama i primijenjena je u sintezi kaliksarena. To je osobito vidljivo u sintezi *p*-alkilikaliks[4]arena putem kondenzacije *p*-alkiliranih fenola u prisutnosti formaldehida. Ova metoda se pokazala bržom i efikasnijom u odnosu na klasične metode sinteze. Također, mikrovalovima potpomognuta sinteza uspješno se koristi u sintezi kaliks[4]pirola i resorcinarena, što rezultira boljim iskorištenjem reakcija i značajnim skraćivanjem vremena reakcije. Unatoč ovim prednostima, postoji relativno mali broj radova u literaturi koji opisuju modifikacije donjeg oboda kaliksarena pomoću mikrovalovog zračenja. Međutim, istraživanje koje su proveli S. K. Nayak i M. K. Choudhary potvrđuje poznate prednosti mikrovalovima potpomognute sinteze na primjeru sinteze mono- i 1,3-dialkilnih etera kaliks[4]arena iz početnog *p*-tert-butilikaliks[4]arena.<sup>9</sup> Usporedba s konvencionalnom sintezom pokazuje značajno skraćeno vrijeme reakcije, s trajanjem od 30 minuta do 2,5 sata za mikrovalnu sintezu, dok su iskorištenja iznosila između 72% i 85%. Osim toga, mikrovalovima potpomognuta sinteza ne zahtijeva bezvodne uvjete, što je važno za konvencionalnu sintezu, a dobiveni kaliksarenski eteri imaju isključivo konformaciju stošca, što predstavlja dodatnu prednost.[10] Slični rezultati proizašli su iz istraživanja Tranfić Bakić i suradnika za sintezu esterskih i amidnih derivata kaliksarena.<sup>11</sup>

Modifikacije kaliksarena mogu uključivati promjene u njihovoj strukturi, funkcionalizaciju, ili čak dodavanje različitih supstanci koje omogućavaju kaliksarenima da efikasno prepoznaju ili vežu specifične molekule. Mikrovalne reakcije omogućavaju istraživačima da brže i efikasnije eksperimentiraju sa ovim modifikacijama i razvijaju nove aplikacije za kaliksarene u područjima kao što su kemijsko prepoznavanje, sensorika, kataliza i druge.<sup>12</sup>

Kao što je već napomenuto, u području kemije, osobito u organskoj sintezi, mikrovalovima potpomognute kemijske reakcije postale su uobičajene prakse u eksperimentalnom istraživanju i uspješno se koriste u laboratorijima, pilot postrojenjima

i industriji. Postoji niz prednosti koje proizlaze iz upotrebe mikrovalnog zračenja, a neke od najvažnijih, zbog kojih bi ova metoda trebala biti bolji izbor, obuhvaćaju:

- ✓ reakcijsko vrijeme se značajno smanjuje na minute ili čak sekunde zbog velike količine energije koja se brzo unosi u sustav, omogućavajući postizanje visokih temperatura i tlakova,
- ✓ učinkovitosti reakcija su iznimno visoke, pri čemu se stvaraju zanemarive ili minimalne količine nusprodukata. lakša izolacija produkata zbog smanjenog broja nusprodukata, većeg iskorištenja,
- ✓ izuzetno visoka ponovljivost eksperimenata postiže se zahvaljujući preciznoj kontroli reakcijskih uvjeta i jednolikom polju mikrovalovnog zračenja. mogućnost postizanja reakcijskih uvjeta (visoka temperatura ili tlak) koji se ne mogu postići konvencionalnim načinima zagrijavanja.<sup>13</sup>

Zadnjih nekoliko godina MW potpomognute reakcije koriste se i kao prvi izbor kod optimiranja i provođenja kemijskih reakcija bez prethodno preliminarno provedenih eksperimenata konvencionalnim načinima. Nakon što se odabere mikrovalno zračenje kao preferirana opcija za izvođenje kemijske reakcije, potrebno je konzultirati baze podataka radi prikupljanja informacija o eksperimentalnim uvjetima za tu reakciju. Ako se reakcija izvodi u otvorenoj posudi na atmosferskom tlaku, tada su temperature koje se mogu postići putem apsorpcije mikrovalnog zračenja ograničene. Prednost ovog pristupa je mogućnost upotrebe standardnog laboratorijskog posuđa u mikrovalnom reaktoru i izvođenje sinteze na većoj skali. Kao što je već spomenuto, većina mikrovalovima potpomognutih reakcija izvodi se u zatvorenim reakcijskim posudama, što omogućava izvođenje reakcija pod višim tlakovima od atmosferskog i postizanje značajno viših temperatura.

## **2.6. SPEKTROSKOPIJA NMR KOD IDENTIFIKACIJE ORGANSKIH SPOJEVA**

Nakon provedenih sinteza nužno je potvrditi strukturu pripremljenog spoja. Za to se uobičajeno koristi više tehnika: IR spektroskopija, masena spektroskopija visokog razlučivanja (HRMS, engl. *High-resolution mass spektrometry*), elementna analiza.

Međutim najviše informacija o strukturi i konačnu potvrdu može se dobiti spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (NMR), od kojih se uobičajeno koriste  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR.

$^1\text{H}$  NMR je tehnika u kemiji koja se koristi za analizu strukture organskih molekula na temelju rasporeda protona u molekuli. Ova tehnika pruža detaljne informacije o kemijskoj okolini i broju protona u molekuli, što je ključno za identifikaciju organskih spojeva i razumijevanje njihove strukture. Njena preciznost, osjetljivost i širok spektar primjena čine je nezaobilaznim alatom u mnogim područjima znanosti i industrije.  $^1\text{H}$  NMR se široko koristi u kemiji, biokemiji, farmaceutskoj kemiji, i drugim znanstvenim disciplinama. Ova tehnika omogućava identifikaciju i strukturalnu analizu organskih spojeva, praćenje kemijskih reakcija, određivanje koncentracija spojeva u uzorku, analizu proteinskih struktura, i mnoge druge primjene.

$^{13}\text{C}$  NMR je tehnika u kemiji koja se koristi za analizu strukture organskih molekula na temelju rasporeda atomske jezgre ugljika-13. Ova tehnika pruža informacije o okolišu ugljikovih atoma u molekuli, što je od ključne važnosti za razumijevanje kemijske strukture i identifikaciju organskih spojeva. Jednako kao i  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR se koristi u mnogim područjima kemije i nezaobilazan je kod određivanja strukture organskih spojeva.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. MATERIJALI

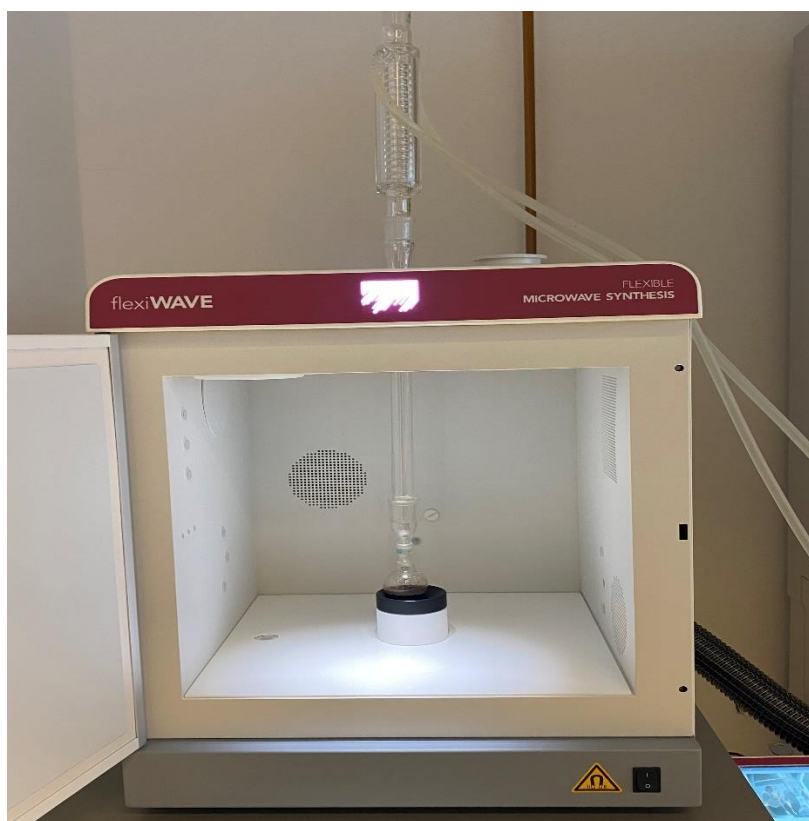
Navedeni su spojevi pažljivo odabrani za izvođenje eksperimenta. Upotrebljeni spojevi uključuju 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]aren (Thermo Scientific Chemicals, *p.a.*), 2-bromo-4'-nitroacetofenon (Sigma-Aldrich, *p.a.*), kalijev karbonat (Kemika, *p.a.*) i natrijev jodid (Kemika, *p.a.*), koji su ključni za postizanje željenih kemijskih reakcija i analiza.

Otapala koja su se koristila, uključujući acetonitril, kloroform, metanol i diklormetan, predstavljaju paletu otapala s različitim svojstvima koja su odabrana s pažnjom kako bi se osiguralo optimalno otapanje i potrebni uvjeti za kemijske procese.

Uz to, za izvedbu eksperimenta koristili su se sofisticirani laboratorijski uređaji. Mikrovalni reaktor flexiWave za mikrovalnu sintezu proizvođača Milestone, Sorisole, Italija, korišten je za precizno kontrolirano zagrijavanje reakcijskih smjesa, čime se omogućuje brže i selektivnije izvođenje reakcija. Također, rotacijski uparivač je olakšao odvajanje otapala od produkata reakcije i pripremu uzoraka. Spektri NMR snimljeni su pri frekvenciji od 300 MHz, odnosno 75 MHz na instrumentu Bruker Avance u deuteriranom kloroformu kao otapalu, s tetrametilsilanom (TMS) kao unutarnjim standardom. Kemijski pomaci izraženi su u  $\delta$ /ppm vrijednostima (prema Me<sub>4</sub>Si). Tijek reakcije i čistoća produkta praćeni su tankoslojnom kromatografijom (TLC) na folijama silikagela Kiesergel 60 F245, „Merck“. Mrlje su okarakterizirane pomoću UV zračenja (254 i 365 nm) i para joda, pri čemu su određene vrijednosti *R<sub>f</sub>*.

### 3.2. SINTEZA POTPOMOGNUTA MIKROVALNIM ZAGRIJAVANJEM

U tikvici s okruglim dnom (250 mL) pomiješani su kaliks[4]aren (400mg, 0,616 mmol), kalijev karbonat (4260 mg, 30,82 mmol), natrijev jodid (10 mg, 6,16 mmol) i 2-bromo-4'-nitroacetofenon (1550 mg, 6,16 mmol). Zatim je u tikvicu dodan acetonitril kao polarno aprotično otapalo. Reakcijska smjesa stavljena je u MW reaktor gdje se reakcija provodila pri temperaturi od 85 °C tijekom 2 sata (Slika 6). Zadana maksimalna energija mikrovalova bila je 600W.



**Slika 6.** Provođenje mikrovalovima potpomognute sinteze u MW reaktoru.

Nakon mikrovalnog zagrijavanja reakcijska smjesa uparena je do suha. Sirovom ostatku dodan je kloroform te je dobivena otopina prebačena u lijevak za odjeljivanje gdje je ekstrahirana tri puta vodom. Kloroformski sloj je sakupljen i uparen na rotacijskom uparivaču do suha. Dobiveni prah trituiran je metanolom te nanesen na TLC pločicu koja je razvijana u 1 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao mobilnoj fazi. Budući da TLC nije pokazao

zadovoljavajuću čistoću napravljena je prekrizacija iz metanola, nakon čega je sintetizirani spoj odfiltriran preko Buchnerovog lijevka. Masa dobivenog žuto-smeđeg taloga iznosila je 0,3067g.

### 3.3. SINTEZA KONVENCIONALNIM ZAGRIJAVANJEM

Reakcijska smjesa pripremljena je na jednak način i s jednakim količinama reaktanata kao za mikrovalovima potpomognutu sintezu te je zagrijavana na uljnoj kupelji na temperaturi refluksa, u atmosferi dušika (Slika 7).



Slika 7. Zagrijavanje u uljnoj kupelji.

Konvencionalno zagrijavanje je trajalo 3 dana. Nakon završetka zagrijavanja reakcijska smjesa je u lijevku za odjeljivanje ekstrahirana tri puta iz sustava diklormetan/voda. Diklormetanski sloj je sakupljen te uparen na manji volumen i zatim trituiran

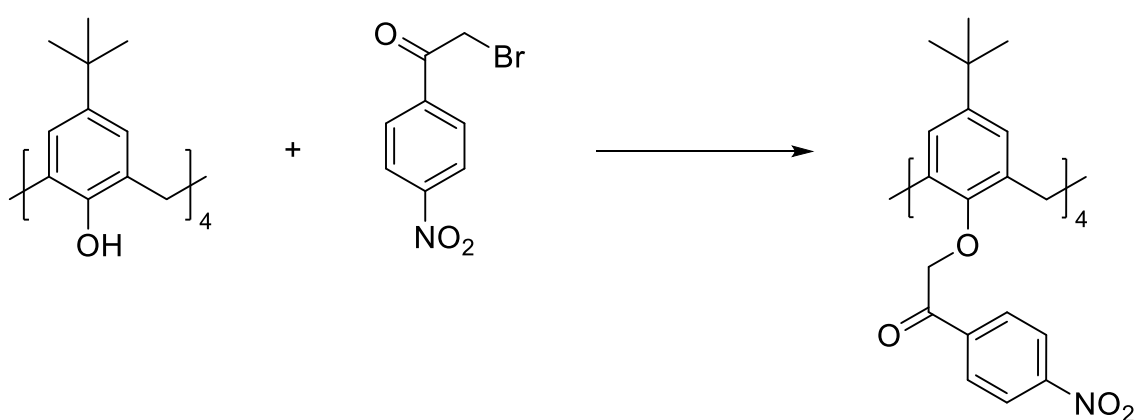
metanolom. Stajanjem kroz 2 dana na sniženoj temperaturi došlo je do pojave žuto-smeđeg taloga.

Masa dobivenog taloga iznosi 0,0119 g.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

U eksperimentalnom dijelu ovog rada pripremljen je na donjem obodu tetrasupstituirani nitrobenzenski derivat kaliks[4]arena. Sinteza je provedena u jednom sintetskom koraku reakcijom nesupstituiranog 5,11,17,23-tetra-*tert*-butil-25,26,27,28-tetrahidroksikaliks[4]arena s 2-bromo-4'-nitroacetofenonom kako je prikazano na Slici 8. Pri tom je 2-bromo-4'-nitroacetofenon u reakcijsku smjesu dodan u deseterostrukom suvišku u odnosu na količinu ishodnog kaliksarena kako bi se osigurala potpuna supstitucija, odnosno zamjena sve četiri hidroksilne skupine novim supstumentom.

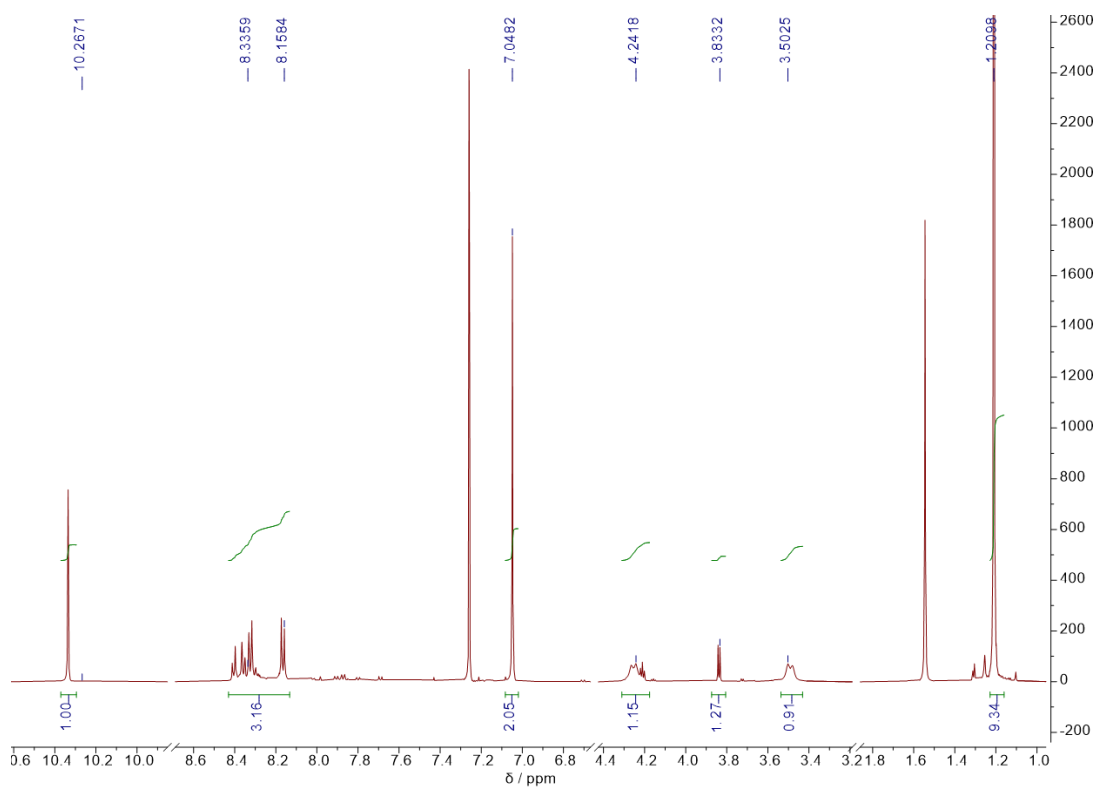


**Slika 8.** Priprava nitrobenzenskog derivata kaliks[4]arena.

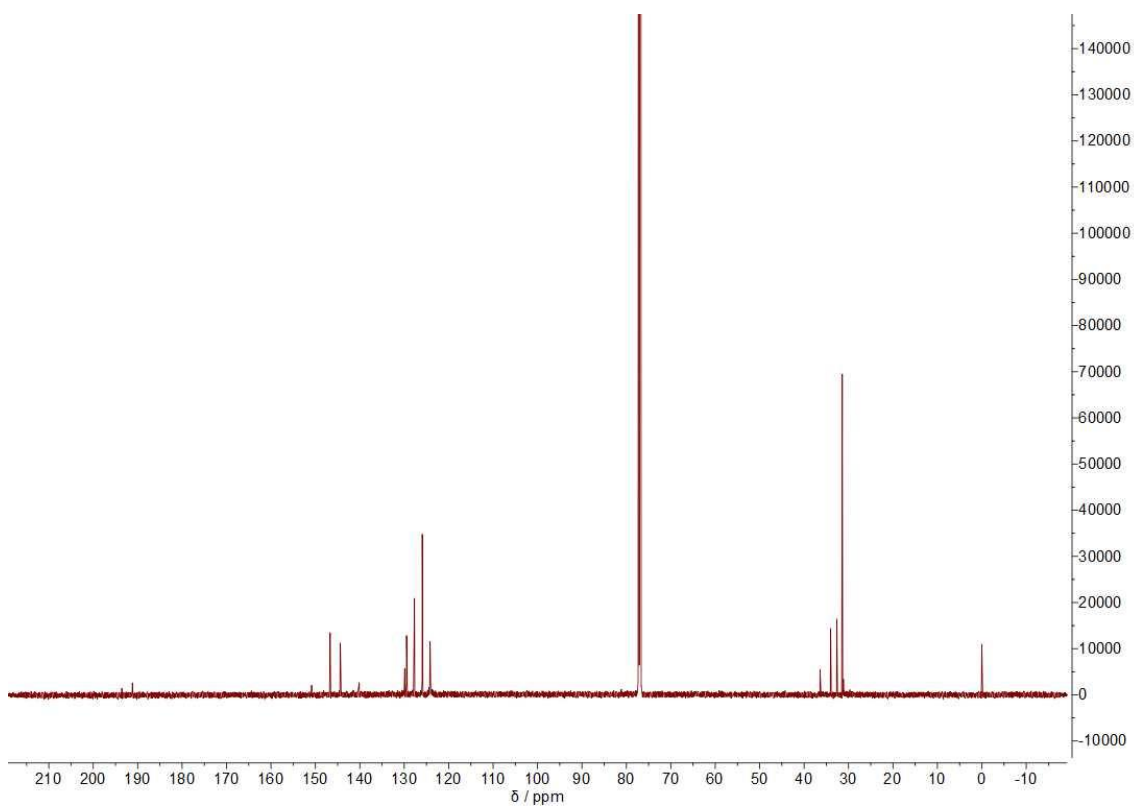
Reagensi i reakcijski uvjeti:  $K_2CO_3$ , NaI, MeCN, (i) ( $N_2$ ),  $\Delta$ ; (ii) MW, 85 °C.

U ovoj sintezi  $K_2CO_3$  ima dvostruko djelovanje: kao slaba baza, što omogućava reakciju, te kao sredstvo za sušenje budući da na sebe veže vodu iz otapala što je vrlo važno budući da je ova reakcija izrazito osjetljiva na prisustvo vode.

Kaliksarenski derivati koji se sintetiziraju u ovakvim reakcijskim uvjetima (slaba baza  $K_2CO_3$  i aprotično otapalo) uvijek su u konformaciji *stošca* što je i potvrđeno NMR-om (Slike 9 i 10).



Slika 9.  $^1\text{H}$  NMR sintetiziranog nitrobenzenskog derivata kaliksarena.



Slika 10.  $^{13}\text{C}$  NMR sintetiziranog nitrobenzenskog derivata kaliksarena.

$^1\text{H}$  NMR spoja izoliranog nakon sinteze sadrži signale karakteristične za tetrasupstituirane derivate kaliksarena. Singlet pri 1,2 ppm odgovara protonima *tert*-butilnih skupina na gornjem kaliksarenskom obodu, dva dubleta na 3,5 i 4,2 ppm imaju specifičan oblik i karakteristični su za protone metilenskih mostova, dok signal na 7,0 ppm odgovara aromatskim protonima kaliksarena. Osim toga u aromatskom području spektra prisutni su signali koji odgovaraju četirima protonima nitrobenzenskog prstena. Omjer površina ispod pojedinih pikova potvrđuje da je dobiven tetrasupstituirani derivat. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru, signal pri 191 ppm odgovara ugljiku karbonilne skupine čime je dodatno potvrđena pretpostavka da je izoliran tetrasupstituirani kaliksarenski produkt.

Opisana sinteza provedena je konvencionalnim i mikrovalnim zagrijavanjem. Mikrovalno zagrijavanje trajalo je 2 sata uz iskorištenje reakcije 26,1%, dok je konvencionalno zagrijavanje trajalo 3 dana uz iskorištenje reakcije od 1,5%. Također, kod mikrovalnog zagrijavanja nisu bili potrebni bezvodni uvjeti koji su nužni kod konvencionalnog zagrijavanja gdje je reakcija provedena u atmosferi dušika. Iz ovih rezultata jasno je vidljiva prednost mikrovalnog zagrijavanja.

## 5. ZAKLJUČAK

Sintetiziran je tetrasupstituirani nitrobenzenski derivat kaliks[4]arena korištenjem dvije metode zagrijavanja.

U slučaju konvencionalnog zagrijavanja, reakcija je trajala 3 dana te dobiveno iskorištenje reakcije iznosi svega 1,5 %. Iako je uspješno izoliran je čisti produkt, iskorištenje je gotovo zanemarivo.

Nasuprot tome, kod zagrijavanja potpomognutog mikrovalovima, na zagrijavanje je utrošeno 2 sata, a iskorištenje ove reakcije iznosi 26,1 %.

Uspoređujući ove dvije metode zaključujemo da je mikrovalovima potpomognuta sinteza puno uspješnija i isplativija. Iako je izolirani produkt pri obje metode čist, iskorištenje kod sinteze potpomognute mikrovalovima je gotovo 18 puta veće, a utrošeno vrijeme znatno kraće.

Također treba naglasiti da pri mikrovalovima potpomognutoj sintezi nisu bili primijenjeni bezvodni uvjeti, što znatno olakšava postupak. Unatoč tome, iako su za konvencionalnu sintezu nužni bezvodni uvjeti, to se nije negativno odrazilo na konačni rezultat sinteze.

Dakle, očekuje se da će se za buduće sinteze ovoga spoja, ali i drugih tetrasupstituiranih kaliksarenskih derivata, priklanjati metodi mikrovalnog zagrijavanja.

## LITERATURA

1. J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*. Wiley, (2009.) doi: 10.1002/9780470740880.
2. N. Sermek, "Domaćin-gost kompleksi," Sep. (2019), Accessed: Sep. 17, 2023. [Online]. Available: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:363782>
3. "Steed, Atwood: Supramolecular Chemistry, 2nd Edition - Instructor Companion Site." URL: <https://bcs.wiley.com/he-bcs/Books?action=index&bcsId=4735&itemId=0470512342> (21.9. 2023.).
4. C David Gutsche, *Calixarenes*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, (2008.) doi: 10.1039/9781847558190.
5. E. Otković, "Studij interakcija kationskih kaliksarena s nukleotidima, DNA i RNA," (2021.)
6. J. Meštrović, "Supramolekulska kemija glikokonjugata kaliksarena," (2020.),
7. S. Vranješ, "Ispitivanje mogućnosti primjene eutektičkih otapala kao zamjene za standardna organska otapala u SN2 reakcijama," (2019.),
8. Hranjec M, "Sinteze potpomognute valovima," (2017.)
9. S. K. Nayak and M. K. Choudhary, "Microwave-assisted synthesis of 1,3-dialkyl ethers of calix[4]arenes: application to the synthesis of cesium selective calix[4]crown-6 ionophores," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, (no. 2), str.141–144, (2012.), doi: 10.1016/J.TETLET.2011.10.142.
10. M. Tranfić Bakić, "Sinteza derivata kaliks[4]arena i istraživanje njihova kompleksiranja alkalijjskih kationa," (2015.)
11. M. Tranfić Bakić et al., "Syntheses of ester and amide derivatives of calix[6]arene and their complexation affinities towards La<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup>, and Yb<sup>3+</sup>," *Supramol Chem*, vol. 31, no. 12, pp. 723–731, (2019.), doi: 10.1080/10610278.2019.1650179.
12. R. E. Sardjono and R. Rachmawati, "Green Synthesis of Oligomer Calixarenes," in *Green Chemical Processing and Synthesis*, InTech, (2017), str. 70–74. doi: 10.5772/67804.

13. *M. Makha, C. L. Raston, B. W. Skelton, and A. H. White*, “A more benign approach to the synthesis of calixarenes,” *Green Chemistry*, **vol. 6**, (no. 3), str. 158, (2004.), doi: 10.1039/b315204a.