Sinteza fenil-izotiocijanata potpomognuta mikrovalovima

Hajdin, Ita

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:167:799714

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET

SINTEZA FENIL-IZOTIOCIJANATA POTPOMOGNUTA MIKROVALOVIMA

DIPLOMSKI RAD

ITA HAJDIN

Matični broj: 68

Split, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO – TEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

ORGANSKA KEMIJA I BIOKEMIJA

SINTEZA FENIL-IZOTIOCIJANATA POTPOMOGNUTA MIKROVALOVIMA

DIPLOMSKI RAD

ITA HAJDIN

Matični broj: 68

Split, rujan 2018.

UNIVERSITY OF SPLIT

FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

GRADUATE STUDY OF CHEMISTRY

ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY

MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF PHENYL ISOTHIOCYANATES

DIPLOMA THESIS

ITA HAJDIN

Parent number: 68

Split, September 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu
Diplomski studij kemije, smjer Organska kemija i biokemija

Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija
Tema rada je prihvaćena na 3. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta
Mentor: Izv. prof. dr. sc. Ivica Blažević
Pomoć pri izvedbi: Azra Đulović, mag. chem.

Sinteza fenil-izotiocijanata potpomognuta mikrovalovima
ITA HAJDIN, 68

Sažetak: Izotiocijanati imaju izražen elektrofilni karakter zbog reaktivnosti centralnog ugljikovog atoma N=C=S koji brzo reagira s nukleofilima na bazi sumpora, dušika i kisika. Izotiocijanati se mogu dobiti iz različitih početnih materijala, a posebno izocijanida, alkena, aldehida ili organskih halogenida. Uglavnom se sintetiziraju aciliranjem amina upotrebom tiokarbonilnih reagensa poput tiofozgena ili kondenzacijom primarnog amina sa suviškom ugljikovog disulfida, u organskom otapalu koje je miješano s vodom, te praćeno dehidrosulfurizacijom s vodikovim peroksidom.

U ovom radu prikazana je klasična sinteza fenil-izotiocijanata te mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata pri 37, 50 i 80 W. Produkt je dobiven reakcijom anilina sa ugljikovim disulfidom u vodenoj otopini kalijeva karbonata, pri čemu nastaje ditiokarbamatni međuprodukt koji je dodatno desulfuriran s cijanurskom kiselinom pri 0 °C. Klasičnom sintezom dobije se najmanja masa produkta od 4,44 g dok se mikrovalnom sintezom fenil-izotiocijanata pri 37 W dobije najveća masa od čak 6,16 g. U svim sintetiziranim produktima vidljiva je određena količina nečistoća koje bi trebalo ukloniti. Također, omjer količine nečistoća i ciljanog produkta se smanjuje u korist produkta s povećanjem snage mikrovalnog zračenja.

Identifikacija sintetiziranih spojeva je izvršena spektroskopskim tehnikama kao što su: spektroskopija infracrvenog zračenja sa Fourierovom transformacijom (FTIR), plinska kromatografija sa plamenoionizacijskim detektorom (GC-FID), vezani sustav plinske kromatografije i spektrometar masa (GC-MS) te nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija (NMR).

Ključne riječi: izotiocijanati, klasična sinteza, mikrovalna sinteza

Rad sadrži: 46 stranica, 55 slika, 1 tablica, 0 priloga, 27 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. Doc. dr. sc. Franko Burčul - predsjednik
2. Izv. prof. dr. sc. Sandra Svilović – član
3. Izv. prof. dr. sc. Ivica Blažević – član - mentor

Datum obrane: 28. rujna 2018.

Rad je tiskan u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35.

BASIC DOCUMENTATION CARD

DIPLOMA THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology Split
Graduate study of chemistry, orientation Organic Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Natural sciences
Scientific field: Chemistry
Thesis subject was approved by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 3.
Mentor: PhD Ivica Blažević, Associate prof.
Technical assistance: Azra Đulović, MChem.

Microwave-assisted synthesis of phenyl isothiocyanates

ITA HAJDIN, 68

Abstract: Isothiocyanates have a strong electrophilic character due to the reactivity of the central carbon atom N=C=S that rapidly reacts with nucleophiles based on sulphur, nitrogen and oxygen. Isothiocyanates can be obtained from various initial materials, especially isocyanides, alkenes, aldehydes or organic halides. They are usually synthesized through the acylation process of amines with the use of thiocarbonyl reagents such as thiophosgene or through condensation of the primary amine with the surplus of carbon disulfide, in an organic solvent mixed with water and followed by the process of hydrodesulfurization using hydrogen peroxide.

In this thesis the classic phenyl-isothiocyanate synthesis and the microwave phenyl-isothiocyanate synthesis at 37, 50 and 80 W are presented. The product was obtained through a reaction between aniline and carbon disulfide in an aqueous solution of potassium carbonate which produces a dithiocarbamate intermediate which was further desulfurized with cyanuric acid at 0 °C. By using the classic synthesis the smallest product mass of 4,44 g is obtained while by using the microwave phenyl-isothiocyanate synthesis at 37 W the largest mass of 6,16 g is obtained. In all synthesized products a certain amount of impurities was determined that should be removed. In addition, the amount of impurities to target product ratio is lowered in favour of the product as power of the microwave radiation increases.

Identification of the synthesized compounds was conducted using spectroscopic techniques such as: Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID), gas chromatography with mass spectrometer system (GC-MS) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR).

Keywords: isothiocyanates, classic synthesis, microwave-assisted synthesis, spectroscopic techniques

Thesis contains: 46 pages, 55 figures, 1 tables,0 supplement, 27 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. PhD Franko Burčul, Assistant prof. – chair person
2. PhD Sandra Svilović, Associate prof. - member
3. PhD Ivica Blažević, Associate prof. - supervisor

Defence date: September 28, 2018

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35.

Diplomski rad je izrađen na Kemijsko-Tehnološkom fakultetu u Splitu, na zavodu za Organsku kemiju pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivice Blaževića i asistentice Azre Đulović, mag. chem. u razdoblju od travnja do rujna 2018. godine.

Rad je financiran od strane HRZZ projekta BioSMe (IP-2016-06-1316).

Iskreno zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Ivici Blaževiću na pruženoj prilici da radim pod njegovim mentorstvom, te na stručnim savjetima i sugestijama tijekom pisanja diplomskog rada.

Također se zahvaljujem asistentici Azri Đulović, mag. chem. na strpljenju i pomoći tijekom izvođenja eksperimentalnog dijela rada, te na prijateljskom pristupu.

Posebno se zahvaljujem obitelji, dečku i prijateljima na potpori i razumijevanju tijekom studiranja.

ZADATAK DIPLOMSKOG RADA

1. *Klasična sinteza fenil-izotiocijanata.*

2. *Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata pri 37, 50 i 80 W.*

3. *Identifikacija sintetiziranih spojeva pomoću tankoslojne kromatografije i spektroskopskim analizama: infracrvenom spektroskopijom sa Fourierovom transformacijom (FTIR), plinskom kromatografijom sa plamenoionizacijskim detektorom (GC-FID), vezani sustavom plinske kromatografije i spektrometrije masa (GC-MS) te nuklearnom magnetskom rezonantnom spektroskopijom (NMR).*

SAŽETAK

Izotiocijanati imaju izražen elektrofilni karakter zbog reaktivnosti centralnog ugljikovog atoma N=C=S koji brzo reagira s nukleofilima na bazi sumpora, dušika i kisika. Izotiocijanati se mogu dobiti iz različitih početnih materijala, a posebno izocijanida, alkena, aldehida ili organskih halogenida. Uglavnom se sintetiziraju aciliranjem amina upotrebom tiokarbonilnih reagensa poput tiofozgena ili kondenzacijom primarnog amina sa suviškom ugljikovog disulfida, u organskom otapalu koje je miješano s vodom, te praćeno dehidrosulfurizacijom s vodikovim peroksidom.

U ovom radu prikazana je klasična sinteza fenil-izotiocijanata te mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata pri 37, 50 i 80 W. Produkt je dobiven reakcijom anilina sa ugljikovim disulfidom u vodenoj otopini kalijeva karbonata, pri čemu nastaje ditiokarbamatni međuprodukt koji je dodatno desulfuriran s cijanurskom kiselinom pri 0 °C. Klasičnom sintezom dobije se najmanja masa produkta od 4,44 g dok se mikrovalnom sintezom fenil-izotiocijanata pri 37 W dobije najveća masa od čak 6,16 g. U svim sintetiziranim produktima vidljiva je određena količina nečistoća koje bi trebalo ukloniti. Također, omjer količine nečistoća i ciljanog produkta se smanjuje u korist produkta s povećanjem snage mikrovalnog zračenja.

Identifikacija sintetiziranih spojeva je izvršena spektroskopskim tehnikama kao što su: spektroskopija infracrvenog zračenja sa Fourierovom transformacijom (FTIR), plinska kromatografija sa plamenoionizacijskim detektorom (GC-FID), vezani sustav plinske kromatografije i spektrometar masa (GC-MS) te nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija (NMR).

Ključne riječi: Izotiocijanati, klasična sinteza, mikrovalna sinteza, spektroskopske tehnike.

SUMMARY

Isothiocyanates have a strong electrophilic character due to the reactivity of the central carbon atom N=C=S that rapidly reacts with nucleophiles based on sulphur, nitrogen and oxygen. Isothiocyanates can be obtained from various initial materials, especially isocyanides, alkenes, aldehydes or organic halides. They are usually synthesized through the acylation process of amines with the use of thiocarbonyl reagents such as thiophosgene or through condensation of the primary amine with the surplus of carbon disulfide, in an organic solvent mixed with water and followed by the process of hydrodesulfurization using hydrogen peroxide.

In this thesis the classic phenyl-isothiocyanate synthesis and the microwave phenyl-isothiocyanate synthesis at 37, 50 and 80 W are presented. The product was obtained through a reaction between aniline and carbon disulfide in an aqueous solution of potassium carbonate which produces a dithiocarbamate intermediate which was further desulfurized with cyanuric acid at 0 °C. By using the classic synthesis the smallest product mass of 4,44 g is obtained while by using the microwave phenyl-isothiocyanate synthesis at 37 W the largest mass of 6,16 g is obtained. In all synthesized products a certain amount of impurities was determined that should be removed. In addition, the amount of impurities to target product ratio is lowered in favour of the product as power of the microwave radiation increases.

Identification of the synthesized compounds was conducted using spectroscopic techniques such as: Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), gas chromatography with flame ionization detector (GC-FID), gas chromatography with mass spectrometer system (GC-MS) and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR).

Keywords: isothiocyanates, classic synthesis, microwave-assisted synthesis, spectroscopic techniques

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. OPĆI DIO 2

2.1. Izotiocijanati 2

2.1.1. Hidroliza glukozinolata 3

2.1.2. Biološka aktivnost 4

2.2. Klasična sinteza izotiocijanata 4

2.3. Mikrovalna sinteza 9

2.3.1. Općenito 9

2.3.2. Princip rada 10

2.3.3. Utjecaj mikrovalova 13

2.3.4. Prednosti i nedostaci 14

2.4. Usporedba mikrovalne i klasične sinteze 15

3. PREGLED KORIŠTENIH TEHNIKA 17

3.1. Tankoslojna kromatografija 17

3.2. Spektrometar s Fourierovom transformacijom (FTIR) 18

3.3. Plinska kromatografija 18

3.3.1. Maseni spektrometar kao detektor 19

3.3.2. Plameno ionizacijski detektor 20

3.4. Nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija 20

4. EKSPERIMENTALNI DIO 22

4.1. Klasična sinteza fenil-izotiocijanata 24

4.1.1. Postupak 24

4.2. Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata 25

4.2.1. Postupak 25

4.3. FTIR analiza 28

4.4. GC-FID analiza 29

4.5. GC-MS analiza 30

5. REZULTATI I RASPRAVA 31

5.1. FTIR analiza 32

5.1.1. Klasična sinteza fenil-izotiocijanata 32

5.1.2. Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata 32

5.2. GC-FID analiza 35

5.3. GC-MS analiza 38
5.4. NMR analiza 39
6. ZAKLJUČAK 44
7. LITERATURA 45

1. UVOD

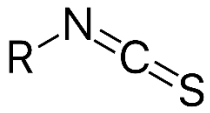
Izotiocijanati (ITC) su važne molekule zbog svoje izvanredne uloge u mnogim područjima organske kemije. Prirodni izotiocijanati imaju mnogo zanimljivijih bioloških svojstva, kao što su antibakterijsko, antifungalno, antimikrobno, i antioksidativno djelovanje. To su kemijski spojevi koji nastaju enzimskom hidrolizom glukozinolata - spojeva koji sadrže sumpor i koji se nalaze u kupusnjačama. Također, opisani su kao korisni građevni blokovi za sintezu mnogih spojeva kao što su tiouretani i heterociklički derivati. Sinteza ITC-a opsežno se proučava tijekom proteklih desetljeća.

Većina metoda za sintezu izotiocijanata se zasniva na nukleofilnoj supstituciji organskih halogenida tiocijanatnom kiselinom ili njenim solima i korištenju primarnih amina za tzv. „tiokarbonilni transfer“ pomoću ugljikovog disulfida i tiofozgena. Klasične sinteze se sve manje primjenjuju zbog dugotrajnog vremena reakcije, malih prinosa, korištenja toksičnih reagensa i onečišćenja okoliša.

Mikrovalna sinteza je uvela promjene u načinu provođenja kemijskih sinteza. Vrijeme trajanja kemijskih reakcija je znatno smanjeno, reakcije se provode bez otapala pod mikrovalnim zračenjem stoga nema problema s odlaganjem otpada. Dolazi do većih prinosa u reakcijama, veće selektivnosti i manipuliranje parametrima je jednostavnije. Mikrovalna sinteza otvara nove mogućnosti sintetičkom kemičaru u obliku novih reakcija koje nisu moguće primjenom uobičajenog grijanja.

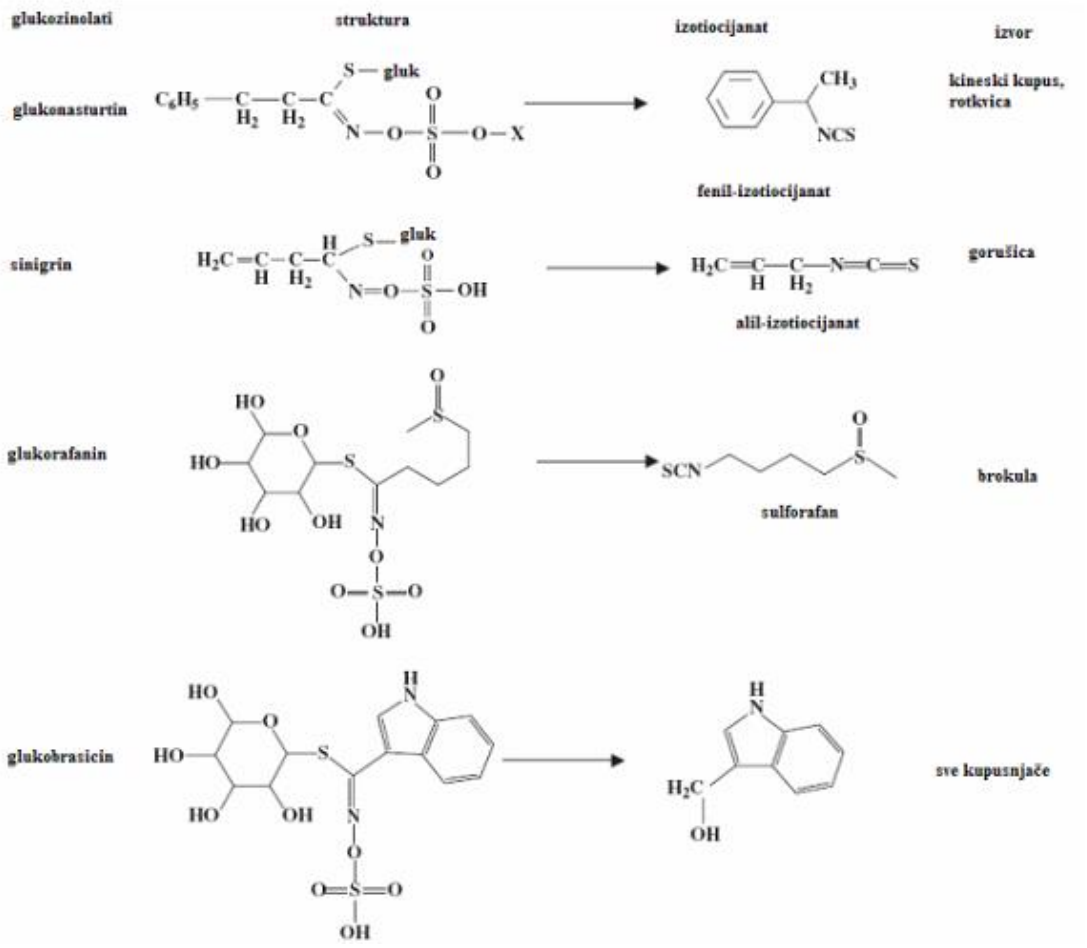
2. OPĆI DIO

2.1. Izotiocijanati



Slika 2.1. Opća strukturna formula izotiocijanata.

Izotiocijanati (ITC) imaju velike uloge u mnogim područjima organske kemije. Prirodno nastaju enzimskom hidrolizom glukozinolata - spojeva koji sadrže sumpor i koji se nalaze u kupusnjačama, pomoću enzima mirozinaze. Nalaze se unutar aroma mnogih jestivih biljaka (senf, kupus, rotkvica, itd.), te se otpuštaju nakon konzumiranja brojnih kupusnjača kao što su: kelj, brokula, kupus, cvjetača, rikula, repa i sl. Glukozinolati se nalaze u stanicama biljaka i kao takvi su kemijski stabilni i biološki neaktivni. Oštećenjem tkiva biljaka dolazi do kontakta enzima mirozinaze i glukozinolata te oni hidroliziraju. Hidrolizom glukozinolata nastaju različiti biološki aktivnih produkti kao što su izotiocijanati, cijanidi, nitrili i sl. Svaki glukozinolat nakon hidrolize daje različiti izotiocijanat (Slika 2.2.). Ovisno o vrsti glukozinolata, dijelu biljke gdje se nalaze, tretiranju biljke prije hidrolize i pH vrijednosti možemo znati koji će produkt nastati. Tako npr. izotiocijanati nastaju pri pH 5-7, a nitrili kada se hidroliza provodi u kiselim uvjetima. Feniletil-izotiocijanat, benzil-izotiocijanat i sulforafan su prirodni izotiocijanati i učinkoviti inhibitori indukcije raka. Prirodni izotiocijanati imaju mnogo bioloških svojstva, kao što su antibakterijsko, antifungalno, antimikrobno, i antioksidacijsko djelovanje. Nadalje, izotiocijanati su važni građevni blokovi za sintezu mnogih spojeva kao što su tiouretani i heterociklički derivati. Tijekom proteklih desetljeća opsežno je proučavana sinteza izotiocijanata i razvijene su brojne metode za njihovu sintezu. Dobivaju se iz različitih početnih materijala, izocijanida, alkena, aldehida ili organskih halida. Sintetiziraju se aciliranjem amina sa tiokarbonilnim reagensom tiofozgenom ili kondenzacijom primarnog amina sa suviškom ugljikovog disulfida, u organskom otapalu koje je miješano s vodom, te praćeno dehidrosulfurizacijom s vodikovim peroksidom. Ti postupci često zahtijevaju korištenje velike količine reagensa i toksičnih reaktanata (tiofozgena ili derivata). [1, 2, 3]



Slika 2.2. Prikaz kemijske strukture nekih glukozinolata i njihovih produkta hidrolize. [3]

2.1.1. Hidroliza glukozinolata

Hidrolizom glukozinolata, kataliziranom grupom enzima mirozinaza (β-tioglukozidaze), nastaju tiocijanati, izotiocijanati, indoli, oksazolidin-2-tioni, epitonitril, i nitrili. U biljnim stanicama, enzim mirozinaza je fizički odvojena od glukozinolata. Oštećenjem biljne stanice, mirozinaza se oslobađa i dolazi do kontakta s glukozinolatima, te dolazi do njihovog pretvaranja u visoko reaktivne metabolite koji daju jaku arome i začinjeni okus. Također, kod sjeckanja sirovih kupusnjača, tijekom pripreme hrane, dolazi do hidrolize glukozinolata stvarajući metabolite koji se apsorbiraju u proksimalnom crijevu. Nasuprot tome, kuhanjem povrća dolazi do inaktivacije mirozinaze i sprječavanja hidrolize glukozinolata, dok se laganim kuhanjem (tj. laganom parom <5 minuta) sačuvaju mirozinaze te u konačnici nastaju izotiocijanati. Mali dio netaknutih glukozinolata apsorbira u tankom crijevu pomoću mirozinaze iz povrća, ali veliki udio

dopire do debelog crijeva gdje se djelovanjem bakterijske mirozinaze katalizira stvaranje metabolita iz glukozinolata, ovisno o pH i prisustvu kofaktora. [2]

2.1.2. Biološka aktivnost

Kao što je već spomenuto prirodni izotiocijanati imaju mnogo bioloških svojstva, antibakterijsko, antifungalno, antimikrobno, i antioksidacijsko djelovanje. Oni su snažni elektrofili koji brzo reagiraju sa nukleofilima na bazi sumpora, dušika i kisika zbog reaktivnosti centralnog ugljikovog atoma. Istraživanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da izotiocijanati mogu utjecati na različite stadije nastajanja karcinoma raznim mehanizmima djelovanja koji uključuju modifikaciju enzima Faze I i Faze II, djelovanje kao direktnih ili indirektnih antioksidanasa indukcijom enzima Faze II, modifikacija signalizacije stanica, indukcija apoptoze, kontrola staničnog ciklusa te redukcija infekcija uzrokovanih *Heliobacterom*. Izotiocijanat 4-metilsulfinilbutil smatra se najučinkovitijim induktorom enzima Faze II. Najproučavaniji mehanizmi djelovanja glukozinolata i razgradnih produkata na kancerogene tvari su apoptoza i modifikacija enzima Faze I i Faze II. Također je utvrđeno da benzil- i alil-izotiocijanati imaju antikancerogeno djelovanje, ali i genotoksično i potencijalno kancerogeno djelovanje. [3]

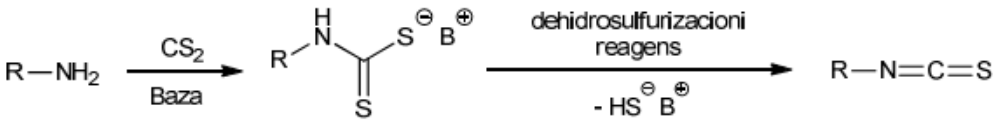
2.2. Klasična sinteza izotiocijanata

Izotiocijanati su važna grupa prirodnih i farmaceutski aktivnih spojeva. Imaju široku primjenu u biokemiji kao kemoselektivni elektrofili i predstavljaju ključne intermedijere u organskoj sintezi heterocikličnih spojeva sa sumporom, kao što su tiohidantoin, tiopirimidon, merkaptoimidazol, tioamidazolon, benzotiazin itd. [9]

U drugoj polovici 19. stoljeća pojavljuju se prvi radovi o sintezi izotiocijanata. 1872. godine Sima Lozanić je sintetizirao *p*-klorfenil-izotiocijanat u reakciji tiouree sa jodom. Hofmann je 1880. godine dobio metil-izotiocijanat termalnom izomerizacijom metil-tiocijanata, a Werner je 1891. godine dobio aril-izotiocijanate iz diaril-tiouree korištenjem kiselih reagensa. Nekoliko godina kasnije, sintetiziran je isti spoj iz *N*,*N*'-dimetiltiuramdisulfida u reakciji sa jodom i zagrijavanjem u vodi ili metanolu. Većina metoda za sintezu izotiocijanata se zasniva na nukleofilnoj supstituciji organskih halogenida tiocijanatnom kiselinom ili njenim solima i korištenju primarnih amina za tzv. „tiokarbonilni transfer“ pomoću ugljikovog disulfida i tiofozgena [8]

- **Dehidrosulfurizacija ditiokarbaminske kiseline i njenih soli ili estara**.

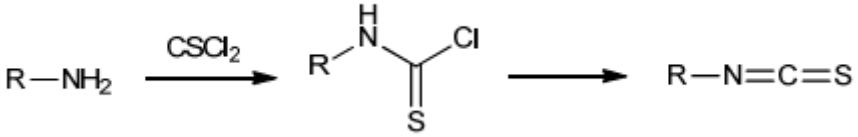
Primarni amini (dovoljno nukleofilni) reagiraju s ugljikovim disulfidom u prisustvu hidroksida ili oksida alkalijskih ili zemnoalkalijskih metala, amina ili amonijaka, pri čemu nastaju soli ditiokarbaminske kiseline. Zatim soli daju izotiocijanat upotrebom slijedećih dehidrosulfurizacijskih reagensa: *metalne soli* (npr. olovljev(II) nitrat), fozgen, fosforov(V) oksiklorid, triklor(*o*-fenilendioksi) fosforan, karbodiimidi i drugi. [10] Reakcijski uvjeti ovise o prirodi supstrata i reagensa, tako za neke reakcije treba upotrijebiti blaže reagense. [8]



Slika 2.3. Sinteza izotiocijanata dehidrosulfurizacijom ditiokarbamata, nastalih reakcijom amina sa ugljikovim disulfidom.[8]

- **Pretvorba primarnih amina u izotiocijanate u reakciji sa sumporom kao reagensom.**

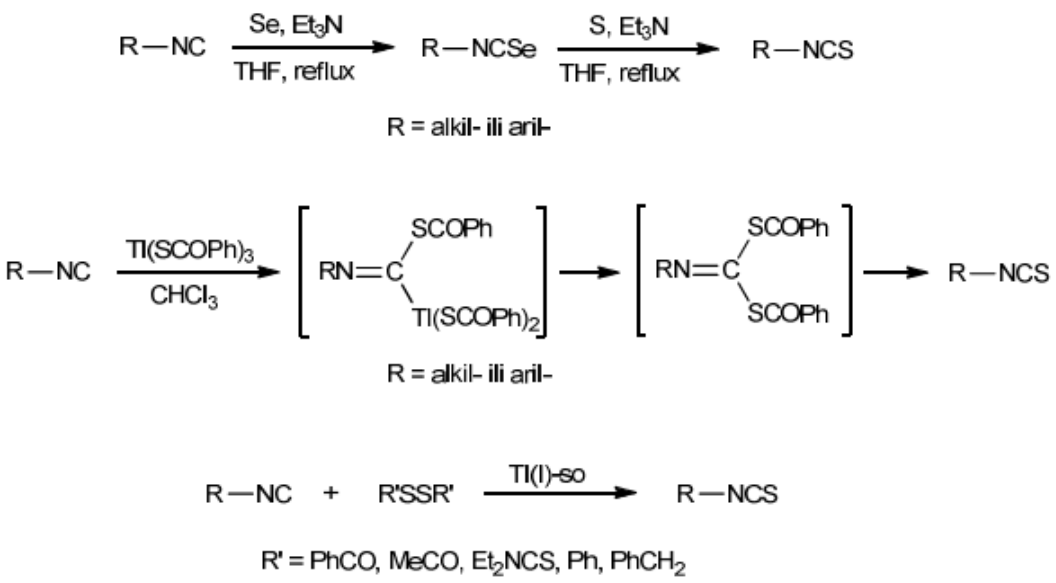
U reakciji primarnih amina sa tiofozgenom nastaju nestabilni tiokarbamoil-kloridi, koji dekompozicijom daju izotiocijanate. (Slika 2.4.) U reakciji se moraju koristiti aprotična otapala kao što su kloroform, toluen itd. [10]



Slika 2.4. Sinteza izotiocijanata reakcijom primarnih amina sa tiofozgenom. [8]

- **Sinteza izotiocijanata iz izocijanida.**

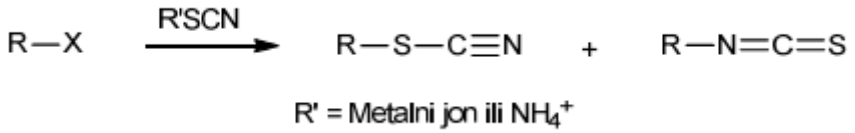
Postoje tri vrste sinteze izotiocijanata iz izocijanida. Prva je sinteza alkil- i aril-izotiocijanta iz odgovarajućih izotiocijanta i elementarnog sumpora u prisustvu elementarnog selena kao katalizatora. Prinosi reakcije su dobri ili odlični. [11] Druga je reakcija izocijanida sa metalnim tiokarboksilatima (talijev(I) tiobenzoat u kloroformu), također daje dobre prinose izotiocijanata. [12] Treća je reakcija izocijanida sa disulfidima uz talijeve(I) soli kao katalizatore. [12]



Slika 2.5. Sinteza izotiocijanata: reakcija izocijanida i elementarnog sumpora, reakcija metalnih tiokarboksilataili reakcija disulfida. [8]

- **Supstitucija halogenida tiocijanatnom kiselinom ili njenim solima**.

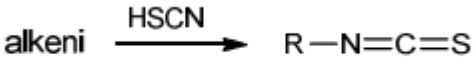
Nukleofilna supstitucija reaktivnih organskih halogenida tiocijanatnim solima (živa(II)- ili kalij-rodanid), daje tiocijanate, kao i izotiocijanate, ovisno o prirodi reaktanata i reakcijskih uvjeta. [9] Alkil- i aralkil-halogenidi daju tiocijanate koji spontano izomeriziraju dajući odgovarajuće izotiocijanate, dok je sama reakcija uvjetovana prirodom postojećeg supstituenta. [8]



Slika 2.6. Nukleofilna supstitucija organskih halogenida s tiocijanatnim ionom. [8]

- **Adicija HSCN na alkene.**

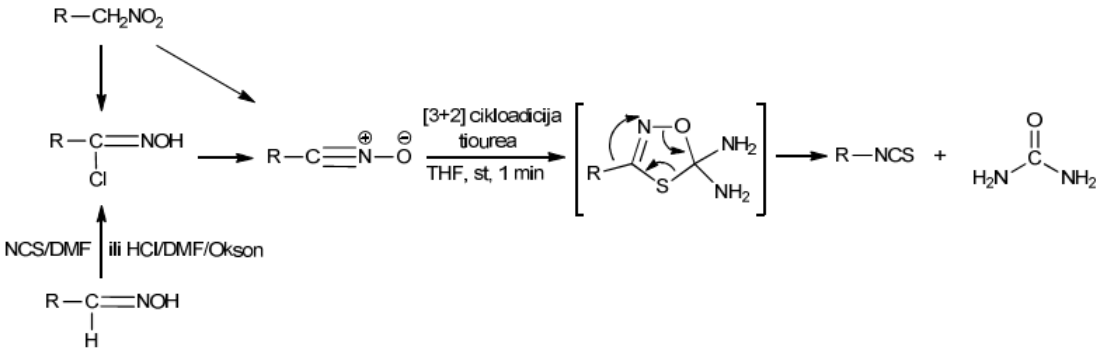
Sekundarni alkil-izotiocijanati se mogu sintetizirati adicijom tiocijanatne kiseline na polariziranu dvostruku vezu alkena ili na C=C vezu kod cikloalkena, dok neaktivirani alkeni nisu pogodni supstrati za adiciju cijanatne kiseline. [13]



Slika 2.7. Sinteza izotiocijanata adicijom tiocijanatne kiseline na dvostruku vezu kod alkena. [8]

- **Reakcija nitril-oksida sa tiokarbonilnim spojevima.**

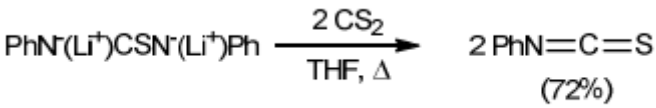
Reakcijom nitril-oksida sa spojevima koji sadrže C=S vezu (tioaldehidi, tioketoni, tioamidi, tionokarbonati, sulfonil-izotiocijanati, ugljikov-disulfid i tiourea), nastaju izotiocijanati. [14] Tiourea reagira sa nitril- oksidom pod blagim reakcijskim uvjetima, na sobnoj temperaturi i u kratkom vremenu (jedna minuta) reakcija je kvantitativna. U usporedbi sa ostalim tiokarbonilnim reagensima gdje je neophodno duže zagrijavanje. [8]



Slika 2.8. Sinteza izotiocijanata reakcijom nitril-oksida i tiouree. Odnosno prekursora nitril-oksida: hidroksimoil-klorida, primarnih nitroalkana i aldoksima. [8]

- **Razlaganje tiouree**.

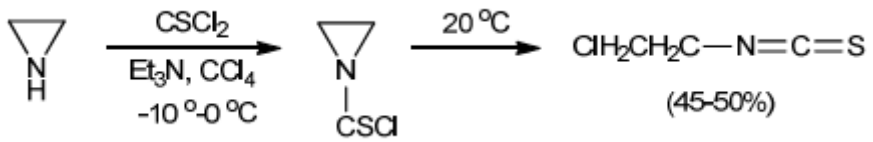
N,*N*'-disupstituirane tiouree se zagrijavanjem u prisustvu nekih kiselina razlažu dajući amine i izotiocijanate. [10] Tretiranjem metalnih urea i tiourea ugljikovim disulfidom nastaju izotiocijanati sa dobrim prinosima. [15]



Slika 2.9. Sinteza fenil-izotiocijanata reakcijom tiouree s ugljikovim disulfidom. [8]

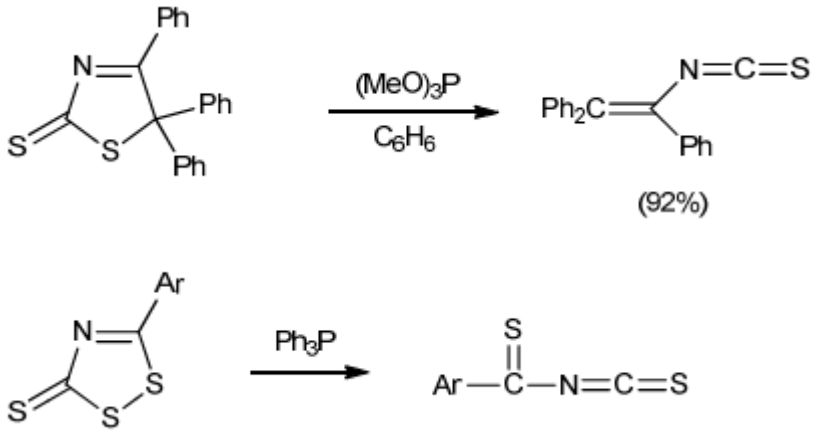
- **Otvaranje heterocikličnog prstena.**

Reakcijom heterocikličnih spojeva i pojedinih reagensa dolazi do otvaranja prstena i nastanka izotiocijanata. Postoje dvije vrste reakcija, a prva je: Reakcija heterocikličnih spojeva s tiofozgenom. [8] Reakcijom tiofozgena sa aziridinom nastaje 2-kloretil-sizotiocijanat s prinosom od 45–50%. [16]



Slika 2.10. Reakcija aziridina i tiofozgena, te nastanak izotiocijanata. [8]

Druga je reakcija sumporovih spojeva sa fosfornim reagensima. U sintezi izotiocijanata iz acikličnih i heterocikličnih sumpornih spojeva, fosforni spojevi se mogu koristiti kao dehidrosulfurizirajući reagensi. [8] Tretiranjem 3-tiazolin-2-tiona trimetoksifosfinom nastaje izotiocijanat s odličnim prinosom [17] (Slika 2.11.). Također i reakcijom ditiazolintiona s PPh_3 pri čemu nastaju tioaroil-izotiocijanati [18] (Slika 2.11.)



Slika 2.11. Sinteza izotiocijanata s fosfornim spojevima. [8]

2.3. Mikrovalna sinteza

2.3.1. Općenito

Mikrovalna kemija je znanost koja se bavi utjecajem mikrovalnog zračenja na kemijske reakcije. Mikrovalna sinteza je uvela promjene u načinu provođenja kemijskih sinteza. Vrijeme trajanja kemijskih reakcija je znatno smanjeno, reakcije se provode bez otapala pod mikrovalnim zračenjem stoga nema problema s odlaganjem otpada. Dolazi do većih prinosa u reakcijama, veće selektivnosti i manipuliranje parametrima je jednostavnije. Stoga mikrovalna sinteza predstavlja primjer zelene kemije zbog ekološke prihvatljivosti. [4] Zelena kemija je svjetski pojam koji obuhvaća kemijske produkte i procese koji ne zagađuju okoliš i ne štete ljudskom zdravlju. Zasniva se na 12 načela:

1. Bolje je spriječiti otpad nego tretirati ili očistiti otpad nakon što je stvoren.
2. Metode sinteze trebaju biti osmišljene tako da maksimaliziraju ugradnju svih materijala koji se koriste u procesu, u konačni proizvod.
3. Metode sinteze trebaju biti osmišljene za uporabu i stvaranje manje opasnih / toksičnih kemikalija.
4. Kemijski proizvodi trebaju biti oblikovani tako da utječu na njihovu željenu funkciju, istovremeno smanjujući njihovu toksičnost.
5. Korištenje otapala i pomoćnih tvari treba biti nepotrebno kad god je to moguće i bezopasno kada se koristi.
6. Energetski zahtjevi kemijskih procesa trebaju biti svedeni na najmanju mjeru, a metode sinteze trebale bi se provoditi na sobnoj temperaturi i tlaku, ako je moguće.
7. Potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.
8. Potrebno je minimalizirati ili izbjegavati nepotrebnu derivatizaciju.
9. Katalitički reagensi su superiorniji od stehiometrijskih reagensa.
10. Kemijski proizvodi moraju biti oblikovani tako da se na kraju njihove funkcije razgrađuju u neškodljive produkte razgradnje koji ne postoje u okolišu.
11. Potrebno je primijeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. U kemijskim procesima potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (eksplozija, vatra i štetno isparavanje). [4]

Mikrovalno zračenje su elektromagnetski valovi koji koriste sposobnost mobilnih električnih naboja prisutnih u tekućinama ili vodičima u krutom stanju kako bi se elektromagnetska energija pretvorila u toplinu. U elektromagnetskom spektru područje mikrovalnog zračenja nalazi se između infracrvenog zračenja i radio valova u frekvencijskom rasponu 0,3 do 300 GHz.

Korištenjem sinteze potpomognute mikrovalovima otvara se novi spektar reakcija koje nisu bile moguće primjenom uobičajenog grijanja. [4]

2.3.2. Princip rada

Nisu svi materijali osjetljivi na mikrovalno zagrijavanje, te se na temelju njihovog reagiranja na mikrovalove, mogu razvrstati na sljedeći način:

- Materijali koji su prozračni na mikrovalove, npr. sumpor
- Materijali koji odražavaju mikrovalove, npr. bakar
- Materijali koji apsorbiraju mikrovalove, npr. voda

Tri glavna mehanizma zagrijavanja materije mikrovalni zračenjem su: dipolarna polarizacija, ionska vodljivost i interfacijalna polarizacija. [4]

- <u>Dipolarna polarizacija:</u>

Da bi tvar mogla apsorbirati energiju mikrovalnog zračenja mora imati odgovarajući dipolni moment. Električna komponenta mikrovalnog zračenja potiče rotaciju molekula, dolazi do slučajnog gibanja molekula pri čemu se raspada elektromagnetsko zračenje u toplinsku energiju. Jakost dipolarne polarizacije ovisi o polarnosti molekula i njihovoj sposobnosti da slijede brze izmjene smjera i osciliranja električne komponente mikrovalnog zračenja što ga čini idealnim izborom za grijanje polarnih otapala. [4, 19]

- <u>Ionska vodljivost:</u>

Ionska vodljivost stvara toplinu kroz otpor električnoj struji. Javlja se kada su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju na koji djeluje mikrovalno zračenje te dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog električnog polja. Glavni nedostatak ove metode je to što se ne primjenjuje na materijale s visokom vodljivošću jer se većina energije koja tijekom ozračivanja padne na površinu materijala i reflektira.[4, 19]

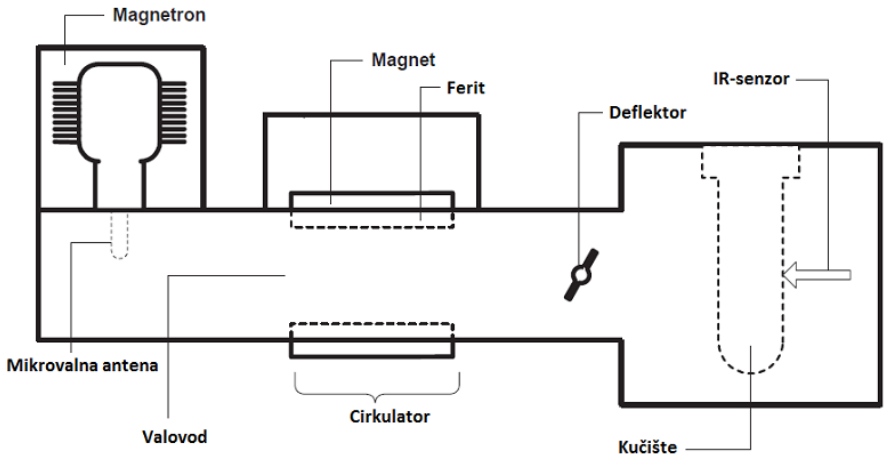
➢ Interfacijalna polarizacija:

Metoda interfacijalne polarizacije je kombinacija ionske vodljivosti i dipolarne polarizacije. Važna je za sustave grijanja koji sadrže vodljivi materijal raspršen u nekontaktnom materijalu, a kako bi se to dogodilo, metali se moraju koristiti u obliku praha. Metalni prah je dobar apsorber mikrovalnog zračenja i zagrijavan je mehanizmom koji je sličan dipolarnoj polarizaciji. Okruženje metalnog praha djeluje kao otapalo za polarne molekule i ograničava gibanje iona pomoću sila koje su ekvivalentne unutarčestičnim interakcijama u polarnim otapalima što rezultira nasumičnim gibanjem iona, i na kraju grijanje sustava. [4, 19]

Mikrovalni reaktori:

Mikrovalni reaktori sadrže mikrovalni sistem koji se sastoji od magnetrona, valovoda, kućišta s uzorkom, cirkulatora, IR senzora, deflektora itd. (Slika 2.12.) Za mikrovalnu sintezu postoje jednofunkcijski i višefunkcijski mikrovalni reaktori, a glavni dijelovi su im:

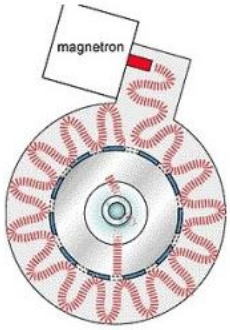
- **magnetron** - izvor konstantnog mikrovalnog zračenja
- **valovod** - vodi mikrovalove do antene ili mikrovalnog kućišta
- **cirkulator** - štiti magnetron ili cijeli instrument od reflektirajućeg mikrovalnog zračenja
- **deflektor** – osigurava konstantno mikrovalno zračenje



Slika 2.12. Dijelovi mikrovalnog reaktora. [19]

- Jednofunkcijski mikrovalni reaktori:

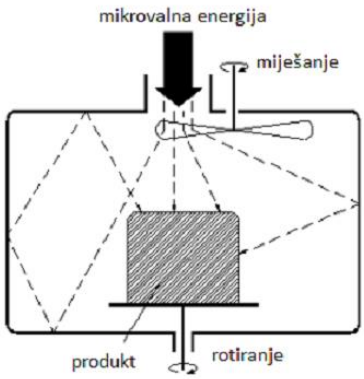
Značajna razlika jednofunkcijskog mikrovalnog reaktora je njegova sposobnost stvaranja uzorka stojnog vala. Prilikom nastajanja stojnog vala javlja se skup čvorova na kojima je intenzitet mikrovalne energije nula i skup čvorova gdje je intenzitet mikrovalne energije maksimalan. Glavno ograničenja ovog reaktora je malo radno kućište, gdje se može ozračiti samo jedna reakcijska posuda. Prednost je velika brzina grijanja. [4, 19]



Slika 2.13. Jednofunkcijski mikrovalni reaktor. [19]

- Višefunkcijski mikrovalni reaktori:

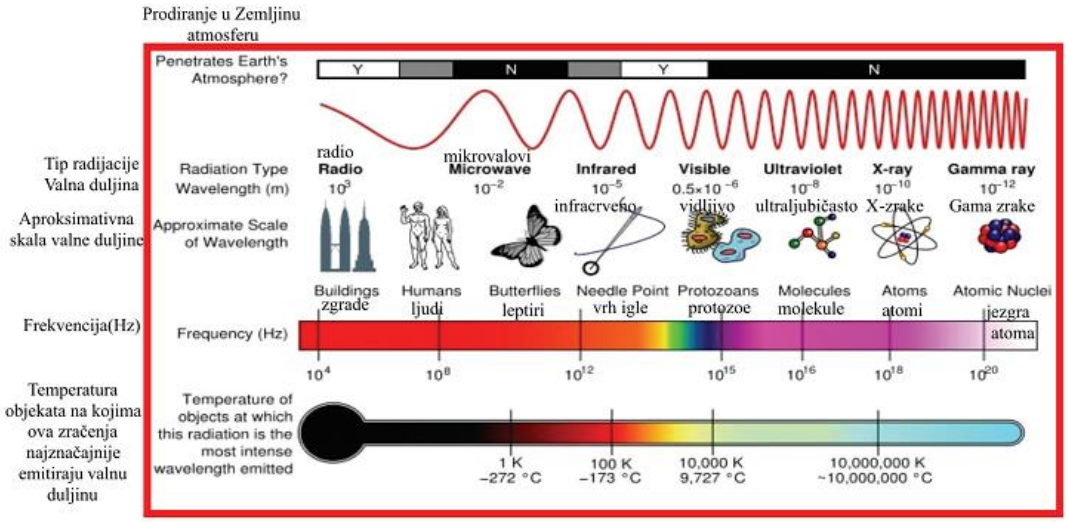
Bitna značajka višefunkcijskog reaktora je izbjegavanje stvaranja stanja stojnog vala unutar njega. Imaju veliko kućište, unutar kojeg se mikrovalno zračenje raspršuje u svim smjerovima reflektiranjem na stjenkama kućišta. Cilj je stvoriti što je moguće više kaosa unutar uređaja i dobiti maksimalnu disperziju mikrovalnog zračenja. Zahvaljujući tome reaktor može istodobno grijati više reakcijskih posuda. Glavni nedostatak je nemogućnost potpune kontrole zagrijavanja uzoraka. [4, 19]



Slika 2.14. Višefunkcijski mikrovalni reaktor. [19]

2.3.3. Utjecaj mikrovalova

Mikrovalovi su radio valovi u frekvencijskom rasponu od 0.3 GHz do 300 GHz, što ih svrstava u obitelj valova kojima se prenose radijski i televizijski signali. [6] Karakteristike mikrovalova su da se obijaju od metala, prolaze kroz papir, staklo i plastiku te zagrijavaju vodu u hrani. Radiovalove u rasponu frekvencija od oko 2,5 GHz voda, masti i šećeri direktno prevode u gibanje, koje se pretvara u toplinu. Mikrovalovi kojima se prenose audio i video signali, infracrvene zrake i zrake vidljive svjetlosti pripadaju neionizirajućem zračenju. Dok u ionizirajuće zračenje pripadaju ultraljubičaste, rendgenske, gama i kozmičke zrake koje velikim frekvencijama uzrokuju promjene u strukturi materije što je izuzetno opasno za zdravlje.[6]

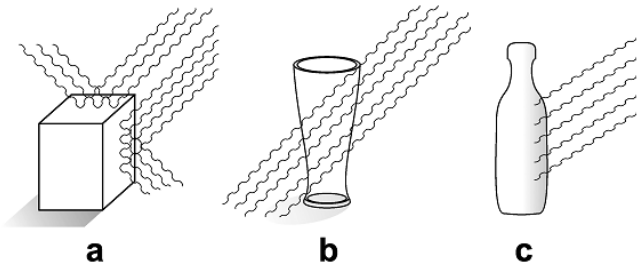


Slika 2.15. Prikaz temperature, frekvencije i valne duljine za sve vrste zračenja. [6]

Djelovanjem mikrovalova na materijal razlikujemo tri vrste materijala ovisno o njihovim svojstvima (Slika 2.16.):

- Električni vodiči npr. metali, grafiti, itd.
- Izolatori, materijalima s dobrim dielektričnim svojstvima npr. kvarcno staklo, porculan, keramika, teflon, itd.
- Materijali koji pokazuju tzv. dielektrične gubitke npr. voda

Kod vodiča mikrovalovi se uglavnom reflektiraju sa njegove površine. Suprotno tome, kod izolatora mikrovalovi prodiru kroz materijal bez ikakve adsorpcije, gubitaka ili stvaranja topline. [5]



Slika 2.16. Interakcija mikrovalova s različitim materijalima: (a) - vodič, (b) - izolator, (c) - dielektrični gubitak. [5]

2.3.4. Prednosti i nedostaci

Prednosti:

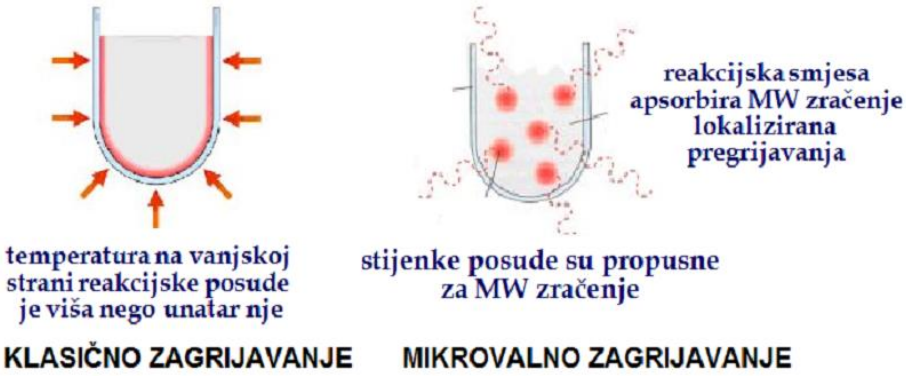
- Brža reakcija: Uređaj za mikrovalnu sintezu koristi višu temperaturu od uobičajenog sustava grijanja, pa se reakcije dovršavaju u nekoliko minuta umjesto satima.
- Bolji prinos i veća čistoća: Korištenjem mikrovalnog zračenja nastaje manje bočnih produkata, a produkt se oporavlja uz veći prinos. Samim time čišćenje produkta je brže i lakše.
- Ušteda energije: Mikrovalovi zagrijavaju samo uzorak, a ne uređaj, pa je stoga potrošnja energije manja.
- Ujednačeno i selektivno grijanje: U klasičnom zagrijavanju, prvo se zagrijavaju zidovi uljne kupelji, a zatim otapalo. Tako nastaje temperaturna razlika između zidova i otapala. Kod mikrovalnog zagrijavanja, samo se pobuđuju otapalo i čestice otapala, što rezultira ravnomjernim zagrijavanjem otapala.
- Zelena sinteza: Reakcije potpomognute mikrovalovima su čišće i ekološki prihvatljive od uobičajenih metoda grijanja. Upotreba otapa u reakciji se može smanjiti ili ukloniti zato što mikrovalovi izravno zagrijavaju spojeve. Također se smanjuje potreba za pročišćavanjem krajnjih proizvoda koje uključuju otrovne reagense.
- Reproducibilnost: Veća je reproducibilnost reakcija potpomognutih mikrovalovima zbog jednolikog zagrijavanja i bolje kontrole procesnih parametara uključujući i temperaturu. [4]

Nedostaci:

- Promjenljiva snaga zračenja koja nastaje zbog povremenog isključivanja izvora zračenja (magnetrona), što rezultira neravnomjernim zagrijavanjem reakcijske smjese.
- Nemogućnost mjerenja temperature, tlaka i miješanja reakcijske smjese.
- Nehomogenost elektromagnetskog polja.
- Velike temperaturne razlike unutar kućišta.
- Nemogućnost kontrole sigurnosti rada te mogućnost eksplozije. [7]
- Mikrovalovi ne mogu zagrijavati materijale poput sumpora, koji su transparentni za njihovo zračenje.
- Neodgovarajuća uporaba mikrovalnog zagrijavanja koje uključuju radioizotope može rezultirati nekontroliranim radioaktivnim raspadom.
- Provođenje mikrovalnih reakcija pri uvjetima visokog tlaka može rezultirati nekontroliranim reakcijama i uzrokovati eksploziju.
- Prodor mikrovalova. Mikrovalovi na niskom frekvencijskom području mogu prodrijeti samo u ljudsku kožu, dok na većim frekvencijama mogu dosegnuti tjelesne organe. [4]

2.4. Usporedba mikrovalne i klasične sinteze

Klasična sinteza obično uključuje upotrebu peći ili uljne kupelji koja zagrijava vanjsku stijenku reaktora (Slika 2.17.). U reaktorima bez miješanja toplinska energija se najprije prenosi na stijenke reakcijske posude, a potom na reakcijsku smjesu stoga uzorku treba duže vremena kako bi postigao ciljnu temperaturu. Na taj se način troši puno više energije i vremena za postizanje i održavanje termičke ravnoteže. Također može doći do temperaturnih lokaliziranih pregrijavanja koja uzrokuju nehomogenost reakcijske smjese i smanjena iskorištenja reakcija te je ovo je spora i neučinkovita metoda prijenosa energije u reakcijski sustav. Suprotno tome mikrovalna sinteza mikrovalovima prodire kroz materijal i dolazi do zagrijavanja interakcijom između mikrovalova i materijala (Slika 2.17.). Mikrovalna sinteza ima nekoliko prednosti u odnosu na klasične sinteze kao što su: veća brzina reakcije, upotreba manje štetnih otapala, te omogućuje sintezu težih spojeva. Također, nekoliko stotina reakcija može se provesti u jednom eksperimentu pomoću višefunkcijskih mikrovalnih reaktora. [4, 19]

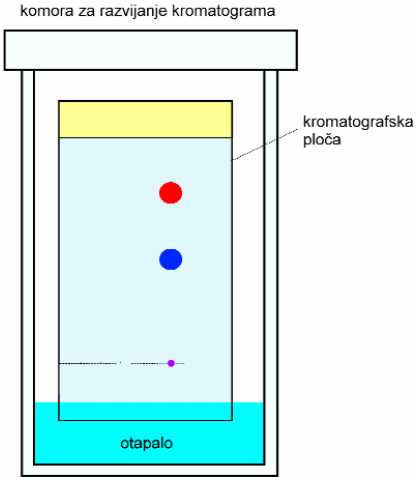


Slika 2.17. Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja. [19]

3. PREGLED KORIŠTENIH TEHNIKA

3.1. Tankoslojna kromatografija

Kromatografija je analitička tehnika odjeljivanja komponenata smjese temeljem različitog afiniteta prema nepokretnoj fazi. Nepokretna faza kod tankoslojne kromatografije je kao tanki homogeni sloj sorbensa na inertnu podlogu npr. aluminijsku foliju, staklo ili inertni polimerni materijal i sastoji se od fino usitnjenog praha sa česticama od 5 do 50 μm. Vrlo mali volumen uzorka čije se komponente žele odijeliti nanosi se na nepokretnu fazu, pločica se uroni u komoru za razvijanje kromatograma na čijem se dnu nalazi pogodno otapalo. Otapalo je pokretna faza koje djelovanjem kapilarnih sila putuje poroznim sorbensom, nepokretnom fazom, noseći sa sobom različitom brzinom sve komponente uzorka. Razvijanje kromatograma kod tankoslojne kromatografije traje oko 10 minuta. [20]



Slika 3.1. Razvijanje kromatograma kod tankoslojne kromatografije. [20]

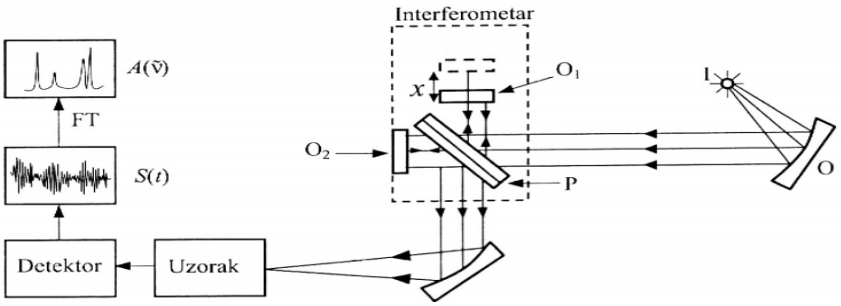
Ukoliko su tvari koje se odjeljuju tankoslojnom kromatografijom neobojene potrebno ih je detektirati. Detekcija se može izvršiti promatranjem kromatograma uz bijelu ili UV svjetlost, djelovanjem reagensa na odijeljenu vrstu kod čega se pojavljuje obojeni ili spoj koji se može vidjeti djelovanjem UV zračenja. Npr. aminokiseline i amini se detektiraju prskanjem s ninhidrinom, koji ih boji u plavu odnosno purpurnu boju. Danas postoje kromatografske pločice s već ugrađenim fluoroscentnim bojilima u nepokretnoj fazi te se pod djelovanjem UV svijetla javljaju tamne točke, nasuprot fluorescenciji ostalog dijela pločice. Također mogu se razviti crne točke na pločici na

mjestima gdje se nalazi analit ukoliko se pločica prska sa sumpornom kiselinom i potom zagrijava. [20]

3.2. Spektrometar s Fourierovom transformacijom (FTIR)

Spektroskopija infracrvenog zračenja (IR spektroskopija) primjenjuje infracrveno zračenje koje emitiraju molekule zahvaljujući svojim vibracijama. Apsorbiranjem infracrvenog zračenja molekulske vibracije se pobuđuju, stoga molekule počinju jače vibrirati. Svaka molekula ima karakteristične vibracije, a slobodni atomi ne emitiraju infracrveno zračenje. Infracrvena i Ramanova spektroskopija su vibracijske spektroskopije. U elektromagnetskom spektru, područje infracrvenog zračenja se nalazi između vidljivog i mikrovalnog zračenja, a spektrometar s Fourierovom transformacijom ima raspon valnih duljina od 4000 do 650 cm^{-1}. [21]

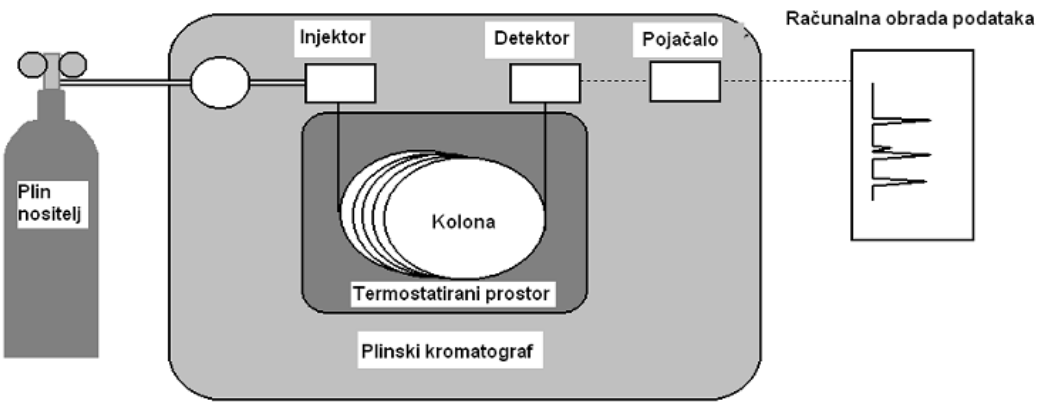
Spektrofotometar s Fourierovom transformacijom direktno daje intenzitet zračenja u odnosu na frekvenciju, te ima veliku moć razlaganja. Uzorci koji se koriste za analizu s FTIR spektrometrom mogu biti tekući, kruti i plinoviti. Kod tekućeg uzorka mala se količina nanese između dvije pločice od kalijeva bromida, na taj način se uzorak nalazi u obliku tankog filma između pločica kalijeva bromida. Kod priprave uzorka u čvrstom stanju najjednostavniji način je priprava njegove otopine u odgovarajućem otapalu, dok je drugi način priprava pastile od smjese uzorka i kalijeva bromida. Kod plinovitih uzoraka koriste se kivete većih dimenzija (10 cm i duže). [22]



Slika 3.2. Shematski prikaz spektrometra s Fourierovom transformacijom. [22]

3.3. Plinska kromatografija

Plinska kromatografija, je najčešće korištena i najmoćnija tehnika odjeljivanja smjesa hlapljivih spojeva. Plinski kromatograf sastoji se od injektora, kromatografske kolone u termostatiranom prostoru i detektora.

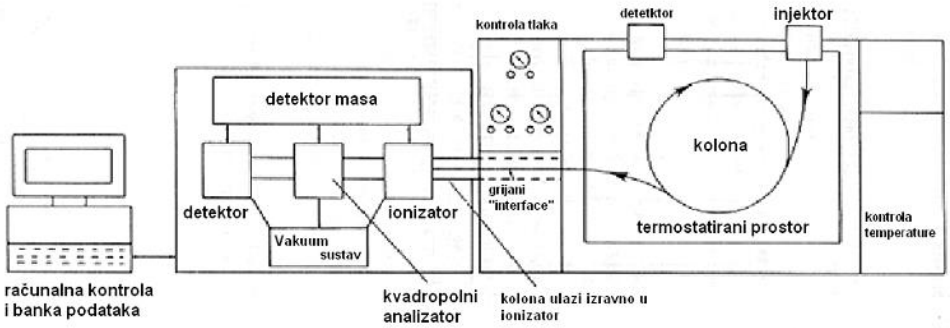


Slika 3.3. Shematski prikaz plinske kromatografije. [27]

Uobičajeni detektori u organskoj analizi su plameno-ionizacijski detektor, (engl. *flame ionisation detector*, FID) i spektrometar mase, (engl. *mass spectrometer*, MS). [23]

3.3.1. Maseni spektrometar kao detektor

Spektrometrija masa je analitička metoda putem koje se uzorci prevedeni u plinovito stanje prvo ioniziraju, zatim fragmetiraju te na kraju razdvajaju prema masi. U načelu, oni se razdvaju prema omjeru svojih masa i naboja te se registriraju pojedine ionske vrste. Putem ove tehnike se određuju relativne molekulske mase preko kojih se dobijaju molekulske formule. Vezani sustav plinske kromatografije i spektrometrije masa su komplementarne metode. Njihovom zajedničkom primjenom možemo postići osjetljivost tehnike u redu pikogramskih i femtogramskih količina tvari. Nadalje, u radu ovog vezanog sustava važna je i brzina snimanja spektara masa pa tako odjeljene komponente ulaze u detektor masa jedna za drugom dok četveropolni (kvadruopolni) analizatori u spektrometru masa daju mogučnost brzog snimanja spektara u trajanju od samo nekoliko milisekundi. [23]



Slika 3.4. Shematski prikaz GC-MS sustava. [23]

Spektrometar mase se nalazi pod visokim vakuumom (10^{-7} do 10^{-8} tora), a uzorak u plinovitoj fazi ulazi u ionizator gdje se bombardira elektronima energije 50-70 eV. Molekula uzorka se ionizira, tj. nastaje pozitivni ion, molekulski kation, koji se dalje razlaže u cijeli niz iona (fragmenata). Fragmentni ioni i intenzitet kojim nastaju ovisi o strukturi molekule, na taj se način u ionizatoru stvara veliki broj ionskih vrsta. Rezultat analize u spektrometru masa je spektar masa s odnosom intenziteta, omjera mase i naboja (*m*/*z*) nastalih fragmenata. [23]

3.3.2. Plameno ionizacijski detektor

U plinskoj kromatografiji najčešće korišteni instrument je plameno ionizacijski detektor (FID). Korištenje GC-FID je prikladno za analizu raznih ugljikovodika (npr. metan, etan, acetilen, itd.), organskih tvari koje sadrže ugljikovodike te hlapljivih organskih spojeva. FID se u načelu temelji na formiranju iona plina iz organskih molekula koje izgaraju u plamenu vodika i zraka. Neke od glavnih prednosti ovog instrumenta su stabilnost prema promjenama u protoku i temperaturi, veliko područje linearnosti odziva, osjetljivost na sve organske spojeve, jednostavnost pri rukovanju te visoka brzina odziva dok je jedini nedostatak taj da troši uzorak. FID je opći detektor koji se može koristiti i za specifičnije komponente uz prisustvo dodatnih konfiguracija. GC-FID upotrebljava plin nosioc (pokretna faza) kako bi se uzorak prenio iz injektora, zatim kroz kolonu i na kraju u FID detektor. Nužno je da je plin nosioc inertan i da se ne smije adsorbirati materijalom stupca. Kao nosivi plinovi najčešće se koriste helij ili dušik. Nečistoće ugljikovodika, vlažnost i kisik proizvode veće smetnje bazne linije koje negativno utječu na granicu detekcije. Iz tog razloga, potrebno je navedene nečistoće u plinovima detektora budu svesti na najmanju moguću razinu. Svi kromatografski analitički postupci pa tako i plinska kromatografija su relativne metode. Zato je za provjeru linearnosti i umjeravanje uzorka potrebna kalibracija sa standardnom smjesom. [23, 24]

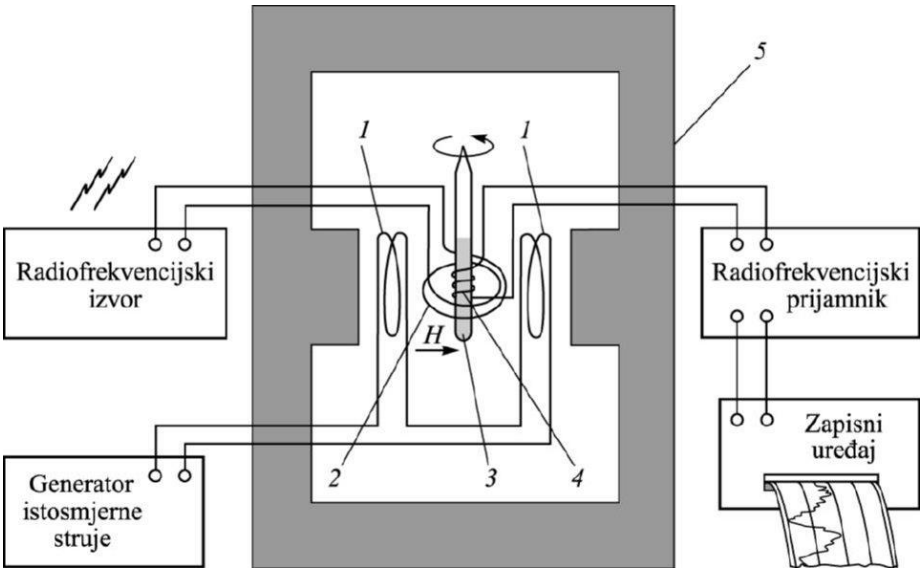
3.4. Nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija

Nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija (NMR) vrlo je rasprostranjena tehnika za ispitivanje strukture organskih spojeva, te se primjenjuje na jezgre koje imaju magnetski moment. To mogu biti jezgre s neparnim masenim brojem (^{1}H, ^{11}B, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F itd.) ili jezgre s parnim masenim brojem i neparnim atomskim brojem (^{2}H, ^{10}B, ^{14}N

itd.). Neke jezgre ne mogu dati NMR- signale, stoga je fluor jedini halogen koji se može uspješno upotrijebiti u nuklearnoj magnetskoj rezonantnoj spektroskopiji.

Uzorak za analizu stavlja se u staklenu cjevčicu koja se smjesti između polova snažnog magneta, te se brzo rotira. Cjevčica se nalazi unutar uzvojnica spojenih na izvor i prijemnik elektromagnetskog zračenja (RF oscilator i RF prijemnik). Uzorci se obično otapaju u oko 0,5 mL otapala koje ne sadrže protone, npr. tetrakloruglјik, deutrirani dimetil sulfoksid ili deuterirani kloroform, tako da se opažaju samo protoni uzorka. NMR spektroskopijom se mogu analizirati i čvrste tvari i plinovi. [25]

Postoje jednodimenzijski i dvodimenzijski NMR spektri. ^{1}H NMR spektar, ^{13}C NMR i DEPT 135 su jednodimenzijski, a dvodimenzijski spektri su TOCSY, HSQC i HMBC.



Slika 3.5. Prikaz NMR spektrometra. 1- zavojnica za promjenu elektromagnetskog polja, 2- ulazna uzvojnica, 3- uzorak, 4- izlazni prijemink i 5- magnet. [26]

4. EKSPERIMENTALNI DIO

Aparatura:

- Analitička vaga - RADWAG
- Rotacijski vakuum uparivač (RVU) - Heidolph Laborota 4000 Efficient
- Magnetska miješalica - IKA
- Mikrovalni reaktor - ETHOS X, Milestone Srl, Italija
- FTIR spektrofotometar IRAffinity-1, Shimadzu
- GC-FID, 7890A, Agilent, Santa Clara, CA, SAD
- GC-MS, 3900-2100T,Varian Inc., Lake Forest, CA, SAD
- NMR, Bruker Avance 600, The Bruker Corporation, SAD

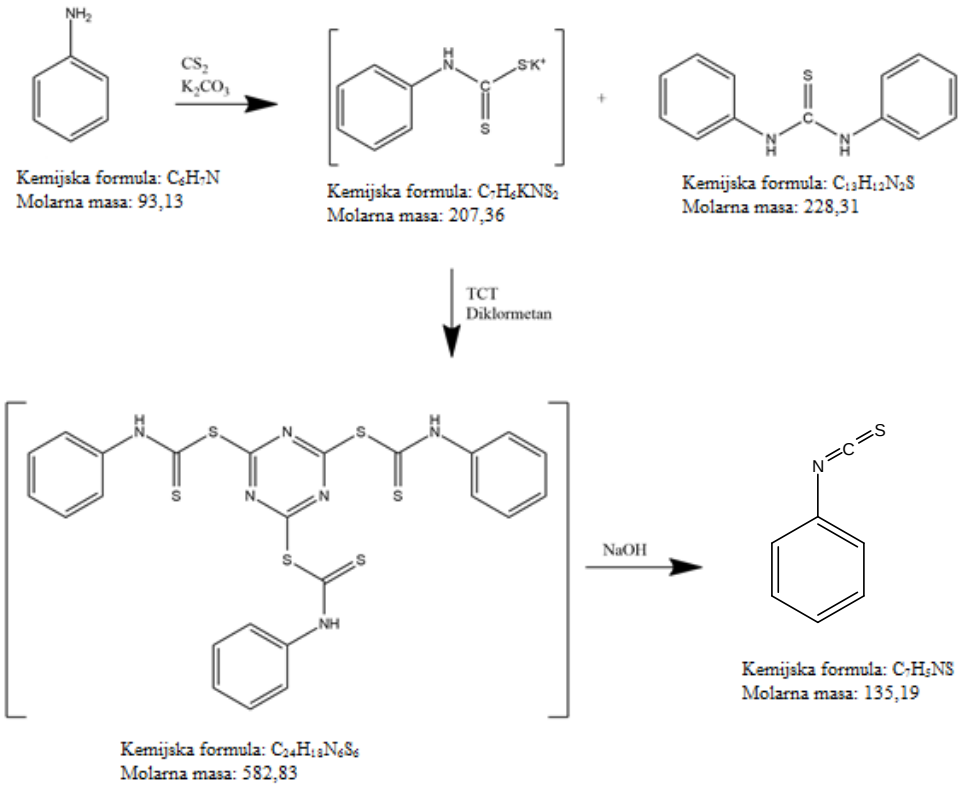
Kemikalije:

- Ugljikov disulfid, Reidel-de Haen, Njemačka
- Anilin, BDH Prolabo, Velika Britanija
- Kalijev karbonat, Alfa Aesar, Njemačka
- 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin (TCT), Sigma-Aldrich, Švicarska
- Diklormetan, T. T. T., Hrvatska
- Heksan, Carlo Erba, Francuska
- Dietileter, Gram Mol, Hrvatska
- Natrijev sulfat (bezvodni), Gram Mol, Hrvatska
- Fenil-izotiocijanat, Sigma-Aldrich, Švicarska

Tablica 1. Popis korištenih kemikalija.

Kemijski spoj	**Molarna masa (g/mol)**	**Uzeto grama (g)**	**Gustoća (g/cm^3)**	**T_t (°C)**	**T_v (°C)**	**Topljivost**
Ugljikov disulfid	76,14	4,57	1,226	-110,8	46,3	Topljiv u alkoholu, eteru, benzenu, ulju.
Anilin	93,13	4,66	1,02	-6,3	184,1	Slabo topljiv u vodi.
Kalijev karbonat	138,21	13,82	2,43	891	-	Dobro i lako topljiv u vodi.
2,4,6-triklor-1,3,5-triazin (triklor-izocijanurska kiselina, TCT)	184,4	4,61	1,32	144	192	Topljiv u organskim otapalima. Hidrolizira u vodi.
Diklormetan	84,93	-	1,33	-96,7	39,6	Otapa masti i ulja, smole, kaučuk. Ne miješa se sa vodom.
Heksan	86,18	-	0,65	-95	68	Nije topljiv u vodi, dok je u alkoholu, eteru i benzenu dobro topljiv.
Dietileter	74,12	-	0,71	-116,3	34,6	Otapa masti, smole, voskove, ulja i gume. Ne miješa se sa vodom.
Natrijev slufat (bezvodni)	142,04	-	2,66	884	1429	Topljiv u vodi.
Natrijev hidroksid	39,99	-	2,13	318	1388	Topljiv u vodi, metanolu i etanolu.
Fenil-izotiocijanat	135,19	-	1,13	-21	221	Topljiv u etanolu i eteru.

4.1. Klasična sinteza fenil-izotiocijanata



Slika 4.1. Reakcija sinteze fenil-izotiocijanata.

4.1.1. Postupak

U tikvicu s okruglim dnom od 250 mL je stavljen ugljikov disulfid (0,06 mol). Anilin (0,05 mol) i kalcijev karbonat (0,1 mol) su otopljeni u vodi (35 mL) te dodavani u tikvicu kap po kap uz konstantno miješanje s magnetskom miješalicom pri sobnoj temperaturi. Nakon što su svi sastojci dodani u tikvicu smjesa se miješala još 2 sata. Došlo je do promjene boje u mliječno žutu. Smjesa je zatim ohlađena na 0 °C i dodavani su TCT (0,025 mol) i diklormetan (37,5 mL) iduća 4 sata uz miješanje na 0 °C. Smjesa se zaluži s 6M NaOH do pH > 11 i miješa još pola sata, dođe do promjene boje u limun žutu. Nastala je smjesa s talogom te ju je bilo potrebno filtrirati. Izvrši se ekstrakcija s 2 puta po 10 mL diklormetana. Organski sloj se odvoji i osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata, dekantira i upari do suha na rotacijskom uparivaču kako bi se uklonio diklormetan. Masa uzorka nakon uparavanja iznosila je 4,44 g i uzorak je bio narančaste boje. Uzorak je ispitan tankoslojnom kromatografijom s smjesom otapala

heksan : dietileter - 8:2. Na TLC pločici je vidljivo da naš uzorak sadrži produkt, nečistoće te da ne sadrži supstrat (anilin).

Slika 4.2. Nakon dodatka TCT.

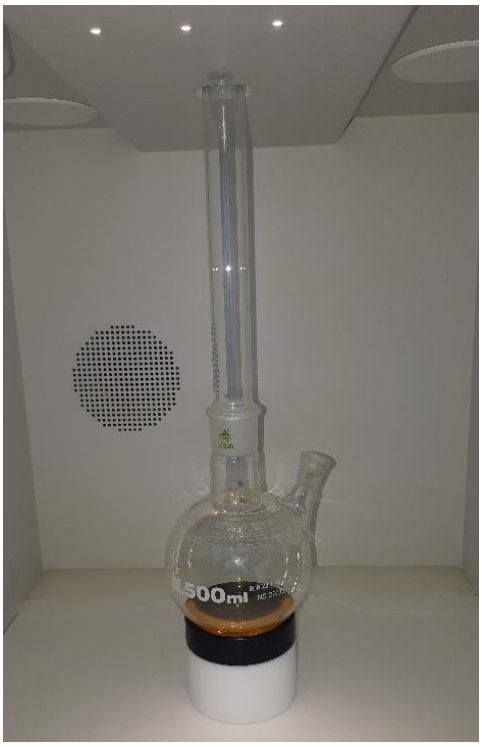
Slika 4.3. TLC pločica uzorka. 1- anilin 2- standard fenil-izotiocijanata i 3- uzorak.

4.2. Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata

4.2.1. Postupak

U tikvicu s okruglim dnom od 250 mL je stavljen ugljikov disulfid (0,06 mol). Anilin (0,05 mol) i kalcijev karbonat (0,1 mol) su otopljeni u vodi (35 mL) te dodavani u tikvicu kap po kap uz konstantno miješanje s magnetskom miješalicom pri sobnoj temperaturi. Nakon dodatka svih sastojaka, smjesa u tikvici je bila mliječno bijele boje. Zatim je tikvica premještena u uređaj za mikrovalnu ekstrakciju na program od 35 minuta, temperaturu od 25 °C i snagu od 100 W. Nakon 35 minuta uređaj je dosegnuo 37 W, 25 °C te je došlo do promjene boje u narančastu. Smjesa je zatim ohlađena na 0 °C i dodavani su TCT (0,025 mol) i diklormetan (37,5 mL) iduća 4 sata uz miješanje na 0 °C. Smjesa se zaluži s 6M NaOH do pH > 11 i miješa još pola sata, dođe do promjene boje u limun žutu. Izvrši se ekstrakcija s 2 puta po 10 mL diklormetana. Organski sloj se odvoji i osuši preko bezvodnog natrijevog sulfata, dekantira i upari do suha na rotacijskom uparivaču kako bi se uklonio diklormetan. Masa uzorka nakon uparavanja je iznosila 6,16 g i uzorak je bio narančaste boje. Uzorak je ispitan tankoslojnom kromatografijom s otapalom heksan : dietileter - 8:2. Na TLC pločici je vidljivo da naš uzorak sadrži produkt, nečistoće te da ne sadrži supstrat (anilin).

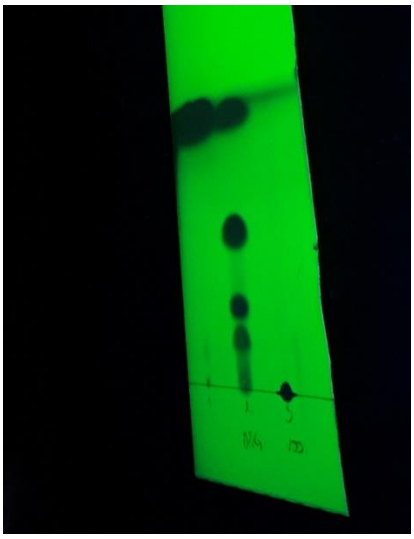
Slika 4.4. Početak sinteze, dokapavanje amilila i kalijevog karbonata.



Slika 4.5. Uzorak nakon mikrovalne sinteze, promjena boje u narančastu.

Slika 4.6. Nakon dodatka TCT.

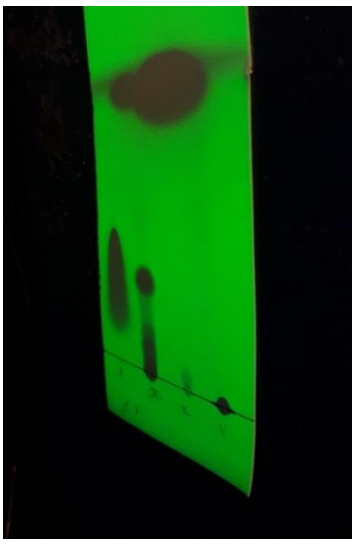
Slika 4.7. Ekstrakcija s diklormetanom.



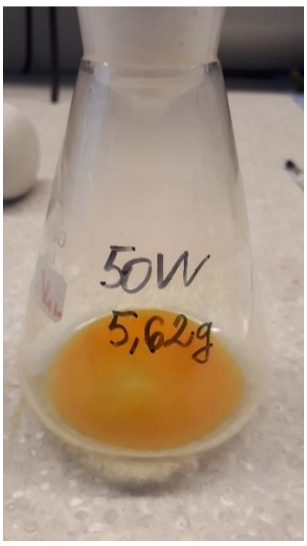
Slika 4.8. TLC pločica uzorka. 1- standard fenil-izotiocijanata, 2- organski sloj i 3- vodeni sloj.

Slika 4.9. Uzorak nakon uparavanja.

Postupak je ponovljen korištenjem jednakih količina kemikalija. Smjesa je podvrgnuta programu od 35 minuta i snazi od 50 W, ostatak postupka je ostao nepromijenjen. Uređaj je dosegnuo temperaturu od 35 °C, masa uzorka nakon uparavanja je iznosila 5,62 g i uzorak je bio narančaste boje. Uzorak je ispitan tankoslojnom kromatografijom s otapalom heksan : dietileter - 8:2.

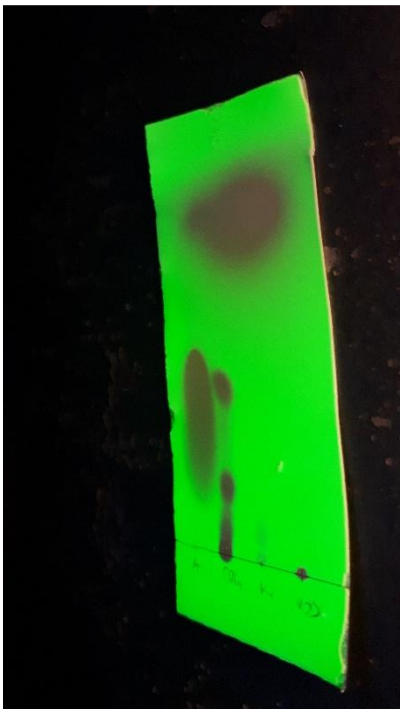


Slika 4.10. TLC pločica uzorka. 1- anilin, 2- organski sloj, 3- standard fenil-izotiocijanata i 4- vodeni sloj.

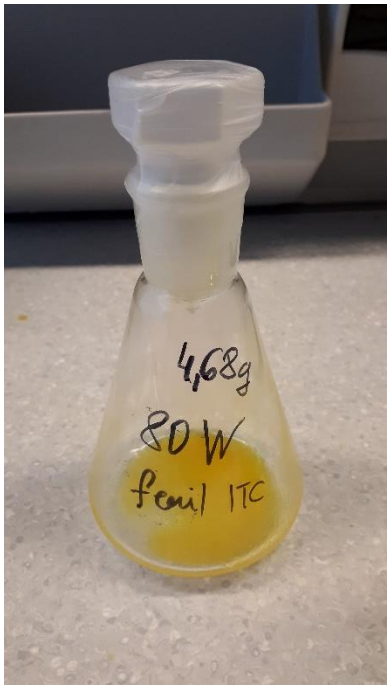


Slika 4.11. Uzorak nakon uparavanja.

Postupak je ponovljen ovaj put sa snagom od 80 W, a ostatak postupka je ostao nepromijenjen. Uređaj je dosegnuo temperaturu od 84 °C, a masa uzorka nakon uparavanja je iznosila 4,68 g. Uzorak je ispitan tankoslojnom kromatografijom s otapalom heksan : dietileter - 8:2.



Slika 4.12. TLC pločica uzorka. 1- anilin, 2- organski sloj, 3- standard fenil-izotiocijanata i 4- vodeni sloj.



Slika 4.13. Uzorak nakon uparavanja.

4.3. FTIR analiza

Snimljeni su infracrveni spektri s Fourierovom transformaciju na uređaju IRAffinity-1 proizvođača Shimadzu (Slika 4.14.). Svi uzorci su otopljeni u diklormetanu i snimani na pločicama od kalijevog bromida (4000 do 400 cm-1) te od kalcijevog fluorida (4000 do 900 cm-1).

Slika 4.14. Spektrometar s Fourierovom transformacijom.

4.4. GC-FID analiza

Sintetizirani spojevi i komercijalno dostupni standardi su analizirani GC-FID sustavom 7890A, proizvođača Agilent, Santa Clara, CA, SAD. Temperatura injektora iznosila je 250 °C, injekcijski volumen 1 µL. Temperatura kolone programirana je na sljedeći način: 3 minute pri 60 °C, a zatim slijedi zagrijavanje od 60 do 150 °C brzinom 7 °C/min, gdje se sadržava izotermno u trajanju od 1 minute, nakon čega slijedi zagrijevanje brzinom 50 °C/min do 250 °C gdje se zadržava 5 minuta izotermno. Trajanje analize iznosilo je 24 minute.

Slika 4.15. Uređaj za plinsku kromatografiju s plameno ionizacijskim detektorom.

4.5. GC-MS analiza

Uzorci su analizirani vezanim sustavom plinska kromatografija proizvođača Varian Inc., Lake Forest, CA, SAD, model 3900 u kombinaciji sa spektrometrom masa proizvođača Varian Inc. model 2100 T. Svi uzorci su analizirani na nepolarnoj koloni VF-5MS (30 m × 0,25 mm i.d., gdje je debljina sloja stacionarne faze 0,25 μm).

Kao plin nositelj korišten je helij protoka 1 mL min−1, temperatura injektora iznosila je 250 °C, injekcijski volumen 1 μL, a omjer cijepanja 1:20. Temperatura kolone programirana je na sljedeći način: 3 minute pri 60 °C, a zatim slijedi zagrijavanje od 60 do 246 °C brzinom 3 °C/min i na kraju, 25 minuta izotermno pri 246 °C. Uvjeti spektrometra masa: energija ionizacije 70 eV; temperatura izvora iona 200 °C; područje skeniranja 40 - 350 masenih jedinica.

Identifikacija pojedinačnih, nepoznatih spojeva napravljena je usporedbom dobivenih spektara masa tih spojeva sa spektrima masa iz komercijalne biblioteke spektara masa (Wiley MS library) i usporedbom sa spektrima masa dostupnih u literaturi.

Slika 4.16. Uređaj za plinsku kromatografiju s masenim spektrometrom.

5. REZULTATI I RASPRAVA

Izotiocijanati kao razgradni produkti glukozinolata, posljednjeg su desetljeća u fokusu istraživanja zbog svojih potencijalnih bioloških aktivnosti. Glukozinolati su zastupljeni u brojnom povrću koje je prisutno u svakodnevnoj prehrani, kao što su kupus, brokula, kapare, gorušica i sl. Karakterističan miris i trpkost ovih biljaka potječe od razgradnje glukozinolata pri čemu nastaju hlapljivi izotiocijanati i nitrili. Sinteza izotiocijanata usmjerena je na pronalazak metoda koje ne uključuju po zdravlje i okoliš opasne kemikalije kao što je zagušljivac tiofozgen i sl.

U ovom radu, opisana je sinteza fenil-izotiocijanata. Primjenjena su dva pristupa; klasična metoda sinteze pod refluksom te sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem.

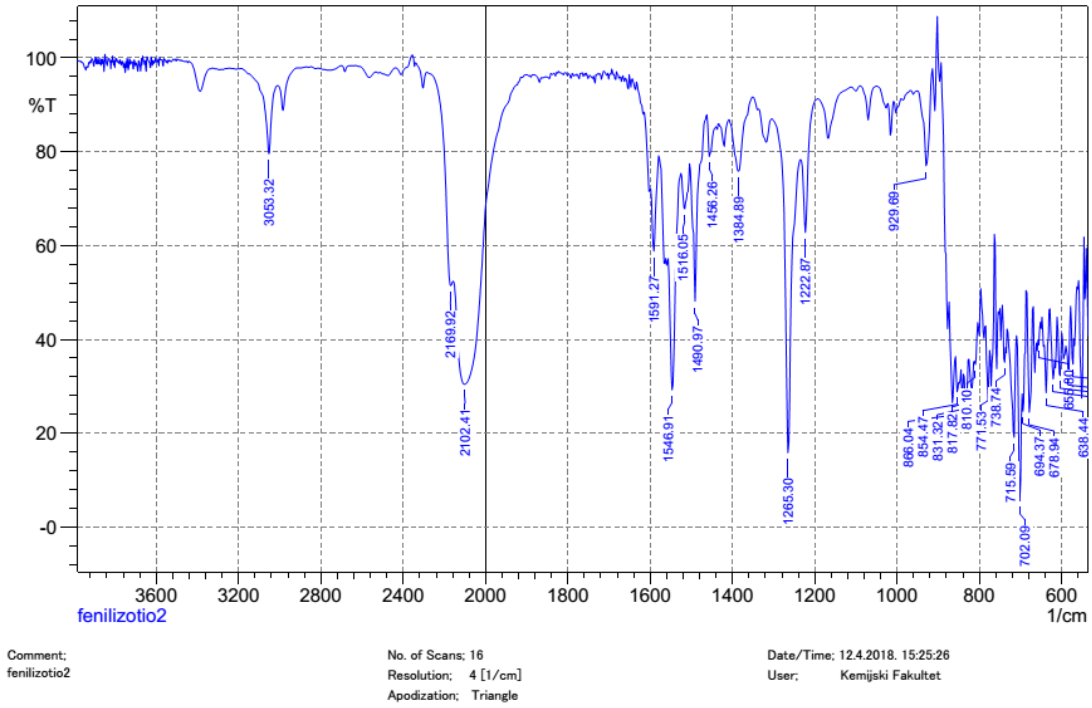
Klasična sinteza fenil-izotiocijanata se vršila u tikvici pod refluksom uz konstantno miješanje tijekom 2 sata i pri sobnoj temperaturi. Nakon dodatka 2,4,6-triklor-1,3,5-triazina (TCT) smjesa se miješala dodatnih četiri sata pri 0 °C u ledenoj kupelji. Dobivena otopina se zalužila do pH > 11 te se naposljetku produkt ekstrahirao s diklormetanom. U svrhu provjere napredovanja reakcije, koristila se tankoslojna kromatografija koja je nakon ekstrakcije pokazala prisutnost fenil-izotiocijanata kao glavnog produkta (R_f=0,9), ali i sporednih produkata i neizreagiranog anilina (R_f=0-0,5) (Slika 4.3). Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata se odvijala u mikrovalnom reaktoru pri različitim snagama mikrovalnog zračenja (37, 50 i 80 W). Samim time uređaj je dosegnuo različite temperature (25, 35 i 84 °C). Postupak nakon dodavanja TCT je identičan kao kod klasične sinteze. Iz rezultata dobivenih nakon spektrometrijskih analiza vidljivo je da se mikrovalnom sintezom pri 37 W dobije najveća masa produkta, također da se povećanjem snage mikrovalova smanjuje masa produkta i količina nečistoća.

U nastavku rada prikazani su rezultati spektrometrijskih analiza klasične i mikrovalne sinteze fenil-izotiocijanata.

5.1. FTIR analiza

5.1.1. Klasična sinteza fenil-izotiocijanata

Klasičnom sintezom dobivena masa fenil-izotiocijanata iznosila je 4,44 g. Nakon potvrde dobivenog spoja tankoslojnom kromatografijom, pristupilo se spektroskopskim metodama analize. U svrhu utvrđivanja prisutnih funkcijskih skupina, napravljena je FTIR analiza sintetiziranog produkta otopljenog u diklormetanu koristeći pločicu od kalijeva bromida. Na spektru (Slika 5.1.) uočava se veliki pik na 2102 cm^{-1} koji predstavlja izotiocijanatnu skupinu. Osim funkcijske skupine, vidljiva su istezanja C=C u benzenskom prstenu između 1600 i 1400 cm^{-1}. Pikovi iznad 3000 cm^{-1} predstavljaju C-H istezanja u benzenskom prstenu. C-N istezanje definirano je pikom pri 1265 cm^{-1}.

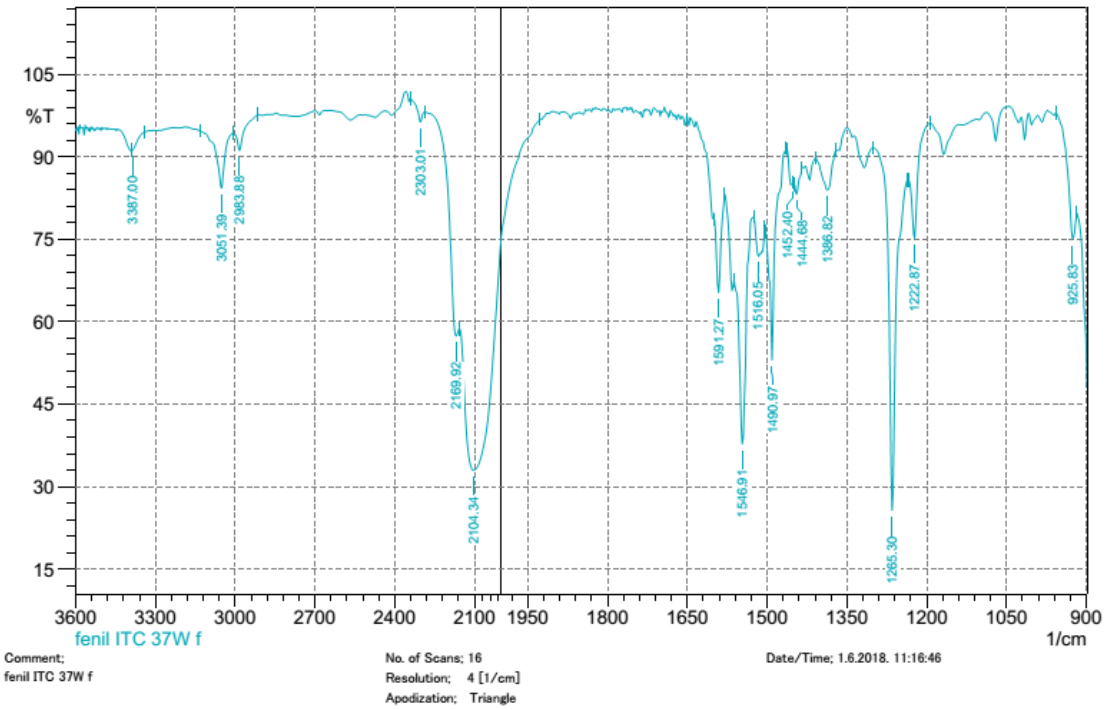


Slika 5.1. FTIR spektar fenil-izotiocijanata.

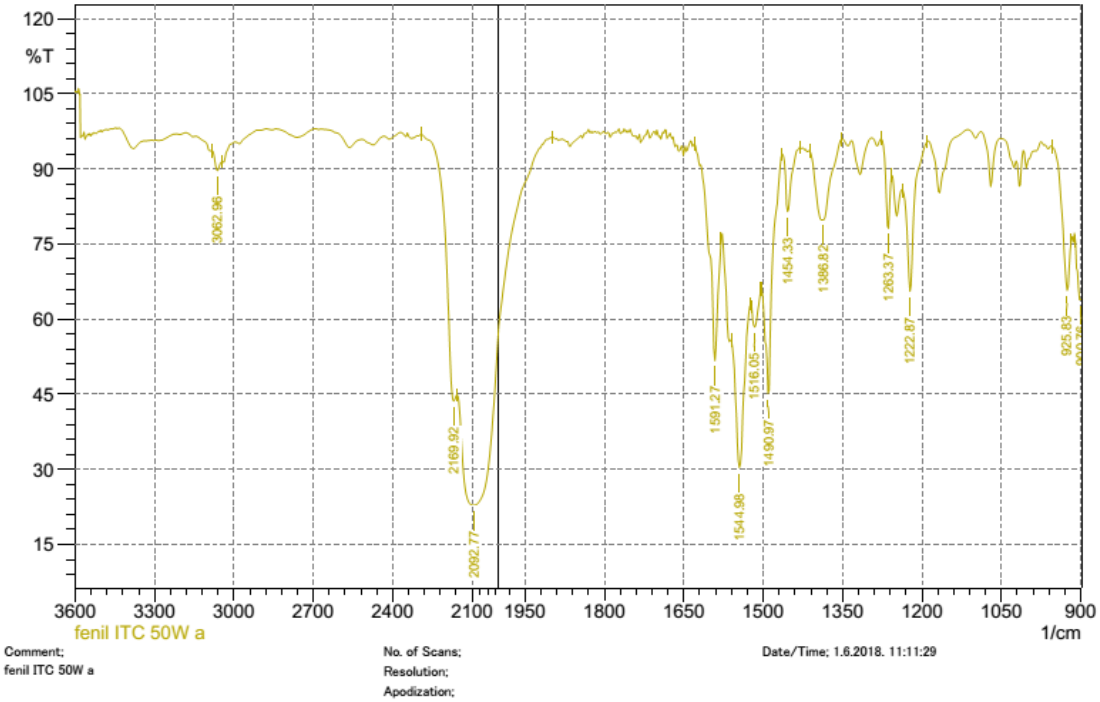
5.1.2. Mikrovalna sinteza fenil-izotiocijanata

Vaganjem produkta nakon mikrovalne sinteze fenil-izotiocijanata pri 37 W dobiveno je 6,16 g, pri 50 W 5,62 g, dok je pri 80 W dobiveno 4,68 g. Uzorci su otopljeni u diklormetanu te je napravljana FTIR analiza na pločici od kalcijeva fluorida. Potvrda S=C=N funkcijske skupine vidljiva je na sva tri FTIR spektra za različite primijenjene snage mikrovalova (2104 cm^{-1} pri 37 W, 2092 cm^{-1} pri 50 W, 2104 cm^{-1} pri 80 W).

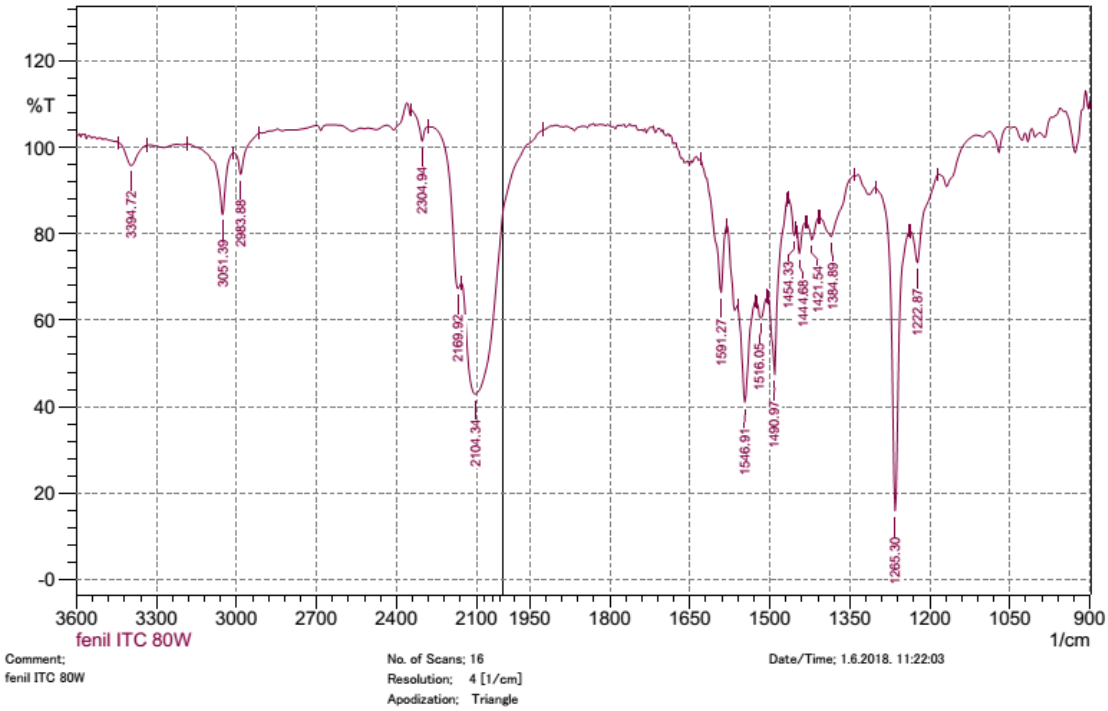
Veliki broj oštrih pikova u području između 1600 i 1400 cm^{-1} uočljiv je na svim spektrima i odgovara C=C istezanja u benzenskom prstenu. Pikovi iznad 3000 cm^{-1} predstavljaju C sp^2- H 1s istezanja u benzenskom prstenu i prisutna su na svim spektrima. Oštri pikovi u području otiska prsta na svim spektrima (1265, 1262 i 1265 cm^{-1}), predstavljaju C-N istezanje i dodatnu potvrdu strukture (Slike 5.2., 5.3. i 5.4.).



Slika 5.2. FTIR spektar fenil-izotiocijanata na 37 W.



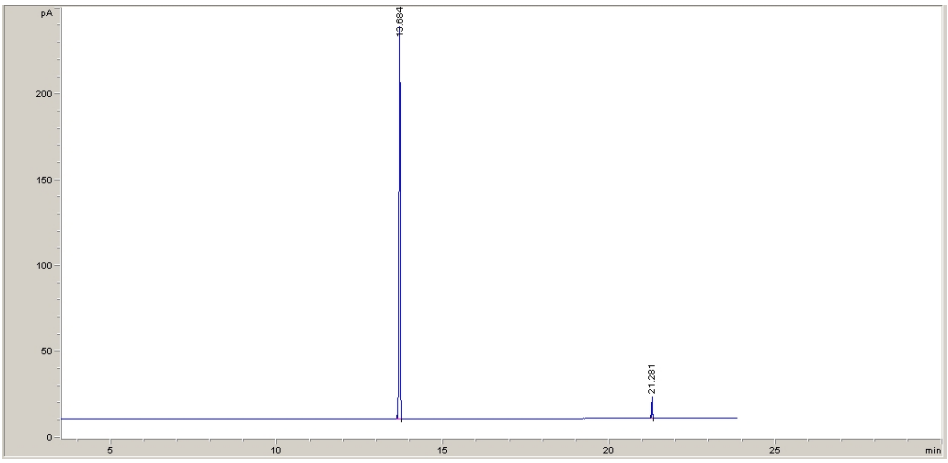
Slika 5.3. FTIR spektar fenil-izotiocijanata na 50 W.



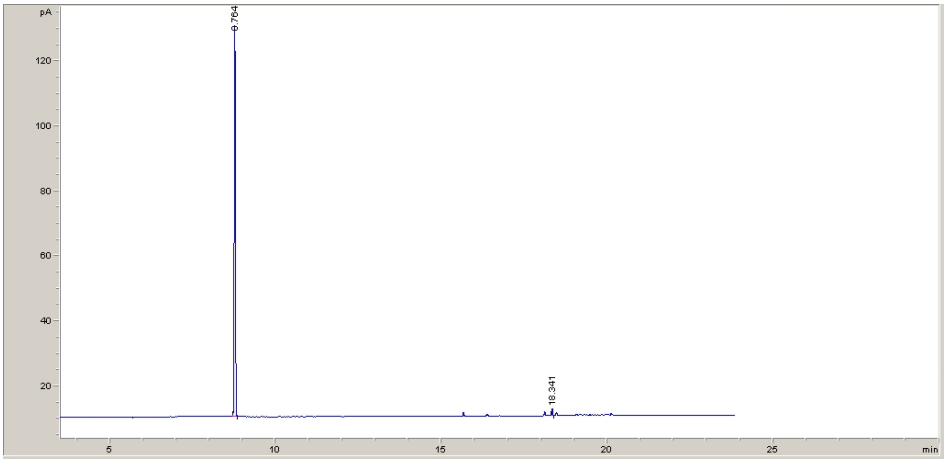
Slika 5.4. FTIR spektar fenil-izotiocijanata na 80 W.

5.2. GC-FID analiza

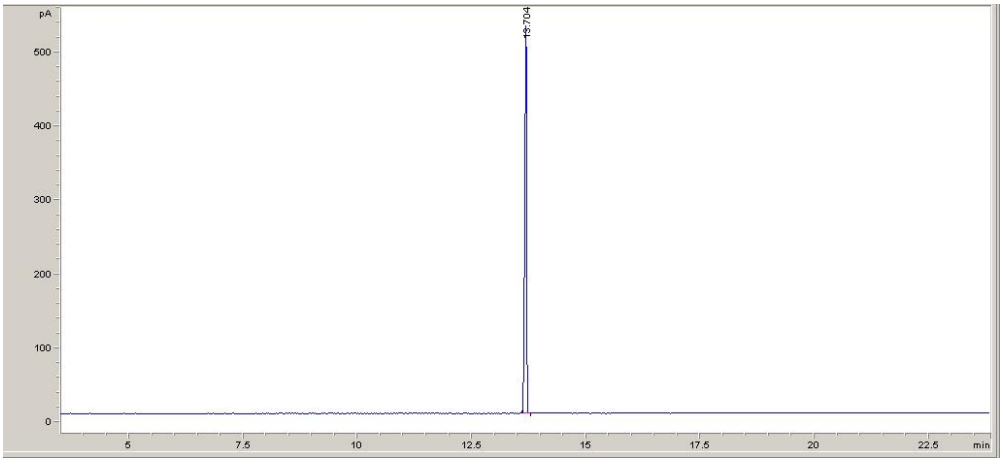
U svrhu potvrde uspješnosti sinteze pristupilo se GC-FID analizi. Korišten je fenil-izotiocijanat kao standard te sintezom dobiveni produkti. Kromatogram prikazan na slici 5.7. odgovara standardu fenil-izotiocijanata te se uočava jedan pik čije je vrijeme zadržavanja 13,7 minuta. Usporedbom vremena zadržavanja sintetiziranih fenil-izotiocijanata klasičnim pristupom te primjenom različitih snaga mikrovalova, zaključuje se kako je riječ o istim (13,7 min) vremenima zadržavanja. Dodatni pik koji nije prisutan u kromatogramu standarda pri 21,3 minute ukazuje na prisutni sporedni produkt, prethodno uočen na TLC pločici. Tijekom reakcije (Slika 4.1.) moguć je nastanak tiouree, što predstavlja moguće objašnjenje spomenutog pika. Druga pretpostavka je da je riječ o zaostalom supstratu, točnije, anilinu koji vjerojatno nije cijeli izreagirao. Kako bi se utvrdilo čemu odgovara pik, napravljena je dodatno GC-FID analiza supstrata. Utvrđeno je da vrijeme zadržavanja anilina je 8,8 min (Slika 5.6.) te pregledom kromatograma sintetiziranih produkata, takav pik se ne uočava, odnosno supstrat je u potpunosti izreagirao. Obje metode sinteze imale su prisutno onečišćenje, ali u različitim omjerima s željenim produktom. Ono što je osobito zanimljivo uočiti jeste promjene u intenzitetu pikova kako se mijenjala snaga mikrovalova. Integracijom površine ispod pikova pri 37 W, može se zaključiti da je omjer postotaka 57 % (fenil-izotiocijanat) naprema 43 % (onečišćenje uzorka). Povećanjem snage mikrovalova na 50 W, odnosno 80 W omjer raste na 90 % naprema 10 % u korist ciljanog produkta. Kako je rasla snaga mikrovalova, rasla je i temperatura reakcijske smjese, samim time i brzina reakcije što je vodilo skraćivanju vremena sinteze s 2 h kod klasičnog pristupa na 25 min kod sinteze potpomognute mikrovalovima. Ujedno, visina pika sporednog produkta (t_R=21,28 min) se smanjivao.



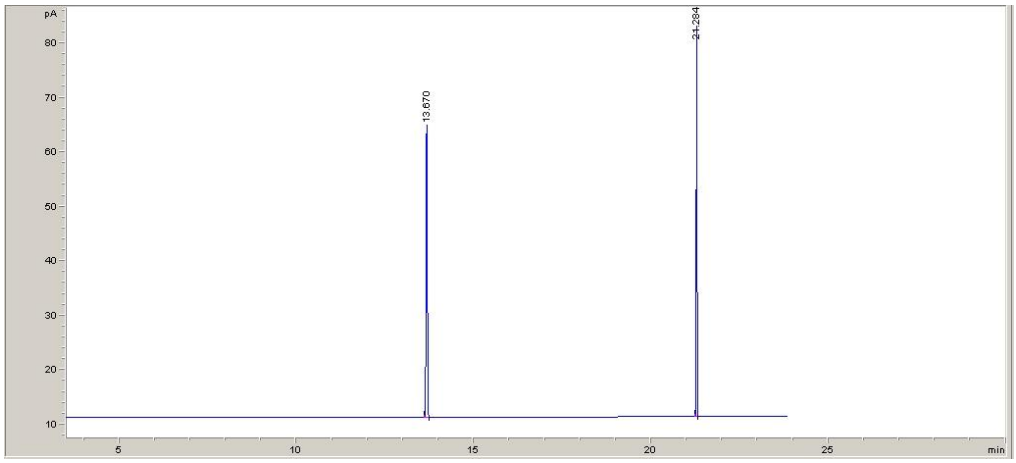
Slika 5.5. Kromatogram ukupne ionske struje za fenil-izotiocijanat dobiven klasičnom sintezom.



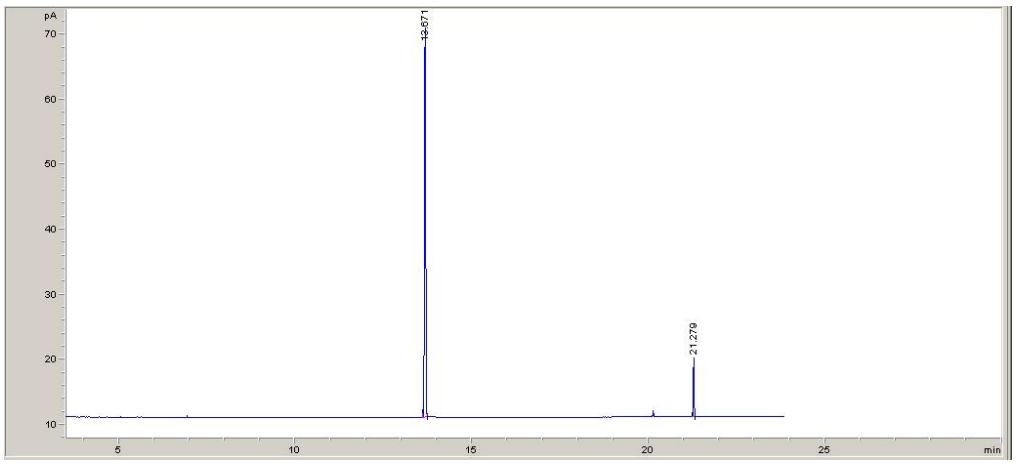
Slika 5.6. Kromatogram ukupne ionske struje za standard anilina.



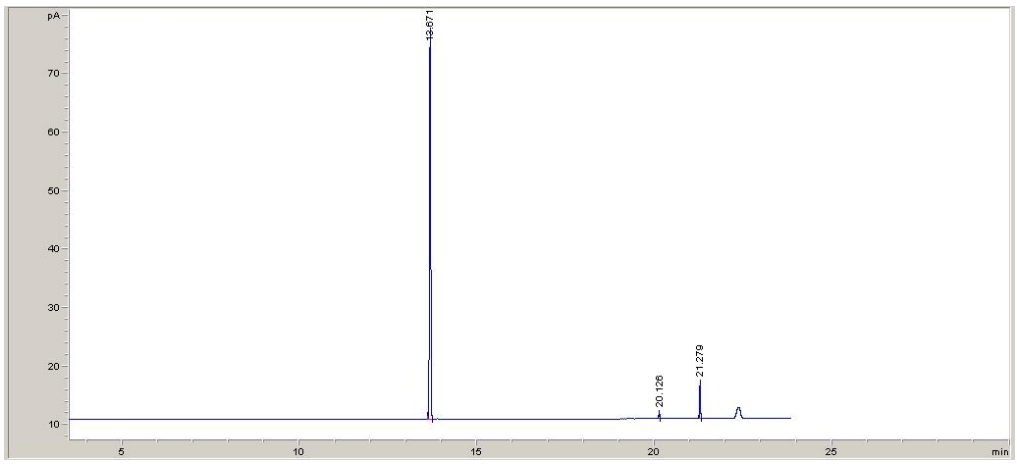
Slika 5.7. Kromatogram ukupne ionske struje za standard fenil-izotiocijanata.



Slika 5.8. Kromatogram ukupne ionske struje za fenil-izotiocijanat pri 37 W.



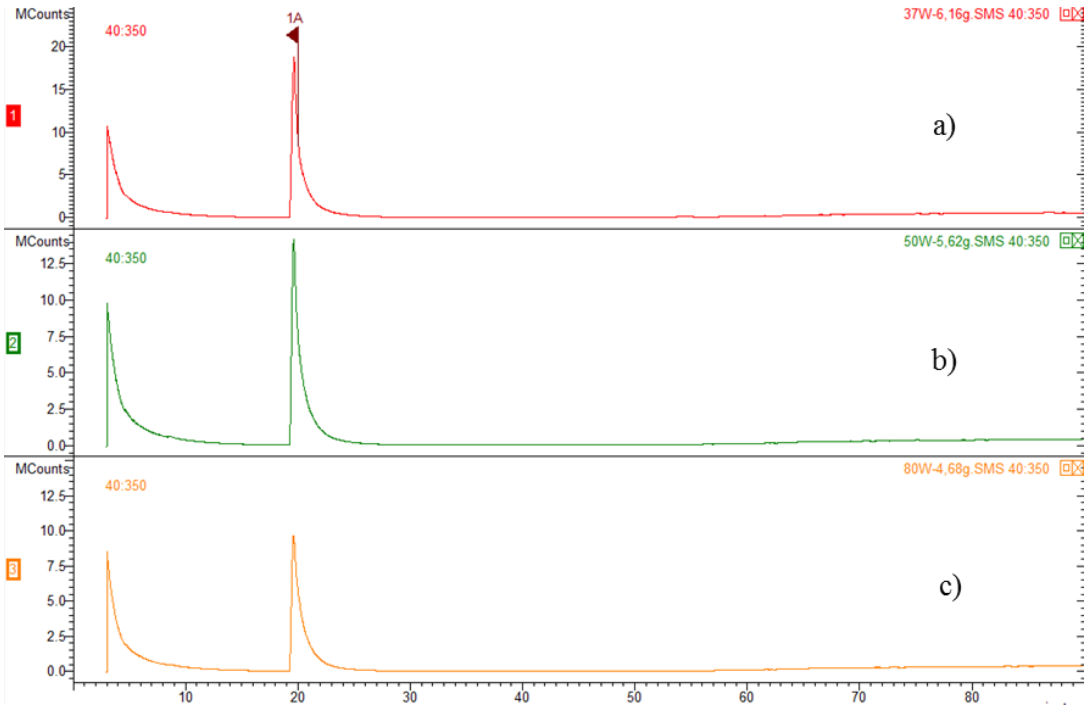
Slika 5.9. Kromatogram ukupne ionske struje za fenil-izotiocijanat pri 50 W.



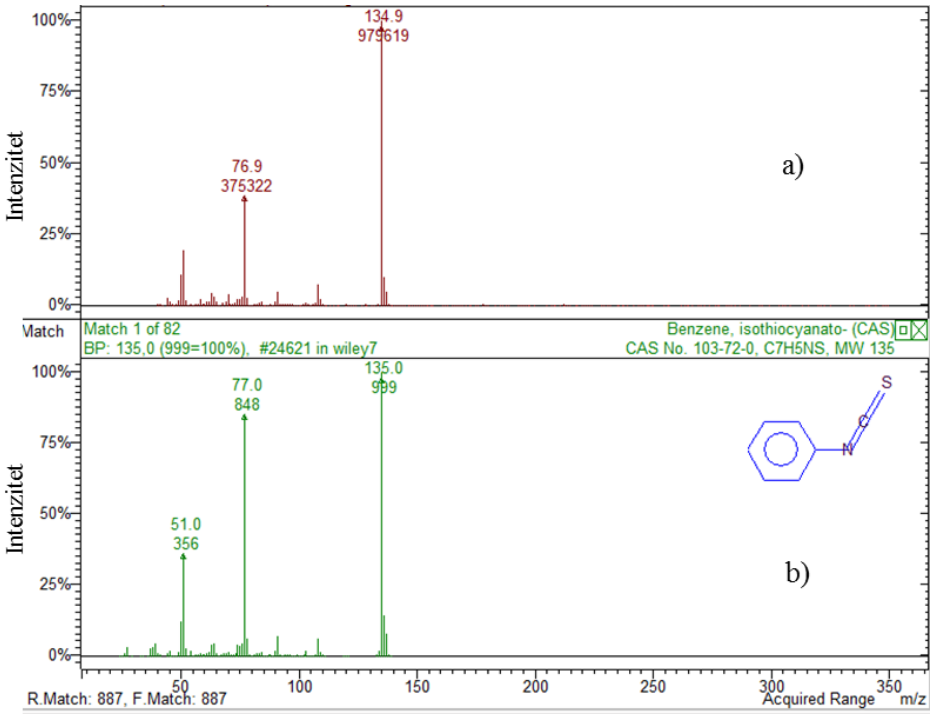
Slika 5.10. Kromatogram ukupne ionske struje za fenil-izotiocijanat pri 80 W.

5.3. GC-MS analiza

Dodatno za potvrdu strukture uzorci su snimljeni GC-MS tehnikom. Na svim kromatogramima ukupne ionske struje (Slika 5.11.) za sintetizirane produkte, uočava se jedan pik na 19,7 min. Pregledom masenog spektra svakog od pikova, vidljiv je osnovni pik m/z=135 (100 %) koji ujedno odgovara i molekulskom piku fenil-izotiocijanata, što je potvrđeno usporedbom s dostupnim bazama podataka (Slika 5.12.). Dodatni pik m/z=77 (40 %) odgovara $C_6H_5^+$.



Slika 5.11. Kromatogram ukupne ionske struje za sintezu fenil-izotiocijanata pri: a) 37 W; b) 50 W; c) 80 W.



Slika 5.12. Maseni spektar fenil-izotiocijanata.

5.4. NMR analiza

Uz prethodno opisane spektroskopske analize, u ovom radu napravljena je i NMR analiza standarda fenil-izotiocijanata. Snimljeni su jednodimenzijski ^{1}H NMR spektar, ^{13}C NMR, DEPT 135 te dvodimenzijski NMR, i to TOCSY i HSQC. U nastavku će biti opisani ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT 135, TOCSY i HSQC NMR spektri.

U ^{1}H NMR spektru (Slika 5.13.) jasno se uočavaju tri karakteristična kemijska pomaka koji odgovaraju pet različitih vodikovih atoma u molekuli fenil-izotiocijanata. Pikovi između 7,38 i 7,20 ppm odgovaraju vodicima koji se nalaze u benzenskom prstenu. Integracijom naznačenih pikova vidljivo je da njihova površina odgovara površini pet vodikovih atoma u benzenskom prstenu. Pik na 7,36 ppm odgovara vodikovim atomima u meta položaju (b'), pik na 7,28 ppm odgovara vodikovim atomima u orto položaju (a'), te pik na 7,22 ppm odgovara vodiku u para položaju (c'). Zbog rezonancije sa izotiocijanatnom skupinom povećava se gustoća elektrona na orto položajima te su iz tog razloga najodsjenjeniji.

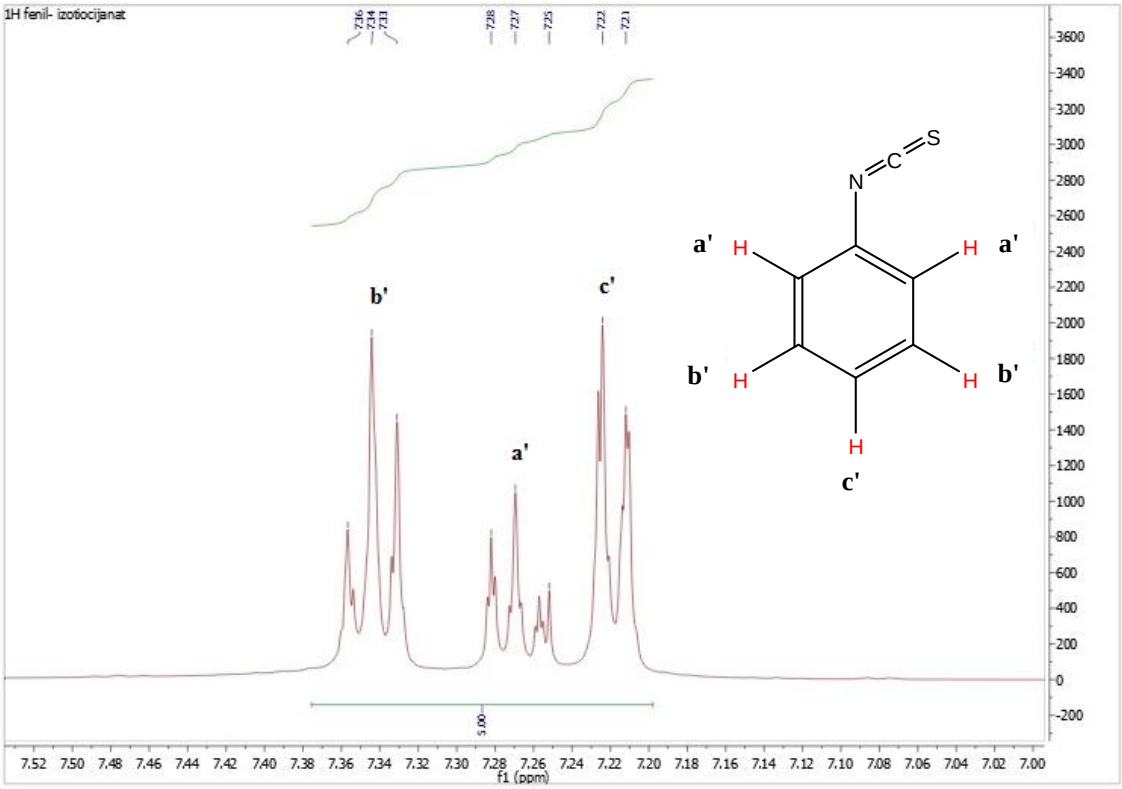
U ^{13}C NMR spektru (Slika 5.14.) uočavaju se pet karakterističnih kemijskih pomaka koji odgovaraju ugljikovim atomima u molekuli fenil-izotiocijanata. Pik, triplet koji se nalazi na 7,77 ppm označava zaostalo otapalo, deuterirani kloroform, te se može

zanemariti. Pik na 135,8 ppm označava ugljikov atom iz izotiocijanatne skupine (a), elektronegativni atomi kao što su sumpor i dušik mu odsjenjuju jezgru pa je zato najudaljeniji na spektru u odnosu na druge ugljikove atome. Također i ugljikov atom na 131,5 ppm (b) na koji je vezana izotiocijanatna skupina nema jak signal zbog elektronegativnih atoma koji mu odsjenjuju jezgru. Pik na 129,3 ppm odgovara ugljikovim atomima u meta položaju (c). Pik na 127,3 ppm odgovara ugljikovim atomima u orto položaju (d), dok pik na 125,7 ppm odgovara ugljikovom atomu u para položaju (e). Razlog da kemijski pomak orto i para ugljika u odnosu na meta ugljik je rezonancija s izotiocijanatnom skupinom zbog koje dolazi do povećanja gustoće elektrona u orto i para položaju te time i zasjenjenja.

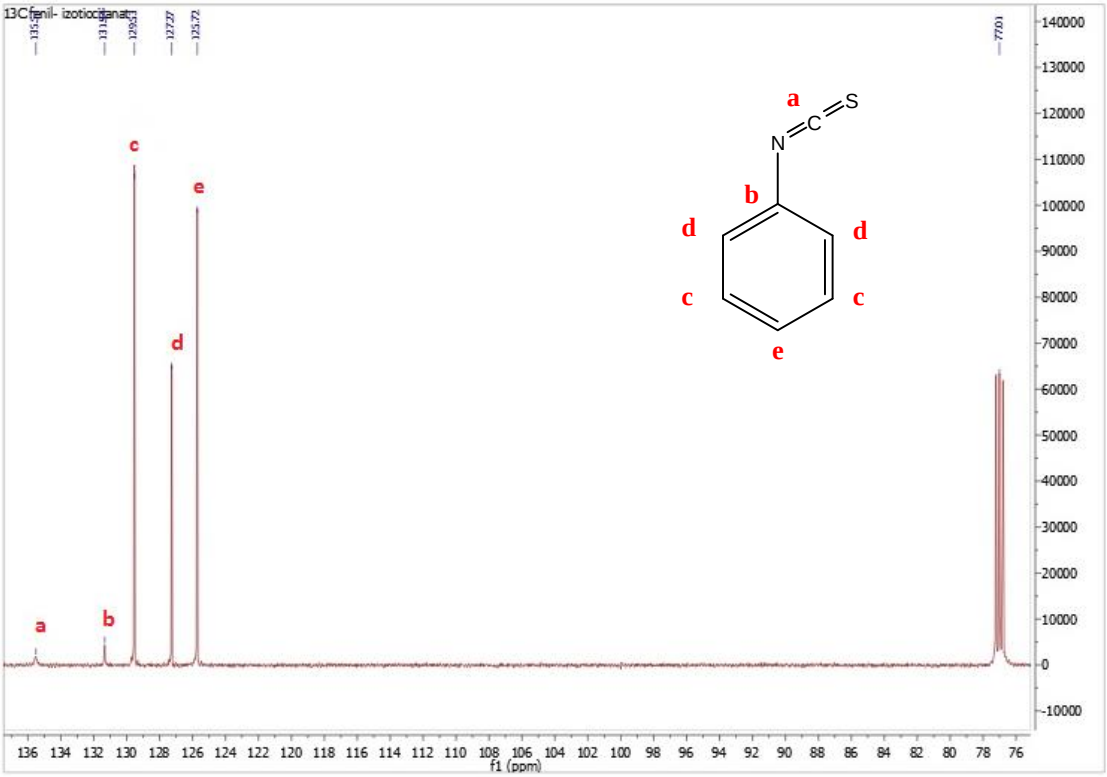
DEPT 135 NMR spektar (Slika 5.15.) razlikuje CH_3, CH_2 i CH ugljike, na način da CH_3 i CH ugljike prikazuje kao pozitivne pikove, dok su CH_2 negativni pikovi. Budući da u molekuli fenil-izotiocijanata postoje samo CH veze, svi su pikovi pozitivni.

TOCSY NMR spektar (Slika 5.16.) prikazuje protone u molekuli. Ukoliko se povuče dijagonala kroz spektar vidljivo je da orto, meta i para vodikovi atomi sprežu sami sa sobom i da osjećaju sve ostale protone u molekuli. Tako vodikovi atomi u orto položaju sprežu se sami sa sobom (a'-a') i osjećaju meta protone u molekuli (a'-b'), dok se para protoni (a'-c') ne mogu jasno uočiti na spektru. Meta vodikovi atomi sprežu se sami sa sobom (b'-b'), osjećaju orto (b'-a') i para (b'-c') protone. Također, para vodikovi atomi sprežu se sami sa sobom (c'-c') i osjećaju meta protone (c'-b')

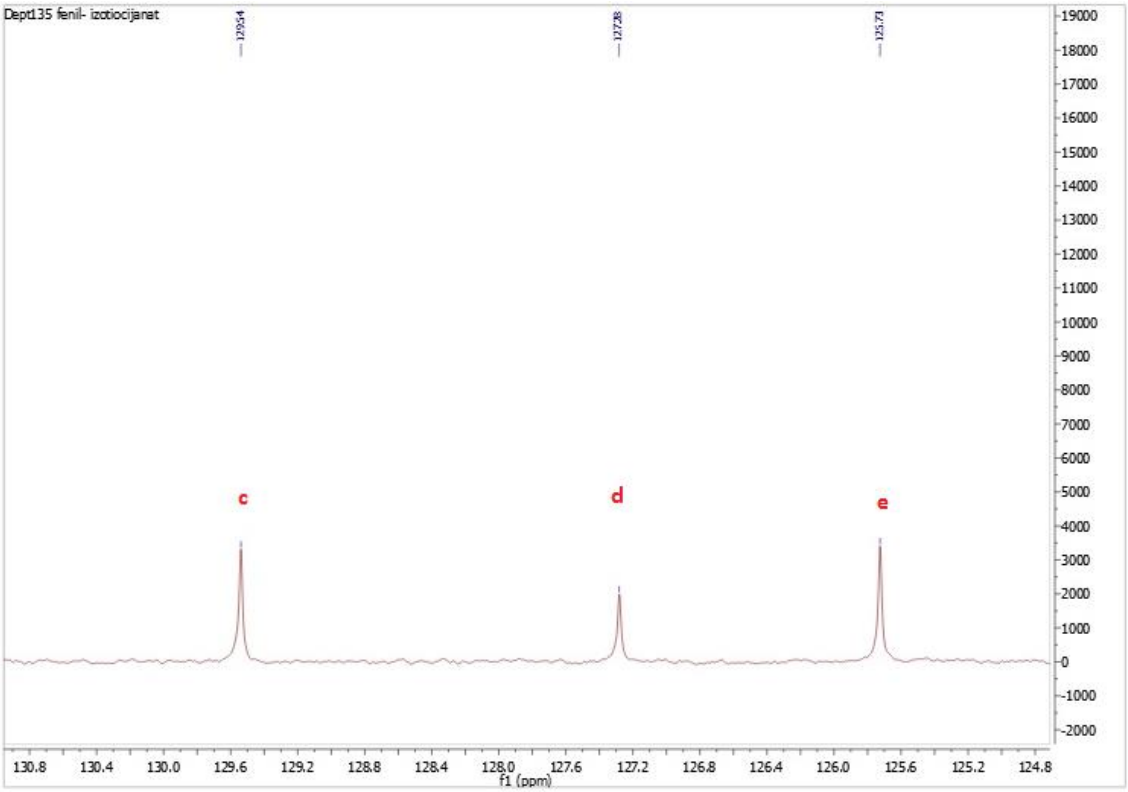
HSQC NMR spektar (Slika 5.17.) je 2D NMR u kojem je vidljiva korelacija ^{1}H i ^{13}C. Vrlo je jasno kako u ovom slučaju neće biti vidljivi prisutni kvarterni ugljikovi atomi budući da se promatraju C-H sprezanja. U spektru se primjećuje dijagonalni set pikova gdje se orto meta i para ugljikovi atomi sprežu sa svojim vodikovim atomima. Ostale prisutne konture pripadaju interakciji sa susjednim protonima u molekuli. Točnije, orto ugljikovi atomi sprežu sa svojim orto vodikovim atomima (d-a') te vide susjedne meta vodikove protone (d-b'). Također, meta ugljikovi atomi sprežu sa svojim meta vodikovim atomima (c-b'), vide susjedne orto protone (c-a') i para vodikove protone (c-c'), dok para ugljikovi atomi sprežu sa svojim para vodikovim atomima (e-c') i vide susjedne meta vodikove protone (e-b').



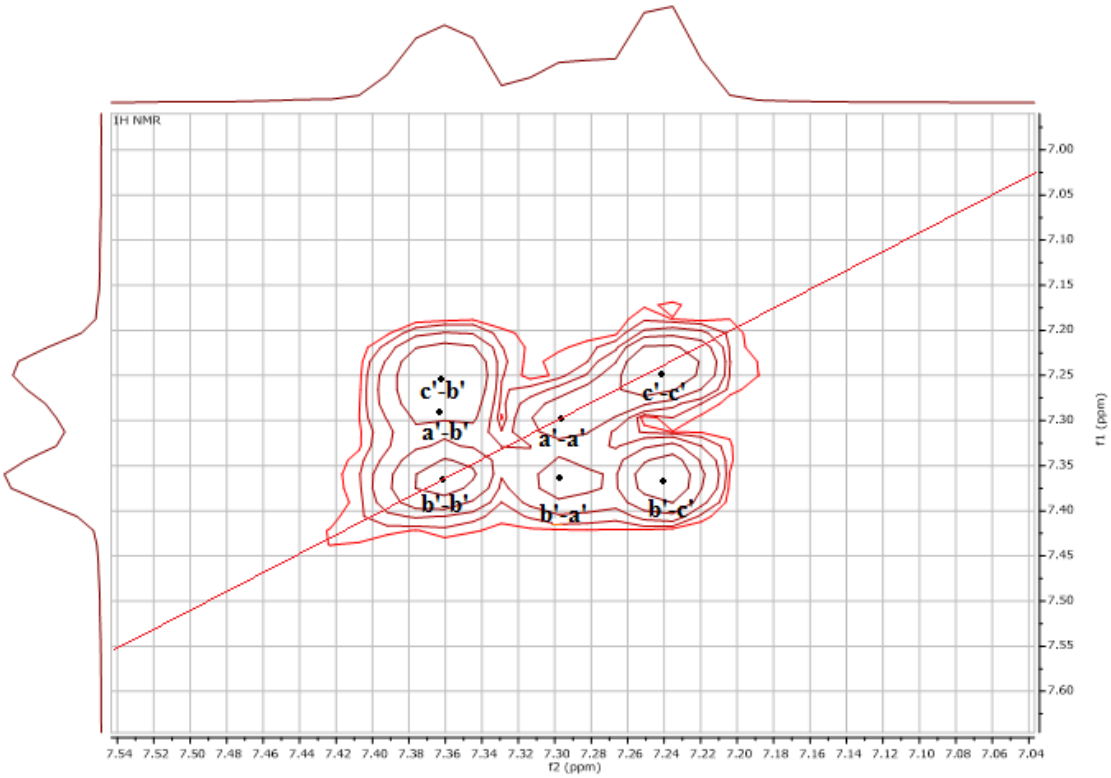
Slika 5.13. ^{1}H NMR spektar fenil-izotiocijanata.



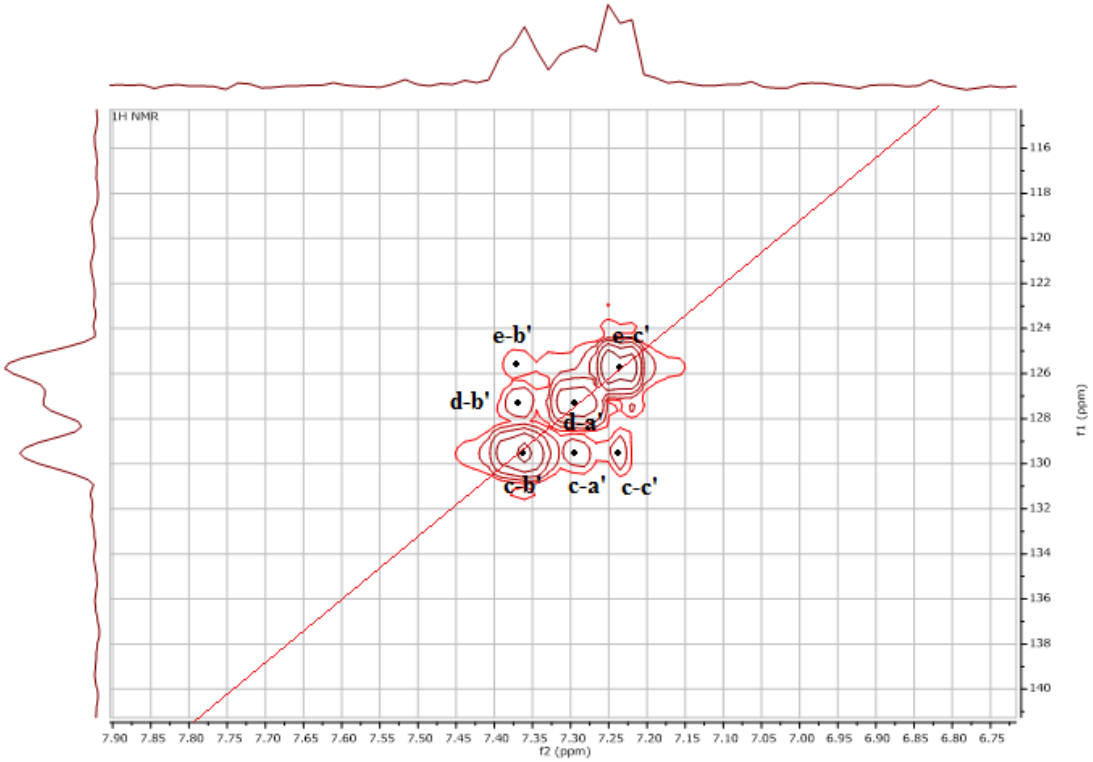
Slika 5.14. ^{13}C NMR spektar fenil-izotiocijanata.



Slika 5.15. DEPT 135 NMR spektar fenil-izotiocijanata.



Slika 5.16. TOCSY NMR spektar fenil-izotiocijanata.



Slika 5.17. HSQC NMR spektar fenil-izotiocijanata.

6. ZAKLJUČAK

- U ovom diplomskom radu opisani su postupci klasične i mikrovalne sinteze fenil-izotiocijanata na 37, 50 i 80 W.

- Opisanim postupkom klasične sinteze fenil-izotiocijanata dobije se produkt mase 4,44 g, te je uz pomoć spektrometrijskih tehnika utvrđeno da se radi o produktu od interesa.

- Opisanim postupkom mikrovalne sinteze fenil-izotiocijanata dobije se produkt u najvećoj masi pri 37 W (6,16 g), a najmanjoj pri 80 W (4,68). Spektrometrijskim tehnikama je utvrđeno da se radi o željenom produktu uz određenu količinu nečistoća. Također, zanimljivo je da se omjer nečistoća smanjivao povećanjem snage mikrovalnog zračenja.

- Sinteza potpomognuta mikrovalovima je smanjila vremenski tijek reakcije, a masa sintetiziranog produkta je bila veća nego kod klasične sinteze.

7. LITERATURA

1. L. Valette, S. Poulain, X. Fernandez, L. Lizzani-Cuvelier, *J. Sulfur Chem.* **26** (2005) 155-161.
2. URL: https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/isothiocyanates (10.9.2018.)
3. M. Kopjar, D. Šubarić, V. Piližota, *Hrana u zdravlju i bolesti: znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku* **1** (2012) 22-35.
4. A. S. Grewal, K. Kumar, S. Redhu, S. Bhardwaj, *Int. Res J Pharm. App Sci.* **3** (2013) 278-285.
5. D. Bogdal, *Chapter 1: Interaction of microwaves with different materials*, in: D. Bogdal (Eds.), *Microwave-assisted Organic Synthesis: one hundred reaction procedures*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 25, Elsevier, 2005, str. 1-11.
6. M. Blekić, A. Režek Jambrak, F. Chemat, *Croat. J. Food Sci. Technol.* **3** (2011) 32-47.
7. I. Zrinski, M. Eckert – Maksić, *Kem. Ind.* **54** (2005) 469–476.
8. M. Dekić, *Fitohemijsko ispitivanje odabranih biljnih vrsta familija Geraniaceae i Brassicaceae, Doktorska disertacija,* Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Nišu (2011)
9. A. K. Mukerjee, R. Ashare, *Chem. Rev.* **91** (1991) 1-24.
10. Ľ. Drobnica, P. Kristian, J. Augustin, *The chemistry of the—NCS group*, in: S. Patai (Eds.), *Cyanates and Their Thio Derivatives (1977): Part 2*, PATAI'S Chemistry of Functional Groups, Vol. 2, John Wiley and Sons, New York, 1977, str. 1003-1221.
11. S. I. Fujiwara, T. Shin-Ike, N. Sonoda, M. Aoki, K. Okada, N. Miyoshi, N. Kambe, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 3503-3506.
12. S. Tanaka, S. Uemura, M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50** (1977) 2785-2788.
13. T. Mukaiyama, T. Taguchi, M. Nishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **44** (1971) 2797-2800.
14. E. Schaumann, G. Rühter, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 5265-5268.
15. S. Sakai, T. Fujinami, T. Aizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50** (1977) 425-428.
16. D. A. Tomalia, *J. Heterocycl. Chem.* **3** (1966) 384-386.
17. A. Q. Hussein, A. Abu-Taha, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **111** (1978) 3750-3753.

18. J. Goerdeler, W. Teller, *Chemischer Informationsdienst* **3** (1972)
19. M. Hranjec, *Sinteze potpomognute mikrovalovima*, Nastavni tekst, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu (2017)
20. Nj. Radić, L. K. Modun, *Uvod u analitičku kemiju*, Školska knjiga, Split: Kemijsko- tehnološki fakultet, Sveučilište u Splitu, 2016, str. 776.
21. URL: https://hr.wikipedia.org/wiki/Infracrveno_zra%C4%8Denje (13.9.2018.)
22. D. Stojanov, *Hlapljivi sumporovi spojevi u biljkama porodice Brassicaceae i Phytolaccaceae i sinteza fenil-izotiocijanat*,,Diplomski rad, Kemijsko-tehnološki fakultet, Split, (2015)
23. D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, *Osnove analitičke kemije*, Školska knjiga, Zagreb, 1999, str. 968.
24. URL: http://www.aga.is/is/images/AGA%20HIQ%20Flame%20Ionization %20Detector%20Datasheet%20UK_tcm648-102263.pdf (18.09.2018.)
25. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994, str. 1203.
26. URL: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=44378 (18.09.2018.)
27. F. Burčul, *Inhibicija acetilkolinesteraze i antioksidacijska aktivnost eteričnih ulja odabranih biljaka porodice Ranunculaceae*, Doktorska disertacija, University of Zagreb, Zagreb (2014)