

Elektrokemijska sinteza 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola

Koštan, Kristian

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:225942>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Kristian Koštan

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidat **Kristian Koštan**

Predao je izrađen završni rad dana: 17. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Irena Škorić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

doc. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Helena Otmačić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 20. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ PRIMIJENJENA KEMIJA

Kristian Koštan

ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA 2-METOKSI-4-(3-METILOKSIRAN-2-IL)FENOLA

ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
2. prof. dr. sc. Irena Škorić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
3. doc. dr. sc. Dragana Vuk, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Zagreb, rujan 2024.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za elektrokemiju i Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Marijani Kraljić Roković na trudu, vremenu, pomoći, prihvaćanju teme ovog rada i visokoj dozi pristupačnosti u najbitnijim trenucima. Zahvaljujem i na svom prenesenom znanju o elektrolizi i elektrokemijskim ćelijama.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ireni Škorić na svom trudu, strpljenju, razumijevanju i savjetovanju oko interpretacije spektara, te pripremi uzoraka za NMR. Zbog velike pomoći u izradi ovog rada, smatram Vas drugom mentoricom.

Zahvaljujem asistentici dr. sc. Mileni Mlakić na nesebičnoj pomoći prilikom dobivanja početnih spojeva na Zavodu za organsku kemiju.

Zahvaljujem asistentu Grguru Mihalincu, mag. appl. chem. na generalnoj pomoći u laboratoriju Zavoda za elektrokemiju kad god je zatrebalo.

Zahvaljujem asistentici Miji Gotovuši, mag. ing. cheming. na posuđivanju rotovapora u laboratoriju Zavoda za tehnologiju nafte i petrokemiju.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Zoranu Mandiću sa Zavoda za elektrokemiju i izv. prof. dr. sc. Martini Grdiši s Agronomskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za konzultacije prije početka izrade rada.

Zahvaljujem obitelji, kolegama i prijateljima koji su bili uz mene kroz cijeli put izrade ovog rada.

SAŽETAK

Elektrokemijska sinteza 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola

Cilj ovog rada bio je sintetizirati 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenol elektrokemijskom epoksidacijom uz bromidni medijator. Eugenol, tj. 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenol dobiven je parnom destilacijom iz suhих cvjetova klinčića. Pregrađivanje eugenola u izoeugenol, tj. 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenol izvedeno je reakcijom s KOH i etilen-glikolom. Izo Eugenol se koristio kao početni spoj za elektrokemijsku epoksidaciju uz bromidni medijator. Elektrokemijska reakcija izvedena je pri različitim uvjetima gdje se mijenjalo otapalo, masa, vrsta elektrodnog materijala, naboj i gustoća struje. Napravljeni su UV-Vis i ^1H NMR spektri produkata elektrokemijskih reakcija. Pri 4 od 13 uvjeta vidljivi su mogući signali željenog produkta na ^1H NMR spektrima, ali jedan uvjet ističe se kao najbolji.

Ključne riječi: bromidni medijator, elektrokemijska sinteza, epoksid, eugenol, klinčić

ABSTRACT

Electrochemical synthesis of 2-methoxy-4-(3-methyloxiran-2-yl)phenol

The aim of this work was the synthesis of 2-methoxy-4-(3-methyloxiran-2-yl)phenol by electrochemical epoxidation with bromide mediator. Eugenol, ie. 2-methoxy-4-(prop-2-en-1-yl)phenol was obtained from dried clove flowers by steam distillation. Rearrangement of eugenol into isoeugenol, ie. 2-methoxy-4-(prop-1-en-1-yl)phenol was performed by reaction with KOH and ethylene glycol. Isoeugenol was used as starting material for electrochemical epoxidation with bromide mediator. Electrochemical reaction was performed under different conditions in which solvent, masss, type of electrode material, charge and current density were varied. UV-Vis and ^1H NMR spectra were obtained for products of electrochemical reactions. ^1H NMR spectra indicate that in 4 out of 13 conditions there are possible signals for desired product, but one condition gives the best results.

Keywords: bromide mediator, electrochemical synthesis, epoxide, eugenol, clove

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. ORGANSKI SUPSTRAT	2
2.2. ORGANSKA ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA.....	4
2.2.1 ORGANSKE ELEKTROKEMIJSKE REAKCIJE	4
2.2.2. ELEKTROKEMIJSKE ĆELIJE I REAKTORI.....	6
2.2.3. ELEKTROKEMIJSKA EPOKSIDACIJA UZ BROMIDNI MEDIJATOR	12
2.3. TRENUTNA DOSTIGNUĆA U ORGANSKOJ ELEKTROKEMIJSKOJ SINTEZI	15
2.3.1. PRIMJER 1: DIXIAMICIN B.....	16
2.3.2. PRIMJER 2: DERIVATI BENZOKSAZOLA	17
2.3.3. PRIMJER 3: INTERMEDIJER U PROIZVODNJI NS5A INHIBITORA.....	18
2.3.4. PRIMJER 4: ALILNA C-H OKSIDACIJA.....	19
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	21
3.1. OPĆE NAPOMENE	21
3.2. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(PROP-2-EN-1-IL)FENOLA IZ KLINČIĆA (<i>Syzygium aromaticum</i>).....	22
3.3. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(PROP-1-EN-1-IL)FENOLA	23
3.4. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(3-METILOKSIRAN-2-IL)FENOLA ELEKTROKEMIJSKOM EPOKSIDACIJOM UZ BROMIDNI MEDIJATOR.....	24
4. REZULTATI I RASPRAVA	28
4.1. UV-VIS SPEKTROFOTOMETRIJA	28
4.2. NMR SPEKTROSKOPIJA.....	32
4.2.1. ¹ H NMR SPEKTAR 2-METOKSI-4-(PROP-1-EN-1-IL)FENOLA.....	32
4.2.2. ¹ H NMR SPEKTRI PRODUKATA ELEKTROKEMIJSKE EPOKSIDACIJE UZ BROMIDNI MEDIJATOR	36
4.3. MASE I IZGLEDI PRODUKATA	45
5. ZAKLJUČAK	47
6. LITERATURA	49
7. ŽIVOTOPIS.....	52

1. UVOD

Zanimanje znanstvene zajednice za očuvanje okoliša i prevenciju onečišćenja jednim dijelom diktira razvoj organskih kemijskih sinteza koje će biti primjenjivane u industriji (agrokemikalije, lijekovi, polimeri, itd.). Drugim dijelom, razvoj sinteza diktiran je iskorištenjem, brzinom i mogućnošću za daljnju optimizaciju. Sagledavajući neke od trenutno korištenih reakcija organske kemijske sinteze jasno je da mogućnost optimizacije prema ekološkim zahtjevima i dalje postoji. Stalnim napretkom u razumijevanju reakcija koje indirektno preko mase stvorenog otpada i potrošnje energije utječu na život šire javnosti i okoliša stvaraju se zahtjevi za poboljšanjem procesa. Organska elektrokemijska sinteza u tom slučaju dolazi kao jedno od rješenja koje se može primijeniti za smanjenje onečišćenja i poboljšanja drugih značajki kao što je brzina i iskorištenje reakcije.

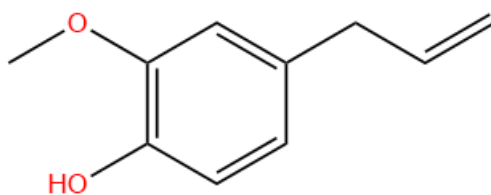
Reakcija sinteze oksirana, tj. epoksida elektrokemijskim putem istražena je u ovom radu na primjeru aktiviranog alkena sa strukturnim motivom koji je vidljiv u mnogim lijekovima kao što su moeksipril i tetrabenazin čija struktura je prikazana u sljedećem poglavlju. Svrha je bila istražiti može li se uspješno provesti elektrokemijska epoksidacija molekule alkena koja sadrži fenol i postaviti smjernice za daljnje istraživanje mogućnosti provedbe te reakcije. Takvo istraživanje prvo je istraživanje karakteristično po tome što se proučava elektrokemijska epoksidacija uz bromidni medijator na fenolnom spoju kao supstratu. Svrha istraživanja bila je isto tako utvrditi je li reakcija moguća zbog prisutnosti kiselog H-atoma na fenolnom kisiku.

Potvrđivanjem nastanka epoksida ovoj reakciji otvara se novo područje primjene u preparativne svrhe. Važno je napomenuti kako bi elektrokemijska epoksidacija u usporedbi s klasičnom trebala skratiti sintezu za par koraka. Dodatan doprinos pojednostavljenju sinteze je činjenica da je početni spoj izoliran iz prirodnog materijala čime su izbjegnute reakcije formiranja ugljičnog lanca pa je ostvaren ekonomičniji pristup sintezi molekule od interesa.

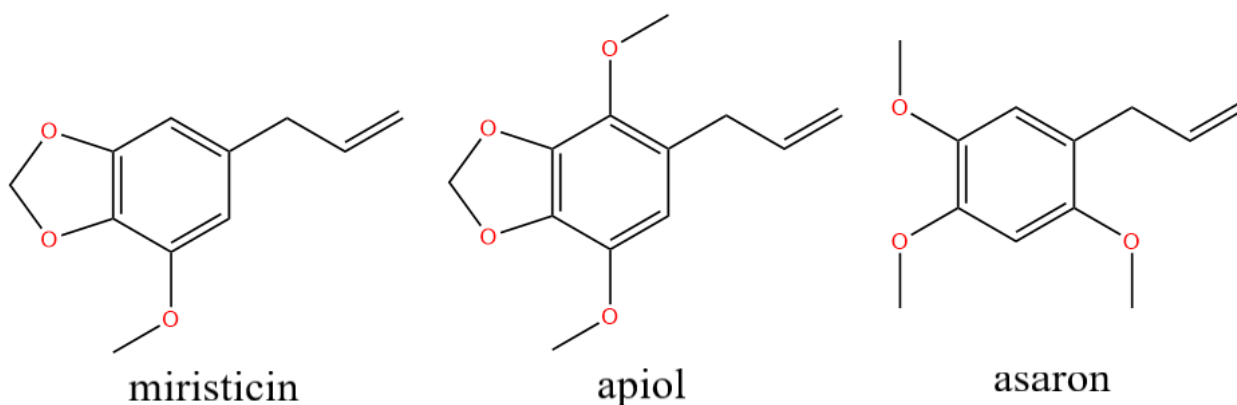
2. OPĆI DIO

2.1. ORGANSKI SUPSTRAT

Organski supstrat od interesa za ovaj rad je supstituirani fenol s ugljičnim lancem koji sadrži dvostruku vezu podložnu reakcijama. Konkretno odabran je eugenol (slika 1.1), 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenol, koji se nalazi u dijelovima klinčića, *Syzygium aromaticum*, kao sekundarni metabolit [1]

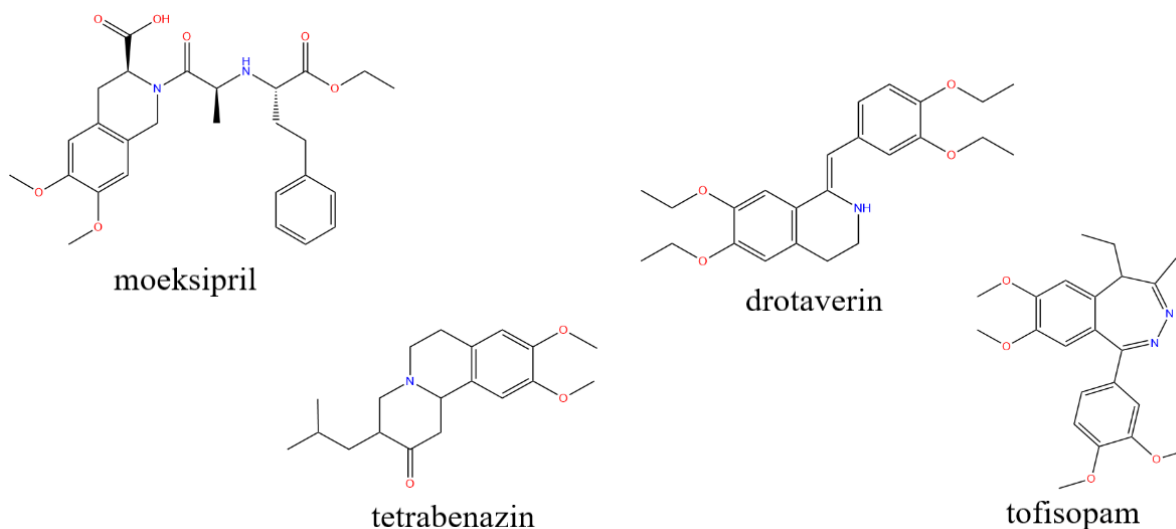


Slika 1.1: Prikaz strukture eugenola, tj. 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenola



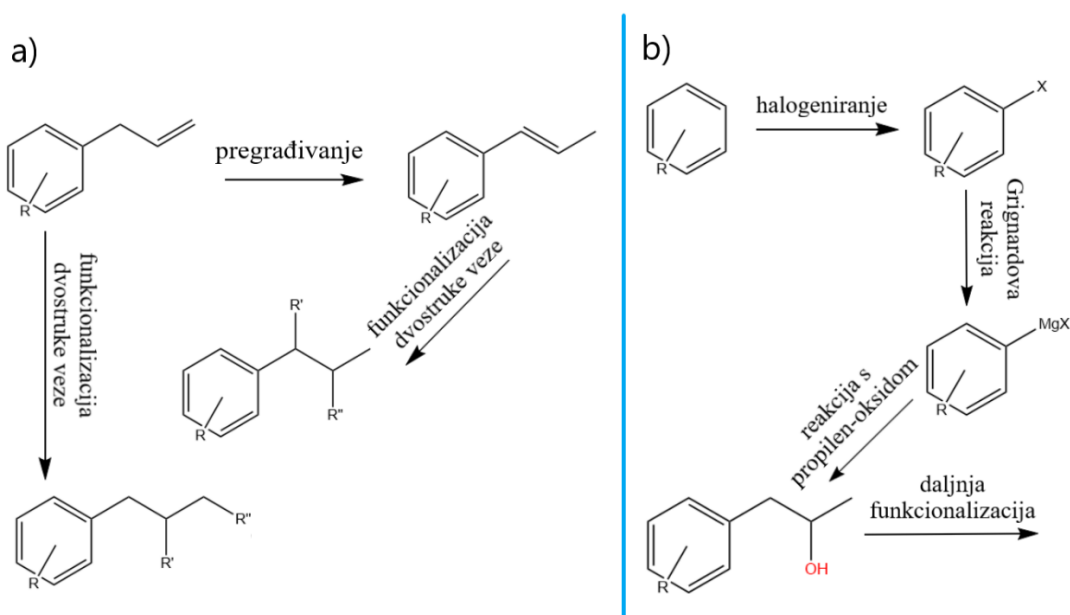
Slika 1.2: Prikaz struktura aromatičnih spojeva iz biljaka. S lijeva na desno: miristicin, apiol i asaron

Ostali organski supstrati slični eugenolu kao što su: miristicin, apiol i asaron (slika 1.2) mogu se pronaći u sastavu drugih aromatičnih biljaka. [2] Eugenol, odabrani supstrat, sadrži koristan raspored supstituenata na benzenskom prstenu molekule što djeluje kao farmakofor u mnogim lijekovima (slika 1.3).



Slika 1.3: Prikaz struktura lijekova. S lijeva na desno: moxipril, tetrabenazin, drotaverin i tofisopam

Spojeve različitog rasporeda supstituenata na benzenskom prstenu molekule moguće je izolirati jednostavnim separacijama iz biljnog materijala čime se može smanjiti broj koraka u ukupnoj reakciji. Osim povoljnog rasporeda supstituenata na benzenskom prstenu, organske molekule aromatičnih biljaka pružaju ugljični lanac koji sadrži dvostruku vezu povoljnu za daljnje modifikacije tog lanca pri čemu se izbjegava potreba za dodavanjem takvog lanca putem reakcije (slika 1.4).



Slika 1.4: a) Shema funkcionalizacije koristeći spoj, supstituirani alilbenzen, iz aromatičnih biljaka kao početni supstrat b) Shema funkcionalizacije koristeći supstituirani benzen kao početni supstrat

2.2. ORGANSKA ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA

2.2.1 ORGANSKE ELEKTROKEMIJSKE REAKCIJE

Zahtjevi za zelenijom sintetskom metodologijom i većim iskorištenjem procesa postavili su organsku elektrokemijsku sintezu akademiji i industriji kao oruđe kojim se mogu unaprijediti zastarjele sintetske metode. Najznačajnije razlike između klasične sinteze i organske elektrokemijske sinteze su: precizna kontrola redukcijsko-oksidacijskog potencijala, korištenje elektrona kao reagensa i uparivanje sinteza dva različita spoja u istom sustavu. [3] Ekonomija atoma (%AE) (jednadžba 1), jedna od ekoloških i ekonomskih značajki procesa, pokazuje poželjnije vrijednosti pri konvertiranju reakcija iz klasičnih u elektrokemijske.

$$\%AE = \frac{M_{\text{željeni produkt}}}{M_{\text{reaktanti}}} \times 100\% \quad (1)$$

Gdje je: $M_{\text{željeni produkt}}$ – množinska masa željenog produkta

$M_{\text{reaktanti}}$ – množinska masa reaktanata

Razlog tome leži u korištenju kemikalija kao redukcijsko-oksidacijskog reagensa jer njihova molarna masa ulazi u izračun značajke ekonomije atoma dok elektron kojeg se koristi u elektrokemijskim reakcijama ne ulazi. Elektrokemijski procesi, zbog prednosti u značajki ekonomije atoma, biti će prosuđeni po strujnoj učinkovitosti (jednadžba 2).

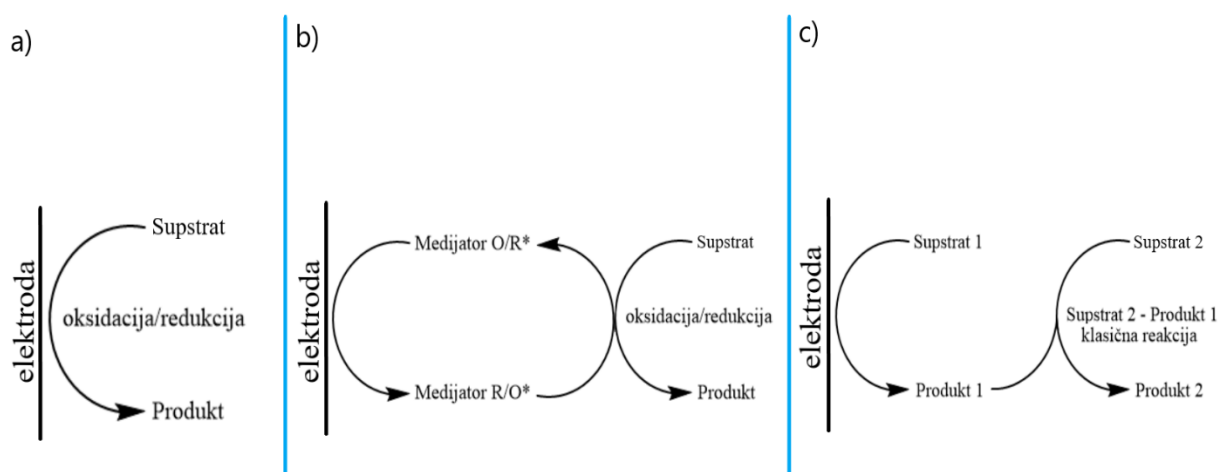
$$S_i = \frac{Q_{\text{utrošen na željeni produkt}}}{Q_{\text{utrošen na cijelu ćeliju}}} \times 100\% \quad (2)$$

Gdje je: $Q_{\text{utrošen na željeni produkt}}$ – naboj utrošen na formiranje željenog produkta

$Q_{\text{utrošen na cijelu ćeliju}}$ – naboj utrošen na sve reakcije u ćeliji

Kako u klasičnoj sintezi tako i elektrokemijskoj, važno je odabrati tip reaktora koji će se koristiti i odrediti mehanizam reakcije zbog razvoja procesa od uvjeta kad se koriste mililitri, preko litara do kubičnih metara.

Prije svega, na mililitarskoj razini valja istražiti mehanizam reakcije. Mehanizmi elektrokemijskih reakcija mogu se generalno podijeliti u direktne i indirektne, dok se indirektne dalje dijeli u one s medijatorom ili one sa stvaranjem reagensa. Reakcije s medijatorom podrazumijevaju recikliranje medijatora u aktivni oblik, reducirani ili oksidirani, na elektrodi dok je reakcija od interesa pogonjena aktivnim oblikom medijatora. Medijator najčešće djeluje kao oksidacijski ili redukcijski reagens, ali može se koristiti za interkonverziju funkcijske skupine nakon čega se u neaktivnom obliku vraća na elektrodu i reciklira u aktivni oblik. Reakcije u kojima se stvara reagens slične su onima s medijatorom, osim što nema recikliranja aktivnog oblika, nego se stvara reagens koji se troši u daljnjoj klasičnoj reakciji (slika 1.5). [4] Tipovi organskih elektrokemijskih reakcija nadalje mogu se podijeliti na: cijepanja i micanje zaštite, reduktivna kopuliranja, oksidativna kopuliranja, oksidativne supstitucije, reakcije adicije i fluorinacije. [5]



Slika 1.5: a) Shema direktne elektrokemijske reakcije

b) Shema indirektne elektrokemijske reakcije s medijatorom

c) Shema indirektne elektrokemijske reakcije sa stvaranjem reagensa

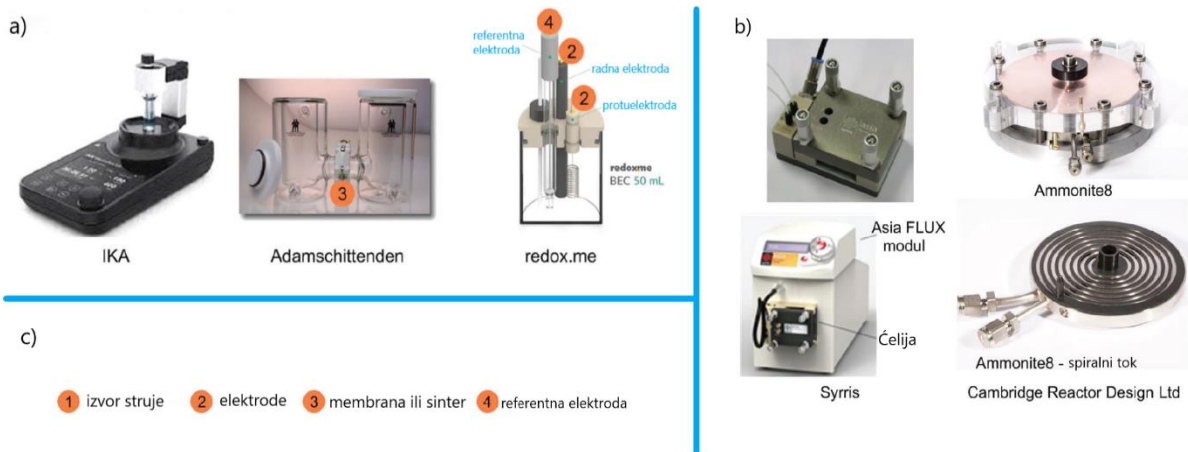
*oksidirani ili reducirani oblik medijatora

2.2.2. ELEKTROKEMIJSKE ČELIJE I REAKTORI

Elektrokemijske ćelije korištene u organskoj elektrokemijskoj sintezi mogu biti šaržnog tipa sa ili bez separatora. Ostale elektrokemijske ćelije protočnog su tipa isto tako sa ili bez separatora. (slika 1.6.). Korištenjem separatora odvajaju se prostori katode i anode što sprječava produkte jedne i druge strane da se pomiješaju i međusobno reagiraju te sprječava da se produkt nastao na jednoj elektrodi transportira na suprotnu elektrodu i tamo reagira.[6]

Na razini većoj za par redova veličine volumena koriste se pak elektrokemijski reaktori sa složenijim umreženjem elektroda, toplinskih i regulacijskih sustava od jednostavnih ćelija za preparativnu razinu sinteze. Tipovi elektrokemijskih reaktora najčešće korišteni pri organskoj elektrokemijskoj sintezi u većem mjerilu su: protočni reaktori s paralelnim elektrodama, swiss-roll reaktori i reaktori s kapilarnim razmakom između elektroda. Protočni reaktor s paralelnim elektrodama najpoznatiji je u proizvodnji adiponitrila, prekursora za sintezu najlona. [7]

Osim toga, protočni reaktor s paralelnim elektrodama ima dobre karakteristike prijenosa tvari i topline za početak razvoja organskih elektrokemijskih reakcija na većoj razini. [8] Pri razvoju organskih elektrokemijskih procesa nailazi se na potrebu za pilot postrojenjima isto kao u klasičnoj sintezi, pa se često pribjegava korištenju protočnih reaktora s paralelnim elektrodama zbog lakšeg uvećanja. Takav slučaj možemo vidjeti u studiji elektrokemijske sinteze prekursora cefitubena, cefalosporinskog antibiotika treće generacije. [9]

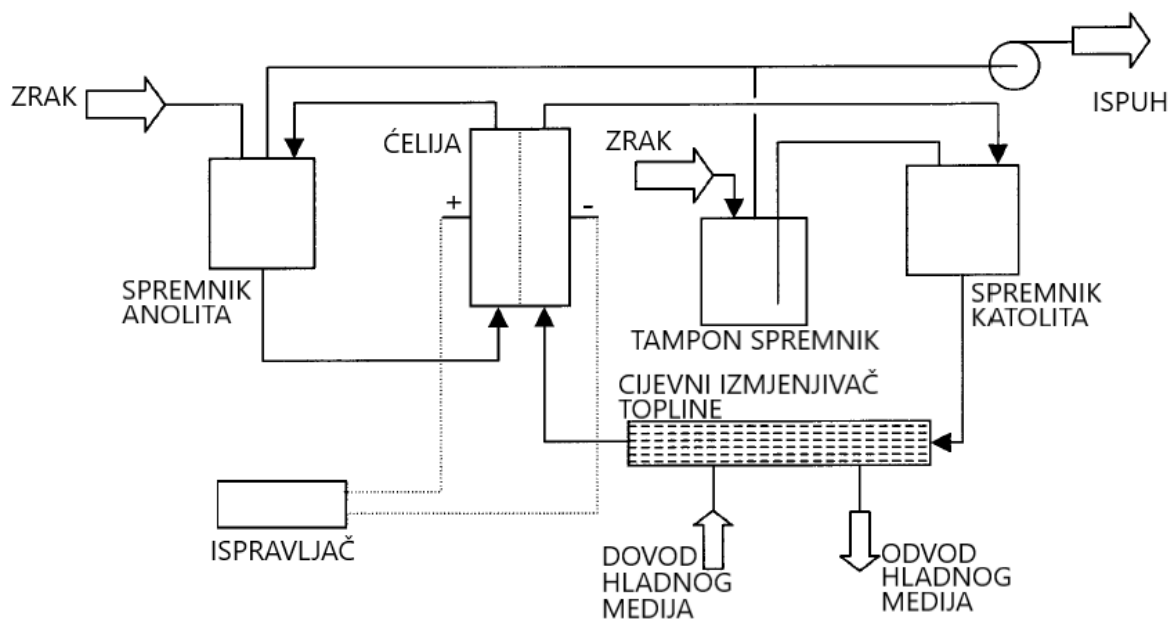


Slika 1.6: Prikaz komercijalno dostupnih ćelija, poduzeće navedeno ispod fotografije svake ćelije [8]

a) šaržne ćelije

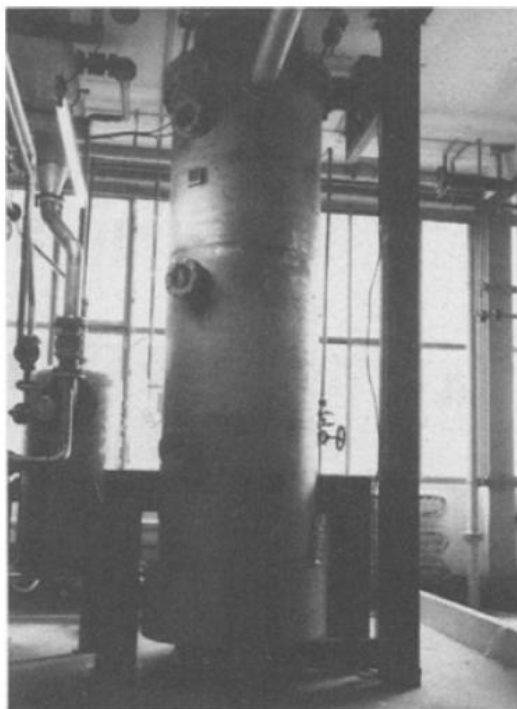
b) protočne ćelije

c) legenda za fotografije pod a)

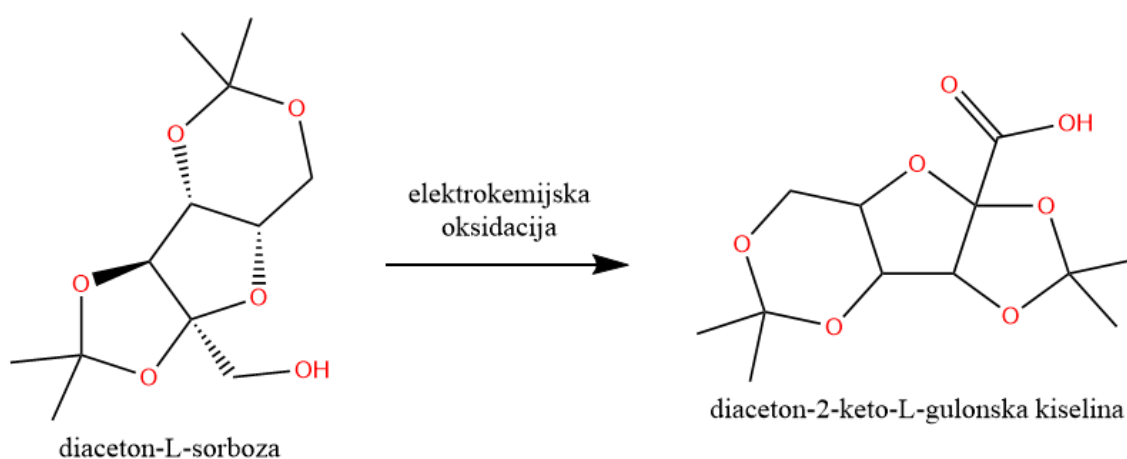


Slika 1.7: Shema pilot postrojenja za elektrokemijsku pripremu prekursora ceftibutena [9]

Swiss-roll reaktori najpopularniji bili su pri komercijalnoj sintezi i pilot studijama razvoja sinteze vitamina C. Takvi reaktori (slika 1.8) obavljali su korak konverzije diaceton-L-sorboze u diaceton-2-keto-L-gulonsku kiselinu (slika 1.9). [10] Pliva d.d. je kao i mnoga druga poduzeća imala swiss-roll tip reaktora upogonjen od 1953. do 1990-ih godina za istu funkciju u procesu proizvodnje vitamina C. [11]

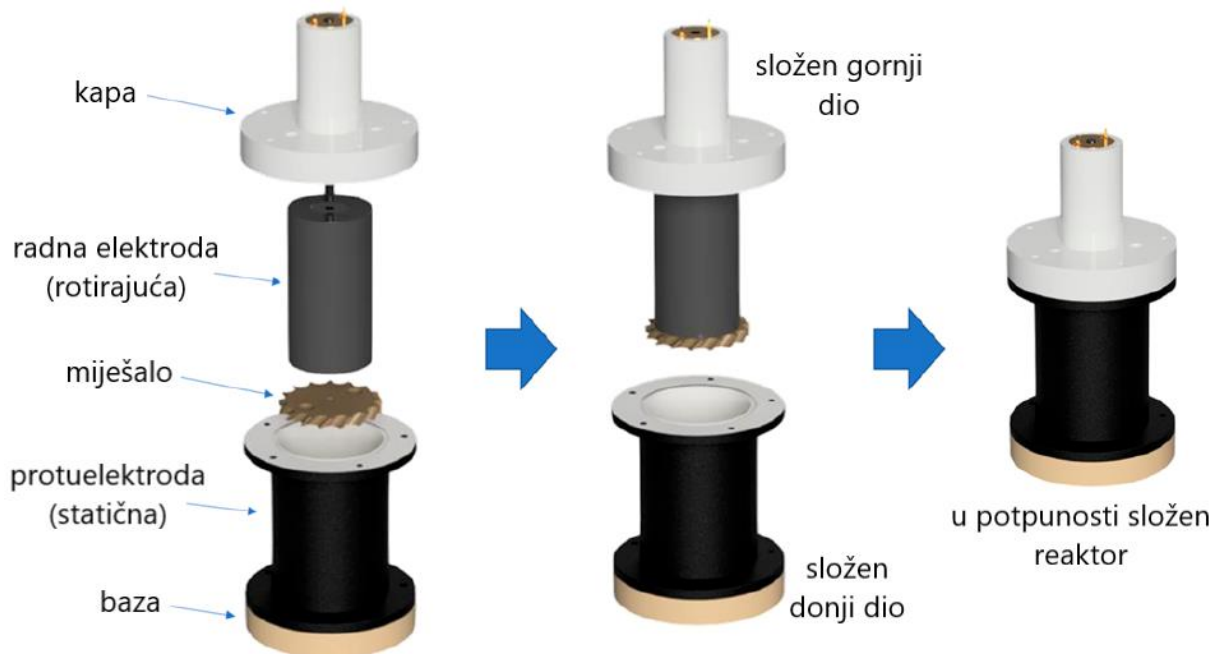


Slika 1.8: Fotografija jednog od swiss-roll elektrokemijskih reaktora u postrojenju poduzeća Roche; kapacitet postrojenja je proizvodnja 2 t/dan diaceton-2-keto-L-gulonske kiseline [10]



Slika 1.9: Shema reakcije elektrokemijske oksidacije diaceton-L-sorboze u diaceton-2-keto-L-gulonsku kiselinu

Noviji zahtjevi za povećanjem značajki prijenosa tvari nagnali su znanstvenike na razvijanje novog tipa reaktora. Reaktori s kapilarnim razmakom između elektroda, osim manjeg pada napona u reakcijskoj smjesi zbog malog razmaka elektroda, povećavaju značajke prijenosa tvari u mediju. Primjer takvog reaktora u novoj studiji prikazan je na slici 1.10.



Slika 1.10: Shema dijelova reaktora s kapilarnim razmakom između elektroda [12]

Pošto su šaržni elektrokemijski reaktori zahtjevni za sinteze u većem mjerilu pribjegava se korištenju protočnih reaktora s paralelnim elektrodama, što je prethodno navedeno (2.2.2. ELEKTROKEMIJSKE ĆELIJE I REAKTORI, str. 6). Naime, koliko god su protočni reaktori s paralelnim elektrodama privlačni za sinteze u većem mjerilu i dalje postoje određeni nedostaci koji se mogu ispraviti korištenjem reaktora s kapilarnim razmakom između elektroda. Najznačajniji nedostaci protočnih reaktora s paralelnim elektrodama su: korištenje krutina u reakcijskoj smjesi, razvijanje plina u reakcijskom prostoru i nezadovoljavajuć prijenos tvari pri malim protocima. Istraživanja su pokazala pozitivan linearni trend koeficijenta prijenosa tvari k_m u ovisnosti o povećavajućoj brzini vrtnje elektrode (slika 1.11). Jednadžba za koeficijent prijenosa tvari k_m prikazana je u jednadžbi (3) [12].

$$j_{lim} = k_m z F C_B \quad (3)$$

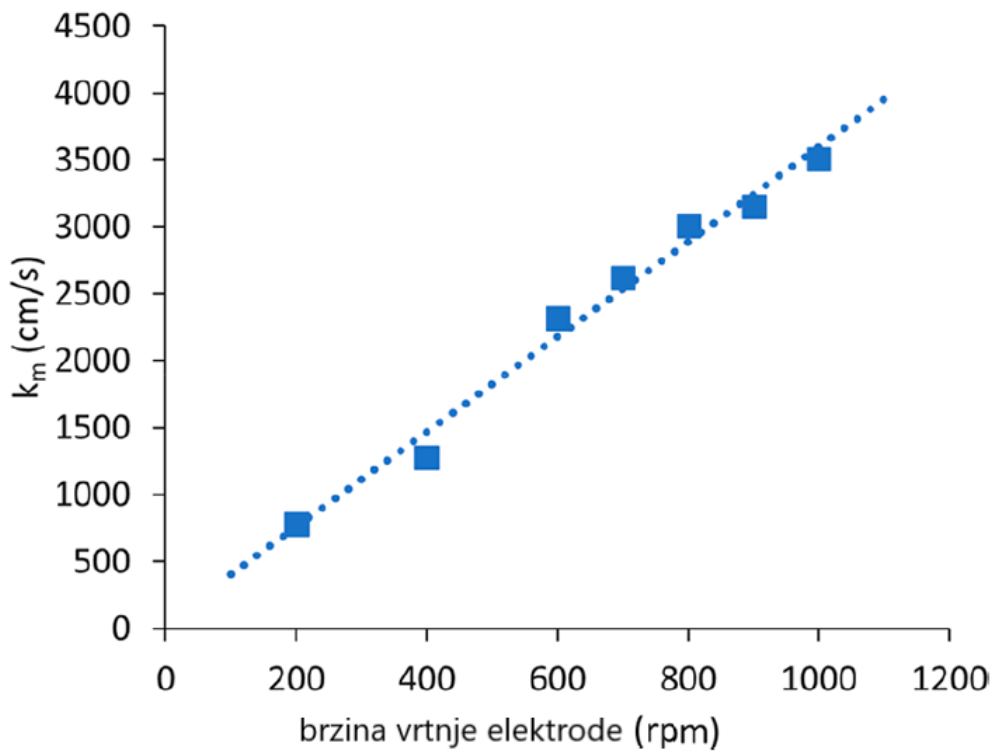
Gdje je: j_{lim} – granična gustoća struje

k_m – koeficijent prijenosa tvari

z – broj prenesenih elektrona

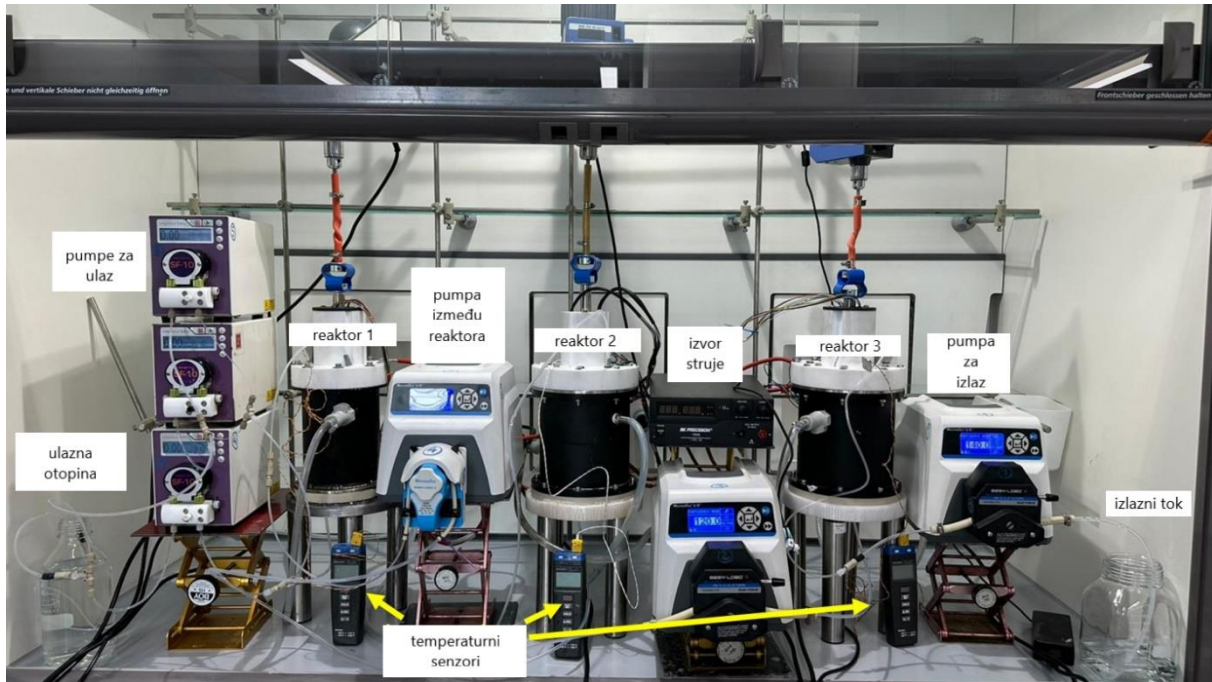
F – Faradayjeva konstanta

C_B – koncentracija supstrata u masi elektrolita



Slika 1.11: Grafički prikaz ovisnosti koeficijenta prijenosa mase k_m i brzine vrtnje elektrode [12]

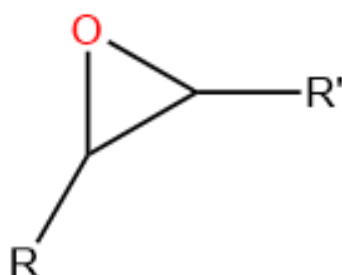
Uz navedene prednosti, reaktor s kapilarnim razmakom između elektroda može se koristiti u istim režimima rada kao protočni reaktor s paralelnim pločama, tj. recirkulirajućem i protočnom makar u slučaju reaktora s kapilarnim razmakom između elektroda protočni režim će se voditi po modelu protočno-kotlastog reaktora, a ne cijevnog. U slučaju da se zahtjeva protočni režim rada, ali vrijeme zadržavanja ne može se povećati u jedinici jednog reaktora, reaktori s kapilarnim razmakom između elektroda povezuju se u kaskadu i tako se osigurava povoljnije vrijeme zadržavanja supstrata (slika 1.12.).



Slika 1.12: Fotografija kaskade reaktora s kapilarnim razmakom između elektroda [12]

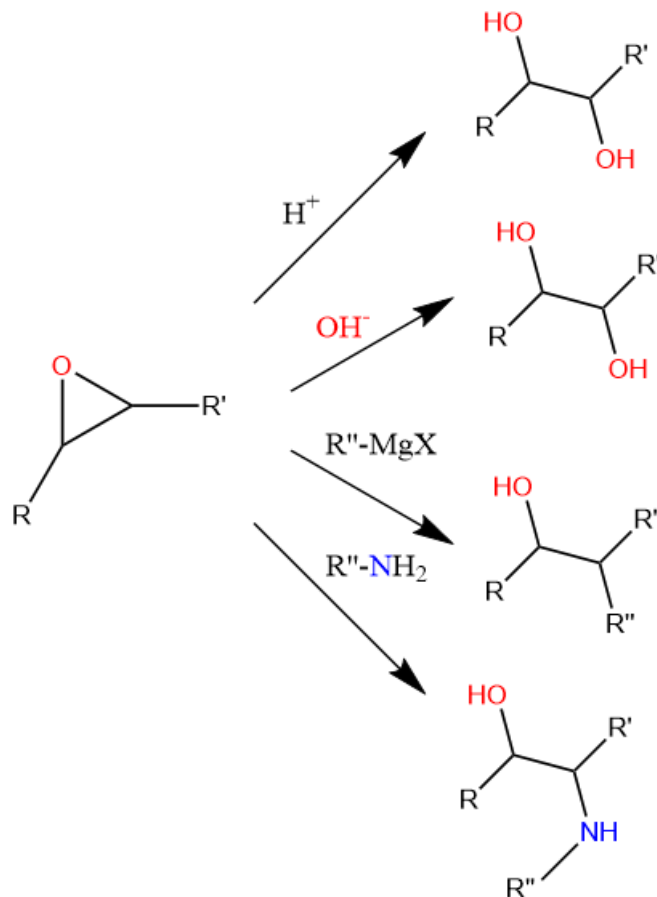
2.2.3. ELEKTROKEMIJSKA EPOKSIDACIJA UZ BROMIDNI MEDIJATOR

Epoksidi ili oksirani su spojevi koji se sastoje od atoma kisika vezanog na ugljike s dvije jednostruke veze. Epoksidi su najjednostavniji ciklički eteri u obliku ciklopropana, tj. tročlanog prstena u kojem je jedan atom kisik (slika 1.13). Klasičnom sintezom epoksidi se dobivaju oksidacijom iz alkena, na preparativnoj razini najčešće *meta*-klorperoksibenzojevom kiselinom. [13]



Slika 1.13: Prikaz funkcionalne skupine epoksida

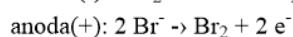
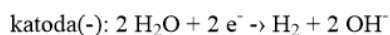
Epoksidi se dalje mogu koristiti za dobivanje diola, α -supstituiranih alkohola i vicinalnih haloalkohola. Sve takve reakcije produkt su otvaranja epoksidnog prstena i stvaranja jednostruke veze s nukleofilom (slika 1.14). Najpoznatiji proizvod koji je napravljen od epoksidnog prekursora, a široko se primjenjuje u svakodnevnom životu, je epoksidna smola koja djeluje kao jako ljepilo. [14] Reakcije na slici 1.14 mogu se koristiti za interkonverzije funkcionalnih skupina pri sintezi lijekova i njihovih prekursora.



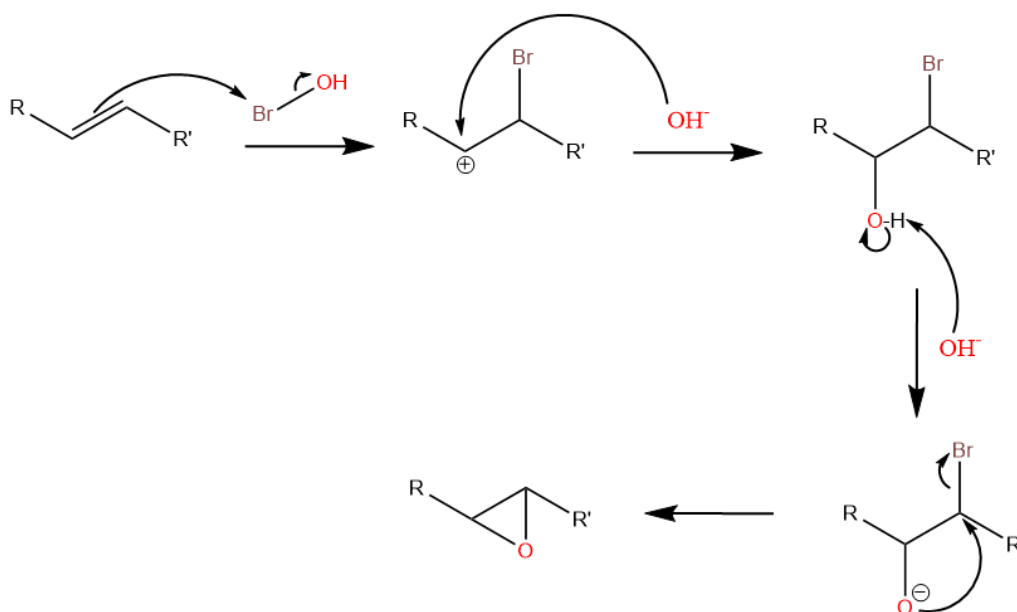
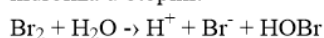
Slika 1.14: Shema produkata epoksida s reaktantima na strelicama; za svaku reakciju valja nadodati da se prije stvaranja produkta intermedijer mora hidrolizirati

Elektrokemijskom epoksidacijom uz bromidni medijator, epoksidi su potvrđeno dobiveni na supstituiranim alkenkim supstratima. [15][16][17][18][19] Izoprenoidi su generalno epoksidirani u srednjim vrijednostima iskorištenja [15][17], dok su epoksidi prirodnih terpena dobiveni u nižim vrijednostima iskorištenja [17]. Sve studije izvedene su u šaržnoj ćeliji bez separatora jer su prema mehanizmu potrebni produkti s obje elektrode da se odvije reakcija epoksidacije. Mehanizam epoksidacije odvija se preko halohidrina stvorenog reakcijom alkena i produkata elektroda. Ovaj je tip reakcije kompleksan jer se na svakoj elektrodi odvija drukčija reakcija nastanka reagensa prema slici 1.5. Na katodi voda se reducira i nastaje hidroksidni ion, dok se na anodi stvara brom iz bromidnog iona. Nakon reakcije u masi otopine brom se pretvara u bromidni ion.

Na katodi se odvija indirektna elektrokemijska reakcija sa stvaranjem reagensa, a na anodi indirektna elektrokemijska reakcija s medijatorom. Unutar mase otopine prvo se najvjerojatnije odvija hidroliza elementarnog broma na ključan reagens, hipobromastu kiselinu. Alken u sljedećem koraku napada kiselinu i pripaja bromid. Hidroksidni ion potom napada karbokation i nastaje halohidrinski spoj. Drugi hidroksidni ion deprotonira hidroksilnu skupinu halohidrina nakon čega se zatvara epoksidni prsten uz izlazak bromidnog iona. [20] Reakcije i mehanizam pojašnjeni su na slici 1.15.

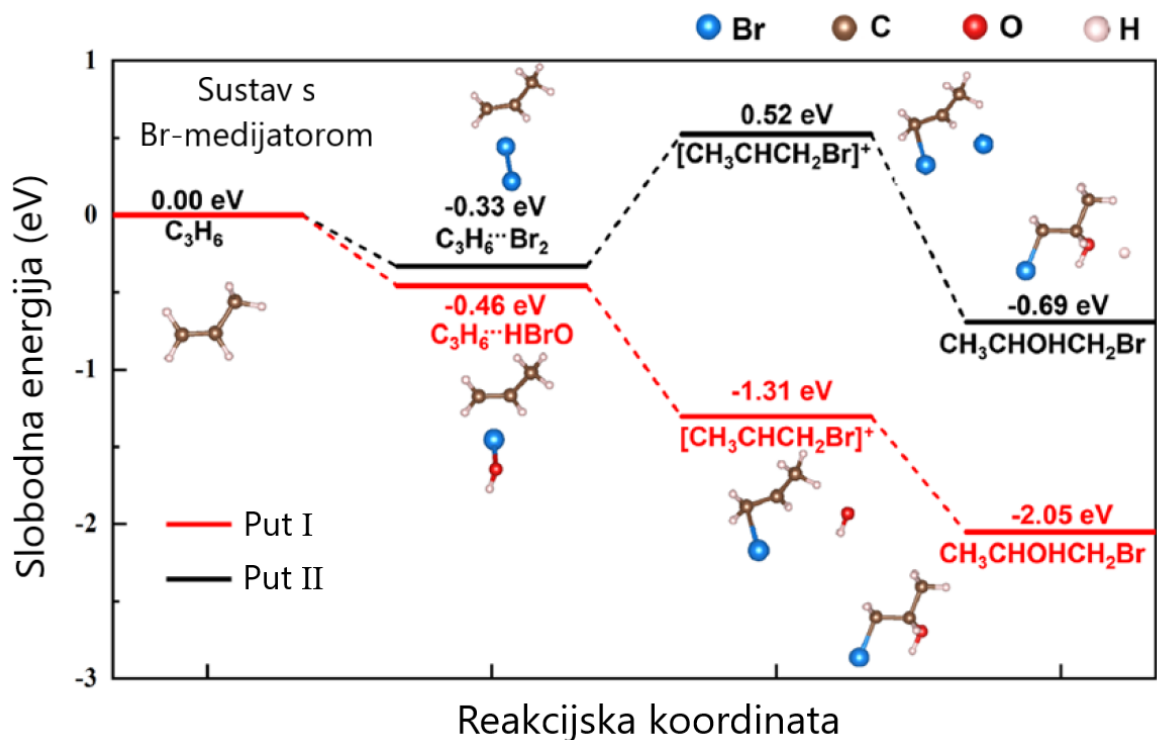


hidroliza u otopini:



Slika 1.15: Shema reakcija na elektrodi i u masi otopine pri elektrokemijskoj epoksidaciji

Mehanizam elektrokemijske reakcije dugo je bio rastegnut između dvije mogućnosti, no 2023. godine na primjeru elektrokemijske epoksidacije propilena u propilen oksid dublje je eksperimentalno istražen uključujući računalno-kemijske simulacije. [20] Shema prikazana na slici 1.15 sastoji se od energetski povoljnog mehanizma stvaranja epoksida iz alkena u mediju koji istovremeno sadrži sve navedene anorganske i organske komponente. Na slici 1.16 prikazan je dijagram slobodne energije za dvije mogućnosti mehanizma gdje se vidi da mehanizam s formiranjem hipobromaste kiseline teži nižim energijama od onog s formiranjem halonijevog iona.

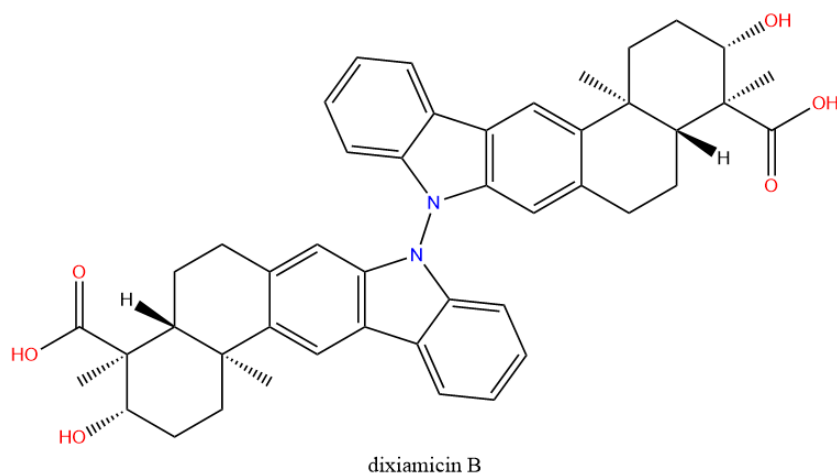


Slika 1.16: Dijagram slobodne energije dva moguća mehanizma elektrokemijske epoksidacije propilena [20]

2.3. TRENUTNA DOSTIGNUĆA U ORGANSKOJ ELEKTROKEMIJSKOJ SINTEZI

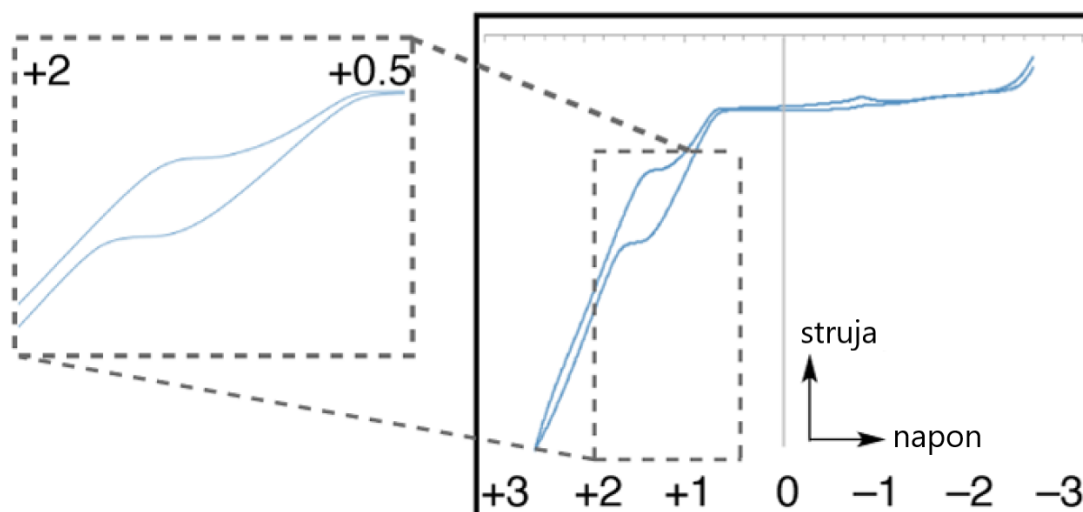
Znanstveno područje organske elektrokemijske sinteze zadnjih godina doživljava renesansu jer se nakon dugo vremena korištenja i razvijanja klasičnih sintetskih metoda došlo do zaključka da se neki spojevi mogu sintetizirati u značajnoj količini jedino elektrokemijskim putem. U ovom dijelu rada spominjati će se relativno nedavno razvijene elektrokemijske metode sinteze organskih spojeva koji imaju strukturne karakteristike lijekova, farmakofora ili biljnih produkata.

2.3.1. PRIMJER 1: DIXIAMICIN B



Slika 1.17: Prikaz strukture dixiamicina B

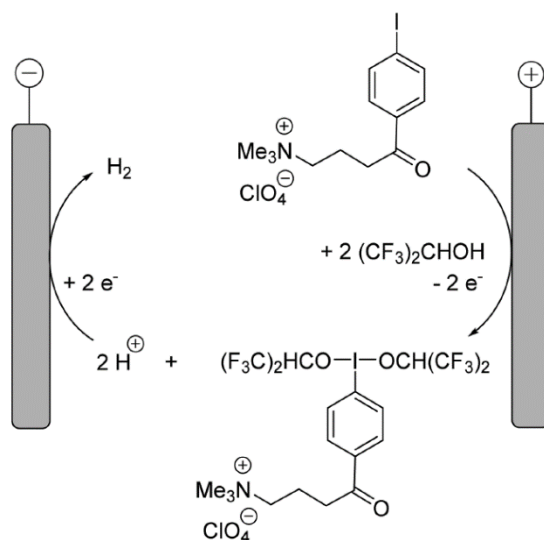
Potentniji od svojih monomernih oblika, N-N povezani dimeri xiamicina, prirodnih antibiotika, pronađeni su na 880 m dubine u sedimentu Južnog kineskog mora. Izolirani su iz uzorka aktinomiceta. [21] Pri pokušaju sinteze dimera xiamicina A, klasične sintetske metode nisu davale dobre rezultate. Istraživački tim tad se okrenuo organskoj elektrokemijskoj sintezi. Precizna kontrola oksido-redukcijskih potencijala omogućila je sintezu dimera, dixiamicina B (slika 1.17). Elektrokemijska reakcija morala se voditi u uskom području potencijala (slika 1.18) pa je odabran +1,15 V kao potencijal za sintezu. Zadnjim, elektrokemijskim, korakom upotpunjena je ukupna sinteza dixiamicina B. [22]



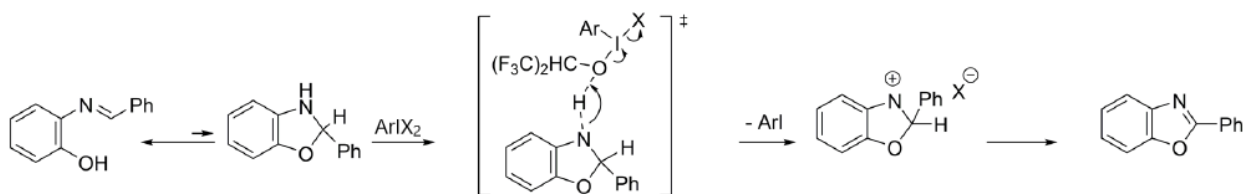
Slika 1.18: Grafički prikaz cikličkog voltamograma xiamicina A s uvećanim područjem aktivne dimerizacije [22]

2.3.2. PRIMJER 2: DERIVATI BENZOKSAZOLA

Današnje područje istraživanja lijekova jednim dijelom u fokusu ima derivate benzoksazola kao antimikrobne i antitumorske kandidate. Antimikrobiološko djelovanje može se usporediti s onim ofloksacina i flukonazola, a antitumorsko s 5-fluoruracilom. [23] Posjeduje li derivat osjetljive funkcionalne skupine, valja razmotriti elektrokemijsku sintezu kao mogući izlaz iz problema vezanih uz sintezu. Oksidans bitan u jednom načinu sinteze benzoksazola može se pripremiti elektrokemijski i kasnije reciklirati tako služeći kao medijator. Kombiniranjem elektrokemijski generiranog oksidansa i *orto*-iminofenola dobivaju se derivati benzoksazola pretežito s visokim iskorištenjem i malo nečistoća. Elektrokemijska sinteza oksidansa ne zahtjeva posebne uvjete i može se izvoditi pri sobnoj temperaturi. Oksidans djeluje na temelju promjenjivih oksidacijskih stanja joda [24]



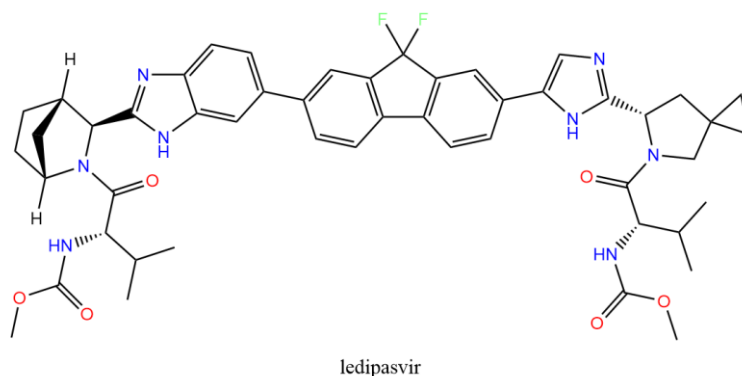
Slika 1.19: Shema reakcije elektrokemijske sinteze oksidansa [24]



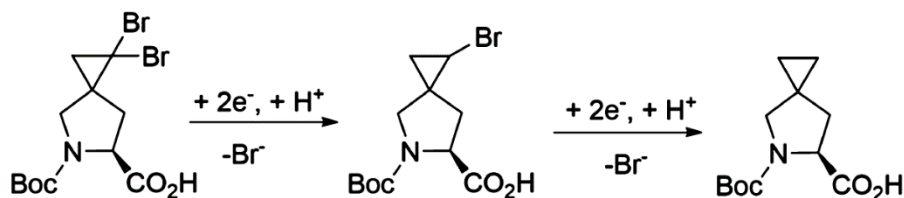
Slika 1.20: Shema mehanizma sinteze derivata benzoksazola iz *orto*-iminofenola uz djelovanje elektrokemijski pripremljenog oksidansa [24]

2.3.3. PRIMJER 3: INTERMEDIJER U PROIZVODNJI NS5A INHIBITORA

NS5A protein dio je hepatitis C virusa za kojeg se pretpostavlja da sudjeluje u regulaciji repliciranja virusnog genoma i sastavljanju viriona. [25] Ledipasvir (slika 1.21) danas se aktivno koristi u terapiji zaraze hepatitisom C. Intermedijer u proizvodnji ledipasvira je spirociklopropan-prolin derivat kojeg je teško sintetizirati iz njegovog *gem*-dihalogeniranog prekursora u visokom iskorištenju koristeći klasične sintetske postupke, Birchovu redukciju i hidrogenolizu. Pri istraživanju elektrokemijske dehalogenacije dobiveni su vrlo korisni rezultati. Koristeći katodu od olovom prevučene bronce (CuSn7Pb15) provedena je uspješna dehalogenacija u iskorištenju od 98 % pri čemu se ciklopropanski dio nije uništio što je mogao biti slučaj s drugim elektrodama. Mijenjanjem otapala znanstvenici su mogli selektivno eliminirati jedan ili oba Br-atoma. Katoda od olovom prevučene bronce zadržala je svojstva olovne elektrode bez korozije. Reakcija dehalogeniranja na derivatu ciklosporina A pokazala je vrlo visoko iskorištenje (98 %) i ukazala na toleranciju elektrokemijske dehalogenacije s katodom od olovom prevučene bronce prema raznim funkcionalnim skupinama. [26] Daljnja istraživanja bavila su se uvećanjem reakcije što je pokazalo ista vrlo visoka iskorištenja i enantiomerne suviške. [27]



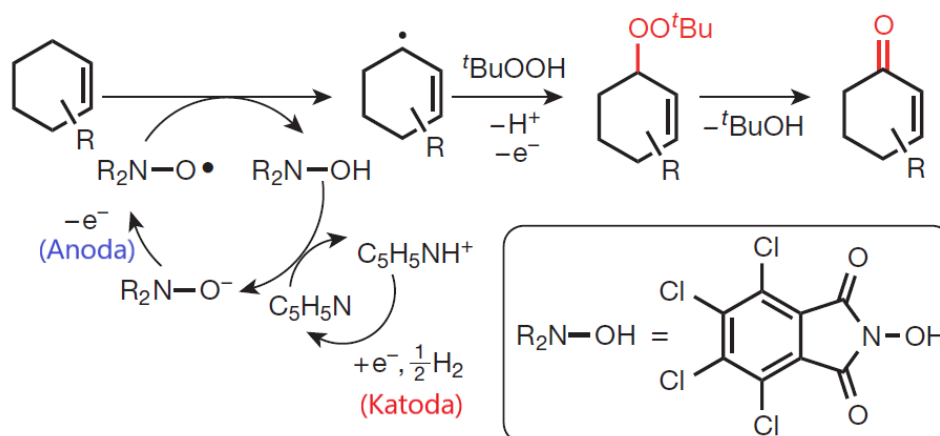
Slika 1.21: Prikaz strukture ledipasvira



Slika 1.22: Shema reakcije elektrokemijske dehalogenacije intermedijera u proizvodnji ledipasvira [27]

2.3.4. PRIMJER 4: ALILNA C-H OKSIDACIJA

Alilna oksidacija godinama je prepoznata metoda C-H funkcionalizacije i stvaranja intermedijera u sintezama prirodnih spojeva. [28] Mana klasičnog pristupa alilnoj oksidaciji korištenje je skupih i vrlo otrovnih reagensa, pretežito kroma i rodija te niski stupanj ekološke prihvatljivosti procesa. [29] Reakcija elektrokemijske alilne oksidacije otkrivena je sredinom prošlog stoljeća, no nije optimizirana od tada. Posljednji pokušaj optimizacije te reakcije urodio je iskorištenjima konkurentnima onim u klasičnoj sintezi uz manje troškove i masu otrovnog otpada. Reakcija je provedena na nizu supstrata: cikličkim alkenima, acikličkim alkenima, monoterpenima, diterpenima, triterpenima, seskviterpenima i steroidima. Uvećanje reakcije obavljeno je s masom supstrata od 100 g u šaržnoj ćeliji uz elektrode od retikuliranog staklastog ugljika (slika 1.24). Povećanje stupnja ekološke prihvatljivosti procesa značajno je s obzirom na to da je stupanj ekološke prihvatljivosti procesa klasične reakcije 30 % do 40 %, a elektrokemijske 56 %. [30]



Slika 1.23: Shema reakcije elektrokemijske alilne oksidacije s piridinom kao medijatorom na katodi i ftalimidnim derivatom na anodi; kemikalije: organski supstrat, Cl_4NHPI (0,2 ekv*), piridin (2 ekv*), tBuOOH (1,5 ekv*), LiClO_4 (0,6 ekv *) i aceton (0,16 M); naboj: 10 mA/mmol [30]. (*ekv. – količinski ekvivalent prema organskom supstratu)



Slika 1.24: Šaržna ćelija za sintezu u većem mjerilu [30]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

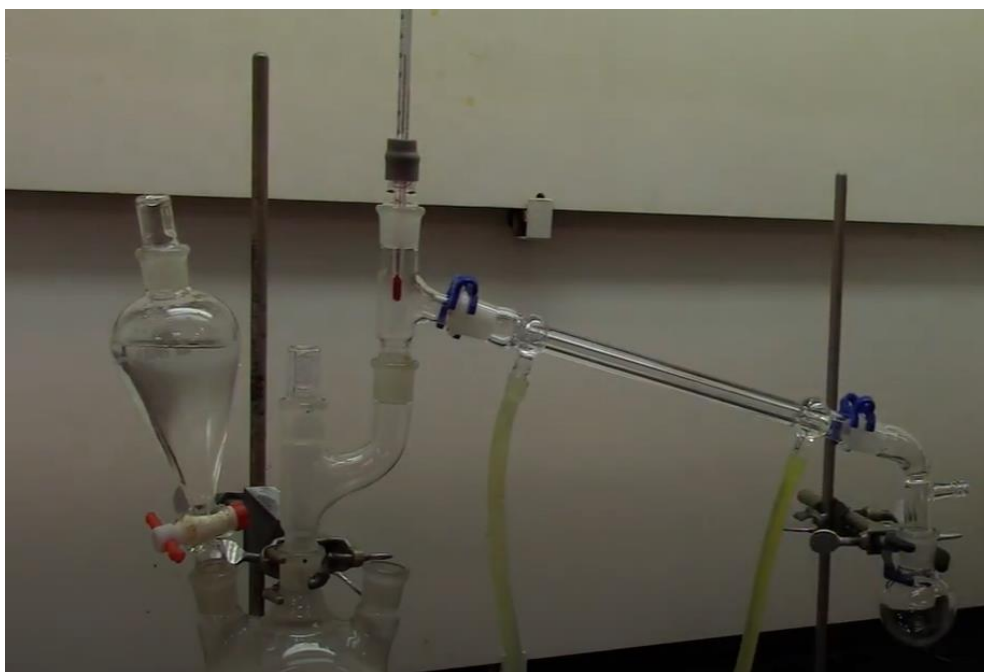
3.1. OPĆE NAPOMENE

Sva otapala, reagensi i biljni materijal korišteni u radu komercijalno su dostupni (*N,N*-dimetilformamid, C_3H_7NO , 99 %, ALDRICH; natrijev bromid, NaBr, 99 %, VWR; tetrabutilamonij tetrafluorborat, $[CH_3(CH_2)_3]_4NBF_4$, 99 %, ALDRICH; magnezijev sulfat heptahidrat, $MgSO_4 \times 7 H_2O$, $\geq 99,0$ %, Fluka Analytical; etil-acetat, $C_4H_8O_2$, min. 99,7 %, Lach-Ner; acetonitril, CH_3CN , 99,99 %, Fisher Chemical; aceton, CH_3COCH_3 , $\geq 99,8$ %, VWR; natrijev klorid, NaCl, 99,98 %, Lach-Ner; suhi cvjetovi klinčića (klinčić cijeli, KOTÁNYI). Ekstrakcija podrazumijeva otapanje produkta ili reakcijske smjese u organskom otapalu i razdvajanje organskog i vodenog sloja u lijevku za odjeljivanje. Nakon ekstrakcije organski sloj se sušio na bezvodnom magnezijevom sulfatu. Uparivanja suhih organskih ekstrakata napravljena su na rotacijskom vakuurom uparivaču. Za radne elektrode koristile su se one od staklastog ugljika i platine, a za protuelektrode od čelika i platine. Za snimanje 1H NMR spektara korišten je Bruker Avance jačine 600 MHz. Uzorci pripremljeni za snimanje otopljeni su u deuteriranom kloroformu, $CDCl_3$, a standard za snimanje 1H NMR spektara bio je TMS, tetrametilsilan. Na 1H NMR spektrima pomaci su označeni u ppm (*engl.* parts per million). Na nekim 1H NMR spektrima mogu biti vidljiva nedeuterirana otapala sa svojim specifičnim pomacima u $CDCl_3$; kloroform na 7,26 ppm, voda na 1,56 ppm, diklormetan na 5,30 ppm, dimetilformamid na 8,02, 2,96 i 2,88 ppm, etil-acetat na 2,05, 4,12 i 1,26 ppm i etilen-glikol na 3,76 ppm. UV-Vis spektri snimljeni su na spektrofotometru Avantes AvaLight-DHc u rasponu valne duljine od 200 nm do 1100 nm i izraženi su na grafičkom prikazu preko ovisnosti apsorbancije o valnoj duljini. Za snimanje UV-Vis spektara korištena je kvarcna kiveta i etanol (95%) kao otapalo.

Kratice korištene u ovom i sljedećim poglavljima: ACN – acetonitril, DCM – diklormetan, DMF – dimetilformamid, EG – etilen-glikol, EtOAc – etil-acetat, NMR – nuklearna magnetska rezonancija, s – singlet, d – dublet, t – triplet, q – kvartet, dd – dublet-dubleta i m – multiplet.

3.2. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(PROP-2-EN-1-IL)FENOLA IZ KLINČIĆA (*Syzygium aromaticum*)

10,00 g suhих cvjetova klinčića smljeveno je u tarioniku, stavljeno u trogrlu tikvicu s okruglim dnom, dodano 70 mL vode i 3 kamenčića za vrenje. U jedno grlo tikvice stavljen je lijevka sa 100 mL vode, u drugo nastavak za destilaciju, a treće je začepjeno i sastavljena je aparatura prema slici 2.1 te je provedeno zagrijavanje trogrle tikvice na 100 °C. Nakon što je smjesa zakuhala, kapajući se dodaje voda iz lijevka dok se ne isprazni nakon čega se začepi i smjesa se kuha 1,5 h. Destilat se ekstrahira s 3 x 10 mL DCM nakon čega se sloj s organskim otapalom suši iznad bezvodnog MgSO₄. Potom se uzorak upari pod sniženim tlakom. Cijeli postupak je ponovljen pet puta. Iz 50,00 g suhих cvjetova klinčića prema proceduri dobiveno je 5,5 mL 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenola, tj. eugenola.



Slika 2.1: Isječak iz edukativnog video snimka; prikaz aparature za parnu destilaciju eugenola iz suhих cvjetova klinčića [31]

3.3. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(PROP-1-EN-1-IL)FENOLA

Sastavi se aparatura za refluks s dvogrlom tikvicom okruglog dna. U tikvici otopi se 8,85 g KOH u 30 mL etilen-glikola. Nakon što se KOH otopio doda se 5,5 mL eugenola. Pokrene se grijanje i reakcija se refluksira 2 h na 160 °C. Nakon završetka reakcije, sadržaj tikvice neutralizira se do pH 5 s 2,4 M HCl. Neutralizirana reakcijska smjesa ekstrahira se s 3 x 50 mL DCM. Organski sloj suši se iznad bezvodnog MgSO₄ nakon čega se uzorak upari do suhog pod sniženim tlakom. Reakcija pregrađivanja je kvantitativna i dobiveno je 5,5 mL 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola, tj. izoeugenola. Pripremi se NMR cjevčica s CDCl₃ kao otapalom. Metoda je derivirana iz literature [32].



Slika 2.2: Fotografija uzorka 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola

3.4. DOBIVANJE 2-METOKSI-4-(3-METILOKSIRAN-2-IL)FENOLA ELEKTROKEMIJSKOM EPOKSIDACIJOM UZ BROMIDNI MEDIJATOR

U odmjernu tikvicu od 25 mL doda se odgovarajuća količina NaBr i pri nekim uvjetima Bu_4NBF_4 , pomoćnog elektrolita. Organsko otapalo (DMF, ACN ili aceton) odmjeri se menzutom i ulije se u odmjernu tikvicu te se potom odmjerna tikвица nadopuni do oznake vodom tako da omjer volumena otapala odgovara onima u tablici 1. Pomoću prašćića za vaganje odvaže se 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenol, tj. izoeugenol. U čaši od 50 mL ispire se izoeugenol iz prašćića za vaganje s otopinom pripremljenom u odmjernoј tikvici. Ispiranje se provodi dok se sa stijenke prašćića ne ukloni crvenkasto obojenje koje potječe od izoeugenola. Čaša od 50 mL stavlja se na magnetsku miješalicu i dodaje se magnetsko mješalo. Sadržaj čaše miješa se pri srednjoj brzini do homogenosti. Nakon što je postignuta homogenost reakcijske smjese ona se stavlja u čašu uz odgovarajuće elektrode prema tablici 1. Radna elektroda je anoda. Razmak elektroda je 5 mm. Ako napon ćelije nije prevelik za galvanostat, provodi se kronopotenciometrijski eksperiment pri konstantnoj struji kroz odgovarajuće vrijeme. U slučaju da je napon ćelije prevelik, koristi se ispravljač i ručno se podešava napon tako da jačina struje na ampermetru bude stalna. Vrijeme trajanja elektrolize ovisi o naboju potrebnom za reakciju organskog supstrata. Nakon završetka reakcije, isključi se struja i miješanje, izvade se elektrode iz čaše te se reakcijska smjesa pretoči u lijevak za odjeljivanje (u uvjetu 1. reakcijskoј smjesi dodano je 25 mL 20 % NaCl vodene otopine). Reakcijska smjesa ekstrahira se s 3 x 15 mL EtOAc. Organski sloj ispire se s 5 x 20 mL destilirane vode (u uvjetu 1. organski sloj pere se s 2 x 5 mL 20 % NaCl vodene otopine). Organski sloj suši se na uz dodatak bezvodnog MgSO_4 . Potom se navedena tekućina upari i skupi se isparni ostatak. Uzorak se važe u već odvaganoј boćici i pripremi se NMR cjevćica s CDCl_3 kao otapalom.

Tablica 1: Tablični prikaz uvjeta korištenih u dobivanju 2-metoksi-4-(3-metoksiran-2-il)fenola

a – uvjeti derivirani od [18], [19], [33]

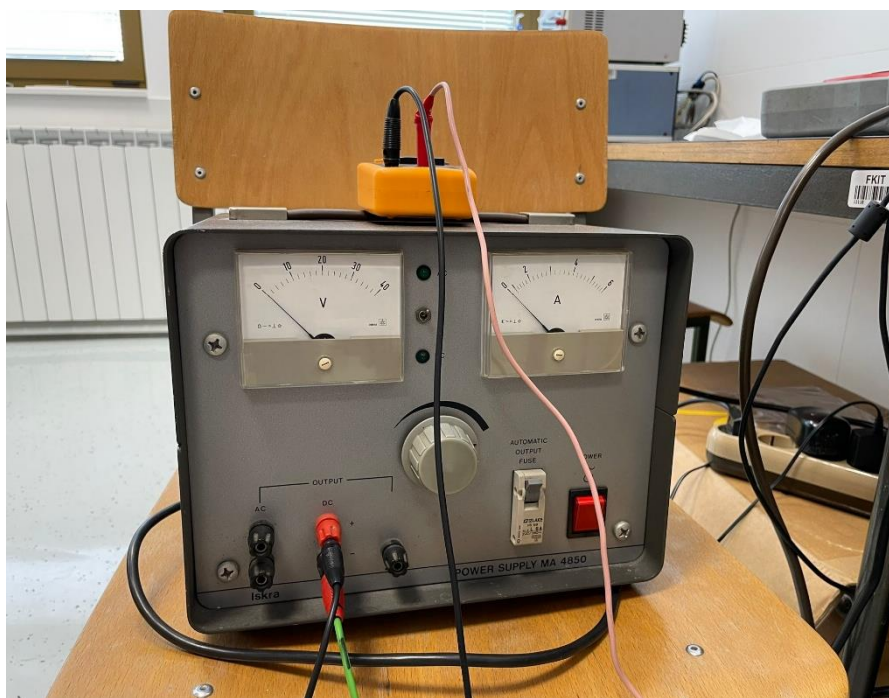
b – protuelektrode bile su dimenzija većih od radnih elektroda

c – ugljične elektrode načinjene su od staklastog ugljika

Oznaka uvjeta ^a	Q_c F mol ⁻¹	j_r mA cm ⁻²	$c(\text{NaBr})_r$ mol dm ⁻³	$c(\text{izoeugenol})_r$, mol dm ⁻³	$c(\text{Bu}_4\text{NBF}_4)_r$, mol dm ⁻³	Omjer otapala	Alradne elektrode) ^b , cm ²	Elektrode ^c
1.	2,47	50	0,435	0,159			2	Fe(-) C(+)
1.1.	2	66	0,03	0,024	0	DMF:H ₂ O = 2:1	2,25	Pt(-) Pt(+)
1.2.	5							
2.1.	2							
2.2.	5	0,02						
3.1.	2	30	0,03	0,02	0	DMF:H ₂ O = 2:1	2,25	Pt(-) Pt(+)
3.2.	5							
4.1.	2							
4.2.	5							
5.1.	5	0,02						
5.2.	5			0,02		ACN:H ₂ O = 4:1		
5.3.	2,49	7,5	0,113	0,075	0,15	ACN:H ₂ O = 3:2		
5.4.	3,5	4,76	0,004	0,0168	0,034	acetoni:H ₂ O = 1:2	3,4	Fe(-) C(+)



Slika 2.3: Fotografija ćelije; lijeva elektroda - čelik, desna elektroda - staklasti ugljik



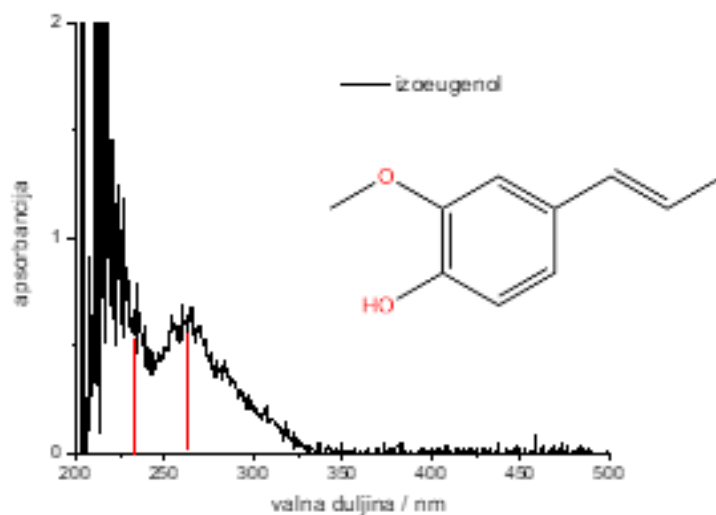
Slika 2.4: Fotografija ispravljača (dolje) i ampermetra (gore)



Slika 2.5: Fotografija spektrofotometra Avantes AvaLight-DHc

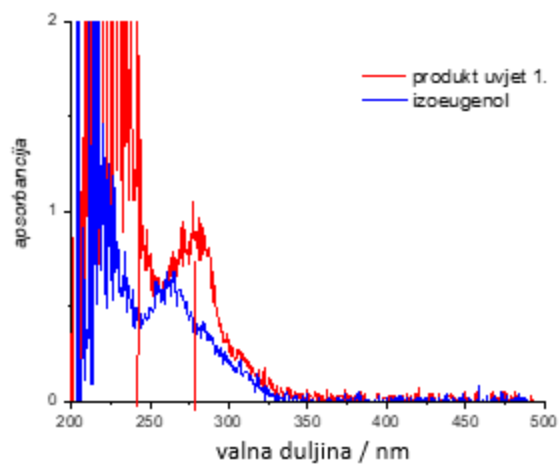
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. UV-VIS SPEKTROFOTOMETRIJA



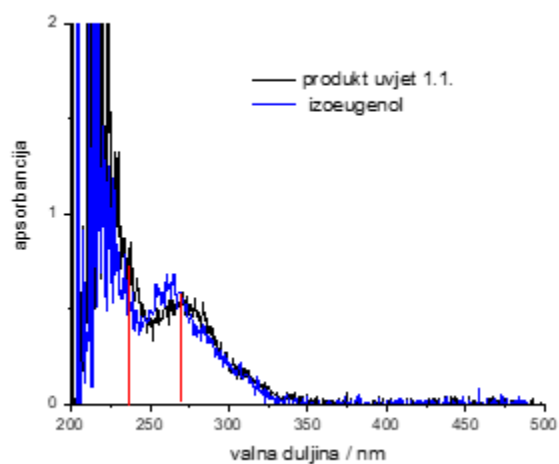
Slika 3.1: UV-Vis spektar 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola uz crvenim linijama označene maksimume apsorbancije

Pri valnim duljinama od oko 210 nm i 270 nm očekujemo maksimume apsorbancije za prijelaz $\pi \rightarrow \pi^*$ elektrona aromatskih ugljik-ugljik dvostrukih veza fenola, a oko 240 nm i 280 nm maksimume za isti prijelaz stirena. Maksimumi u tim područjima vidljivi su na slici 3.1. Konjugacija koja rezultira zbog prisutnosti vinilnog supstituenta na benzenskoj jezgri i hidroksilna skupina pomiču navedene maksimume, tj. ostvaruje se batokromni pomak maksimuma u odnosu na maksimume benzena.



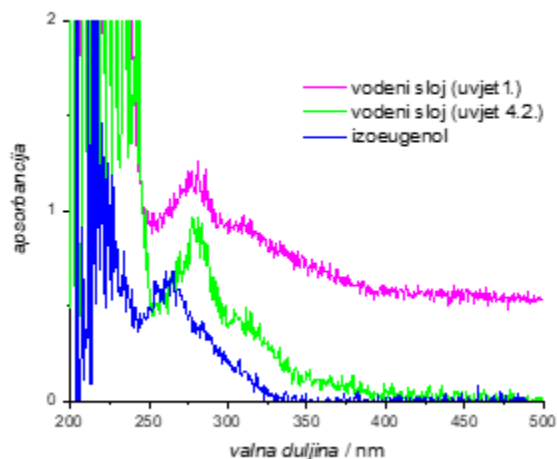
Slika 3.2: Usporedba UV-Vis spektara produkta uvjeta 1. i početnog spoja, izoeugenola uz crvenim linijama označene maksimume apsorbancije

Na slici 3.2 uspoređeni su UV-Vis spektri početnog spoja i produkta uvjeta 1. Vidljiv je batokromni pomak oba maksimuma. Batokromni pomaci, isto kao hiperkromni, mogu se ostvariti otapalom ili mijenjanjem supstituenata.



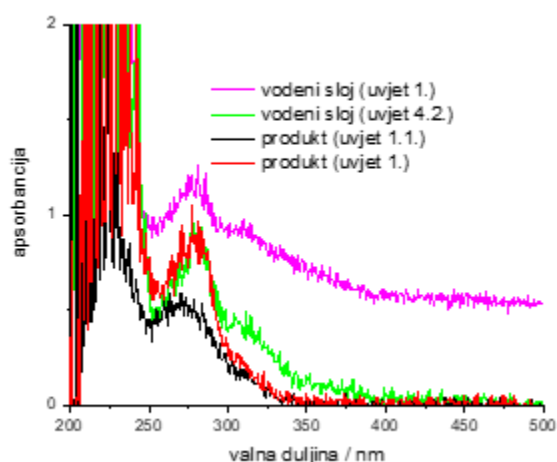
Slika 3.3: Usporedba UV-Vis spektara produkta uvjeta 1.1. i početnog spoja, izoeugenola uz crvenim linijama označene maksimume apsorbancije

Usporedbom UV-Vis spektra produkta uvjeta 1.1. i 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola vidljiv je mali batokromni pomak maksimuma oko valne duljine 275 nm. Maksimum ispod valne duljine 250 nm pokazuje isti takav batokromni pomak.



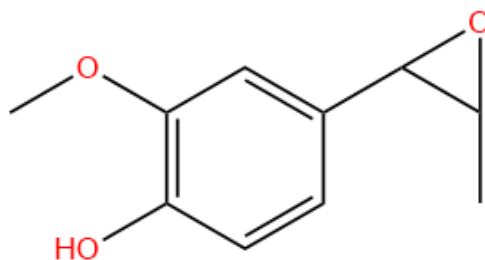
Slika 3.4: Usporedba UV-Vis spektara vodenog sloja odijeljenog prilikom obrade reakcijske smjese prema uvjetu 1., vodenog sloja odijeljenog prilikom obrade reakcijske smjese prema uvjetu 4.2. i izoeugenola

Novi maksimumi vidljivi su na UV-Vis spektrima vodenih slojeva pri valnoj duljini oko 310 nm. Maksimumi pri 225 nm vodenih slojeva ne razlikuju se po uvjetima. Vodeni slojevi pokazuju batokromni pomak u odnosu na izoeugenol.

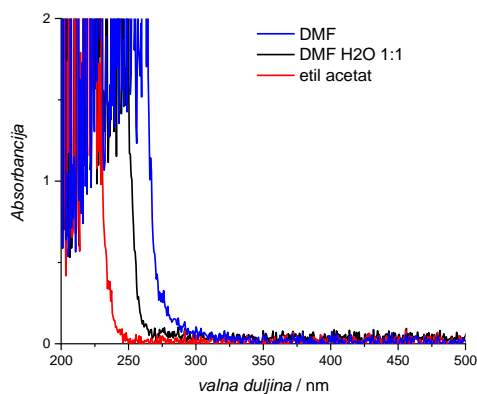


Slika 3.5: Usporedba UV-Vis spektara vodenog sloja odijeljenog prilikom obrade reakcijske smjese prema uvjetu 1. i 4.2., te produkata uvjeta 1. i 4.2.

Zbog velikih šumova na UV-Vis spektrima nije moguće sa sigurnošću odrediti točne iznose valnih duljina i pomaka. Reaktant i produkt imaju slične maksimume jer micanjem maksimuma dvostruke veze reaktanta i dalje ostaje jako blizak maksimum fenola, stoga ih je teško raspoznati pogotovo u uzorku gdje su oba spoja prisutna. Maksimum oko 310 nm valne duljine koji se pojavljuje u vodenim slojevima odgovara $n \rightarrow \pi^*$ prijelazima elektrona dvostruke ugljik-kisik veze karbonilne skupine što bi ukazivalo na prisutnost etil-acetata ili DMF, ali pri snimanju čistog etil-acetata, DMF i DMF:H₂O = 1:1 taj maksimum nije vidljiv (slika 3.7). Maksimum etil-acetata pri 225 nm vidljiv na slici 3.7 poklapa se s maksimumom željenog produkta što stvara nesigurnost u interpretaciji UV-Vis spektara zbog onečišćenja produkta etil-acetatom. Prema slici 3.5 mogli bi zaključiti da je nešto produkta zaostalo u vodenim slojevima, makar se valne duljine od 200 nm do 250 nm ne vide zbog DMF kojeg je vodom bio i cilj isprati.



Slika 3.6: Prikaz strukture 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola, željenog produkta

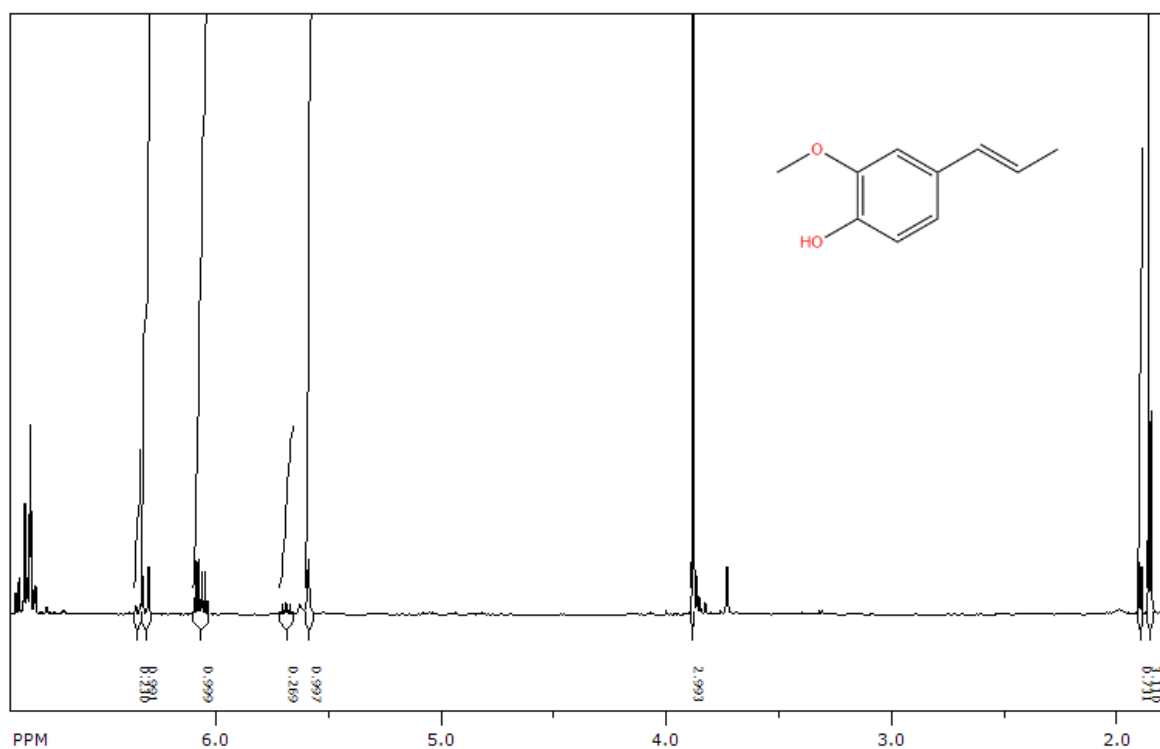


Slika 3.7: Usporedba UV-Vis spektara DMF, DMF:H₂O=1:1 i etil-acetata

4.2. NMR SPEKTROSKOPIJA

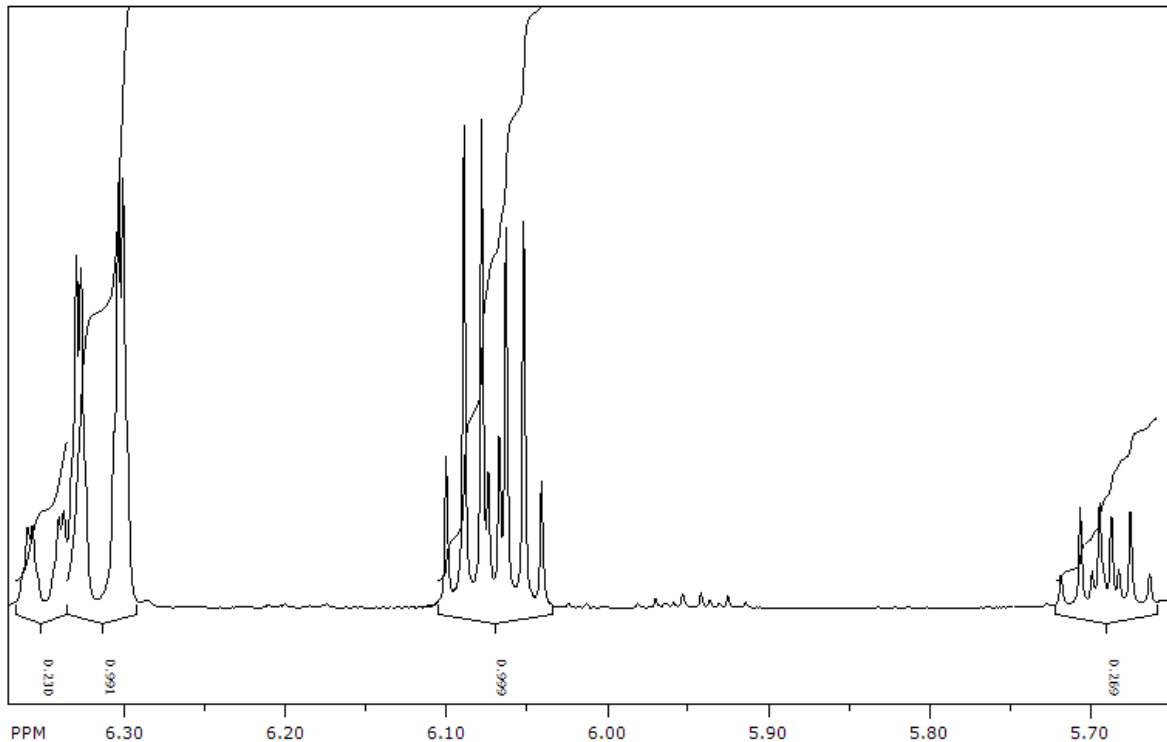
4.2.1. ^1H NMR SPEKTAR 2-METOKSI-4-(PROP-1-EN-1-IL)FENOLA

Struktura 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola kao smjese izomera potvrđena je ^1H NMR spektrom na kojem se vidi devet različitih signala za devet različitih protona molekule. Pri oko 7 ppm vidljiv je signal aromatskog dijela molekule koji se sastoji od jako bliskih dubleta-dubleta i singleta. Pri 6,35 ppm i 6,32 ppm nalaze se dubleti-dubleta koji odgovaraju protonu dvostruke veze bližem aromatu. Pri 6,07 ppm i 5,69 ppm nalaze se dubleti-kvarteta koji odgovaraju protonu dvostruke veze dalje od aromata.



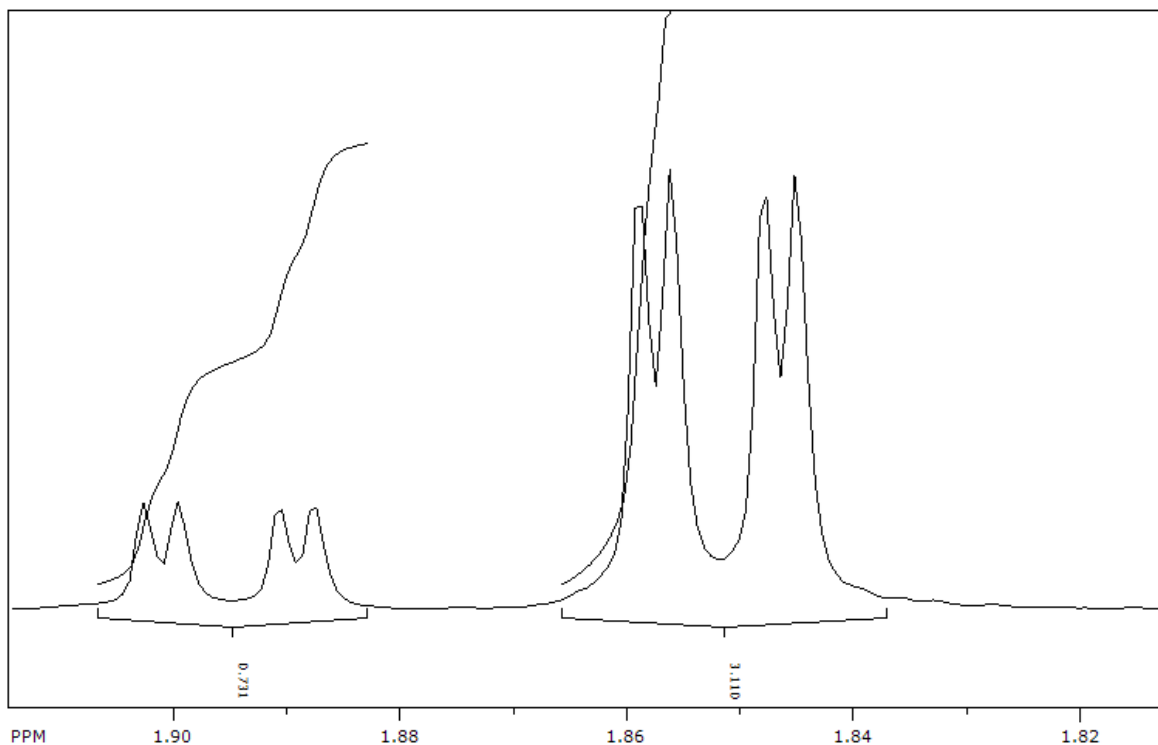
Slika 3.8: ^1H NMR spektar 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola

Hidroksilni proton fenola daje signal pri 5,60 ppm, a protoni metoksi-skupine pri 3,88 ppm. Dubleti dubleta pri 1,89 ppm i 1,85 ppm odgovaraju onima vezanim na sp^3 ugljik na kraju lanca supstituenta. Dvostruki signali dubleta-dubleta i dubleta-kvarteta nastaju zbog *cis-trans* izomerizacije molekule.



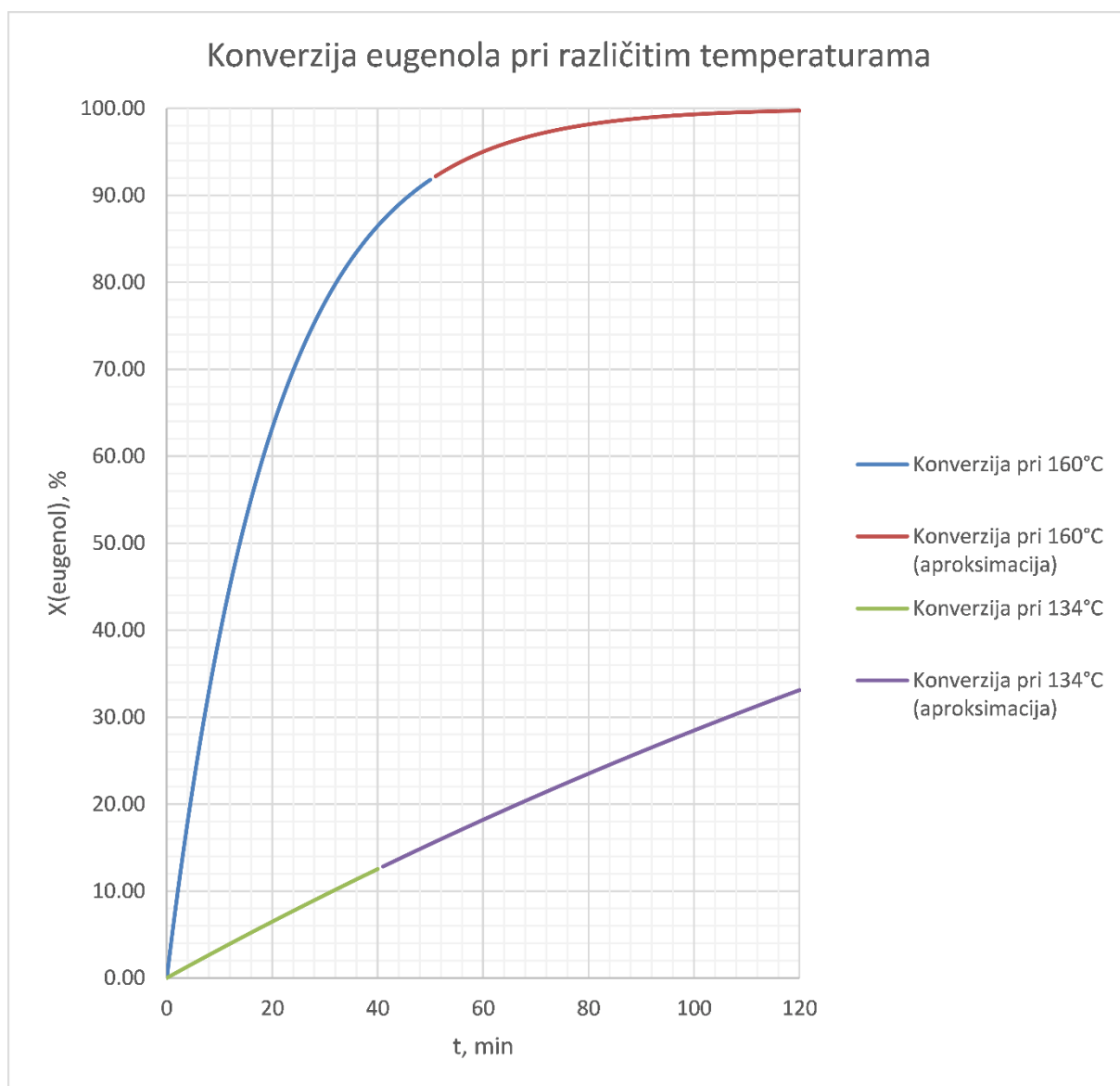
Slika 3.9: Isječak iz ^1H NMR spektra 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola u području od 5,65 ppm do 6,35 ppm

Dublet-dubleta pri 6,35 ppm i dublet-kvarteta pri 5,69 ppm pripadaju protonima dvostruke veze koji su u sprezi s konstantom sprege oko 11 Hz. Konstanta sprege od 11 Hz odgovara onoj *cis*-konfiguracije dvostruke veze. Dublet-dubleta pri 6,32 ppm i dublet-kvarteta pri 6,07 ppm pripadaju protonima dvostruke veze koji su u sprezi s konstantom sprege oko 15,7 Hz. Konstanta sprege od 15,7 Hz odgovara onoj *trans*-konfiguracije dvostruke veze. Prema omjeru integrala za *cis*- i *trans*-izomere (0,230 : 0,991 i 0,269 : 0,999) utvrđuje se da je omjer *cis* : *trans* \approx 1 : 4.



Slika 3.10: Isječak iz ^1H NMR spektra 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola u području od 1,82 ppm do 1,91 ppm

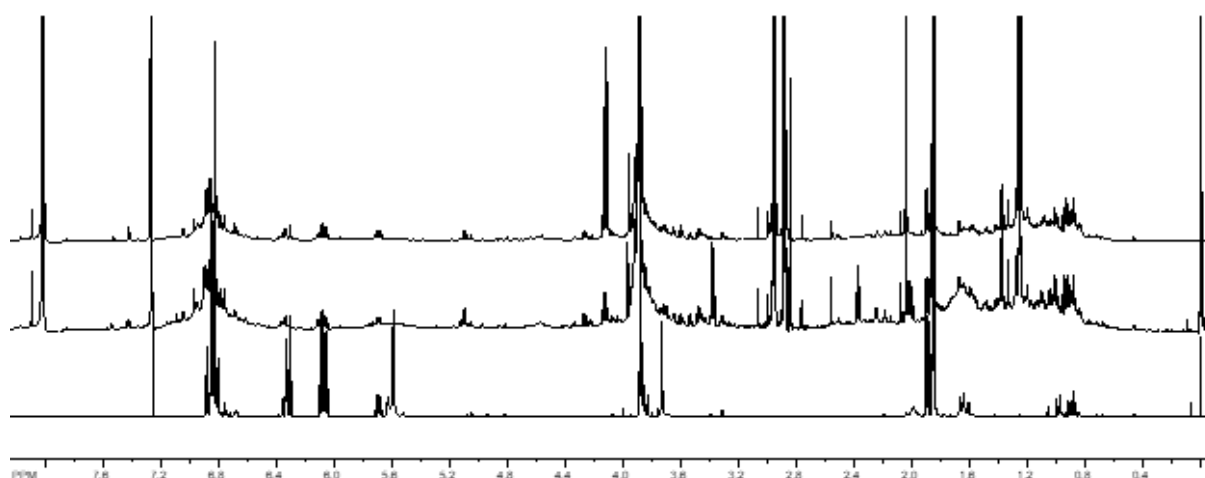
Dublet-dubleta pri 1,89 ppm i dublet-dubleta pri 1,85 ppm pokazuju različite velike sprege, ali iste male sprege od 1,8 Hz. Ista veličina male konstante sprege vidljiva je u dubletima-dubleta pri 6,35 ppm i 6,32 ppm. Razlog stvaranja suviška *trans*-produkta u reakciji dobivanja 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola iz 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenola je vrijeme reakcije. Prema aproksimaciji (slika 3.11) reakcija se vodila dulje vremena kako bi se povećala konverzija reaktanta u produkt. Produljenje vremena reakcije pregrađivanja najvjerojatnije je uzrokovalo veći udio termodinamičkog (*trans*), a manji udio kinetičkog (*cis*) produkta.



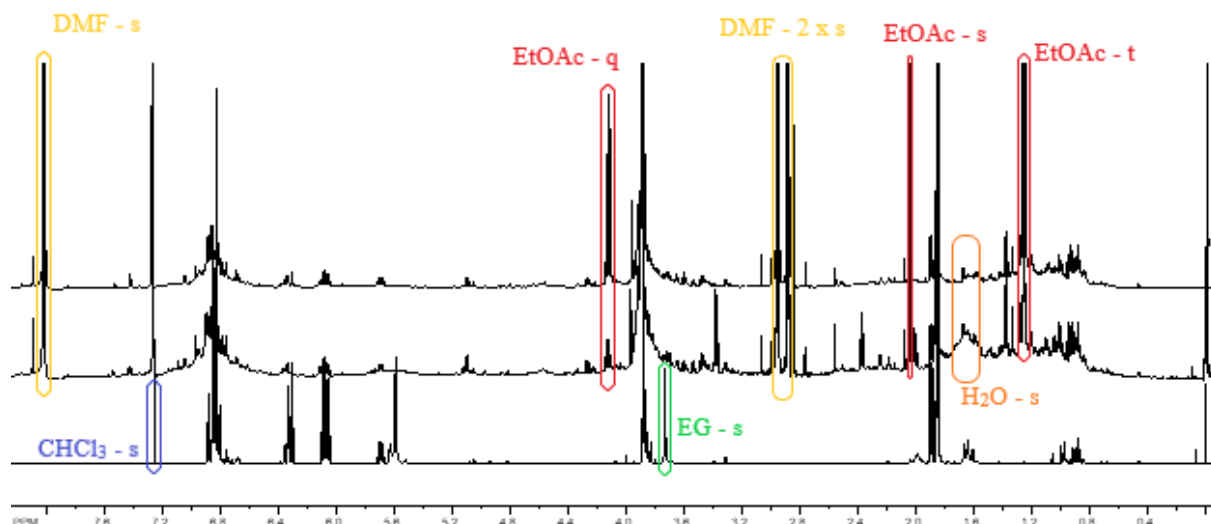
Slika 3.11: Grafički prikaz literaturne [32] i aproksimirane ovisnosti konverzije 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenola [$X(\text{eugenol})$] o vremenu (t) pri različitim temperaturama

4.2.2. ^1H NMR SPEKTRI PRODUKATA ELEKTROKEMIJSKE EPOKSIDACIJE UZ BROMIDNI MEDIJATOR

Svi produkti pri svakom uvjetu reakcije snimljeni su ^1H NMR spektroskopijom. Od ukupno 14 spektara (13 spektara za ekstrakte + 1 spektar za smolu dobivenu u uvjetu 1. prilikom dodavanja $\text{NaCl}_{(\text{aq.})}$) samo dva dala su prihvatljive spektre za analizu, a ostali su sadržavali velike šumove koji su prekrivali bitna područja kemijskih pomaka. Neprihvatljivi spektri za analizu kasnije u tekstu bit će komentirani.

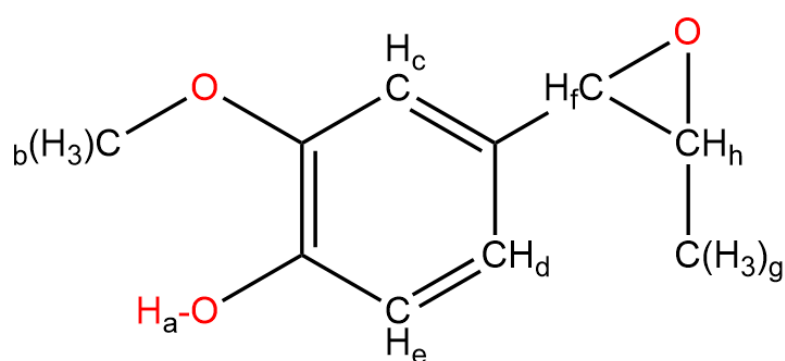


Slika 3.12: ^1H NMR spektri odozgo prema dolje: produkt uvjeta 4.2., produkt uvjeta 1.2. i početni spoj, 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenol



Slika 3.13: ^1H NMR spektri sa slike 3.12 uz označene signale zaostalih otapala s multiplicitetom

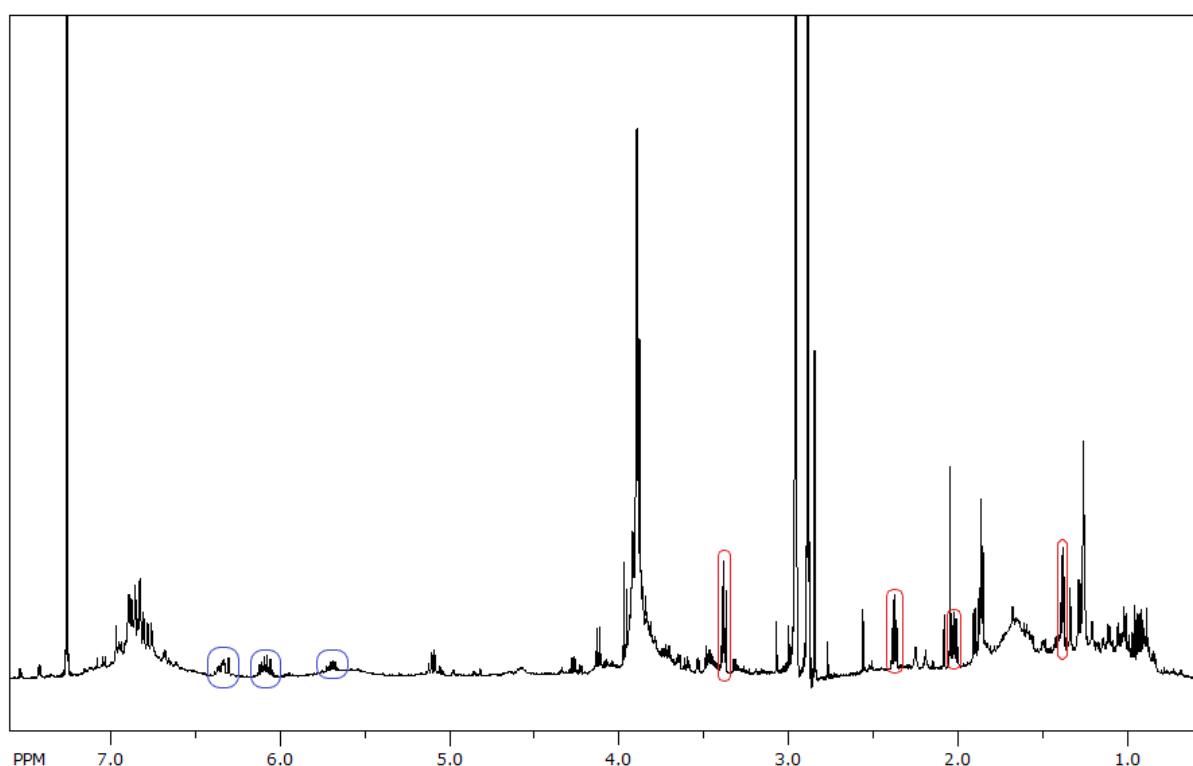
Kao signale 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola, tj. produkta očekujemo: aromatske protone u području 7-8 ppm, fenolni proton na 5-6 ppm, metoksi-protone i protone epoksidnog prstena na 3-4 ppm i na 3-4 ppm protone metilne skupine vezane na epoksidni prsten. Svi protoni, njihovi očekivani pomaci, multipliciteti i integrali prikazani su na slici 3.14.



- H_a - 5-6 ppm, s, 1H
- H_b - 3-4 ppm, s, 3H
- H_c - 7-8 ppm, s, 1H
- H_d - 7-8 ppm, d, 1H
- H_e - 7-8 ppm, d, 1H
- H_f - 3-4 ppm, d, 1H
- H_g - 1-2 ppm, d, 3H
- H_h - 3-4 ppm, m, 3H

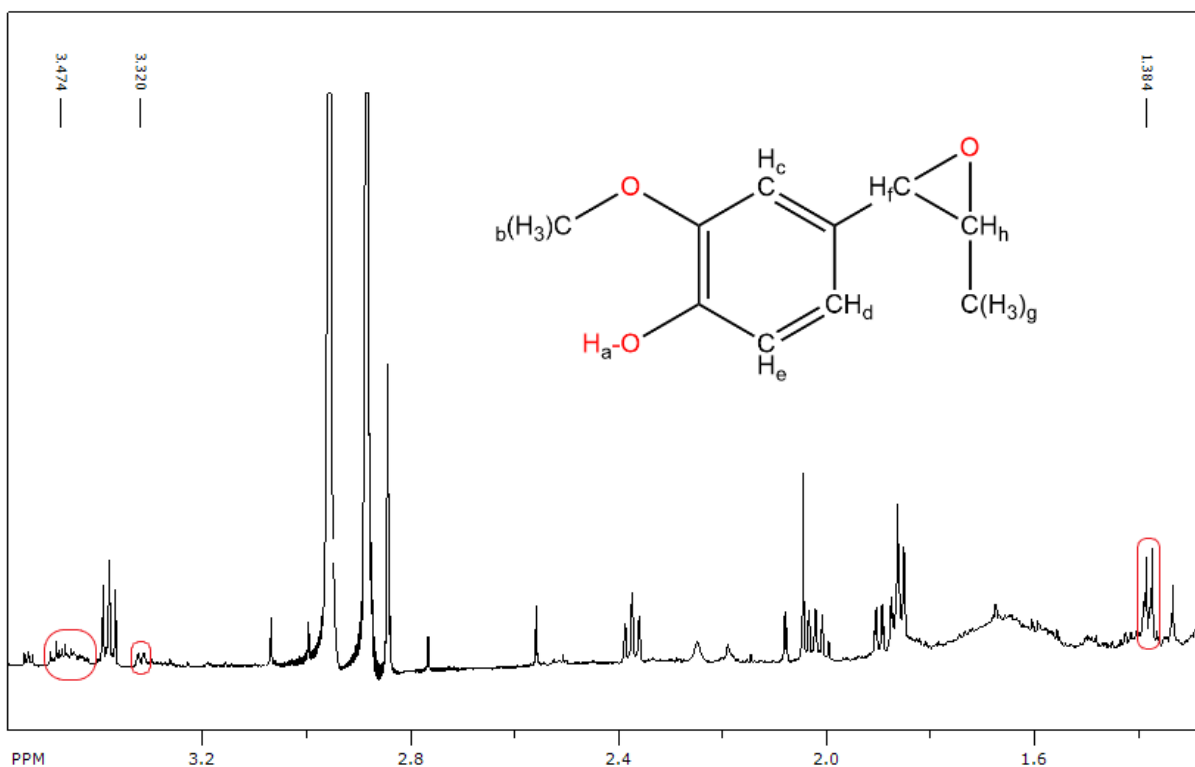
Slika 3.14: Prikaz označenih protona na strukturi 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola i njihovih očekivanih pomaka, multipliciteta te integrala

Na slici 3.15 prikazan je ^1H NMR spektar produkta pod uvjetima 1.2. i označeni su crvenom bojom novi vrlo uočljivi signali koji ne pripadaju otapalima te plavom bojom signali dvostruke veze početnog spoja, 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola, što pokazuje da ga je malo zaostalo nakon reakcije. Osim na spektrima produkta pri uvjetima 3.2. i 4.1., signali dvostruke veze početnog spoja su vidljivi na ostalim spektrima pri uvjetima 1.1. do 4.2. Na spektrima pri uvjetima 1.1., 2.1. i 3.1. vidljiv je signal fenolnog protona što na spektru na slici 3.15 nije vidljivo, ali fenolni proton ne mora uvijek biti dobro vidljiv. U slučaju vidljivosti fenolnog protona ne možemo znati pripada li produktu ili zaostalom reaktantu.



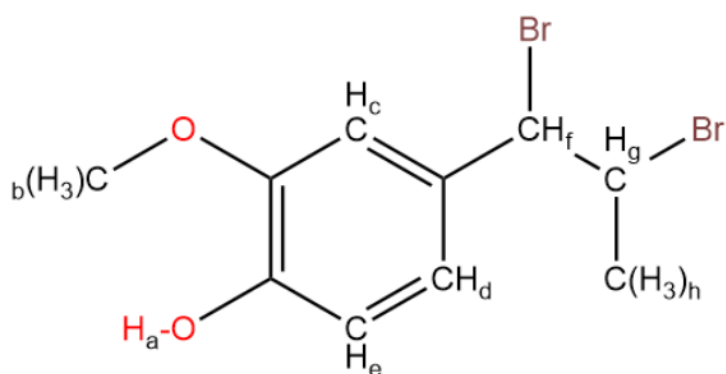
Slika 3.15: ^1H NMR spektar produkta uvjeta 1.2. uz crvenom bojom označene nove signale koji ne pripadaju otapalima i plavom bojom označene signale dvostruke veze početnog spoja

Crveno označeni signali nalaze se na: 3,38 ppm, 2,37 ppm, 2,01 ppm i 1,38 ppm. Multipliciteti su istim redom: triplet, triplet, kvartet i dublet. Signale koji bi odgovarali protonima H_h , H_f i H_g 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola pronalazimo na 3,47 ppm, 3,32 ppm i 1,38 ppm koji su redom: multiplet, dublet i dublet. Signali tih protona označeni su crveno na slici 3.16.



Slika 3.16: Isječak ^1H NMR spektra produkta uvjeta 1.2. u području od 1,30 ppm do 3,60 ppm uz crvenom bojom označene moguće signale protona H_h , H_f i H_g 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenola

Česta onečišćenja koja se stvaraju su dibromirani i diolni produkti, tj. 4-(1,2-dibrompropil)-2-metoksifenol i 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propan-1,2-diol. Do tih onečišćenja dolazi zbog napada OH^- ili Br^- na karbokationski intermedijer i izostanka daljnje reakcije u kojoj se dobiva epoksid. Na slikama 3.17 i 3.18 prikazane su strukture dibromiranih i diolnih onečišćenja te njihovi očekivani pomaci, multipliciteti i integrali u spektru za vidljive protone.



H_a - 5-6 ppm, s, 1H

H_b - 3-4 ppm, s, 3H

H_c - 7-8 ppm, s, 1H

H_d - 7-8 ppm, d, 1H

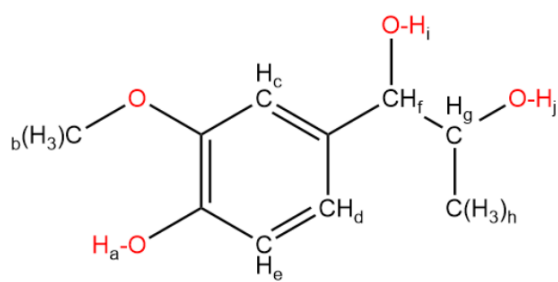
H_e - 7-8 ppm, d, 1H

H_f - 3-4 ppm, d, 1H

H_g - 3-4 ppm, m, 1H

H_h - 1-2 ppm, d, 3H

Slika 3.17: Prikaz označenih protona na strukturi 4-(1,2-dibrompropil)-2-metoksifenola i njihovih očekivanih pomaka, multipliciteta te integrala



H_a - 5-6 ppm, s, 1H

H_b - 3-4 ppm, s, 3H

H_c - 7-8 ppm, s, 1H

H_d - 7-8 ppm, d, 1H

H_e - 7-8 ppm, d, 1H

H_f - 3-4 ppm, d, 1H

H_g - 3-4 ppm, m, 1H

H_h - 1-2 ppm, d, 3H

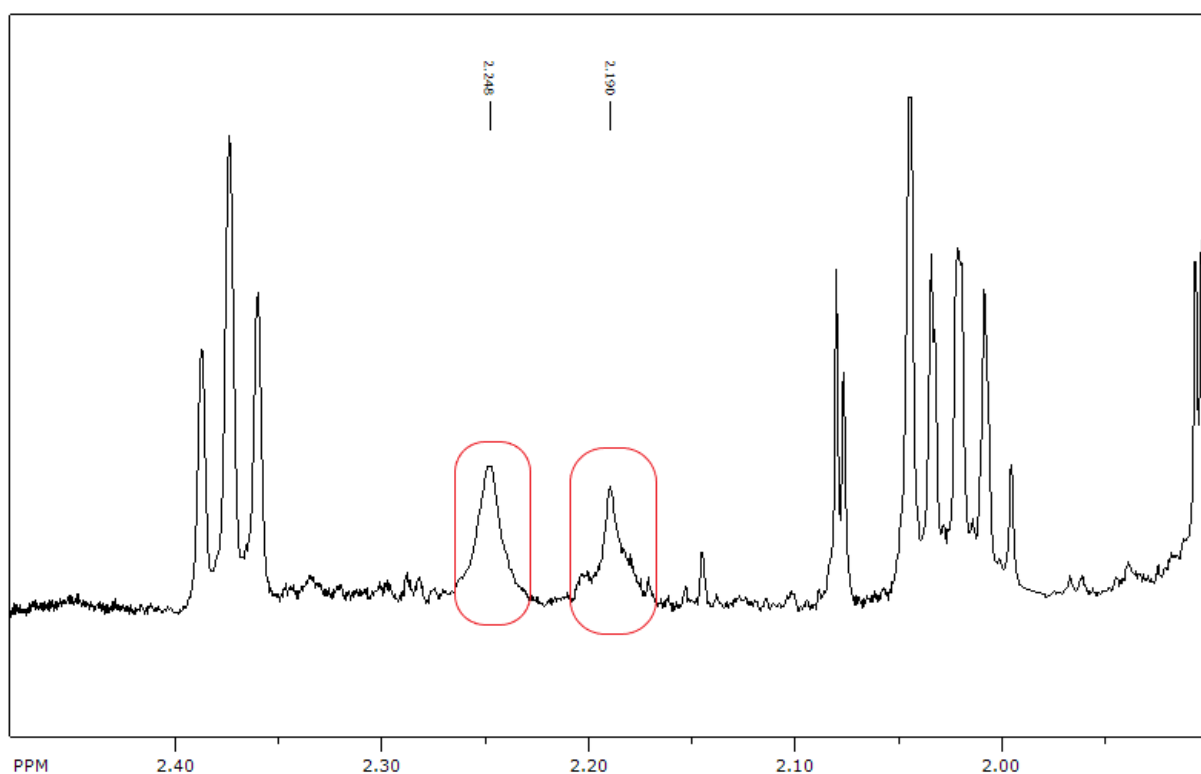
H_i - 1-6 ppm, s, 1H

H_j - 1-6 ppm, s, 1H

Slika 3.18: Prikaz označenih protona na strukturi

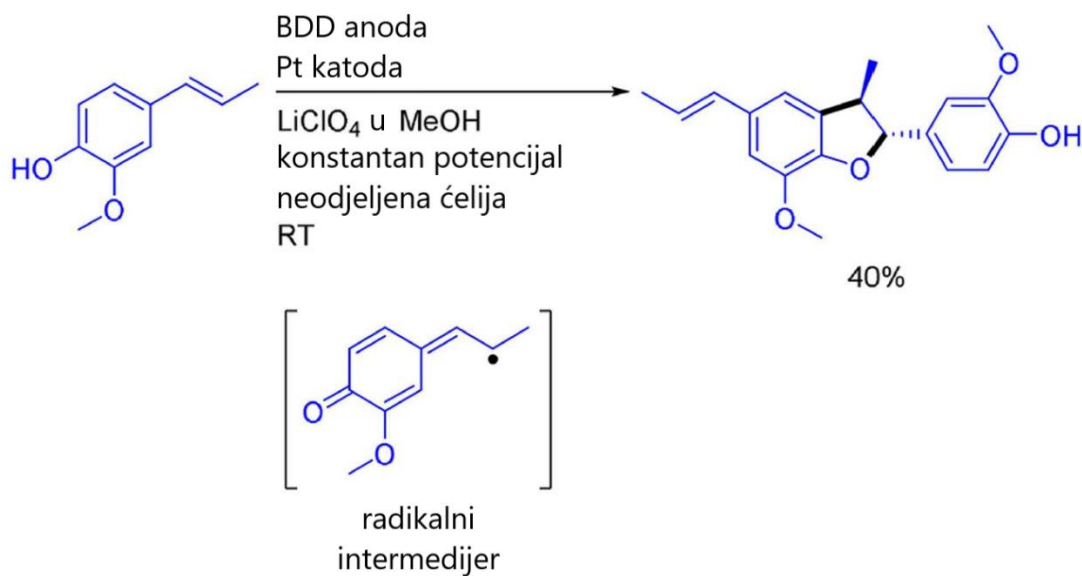
1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propan-1,2-diola i njihovih očekivanih pomaka, multipliciteta te integrala

Dok se za dibromirano onečišćenje ne mogu točno odrediti signali, za diolno onečišćenje postoje dva široka singleta na pomacima od 2,19 ppm i 2,25 ppm koji odgovaraju protonima H_i i H_j 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propan-1,2-diola (slika 3.19). Takvi singleti ukazuju na vjerojatno prisustvo diolnog onečišćenja.

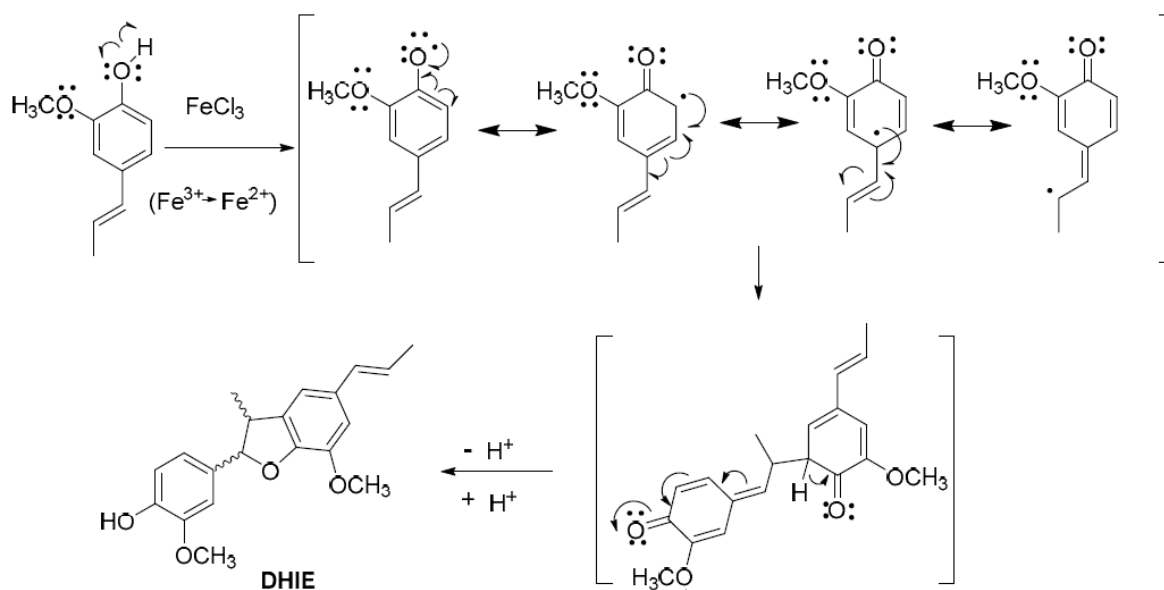


Slika 3.19: Isječak 1H NMR spektra produkta uvjeta 1.2. u području od 1,90 ppm do 2,45 ppm uz crvenom bojom označene moguće signale protona H_i i H_j 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propan-1,2-diola

Onečišćenje koje se očekuje zbog reaktivnosti fenolnog protona je likarin A. Studija sinteze likarina A iz izoeugenola pokazala je stvaranje likarina A na određenim elektrodama (slika 3.20) [34]. Takva reakcija može se izvesti klasičnim putem preko istog mehanizma prepoznatog u više metoda sinteze likarina A (slika 3.21) [35].

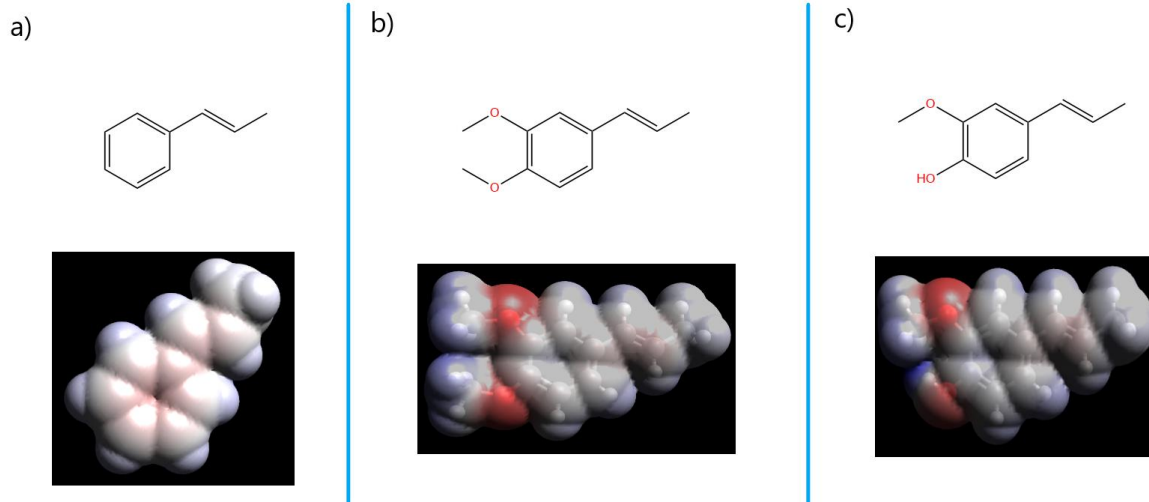


Slika 3.20: Shema elektrokemijske reakcije sinteze likarina A iz izoeugenola [34]



Slika 3.21: Shema mehanizma sinteze likarina A iz izoeugenola; Fe-ioni mogu biti zamijenjeni drugim sličnim radikal inicijatorima [35]

Prema navedenim istraživanjima može se pretpostaviti da bi razlog za formiranje nepoželjnog likarina A bio kiseli H-atom na kisiku (slika 3.22) koji na elektrodi stupa u direktnu elektrokemijsku reakciju i odcjepljuje se tako tvoreći radikal koji je ključan intermedijer u sintezi likarina A. [34] [35]



Slika 3.22: Mape elektrostatskog potencijala i strukture spojeva sličnim supstratu ovog rada te supstrat elektrokemijske reakcije ovog rada

a) beta-metilstiren

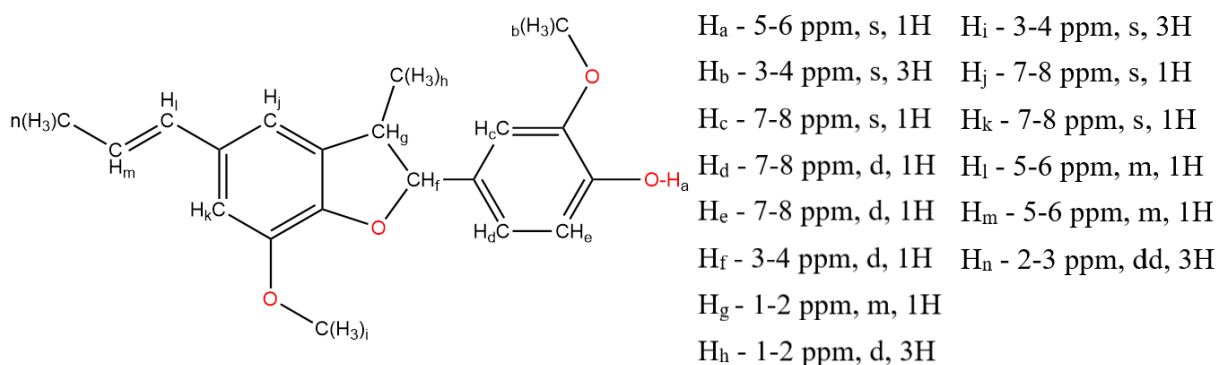
b) metilizeugenol

c) izoeugenol (supstrat elektrokemijske reakcije ovog rada)

*crveno – velika elektronska gustoća, plavo – niska elektronska gustoća

**mape elektrostatskog potencijala izrađene u programu Avogadro, verzija 1.2.0

Na slici 3.22 c) vidljivo je da H-atom na kisiku ima vrlo nisku elektronsku gustoću što ga čini podložnim reakcijama. Broj rezonancijskih struktura radikalnog intermedijera može se isto tako protumačiti pokretačkom silom za odvajanje H-atoma pošto veći broj rezonancijskih struktura jednim dijelom označava veću stabilnost molekule. [36] Radikal na fenolnom kisiku izoeugenola ne bi uzrokovao nastajanje samo likarina A nego i cijeli niz visokomolekulskih produkata zbog mogućnosti propagacijes fenolnim kisikom likarina A koji se također može pretvoriti u radikal.



Slika 3.23: Prikaz označenih protona na strukturi likarina A i njihovih očekivanih pomaka, multipliciteta te integrala

Na snimljenim NMR spektrima ne vide se karakteristični signali za likarin A. Na spektru produkta uvjeta 5.1. vidljiva je veća zastupljenost visokomolekulskih produkata od spektra produkta uvjeta 1.2. i 4.2. U području alifata signali su nejasni. Spektar produkta uvjeta 5.2. ne pokazuje nikakve značajne signale vjerojatno jer je količina premala. Spektar produkta uvjeta 5.3. u alifatskom području pokazuje visokomolekulske produkte, a u aromatskom nema signala. Produkt uvjeta 5.4. daje spektar na kojem se početni spoj vidi u tragovima, a razlike od spektra produkta uvjeta 5.1. vidljive su u području aromata i alifata. Spektri produkata uvjeta 1., 5.1., 5.3. i 5.4. pokazuju znatno prisutstvo visokomolekulskih produkata vjerojatno nastalih polimerizacijom započetom fenolnim radikalom. Spektri produkata uvjeta 1.1., 1.2., 2.1., 2.2., 3.1. i 4.2. slični su, ali se razlikuju za nekoliko signala pretežito u području od 1 ppm do 5 ppm. Spektri produkata uvjeta 3.2. i 4.1. ne pokazuju značajne signale.

4.3. MASE I IZGLEDI PRODUKATA

Tablica 2: Dobivene mase produkta i korištene mase izoeugenola po uvjetima

**neuparivo, neizolirana masa*

Oznaka uvjeta	Dobivene mase produkta, mg	Korištene mase izoeugenola, mg
1.1.	78	100
1.2.	48	
2.1.	6	
2.2.	1	
3.1.	41	
3.2.*	/	
4.1.*	/	
4.2.	15	
5.1.	71	82
5.2.	286	
5.3.	857	308
5.4.	42	70

Masa produkta veća od mase korištenog izoeugenola pri uvjetu 5.2. vjerojatno je rezultat reakcije acetonitrila, koji je bio u znatnom suvišku, s izoeugenolom uz elektrode kao inicijatore. Pri uvjetu 5.3. masa produkta veća je od mase korištenog izoeugenola vrlo vjerojatno zbog reakcije pomoćnog elektrolita Bu_4NBF_4 s izoeugenolom. Pomoćni elektrolit, osim što značajno smanjuje napon ćelije (20 V naspram 2 V) uzrokuje lipofilnost elektrode svojom adsorpcijom na nju. Butilni supstituenti na pomoćnom elektrolitu omogućavaju bolju dopremu izoeugenola na elektrodu gdje postoji visoka vjerojatnost odcjepljenja fenolnog vodika ili reakcije same organske molekule. Izgledom produkti su se pri nekim uvjetima znatno razlikovali od većine drugih. Pri uvjetu 1. dobiven je produkt tamno crvene boje i visoke viskoznosti (slika 3.24). Tamno crvena boja produkta vjerojatno dolazi od onečišćenja stvorenih otvaranjem epoksidnog prstena kao što je primjer s 2-(4-etil-3-metoksibenzil)oksiranom koji je blijedo žut, ali je njegov produkt nakon otvaranja epoksidnog prstena crven. [37] Tamno crvenu boju produkta uvjeta 1. može se povezati s tim da je u tom uvjetu korištena za red veličine veća koncentracija bromida od one u ostalim uvjetima.



Slika 3.24: Fotografija produkta uvjeta 1.

Produkti uvjeta od 1.1. do 4.2. nisu značajno odstupali po izgledu i bili su viskozna ulja crveno-smeđe boje slični produktu uvjeta 5.2. na slici 3.25. Produkti uvjeta od 5.1. do 5.4., osim 5.2., značajno su odstupali međusobno i u usporedbi s onima od 1.1. do 4.2.



Slika 3.25: Fotografija produkata, s lijeva na desno, uvjeta 5.1., 5.2., 5.3. i 5.4.

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je sintetizirati 2-metoksi-4-(3-metiloksiran-2-il)fenol elektrokemijskom epoksidacijom uz bromidni medijator. U sintezu se krenulo od suhih cvjetova klinčića iz kojih se parnom destilacijom izdvojio eugenol, tj. 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-il)fenol u volumenu 5,5 mL. Eugenol se nakon toga pregradio uz KOH i etilen-glikol, te je dobiveno 5,5 mL izoeugenola, tj. 2-metoksi-4-(prop-1-en-1-il)fenola. Izoegenol se koristio kao supstrat za elektrokemijsku epoksidaciju uz bromidni medijator koja je izvedena u 13 uvjeta pri kojima su mijenjanja otapala, mase, elektrode, naboji i gustoće struje. Izgledi produkta jednoliki su u uvjetima od 1.1. do 4.2. dok se produkti uvjeta od 5.1. do 5.4. značajno razlikuju. Mase produkata dobivenih pri uvjetima 5.2. i 5.3. znatno su veće od masa ostalih uvjeta. Pri uvjetu 5.2. korišten je omjer otapala ACN:H₂O = 4:1 što bi moglo uzrokovati oligomerizaciju organskih komponenti. Pri uvjetu 5.3. korištena je velika masa pomoćnog elektrolita Bu₄NBF₄ koji je u toj koncentraciji vjerojatno uzrokovao oligomerizaciju organskih komponenti. UV-Vis spektrofotometrijom na korištenom uređaju u teoriji ne mogu se razaznati izoeugenol i željeni produkt, epoksid. Vodeni slojevi na UV-Vis spektrima pokazuju prisutnost etil-acetata i DMF dok su kod produkata onečišćenja oba otapala manja. Vodeni slojevi pokazuju prisutnost produkta. Onečišćenje produkta s DMF moglo bi se riješiti da se organski sloj ispiri s više vode i kao otapalo umjesto etil-acetata koristi još manje polarna tvar kao npr. heksan. Od svih ¹H NMR spektara, onaj s najviše novih signala dolazi od produkta uvjeta 1.2. na kojem se mogu vidjeti signali koji bi pripadali željenom produktu. ¹H NMR spektri uvjeta 1.1. do 4.2., osim uvjeta 3.2. i 4.2., pokazuju slične signale uključujući signale izoeugenola. Razlike su vidljive u području fenolnih protona i u području od 1 ppm do 5 ppm. Spektri produkata uvjeta 5.1., 5.3. i 5.4. pokazuju značajnu prisutnost visokomolekulskih produkata. Svi spektri koji pokazuju značajne signale također pokazuju prisutnost etil-acetata i DMF. Osim signala produkta, vidljivi su i signali diolnog onečišćenja što prema mehanizmu reakcije upućuje na visoku koncentraciju OH⁻ iona tijekom elektrolize. Rješenje za visoku koncentraciju OH⁻ iona vjerojatno je ili smanjenje udjela vode u smjesi otapala ili smanjenje gustoće struje. Naponi ćelije bili su visoki (u redu veličine 10 V), osim u slučajevima korištenja Bu₄NBF₄ što je snizilo napone ćelije na red veličine 5 V. Zbog tendencije oligomerizacije organskih komponenti u sustavu s Bu₄NBF₄ rješenje je koristiti neki drugi pomoćni elektrolit koji se neće adsorbirati na elektrodu ili reagirati s organskim supstratom. Utjecaj pH na željeni produkt je značajan pa se trebaju izbjegavati kiseline i lužine. Prema ¹H

NMR spektrima uvjeti koji bi se dalje mogli istražiti su: 1.1., 1.2., 2.1. i 2.2. u kojima su vidljivi mogući signali željenog produkta (posebno u spektru produkta uvjeta 1.2.). Uz ^1H NMR spektroskopiju i UV-Vis spektrofotometriju u ovom radu nije se koristila nijedna kromatografska tehnika. Korištenje tankoslojne kromatografije, kolonske kromatografije i HPLC-MS/MS sustava značajno bi pridonjelo razjašnjavanju produkata svake reakcije.

6. LITERATURA

- [1] González, H., et al., Clove Essential Oil (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): Extraction, Chemical Composition, Food Applications, and Essential Bioactivity for Human Health, *Molecules*, **21** (2021) 2.
- [2] Chizzola, R., Essential Oil Composition of Wild Growing Apiaceae from Europe and the Mediterranean, *Natural Product Communications*, **9** (2010) 1481.
- [3] Cembellín, S., Batanero, B., Organic Electrosynthesis Towards Sustainability: Fundamentals and Greener Methodologies, *The Chemical Record*, **9** (2021) 1-4.
- [4] Hammerich, O., Speiser, B., *Organic electrochemistry*, Taylor & Francis, London, 2016., str. 266.
- [5] Hammerich, O., Speiser, B., *Organic electrochemistry*, Taylor & Francis, London, 2016., str. vi.
- [6] Grimshaw, J., *Electrochemical reactions and mechanisms in organic chemistry*, Elsevier Science, 2000., str. 2.-5.
- [7] Sequeira, C. A. C., Santos, D. M. F., Electrochemical routes for industrial synthesis, *J. Braz. Chem. Soc.*, **3** (2009) 390.
- [8] Schotten et al., Making electrochemistry easily accessible to the synthetic chemist, *Green Chem.*, *Green Chem.*, **11** (2020) 8.
- [9] Chai et al., Cefitibuten: Development of a Commercial Process Based on Cephalosporin C. Part IV. Pilot-Plant Scale Electrochemical Reduction of 3-Acetoxyethyl-7(R)-glutarylaminoceph-3-em-4-carboxylic Acid 1(S)-Oxide, *Org. Process Res. Dev.*, **2** (2002) 178.
- [10] Robertson, P. M., Berg, P., Reimann, H., Schleich, K., Seiler, P., Application of the "Swiss-Roll" Electrolysis Cell in Vitamin-C Production, *J. Electrochem. Soc.*, **3** (1983) 592.
- [11] <https://tehnika.lzmk.hr/elektrokemijsko-inzenjerstvo/> (pristup 4. kolovoza 2024.)
- [12] Petrović, N., Malviya, B. K., Kappe, O. C., Cantillo, D., Scaling-up Electroorganic Synthesis Using a Spinning Electrode Electrochemical Reactor in Batch and Flow Mode, *Org. Process Res. Dev.*, **11** (2023) 2072-2073.

- [13] Wade ml., L. G., *Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 2017.*, str. 356
- [14] Wade ml., L. G., *Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 2017.*, str. 647.-657.
- [15] Torii et al., A regioselective ω -epoxidation of polyisoprenoids by the sodium bromide promoted electrochemical oxidation, *Tetrahedron Letters*, **48** (1979) 4662.
- [16] Torii et al., Efficient conversion of olefins into epoxides, bromohydrins, and dibromides with sodium bromide in water-organic solvent electrolysis systems, *J. Org. Chem.*, **16** (1981) 3314.
- [17] Inês, M., Mendoça, A., Esteves, A. P., Mendoça, D. I., Medeiros, M. J., Electroepoxidation of natural and synthetic alkenes mediated by sodium bromide, *C. R. Chimie*, **8** (2009) 843-844.
- [18] Jud, W., Kappe, O. C., Cantillo, D., One-pot multistep electrochemical strategy for the modular synthesis of epoxides, glycols, and aldehydes from alkenes, *Electrochemical Science Adv.*, **3** (2021) 6.
- [19] Tang et al., Olefin epoxidation using electricity as renewable power in a bromide-mediated electrochemical process, *Green Chem.*, **24** (2022) 9568-9569.
- [20] Wang, J., Wu, G., Feng, G., Li, G., Wei, Y., Li, S., Mao, J., Liu, X., Chen, A., Song, Y., Dong, X., Wei, W., Chen, W., Electrochemical Epoxidation of Propylene to Propylene Oxide via Halogen-Mediated Systems, *ACS Omega*, **49** (2023) 46574-46575.
- [21] Zhang, Q., Mándi, A., Li, S., Chen, Y., Zhang, W., Tian, X., Zhang, H., Li, H., Zhang, W., Zhang, S., Ju, J., Kurtán, T., Zhang, C., N–N-Coupled Indolo-sesquiterpene Atropo-Diastereomers from a Marine-Derived Actinomycete, *Eur. J. Org. Chem.*, **27** (2012) 1.
- [22] Rosen, B. R., Werner, E. W., O'Brien, A. G., Baran, P. S., Total Synthesis of Dixiamycin B by Electrochemical Oxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, **15** (2014) 5573.
- [23] Kakkar et al., Benzoxazole derivatives: design, synthesis and biological evaluation, *Chemistry Central Journal*, **1** (2018) 1.
- [24] Koleda et al., Synthesis of Benzoxazoles Using Electrochemically Generated Hypervalent Iodine, *J. Org. Chem.*, **22** (2017) 11675.
- [25] Belda, O., Targett-Adams, P., Small molecule inhibitors of the hepatitis C virus-encoded NS5A protein, *Virus Research*, **1-2** (2012) 3.

- [26] Gütz et al., A Novel Cathode Material for Cathodic Dehalogenation of 1,1-Dibromo Cyclopropane Derivatives, *Chem. - Eur. J.*, **40** (2015) 13880-13881.
- [27] Gütz et al., Development and Scale-Up of the Electrochemical Dehalogenation for the Synthesis of a Key Intermediate for NS5A Inhibitors, *Org. Process Res. Dev.*, **10** (2015) B.
- [28] Nakamura, A., Nakada, M., Allylic Oxidations in Natural Product Synthesis, *Synthesis*, **11** (2013) 1422.
- [29] Weidmann, V., Maison, W., Allylic Oxidations of Olefins to Enones, *Synthesis*, **16** (2013) 2215.
- [30] Horn et al., Scalable and sustainable electrochemical allylic C–H oxidation, *Nature*, **533** (2016) 77-80.
- [31] <https://www.youtube.com/watch?v=vDQRLkiplqU> (pristup 16. rujna 2024.)
- [32] Peterson, T. H., Bryan, J. H., Keevil, T. A., A Kinetic Study of the Isomerization of Eugenol, *J. Chem. Educ.*, **4** (1993) A98.
- [33] EP0247526 (02. 12. 87'), Foa', M., Gatti, N., Forlini, F. (LARK S.p.A.)
- [34] Lips, S., Waldvogel, S. R., Use of Boron-Doped Diamond Electrodes in Electro-Organic Synthesis, *ChemElectroChem*, **6** (2019) 4.
- [35] Godínez-Chaparro et al., Synthesis and Biological Activities of Dehydrodiisoeugenol: A Review, *Pharmaceuticals*, **11** (2022) 3.
- [36] Wade ml., L. G., *Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 2017.*, str. 433.
- [37] Okopi, S., Affiku, L., Synthesis and Olfactory Characteristics of Hydroxyether Derivatives of Methyl Eugenol, *JASEM*, **9** (2020) 1505.

7. ŽIVOTOPIS

Kristian Koštan [REDACTED] Nakon pohađanja osnovne škole, 2016. godine upisuje Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga, smjer Prirodoslovna gimnazija uz skupinu predmeta na engleskom jeziku. Godine 2020. upisuje prijediplomski studijski program Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu tijekom prijediplomskog studija odradio je u poduzeću GENERA d.d. na odjelima formulacijskog i analitičkog razvoja. Aktivan je član Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa u sklopu koje aktivno i pasivno sudjeluje na projektima. Praktična znanja iz biokemijskog inženjerstva stekao je na projektu Bioteach pod mentorstvom doc. dr. sc. Šalić i sudjelovao je izlaganjem na 13th ISE Satellite Student Regional Symposium on Electrochemistry (Zagreb, srpanj, 2024). Kroz Reaktor ideja, glasilo Studentske sekcije Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa, i predavanje u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga aktivno promovira novosti i temeljna znanja iz znanosti vezanih uz farmaceutsku kemiju.