Sinteza kubana

Kereškenji, Lucian

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:332545

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Lucian Kereškenji

Student 3. godine Sveučilišnog prijediplomskog sveučilišnog studija Kemija

SINTEZA KUBANA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2024.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 30. srpnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 6. rujna 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK VII
§ 1. UVOD 1
§ 2. EATON-COLE METODA SINTEZE KUBANA III
2.1. Pregled Eaton-Cole metode sinteze kubana iii
2.2. Detaljan prikaz Eaton-Cole metode sinteze kubana vi
2.2.1. Prvi korak vi
2.2.2. Drugi korak vii
2.2.3. Treći korak vii
2.2.4. Četvrti korak vii
2.2.5. Peti korak viii
2.2.6. Šesti korak x
2.2.7. Sedmi korak xi
2.2.8. Osmi korak xii
2.2.9. Deveti i deseti korak xii
2.2.10. Jedanaesti korak xiii
2.2.11. Dvanaesti korak xiv
2.2.12. Trinaesti i četrnaesti korak xiv
§ 3. SVOJSTVA I PRIMJENA KUBANA XVI
3.1. Fizikalna i kemijska svojstva kubana xvi
3.2. Primjena kubana xvii
§ 4. LITERATURNI IZVORI XX

§ Sažetak

Kuban je zasićeni policiklički ugljikovodik građen od molekula kubične strukture s osam metinskih skupina na vrhovima kocke. Kutovi između C-C veza u molekuli kubana iznose 90°, što značajno odstupa od očekivane tetraedarske vrijednosti od 109,5°.[1] Posljedica navedenog odstupanja je visoka napetost molekule, no unatoč tome kuban je pri standardnim uvjetima tlaka i temperature stabilna bezbojna krutina[2] koja se termički raspada tek pri 220 °C. Razlog tome je kinetička stabilnost molekule, odnosno jako spora reakcija termičkog raspada pri standardnim uvjetima.[3]

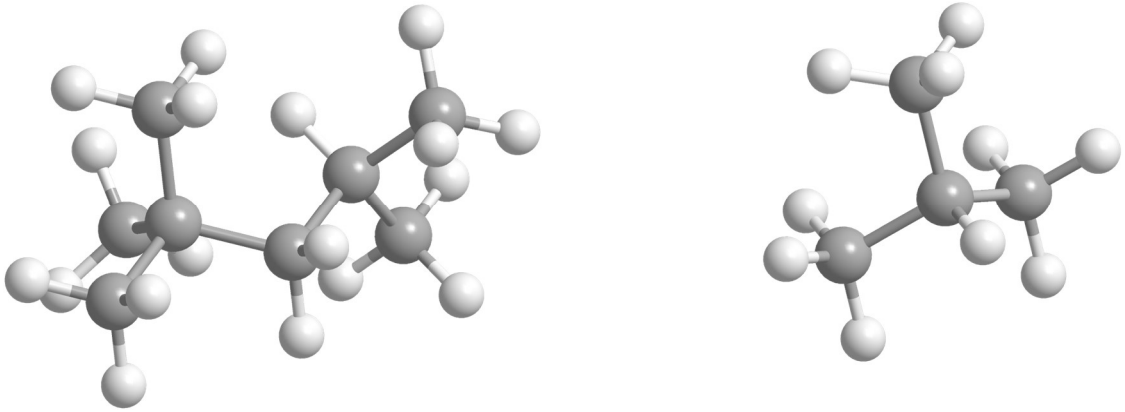
Prva sinteza kubana izvedena je 1964. godine u laboratoriju P. E. Eatona i T. W. Colea. Metoda se može podijeliti na četrnaest koraka od kojih se ističu [2+2] cikloadicija i dvije Favorskiijeve pregradnje kao reakcije pomoću kojih su dobiveni četveročlani prstenovi. Kuban je kao konačni produkt sinteze karakteriziran spektrometrijom masa (MS), infracrvenom spektroskopijom (IR) i spektroskopijom protonske nuklearne magnetske rezonancije (^{1}H NMR).[2]

Fizikalni parametri kubana poput duljina veza i entalpije nastajanja korišteni su u računalnoj kemiji. Derivati kubana primijenjeni su u biokemijskim i medicinskim istraživanjima. Unatoč poteškoćama, sintetizirani su određeni osmerostruko supstituirani derivati kubana kako bi bila ispitana njihova svojstva. Potencijalne primjene kubana i njegovih derivata još se istražuju te se trenutno primarno radi o spoju od akademskog značaja.[3,4]

Cilj ovog završnog rada jest detaljno prikazati originalnu metodu sinteze kubana i ukratko opisati njegova svojstva i primjenu.

§ 1. UVOD

Ugljikovodici su jednostavni organski spojevi čije su molekule građene samo od atoma ugljika i vodika. Dijele se na zasićene, nezasićene i aromatske. Veliki udio sirove nafte čine ugljikovodici jednostavnih trodimenzijskih struktura, veličine od šest do deset ugljikovih atoma poput 2-metilbutana i 2,2,4-trimetilpentana (slika 1). Navedeni su spojevi nastali ispod Zemljine površine anaerobnim raspadom bioloških materijala.[5]



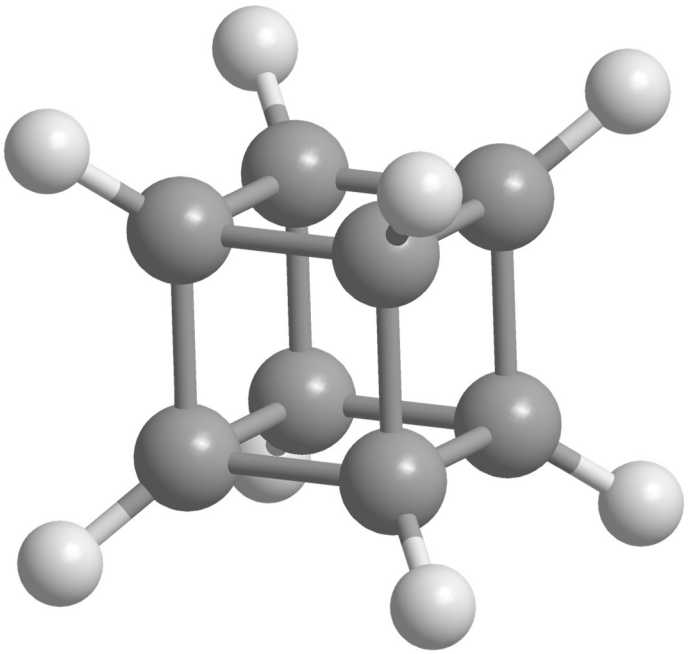
a) b)

Slika 1. Strukturne formule molekula (model kuglica i štapića): a) 2-metilbutana i b) 2,2,4-trimetilpentana

Na prikazanim strukturnim formulama vidljivo je da spojevi imaju približno iste kutove između veza. Prema teoriji odbijanja elektronskih parova valentne ljuske (engl. *valence-shell electron-pair repulsion theory*, VSEPR), elektroni σ-veza oko istog ugljikovog atoma u zasićenim ugljikovodicima moraju biti najviše moguće razmaknuti, što daje tetraedarsku geometriju s veznim kutovima od oko 109,5°. Sva odstupanja od te vrijednosti veznog kuta su nepovoljna zato što povisuju kutnu napetost spoja, koja u cikličkim spojevima zajedno s torzijskom napetosti čini prstensku napetost.[1] Može se reći da je molekula napeta kada je njena struktura napregnuta tako da se unutrašnja energija molekule podiže u odnosu na neki referentni spoj koji nije pod takvim utjecajem.[6]

Molekule visokih simetrija oduvijek su fascinirale kemičare. Jedan skup takvih molekula su Platonovi ugljikovodici, čije strukture odgovaraju Platonovim tijelima. Pod Platonova tijela spadaju tetraedar, kocka, oktaedar, dodekaedar i ikozaedar. Odgovarajući ugljikovodici imaju

ugljikove atome na vrhovima odgovarajućeg geometrijskog tijela te im C-C veze prate bridove. Iako su Platonova tijela geometrijski jako jednostavna, njihovi molekulski ekvivalenti se ne pojavljuju u prirodi. Jedan od razloga su upravo kemijski nepovoljni kutovi između σ-veza koje povezuju ugljikove atome. Najpoznatiji primjer takvog ugljikovodika je kuban (slika 2), molekulske formule C_8H_8. Sustavni naziv kubana prema IUPAC-ovoj nomenklaturi organskih spojeva je pentaciklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktan. Za nastajanje kubana potrebno je ostvariti dvadeset i četiri vezna kuta između ugljik-ugljik veza od 90°, što znači značajno odstupanje od tetraedarske vrijednosti, 109,5°, koje će sigurno izazvati visoku napetost molekule.[3]



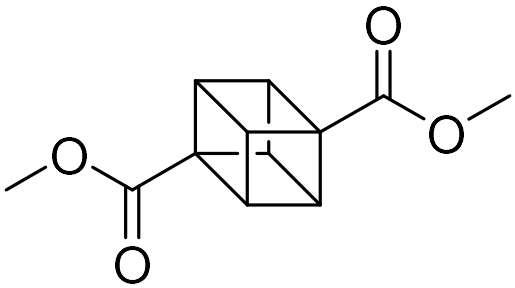
Slika 2. Strukturna formula molekule kubana (model kuglica i štapića).

§ 2. EATON-COLE METODA SINTEZE KUBANA

2.1. Pregled Eaton-Cole metode sinteze kubana

Do 1964. godine kuban nikad nije bio sintetiziran niti potpuno okarakteriziran. Pretpostavljano je da je kao nusprodukt drugih sinteza dobiven osmerostruko supstituirani derivat kubana, oktafenilkuban. Fenilne skupine su zbog steričkog utjecaja onemogućile kvalitetne analize strukture koje bi potvrdile postojanje kubanskog sustava.[2]

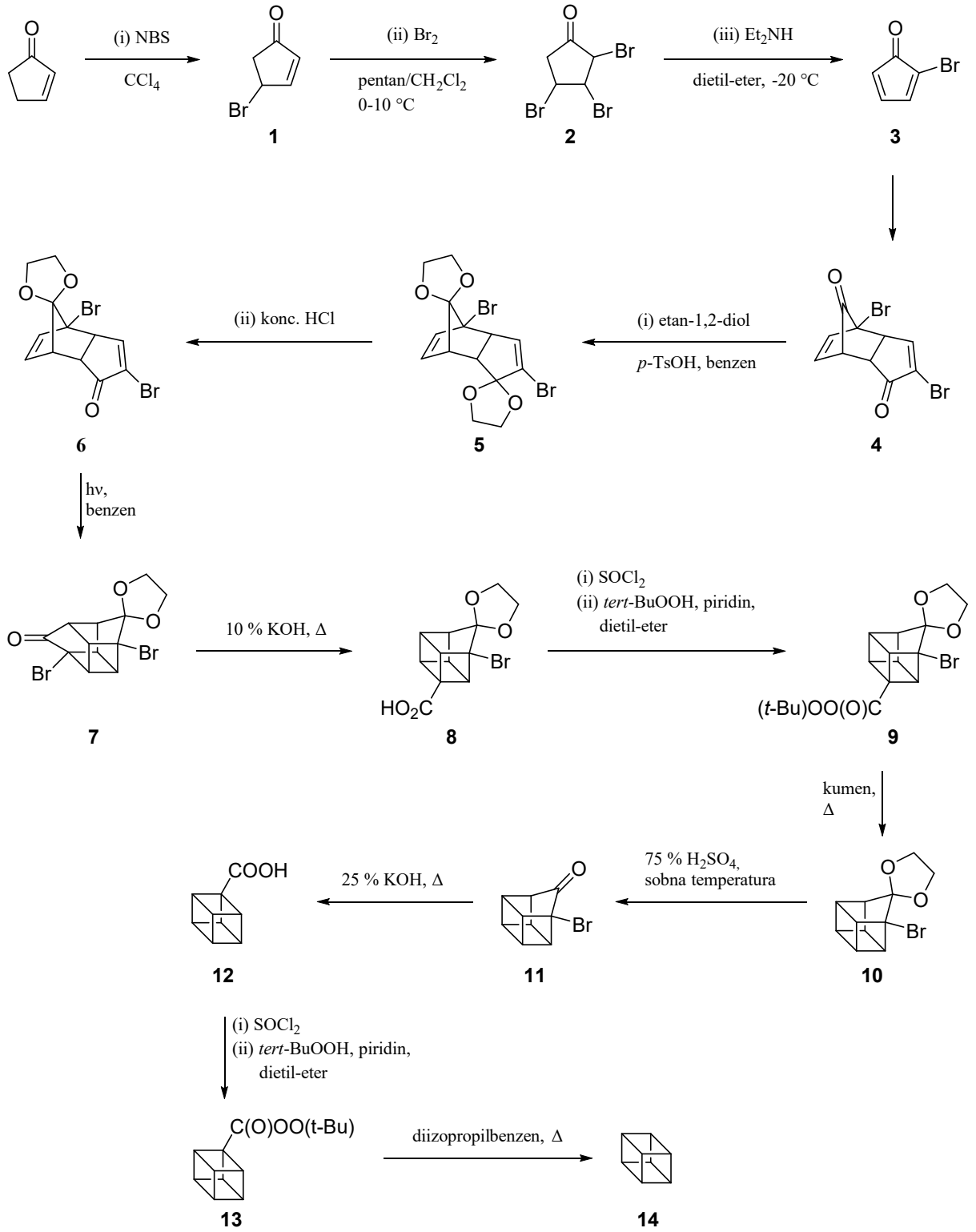
U ožujku 1964. godine, Philip E. Eaton i Thomas W. Cole objavili su prvu uspješnu sintezu dvostruko supstituiranog metil-esterskog derivata kubana prikazanog na slici 3. Strukturu su dokazali spektroskopijom protonske nuklearne magnetske rezonancije i mjerenjem molekulske mase produkta. U kolovozu iste godine objavili su prvu sintezu kubana. Konačni produkt karakteriziran je kao kuban spektrometrijom masa, infracrvenom spektroskopijom i spektroskopijom protonske nuklearne magnetske rezonancije. Uz to, određeno je da kuban kristalizira u romboedarskom kristalnom sustavu.[2,7] U originalnim su radovima iz 1964. godine navedeni korišteni reagensi i eksperimentalni uvjeti, no nažalost sam eksperimentalni postupak nije detaljno opisan.



Slika 3. Strukturna formula molekule metil-esterskog derivata kubana.

Sinteza kubana (slika 4) započela je alilnim bromiranjem komercijalno dostupnog ciklopent-2-enona u tetraklormetanu. Kao bromirajući reagens korišten je *N*-bromsukcimid. Dobiveni 4-bromciklopent-2-enon **1** preveden je u 2,3,4-tribromciklopentanon **2** bromiranjem s elementarnim bromom u smjesi pentana i diklormetana pri 0-10 °C. Iz 2,3,4-tribromciklopentanona dvostrukim dehidrobromiranjem dobiven je 2-bromciklopenta-2,4-dienon **3**. Reakcija je provedena u čistom dietil-eteru pri -20 °C te je kao baza korišten dietilamin. Nastali 2-bromciklopent-2,4-enon sklon je spontanoj regioselektivnoj i stereoselektivoj Diels-Alderovoj dimerizaciji. Dobiveni dimer **4** je diketon čije su karbonilne

skupine zaštićene prevođenjem u ketalne skupine pomoću etan-1,2-diola uz katalizu *para*-toluensulfonskom kiselinom pri čemu je nastao spoj **5**. Kao otapalo je korišten benzen. Ketalna skupina za jednu vezu udaljena od dvostruke veze selektivno je hidrolizirana korištenjem koncentrirane klorovodične kiseline. Dobiveni produkt **6** je izoliran, otopljen u benzenu i izložen UV svjetlosti, što inicira fotokemijsku [2+2] cikloadiciju. Kavezasti produkt **7** nalikuje kubanu, ali ima dva premošćenja s dodatnim ugljikovim atomom. Oba se premošćenja skraćuju Favorskiijevom pregradnjom, no ne istovremeno. Prvo se u vrućoj kalijevoj lužini skraćuje premošćenje koje sadrži nezaštićenu karbonilnu skupinu dajući produkt **8**. Favorskiijevom pregradnjom premošćujuća je karbonilna skupina prevedena u karboksilnu skupinu koja je zatim pomoću tionil-klorida prevedena u acil-klorid. Dobiveni acil-klorid preveden je u *tert*-butilni perester **9** u reakciji s *tert*-butil-hidroperoksidom u smjesi piridina i dietil-etera. Peresterska skupina uklonjena je u kipućem kumenu pri čemu je dobiven produkt **10** s jednim premošćenjem za skratiti što je postignuto u nekoliko reakcijskih koraka. Prvo je premošćujuća zaštitna ketalna skupina hidrolizirana u karbonilnu skupinu pri sobnoj temperaturi uz upotrebu vodene otopine sumporne kiseline. Dobiven je hidrat ketona **11** koji je dehidratiran u kipućem benzenu dajući bezvodni keton **11** kristaliziran iz heksana. Produkt je zatim refluksiran s kalijevom lužinom, pri čemu dolazi do druge Favorskiijeve pregradnje. Dobiva se kuban supstituiran karboksilnom skupinom **12** koja je istim postupkom kao i prije prevedena u perester **13** i uklonjena zagrijavanjem u diizopropilbenzenu. Kuban **14** je iz reakcijske smjese odvojen pomoću struje dušika i kristaliziran uz hlađenje. Sjajni kristali kubana **14** dobiveni su kristalizacijom iz metanola i sublimacijom malo iznad sobne temperature pri atmosferskom tlaku.[2,3,7]

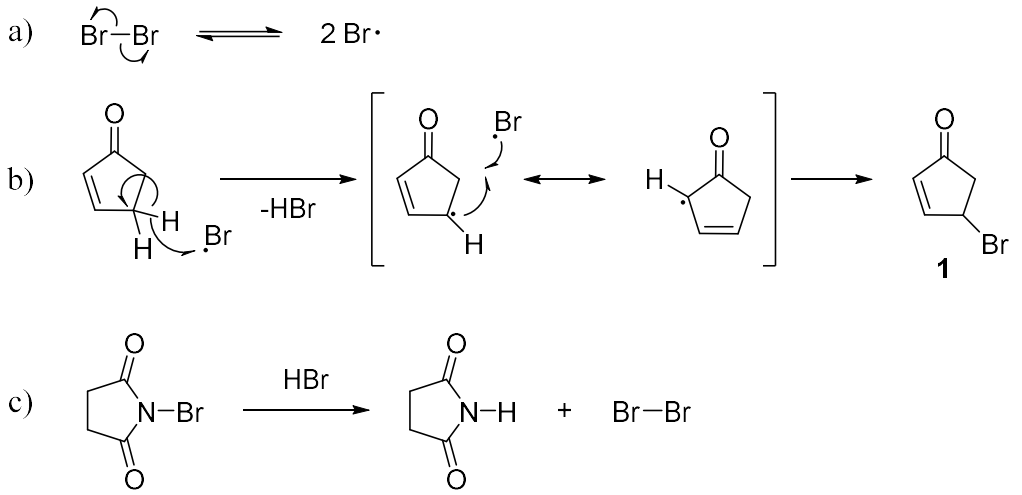


Slika 4. Shematski prikaz Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2. Detaljan prikaz Eaton-Cole metode sinteze kubana

2.2.1. Prvi korak

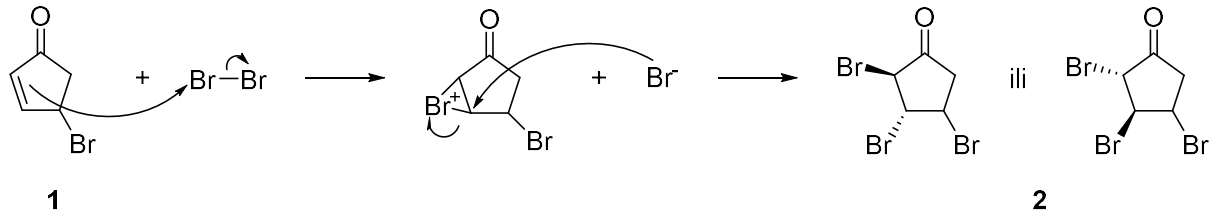
U prvom koraku Eaton-Cole sinteze provedeno je alilno bromiranje komercijalno dostupnog ciklopent-2-enona u tetraklormetanu. Tokom reakcije potrebno je održavati nisku koncentraciju broma kako ne bi došlo do adicije na dvostruku C=C vezu. Iz tog razloga je kao bromirajući reagens korišten *N*-bromsukcimid (NBS). Za početak reakcije potrebna je molekula broma koja se homolitički cijepa pri čemu nastaju bromovi radikali (slika 5a)), no početni uzorak NBS-a sadrži dovoljnu količinu broma za inicijaciju. Osim toga, reakciju je potrebno pokrenuti osvjetljavanjem kvarcnom lampom ili dodatkom inicijatora tvorbe radikala,[1] no autori rada ne navode kako je to učinjeno.[7] Reakcija se odvija radikalskim mehanizmom pri čemu se oslobađa bromovodik, a konačni produkt je 4-bromciklopent-2-enon **1** (slika 5b)). Nastali bromovodik reagira s NBS-om, pri čemu nastaju sukcinimid i molekula broma koja zatim može reagirati s ciklopent-2-enonom (slika 5c)). Tako je osigurana konstantna i niska koncentracija broma u smjesi. Osim toga, poželjno je da se nastali bromovodik uklanja iz reakcijske smjese kako ne bi došlo do njegove adicije na dvostruku C=C vezu. NBS zbog veće gustoće od tetraklormetana i slabe topljivosti tvori sloj na dnu reakcijske smjese. Nastali sukcinimid manje je gustoće od tetraklormetana te formira gornji sloj u reakcijskoj smjesi što omogućuje praćenje reakcije. Kao posljedica rezonancijske stabilizacije alilnog radikala (slika 5b)) moguće je nastajanje nusprodukta 2-bromciklopent-3-enona, čime se snižava iskorištenje željenog produkta reakcije.[1,7]



Slika 5. Shematski prikaz mehanizma prvog koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.2. *Drugi korak*

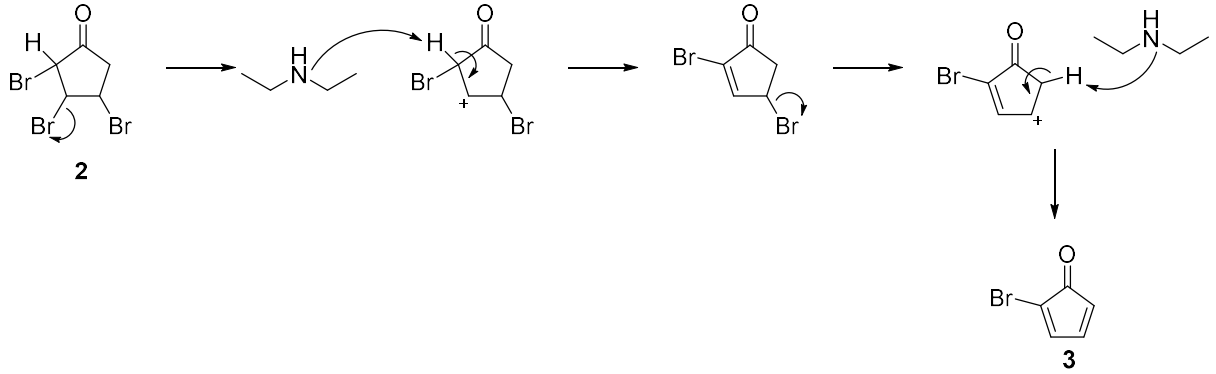
Na dvostruku C=C vezu 4-bromciklopent-2-enona **1** adiran je brom te nastaje 2,3,4-tribromciklopentanon **2**. Kao otapalo je korištena smjesa pentana i diklormetana uz održavanje temperature između 0 °C i 10 °C. Reakcija se odvija prema Ad_E2 mehanizmu. π-elektroni C=C veze 4-bromciklopent-2-enona nukleofilno napadaju molekulu broma i nastaje bromonijev kation. Nukleofilnim napadom bromidnog aniona na bromonijev kation sa stražnje strane, koji se odmah otvara, osigurava se *anti*-stereokemija adicije (slika 6).[1,7]



Slika 6. Shematski prikaz mehanizma drugog koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.3. *Treći korak*

U trećem koraku provedeno je dvostruko dehidrobromiranje 2,3,4-tribromciklopentanona **2** u čistom dietil-eteru pri -20 °C. Budući da je korištena slaba baza, dietilamin, radi se o monomolekulskoj eliminaciji, E1. Prvo iz molekule izlazi bromidni ion na poziciji 3 i nastaje karbokation, a zatim dietilamin deprotonira nastali karbokation i nastaje dvostruka veza. Ista se reakcija događa s atomom broma na poziciji 4, čime nastaje konačni produkt 2-bromciklopenta-2,4-dienon **3** (slika 7).[1,7]

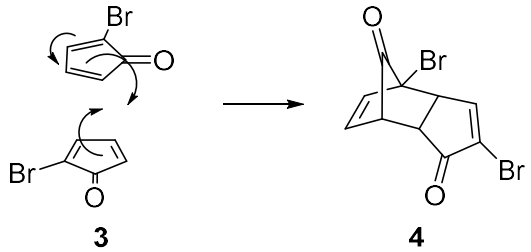


Slika 7. Shematski prikaz mehanizma trećeg koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.4. *Četvrti korak*

2-bromciklopenta-2,4-dienon **3** sklon je spontanoj Diels-Alderovoj dimerizaciji kojom nestaju dvije π veze te nastaju dvije nove σ veze i jedna π veza. Prema Alderovom *endo* pravilu reakcija se odvija preko prijelaznog stanja s više međusobno bliskih π veza. Rezultat je stereospecifičnost reakcije prema termodinamički manje stabilnom, a kinetički više stabilnom

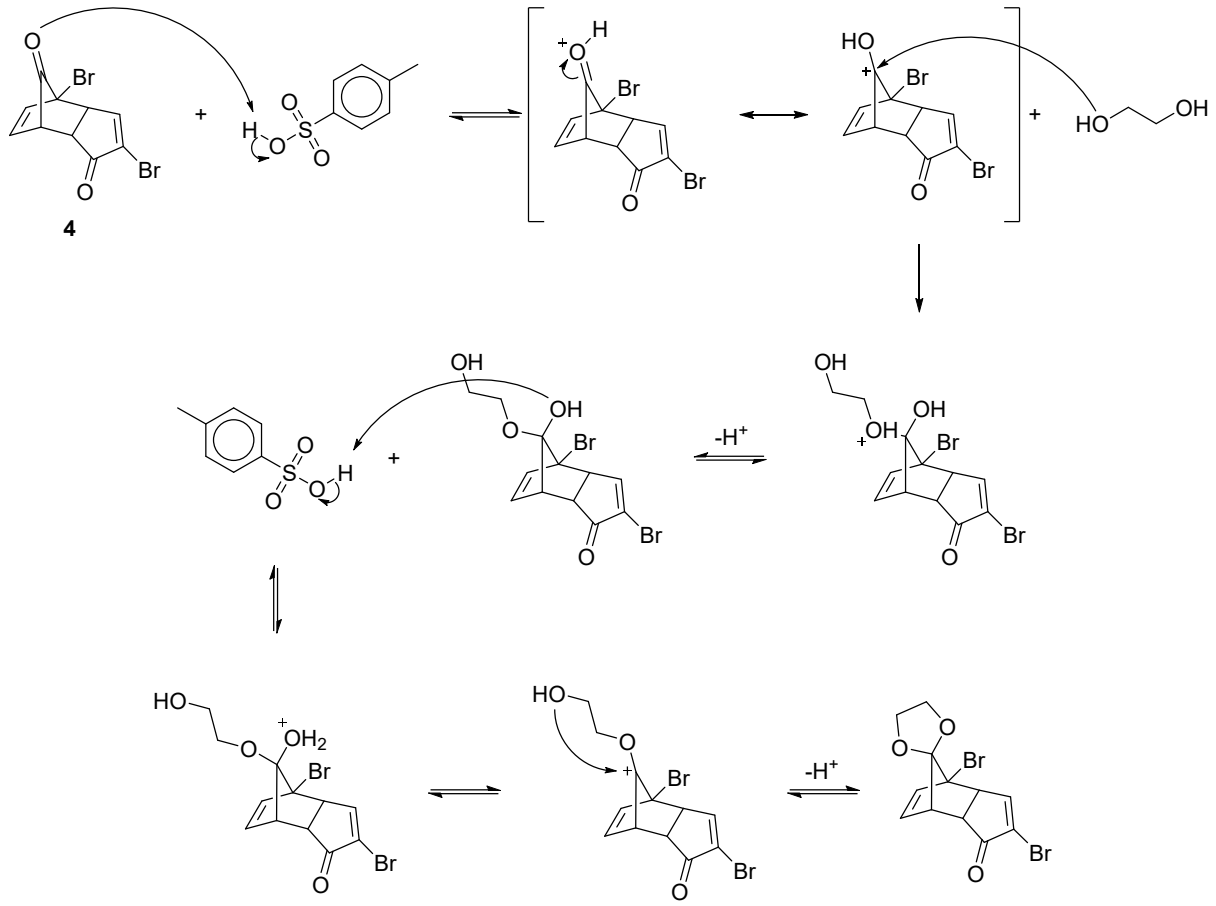
endo-aduktu **4** prikazanom na slici 8. Uz to, reakcija je i regiospecifična. Dvostruka C=C veza supstituirana bromovim atomom slabiji je dienofil od nesupstituirane te će specifično reagirati kao dienofil. Razlog smanjene dienofilnosti je nepovoljna interakcija između negativnih dipola bromovih i kisikovih atoma u prijelaznom stanju. Ukupno iskorištenje sinteze do ovog koraka iznosi 40 %.[7,8]



Slika 8. Reakcija Diels-Alderove dimerizacije koja se odvija u četvrtom koraku Eaton-Cole metode sinteze kubana.

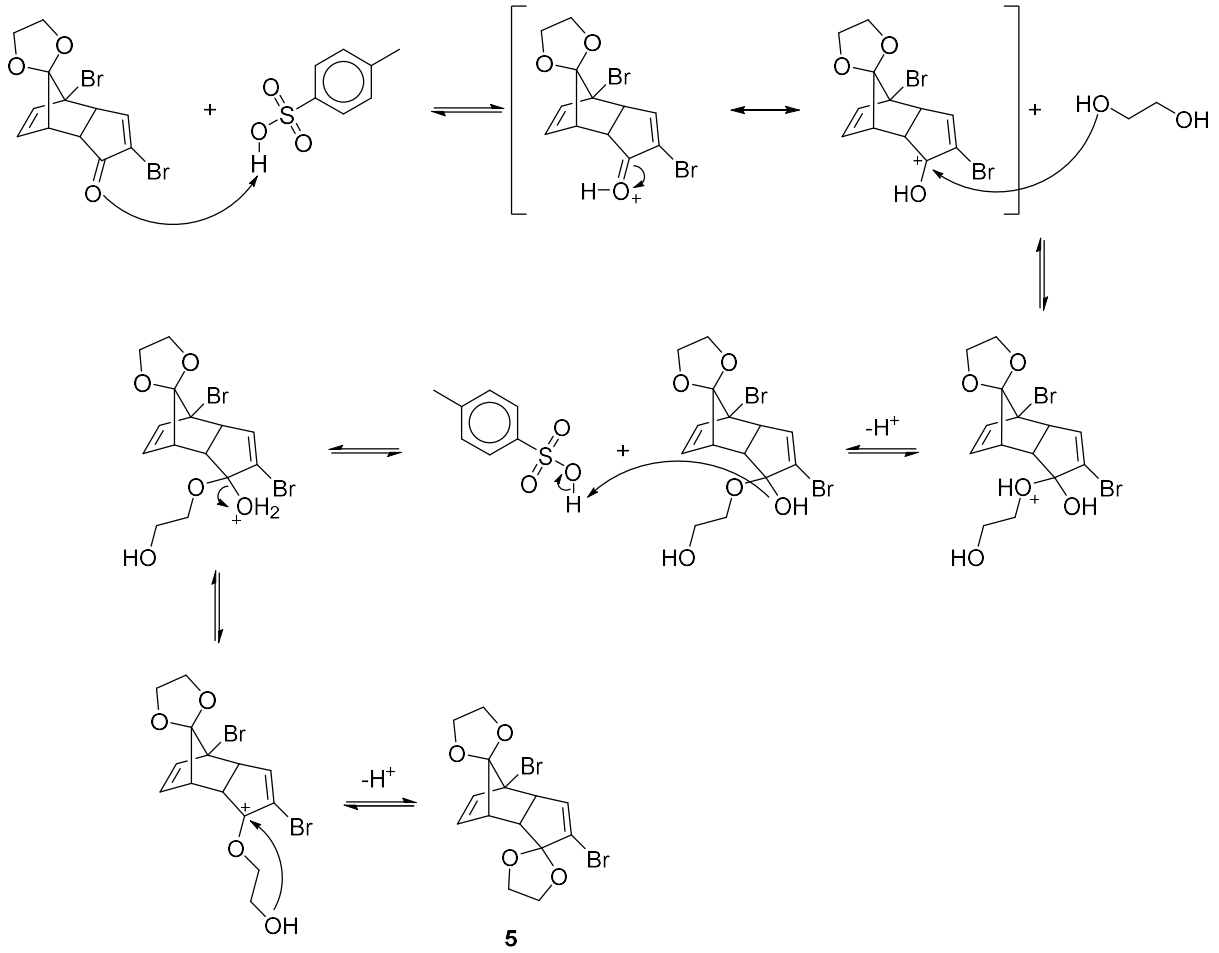
2.2.5. Peti korak

Dobiveni dimer **4** u petom je koraku duže vremena refluksiran u benzenu s etan-1,2-diolom i suviškom *para*-toluensulfonske kiseline. Obje karbonilne skupine su time zaštićene prevođenjem u ketalne skupine. Svrha ovog postupka bit će objašnjena u osmome koraku. Karbonilni kisik je prvo protoniran, što povisuje elektrofilnost karbonilnog ugljikovog atoma. Slijedi nukleofilni napad jednog od hidroksilnih kisikovih atoma etan-1,2-diola na karbonilni ugljikov atom. Nastala hidroksilna skupina ponovno je protonirana, dajući vodu kao izlaznu skupinu čijim izlaskom nastaje karbokation. Intramolekulskim nukleofilnim napadom kisikovog atoma druge hidroksilne skupine etan-1,2-diola na pozitivno nabijeni ugljikov atom i deprotoniranjem hidroksilne skupine uvedena je ketalna zaštitna skupina na jednu od karbonilnih skupina (slika 9).[1,2]



Slika 9. Shematski prikaz mehanizma zaštite prve karbonilne skupine u petom koraku Eaton-Cole metode sinteze kubana.

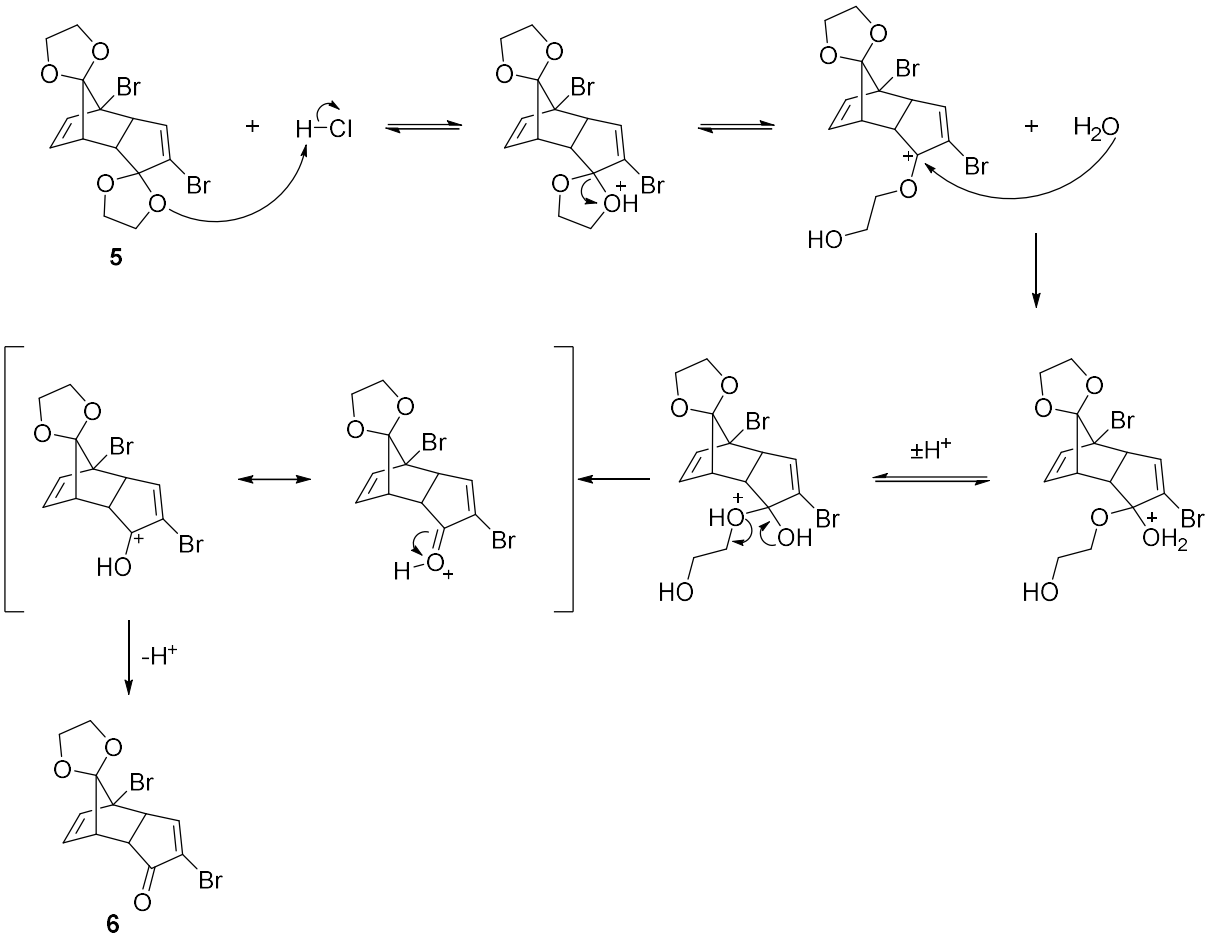
Zaštita druge keto-skupine odvija se prema istome mehanizmu pri čemu je nastao spoj **5** (slika 10). Budući je potrebno zaštititi obje karbonilne skupine, redoslijed tih dviju reakcija nije bitan.



Slika 10. Shematski prikaz mehanizma zaštite druge karbonilne skupine u petom koraku Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.6. Šesti korak

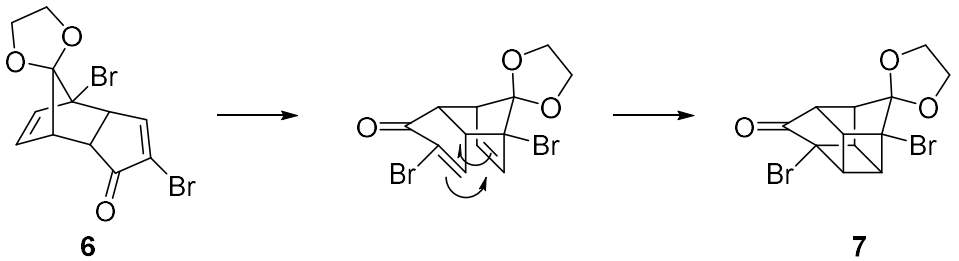
U šestome koraku selektivno je hidrolizirana ketalna skupina spoja **5** bliža dvostrukoj C=C vezi korištenjem vodene otopine klorovodične kiseline. Produkt je spoj **6** s dvije konjugirane dvostruke veze koje pozitivno utječu na njegovu termodinamičku stabilnost. Produkt hidrolize druge ketalne skupine ne bi imao navedenu konjugaciju, što omogućava selektivnu hidrolizu. Reakcija hidrolize ketala se odvija mehanizmom obrnutim od mehanizma nastajanja ketala **5** u prošlome koraku (slika 11). Jedan od ketalnih atoma kisika se protonira, što omogućuje otvaranje prstena i nastajanje karbokationa podložnog nukleofilnom napadu molekule vode. Nakon protoniranja eterskog kisika i deprotoniranja hidroksilne skupine etan-1,2-diol izlazi iz molekule dajući produkt **6**. Ukupno iskorištenje petog i šestog koraka reakcije je 85 %.[1,2]



Slika 11. Shematski prikaz mehanizma šestog koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.7. Sedmi korak

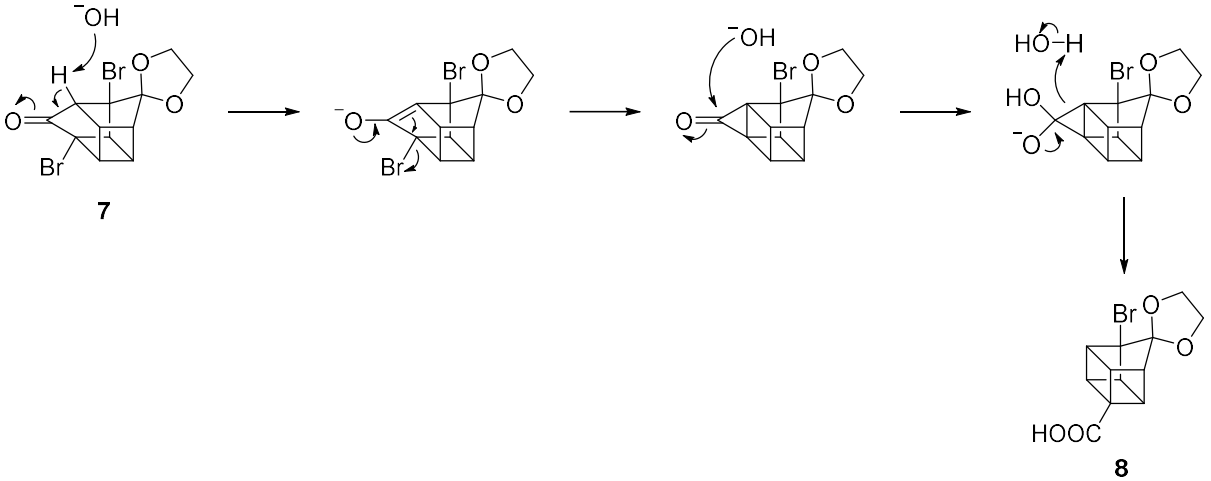
Sedmi korak sinteze je fotokemijska [2+2] cikloadicija inicirana obasjavanjem produkta **6** UV svjetlošću, u benzenu. Ovaj korak zahtijeva zaštitu karbonilne skupine na premošćenju šesteročlanog prstena, što je osigurano u petom koraku. U suprotnom bi prilikom obasjavanja UV svjetlošću došlo do polimerizacije. Selektivna hidroliza zaštitne skupine spoja **5** u šestom koraku provedena je kako bi se osigurao enonski motiv koji apsorbira UV svjetlost i time omogućuje cikloadiciju. Reakcija je regioselektivna zbog steričke zakočenosti sustava. Konformacija koju polazni spoj **6** zauzima prije cikloadicije prikazana je na slici 12. Elektroni dviju π-veza raspoređuju se u dvije nove σ-veze i s gotovo 100 %-tnim iskorištenjem nastaje kavezasti produkt **7**.[2,8]



Slika 12. Shematski prikaz mehanizma sedmog koraka Eaton-Cole sinteze kubana.

2.2.8. Osmi korak

U osmom koraku u vrućem 10 %-tnom kalijevom hidroksidu dolazi do Favorskiijeve pregradnje spoja **7**, pri čemu je premošćujući karbonilni ugljik pretvoren u karboksilni ugljik produkta **8**. Kalijev hidroksid deprotonira β-ugljik. Nakon izlaska bromida na drugom β-ugljiku nastaje ciklopropanonski međuprodukt te slijedi nukleofilni napad hidroksidnog iona na karbonilni ugljik. Raspadom nastalog tetraedarskog međuprodukta kao produkt osmog koraka nastaje karboksilna kiselina **8**. Iskorištenje osmog koraka iznosi 95 %.[2,8]

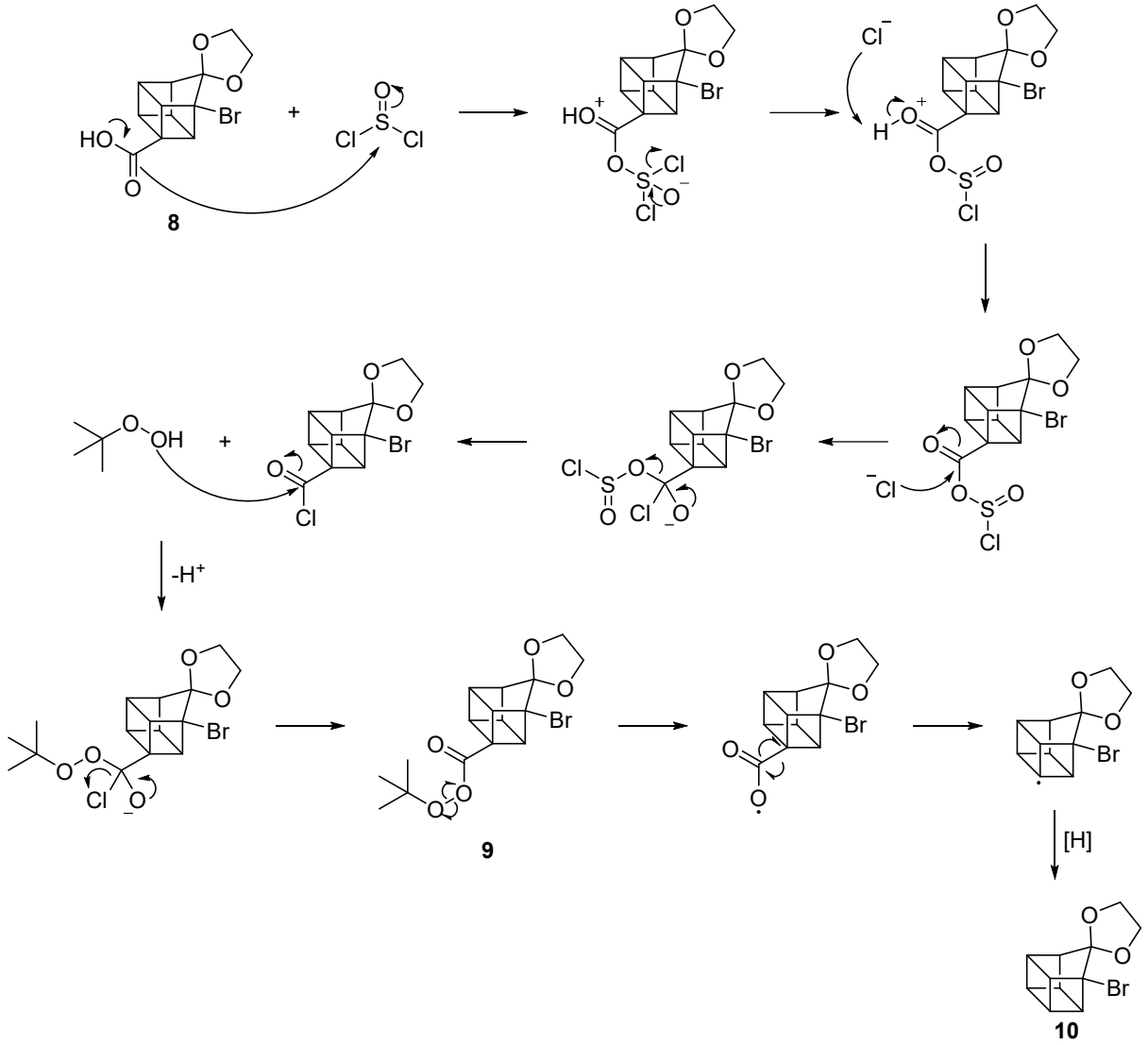


Slika 13. Shematski prikaz mehanizma osmog koraka Eaton-Cole sinteze kubana.

2.2.9. Deveti i deseti korak

Cilj devetog i desetog koraka je ukloniti karboksilnu skupinu spoja **8** nastalu Favorskiijevom pregradnjom u prethodnom koraku. Karboksilna skupina je prvo prevedena u acil-klorid pomoću tionil-klorida. π-elektroni dvostruke veze između karboksilnog ugljika i kisika nukleofilno napadaju atom sumpora tionil-klorida te nastaje reaktivni klorsulfitni anhidrid. Klorid izlazi iz međuprodukta uz nastanak dvostruke S=O veze, karbonilni kisik se deprotonira, te drugi klorid nukleofilno napada karbonilni ugljik. Drugi tetraedarski produkt se raspada izlaskom sulfonil-klorida. Nastali-acil klorid reagira s *tert*-butil-hidroperoksidom u smjesi piridina i bezvodnog etera. Kisik *tert*-butil-hidroperoksida nukleofilno napada karbonilni ugljik

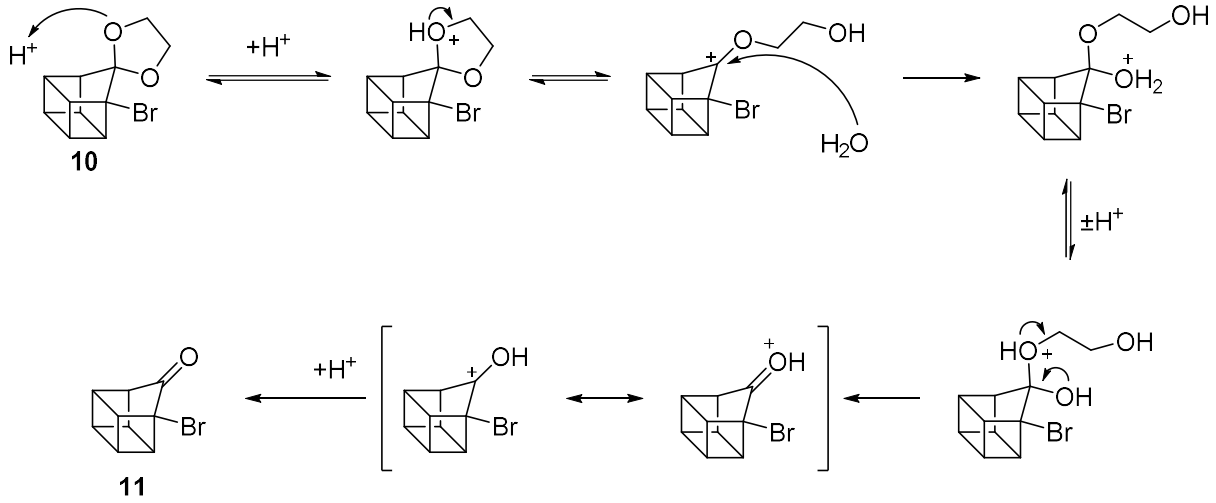
acil-klorida. Raspad tetraedarskog produkta događa se izlaskom klorida, a produkt je perester **9**, s iskorištenjem od 95 %. Peresterska skupina zatim je uklonjena termičkom razgradnjom u prisutnosti kumena, pri čemu se oslobađa ugljikov dioksid i nastaje spoj **10** (slika 14). Iskorištenje termičke razgradnje iznosi 55 % zbog nastajanja nusprodukta reakcijom alkilnih i *tert*-butoksilnih radikala.[1,2,3,9]



Slika 14. Shematski prikaz mehanizma devetog i desetog koraka koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.10. Jedanaesti korak

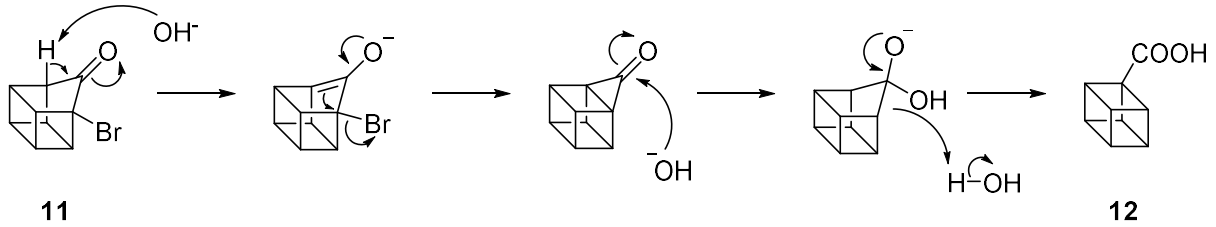
U jedanaestom je koraku korištena 75 %-tna vodena otopina sumporne kiseline za hidrolizu ketalne skupine na drugom premošćenju spoja **10**. Reakcija se odvija prema istom mehanizmu kao u šestom koraku (slika 15). Dobiveni hidrat α-bromketona **11** dehidratiran je u vrijućem benzenu te je bezvodni keton kristaliziran iz heksana, s iskorištenjem od 90 %. [2,8]



Slika 15. Shematski prikaz mehanizma jedanaestog koraka koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.11. Dvanaesti korak

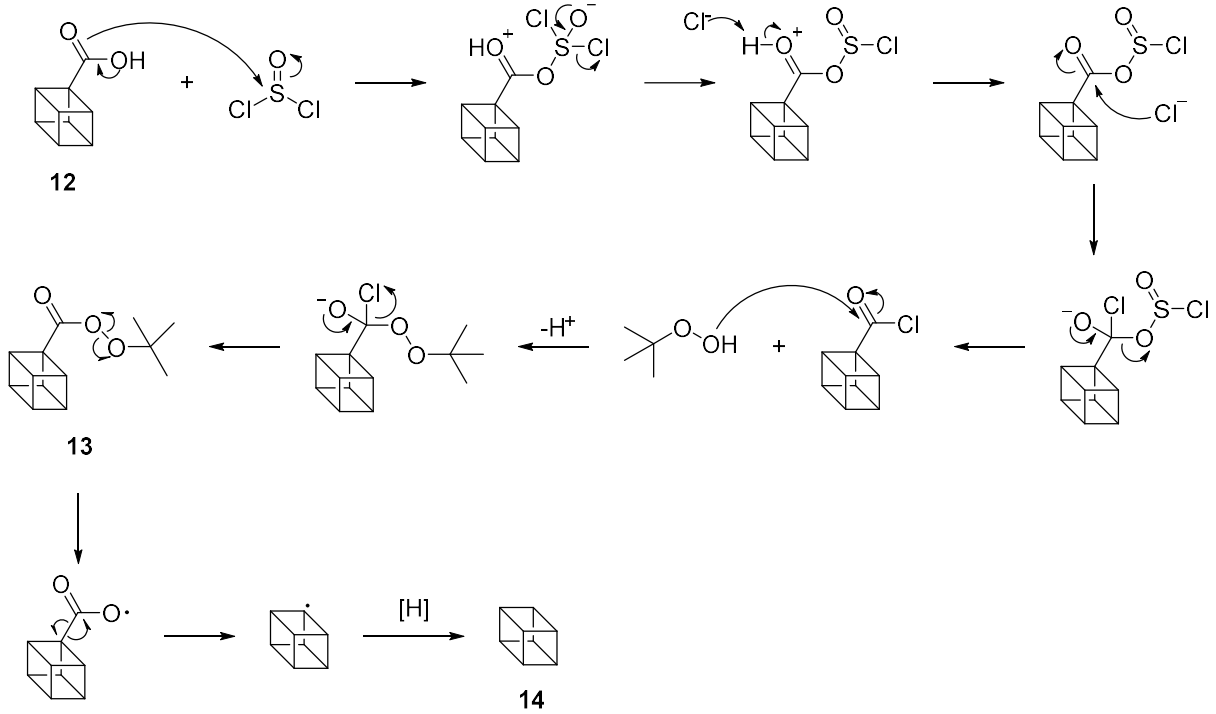
U dvanaestom je koraku α-bromketon **11** dobiven u prethodnom koraku refluksiran u 25 %-tnoj otopini kalijevog hidroksida. Kao i u osmom koraku, dolazi do Favorskiijeve pregradnje pri čemu je skraćeno drugo premošćenje i nastaje kubankarboksilna kiselina **12** (slika 16). Iskorištenje koraka je 55 %.[2,8]



Slika 16. Shematski prikaz mehanizma dvanaestog koraka koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

2.2.12. Trinaesti i četrnaesti korak

Trinaesti i četrnaesti korak su slični devetom i desetom. Karboksilna kiselina **12** prevedena je preko klorsulfitnog anhidrida u acil-klorid pomoću tionil-klorida i zatim u perester **13** pomoću *tert*-butil hidroperoksida u piridinu. Perester **13** je termalno razgrađen pri 150 °C u prisutnosti diizopropilbenzena (slika 17). Nastaje kuban **14** koji je izdvojen iz reakcijske smjese pomoću struje dušika i kristaliziran uz hlađenje. Kristalizacijom iz metanola i sublimacijom dobiveni su sjajni kristali kubana **14**. Ukupno iskorištenje cijele sinteze iznosi oko 12 %.[1,2,3,9]



Slika 17. Shematski prikaz mehanizma dvanaestog koraka koraka Eaton-Cole metode sinteze kubana.

§ 3. SVOJSTVA I PRIMJENA KUBANA

3.1. Fizikalna i kemijska svojstva kubana

Kuban, sustavnog naziva pentaciklo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]oktan, pri standardnim uvjetima tlaka i temperature bezbojna je kristalna krutina otporna na vlagu i svjetlost, a topljiva u heksenu (tablica 1). Molekulska formula kubana je C_8H_8, molarna masa iznosi 104,14 g/mol, a gustoća od 1,29 g/cm^3 neobično je visoka za ugljikovodik.

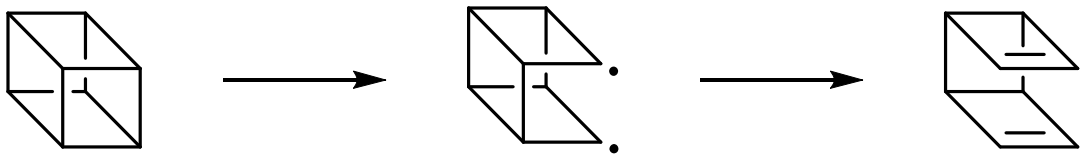
Kuban kristalizira u trigonskom kristalnom sustavu koji pripada heksagonskoj kristalnoj familiji.[3] Radi se o romboedarskoj kristalnoj rešetci s parametrima ćelije a=5,20 Å i α=72,69°. Pri 124,5 °C dolazi do faznog prijelaza u plastičnu fazu. Plastična ili orijentacijski neuređena faza je vrsta kristalne faze u kojoj molekule imaju orijentacijski stupanj slobode, odnosno njihovo usmjerenje u prostoru nije ukočeno. Jedinična ćelija plastične faze također je romboedarska, s kutem α=103,3°. Većina molekulskih krutina u plastičnim fazama posjeduje plošno centriranu kubičnu rešetku (engl. *face centered cubic*, fcc), što ovo svojstvo čini neobičnim.[10] ^{1}H i ^{13}C NMR spektri kubana sadrže po jedan maksimum pri oko 4 ppm odnosno 48 ppm zbog visoke simetrije molekule. Zbog oštrine signala u NMR spektrima i kemijske inertnosti kuban je predložen kao unutrašnji standard u NMR mjerenjima.[11]

Kuban je sklon sublimaciji te ga je na temelju tog svojstva moguće pročistiti. Izvori se ne slažu oko iznosa entalpije sublimacije.[3,4] Prema najnovijem izvoru koji se podudara s teorijskom vrijednosti entalpija sublimacije iznosi $\Delta_{sub}H°$=79,5 kJ/mol.[12]

Tablica 1. Svojstva kubana pri standardnim uvjetima.

Talište	133,5 °C
Vrelište	161,6 °C
Temperatura raspada	>220,5 °C
Gustoća	1,29 g/cm^3
Tlak para pri 25 °C	177 Pa
Kristalni sustav	rompski
Topljivost u heksenu	18 % po masi
Entalpija nastajanja	602 kJ/mol
Entalpija sublimacije	79,5 kJ/mol
Energija napetosti (SE)	675,7 kJ/mol
Energija aktivacije homolitičkog cijepanja C-C veza	1803,3 kJ/mol
Duljina C-C veza	1,571 Å
Duljina C-H veza	1,109 Å
Točkina grupa	O_h

Prije 1964. godine pretpostavljalo se da sinteza kubana uopće nije moguća.[3] Očekivano je da visoka napetost molekule uzrokovana odstupanjem C-C-C kutova od 109,5° čini kuban vrlo nestabilnim, što bi trebalo onemogućiti sintezu. Iako je kuban stvarno termodinamički nestabilan, energija aktivacije homolitičkog cijepanja C-C veze je visoka (tablica 1) te do značajnog raspada dolazi tek iznad 220 °C. Ta neočekivana stabilnost dijelom je rezultat manjka simetrijski dozvoljenih produkata raspada, što je često slučaj kod spojeva visoke simetrije.[13] Uz to, u koraku koji određuje brzinu reakcije termičkog raspada nastaje radikal (slika 18) koji i dalje ima značajnu napetost u odnosu na kuban. Kao rezultat, reakcija raspada kubana jako je spora pri niskim temperaturama.[3]



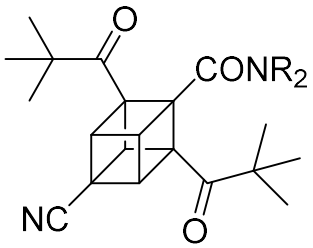
Slika 18. Shematski prikaz prva dva koraka termičkog raspada kubana.

Prvi stabilni produkt termičkog raspada kubana je ciklooktatetraen, koji se ovisno o tlaku dalje može raspasti na etin, benzen, etenilbenzen ili 1,4-, 1,5- i 1,2- dihidropentalen.[14]

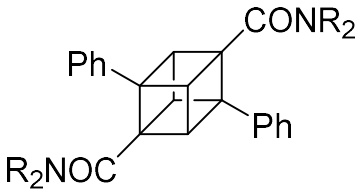
3.2. Primjena kubana

Nakon prve sinteze kubanskog sustava 1964. godine provedena su mnoga istraživanja s ciljem pronalaska njegove šire primjene. Iako sama molekula kubana nema izravnu primjenu, može biti poželjan strukturni motiv u raznim spojevima. Unatoč tome, trenutno niti jedan od istraženih derivata nema komercijalnu upotrebu te kuban prvenstveno ostaje spoj od akademskog značaja.[13]

Različiti spojevi s kubanskim motivom korišteni su u medicinskim istraživanjima. Proučavanja biološke aktivnosti dvaju derivata kubana, dipivaloilkubana i amidnog derivata fenilkubana (slika 19) osim očekivane anti-HIV odnosno antitumorske aktivnosti pokazuju i potpun manjak toksičnosti.[3]



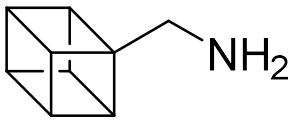
a)



b)

Slika 19. Strukturne formule molekula dipivalilkubana (a) i amidog derivata fenilkubana (b).

Manjak toksičnosti kubanskog sustava otvara mogućnost njegova korištenja kao skeleta (engl. *scaffold*) u molekulama lijekova. Zbog sličnih dimenzija, spojevi s fenilnom i spojevi s kubilnom skupinom međusobno su bioizosterični, odnosno imaju sličan utjecaj u biološkom sustavu. Zamjena fenilne skupine s kubilnom može biti poželjna zbog njene niže toksičnosti i više lipofilnosti koja može olakšati prijenos kroz membranu. Uz to, sinteza specifično supstituiranih derivata kubana omogućuje dobivanje lijekova koji će specifično ciljati aktivna mjesta određenih enzima. Tako je 1993. godine određen mehanizam djelovanja monoamin oksidaze-B. Kao jedan od strukturnih analoga supstratu prilikom istraživanja korišten je (aminometil)kuban (slika 20) zbog visoke brzine cijepanja prstena kubilkarbinilnog radikala koji nastaje u aktivnom mjestu enzima. Produkt raspada zatim tvori kovalentnu vezu s enzimom, čime dolazi do inaktivacije.[3,14-16]



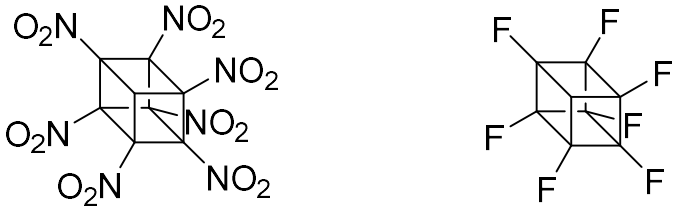
Slika 20. Strukturna formula molekule (aminometil)kubana.

Kubanski motiv može biti uključen u strukture makromolekulskih prolijekova. To su polimeri na koje je vezana željena aktivna tvar, međusobno povezani preko molekula poveznica (engl. *cross-linker*). Svrha prolijekova je produljenje farmakološke aktivnosti lijeka, što se može regulirati količinom dodanog poveznika prilikom polimerizacije. U istraživanju utjecaja udjela dodanog poveznika na hidrolizu polimernih prolijekova koji sadrže ibuprofen, indometacin te aspirin kao poveznik je korištena kuban-1,4-dikarboksilna kiselina.[17,18]

Model kubana koristi se u računalnoj kemiji kao referentni spoj pri određivanju entalpija nastajanja drugih visoko napetih ugljikovodika. Uz to, vrijednost entalpije nastajanja plinovitog

kubana korištena je pri razvoju metode polja sila MM3 te kao referentna vrijednost pri proučavanju mogućnosti kvantno-kemijskih metoda.[4]

Među derivatima kubana složenijima za sintezu ističu se oktanitrokuban i oktafluorokuban (slika 21). Unatoč tome, oktanitrokuban je sintetiziran zbog potencijalne primjene kao eksploziv. Na kraju se ipak pokazalo da nema prednosti u usporedbi s konvencionalnim materijalima. Oktafluorokuban, prvi put priređen 2022. godine, zanimljiv je zbog neobične elektronske strukture. Protuvezne orbitale C-F veza zajedno čine niskoenergijsku protuveznu orbitalu koja može prihvatiti elektron unutar ugljikovog skeleta. Pretpostavlja se da bi ovaj efekt mogao imati tehnološku primjenu.[3,13]



a) b)

Slika 21. Strukturna formula molekula: a) oktanitrokubana i b) oktafluorokubana.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. L. G. Wade, ml., *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2017., str. 46., 105-106., 257-259., 268. 344-346., 676-678., 848., 852-853., 968-969.
2. P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3157-3158.
3. K. F. Biegasiewicz, J. R. Griffiths, G. P. Savage, J. Tsanaktsidis, R. Priefer, *Chem. Rev.* **115** (2015) 6719-6749.
4. V. V. Diky, M. Frenkel, L. S. Karpushenkava, *Thermochim. Acta* **408** (2003) 115-121.
5. J. Posthuma, *Rapp. P.-v. Réun. Cons. int. Explor. Mer.* **171** (1977) 7-16.
6. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2017, str. 50-51.
7. P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 962-964.
8. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, London, 2012., str. 878-885., 897., 951.
9. J. A. Bravo, J. L. Vila, *Rev. Bol. Quim.* **32** (2015) 45-52.
10. Y. Yildrim, P. M. Gehring, D. A. Neumann, P. E. Eaton, T. Emrick, *Carbon* **36** (1998) 809-815.
11. B. A. Chalmers, A. P.-J. Chen, G. P. Savage, C. M. Williams, *Aust. J. Chem.* **63** (2010) 1108-1110.
12. A. Bashir-Hashemi, J. S. Chickos, W. Hanshaw, H. Zhao, B. S. Farivar, J. F. Liebman, *Thermochim. Acta* **424** (2004) 91-97.
13. H.-D. Martin, T. Urbanek, P. Pföhler, R. Walsh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1985) 964-965.
14. M. P. Krafft, J. G. Riess, *Science* **377** (2022) 709.
15. https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bioisostere (datum pristupa 29.7.2024.)
16. R. B. Silverman, J. P. Zhou, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 8841-8842.
17. M. Mahkam, N. S. Sanjani, A. A. Entezami, *J. Bioact. Compat. Polym.* **15** (2000) 396-405.
18. M. Mahkam, *Macromol. Symp.* **200** (2003) 209-216.