

# Priprava biološki aktivnog konjugata ferocena i o-kinolina povezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom

---

Ivanić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:925122>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

**Ana Ivanić**

6806/PT

**PRIPRAVA BIOLOŠKI AKTIVNOG KONJUGATA  
FEROCENA I *O*-KINOLINA POVEZANIH 1,2,3-TRIAZOLNOM  
POVEZNICOM**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Organska kemija

**Mentor:** doc.dr.sc. Jasmina Lapić

**Zagreb, 2017.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski sveučilišni studij Prehrambena tehnologija**

**Zavod za kemiju i biokemiju**

**Laboratorij za organsku kemiju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**

**Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija**

## **PRIPRAVA BIOLOŠKI AKTIVNOG KONJUGATA FEROCENA I *O*-KINOLINA POVEZANIH 1,2,3-TRIAZOLNOM POVEZNICOM**

***Ana Ivanić, 0119020751***

**Sažetak:** Ferocen je spoj koji pokazuje iznimnu stabilnost zbog svojeg aromatičnog karaktera i ima bitnu ulogu u suvremenoj medicini jer posjeduje jedinstvena svojstva kao što su netoksičnost i stabilnost pri fiziološkim uvjetima. Derivati ferocena pokazuju široku primjenu u kliničkim ispitivanjima. U ovom radu je opisana sinteza potencijalno biološki aktiviranog konjugata ferocena i *O*-kinolina povezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom koja je provedena klasičnom reakcijom "klik kemije", 1,3-dipolarnom cikloadicijom *O*-alkin kinolina i ferocenskog azida uz prisutnost bakra kao katalizatora. Struktura priređenih spojeva potvrđena je IR i NMR spektroskopijom.

**Ključne riječi:** 1,2,3-triazoli, ferocen, klik kemija

**Rad sadrži:** 22 stranice, 16 slika, 15 literaturna navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** doc.dr.sc. Jasmina Lapić

**Datum obrane:** 19. rujna 2017.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**

**Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**University undergraduate study Food Technology**

**Department of Chemistry and Biochemistry**

**Laboratory for Organic Chemistry**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**

**Scientific field: Food Technology**

### **PREPARATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE FERROCENE AND *O*-QUINOLINE CONJUGATE JOINED WITH 1,2,3-TRIAZOLE CONNECTION**

***Ana Ivanić, 0119020751***

**Abstract:** Ferrocene is a chemical compound that exhibits exceptional stability due to its aromatic character. It holds an important role in modern medicine given its unique properties as nontoxicity and stability amid physiological conditions. Ferrocene derivatives are displaying widespread use in clinical testing. In this paper it has been described the synthesis of the potentially biologically activated conjugate of ferrocene with *O*-quinoline joined 1,2,3,-triazole connection vis-a-vis classic reaction "click chemistry", 1,3-dipolar cycloaddition of *O*-alkyne quinoline and ferrocene azide with copper as a catalyst. Structures of synthesized compounds were validated by IR and NMR spectroscopic analysis.

**Keywords:** 1,2,3-triazole, ferrocene, click chemistry

**Thesis contains:** 22 pages, 16 figures, 15 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD Jasmina Lapić

**Defence date:** September 19<sup>th</sup> 2017

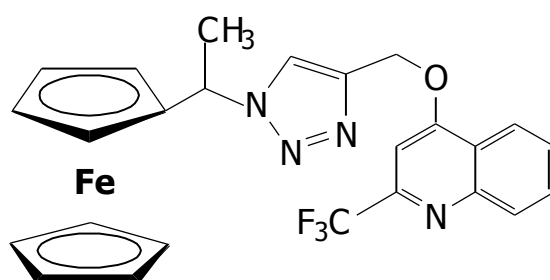
# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Ferocen .....	2
2.2. Kinolini .....	3
2.3. "Klik kemija" .....	4
2.4. 1,2,3-Triazoli.....	5
2.5. Kopulati ferocena .....	7
2.5.1. Kopulati izatin-ferocena vezanih 1H-1,2,3-triazolnom poveznicom.....	7
2.5.2. Ferocen-funkcionalni monomeri .....	8
2.5.3. Konjugati $\beta$ -laktam-ferocena i $\beta$ -laktam-ferocenilhalkona vezanih 1H-1,2,3-triazolnom poveznicom;.....	9
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	11
3.1. Materijali .....	11
3.2. Metode .....	11
3.3. Acetilferocen (1).....	13
3.4. 1-Feroceniletanol (2) .....	13
3.5. Azidoetilferocena (3).....	13
3.6. 4-[4-(1-Feroceniletil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (4).....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	15
4.1. Sinteza i spektroskopska analiza prekursora.....	15
4.2. Sinteza i spektralna analiza 4-[4-(1-Feroceniletil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (4).....	16
4.2.1. Sinteza .....	16
4.2.2. Spektralna analiza .....	17
5. ZAKLJUČCI.....	20
6. LITERATURA .....	21

# 1.UVOD

Slučajnim otkrićem ferocena polovicom dvadesetog stoljeća počinje intenzivno istraživanje njegovog potencijala u području razvoja lijekova zbog iznimne stabilnosti koju pokazuje. Zahvaljujući aromatičnosti ciklopentadienilnih prstenova ferocena, čemu se pripisuje njegova stabilnost i analogija sa benzenom, lako stupa u reakcije aciliranja i druge reakcije elektrofilne supstitucije oba ciklopentadienilna prstena. Vezanjem odgovarajućih supstituenata na ferocen te određenim nizom reakcija moguće je u konačnici dobiti derivate ferocena koji pokazuju široku primjenu u kliničkim ispitivanjima kao što su npr. antimalarijska i antikancerogena aktivnost.

Cilj ovog rada je bila sinteza 4-kinolin-ferocenskog konjugata (**4**) (Slika 1.) primjenom "klik kemije". Reakcijama "klik kemije" karakteristično je da se grupom efikasnih i pouzdanih reakcija mogu dobiti kompleksni spojevi vezanjem monomernih jedinica preko heteroatomne veze C-X-C pri čemu je uvjet "klik reakcija" visoko iskorištenje, jednostavnost reakcijskih uvjeta, uporaba pristupačnih polaznih prekursora i reagensa te jednostavna izolacija produkta. Kopulacija 1-azidoetilferocena i *O*-alkin kinolina vezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom bit će provedena klasičnim primjerom reakcije "klik kemije", 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom. Struktura pripremljenog spoja (**4**) potvrdit će se spektralnom analizom pomoću IR i NMR spektroskopije. U nastavku istraživanja ispitat će se biološka i elektrokemijska aktivnost sintetiziranog spoja.

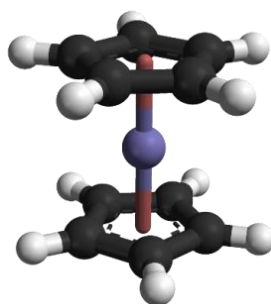


**Slika 1.** 4-[4-(1-Feroceniletil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin]

## 2. TEORIJSKI DIO

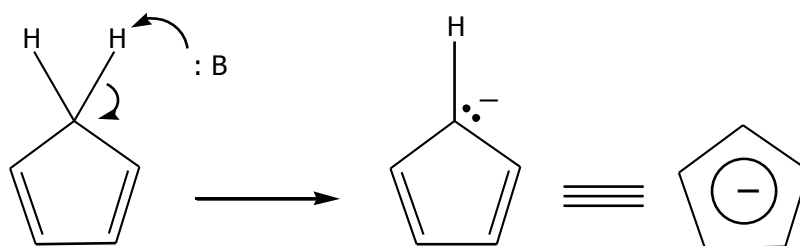
### 2.1. Ferocen

Ferocen je spoj kojeg su 1951. otkrili T.J.Kealy i P.L. Pauson sasvim slučajno želeći sintetizirati fulvalen u reakciji ciklopentadienilnog magnezijevog-bromida i željezovog(III) klorida a umjesto toga dobili su svijetlo narančasti prah iznimne stabilnosti (Strohfeltd, 2014). Njegovo otkriće dovelo je do intenzivnog istraživanja metalnih kompleksa aromatičnih ugljikovodika (metalocena). Karakterizira ga struktura "sendviča" jer se željezov atom nalazi između dva ciklopentadienilna prstena (Cp) i zbog prisutnosti izravne veze ugljik-metal klasificira se u skupinu organometalnih spojeva (Slika 2). Ugljik-ugljik veza u ciklopentadienilnim prstenovima iznosi 1.40 Å, a željezo-ugljik veze su sve jednake i iznose 2.04 Å.



**Slika 2.** Molekulska struktura ferocena (Wikipedia, 2001)

Obzirom da se željezu u centru pridaje oksidacijsko stanje +2 u skladu s mjerenjem pomoću Mössbauerove spektroskopije (Wikipedia, 2010), svakom ciklopentadienilnom prstenu pridaje se negativan naboj i prema tome 6  $\pi$  elektrona što ga čini aromatskim (Slika 3). Ako se upotrijebi jaka baza doći će do deprotoniranja  $H^+$  sa jedinog  $sp^3$  hibridiziranog ugljikova atoma unutar ciklopentadienilnog prstena. Ostaje slobodan elektronski par p orbitale sada  $sp^2$  hibridiziranog ugljika koji se pridružuje 4 elektrona iz dvije  $\pi$  veze što daje aromatičnost prstenu.



**Slika 3.** Aromatičnost ciklopentadienilnog prstena ferocena

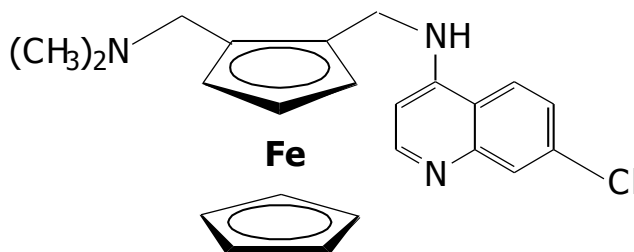
Smatra se da je između željeza u centru i ciklopentadienilnih aniona riječ o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi atomi liganda, ukupno 18 elektrona (po 6 iz svakog Cp i 6 iz Fe) a takva 18-elektronska konfiguracija čini ga kemijski stabilnim te karakterističnim plemenitim plinovima (Rapić i Semenčić, 2011). Stabilnost ferocena proizlazi i iz njegove aromatičnosti zbog 6-elektronske konfiguracije u svakom prstenu a osim stabilnosti i analogija s benzenom koja je dokazana Friedel-Craftsocvim aciliranjem i drugim reakcijama elektrofilne supstitucije (Strohfeltd, 2014). Jednostavno podliježe reakcijama aciliranja na jednom ili na oba Cp prstena.

Ferocen je narančasti prah (Slika 4) molekulske formule  $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ , molarna masa 186.04 g/mol, tali se pri 172,5 °C a vrije pri 249 °C (Wikipedia, 2001). Topiv je u većini organskih otapala a netopiv je u vodi. Sam po sebi ne pokazuje značajniju toksičnost.



**Slika 4.** Ferocen u praškastom obliku (Wikipedia, 2001)

Ferocenski derivati testiraju se kao lijekovi zbog svojih jedinstvenih svojstva kao što su netoksičnost i stabilnost u fiziološkim uvjetima (Staveren, Metzler-Nolte, 2004). Za sada se samo jedan ferocenski derivat koristi kao komercijalni lijek protiv malarije a to je Ferroquine (Slika 5).



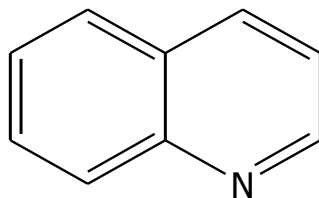
**Slika 5.** Ferroquine

## 2.2. Kinolini

Kinolin je N-heterociklički organski spoj molekulske formule  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$  (Slika 6), sastoji se od udruženog benzenskog i piridinskog prstena (benzopiridin). Često se koristi kao građevna



jedinica za sintezu složenijih spojeva posebice u sintezi farmaceutika gdje pokazuju širok spektar terapijskog djelovanja.



**Slika 6.** Molekulska struktura kinolina

Kinolin (2,3-benzopiridin) je bezbojna, uljasta i higroskopna tekućina karakteristična mirisa i visokog vrelišta. Stajanjem, posebice nakon izlaganja svjetlu, postaje žute do smeđe boje. Dobro je topiv u toploj vodi i većini organskih otapala (PubChem, 2004). Kinolin i njegovi derivati mogu se ekstrahirati i izolirati iz prirodnih izvora ili dobiti kemijskom sintezom.

Kinolini i njegovi derivati važni su za dobivanje mnogih lijekova i upravo su jedni od najstarijih sastojaka lijekova kao što su antimalarici, antibiotici, antipsihotici, antihelminetici, lokani anestetici itd. Osim toga imaju i antivirusna, antifungalna, kemoterapeutska i citotoksična svojstva, sposobnost inhibiranja rasta stanica, poremećaja migracije stanica te inhibicije angiogeneze, odnosno procesa stvaranja krvnih žila, o kojem ovisi tumorski rast i metastaziranje (Afzal i sur., 2015).

### 2.3. "Klik kemija"

"Klik" kemija je novi pristup kemijskim sintezama a prvi zapisi u ovom polju dolaze od znanstvenika K. Barry Sharplessa koji ih je opisao kao "set snažnih, visoko pouzdanih i selektivnih reakcija za brze sinteze korisnih, novih spojeva" te unazad nekoliko godina uzela je velikog maha (Lahann, 2009). "Klik" kemija svoju primjenu pronalazi u biotehnologiji, znanosti o materijalima, kemijskoj industriji polimera, biomedicini za sintezu spojeva koji pokazuju značajnu biološku aktivnost i još mnogim drugim aplikacijama. Temelj klik kemije je da se grupom efikasnih i pouzdanih reakcija sintetiziraju veće molekule spajanjem manjih jedinica preko heteroatomne veze C-X-C (Moses i Moorhouse, 2007).

Ono što karakterizira reakcije "klik" kemije je:

- široka primjenjivost
- modularnost odnosno vezanje manjih jedinica u jednu cjelinu
- visoko iskorištenje

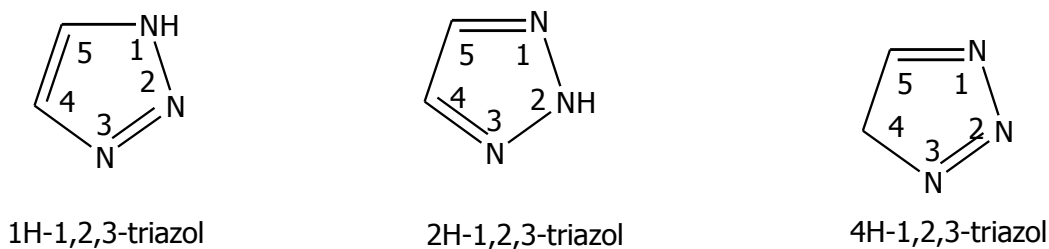
- jednostavni reakcijski uvjeti
- tolerancija na kisik i vlagu
- bez nastanka neželjenih nusprodukta što bi zahtijevalo dodatna pročišćavanja
- selektivnost
- stereospecifičnost (ne nužno i enantioselektivnost)
- lako pristupačni polazni proizvodi i reagensi
- mogućnost odvijanja reakcije bez otapala ili upotrebom vode kao otapala pri čemu se otapalo mora moći lako ukloniti
- dobivanje stabilnog proizvoda koji se lako izolira.

Kao specifični primjer "klik reakcija" Scharpless navodi Huisgenovu 1,3-dipolarnu cikloadiciju azida i terminalnih alkina kataliziranu bakrom pri čemu nastaju 1,2,3- triazoli i ta se reakcija danas široko koristi. Osim toga, "klik" kemiji pripadaju i Diels-Alderove reakcije, Tiol-en reakcije, cikloadicije između izonitrila i tetrazina, adicije na ugljik ugljik višestruke veze (epoksidacija, dehidroksilacija, Michaelova adicija) itd. Međutim, ove reakcije su ipak rijetke i neke nisu dovoljno efikasne pa se "klik" reakcije uglavnom svode na azid-acetilen cikloadiciju.

#### **2.4. 1,2,3-Triazoli**

1,2,3 – triazoli su važna skupina N-heterocikličkih spojeva koji imaju primjenu u mnogim industrijama, no zbog svoje biološke aktivnosti posebice se koriste u medicini za liječenje protiv mikroorganizama, virusa i malignih stanica te se intenzivno proučavaju zbog koristi u kemiji sinteze gdje predstavljaju ključne međuprodukte k sintezi složenih organskih molekula.

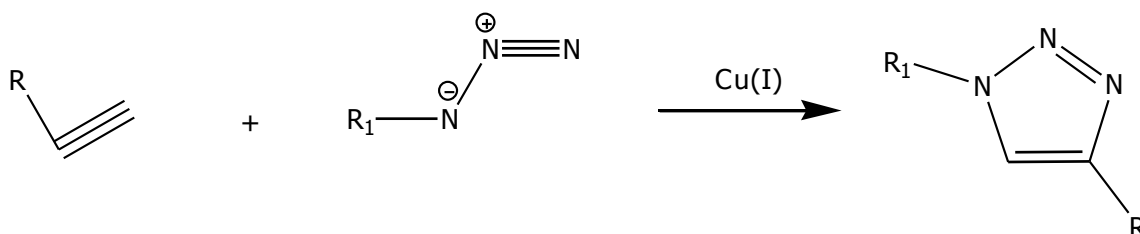
Triazoli molekulske formule  $C_2H_3N_3$  sadrže peteročlani prsten koji se sastoji od tri atoma dušika i dva atoma ugljika. Monociklički 1,2,3- triazoli mogu se podijeliti u tri podklase ovisno o poziciji supstituenata u prstenu (Slika 7). 1H- i 2H-1,2,3-triazoli imaju aromatska svojstva a njihov 4H-izomer nema. Supstitucija na 1,2,3- triazolima moguća je na položajima 1, 4 i 5 (Tome, 2004).



**Slika 7.** Podklase monocikličkih 1,2,3-triazola

Aromatski azolni prsten ima sposobnost vezanja na različite enzime i receptore u biološkim sustavima nekovalentnim interakcijama zbog svojeg dipolnog momenta (5,2 – 5,6 Debye) te mogućnosti formiranja vodikovih veza između N-2 i N-3 atoma dušika u prstenu triazola s donorima vodikovih veza te mogućnosti koordinacije s metalnim ionima. Osim toga, njegovoj biološkoj aktivnosti pridonosi izvanredna stabilnost naspram enzimske i kemijske degradacije odnosno stabilnosti pri kiselim, bazičnim, hidrolitičkim, oksidativnim i reduktivnim uvjetima zahvaljujući aromatičnosti spoja (Kategaokar i sur., 2010). Stabilan je pri sobnoj temperaturi a na 500 °C podliježe pirolizi kada dolazi do gubitka dušika i nastaje azirdin.

Sinteza 1,2,3-triazola može se provoditi na više načina a među najznačajnijim ističe se Huisgenova 1,3-dipolna cikloadicija u prisutnosti bakra kao katalizatora (Saftić i sur., 2015). koja ispunjava uvjete "klik" kemije (Slika 8).



**Slika 8.** Huisgenova 1,3-dipolna cikloadicija u prisutnosti bakra

Velik broj triazolnih spojeva koristi se za liječenje raznih vrsta bolesti jer pomažu vezanje spojeva farmakološkog djelovanja na specifične enzime i receptore putem međumolekulskih interakcija i time pridonose antifungalnoj, antitumorskoj, antibakterijskoj, antivirusnoj, antiparazitskoj, anti-HIV i mnogim drugim biološkim djelovanjima (Kolb, 2001).

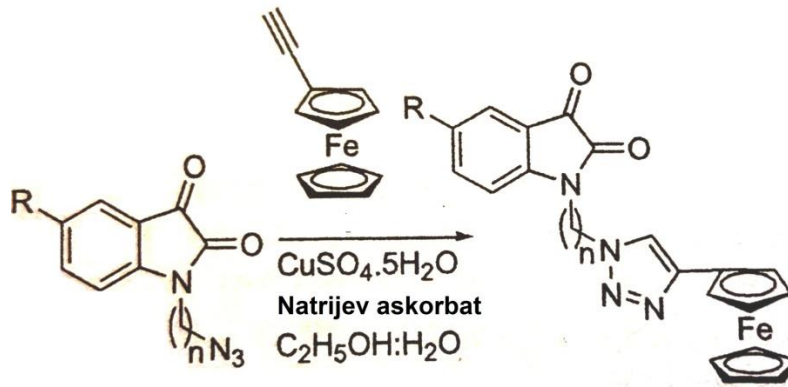
## 2.5. Kopulati ferocena

### 2.5.1. Kopulati izatin-ferocena vezanih 1*H*-1,2,3-triazolnom poveznicom

Malarija je jedna od najopasnijih infektivnih bolesti koja se prenosi ugrizom inficirane ženke *Anophles* komarca. Pet vrsta plazmodija su odgovorne za širenje malarije od kojih se *P. Falciparum* smatra najvirulentnijim oblikom (Kumar i sur., 2014).

Kopulati izatin-ferocena vezanih 1*H*-1,2,3-triazolom su sintetizirani i testirani radi njihovog antiplazmodijskog djelovanja naspram dva soja uzročnika bolesti malarije, klorokin-osjetljivog i klorokin-neosjetljivog soja. Zbog svojih jedinstvenih svojstva netoksičnosti i stabilnosti pri fiziološkim uvjetima ferocen kao organometal ima značajnu ulogu u modernoj medicini u pospješivanju biološke efikasnosti lijekova. Izatin je heterociklički spoj sa mogućnošću kemijskih modifikacija na C-3, C-5 i N-1 pozicijama. Pokazuje svestranu biološku i farmaceutsku aktivnost kao što su anti-tumorsko, anti-HIV, antiviralno, antifungalno, anti-Parkinson terapijsko djelovanje itd.

C-5 supstituirani N-alkilazido-izatin i etinil-ferocen su korišteni u bakrom kataliziranoj alkil-azid cikloadicijskoj reakciji kako bi se dobili željeni izatin-ferocen konjugati (Slika 9). Konjugati su dobiveni u dobrom iskorištenju i njihova struktura je potvrđena NMR-om i masenom spektrometrijom.

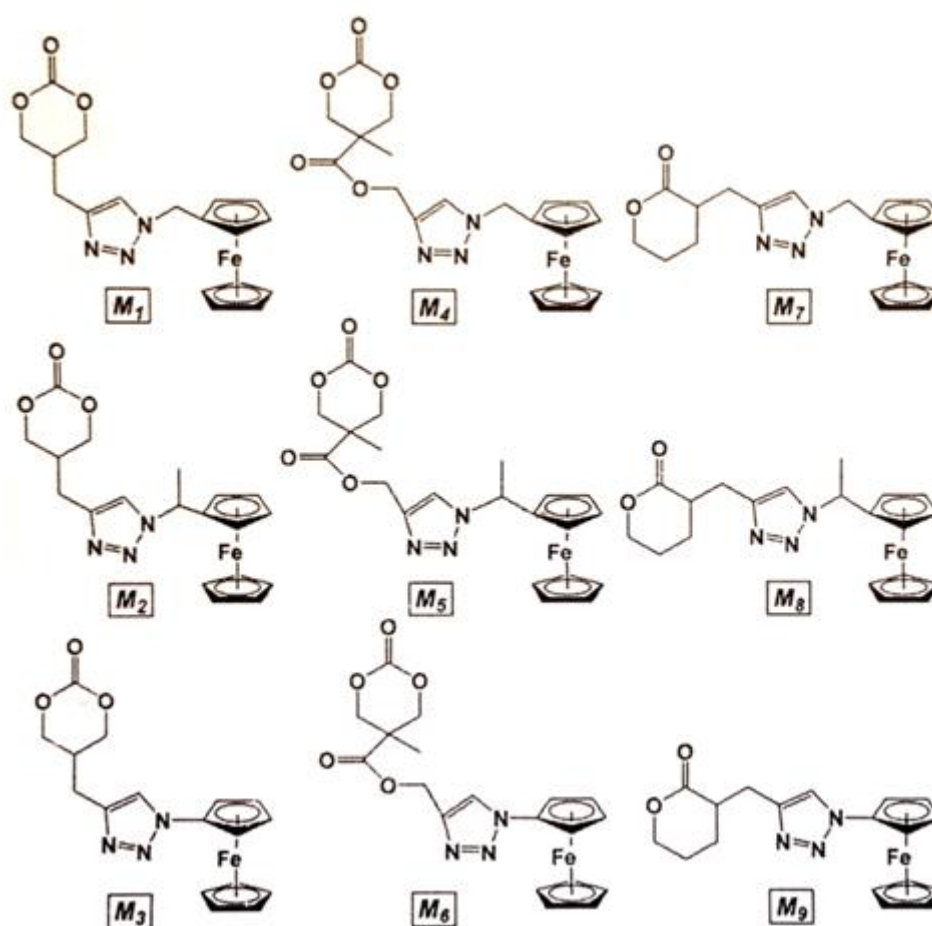


**Slika 9.** Prikaz sinteze izatin-ferocen baziranih konjugata (Kumar i sur., 2014)

Test antimalarijske učinkovitosti sintetiziranih izatin-ferocenskih konjugata pokazao je da različiti konjugati imaju različito djelovanje na ispitivane sojeve plazmodija pri čemu su se neki pokazali učinkovitijima i od klorokina. Naposljetku, konjugati su pokazali napredak i time potvrdili potencijal upotrebe organometala za unaprjeđenje biološke efikasnosti lijekova u modernoj medicini.

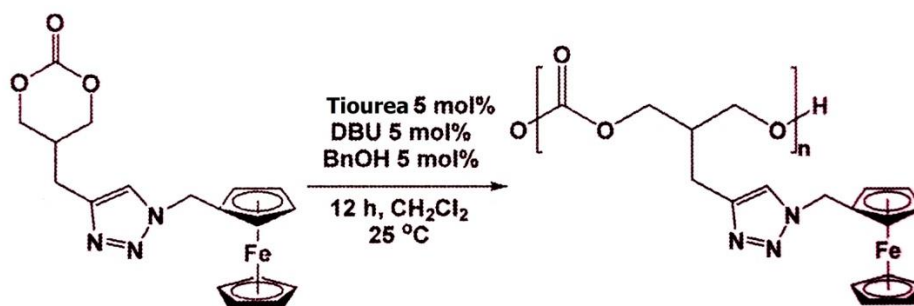
## 2.5.2. Ferocen-funkcionalni monomeri

Funkcionalni razgradivi polimeri imaju veliki potencijal primjene u medicinskoj kemiji pri dovođenju ferocenskih jedinica u pojedina, specifično ciljana područja u ljudskom organizmu (Upton i sur., 2014). Devet ferocenskih monomera s laktonom i cikličkim-karbonatom (slika 10), su pripremljeni azid-alkin Huisgen-ovoj "klik" reakcijom alkina: 5-(propionil)-1,3-doksan-2-on, propargil-5-metil-2-okso-1,3-dioksan-5-karboksilat,  $\alpha$ -propargil- $\delta$ -valerolakton i 1-azidoferocen u visokom iskorištenju od 70-80 %.



**Slika 10.** Ferocen-funkcionalni monomeri (Upton i sur., 2014)

U reakciji polimerizacije monomera uz 1,8-diazobicykloundec-7-en u dikormetanu pri čemu dolazi do otvaranje prstena pripremljeni su biorazgradivi polimeri (Slika 11). Struktura svih spojeva je potvrđena gel filtracijskom kromatografijom, NMR-spektroskopijom i cikličkom voltametrijom.

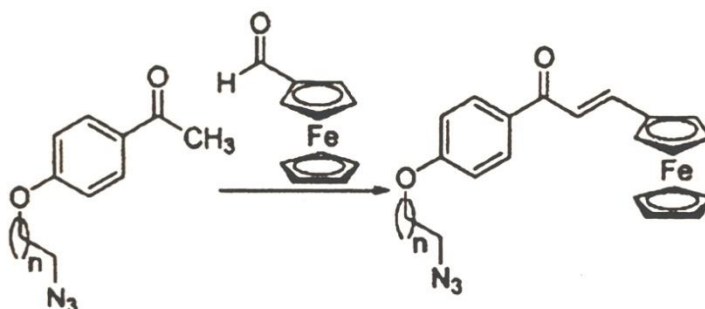


**Slika 11.** Reakcija polimerizacije ferocen-funkcionalnih monomera (Upton i sur.,2014)

### 2.5.3. Konjugati $\beta$ -laktam-ferocena i $\beta$ -laktam-ferocenilhalkona vezanih 1*H*-1,2,3-triazolnom poveznicom

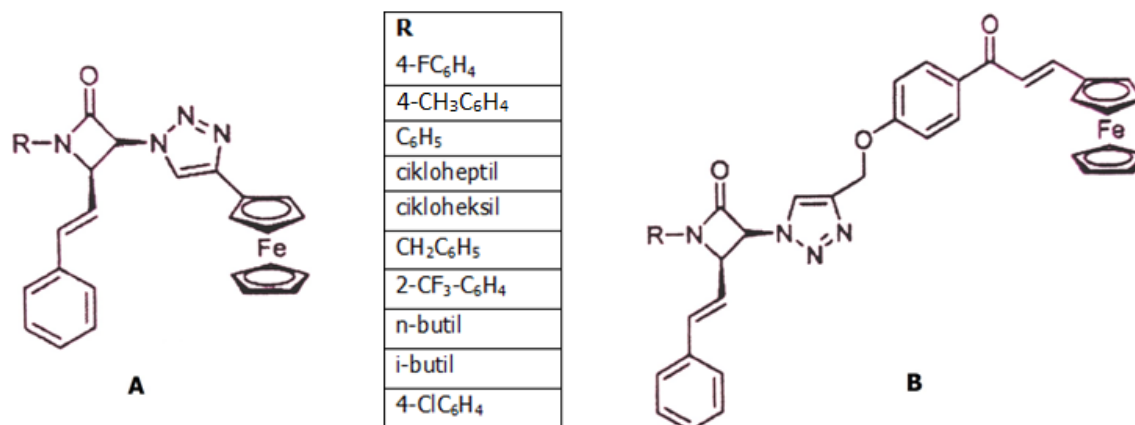
Tuberkuloza je druga vodeća zaraza nakon HIV infekcije koja uzrokuje veliku smrtnost a njezin uzročnik je patogena bakterija *Mycobacterium tuberculosis*. Iako su napredovale metode prevencije, detekcije i liječenja, zbog sve veće otpornosti bakterije na postojeće lijekove, potreban je daljnji razvoj na tom području (Kumar i sur., 2013). Halkoni su pokazali obećavajuću aktivnost protiv *M. tuberculosis* a uvođenje ferocena u halkonske komponente može imati značajne promjene biološkog djelovanja.  $\beta$ -laktam antibiotici značajni su kemoterapeutici širokog djelovanja i niske toksičnosti. U posljednje vrijeme javlja se interes sinteze i modifikacije  $\beta$ -laktam prstena kako bi se dobili spojevi s različitim farmakološkim djelovanjem kao što su inhibicija apsorpcije kolesterola, inhibicija trombina i kimaze, antimalarijsko, antidijabetičko, antituberkulozno, anti-HIV djelovanje itd.

Kondenzacijom *O*-alkilazido acetofenona s ferocen-karboksialdehidom pripravljen je *O*-alkil-azido-ferocenilhalkon potreban za sintezu  $\beta$ -laktam-ferocenilhalkonskih derivata (Slika 12).



**Slika 12.** Reakcija kondenzacije *O*-alkilazido acetofenona s ferocen-karboksialdehidom u *O*-alkil-azido-ferocenilhalkon (Kumar i sur., 2013)

Testiranje sintetiziranih  $\beta$ -laktam-ferocenskih i  $\beta$ -laktam-ferocenilhalkonskih konjugata (slika 13) pokazalo je njihovu nedjelotvornost pri suzbijanju mikrobakterijskog rasta uzročnika tuberkuloze čak i pri najvišim koncentracijama doza od  $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ .



**Slika 13.**  $\beta$ -Laktam-ferocenski (**A**) i  $\beta$ -laktam-ferocenilhalkonski (**B**) konjugati (Kumar i sur., 2013)

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali

Kupovni reagensi i kemikalije su korišteni bez pročišćavanja, dok su otapala sušena i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. *O*-alkilirani derivat 4-kinolina pripremljen je u Laboratoriju za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije. Od laboratorijskih uređaja, korišteni su analitička vaga, IR spektrometar,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, UV lampa.

### 3.2. Metode

Za praćenje tijeka reakcije korištena je metoda tankoslojne kromatografije. Tankoslojna kromatografija je provedena na pločama 60F-254 presvučenih slojem silika gela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata je korištena UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni je provedena na silikagelu (Fluka, 0.063–0.2 nm), dok su staklene kolone punjene pod utjecajem gravitacijske sile uz eluens diklormetan/metanol, diklormetan/acetan ili etil acetat. Preparativna tankoslojna kromatografija provedena je na staklenim pločama prevučeni silika geloma (Merk, Kisagel 60 HF<sub>254</sub>), dok je za mobilnu fazu korišten sustav otapala diklormetan/metanol. Temperature tališta sintetiziranih spojeva su određene na instrumentu Kofler (Reichert, Wien ) i nisu korigirane.

Spektri  $^1\text{H}$ -NMR i  $^{13}\text{C}$ -NMR su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u  $\text{CDCl}_3$  DMSO-*d*6 i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici od 5mm. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) u  $^1\text{H}$ -NMR i  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrima su izraženi u ppm u odnosu prema tetrametilsilanu (TMS,  $\delta$  0,0 ppm), a konstante sprege ( $J$ ) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije su asignirane na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprega H-H.

Tumačenje spektroskopskih oznaka i kratica:

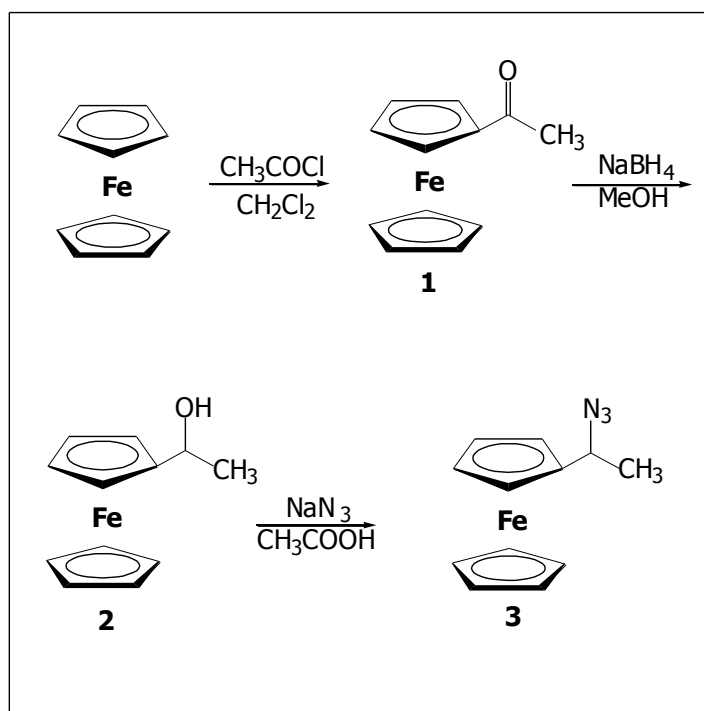
IR-spektri:  $\nu$  = rastezanje (stretching),  $\delta$  = deformacije (bending),  $j$  = jaka vrpca,  $sr$  = srednja vrpca,  $\checkmark$  = široka vrpca.

$^1\text{H}$ -NMR-spektri:  $s$  = singlet,  $d$  = dublet,  $t$  = triplet,  $q$  = kvartet,  $m$  = multiplet.

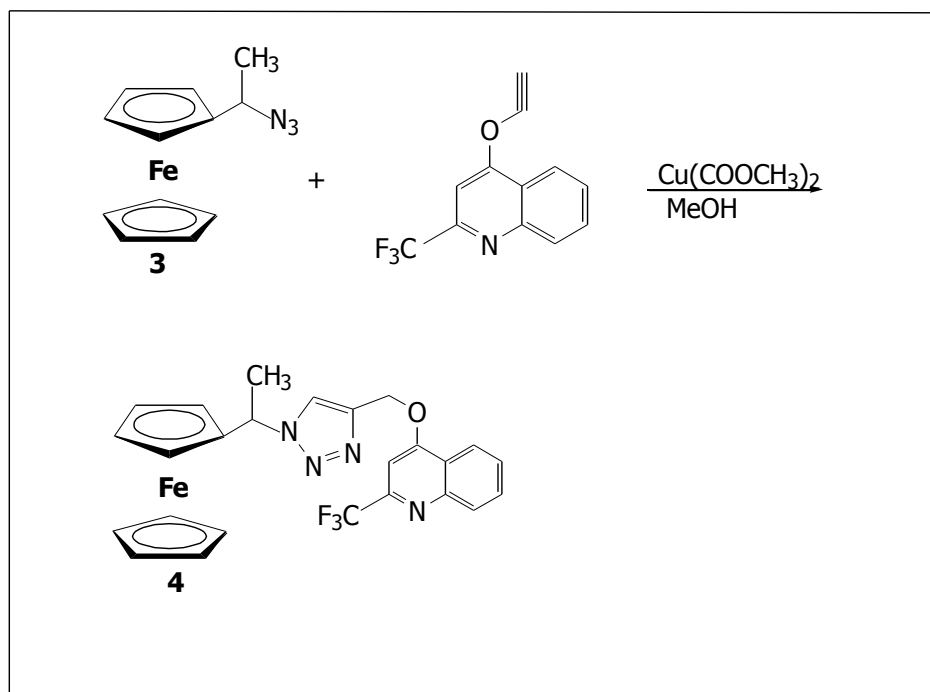
Najveći dio pokusa izveden je u atmosferi inertnog plina i u bezvodnoj sredini.



### A. Priprava prekursora 1-azidoetilferrocena (3)



### B. Priprava 4-[4-(1-Feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (4)



### 3.3. Acetilferocen (1)

U osušeni diklormetan (20 mL) doda se aluminijev-klorid (1 eq., 26.4 mmol, 3.52 g) te se dokapa acetil-klorid (2 mL). Tako pripremljena reakcijska smjesa prebaci se u lijevak za dokapavanje i dokapa u otopinu ferocena (1 eq., 26.9 mmol, 5 g) u diklormetanu uz hlađenje ledom kroz 1 sat. Reakcijska smjesa se miješa 2 sata, prenese u čašu s ledom te ekstrahira diklormetanom. Organski slojevi isperu se vodenom otopinom natrijeva-klorida i vodom do neutralne reakcije. Organski sloj se potom osuši bezvodnim natrijevim-sulfatom i upari do suha. Dobiveni su narančasti kristali spoja u iskorištenju od 73 %.

### 3.4. 1-Feroceniletanol (2)

U otopinu acetilferocena (1 eq., 2.63 mmol, 600 mg) u metanolu (10 mL) u obrocima se dodaje  $\text{NaBH}_4$  (4 eq., 10.53 mmol, 397.9 mg) uz miješanje. Nakon 2 sata reakcijska se smjesa prenese u čašu s ledom i ekstrahira diklormetanom ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Organski se sloj ispere zasićenom otopinom natrijeva klorida ( $\text{NaCl}$ ), osuši bezvodnim natrijevim sulfatom ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) i upari do suha. Sirovi se produkt pročisti kolonskom kromatografijom na silika gelu uporabom eluensa diklormetan : etil-acetat = 10 : 1 pri čemu je dobiveno 527 mg (87 %) žutih kristala 1-feroceniletanola (2).

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu$ : 3592 (š., OH), 3096 (sl., =CH), 2929, 2967 (sl., CH).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, 298 K)  $\delta$ : 4.32 (2H, pt,  $\text{CH}_2$ , Fc), 4.23 (2H, pt,  $\text{CH}_2$ , Fc), 4.17 (5H, s, Fc nesupst. prsten), 4.10 (1H, s, CH) 1.81(1H, s, OH), 1.21(3H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz, 298 K)  $\delta$ : 94.4 ( $\text{Fc}_q$ ), 67,8 (Fc nesupst. prsten), 67.37 (C-Fc), 65.63 (C-Fc), 65.61 (CH), 23.22( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 3.5. Azidoetilferocena (3)

1-Feroceniletanol (2) (1 eq., 0.65 mmol, 150 mg) i natrijev azid (6 eq., 3.94 mmol, 256 mg) otope se u octenoj kiselini (5 mL) te se reakcijska smjesa uz miješanje zagrijava na 50 °C. Nakon tri sata reakcijskoj smjesi ohlađenoj na sobnu temperature doda se zasićena vodena otopina natrijeva-hidrogenkarbonata i ekstrahira s diklormetanom dva puta. Organski sloj ispire se vodom do neutralnog pH, osuši bezvodnim natrijevim sulfatom i upari na rotacijskom vakuum uparivaču nakon čega zaostaje tekući spoj uljaste konzistencije, žute boje, mase 132,6 mg u iskorištenju od 80 %.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu$ : 3109 (sl., =CH), 2927 (sl., CH), 2101 (j.,  $\text{N}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, 298 K)  $\delta$ :4.19 (1H, q, CH), 4.19 (9H, s, CH, Fc, Fc nesupst. prsten), 1.56 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 3.6. 4-[4-(1-Feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (4)

U otopinu azida (**3**) (1 eq., 0.2 mmol, 51 mg) u metanolu (2 mL) doda se *O*-alkilirani derivat (1 eq., 0.2 mmol, 50.3 mg) i bakar (II) acetat (0,05 eq., 0.01 mmol) te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi. Za praćenje tijekom reakcije korištena je tankoslojna kromatografija na silikagelu u odgovarajućem sustavu otapala (diklormetan/metanol 10 : 0.2). Nakon 12 sata miješanja reakcijska se smjesa obradi na način da joj se doda voda i ekstrahira diklormetanom. Dobiveni organski sloj se ispere vodom te se upari na rotacijskom vakuum-uparivaču do suha a dobiveni sirovi produkt se pročisti preparativnom tankoslojnom kromatografijom uz eluens diklormetan : metanol, 10 : 0.2, pri čemu je dobiveno 86 mg (85 %) žutih kristala. *Mp* = 162.9- 164.4 °C.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) $v$ : 3103 (sl., =CH), 3051, 2930 (sl., CH), 1595, 1575 (j.,C=C, aromatskog prstena) 1114 (j., C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, 298 K, ppm):  $\delta$  8.22 (1H, d, H-5), 8.11 (1H, d, H-8), 7.76 (1H, t, H-6), 7.56 (1H, t, H-7), 7.52 (1H, s,CH-triazolni prsten), 7.22 (1H, s, H-3), 5.75 (1H, m, FcCH), 5.42 (2H, s, $\text{CH}_2$ ),4.30 (1H, s,CH, Fc), 4.22 (1H, s,CH, Fc), 4.21 (1H, s, CH, Fc), 4.19 (1H, s, CH, Fc), 4.15(5H, s, Fc nesupst. prsten), 1.95 (3H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

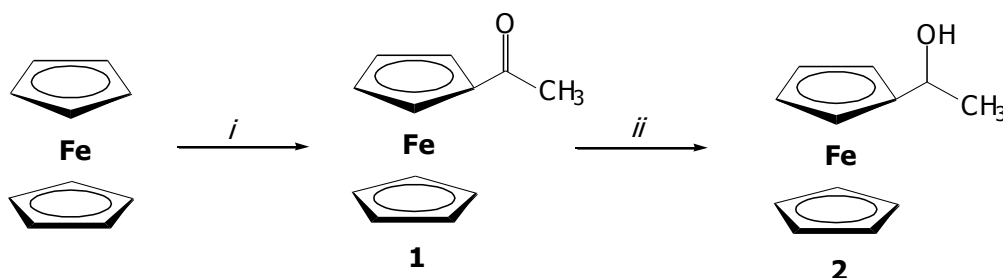
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 °C):  $\delta = 162.4,148.2, 121.21$  (Cq-kinolina),141.5 (Cq-triazol), 131.0, 129.5, 127.54, 121.6 i 97.96 (CH-kinolina), 122.6 (CH-triazol), 86.82 (Cq- $\text{CF}_3$ ), 69.1 (Cp-Fc), 69.08 (C-Fc), 68.44, 68.01 i 66.0 (CH-Fc), 62.22 ( $\text{CH}_2$ ), 56.94 (CH) 21.39 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Cilj ovog rada je sinteza potencijalno biološki aktivnog konjugata 4-kinolina i ferocena povezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom, 4-[4-(1-feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (**4**). Triazolni prsten uveden je 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom (II)acetatom, 1-azidoetilferocena i *O*-alkina kinolina. Ovaj rad je podijeljen u dva dijela pri čemu se prvi dio odnosi na sintezu intermedijera 1-azidoetilferocena koji je zatim podvrgnut bakar kataliziranoj 1,3-dipolarnoj cikloadiciji s *O*-alkin 4-kinolinom. *O*-Alkilni derivat kinolina dobiven je alkiliranjem s propargil-bromidom uz prisustvo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kao baze u acetonu na temperaturi refluksa u Laboratoriju za organsku kemiju, Fakulteta za kemijsku tehnologiju i inženjerstvo. U drugom dijelu su strukture sintetiziranih spojeva potvrđene korištenjem IR i NMR spektroskopije.

### 4.1. Sinteza i spektroskopska analiza prekursora

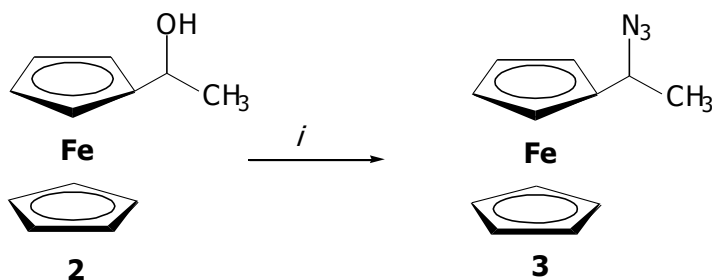
4-Kinolin-ferocenski konjugat, 4-[4-(1-feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorkinolin] (**4**) pripremljen je višestupanjskom sintezom počevši od ferocena i acetil-klorida (CH<sub>3</sub>COCl) u prisutnosti aluminijskoga klorida (AlCl<sub>3</sub>) pri čemu je dobiven acetilferocen (**1**) u 76 %-tnom iskorištenju. Redukcijom pripremljenog ketona (**1**) u metanol s NaBH<sub>4</sub> nastaje 1-feroceniletanol (**2**) u iskorištenju od 87 % (Shema 1).



**Shema 1.** Priprava 1-feroceniletanola (**2**); (i) acetil-klorid, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH

Prema očekivanju, IR-spektar acetilferocena sadrži signale pri 1642 cm<sup>-1</sup> koji odgovaraju karbonilnoj skupini ketona dok je u IR-spektru 1-feroceniletanola vidljiva apsorpcijska vrpca pri 3592 cm<sup>-1</sup> koja odgovara frekvenciji istezanja hidroksilne skupine. <sup>1</sup>H-NMR spektar alkohola (**2**) snimljen u CDCl<sub>3</sub> sadrži kemijske pomake na 4.32, 4.23 i 4.17 ppm koji se pripisuju ferocenskim protonima dok kemijski pomak na 1.81 ppm se pripisuje protonu hidroksilne skupine. Kemijski pomaci na 4.10 i 1.21 ppm potvrđuje prisutnost metinske i metilne skupine 1-feroceniletanola.

U nastavku je pripremljen ključni intermedijar, 1-azidoetilferocen (**3**), reakcijom 1-feroceniletanola (**2**) i natrijeva azida u octenoj kiselini u iskorištenju od 80 % (shema 2).



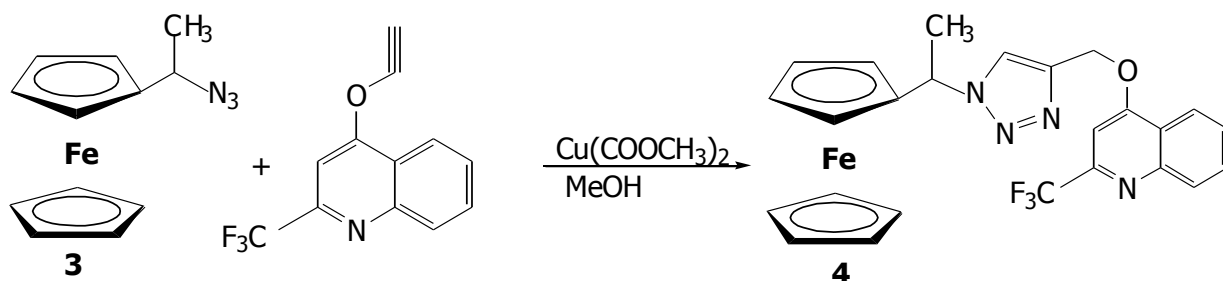
**Shema 2.** Priprava 1-azidoetilferocen (**3**); (*i*)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$

U IR spektru, 1-azidoetilferocen (**3**), vidljiva je apsorpcijska vrpca karakteristična za azido skupinu pri  $2102\text{cm}^{-1}$ , u  $^1\text{H}$  NMR spektru prisutni su kemijski pomaci monosupstituiranog ferocena te na 4.19 ppm kemijski pomak metinske skupine i na 1.56 ppm metilenske skupne.

## 4.2. Sinteza i spektralna analiza 4-[4-(1-ferocenilet-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorokinolin] (**4**)

### 4.2.1. Sinteza

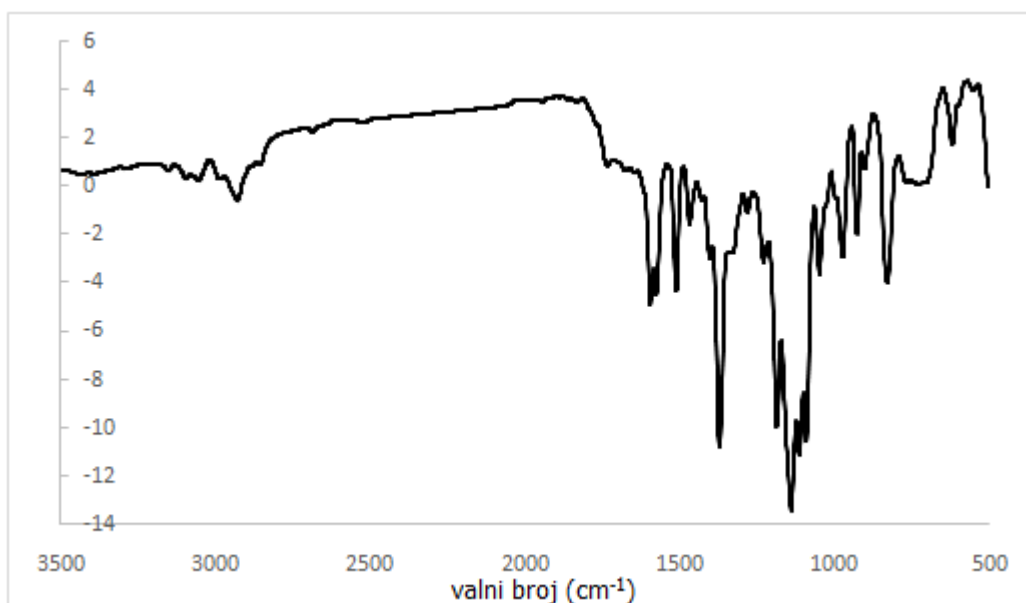
"Klik" reakcijama 1-azidoetilferocen (**3**) i *O*-alkinilnog derivata sintetiziran je 4-[4-(1-ferocenilet-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorokinolin] (**4**) u iskorištenju od 85 % (shema 3). Ovim sintetskim putem, točnije 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina, je u strukturu uveden 1,2,3-triazolni prsten. Provedena reakcija je katalizirana bakrom, stoga je kao produkt dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomer. Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi u metanolu, a kao izvor Cu(I) iona koristio se bakar (II) acetat.



**Shema 3.** Priprava 4-kinolin-ferocenskog konjugata (**4**); (*i*) bakar (II) acetat, MeOH, rt, 12 sati

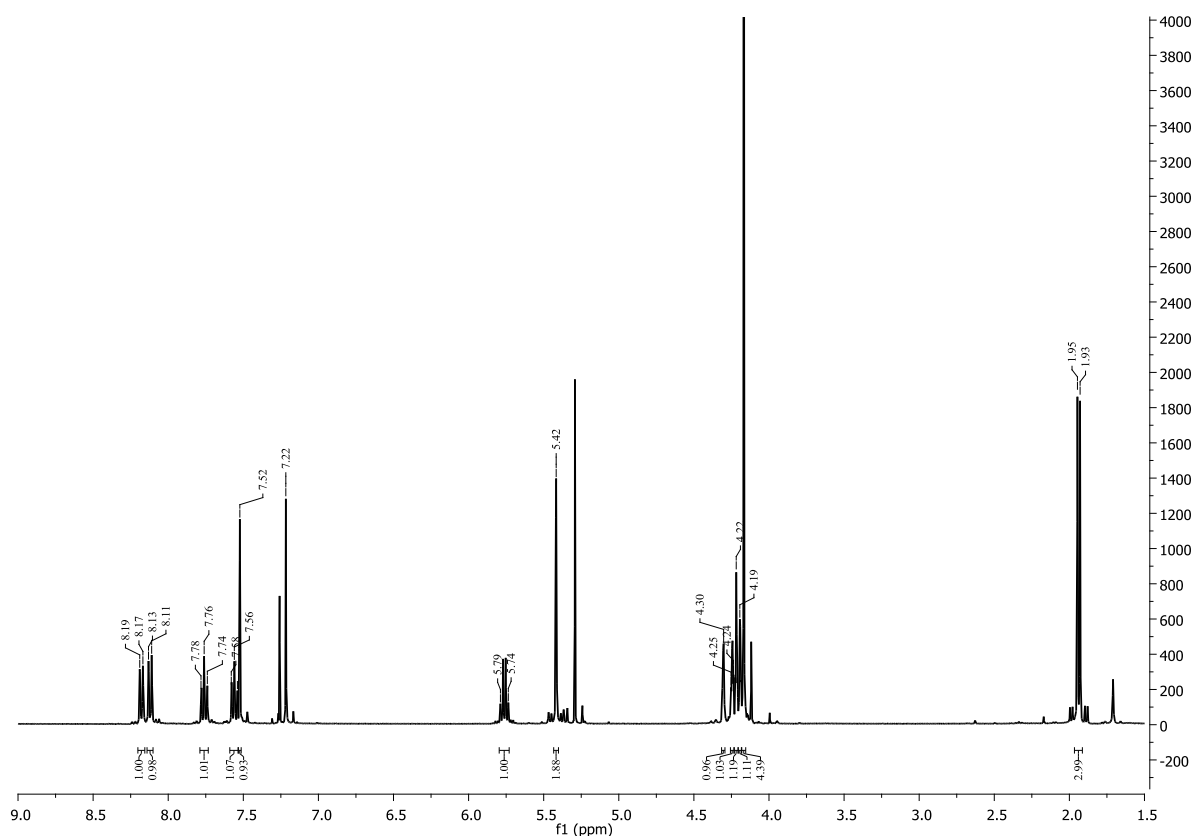
#### 4.2.2. Spektralna analiza

Struktura 4-[4-(1-Feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorokinolin] (**4**) dokazana je IR i NMR spektroskopijom. U IR spektru (slika 14) vidljive su apsorpcijske vrpce pri 3103 i 3051  $\text{cm}^{-1}$  koja se pripisuje rasteznoj vibraciji aromatske i etenske =C-H veze, dok se apsorpcijska vrpca pri 2930  $\text{cm}^{-1}$  pripisuje rasteznoj frekvenciji veze C-H. Prisutnost C=C veze aromatskog sustava dodatno je potvrđena apsorpcijskom vrpcom jakog intenziteta pri 1595 i 1571  $\text{cm}^{-1}$ , dočim apsorpcijska vrpca pri 1092  $\text{cm}^{-1}$  ukazuju na vibracije istezanja C–O–C veze etera.



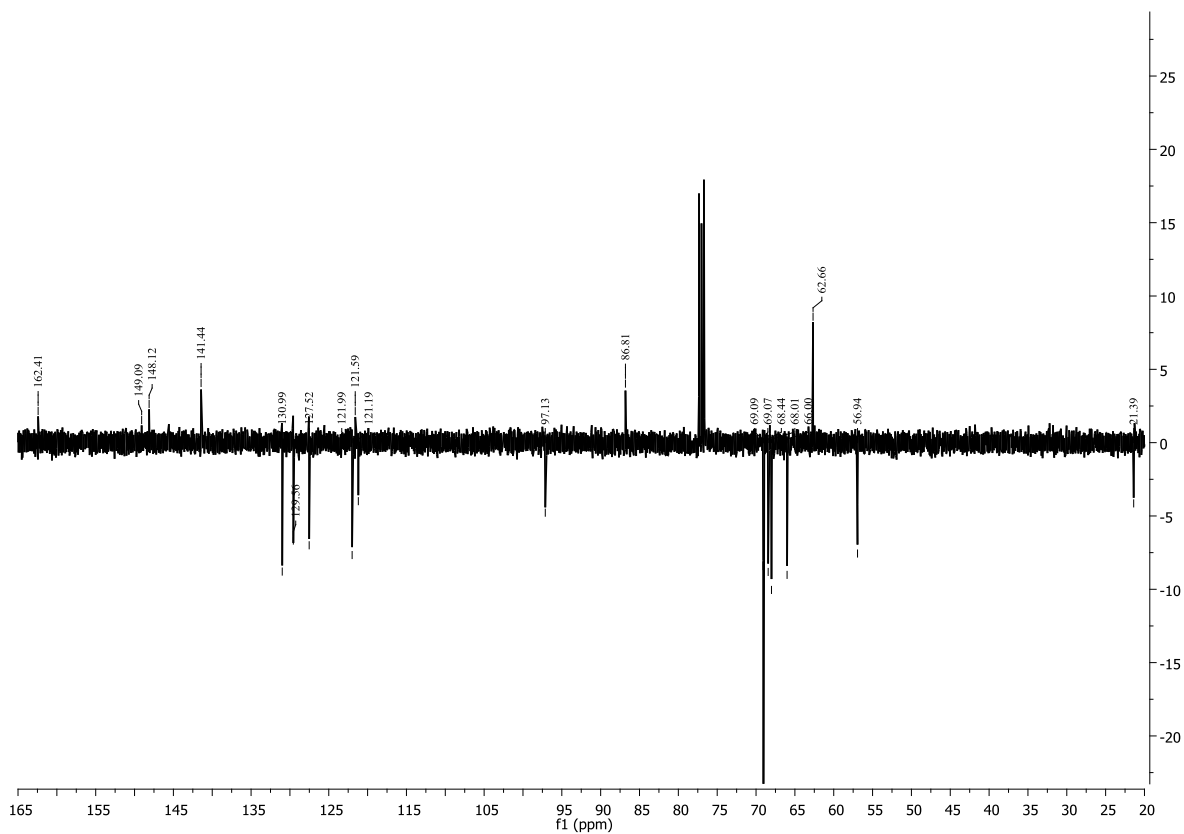
**Slika 14.** IR spektar spoja (**4**)

U  $^1\text{H-NMR}$  spektru (slika 15) spoja (**4**) snimljenom u  $\text{CDCl}_3$  vidljiva su signali pri 8.18, 8.12, 7.78, 7.58 i 7.22 ppm koji potvrđuju prisutnost protona kinolinskog prstena, dok se kemijski pomak pri 5.42 ppm pripisuje metilenskoj skupini. Signali pri 4.30, 4.22, 4.21, 4.19 i 4.15 ppm potvrđuju prisutnost ferocenske podjedinice i to jednog monosupstituiranog i jednog nesupstituiranog ciklopentadienilnog prstena. Kemijski pomak pri 7.52 ppm koji se pripisuje protonu u triazolnom prstenu potvrđuje da je 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina ferocenska podjedinica povezana s derivatom *O*-kinolina 1,2,3-triazolnom poveznicom.



**Slika 15.** <sup>1</sup>H NMR kopulata (**4**)

U <sup>13</sup>C-NMR spektru (slika 16) spoja (**4**) vidljivi signali pri  $\delta$ 162.4, 149.09, 148.12 i 121.59 ppm pripisuju se kvaternim ugljikovim atomima, signali pri 131.0, 129.5, 127.54, 121.6 i 97.96 ppm ugljikovim CH atomima kinolinskog prstana, dok signal pri 121.59 ppm potvrđuje prisutnost kvaternog ugljikovog atoma CF<sub>3</sub> skupine vezane na kinolinskom prstenu. Ferocenskim ugljikovim atomima, supstituirani ciklopentadienilni prsten pripisani su kemijski pomaci pri 68.44, 68.01 i 66.0 ppm, dok kemijski pomak pri 69.08 ppm odgovara ugljikovim atomima nesupstituiranog ciklopentadienilnog prstena. Signali pri 141.5 i 122.6 ppm pripisani su ugljikovom atomu triazolnog prstena što potvrđuje da je u strukturu uveden 1,2,3-triazolni prsten a s time i struktura spoja (**4**).



**Slika 16.**  $^{13}\text{C}$  NMR kopulata (**4**)

Temeljem provedene reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije azida i alkina u metanolu uporabom bakrenog (II) acetata kao katalizatora i spektralne analize može se potvrditi nastajanje spoja 4-[4-(1-feroceniletil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorokinolina (**4**) u kojem je ferocenska podjedinica povezana s derivatom *O*-kinolina 1,2,3-triazolnom poveznicom.



## 5. ZAKLJUČCI

*Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:*

1. Višestupanjskom sintezom pripremljen je ključni prekursor 1-azidoetilferocen (**3**) u 80 %-tnom iskorištenju.
2. Regioselektivnom 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i *O*-alkina kinolina uz Cu(I)iona kao katalizatora, pripremljen je 4-kinolin-ferocenski konjugat (**4**) u dobrom iskorištenju (87 %).
3. Struktura dobivenog produkta potvrđena je IR i NMR spektroskopijom. Kemijski pomak u <sup>1</sup>H NMR spektru pri δ7.52 ppm i signali pri 141.5 i 122.6 ppm u <sup>13</sup>C NMR spektru potvrđuju da je ferocenska podjedinica povezana s derivatom *O*-kinolina 1,2,3-triazolnom poveznicom u pripremljenom spoju 4-[4-(1-ferocenilet-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metilokso]-2-triflorokinolina] (**4**).
4. U nastavku istraživanja ispitati će se biološka aktivnost sintetiziranog spoja.

## 6. LITERATURA

Afzal O., Kumar S., Rafi Haider M., Rahmat Ali M., Kumar R., Jaggi M., Bawa S. (2015) A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline, *European Journal of Medicinal Chemistry* **97**: 871 – 910

Kategaonkar A.H., Shinde P.V., Pasale S.K., Shingate B.B., Shingare M.S. (2010) *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**: 3142-3146

Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. (2001) Click chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angewandte Chemie International Edition* **40**: 2004-2021

Kumar K., Carrere-Kremer S., Kremer L., Guerardel Y., Biot C., Kumar V. (2013) Azide-alkyne cycloaddition *en route* towards 1H-1,2,3-triazole-tethered  $\beta$ -lactam-ferrocene and  $\beta$ -lactam-ferrocenylchalcone conjugates: synthesis and *in vitro* anti-tubercular evaluation. *Dalton Transactions* **42**: 14920

Kumar K., Pradines B., Madamet M., Amalvict R., Benoit N., Kumar V. (2014) 1H-1,2,3-triazole tethered isatin-ferrocene conjugates: Synthesis and *in vitro* antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **87**: 801-804

Lahann J. (2009) Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science, 1. izd., Wiley, Preface

Moses J.E., Moorhouse A.D. (2007) The Growing Applications of Click Chemistry, *Chemical Society Reviews* **36**: 1262-62

PubChem (2004), <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quinoline#section=Top>> Pristupljeno 5. lipnja 2017.

Rapić V., Čakić Semenčić M. (2011) I. Organometalna i bioorganometalna kemija - ferocen i metalni karbonili. *Časopis kemičara i kemijskih inženjera hrvatske, Kemija u industriji* **60**: 61 – 79

Saftić D., Krstulović L., Bajić M., Žinić B. (2015) 1,3-Dipolarna cikloadicija (I. dio): Dobivanje 1,2,3-triazolnih derivata u nuklozidnoj kemiji. *Časopis kemičara i kemijskih inženjera hrvatske, Kemija u industriji* **64**: 481 – 498

Saveren D.R., Metzler-Nolte N. (2004) *Chemical Reviews* **104**: 5931

Strohfeltd K. (2014) Essentials of Inorganic Chemistry: For Students of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences and Medicinal Chemistry, 1. izd., Wiley, str. 187 – 188

Tome A.C. (2004) Science of Synthesis, Thieme, str. 415

Upton B.M., Gipson R.M., Duhović S., Lydon B.R., Matsumoto N.M., Maynard H.D., Diaconescu P.L. (2014) Synthesis of ferrocene-functionalized monomers for biodegradable polymer formation. *Inorganic Chemistry Frontiers* **1**: 271

Wikipedia (2001), <<http://en.wikipedia.org/wiki/Ferrocene>> Pristupljeno 5. lipnja 2017.

## Izjava o izvornosti

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

*Aca Pavić*

---

ime i prezime studenta