

# Priprava bisderivata ferocena i aminokiselina povezanih ureilenskom podjedinicom

---

**Kuzman, Ivana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*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:159:382055>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Ivana Kuzman**

7249 / PT

**PRIPRAVA BISDERIVATA FEROCENA I AMINOKISELINA**  
**POVEZANIH UREILENSKOM PODJEDINICOM**  
**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Organska kemija

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Senka Djaković

**Zagreb, 2018.**

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Zavod za kemiju i biokemiju**  
**Laboratorij za organsku kemiju**

**Završni rad**

**Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti  
**Znanstveno polje:** Prehrambena tehnologija

### **PRIPRAVA BISDERIVATA FEROCENA I AMINOKISELINA POVEZANIH UREILENSKOM PODJEDINICOM**

Ivana Kuzman, 0058208915

**Sažetak:** Važna grupa peptidomimetika su ureidopeptidi koji se dobivaju uvođenjem ureido-skupine kao zamjene za amidnu vezu. Sinteza ureidopeptida temelji se na kemijskoj reakciji kondenzacije ferocenskog izocijanata s prirodnim aminokiselinama. U ovom su završnom radu pripremljeni C2-simetričnih ferocenski bisureidopeptidi koji u svom sastavu imaju glicinsku, fenilalaninsku i valinsku podjedinicu. Pripremljenim spojevima biti će određena kemijska struktura primjenom IR i NMR spektroskopije.

**Ključne riječi:** ferocen, bioorganometalna kemija, bisureidopeptidi, IR-, NMR-spektroskopija

**Rad sadrži:** 30 stranica, 8 slika, 6 shema, 2 tablice, 24 literaturna navoda

**Rad je u tiskanom i digitalnom obliku pohranjen:** Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb.

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Senka Djaković

**Datum obrane:** Rujan, 2018.

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Department of Chemistry and Biochemistry**  
**Laboratory for Organic Chemistry**

**Bachelor thesis**

**Scientific area:** Biotechnical Sciences

**Scientific field:** Food Technology

### **PREPARATION BISDERIVATIVES OF FERROCENE AND AMINOACIDS CONNECTED WITH THE UREYLENE SUBUNIT**

Ivana Kuzman, 0058208915

**Summary:** An important group of peptidomimetics are ureidopeptides which are prepared by introducing ureido group replacement for the amide group. The ureidopeptide's synthesis is based on the chemical reaction condensation of the ferrocene isocyanate with the natural amino acid. In this final work have been prepared C2-symmetric ferrocene bisureidopeptides, which in their structure have a glycine, phenylalanine and valine subunit. All prepared compounds will be determined a chemical structure using IR and NMR spectroscopy.

**Keywords:** ferrocene, bioorganometallic chemistry, bisureidopeptides, IR-, NMR spectroscopy

**Paper contains:** 30 pages, 8 figures, 6 schemes, 2 tables, 24 references

**Original in:** Croatian

**Graduated paper in printed and digital version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** PhD. Senka Djaković, Associate Proffesor

**Paper defended:** September, 2018.

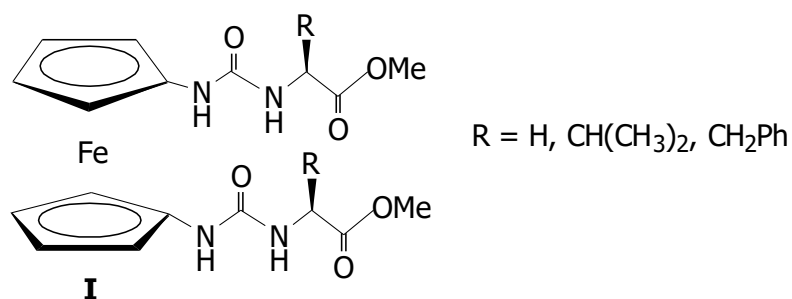
*Srdačno se zahvaljujem izv.prof.dr.sc. Senki Djaković na mentorstvu, pomoći, prenesenom znanju, usmjeravanju, savjetima i susretljivosti prilikom izrade završnog rada.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	6
2. TEORIJSKI DIO.....	8
2.1. Ferocen.....	9
2.2. Organometalna i bioorganometalna kemija.....	11
2.2.1. Organometalni spojevi.....	12
2.2.2. Ferocen kao stabilni organometalni spoj.....	12
2.3. Peptidni mimetici.....	13
2.3.1. Ureidopeptidi.....	15
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	18
3.1. Materijali.....	19
3.2. Metode rada.....	19
3.3. 1,1'-Diacetilferocen (1).....	21
3.4. Ferocen-1,1'-dikarboksilna kiselina (2).....	21
3.5. Ferocen-1,1'- dikarboksazid (3).....	21
3.6. Ferocen-1,1'-bisizocijanat (4).....	22
3.7. Opći postupak pripreve bisureidopeptidi 5a - c.....	22
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	24
4.1. Uvod.....	25
4.2. Priprava intermedijara ferocen-1,1'-bisizocijanat (4).....	25
4.3. Ferocenski bisureidopeptidi (5a-c).....	27
5. ZAKLJUČAK.....	30
6. LITERATURA.....	32

## **1. UVOD**

Peptidomimetici su peptidi male molekulske mase, stabilni u određenoj konformaciji, a dobivaju se uporabom malih neprirodnih aminokiselina ili drugih molekulskih kalupa. Svojstva peptidomimetika kao što su povoljna biološka aktivnost, dobra djelotvornost i selektivnost, niska toksičnost te dobra bioraspodivnost čine ih pogodnim kandidatima za korištenje u farmakologiji. Važna grupa peptidomimetika su ureidopeptidi koji se dobivaju uvođenjem ureido-skupine kao zamjene za amidnu vezu. Sintaza ureidopeptida temelji se na kemijskoj reakciji kondenzacije ferocenskog izocijanata s prirodnim aminokiselinama. Cilj ovog završnog rada jest priprava ferocenskih bisureidopeptida tipa **I** koji u svom sastavu imaju glicinsku, fenilalaninsku i valinsku podjedinicu. Pripravljene spojevi biti će karakterizirani IR i NMR spektroskopijom.



Slika 1. Kemijska struktura bisureidopeptida **I**



## **2. TEORIJSKI DIO**

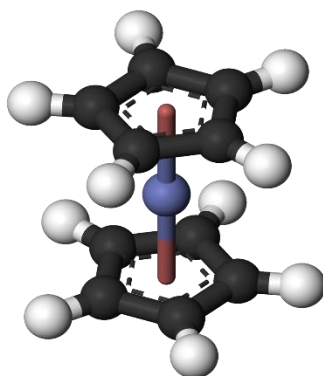
## 2.1. Ferocen

Ferocen je organometalni spoj željeza koji se pojavljuje u obliku narančastih kristala (Slika 2.). [1]



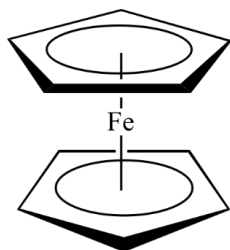
Slika 2. Narančasti kristali ferocena [2]

Najpoznatiji je predstavnik metallocena, organometalnih kompleksa koji se sastoje od dvaju paralelnih aromatskih prstenova između kojih je ugrađen atom ili ion metala, poznatih i pod nazivom „sendvič – spojevi“ (Slika 3.). [3]



Slika 3. Molekulska struktura ferocena – „sendvič – spoj“ [4]

Upravo je slučajno otkriće ferocena 1951. Godine, zahvaljujući Pausonu i Kellyju, bilo zaslužno za eksplozivan rast nove znanstvene discipline - organometalne kemije. Ferocen se sastoji od dvaju ciklopentadienilnih prstenova (Cp) između kojih je smješten jedan atom željeza (Cp-Fe-Cp) (Slika 4.). [3]



Slika 4. Kemijska struktura ferocena [4]

Smatra se da je između centralnog željeza i ciklopentadienilnih prstenova riječ o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi atomi liganda. [3] Cp – ligandi u ferocenu ponašaju se kao da su zadržali  $6\pi$  – elektronsku strukturu te se na taj način tumači „superaromatičnost“ kompleksa u smislu stabilnosti. Zahvaljujući već spomenutoj „sendvič – strukturi“ ferocena, ta molekula ima i posebna stereokemijska, odnosno kiroptička svojstva. [3]

Ferocen je vrlo fleksibilna molekula zbog mogućnosti rotacije veze između ciklopentadienilnih prstenova i atoma željeza, odnosno rotacije veze Cp-Fe-Cp. To je posebno uočljivo u heteroanularno premoštenim sustavima koji se nazivaju ferocenofani zato što u njima može doći do znatne „iskrivljenosti“ ferocenske jezgre. [5]

Ferocen nastaje interakcijom željeza i ugljika u nezasićenim cikličkim ugljikovodicima. U toj vezi sudjeluje ukupno 18 elektrona, što je svojstvo strukture plemenitog plina, stoga ta spoznaja upućuje na stabilnost ferocena. [6] Ferocen se može sintetizirati reakcijama Grignardovog reagensa ciklopentadienilnog prstena magnezijeva bromida i željezova klorida [7], reakcijom željezova pentakarbonila s ciklopentadienilom [8] te reakcijom željeza s plinovitim ciklopentadienilom. [9]

Uz sve ove značajke, ferocen karakteriziraju i brojne reakcije elektrofilne supstitucije, kao što je Friedel – Craftsoevo aciliranje, što upućuje na analogiju s benzenom. U usporedbi s benzenom ferocen je reaktivniji zbog veće sklonosti protoniranju i reakcijama s Lewisovim kiselinama te oksidaciji željeza u fericenijev ion.[3]

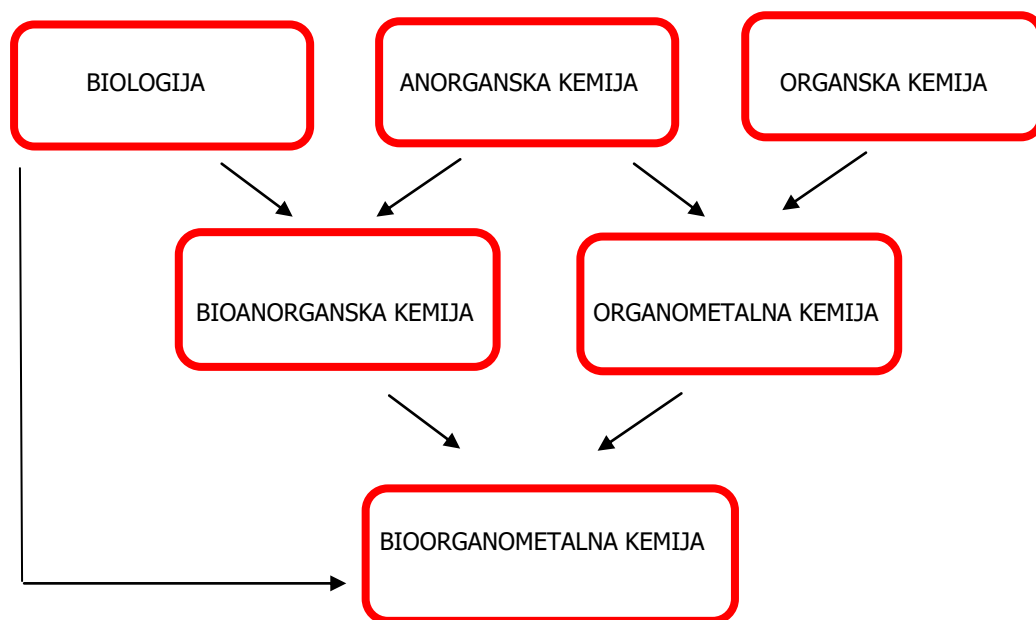
Zahvaljujući već spomenutoj aromatskoj reaktivnosti ferocena i mogućoj transformaciji njegovih supstitucijskih produkata, mogu nastati brojni ferocenski derivati. [6]

Derivati su ferocena vrlo značajni zbog iznimne stabilnosti u biološkim uvjetima i svoje netoksičnosti te se u farmakologiji testiraju kao lijekovi. Derivati ferocena primjenjuju se također i u biokemiji, mikrobiologiji, medicini, a koriste se i u znanosti o materijalima (kompleksi s prijenosom naboja, termotropni tekući kristali, ferocenski polimeri i dendrimeri, elektro – optički materijali). [6]

## 2.2. Organometalna i bioorganometalna kemija

Razvojem znanosti u 20. stoljeću dolazi do nastajanja nove discipline na graničnom području organske i anorganske kemije – organometalne kemije. Organometalna kemija znanstvena je disciplina koja istražuje spojeve koji sadrže vezu metal - ugljik. [3]

U novije vrijeme spajanjem organometalne kemije i biologije, odnosno biokemije razvila se novija znanstvena disciplina, kao modifikacija organometalne kemije, bioorganometalna kemija (Slika 4.). Bioorganometalna kemija proučava biološki aktivne komplekse u kojima su vezom ugljik-metal povezani klasični organometalni ligandi i biomolekule (DNA, ugljikohidrata, steroida, aminokiselina, peptida). [3]



Slika 5. Shema nastajanja bioorganometalne kemije - spajanjem klasičnih kemijskih i bioloških disciplina [3]

Na samom početku bioorganometalna kemija opisivala je samo organometalne spojeve s biološkom funkcijom, odnosno njihove transformacije u živom organizmu. Zatim je jedan dio kemičara otkrio mnoge organometalne spojeve iznimne stabilnosti u biološkim uvjetima, dok je drugi dio prepoznao važnost te potencijalnu biološku aktivnost spomenutih spojeva. Taj dvostrani proces doveo je do eksplozivnog razvoja same discipline. [3]

Glavna istraživačka područja bioorganometalne kemije su organometalni spojevi kao terapeutici, bioanaliza i senzori, enzimi, proteini i peptidi, molekulsko prepoznavanje u vodenom mediju te toksikologija i okoliš.[6]

### **2.2.1. Organometalni spojevi**

Prema opće prihvaćenoj definiciji, organometalni spoj sadrži barem jednu vezu metal – ugljik koja potječe iz organske molekule. Općenito su organometalni spojevi smatrani nestabilnima, odnosno neotpornima na djelovanje zraka ili vode. Pojedini su organometalni spojevi vrlo osjetljivi pa su stabilni samo u bezvodnim uvjetima i atmosferi inertnog plina. [10] Međutim, neki od njih mogu se održati i u biološkim, odnosno vodenim uvjetima. Jedan od takvih organometalnih spojeva je ferocen. [10]

### **2.2.2. Ferocen kao stabilni organometalni spoj**

Važnost ferocena i ostalih stabilnih organometalnih spojeva proizlazi iz dostupnosti velikog broja njihovih derivata te pogodnih elektrokemijskih svojstava. [11] Zahvaljujući tim povoljnim svojstvima, organometalni spojevi i njihovi derivati vrlo su popularne molekule za biološke primjene, pogotovo u farmakologiji. Ferocen je vrlo važan u smislu stvaranja boljih farmakoloških svojstava anorganskih spojeva stvarajući njihove organometalne analoge. Naime, uvođenjem ferocena anorganskim spojevima povećava se biološka aktivnost spoja zbog nastajanja oksidiranih vrsta blizu aktivnog centra. Na taj način pripravljen je bioorganometalni spoj hidroksitamoksifen. Hidroksitamoksifen smatran je analogom tamoksifenu, antikancerogenom spoju koji se koristi kao lijek za rano otkriven karcinom dojke. Uz hidroksitamoksifen, supstitucija komponente anorganskog spoja feroceniлом često se koristi u pripravi bioorganometalnih derivata antimalarika pri liječenju malarije.[12]

## 2.3. Peptidni mimetici

Biokemijski spojevi sastavljeni od L-aminokiselina kao što su proteini i peptidi imaju važnu ulogu u ljudskom organizmu. Veoma su bitni u imunološkim, neurološkim i ostalim biološkim procesima koji se odvijaju u ljudskom organizmu jer djeluju kao neurotransmiteri, receptori, neuromodulatori, enzimi i antigeni. [13] To znači da oni služe kao tvari koje prenose živčane impulse između stanica, posljedično čak mijenjaju aktivnost mozga, kataliziraju brojne biokemijske reakcije koje se odvijaju u ljudskom organizmu te „brane“ ljudski organizam od brojnih bolesti.

Bez obzira na njihovu veliku biološku aktivnost i općenito široku primjenu, primjena peptida u farmakologiji kao lijekova je ograničena. Neki peptidi u potpunosti su upotrebljivi kao lijekovi bez ikakvih modifikacija, dok se drugi nikako ne mogu koristiti u farmakologiji. Njihova ograničenost proizlazi iz brojnih nepogodnosti uzrokovanim njihovim unosom u biološki sustav. Unošenjem takvih molekula u biološki sustav one se vrlo lako protealiziraju te su previše hidrofilne da bi prošle kroz staničnu membranu i krvno – moždanu barijeru. Uz to, ograničenost proizlazi i iz svojstva velike fleksibilnosti koje im omogućava interakciju s različitim receptorima što dovodi do nastajanja nepoželjnih nuspojava. [6]

Upravo zbog tih ograničenih svojstava peptida, znanstvenici su bili primorani naći rješenje u nekim drugim spojevima čija bi biološka aktivnost bila slična onoj peptida, ali bi ti spojevi imali bolja i manje ograničena svojstva. Spojevi bi trebali biti manje toksični te imati bolju selektivnost, poboljšanu metaboličku stabilnost te bolju djelotvornost. Rješenje je nađeno razvojem novog interdisciplinarnog znanstvenog područja koje objedinjuje organsku kemiju, biotehnologiju, biokemiju te farmakologiju – peptidomimetike. Tu veliku važnost imaju peptidni mimetici ili pseudopeptidi. [14]

Peptidni mimetici su manje molekule koje imaju sklonost poprimanja željene konformacije, odnosno mogu pokazati povoljniju biološku aktivnost od nativnih biomolekula (peptida, proteina). Njihova sekundarna strukturna svojstva su slična svojstvima prirodnih peptida te zbog toga mogu oponašati njihovu biološku funkciju. [15] Razlika između svojstava peptida i peptidnih mimetika za korištenje u farmakologiji prikazana je u Tablici 1. [16]

Tablica 1. Razlika svojstava peptida i peptidnih mimetika za korištenje u farmakologiji [16]

\* bioraspoloživost = brzina apsorpcije i količina lijeka koji dopiye u sistemsku cirkulaciju te se zatim izlučuje kroz urin

<b>PEPTIDI</b>	<b>PEPTIDNI MIMETICI</b>
Nestabilnost	stabilnost
slaba bioraspoloživost*	dobra bioraspoloživost*
veća toksičnost	manja toksičnost
lošija metabolička stabilnost	bolja metabolička stabilnost
lošija selektivnost	bolja selektivnost
<b>loša svojstva lijeka</b>	<b>dobra svojstva lijeka</b>

Biološka aktivnost proteina određena je protein – protein interakcijama koje uključuju elemente sekundarne strukture. Peptidni mimetici poboljšavaju svojstva nativnih peptida i istovremeno oponašaju njihove sekundarne strukturne elemente te na taj način ostvaruju istu ili povoljniju biološku aktivnost. Strukturne modifikacije peptida na biološku aktivnost izvedenih peptidomimetika daju brojne posljedice. Minimizirano je vezanje konformacijski ograničenih struktura na neželjene receptore, a povećan je afinitet vezanja za ciljani receptor, reduciran je stupanj enzimske degradacije te uvođenjem hidrofobnih ostataka ili zamjenom amidne veze dolazi do lakšeg transporta peptidnog mimetika kroz staničnu membranu.[16]

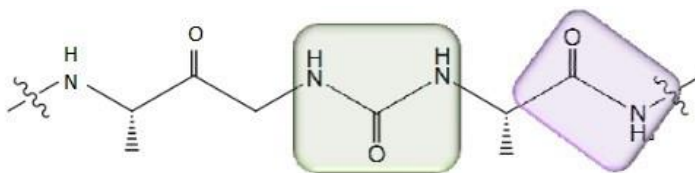
Pseudopeptidi su izvedeni od peptida modificiranjem peptidnog lanca ili ugrađivanjem induktora okreta u peptide. [17] Pripraviti se mogu uporabom malih neprirodnih aminokiselina ili nekih drugih malih molekula koje služe kao kalupi. Takva mala molekula - kalup uvođenjem intramolekulskih vodikovih veza ili kombiniranjem vodikovih veza i hidrofobnih interakcija stvara i prenosi određenu konformaciju iz uređene regije prema neuređenom području lanca te na taj način potiče stvaranje sekundarne ili tercijarne strukture. Jednostavnije rečeno kalup uzrokuje nastajanje elemenata sekundarne strukture ( $\alpha$  - uzvojnice,  $\beta$  - nabrane ploče, okreta), odnosno uzrokuje svijanje proteina u smislu nastajanja određenog sekundarnog strukturnog elementa. [18]

U kemiji peptidomimetika trebalo bi razlikovati pojmove i različite vrste peptidomimetika. Tako postoje pseudopeptidi, odnosno peptidomimetici koji sadržavaju

pseudopeptidnu vezu koja služi kao zamjena amidne veze. Pseudopeptidna veza je bitna jer povećava otpornost prema enzimskoj degradaciji, povećava specifičnost i biološku aktivnost receptora. Uz pseudopeptide, poznati su još peptidni analozi, odnosno peptidomimetici s modificiranim bočnim ograncima, depsipeptidi u kojima je amidna veza zamijenjena esterskom, peptoidi u kojima je bočni lanac pomaknut s  $\alpha$  - C atoma na amidni dušikov atom. U retro – inverznim peptidima izmijenjena je konfiguracija pripadajućih aminokiselina (L – aminokiseline zamijenjene su D – aminokiselinama) te sadrže peptidni lanac obrnutog smjera, dok retropeptid također ima obrnuti slijed peptidnog lanca, ali konfiguracija aminokiselina nije izmijenjena. [19]

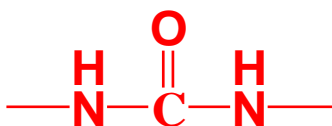
### 2.3.1. Ureidopeptidi

Važno mjesto među peptidnim mimeticima imaju ureidopeptidi. Ureidopeptidi su peptidomimetici u kojima je amidna skupina zamijenjena ureido – skupinom (Slika 6.). [6]



Slika 6. Ureidopeptid [19]

Ureido – skupina (Slika 7.) je donor – akceptor vodikove veze, što je bitno za bolju topljivost u vodenoj sredini i za poboljšanje međudjelovanja s receptorima. [16]



Slika 7. Ureido - skupina

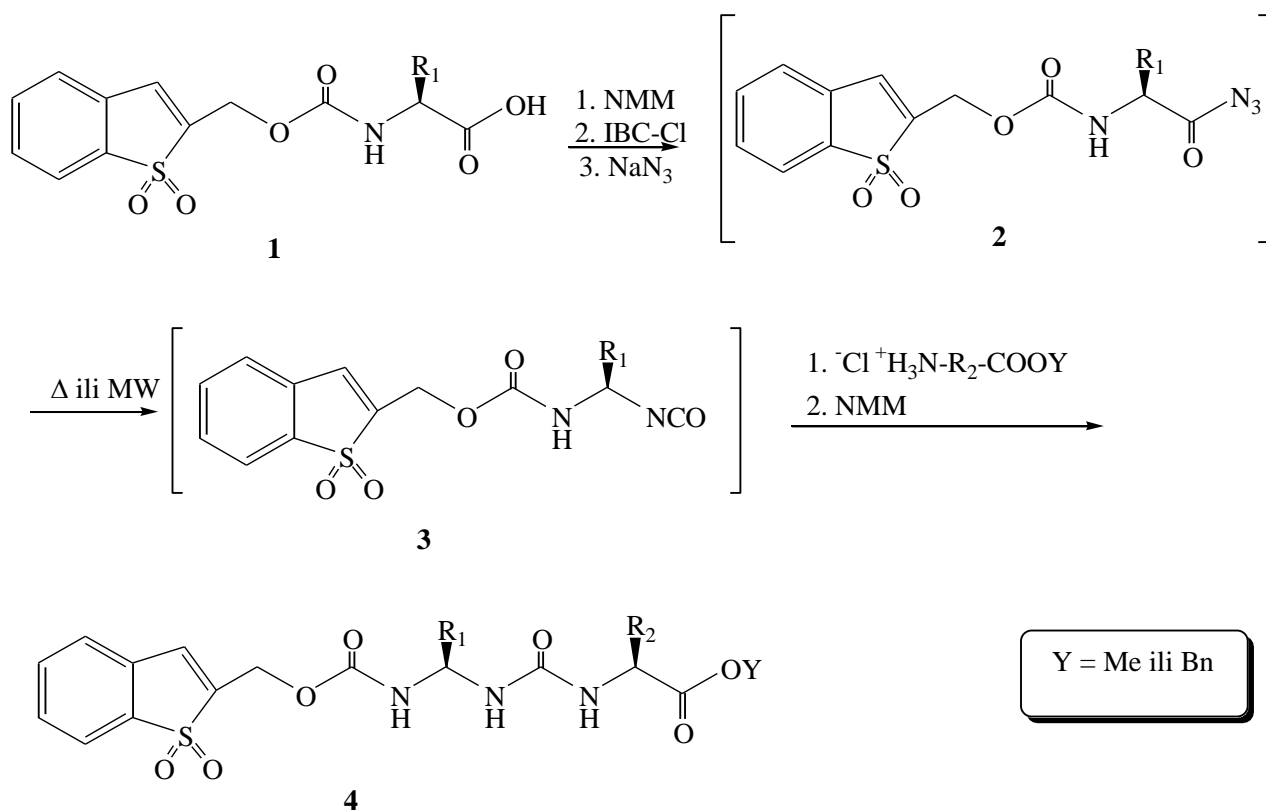


Nastajanje ureidopeptida se prvenstveno može zamisliti pretvorbom amidne skupine u ureido – skupinu. Brojna nepoželjna svojstva peptida mogu se „popravlјati“ prilikom čega se mijenja struktura skeleta peptida što dovodi do nastajanja peptidnih mimetika. Tako se slaba topljivost u vodi može poboljšati uvođenjem polarnih funkcijskih skupina, slaba otpornost peptida na hidrolitički učinak peptidaza može se poboljšati uvođenjem D – aminokiselina, eliminacijom amidnih veza te modifikacijom terminalnih skupina.[19]

Prevođenje peptida u peptidne mimetike može se izvesti zamjenom peptidne veze s nepeptidnim analogima, ugradnjom nepeptidnih molekula u peptidnu sekvencu, konjugiranjem bočnih ogranaka s malim molekulama te ciklizacijom glavnog lanca. [6]

Ureidopeptide je moguće pripremiti provođenjem nekoliko vrsta kemijskih reakcija. Oni nastaju reakcijom aminokiseline ili peptida s ureinskom aminokiselinom, kondenzacijom peptida ili aminokiseline s izocijanatom ili kondenzacijom aminokiselinskog peptidnog izocijanata s aminom. Ferocenski amini vrlo su nestabilni, a peptidni izocijanati komercijalno nedostupni, što upućuje da je najjednostavniji i najčešći postupak pripreme ureidopeptida kondenzacija peptida ili aminokiseline s izocijanatom i obrnuto.[6]

Sureshbabu i suradnici sintetizirali su Bsmoc – ureidopeptide (Shema 1.). To su ureidopeptidi koji sadrže Bsmoc grupu (1,1-dioksobenzo[b]tiofen-2-ilmetiloksidkarbonil). Sintetizirali su ih prvo prevodeći Bsmoc – aminokiselinu **1** u Bsmoc – aminokiselinski azid **2** koji su zagrijavanjem preveli u izocijanat **3**. Daljnjom reakcijom kondenzacije izocijanata **3** i odgovarajuće aminokiseline sintetiziran je ureidopeptid **4**. Iskorištenje provedenih reakcija iznosilo je 85 %, dok je struktura sintetiziranog ureidopeptida karakterizirana metodama <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR i masenom spektroskopijom. [20]



$R_1$  i  $R_2$  :  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ ;  $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}$ ;  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

Schema 1. Priprava Bsmoc-ureidopeptida

### **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 3Å.

### 3.2. Metode rada

Za praćenje tijeka reakcije je korištena metoda tankoslojne kromatografije. Tankoslojna kromatografija je provedena na pločama 60 F - 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 silika gelu (Fluka, 0.063 – 0.2 nm), dok su staklene kolone punjene pod utjecajem gravitacijske sile uz eluens diklormetan. Preparativna tankoslojna kromatografija provedena je na staklenim pločama prevučeni silika gelom (Merk, Kisagel 60 HF<sub>254</sub>), dok je za mobilnu fazu korišteno otapalo diklormetan. Temperature tališta sintetiziranih spojeva su određene na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Tališta su određena na uređaju Reichert Thermovar HT 1 BT 1 i nisu korigirana.

Spektri <sup>1</sup>H-NMR i <sup>13</sup>C-NMR su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u acetonu i DMSO-*d*<sub>6</sub> i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici od 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u <sup>1</sup>H-NMR i <sup>13</sup>C-NMR spektrima su izraženi u ppm u odnosu prema tetrametilsilanu (TMS, δ 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 sprege H-H.

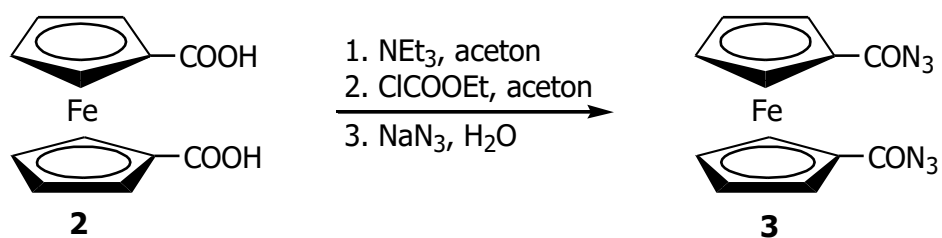
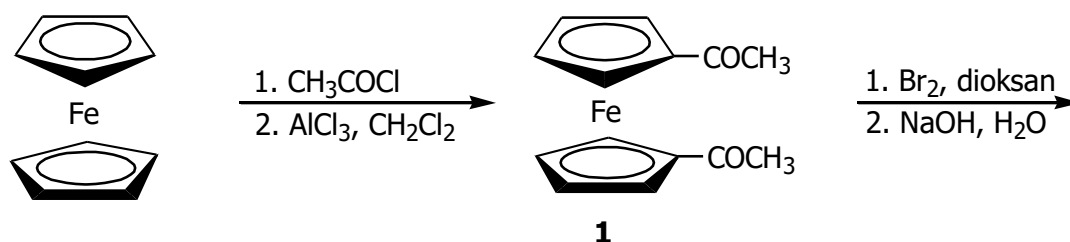
Tumačenje spektroskopskih oznaka i kratica:

IR-spektri: v = rastezanje (stretching), δ = deformacije (bending), j = jaka vrpca, sr = srednja vrpca, š = široka vrpca.

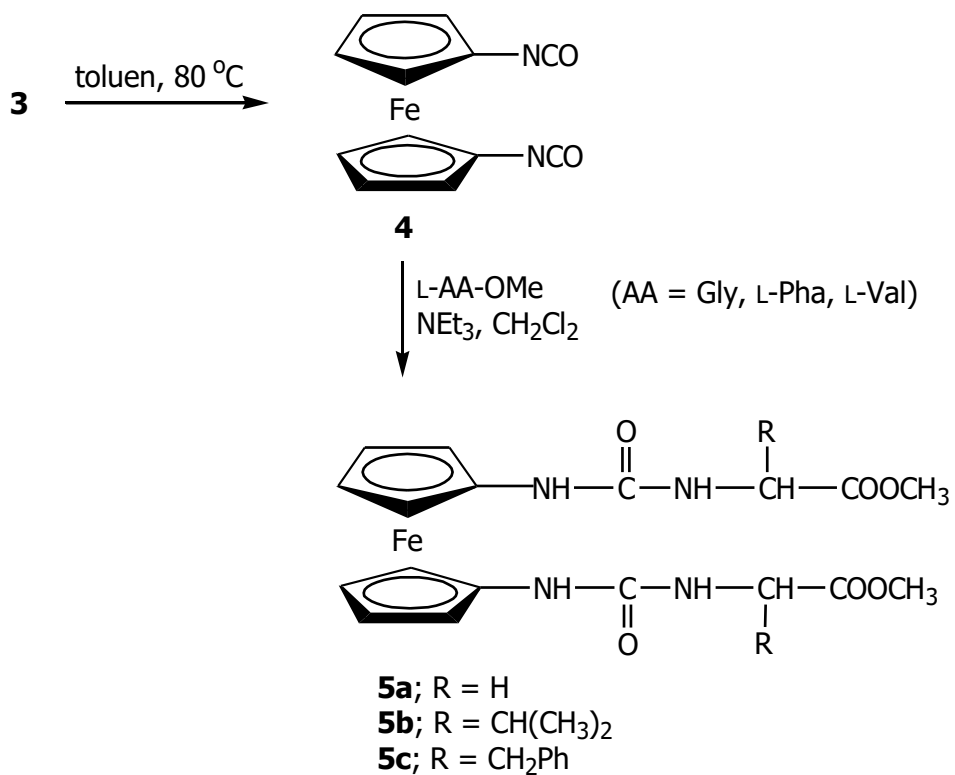
<sup>1</sup>H-NMR-spektri: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet.

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

### A. Priprava 1,1'-ferocenkarboksiazid (3)



### B. Priprava bisureidopeptida 5a-c



### 3.3. 1,1'-Diacetilferocen (1)

Suspenciji aluminijeva klorida (17.2 g, 0.13 mol) u suhom diklormetanu (30 mL) dokapa se otopina acetil-klorida (10.7 mL, 0.15 mol) u istom otapalu (20 mL). Tako pripravljen Perrierov kompleks zagrije se do temperature vrenja te mu se preko lijevka za dokapavanje polako dokapa otopina ferocena (10 g, 0.054 mol) u suhom diklormetanu (40 mL). Nakon 5 sati refluksiranja reakcijska se smjesa prebaci u čašu s ledom i askorbinskom kiselinom te ekstrahira s diklormetanom. Organski se sloj dobro ispere 5 % - tnom otopinom  $\text{NaHCO}_3$ , 5 % - tnom otopinom KOH i zasićenom otopinom NaCl do neutralnog, a zatim osuši bezvodnim  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i upari do suha pri čemu je dobiveno 12.9 g (88 %) narančastih kristala;  $t_f$  [13] = 116 – 125°C,  $t_f$  = 130 – 131°C.

### 3.4. Ferocen-1,1'-dikarboksilna kiselina (2)

U otopinu NaOH (9.75 g, 0.2414 mol) u vodi (59 mL) ohlađenu na 0 °C, doda se brom ( $\text{Br}_2$ ) (3.6 mL, 0.07 mol), te dokapa 1,4-dioksan ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ) (40 mL, 0.349 mol). Pri temperaturi 0-5 °C u obrocima se dodaje 1,1'-diacetilferocen **1** (3 g, 0.012 mol). Nakon 30 minuta miješanja, neizreagirani brom se ukloni dodatkom zasićene otopine natrijeva tiosulfata ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ). Reakcijska se smjesa profiltrira i zakiseli koncentriranom HCl pri čemu se istaloži 3.04 g (98 %) narančastih kristala **2**.  $t_f > 250^\circ\text{C}$ . [21]

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  = 3480 š (OH), 1677 j (C=O, COOH)

### 3.5. Ferocen-1,1'- dikarboksazid (3)

Ferocen-1,1'-dikarboksilna kiselina **2** (550 g, 2.37 mmol) se suspendira u vodi (0.5 mL) i otopi dodatkom acetona. U reakcijsku smjesu ohlađenu na 0 °C dodan se  $\text{NEt}_3$  (0.77 ml, 2.79 mmol) u acetonu (10 mL), a potom otopina  $\text{ClCOOEt}$  (0,77 mL, 4.05 mmol) u acetonu (4 mL). Nakon 30 min miješanja pri 0 °C u reakcijsku smjesu dodana je vodena otopina  $\text{NaN}_3$  (624 mg, 4.75 mmol). Reakcijska se smjesa miješa 1 sat pri 0 °C, potom prenese u ohlađenu vodu i ekstrahira diklormetanom. Organski sloj se ispere 5 %-tnom vodenom otopinom  $\text{NaHCO}_3$  zasićenom vodenom otopinom NaCl, potom osuši bezvodnim  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i upari do suha. Sirovi talog je pročišćen tankoslojnom kromatografijom uz eluens diklormetan : etil-acetat (10:1), nakon uparavanja dobiveno je 332 mg (75 %) crvenih kristala azida **3**.  $t_f$  112-115 °C.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ; 2138 j ( $\text{N}_3$ ), 1687 j ( $\text{CON}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ / ppm: 4.83 (s, 2H, H-2, H-5', Fc), 4.52 (s, 2H, H3'-H4', Fc).

$^{13}\text{C}$ -NMR, APT ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ / ppm: 176.7 (C=O,  $\text{CON}_3$ ), 72.55 (2C, C2-C5), 72.0 (1C, Cq), 70.1 (C-2, C-5, Fc), 71.6 (C-3, C-4, Fc).

### 3.6. Ferocen-1,1'-bisizocijanat (4)

Otopina diazida **3** (149.6 mg, 0.46 mmol) u toluenu (1.8 mL) zagrijava se pri 80°C. Nakon 2 sata zagrijavanja iz reakcijske smjese se upari toluen, a zaostaje smjesa izocijanata **4** i polaznog dikarboksiazida **3** koja je narančasto-crvene boje.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 2273 j (N=C=O).

### 3.7. Opći postupak pripreme bisureidopeptidi 5a - c

U otopini smjese spoja **4** (0.769 mmol) u diklormetanu doda se L-AA-OMe (AA = Gly, Val, Phe) prethodno pripravljen iz L-AA-OMe x HCl (1.77 mmol) dodatkom  $\text{NEt}_3$ . Nakon 1.5 sati miješanja magnetnom miješalicom pri sobnoj temperaturi dodaje se  $\text{H}_2\text{O}$  te se smjesa ekstrahira diklormetanom i zasićenom vodenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Organski spoj se ispere vodom, osuši bezvodnim  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  te upari na rotacijskom vakuum - uparivaču. Dobiveni ostatak pročišćen je s pomoću tankoslojne preparativne kromatografije u sustavu otapala  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : EtOAc = 10 : 1.

**Fc-NH-CO-Gly-OMe (5a)**: dobiveno m = 137.1 mg (40 %), u obliku žutih kristala **5a**;

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  = 3401 (sr, NH slobodna), 3356 (sl, NH asociрана), 1721 (j C=O,  $\text{COOCH}_3$ ), 1674 (amid I).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ / ppm = 7.22 (s, 1H, NH), 6.27 (t, 1H,  $\text{NH}_{\text{Gly}}$ ), 4.57 (s, 2H, CH-Fc), 3.99 (d, 2H,  $\text{CH}_{2,\text{Gly}}$ ), 3.95 (pt, 2H, CH-Fc), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ / ppm = 172.96 (s, C=O ester), 156.01 (s, C=O urea), 99.58 (s, Fc-Cq), 64.12 (s, CH-Fc), 61.12 (s, CH-Fc), 51.60 (s,  $\text{OCH}_3$ ) 41.73 (s,  $\text{CH}_{2,\text{Gly}}$ ).

**Fc-NH-CO-Val-OMe (5b)**: dobiveno m = 173.1 mg (43 %), u obliku žutih kristala **5b**

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  = 3405 (sr, NH slobodna), 3356 (sl, NH asociрана), 1722 (j, C=O,  $\text{COOCH}_3$ ), 1669 (amid I).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ / ppm = 7.64 (s, 1H, NH), 6.35 (d, 1H,  $\text{NH}_{\text{Val}}$ ), 4.35 (d, 2H, CH-Fc), 4.77 (q, 1H,  $\text{CH}_\alpha,\text{Val}$ ), 3.87 (s, 2H, CH-Fc), 3.69 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.08 (m, 1H, CH), 0.92 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ / ppm = 173.44 (s, C=Oester), 156.13 (s, C=Ourea), 97.60 (s, Fc-Cq), 65.33 (s, CH-Fc), 61.87 (s,  $\text{CH}_{\alpha,\text{Val}}$ ), 58.16 (s, CH-Fc), 52.14 (s,  $\text{OCH}_3$ ) 30.91 (s, CH), 19.49 (s,  $\text{CH}_3,\text{Val}$ ), 18.53 (s,  $\text{CH}_3,\text{Val}$ ).

**Fc-NH-CO-Phe-OMe (5c):** dobiveno m = 58.3 mg (12 %), u obliku žute smole **5c**.

IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  = 3404 (sr, NH slobodna), 3348 (sl, NH asocirana), 1730 (j, C=O,  $\text{COOCH}_3$ ), 1674 (amid I).

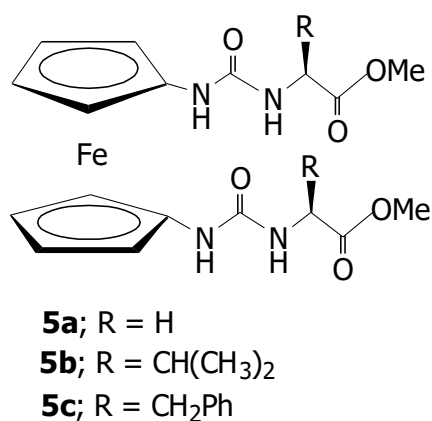
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$ / ppm = 7.67 (s, 1H, NH), 7.38-7.16 (m, 5H, Ph), 6.24 (d, 1H,  $\text{NH}_{\text{Phe}}$ ), 4.49-4.44 (m, 1H,  $\text{CH}_{\alpha,\text{Phe}}$ ), 4.24 (s, 2H, CH-Fc), 3.76 (s, 2H, CH-Fc), 3.61 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.01-2.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. Uvod

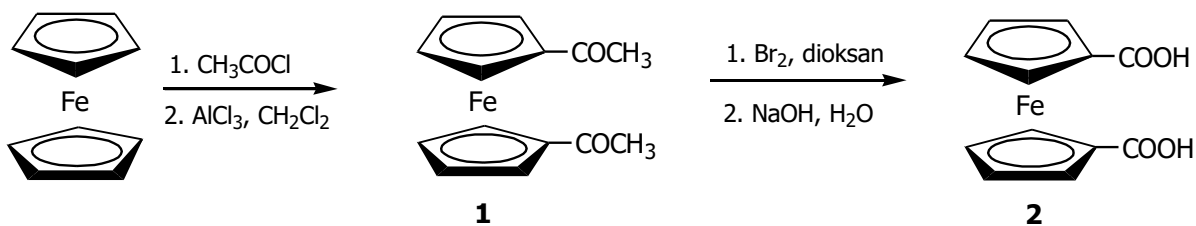
Cilj ovog završnog rada je sinteza C2-simetričnih bisureidopeptida **5a-c** koji u svom sastavu imaju glicinsku, valinsku i fenilalaninsku podjedinicu. Pripravljenim spojevima biti će određena kemijska struktura primjenom IR i NMR spektroskopije. Rad je podijeljen u dva dijela pri čemu se prvi dio odnosi na sintezu intermedijera ferocen-1,1'-bisizocijanata (**4**), koji se potom kopulira s odgovarajućim metilnim esterima Gly/ L-Val/ L-Phe dajući bisureidopeptide **5a-c**. U drugom su dijelu pročišćeni dobiveni spojevi primjenom preparativne tankoslojne kromatografije te su strukture sintetiziranih spojeva potvrđene korištenjem IR i NMR spektroskopije.



Slika 8. Kemijska struktura bisureidopeptida

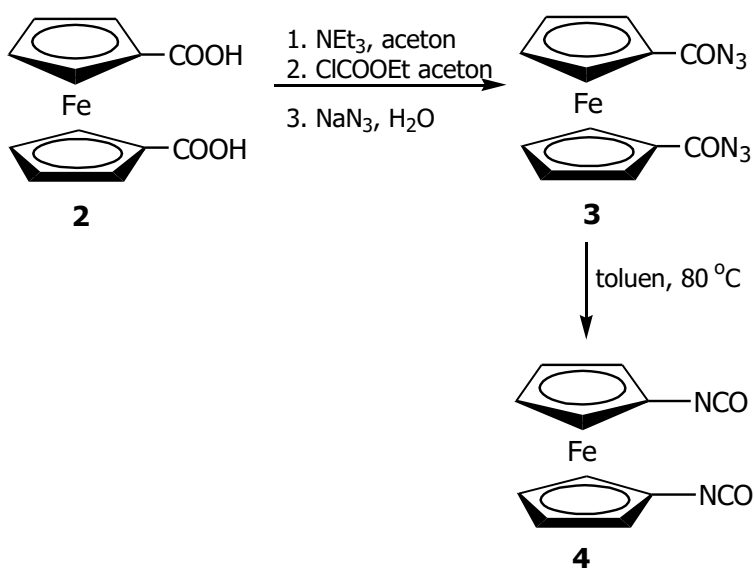
## 4.2. Priprava intermedijera ferocen-1,1'-bisizocijanat (**4**)

Sinteza ključnog intermedijara, bisizocijanata **4**, započinje pripravom 1,1'-diacetilferocenom (**1**) u obliku narančastih kristala i iskorištenju od 88 % iskorištenju, služeći se postupcima opisanim u literaturi, koji se oksidira otopinom natrijeva hidroksida, broma i dioksana u dikiselinu **2** (98 %) (Shema 2.).[22]



Shema 2. Priprava spoja **2**.

Djelovanjem smjese reagensâ  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{ClCOOEt}$  i  $\text{NaN}_3$  na dikiselinu **2** u vodenoj otopini pripravljen je bisazid **3** (75 %). Curtisovom pregradnjom bisazida **3** zagrijavanjem u toluenu pripravljen je ferocenil-1,1'-bisizocijanat (**4**) (Shema 3.). [23] Tijek Curtiusove pregradnje azida **3** praćen je IR-spektroskopijom pri čemu se prati smanjenje karakteristične apsorpcijske vrpce azida pri  $2135$  i  $1683 \text{ cm}^{-1}$  odnosno nastajanje i povećanje vrpce svojstvene za  $\text{NCO}$ -skupinu spoja **4** pri  $2259 \text{ cm}^{-1}$ .

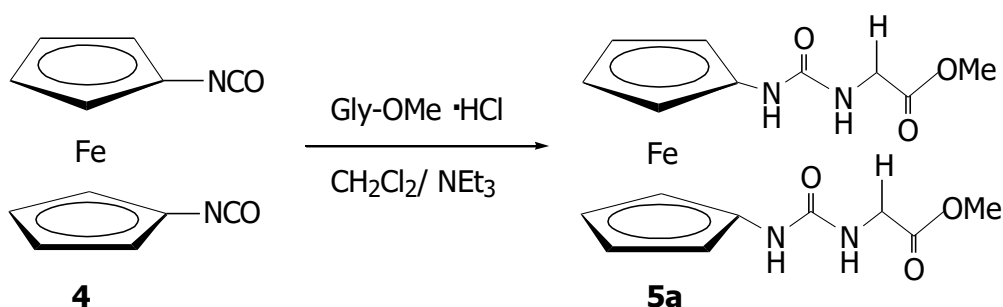


Shema 3. Priprava spoja **4**

U IR spektru spoja **3** uočeni su pikovi pri  $2138$  i  $1687 \text{ cm}^{-1}$  koji odgovaraju  $\text{CON}_3$  skupini. Zagrijavanjem u suhom toluenu pri  $80^\circ\text{C}$  dolazi do smanjenja pika koji odgovara azidu i istovremenog povećanja pika pri  $2273 \text{ cm}^{-1}$  koji odgovara izocijanatu **4**. U  $^1\text{H}$  NMR spektru ( $\text{CDCl}_3$ ) vidljivi su protoni pri  $\delta$  4.83 i 4.52 ppm koji odgovaraju ferocenskom prstenu spoja **3**.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar ukazuje na postojanje  $\text{CON}_3$  skupine pri  $\delta$  176.7 ppm. Pročišćavanje bisizocijanata **4** nije provedeno zbog bliskih  $R_f$ -vrijednosti azida **3** i spoja **4**.

### 4.3. Ferocenski bisureidopeptidi (5a-c)

Priprava *C2*-simetričnih ureidopeptida **5a-c** koji sadrže glicinsku, valinsku, odnosno fenilalaninsku podjedinicu, uključuje kopulaciju slobodne amino skupine aminokiseline i ferocetil-1,1'-bisizocijanata **4**. [24] Nepročišćeni bisizocijanat **4** kopuliran s Gly-OMe, (nastao iz Gly-OMe•HCl djelovanjem NEt<sub>3</sub>) daje ureidopeptid **5a** u obliku žutih kristala uz iskorištenje od 40 % pročišćenog spoja (Shema 4.).



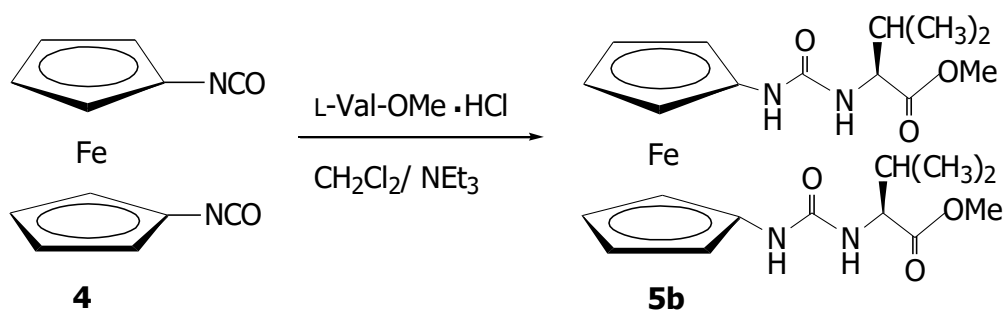
Shema 4. Priprava ureidopeptida **5a**.

U IR-spektru (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) konjugata **5a** vidljive su dvije apsorpcijske vrpce pri 3401 cm<sup>-1</sup> i 3356 cm<sup>-1</sup> koje se pripisuju slobodnoj odnosno asociranoj NH skupini te jake apsorpcijske vrpce pri 1721 cm<sup>-1</sup> i 1674 cm<sup>-1</sup> koje odgovaraju isteznim frekvencijama karbonilnih skupina estera odnosno amida I.

U <sup>1</sup>H-NMR-spektru spoja **5a** (aceton-*d*<sub>6</sub>) vidljivi su protoni NH skupine pri δ 7.22 ppm koji pripadaju ureilenskoj skupini te pri δ 6.27 ppm koji su pripisani glicinskoj podjedinici. Metilenski protoni glicinske podjedinice registrirani pri δ 3.99 ppm, a metilni protoni esterske skupine registrirani su pri δ 3.75 ppm.

Karbonilni ugljikovi atomi esterske skupine i peptidne veze očituju se u <sup>13</sup>C-NMR-spektru signalima pri δ 172.96 i δ 156.01 ppm. Metilni ugljikov atom glicinske podjedinice nalazi se pri δ 41.73 ppm, dok se metilni ugljikov atom estera očituje pri δ 51.60 ppm.

Ureidopeptid **5b** pripremljen je na sličan način kao i spoj **5a**, kopulacijom sirovog bisizocijanata **4** i L-Val-OMe dobiven je žuti kristalinični spoj **5b** uz 43 %-tno iskorištenje pročišćenog spoja (Shema 5.).



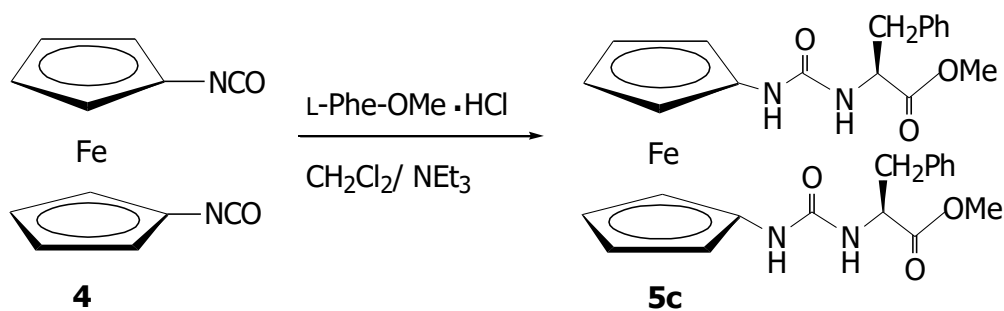
Shema 5. Priprava spoja **5b**

U IR-spektru (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) spoja **5b** prisutne su dvije apsorpcijske vrpce pri 3405 i 3356 cm<sup>-1</sup> koje se pripisuju slobodnoj i asociranoj NH skupini. Jake apsorpcijske vrpce pri 1722 i 1669 cm<sup>-1</sup> odgovaraju istežnim frekvencijama karbonilnih skupina estera odnosno amida.

U <sup>1</sup>H-NMR-spektru (DMSO) vidljivi su protoni NH skupine koji su dodijeljeni valinskoj podjedinici pri δ 6.35 i ureilenskoj skupini pri δ 7.64 ppm. Metinski i metilenski proton aminokiseline je vidljiv pri δ 4.77 i δ 2.08 ppm, dok je metilni protom esterske skupine vidljiv pri δ 3.69 ppm. Prisutnost valinske podjedinice potvrđena je i pristutnošću dviju metilnih skupina pri δ 0.92 ppm.

Karbonilni ugljikovi atomi esterske skupine i peptidne veze očituju se u <sup>13</sup>C-NMR-spektru signalima pri δ 173.44 i δ 156.13 ppm. Metilenski i metilni ugljikovi atomi valinske podjedinice nalazi se pri δ 61.87 i 30.91 ppm, dok se metilni ugljikov atom estera očituje pri δ 52.14 ppm.

Ureidopeptid **5c** pripremljen je kopulacijom sirovog bisizocijanata **4** i L-Phe-OMe pri čemu nastaje željeni spoj kao žuta smola u 12 %-tnom iskorištenje pročišćenog spoja (Shema 6).



Shema 6. Priprava spoja **5c**

U IR-spektru ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) spoja **5c** prisutne su dvije apsorpcijske vrpce pri 3404 i 3348  $\text{cm}^{-1}$  koje se pripisuju slobodnoj i asociranoj NH skupini. Jake apsorpcijske vrpce pri 1730 i 1674  $\text{cm}^{-1}$  odgovaraju isteznim frekvencijama karbonilnih skupina estera odnosno amida.

U  $^1\text{H}$ -NMR-spektru (DMSO) vidljivi su protoni NH skupine koji su pripisani fenilalaninskoj podjedinici pri  $\delta$  6.24 i ureilenskoj skupini pri  $\delta$  7.67 ppm. Multipleti pripisani fenilnoj skupini fenilalanina su zabilježeni pri  $\delta$  7.38-7.16 ppm, metinski i metilenski proton aminokiseline je vidljiv pri  $\delta$  4.46 i  $\delta$  2.98 ppm, dok je metilni protom esterske skupine vidljiv pri  $\delta$  3.61 ppm.

## **5. ZAKLJUČAK**

- Višestupanjskom sintezom pripremljen je ključni intermedijar ferocenil-1,1'-bisizocijata (**4**) te bisureidopeptidi **5a-c**, u srednjem do dobrom iskorištenju.
- U IR spektrima, snimljenim kao diklormetanske otopine ( $c = 10^{-2}$  M), za sve ureidopeptide **5a-c** prisutne su apsorpcijske vrpce pri  $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$  i  $\sim 3350\text{ cm}^{-1}$  koje se mogu pripisati slobodnim i asociranim NH-skupinama. Apsorpcijska vrpca za karbonilnu skupinu estera aminokiseline registrirana je pri  $\sim 1725\text{ cm}^{-1}$  što ukazuje na sudjelovanje esterske funkcije u vodikovim vezama.
- $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri spojeva **5a-c** sadrže kemijske pomake očekivane za pretpostavljenu strukturu. U  $^1\text{H}$ -NMR spektrima vidljivi su kemijski pomaci protona NH-skupine direktno vezane uz ferocensku podjedinicu pri  $\delta$  7.22-7.67 ppm te kemijski pomaci za NH proton oko 6.30 ppm koji ukazuju na prisustvo ureilenske podjedinice.



## **6. LITERATURA**

- [1] Federman Neto A., Pelegrino A.C., Darin V.A. (2004) Ferrocene: 50 Years of Transition Metal Organometallic Chemistry – From Organic and Inorganic to Supramolecular Chemistry. *ChemInform* **35**: str. 43.
- [2] Wikiwand (2010) < <http://www.wikiwand.com/sh/Ferocen>>. Pristupljeno 7. veljače 2018.
- [3] Rapić V., Čakić Semenčić M. (2011) I. Organometalnakemija i bioorganometalna kemija. *Kemija u industriji* **60**: 61 – 79.
- [4] Wavefunction (2012) < <http://wavefunction.fieldofscience.com/2012/05/history-of-metallocenes-bringing-on.html> >. Pristupljeno 7.2.2018.
- [5] Grdenić D. (1987) Molekule i kristali, 3. izd., Školska knjiga. str. 172.
- [6] Rapić V., Kovačević M. (2012) III. Organometalna i bioorganometalna kemija – ferrocenski peptidi. *Kemija u industriji* **61**: 71 – 120.
- [7] Kealy T.J., Pauson P.L. (1951) A New Type of Organo – Iron Compound. *Nature* **168**: str. 1039.
- [8] Wilkinson G., Cotton F.A. (1959) Cyclopentadienyl and Arene Metal Compounds. *Progress in Inorganic Chemistry*. **1**: str. 96.
- [9] Wilkinson G., Pauson P.L., Cotton F.A. (1954) Bis-cyclopentadienyl Compounds of Nickel and Cobalt. *Journal of the American Chemical Society*. **76**: str. 1970.
- [10] Popović Z.(2012) Osnove kemije organometalnih spojeva, 1.izd., PMF. str. 4. – 6.
- [11] Staveren D. R., Metzler-Nolte, N. (2004) Bioorganometallic chemistry of ferrocene. *Chemical Reviews* **104**: 5931 - 5936.
- [12] Top S., Vessieres A., Leclercq G., Quivy J., Tang J., Vaissermann J., Muche M., Jaouen G. (2003) Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines. *Chemistry – A European Journal* **9**: 5223 – 5236.
- [13] Lapić J., Djaković S., Cetina M., Heinze K., Rapić V. (2010) C<sub>2</sub>-Symmetric Ferrocene–Bis(ureido)peptides: Synthesis, Conformation and Solid-State Structure. *European Journal of Inorganic Chemistry* **1**: 106–114.
- [14] Zorc B. (2008) Peptidomimetici. *Farmaceutski glasnik* **64**: 113 – 121.
- [15] Wiley R.A., Rich, D.H. (1993) Peptidomimetics derived from natural products. *Medicinal Research Reviews* **13**: 327 - 384.
- [16] Jerić I. (2004) Peptidni mimetici: zašto i kako. *Kemija u industriji* **53**: 495 – 504.
- [17] Ross N.T. (2010) Synthetic mimetics of protein secondary structure domains. *Philosophical Transactions of Royal Society A* **368**: 989 - 1008.
- [18] Stigers K.D. (1999) Designed molecules that fold to mimic protein secondary structures. *Current Opinion in Chemical Biology* **3**: 714 – 723.

- [19] Nielsen P.E. (2004) Pseudo-peptides in Drug Discovery, 1.izd., Wiley – VCH Verlag. str. 1 – 31.
- [20] Suresh Babu, V.; Sudarshan, N. S.; Naik, A. (2008): *Synthesis of ureidopeptides and peptidyl ureas employing Bsmoc chemistry. Int. J. Pept. Res. Ther.* **14**: 105-112.
- [21] Nowick J. S. (1999) Chemical Models of Protein  $\beta$ -Sheets. *Account of Chemical Research.* **32**: 287 - 296.
- [22] Sonoda A., Moritani I. (1971) Reactions of ferrocenylcarbede IV. The synthesis of [3]-ferrocephan-2-one tosyllhydrazone and the thermal decomposition of its sodium salt. *Journal of Organometallic Chemistry* **26**: 133 - 140.
- [23] Schlögl K., Seiler H. (1958) Ferrocenyl-isocyanat. *Naturwissenschaften* **45**: str. 337.
- [24] Lapić J., Djaković S., Kodrin I., Mihalić Z., Cetina M., Rapić V. (2010) Preparation and conformational analysis of N-(ferrocenoyl)dipeptide esters and their 1'-acetyl derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **13**: 2512 - 2524.

## **Izjava o izvornosti**

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

Ivana Kuzman

---

ime i prezime studenta