

# Hidrazidi kao prekursori za sintezu heterocikličkih, biološki aktivnih spojeva

---

**Mandić, Iva**

**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:159:736781>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-11**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

**Iva Mandić**

7238/PT

**Hidrazidi kao prekursori za sintezu heterocikličkih,  
biološki aktivnih spojeva**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Organska kemija

**Mentor:** Izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

**Zagreb, 2018.**

## 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

### Hidrazidi kao prekursori za sintezu heterocikličkih, biološki aktivnih spojeva

*Iva Mandić, 0058208273*

#### Sažetak:

Cilj ovoga rada bila je sinteza ferocenskih hidrazida kao prekursora za dobivanje heterocikličkih pirazolnih derivata kurkumina čija će se biološka aktivnost ispitivati na raznim linijama tumorskih stanica. Sinteza ciljnih spojeva provedena je korištenjem dva postupka (A i B) kako bi se odredila efikasnost pojedinog sintetskog puta na temelju dobivenih iskorištenja produkata. Postupkom A, iz ferocenskih kiselina **1**, **2** i **3** HOBt/EDC metodom sintetizirani su ferocenski hidrazidi **7** (37%), **8** (69%) i **9** (66%), a u postupku B, reakcijom metilnih estera ferocenske kiseline **4**, **5** i **6** s hidrazin hidratom dobiveni su ferocenski hidrazidi u većim iskorištenjima (**7**-63%, **8**-84%, **9**-82%). Sintetski put B pokazao se efikasnijim, a za oba postupka vrijedi da se veća iskorištenja postižu u reakcijama u kojima karboksilna skupina nije direktno vezana na ferocenski prsten. Strukture dobivenih spojeva potvrđene su IR- i NMR-spektroskopijom.

**Ključne riječi:** ferocen, hidrazid, heterociklički spojevi, HOBt/EDC metoda

**Rad sadrži:** 21stranicu, 14 slika, 4 reakcijske sheme, 1 tablicu, 37 literaturnih navoda, 9 priloga

**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:** izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

**Pomoć pri izradi:** izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

**Datum obrane:** 16. 7. 2018.

## 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 of Organic Chemistry**

**Scientific area:** Biotechnical Sciences

**Scientific field:** Food Technology

**Hydrazides as precursors for the synthesis of heterocyclic, biologically active compounds**

*Iva Mandić, 0058208273*

### **Abstract:**

The aim of this thesis was the synthesis of ferrocene hydrazides as precursors for the formation of heterocyclic pyrazole derivatives of curcumin whose biological activity will be tested on different lines of tumor cells. Synthesis of the target compounds was performed by two methods (A and B) to determine the efficiency of a particular synthetic route based on the obtained results. By the method A, ferrocene hydrazides **7** (37%), **8** (69%) and **9** (66%) were synthesized from the ferrocene acids **1**, **2** and **3** using HOBt/EDC method. The reactions of ferrocene methyl esters **4**, **5** and **6** with hydrazine hydrate (method B) gave ferrocene hydrazides in greater yields (**7**-63%, **8**-84%, **9**-82%). The synthetic route B was more efficient, whereas with the both methods greater yields in reactions in which the carboxyl group is not directly bound to ferrocene ring were achieved. The structures of obtained compounds were confirmed by IR- and NMR spectroscopy.

**Keywords:** ferrocene, hydrazides, heterocyclic compounds, HOBt/EDC method

**Thesis contains:** 21 page, 14 figures, 4 reaction schemes, 1 table, 37 references, 9 supplements

**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 Veronika Kovač, Associate Professor

**Technical support and assistance:** Phd Veronika Kovač, Associate Professor

**Defence date:** 16<sup>th</sup> July 2018

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	2
<b>2.1. Hidrazidi</b> .....	2
2.1.1. Antimikobakterijsko djelovanje.....	3
2.1.2. Antidepresivno djelovanje .....	4
2.1.3. Antikonvulzivno djelovanje.....	4
2.1.4. Antitumorsko djelovanje .....	5
<b>2.2. Dobivanje hidrazida</b> .....	7
<b>2.3. Reakcije kiselinskih hidrazida</b> .....	8
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	10
<b>3.1. Materijali</b> .....	10
<b>3.2. Metode rada</b> .....	12
3.2.1. Hidrazidi ferocenkarboksilne kiseline ( <b>7</b> ), ferocenbutanske kiseline ( <b>8</b> ) i ferocentanske kiseline ( <b>9</b> ).....	12
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	14
<b>4.1. Uvod</b> .....	14
<b>4.2. Priprava ferocenskih hidrazida 7, 8 i 9</b> .....	14
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	17
<b>6. LITERATURA</b> .....	18
<b>PRILOZI</b>	

## 1. UVOD

Heterociklički aromatski spojevi su spojevi koji u svojoj aromatskoj konjugiranoj strukturi sadrže najmanje jedan heteroatom unutar prstena/prstenova. Pripadaju jednoj od najbrojnijih skupina organskih spojeva i vrlo su rasprostranjeni u prirodi. Mnogi heterociklički spojevi pokazuju značajnu biološku aktivnost što uključuje antitumorsko, antimikobakterijsko, antikonvulzivno, antidepresivno, protuupalno, antimalarijsko i antimikrobno djelovanje na metabolizam sisavaca. Kao prekursori za sintezu takvih biološki aktivnih spojeva vrlo se često koriste hidrazidi, organski spojevi koji pripadaju dušikovim derivatima karboksilnih kiselina.

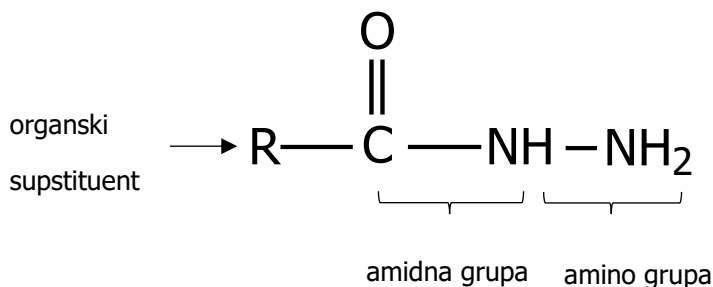
Svrha ovog rada bila je sinteza ferocenskih hidrazida kao prekursora za dobivanje heterocikličkih pirazolnih derivata kurkumina čija bi se biološka aktivnost ispitivala na raznim linijama tumorskih stanica. Kurkumin je polifenolni spoj i aktivna komponenta korijena indijske biljke *Curcuma longa* (turmeric) te je vrlo zanimljiv zbog svojih protuupalnih, antioksidativnih, antibakterijskih i antitumornih svojstava.<sup>[1, 2, 3]</sup> Zadnjih petnaestak godina sintetizirani su mnogi njegovi derivati u svrhu povećanja već postojećeg biološkog djelovanja.<sup>[4, 5]</sup>

U Laboratoriju za organsku kemiju sintetizirani su hidrazidi korištenjem dva postupka: iz ferocenskih kiselina ( $\text{Fc}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ) bez razmaknice ( $n=0$ ) i s različitom duljinom razmaknice ( $n=3, 4$ ) te iz metilnih estera ferocenskih kiselina ( $\text{Fc}-(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_3$ ) bez razmaknice ( $n=0$ ) i s različitom duljinom razmaknice ( $n=3, 4$ ), kako bi se utvrdila efikasnost pojedinog postupka sinteze. Ustanovljeno je da se veća iskorištenja dobivaju sintezom hidrazida iz metilnih estera ferocenskih kiselina, dok za oba postupka vrijedi da veća iskorištenja pokazuju hidrazidi dobiveni iz spojeva u kojima karboksilna skupina nije direktno vezana na ferocenski prsten, odnosno kod onih s duljom razmaknicom. Struktura pripremljenih hidrazida potvrđena je IR- i NMR-spektroskopijom.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Hidrazidi

Hidrazidi su klasa organskih spojeva koji pripadaju dušikovim derivatima karboksilnih kiselina i sadrže  $-C(=O)NHNH_2$  funkcijsku skupinu (Slika 1.).<sup>[6]</sup> Nazivaju se i organskim derivatima hidrazina ( $NH_2NH_2$ ) te obuhvaćaju razne vrste N-supstituiranih spojeva s visokim stupnjem kemijske reaktivnosti. Smatraju se vrlo atraktivnim prekursorima za sintezu heterocikličkih spojeva, koji su značajni zbog svoje raznolike biološke i kliničke primjene jer pokazuju razna biološka djelovanja kao što su antikonvulzivno<sup>[7]</sup>, antidepresivno<sup>[8]</sup>, protuupalno<sup>[9]</sup>, antimalarijsko<sup>[10]</sup>, antimikobakterijsko<sup>[11]</sup>, antitumorsko<sup>[12]</sup> i antimikrobno<sup>[13-16]</sup> djelovanje.

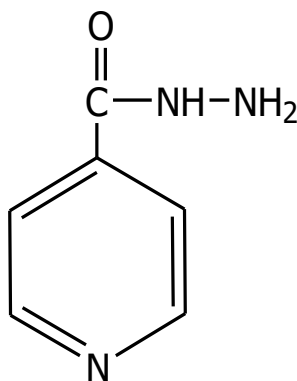


**Slika 1.** Opća struktura hidrazida

Hidrazidi imaju jako široku primjenu u industriji te se koriste kao lijekovi, kemijski konzervansi za biljke, u proizvodnji polimera, ljepila itd.<sup>[17]</sup> Ovi spojevi i njihovi derivati, npr. hidrazoni pokazuju zanimljivu primjenu kao lijekovi,<sup>[18,19]</sup> herbicidi,<sup>[20]</sup> antibakterijski agensi,<sup>[21]</sup> te bojila<sup>[22,23]</sup>. Uz hidrazone, važnim biološki aktivnim derivatima hidrazida pokazali su se i heterociklički oksidiazoli, triazoli, pirazoli i pirazoloni. <sup>[24]</sup>

### 2.1.1. Antimikobakterijsko djelovanje

Antimikobakterijski lijekovi koriste se u liječenju bolesti uzrokovanih bakterijama iz roda *Mycobacterium*. Najčešće su bolesti tuberkuloza i guba od kojih ljudi oboljevaju još od antičkih vremena. Tuberkuloza je kronična rekurentna zarazna bolest koju uzrokuju različiti sojevi bakterija roda *Mycobacterium*, a najčešći soj je *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>[25]</sup> Najučinkovitije sredstvo u liječenju tuberkuloze je hidrazid izonikotinske kiseline (Slika 2.), poznat pod nazivom izoniazid (INH), a primjenjuje se još od 1952. godine kada je i otkrivena njegova aktivnost protiv uzročnika tuberkuloze.<sup>[26]</sup> Isoniazid inhibira sintezu mikolične kiseline koja je ključni sastojak stanične stijenke mikobakterija i uz rifampicin, najučinkovitiji je lijek za liječenje tuberkuloze s uspješnošću od 95 do 98% slučajeva.<sup>[27]</sup> No, ako se bolesnici oboljeli od tuberkuloze liječe primjenom izoniazida, obavezna je suplementacija vitaminom B6 jer hidrazidi (poput INH) reagiraju s  $\alpha$ -ketoglutaranom kiselinom, vitaminom B6 i pirogrožđanom kiselinom stvarajući hidrazone, što dovodi do hipovitaminoze, odnosno nedostatka vitamina B6. Redukcijom hidrazid-hidrazona sintetizira se iproniazid (Slika 3.) koji se također koristi u liječenju tuberkuloze, a isto tako pokazuje i antidepresivni učinak pa bolesnici koji tijekom liječenja koriste iproniazid pokazuju bolje raspoloženje.<sup>[28]</sup>



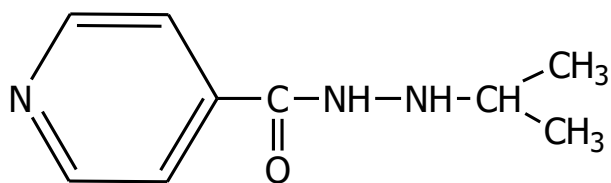
**Slika 2.** Hidrazid izonikotinske kiseline (izoniazid)



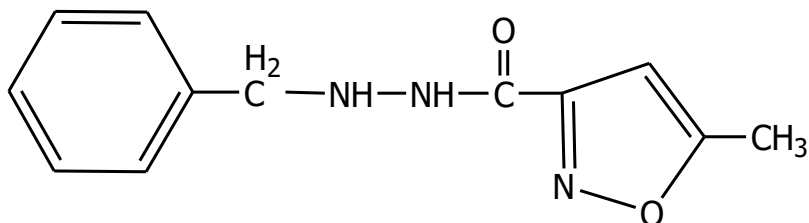
### 2.1.2. Antidepresivno djelovanje

Depresija je jedna od najčešćih psiholoških bolesti u svijetu. Karakterizira je anhedonia odnosno prestanak uživanja, gubitak interesa za dnevne aktivnosti te osjećaj tuge. Kod liječenja depresije koriste se klasični antidepresivni lijekovi kao što su lijekovi koji inhibiraju monoamin oksidazu i lijekovi koji inhibiraju ponovni unos kateholamina.<sup>[29]</sup> Derivati hidrazida, iproniazid (Slika 3.), izokarboksazid (Slika 4.) i nialamid, inhibiraju monoamin oksidazu te ta inhibicija dovodi do povećanja dopamina, norepinifrina, tiramina i serotonina u mozgu te u mnogim drugim tkivima.

[30]



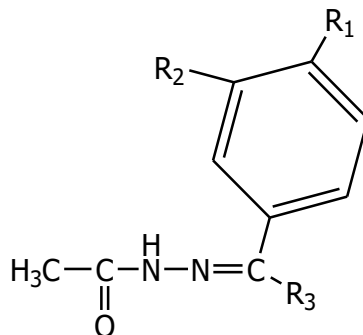
**Slika 3.** Iproniazid



**Slika 4.** Izokarboksazid

### 2.1.3. Antikonvulzivno djelovanje

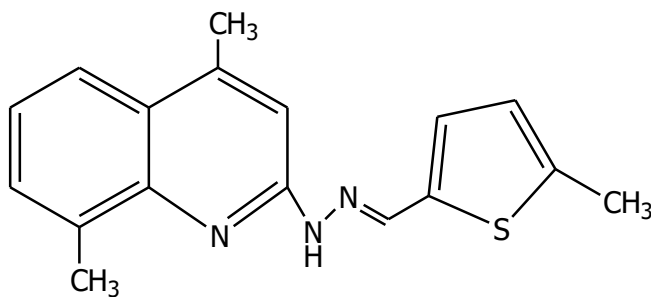
Epilepsija je uobičajeni neurološki poremećaj i skupni pojam koji se daje grupi sindroma koji uključuju spontanu, povremenu, abnormalnu električnu aktivnost u mozgu.<sup>[30]</sup> Lijekovi, koji se koriste u liječenju mogu se podijeliti u dvije skupine: lijekovi koji uklanjaju napadaje-antikonvulzivi i lijekovi koji se koriste za sprječavanje napadaja. U istraživanju se procjenjivala antikonvulzivna aktivnost acetilhidrazona (Slika 5.), oksamoilhidrazona te semikarbazona dobivenih iz aromatskih i nezasićenih karbonilnih spojeva. Rezultati istraživanja pokazali su da općenito acetilhidrazoni i semikarbazoni pokazuju dobru zaštitu od konvulzija, dok su oksamoilhidrazoni značajno manje aktivni.<sup>[31]</sup>



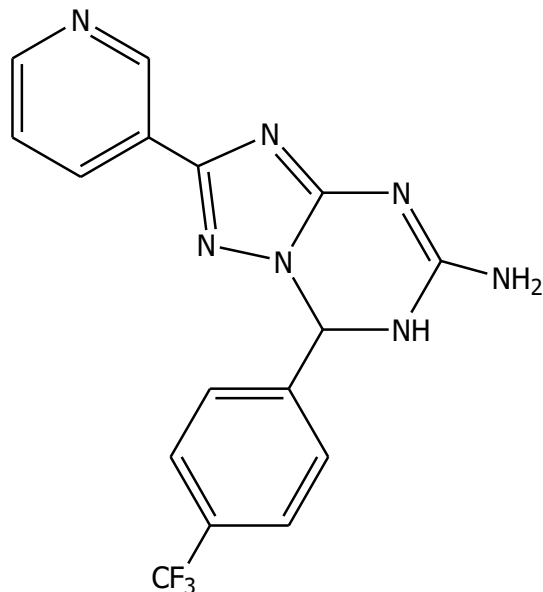
**Slika 5.** Acetilhidrazon

#### 2.1.4. Antitumorsko djelovanje

Tumor (lat. tumor - otekline) je patološka tvorba nastala kao posljedica prekomjernog umnažanja abnormalnih stanica. Razlikujemo maligni, zloćudni, odnosno benigni, dobroćudni tumor. Tumor je glavni zdravstveni problem 21. stoljeća, a velika je prepreka u liječenju otpornost na lijekove te se zbog toga razvijaju nova, učinkovitija i manje toksična kemoterapijska sredstva.<sup>[30]</sup> Potraga za antitumorskim lijekovima dovela je do otkrića nekoliko hidrazona koji pokazuju antitumorsko djelovanje. Istraživanju antitumorskog djelovanja podvrgnuta je serija 3- i 5-metiltofen-2-karboksaldehid-alfa-(*N*)-heterocikličkih hidrazona. Najveću aktivnost u inhibiciji rasta tumorskih stanica pokazao je spoj *N*-(4,8-dimetil-kinolin-2-il)-*N*-(5-metiltilofen-2-ilmetilen)-hidrazin (Slika 6.).<sup>[32]</sup> Dolzhenko i sur. sintetizirali su fluorirane 7-aril-2-piridil-6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-alfa][1,3,5]triazin-5-amine iz izonikotinskih hidrazida. Istraživali su antiproliferativnu aktivnost protiv stanica tumora dojke, debelog crijeva i pluća, te je najveću aktivnost pokazao spoj prikazan na Slici 7.<sup>[33]</sup> Ovim proučavanjima antiproliferativnog djelovanja pokazano je da kinolinski prsten ima veliku važnost u opisu antitumorskog djelovanja.



**Slika 6.** *N*-(4,8-dimetil-kinolin-2-il)-*N*-(5-metiltilofen-2-ilmetilen)-hidrazin



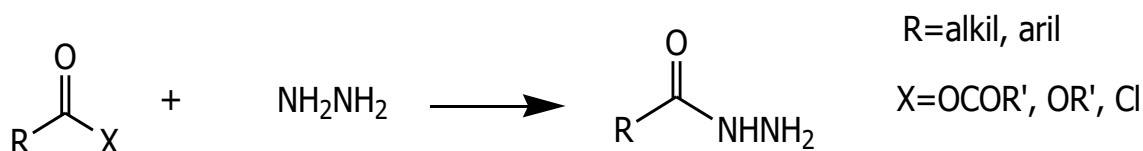
**Slika 7.** 2-(piridin-3-il)-7-(4-triflorometilfenil)6,7-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-alfa][1,3,5]triazin-5-amin

Kako bi se prevladala otpornost na lijekove, Tamer Nasr i suradnici <sup>[34]</sup> sintetizirali su šesnaest kumarina koji su sadržavali hidrazid-hidrazonsku skupinu te su ispitivali antitumorsku aktivnost protiv stanica tumora gušterače koje su rezistentne na lijekove. Istraživanjem su utvrdili da su bromokumarini najaktivniji antitumorski agensi protiv tumorskih stanica gušterače rezistentnih na lijekove, odnosno da su bromokumarini moćni antitumorski agensi za prevladavanje otpornosti stanica raka na lijekove te da bi mogli biti vrlo korisni za pacijente u bolnici. <sup>[29]</sup>

## 2.2. Dobivanje hidrazida

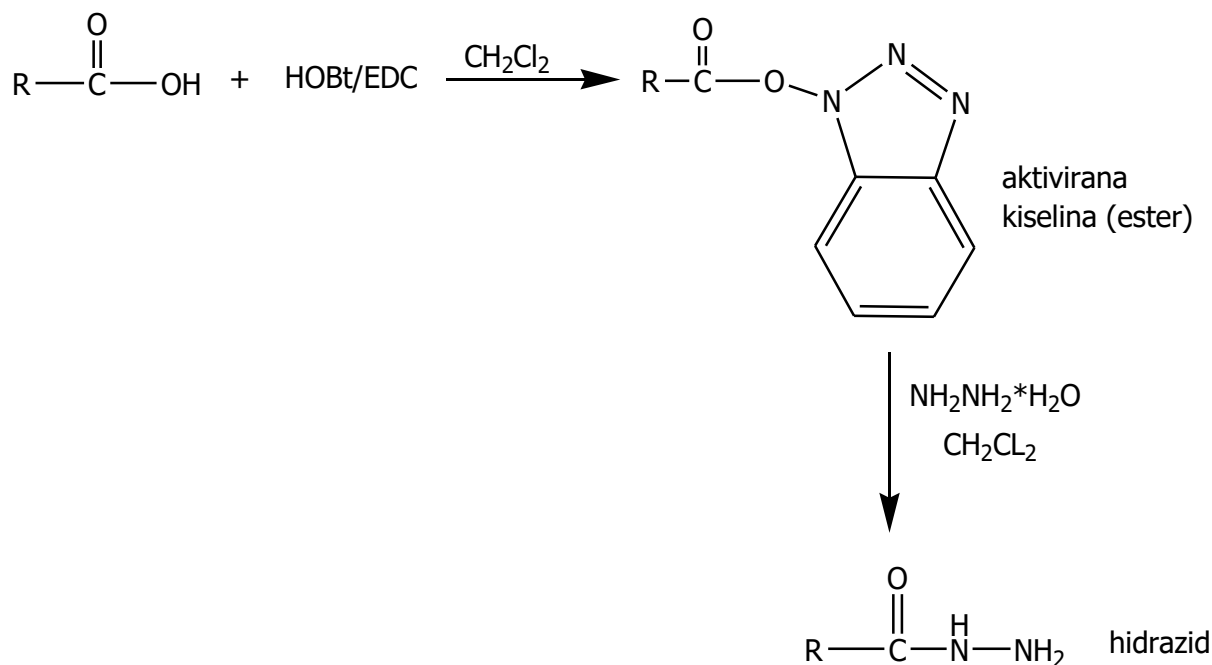
Kiselinski hidrazidi najčešće se dobivaju reakcijom hidrazina s različitim acilnim derivatima, od kojih se najčešće koriste anhidridi (RCOOCOR'), esteri (RCOOR'), kiselinski kloridi ili halogenidi (RCOCl).

Općenita reakcija dobivanja kiselinskih hidrazida prikazana je na Shemi 1. [6]



**Shema 1.** Općenita reakcija dobivanja hidrazida

Hidrazidi se također mogu pripremiti aktivacijom karboksilne kiseline s 1-hidroksibenzotriazolom (HOBT) i 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidrokloridom (EDC) gdje onda dobiveni ester reagira s hidrazin hidratom pri čemu nastaje hidrazidni produkt. Reakcija dobivanja hidrazida iz kiseline opisana je Shemom 2.



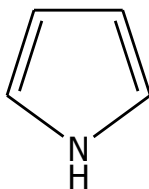
**Shema 2.** Priprava hidrazida iz karboksilne kiseline

### 2.3. Reakcije kiselinskih hidrazida

Heterociklički spojevi pripadaju u jednu od najbrojnijih skupina organskih spojeva te su vrlo rasprostranjeni u prirodi (npr. vitamini, baze nukleinskih kiselina i dr.). Opisujemo ih kao cikličke aromatske spojeve koji u svojoj strukturi sadrže najmanje jedan heteroatom unutar prstena/prstenova te se dijele prema vrsti heteroatoma (N, S, P, O...) ili prema broju prstenova u strukturi na monocikle (piridin, imidazol, tiofen, furan, ...) i policikle (benzimidazol, indol, benzotiooksazol, ...). Sinteza heterocikličkih spojeva najvažnija je reakcija kiselinskih hidrazida te se hidrazidi smatraju najatraktivnijim prekursorima za sintezu heterocikličkih spojeva, koji su značajni zbog svoje biološke aktivnosti i široke primjene.<sup>[35-37]</sup>

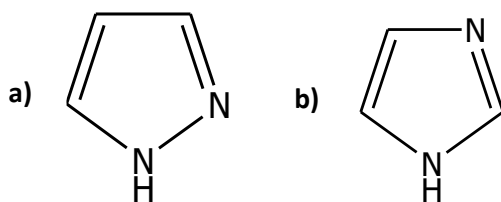
Kiselinski hidrazidi koriste se u:

1. sintezi peteročlanih prstenova s jednim heteroatomom kao što je pirol i njegovi derivati (Slika 8.)



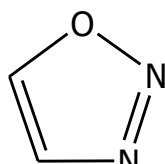
**Slika 8.** Pirol

2. sintezi peteročlanih prstenova s dva heteroatoma kao što su pirazol, imidazol i njihovi derivati (Slika 9.)



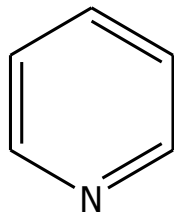
**Slika 9.** Pirazol (a), imidazol (b)

3. sintezi peteročlanih prstenova s tri heteroatoma kao što su oksadiazol, tiadiazol, triazol i njihovi derivati (Slika 10.),



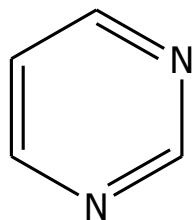
**Slika 10.** Oksadiazol

4. sintezi šestoročanih prstenova s jednim heteroatomom kao što su piran, piridin i njihovi derivati (Slika 11.),



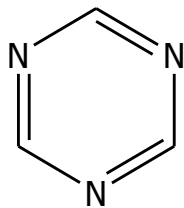
**Slika 11.** Piridin

5. sintezi šestoročanih prstenova s dva heteroatoma kao što su piridazin, pirimidin, piperazin, tiazin i njihovi derivati (Slika 12.),



**Slika 12.** Pirimidin

6. sintezi šestoročanih prstenova s tri heteroatoma kao što su oksadiazin, triazin i njihovi derivati (Slika 13.).<sup>[6]</sup>



**Slika 13.** Triazin

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. MATERIJALI

Tališta su određena na uređaju Reichert Thermovar HT 1 BT 11 i nisu korigirana.

IR-spektri ( $\text{cm}^{-1}$ ) tekućih uzoraka snimljeni su u otopini diklormetana na spektrofotometru Bomem, Hartmann & Braun, MB 100 Mid FT.

$^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri ( $\delta$ -vrijednosti) zasićenih otopina u deuteriranom kloroformu snimljeni su na spektrometrima Bruker 300 i 600 MHz uz tetrametilsilan kao unutrašnji standard.

Sva otapala sušena su prema općim postupcima za sušenje i pročišćavanje otapala, ako nije drugačije navedeno.

Ferocenske kiseline **1**, **2** i **3**, kao i njihovi esteri **4**, **5** i **6** bili su prethodno pripremljeni u Laboratoriju za organsku kemiju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta i kao takvi korišteni u radu.

Produkti su pročišćeni tankoslojnom kromatografijom na silikagelu ("Merck", Kisegel 60 GF<sub>254</sub>) uporabom smjese etil-acetat/metanol, odn. diklormetan/metanol/trietilamin kao eluensa.

Tumačenje oznaka i kratica:

HOBt = 1-hidroksi-1H-benzotriazol-hidrat

EDC = *N*'-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimid

Fc = feroceni

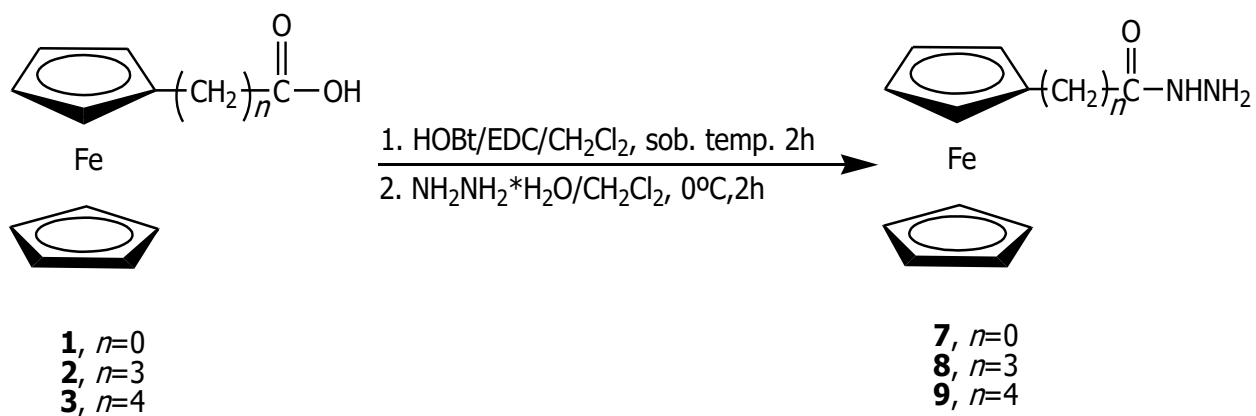
IR-spektri:  $\nu$  = rastezanje (stretching),  $\delta$  = deformacije (bending), j. = jaka vrpca, sr. = srednja vrpca, š. = široka vrpca, sl. = slaba.

$^1\text{H}$ -NMR- i  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, bs = široki singlet.

**A. Priprava hidrazida ferocenkarboksilne kiseline (7), ferocenbutanske kiseline (8) i ferocenpentanske kiseline (9)**

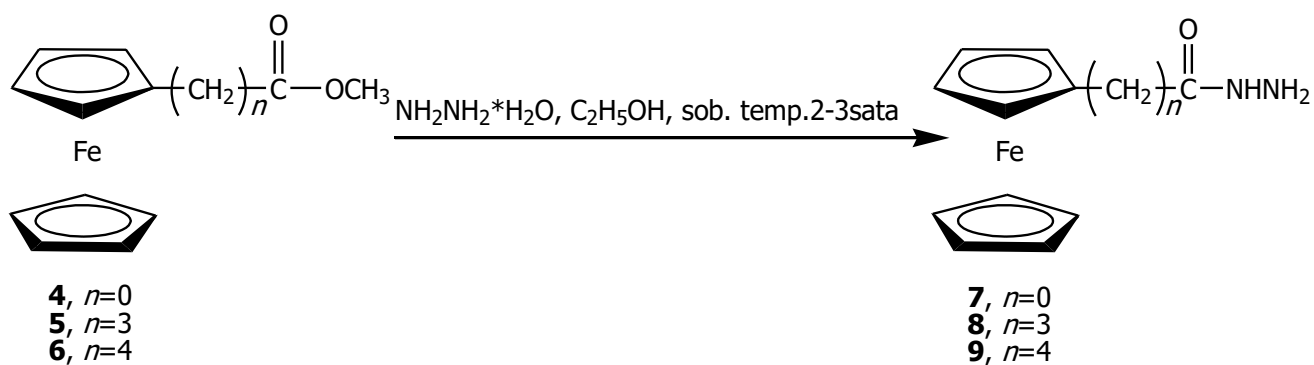
*Postupak A:*

Shema sinteze iz ferocenske monokiseline



*Postupak B:*

Shema sinteze iz ferocenskog metilnog estera





## 3.2. METODE RADA

### 3.2.1. Hidrazidi ferocenkarkoboksilne kiseline (**7**), ferocenbutanske kiseline (**8**) i ferocenpentanske kiseline (**9**)

#### *Opći postupak A:*

U otopinu ferocenske kiseline **1**, **2** ili **3** (1 mmol) u diklormetanu (4 ml) doda se HOBt (1,3 mmol) i EDC (1,3 mmol), te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi 2 sata. Hidrazin hidrat (4 mmol) otopi se u diklormetanu (3 ml), ohladi na 0 °C, te dokapa u prethodno na 0 °C ohlađenu reakcijsku smjesu koja se zatim na istoj temperaturi miješa narednih 30-60 minuta. Nastajanje produkta prati se tankoslojnom kromatografijom u diklormetanu, te se reakcija prekida kada aktivirana kiselina više nije vidljiva na TLC pločici. Reakcijska smjesa se prebaci u lijevak za izmućkivanje, doda klorofom (50 ml) te se dobro izmućka s 5 % NaHCO<sub>3</sub>. Organska kloroformna faza se zatim ispiri sa zasićenom otopinom NaCl do neutralnog pH, osuši s bezvodnim Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upari do suha. Dobiveni hidrazid višekratno se pročišćava tankoslojnom kromatografijom prvo u sustavu EtOAC:MeOH=10:1, a zatim u DCM:MeOH:TEA=20:1:0,1.

#### *Opći postupak B:*

Ferocenskom esteru **4**, **5**, odn. **6** (1 mmol) doda se hidrazin hidrat (5 mmol) i mala količina etanola (1-2 ml), te se smjesa refluxira 2-3 sata. Nastajanje produkta prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu EtOAC:MeOH=20:1, te se reakcija prekida kada ferocenski ester više nije vidljiv na TLC pločici. Nakon dodavanja vode (50 ml) reakcijska smjesa se prebaci u lijevak za izmućkivanje i ekstrahira s etil-acetatom sve dok vodena faza ne ostane bezbojna. Izdvojena žuto obojena organska faza ispiri se vodom do neutralnog pH, osuši s bezvodnim Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i upari do suha. Dobiveni hidrazid višekratno se pročišćava tankoslojnom kromatografijom prvo u sustavu EtOAC:MeOH=10:1, a zatim u DCM:MeOH:TEA=20:1:0,1.

**Hidrazid 7:** IR spektr (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3466 sr., 3334 sl (N-H), 3092 sl., 3052 sl. (CH)<sub>Fc</sub>, 1663 j. (amid I, C=O), 1626 sr. (C=C), 1496 j. (amid II, N-H). <sup>1</sup>H NMR spektr (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 4.04 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 5H, Fc<sub>nesup.</sub>), 4.36 (m, 2H, H-3, H-4, Fc<sub>sup.</sub>), 4.68 (m, 2H, H-2, H-5, Fc<sub>sup.</sub>), 7.15 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR APT spektr (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 67.74, 69.29, 70.04 (Fc) 73.52 (C-1, Fc), 171.33 (CO).

**Hidrazid 8:** IR spektr (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3443 sr., 3338 sl (N-H), 3094 sl., 3040 sl. (CH)<sub>Fc</sub>, 2935 sr., 2855 sl. (C-H)<sub>alif.</sub>, 1677 j. (amid I, C=O), 1626 sr. (C=C), 1482 sr. (amid II, N-H). <sup>1</sup>H NMR spektr (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 1.83 (m, 2H, CH<sub>2 $\beta$</sub> ), 2.13 (t, 2H, CH<sub>2 $\gamma$</sub> ), 2.36 (t, 2H, CH<sub>2 $\alpha$</sub> ), 3.90 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.03 (m, 4H, Fc<sub>sup.</sub>), 4.08 (s, 5H, Fc<sub>nesup.</sub>), 6.98 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR APT spektr (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 26.20 (CH<sub>2 $\beta$</sub> ), 28.57 (CH<sub>2 $\gamma$</sub> ), 33.45 (CH<sub>2 $\alpha$</sub> ), 66.75, 67.60, 68.03 (Fc) 87.41 (C-1, Fc), 173.21 (CO).

**Hidrazid 9:** IR spektr (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3443 sr., 3337 sl (N-H), 3092 sl., 3044 sl. (CH)<sub>Fc</sub>, 2934 sr., 2860 sl. (C-H)<sub>alif.</sub>, 1677 j. (amid I, C=O), 1626 sr. (C=C), 1482 sr. (amid II, N-H). <sup>1</sup>H NMR spektr (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 1.50 (m, 2H, CH<sub>2 $\gamma$</sub> ), 1.65 (m, 2H, CH<sub>2 $\beta$</sub> ), 2.13 (t, 2H, CH<sub>2 $\delta$</sub> ), 2.33 (t, 2H, CH<sub>2 $\alpha$</sub> ), 3.89 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.02 (m, 4H, Fc<sub>sup.</sub>), 4.07 (s, 5H, Fc<sub>nesup.</sub>), 7.04 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR APT spektr (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 24.85 (CH<sub>2 $\gamma$</sub> ), 28.85 (CH<sub>2 $\beta$</sub> ), 30.28 (CH<sub>2 $\delta$</sub> ), 33.89 (CH<sub>2 $\alpha$</sub> ), 66.64, 67.57, 67.98 (Fc) 88.21 (C-1, Fc), 173.33 (CO).

**Tablica 1:** Fizičke konstante pripravljenih hidrazida

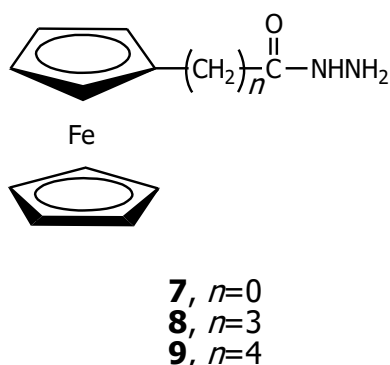
Spoj	Formula/ Mr	Izgled produkta	Temperatura taljenja (°C)	Iskorištenja (%)	
				Postupak A	Postupak B
<b>7</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FeN <sub>2</sub> O 244,07	žuti kristali	144 - 146	37	63
<b>8</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FeN <sub>2</sub> O 286,15	žutonarančasti kristali	64 - 66	69	84
<b>9</b>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>2</sub> O 300,17	žutonarančasta smola	–	66	82

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. UVOD

S obzirom da mnogi aromatski heterociklički spojevi pokazuju razna biološka djelovanja na metabolizam sisavaca, cilj ovog rada bio je sintetizirati ferocenske hidrazide **7**, **8** i **9** koji će biti korišteni za dobivanje heterocikličkih pirazolnih derivata kurkumina, polifenolnog aktivnog spoja indijske biljke *Curcuma longa*.

Eksperimentalnim radom sintetizirani su hidrazidi **7**, **8** i **9**. (Slika 14.)

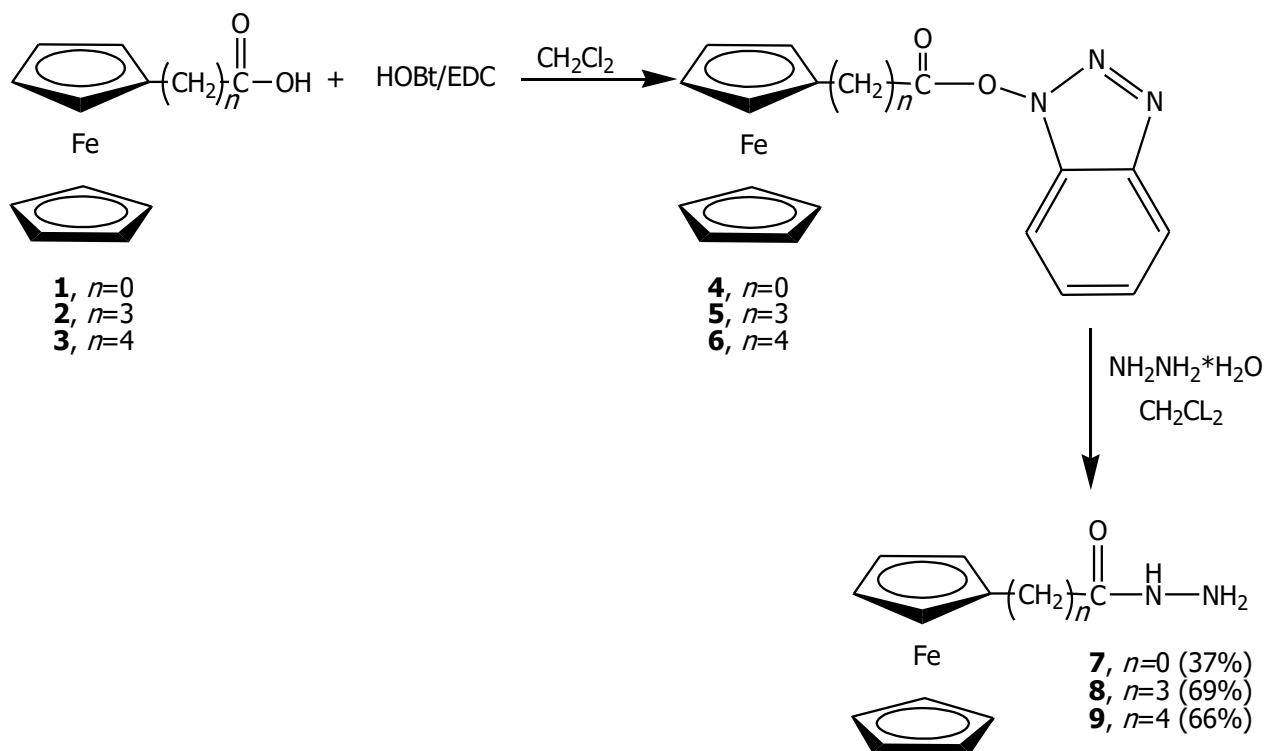


**Slika 14.** Strukturna formula sintetiziranih hidrazida

### 4.2. Priprava ferocenskih hidrazida **7**, **8** i **9**

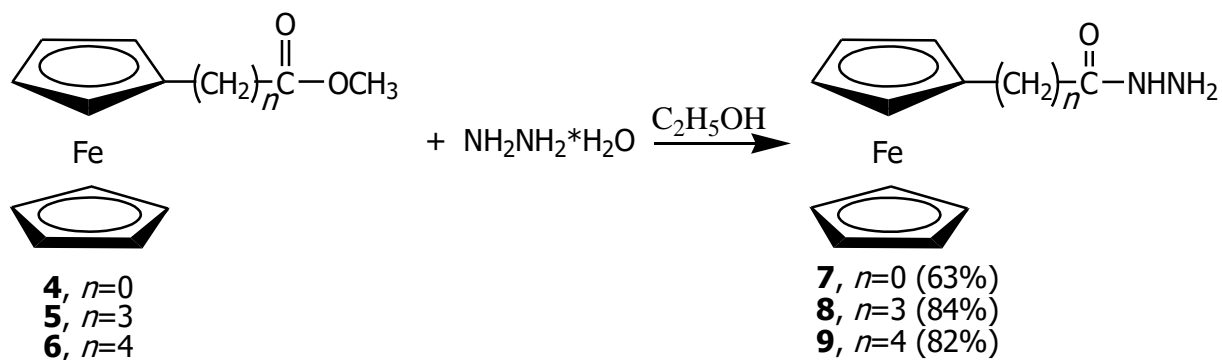
Sinteza ferocenskih hidrazida provedena je korištenjem dva postupka (postupak A i postupak B) kako bi se iz dobivenih rezultata zaključilo koji postupak priprave je efikasniji, odnosno kojim su postupkom dobivena bolja iskorištenja.

Postupak A opisuje sintezu ferocenskih hidrazida **7**, **8** i **9** iz prethodno pripremljenih ferocenskih kiselina **1**, **2** i **3** HOBt/EDC metodom uz diklormetan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) kao otapalo (Shema 3.). Spojevi **1**, **2** i **3** prevode se korištenjem HOBt i EDC reagenasa u derivate karboksilne kiseline (aktivirane međuprodukte estere) koji imaju bolju izlaznu skupinu od same kiseline te lakše reagiraju s hidrazin hidratom ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) pri čemu nastaje ferocenski hidrazid (**7**-37%, **8**-69%, **9**-66%). Iz dobivenih rezultata eksperimenta vidljivo je da se manje iskorištenje postiže kad je karboksilna skupina direktno vezana na ferocenski prsten (hidrazid **7**), dok se bolja iskorištenja postižu kad je karboksilna skupina metilenskim skupinama odvojena od ferocenskog prstena (hidrazidi **8**, **9**).



**Shema 3.** Priprava hidrazida iz ferocenske kiseline 1, 2 i 3 HOBT/EDC metodom

Postupak B opisuje sintezu ferocenskih hidrazida **7**, **8** i **9** reakcijom metilnih estera ferocenske kiseline **4**, **5** i **6** s hidrazin hidratom ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Ovim postupkom dobivena su veća iskorištenja ciljnih spojeva (**7**-63%, **8**-84%, **9**-82%) u usporedbi s onima dobivenih postupkom A. Također je vidljivo da se bolja iskorištenja dobivaju kada karboksilna skupina nije direktno vezana na ferocenski prsten nego je od njega odvojena metilenskim skupinama.



**Shema 4.** Priprava hidrazida iz metilnih estera ferocenske kiseline **4**, **5** i **6**

U IR-spektrima ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) tvorba hidrazida **7**, **8** i **9** potvrđena je novom, jakom apsorpcijskom vrpcom  $\text{C}=\text{O}$  skupine pri  $\sim 1670\text{ cm}^{-1}$ , te vrpcoma N-H slobodne pri  $\sim 3443$  i N-H asocirane skupine pri  $\sim 3338\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR spektri ( $\text{CDCl}_3$ ) pokazuju široki singlet  $\text{NH}_2$  protona hidrazidne funkcijske skupine spoja **7** pri  $\delta$  4.04 odn. spoja **8** i **9** pri 3.9 ppm, kao i NH protona pri  $\delta$  7.15 odn. 6.98 ppm. Metilenske skupine registrirane su pri  $\delta$  1.83, 2.13 i 2.36 ppm za spoj **8**, odn.  $\delta$  1.50, 1.65, 2.13 i 2.33 ppm za spoj **9**. Signali od pet protona nesupstituiranog ciklopentadienilnog prstena ferocena javljaju se pri  $\delta$  4.21 ppm u spoju **7**, te pri  $\delta$  4.08 ppm u spojevima **8** i **9**. Preostalih 4 protona supstituiranog prstena u spojevima **8** i **9** registrirani su pri  $\delta$  4.03 ppm, a u spoju **7** pri  $\delta$  4.36 ppm (H-3, H-4) i 4.68 (H-2, H-5) ppm. Karbonilni ugljikovi atomi hidrazidne skupine očituju se u  $^{13}\text{C}$ -NMR spektru signalima pri  $\delta \sim 173$  ppm.

Za pripravu hidrazida **7**, **8** i **9** korištena su dva različita postupka sinteze jer se željela provjeriti efikasnost pojedinog postupka. U tablici 1. su uz fizičke karakteristike prikazana i iskorištenja dobivenih produkata. Kada su kao početni reaktanti korišteni metilni esteri ferocenske kiseline (postupak B), dobiveni su produkti u većem postotku iskorištenja (**7** – 63%, **8** - 84% i **9** – 82%) nego kada se polazilo od ferocenskih kiselina (postupak A; **7** – 37%, **8** - 66% i **9** – 69%). Uz to što su sinteze hidrazida postupkom A bile dugotrajnije, u reakcijama je dolazilo do stvaranja nus-produkta ( $\text{Fc}(\text{CH}_2)_n\text{CONHNHCO}(\text{CH}_2)_n\text{Fc}$ ,  $n = 0, 3, 4$ ) i to u puno većoj količini nego kada se koristio postupak B, što objašnjava lošiji rezultat iskoristivosti postupka.

## 5. ZAKLJUČAK

1. Postupkom A pripremljeni su hidrazidi **7**, **8** i **9** iz prethodno sintetiziranih ferocenskih kiselina **1**, **2** i **3**: U prvom stupnju ferocenske kiseline su aktivirane HOBt/EDC metodom, te su dodatkom hidrazin hidrata prevedene u hidrazide u sljedećem iskorištenju: **7**-37%, **8**-69% i **9**-66%.
2. Postupkom B pripremljeni su isti hidrazidi **7**, **8** i **9** reakcijom metilnih estera ferocenske kiseline **4**, **5** i **6** i hidrazin hidrata u iskorištenju **7**-63%, **8**-84%, **9**-82%.
3. Bolje iskorištenje produkata **7**, **8** i **9** dobiva se sintezom postupkom B, a za oba postupka vrijedi da se veće iskorištenje postiže s reaktantima u kojima karboksilna skupina nije direktno vezana na ferocenski prsten.
4. Strukture pripremljenih hidrazida potvrđene su IR- i NMR-spektroskopijom.

## 6. LITERATURA

- [1] Maheshwari R.K., Singh A.K., Gaddipati J., Srimal R.C. (2006) Multiplebiological activities of curcumin. *Life Science* **78**: 2081-2087.
- [2] Gupta S.C., Prasad S., Kim J.H., Patchva S., Webb L.J., Priyadarsini I.K., Aggarwal, B. (2011) Multitargetin by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat. Prod. Rep.* **28**: 1937-1955.
- [3] Itokawa H., Shi Q., Akiyama T., Morris-Natschke S.L., Lee K.H. (2008) Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chin. Med.* **3**: (11) 1-13.
- [4] Bukhari S. N. A., Bin Jantan, I., Jasamai, W.A., Bin Amjad M.W. (2013) Synthesis and Biological Evaluation of Curcumin Analogues. *J. Med. Sci.* **13**: (7): 501-513.
- [5] Amalraj A., Pius A., Gopi S., Gopi S. (2017) Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *J. Tradit. Complement. Med.* **7**: 205-233.
- [6] Majumdar P., Pati A., Patra M., Behera R. K. and Behera A. K.(2014) Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem.Rev.* **114**: (5) 2942-2977.
- [7] Ragavendran J., Sriram D., Patel S., Reddy I., Bharathwajan N., Stables J., Yogeeswari P. (2007) Design and synthesis of anticonvulsants from a combined phthalimide-GABA-anilide and hydrazone pharmacophore. *European Journal of Medicinal Chemistry* **42**: 146-151.
- [8] Ergenc N., Gunay N. S., Demirdamar R. (1998) Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **33**: 143-148.
- [9] Todeschini A. R., Miranda A. L., Silva C. M., Parrini S. C., Barreiro E. J. (1998) Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **33**: 189-199.

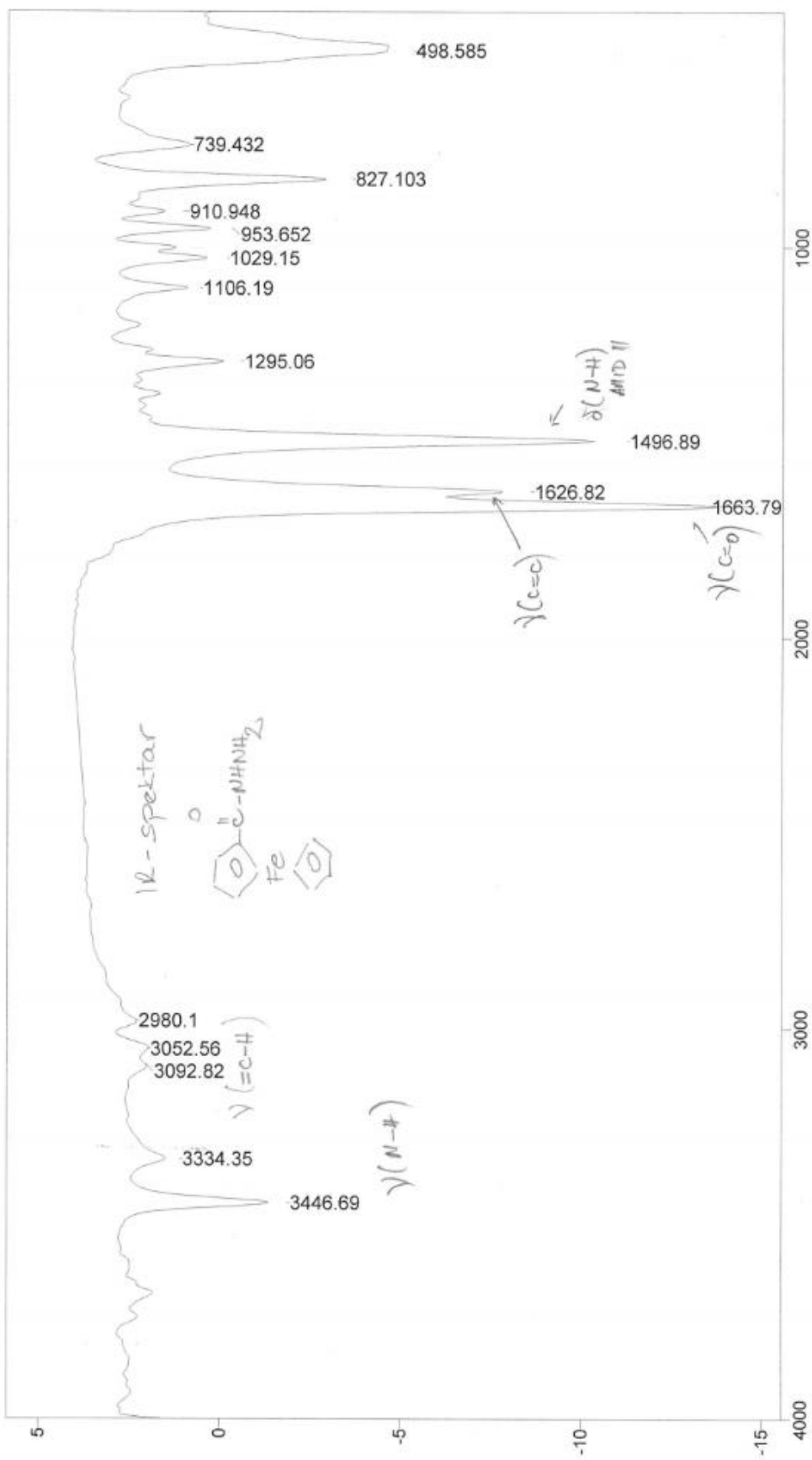
- [10] Gemma S., Kukreja G., Fattorusso C., Persico M., Romano M. Altarelli M., Savini L., Campiani G., Fattorusso E., Basilico N. (2006) Synthesis of N1-arylidene-N2-quinolyl- and N2-acrydinylhydrazones as potent antimalarial agents active against CQ-resistant *P. falciparum* strains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 5384-5388.
- [11] Bijev A. (2006) New Heterocyclic Hydrazones in the Search for Antitubercular Agents: Synthesis and In Vitro Evaluations. *Letters in Drug Design & Discovery* **3**: (7) 506-512.
- [12] Gursoy E., Guzeldemirci-Ulusoy N. (2007) Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **42**: 320-326.
- [13] Masunari A., Tavares L. C. (2007) A new class of nifuroxazide analogues: Synthesis of 5-nitrothiophene derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**: 4229-4236.
- [14] Loncle C., Brunel, J., Vidal N., Dherbomez M., Letourneux Y. (2004) Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **39**: 1067-1071.
- [15] Kucukguzel S. G., Mazi A., Sahin F., Ozturk S., Stables J. P. (2003) Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide-hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **38**: 1005-1013.
- [16] Vicini P., Zani F., Cozzini P., Doytchinova I. (2002) Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *European Journal of Medicinal Chemistry* **37**: 553-564.
- [17] Grekov, A.P. (1996) Organic Chemistry of Hydrazine. *Technika Publishers*: Kiev 23.
- [18] Elnagdi M. H., Erian A. W. (1991) Nitriles in Heterocyclic Synthesis: New routes to polyfunctionally substituted pyridine, pyridopyridine, quinoline, and pyridazine derivatives. *ArchPharm* **324**: 853-858.
- [19] Gilman A. G., Goodman L. S. (1985) *Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 7. izd., Macmillan. str. 1109.
- [20] Costales M. J., Kleschick W. A., Ehr R. J., Weimer M. R. (1998) N-(1-ethyl-4-pyrazolyl)triazoloazinesulfonamide herbicides U.S. Patent 5,763,359. *Chem. Abstr.* **129** 67792k.



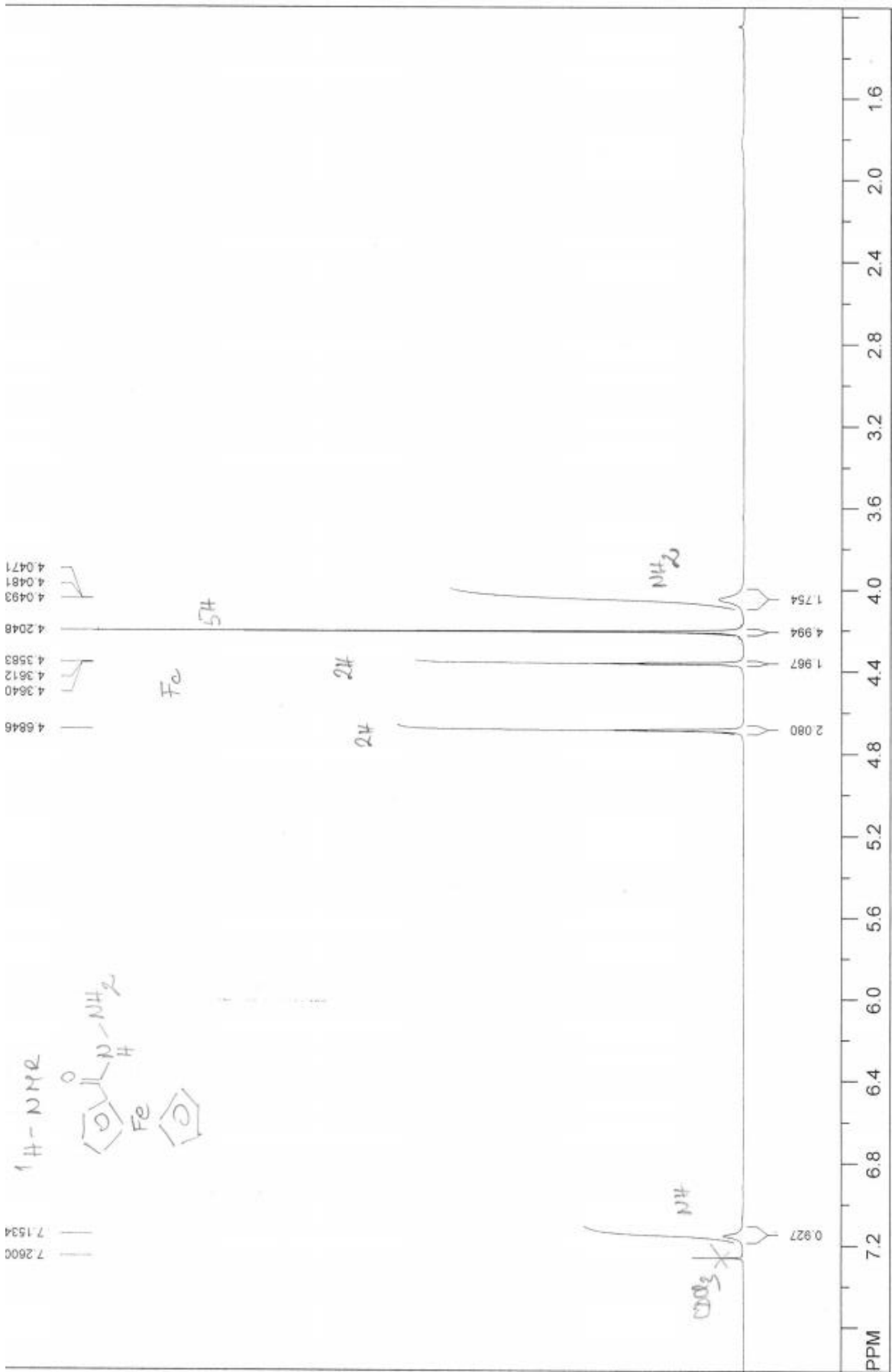
- [21] DeMarinis R. M., Hoover J. R. E., Dunn G. L., Actor P., Uri J. V., Weisbach J. A. (1975) A new parenteral cephalosporin. SK&F 59962: 7-Trifluoromethylthioacetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid. Chemistry and structure activity relationships. *The Journal of Antibiotics* **28**: 463-470.
- [22] Fahmy S. M., Badran A. H., Elnagdi M. H. (1980) Synthesis of some new azopyrazole dyes. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology banner* **30**: 390-395.
- [23] Fahmy, S. M.; El-Hosami, M.; Elgamal, S.; Elnagdi, M. H. (1982) Synthesis and dyeing characteristics of some new arylazopyrazole derivatives. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology banner* **32**: 1042-1048.
- [24] Elaridi J., Karroum N. B., Bouhadir K., Fatfat M. and Gali-Muhtasib H. (2017) Preparation and biological evaluation of novel acylhydrazide derivates of 2,3-dichloronaphthoquinone, *Organic communications* **10**: 2 122-129
- [25] Damjanov I., Seiwert S., Jukić S., Nola M. (2014) Patologija, 4. izd, Medicinska naklada. str. 395
- [26] Seydel J. K., Schoper K. J., Wempe E., Cordes H. P. (1976) Mode of action and quantitative structure-activity correlations of tuberculostatic drugs of the isonicotinic acid hydrazide type. *Journal of Medicinal Chemistry* **19**: 483-492.
- [27] Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J. (2011) Temeljna i klinička farmakologija, 11. izd., Medicinska naklada. str. 823-824
- [28] Rollas S. and Küçükgülzel G. (2007) Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules* **12**: 1910-1939
- [29] Singh N., Ranjana R., Kumari M., Kumar B. (2016) A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivates. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **8**: (3) 162-166
- [30] Jurgan Negi V., Kumar Sharma A., Singh Negi J., Ram V. (2012) Biological activities of hydrazone derivate sin the new millennium. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry* **2**:(4) 100-109

- [31] Kamboj Suman., Kajal A., Kamboj Sunil, Sharma V.(2013) Hydrazones as Promising Lead with Diversity in Bioactivity therapeutic Potential in Present Scenario. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **18**: (10) 65-74
- [32] Savini L., Chiasserini L., Travagli V., Pellerano C., Novellino E., Cosentino S., Pisano M. B. (2004) New  $\alpha$ -(N)-heterocyclic hydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **39**: 113-122.
- [33] Dolzhenko A. V., Tan B. J., Dolzhenko A.V., Chiu G. N. C., Chui W. K.(2008) Synthesis and biological activity of fluorinated 7-aryl-2-pyridyl-6,7dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5-amines. *Journal of Fluorine Chemistry* **129**: 429–434.
- [34] Nasr T., Bondock S., Youns M. (2014) Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide–hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **76**: 539-548.
- [35] Dugandžija D. (2017) Priprava heterocikličkih  $\alpha$ -D-manokonjugata, diplomski rad
- [36] K. Baumann (2014) Priprava novih heterocikličkih oksima i njihova učinkovitost pri reaktivaciji fosforiliranih kolinesteraza, doktorski rad
- [37] J. B. Wright (1951) The chemistry of the benzimidazoles, *Chem. Rev.* **48**: (3) 397-541.

**PRILOZI**



Transmittance / Wavenumber (cm-1)



7.2600

7.1534

4.6846

4.3640

4.3583

4.2048

4.0493

4.0481

4.0471

0.927

2.080

1.967

4.994

1.754

PPM

7.2

6.8

6.4

6.0

5.6

5.2

4.8

4.4

4.0

3.6

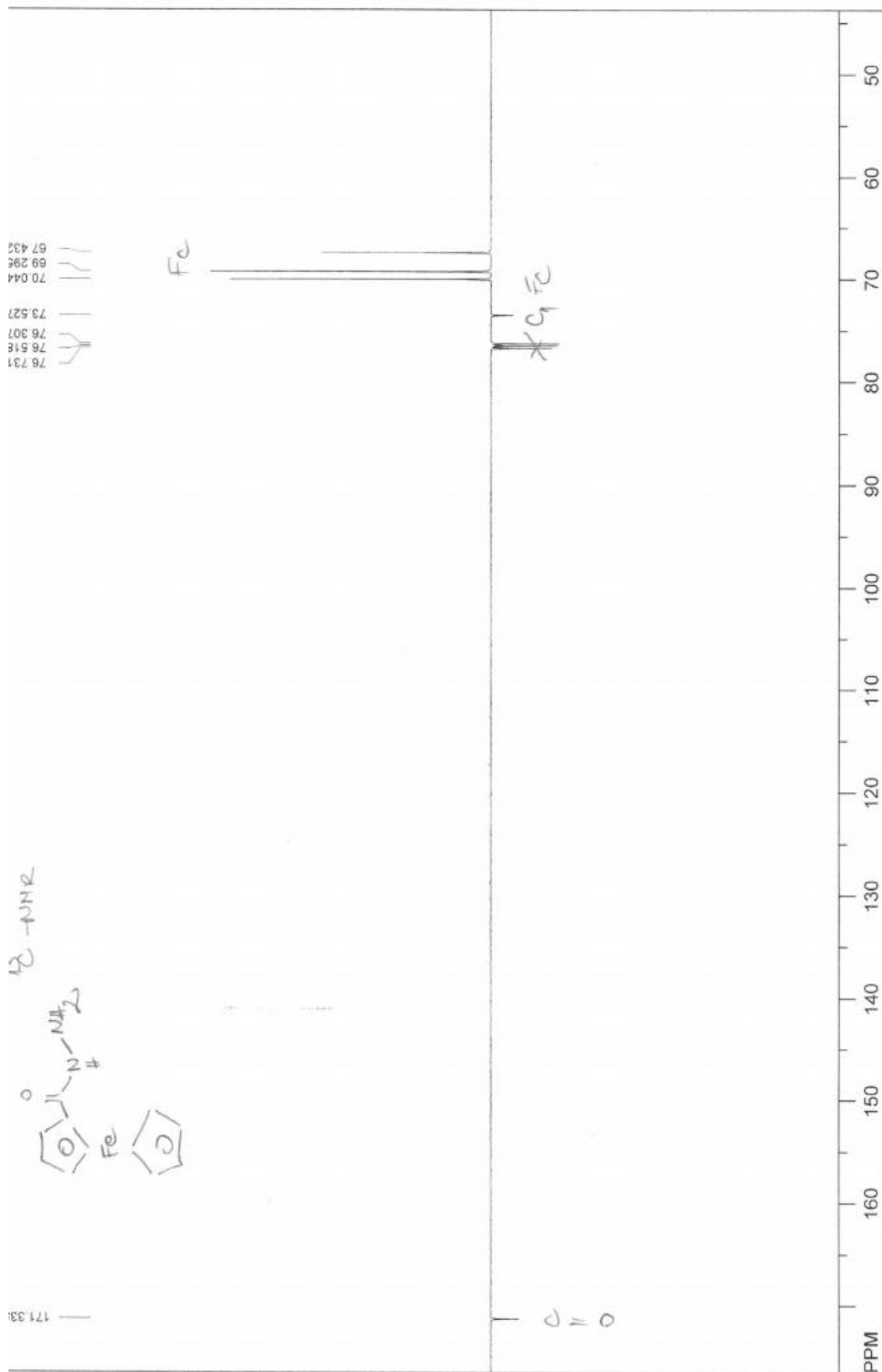
3.2

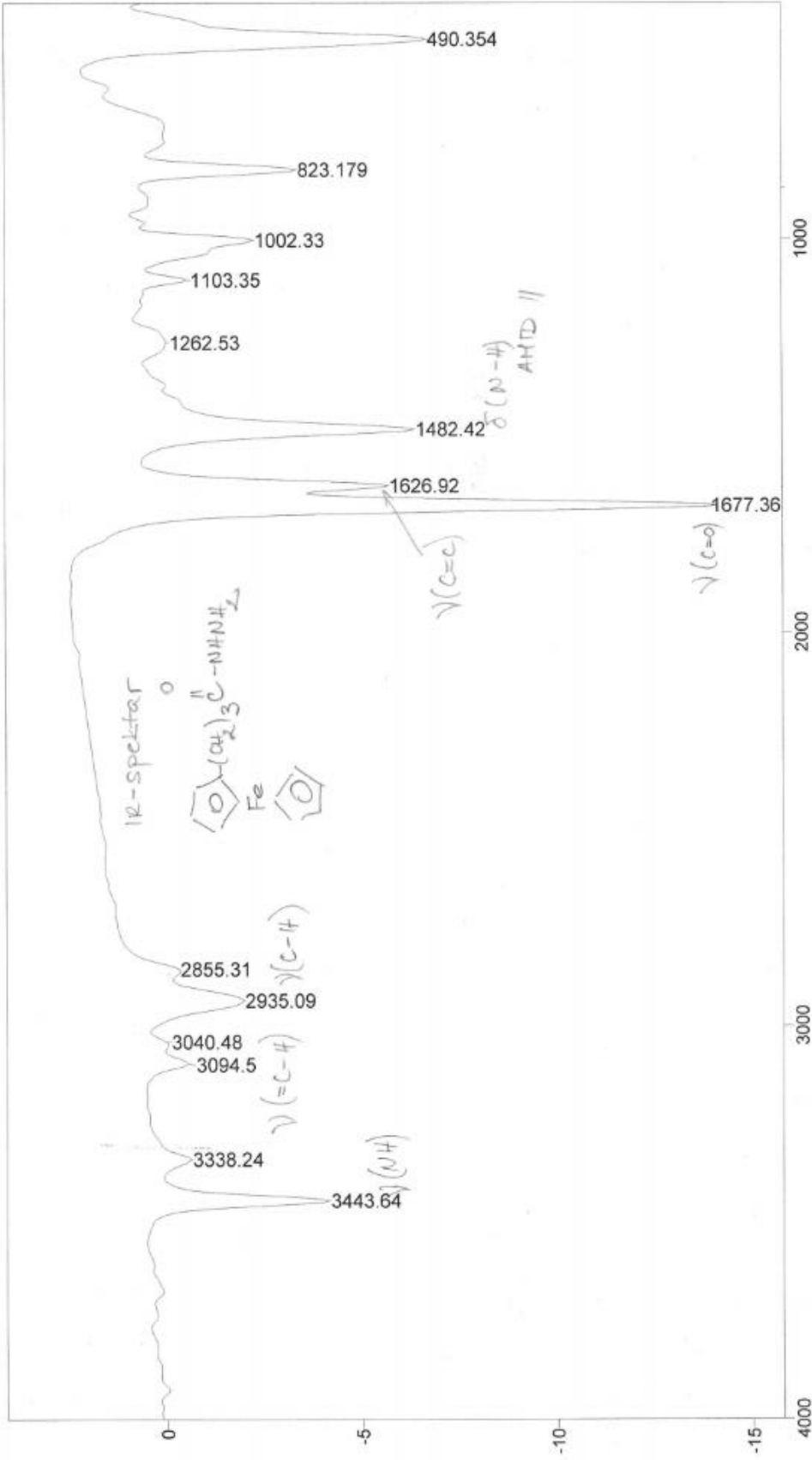
2.8

2.4

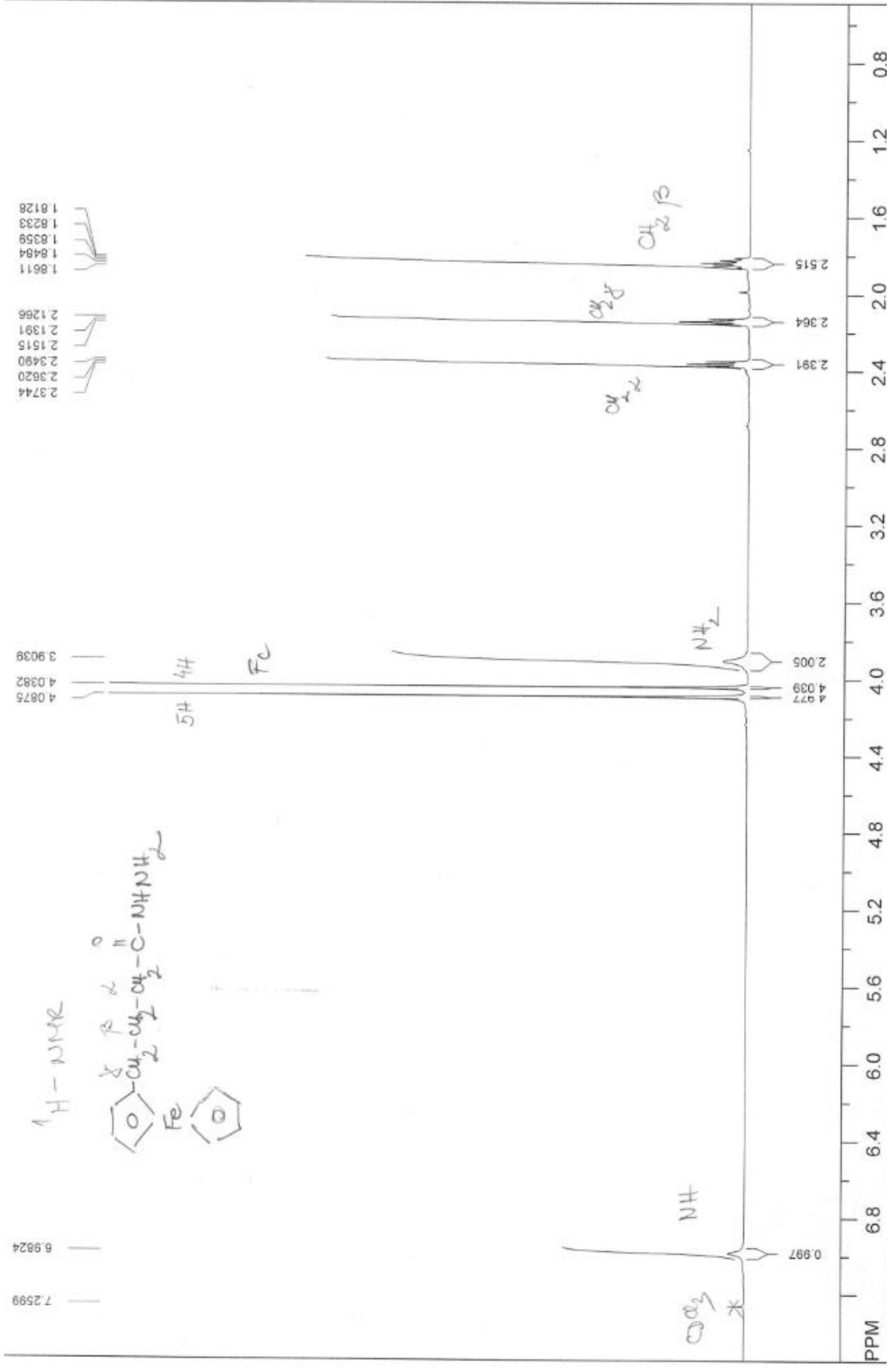
2.0

1.6

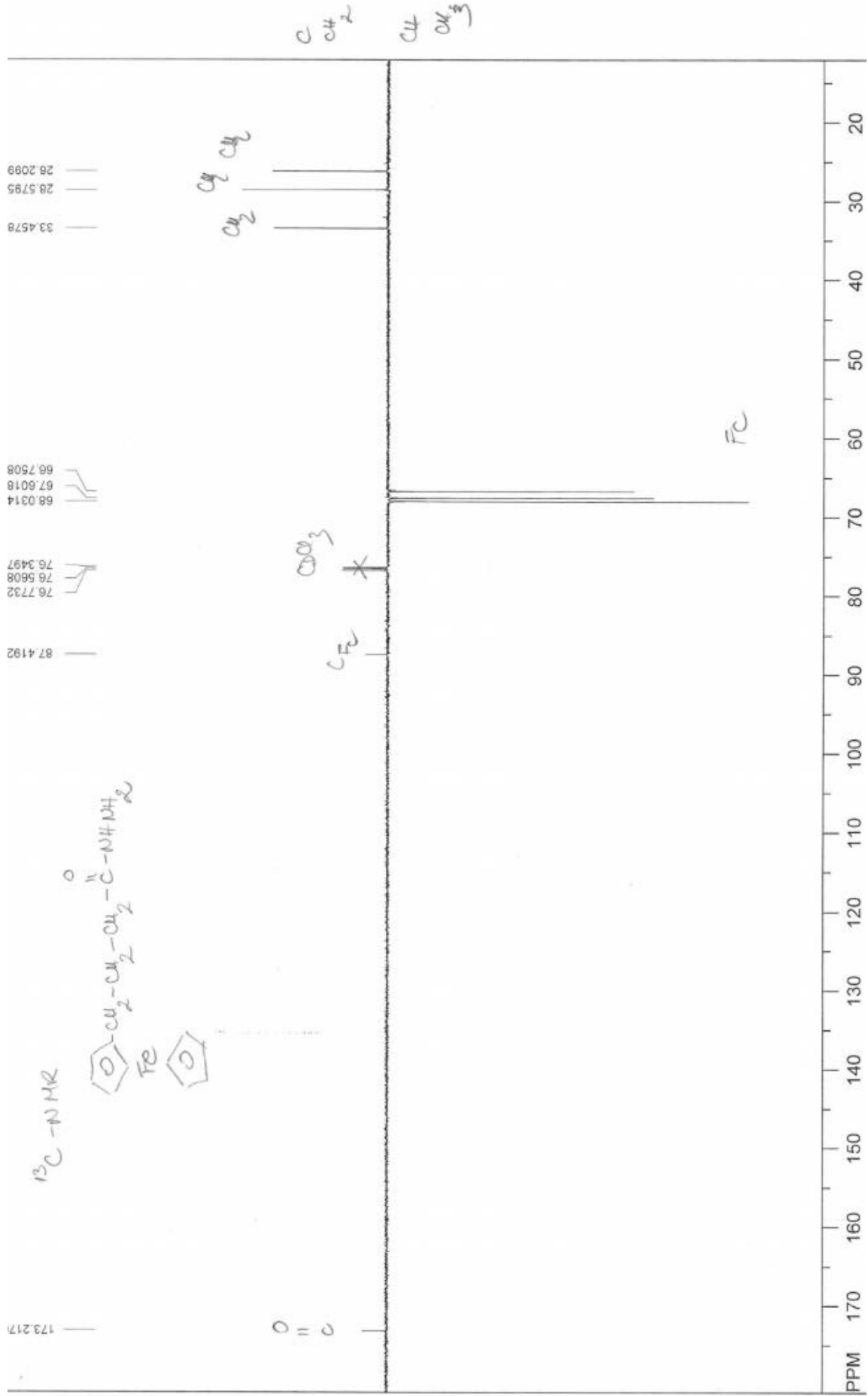


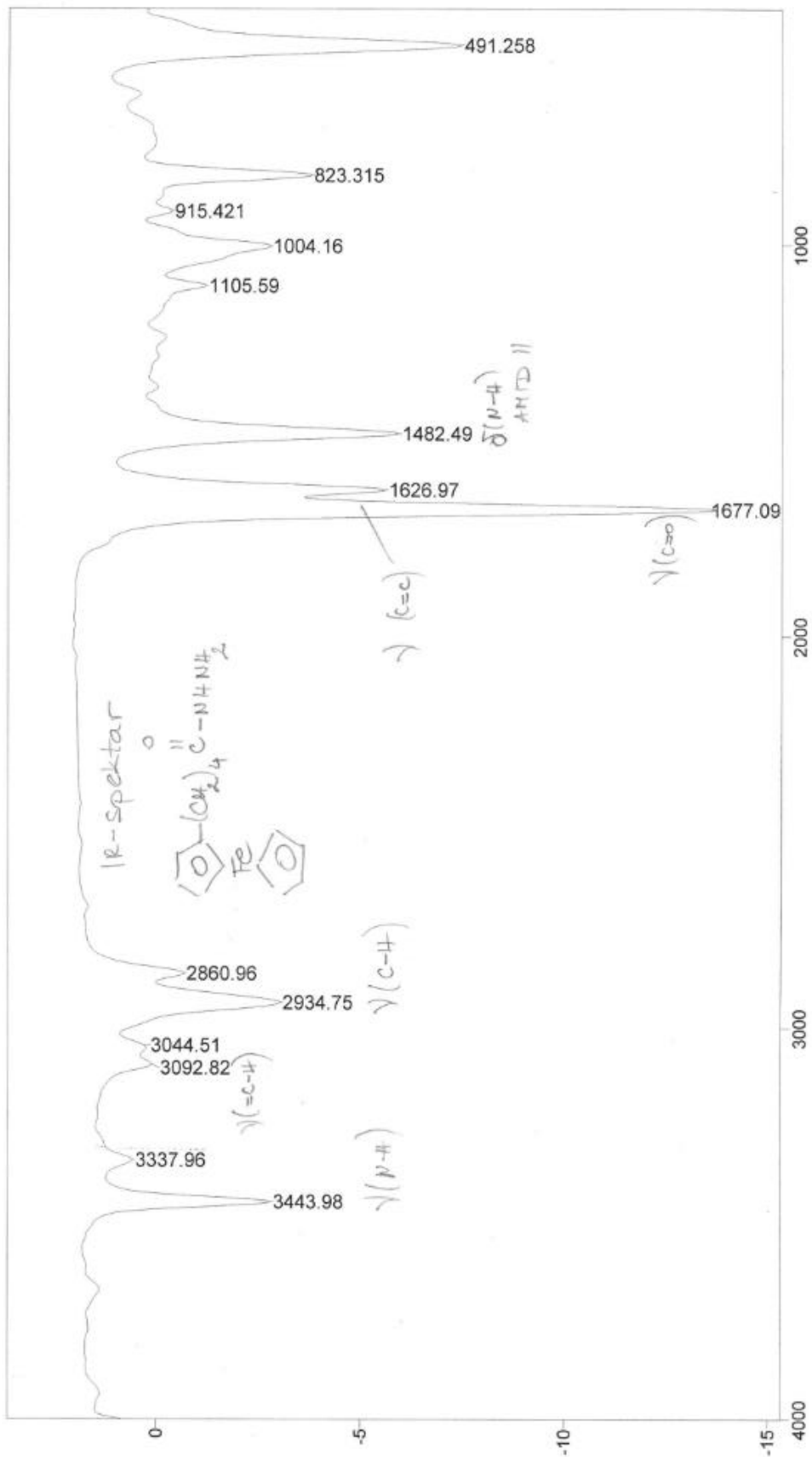


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

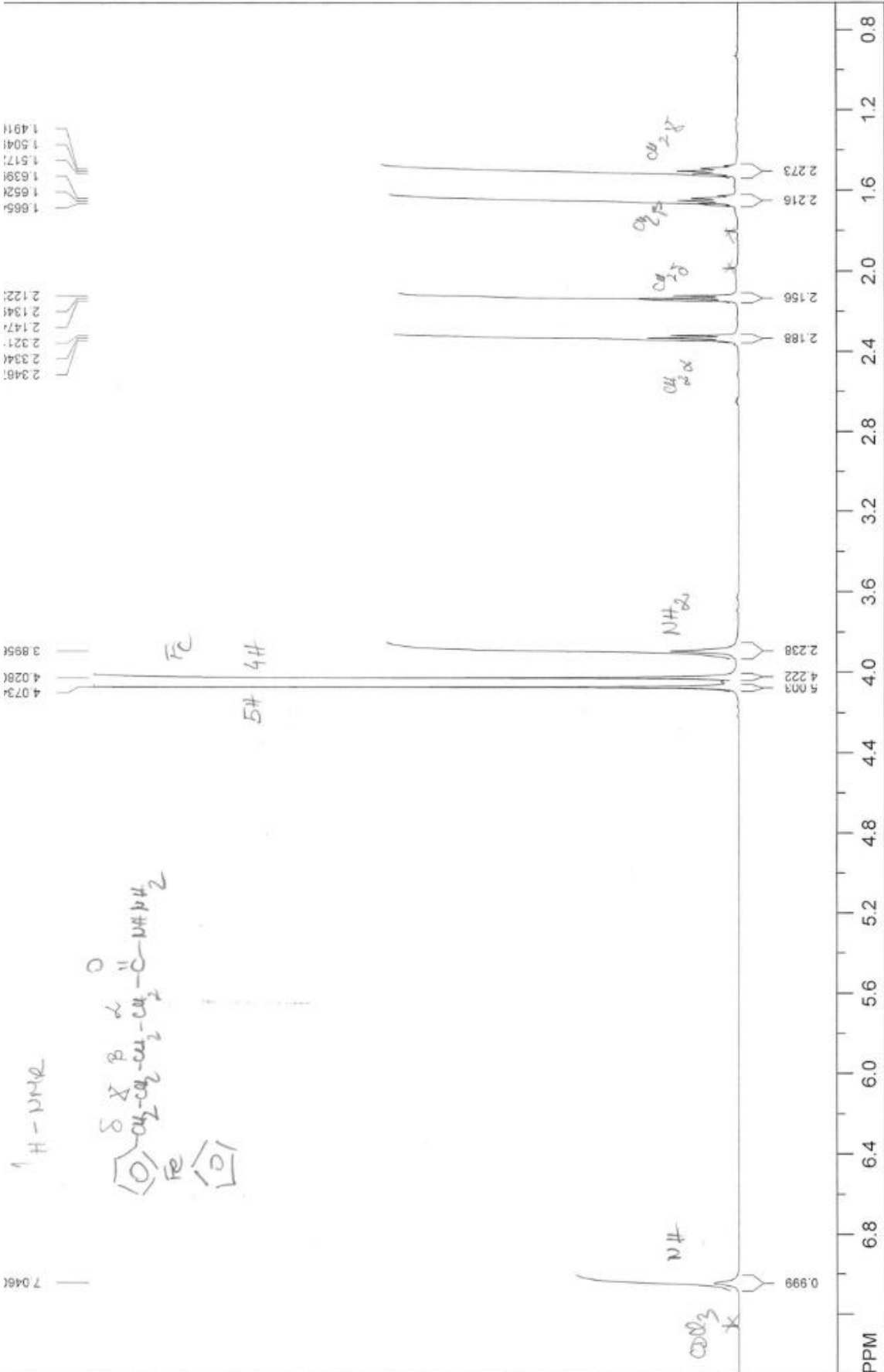


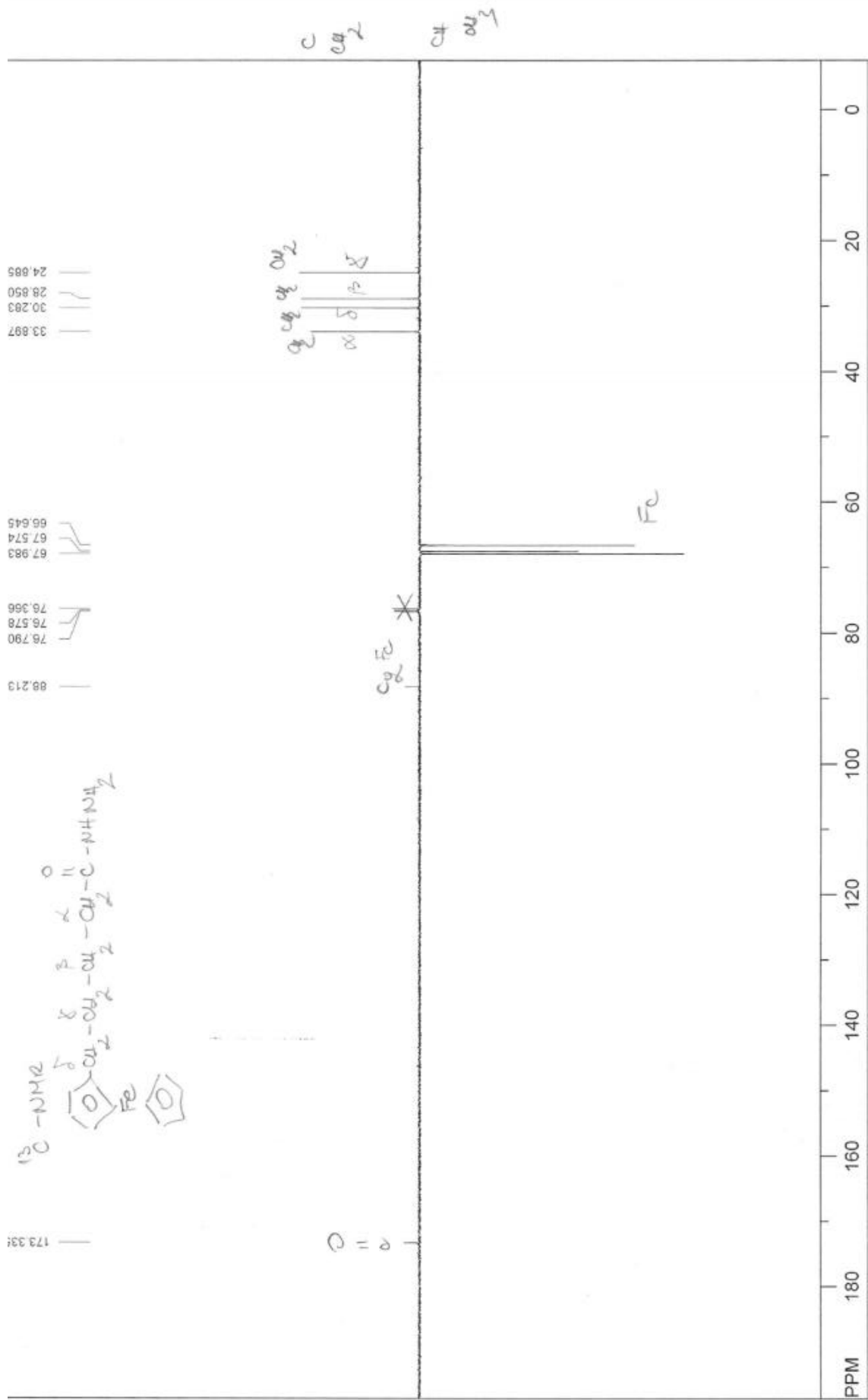






Transmittance / Wavenumber (cm-1)





## 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.*

*Iva Klavdić*

ime i prezime studenta