

Ferocenski asimetrični kurkuminoid-pirazoli: sinteza i strukturna karakterizacija

Lukačević, Tea

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:159:081414>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-05**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Biotehnologija

Tea Lukačević

7168/BT

**FEROCENSKI ASIMETRIČNI KURKUMINOID – PIRAZOLI:
SINTEZA I STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Organska kemija

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

Zagreb, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Biotehnologija

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za organsku kemiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Biotehnologija

Ferocenski asimetrični kurkuminoid-pirazoli: sinteza i strukturna karakterizacija

Tea Lukačević, 0058207853

Sažetak:

Kurkumin, glavni polifenolni spoj prisutan u korijenu biljke *Curcuma longa*, posjeduje razna farmakološka svojstva. Unatoč brojnim pozitivnim djelovanjima, iskorištenje kurkumina u organizmu je iznimno nisko te su provedena mnoga istraživanja kako bi se poboljšala njegova biodostupnost pri čemu glavnu ulogu ima sinteza strukturnih analoga kurkumina. Cilj ovoga rada je sinteza i strukturna karakterizacija novih ferocenom deriviranih kurkuminoid-pirazola u svrhu ispitivanja njihove antioksidativne, antimikrobne i antitumorne aktivnosti te usporedbe s aktivnošću koju pokazuje kurkumin. Za sintezu analoga kurkumina korišten je ferocenilacetone (**1**), ferocenski spoj koji je ranije poznat u literaturi. Sintetizirani su sljedeći novi spojevi: ferocenski β -diketonski analog kurkumina **2** te ferocenski kurkuminoid-pirazoli **3**, **4** i **5** u sljedećim iskorištenjima: **2**-54%, **3**-50%, **4**-47% i **5**-33%. Strukture dobivenih spojeva potvrđene su IR- i NMR-spektroskopijom.

Ključne riječi: analozi kurkumina, ferocen, kurkumin, pirazoli

Rad sadrži: 29 stranica, 12 slika, 5 reakcijskih shema, 1 tablicu, 38 literaturnih 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: izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

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

Datum obrane: 18. rujna 2019.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Biotechnology

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory of Organic Chemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Biotechnology

Ferrocene-containing asymmetric curcuminoid pyrazoles: synthesis and structure characterization

Tea Lukačević, 0058207853

Abstract:

Curcumin, the main polyphenol compound found in the rhizome of the plant *Curcuma longa*, possesses various pharmacological properties. Despite its numerous positive effects, bioavailability of curcumin is extremely poor. Consequently many studies have been conducted in order to improve its bioavailability, wherein the leading role is given to the synthesis of curcumin analogues. The aim of this thesis was the synthesis and structure characterization of new ferrocene derived curcuminoid pyrazoles for the purpose of testing their antioxidant, antimicrobial and antitumor activities in comparison with the biological activities of curcumin. Ferrocenylacetone (**1**), ferrocene compound formerly mentioned in the literature, was used for the synthesis of curcumin analogues. The following new compounds were synthesized: ferrocene β -diketone curcumin analogue **2** and ferrocene curcuminoid pyrazoles **3**, **4** and **5** in the following yields: **2**-54%, **3**-50%, **4**-47% i **5**-33%. The structures of obtained compounds were confirmed by IR and NMR spectroscopy.

Keywords: curcumin, curcumin analogues, ferrocene, pyrazoles

Thesis contains: 29 pages, 12 figures, 5 reaction schemes, 1 table, 38 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 Veronika Kovač, Associate Professor

Technical support and assistance: PhD Veronika Kovač, Associate Professor

Defence date: September 18th 2019

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Heterociklički spojevi	2
2.1.1. Pirazoli.....	3
2.2. Kurkumin	5
2.2.1. Struktura kurkumina i njegovi analozi.....	6
2.3. Ferocen	7
2.3.1. Medicinske primjene ferocena.....	9
3.EKSPERIMENTALNI DIO	12
3.1. Materijali	12
3.2. Metode rada	14
3.2.1. Ferocenski β -diketonski analog kurkumina 2	15
3.2.2. Ferocenski kurkuminoid-pirazol 3	16
3.2.3. Ferocenski kurkuminoid-pirazoli 4 i 5	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	19
4.1. Uvod	19
4.2. Priprava ferocenskog β-diketonskog analoga kurkumina 2	20
4.3. Priprava ferocenskog kurkuminoid-pirazola 3	22
4.4. Priprava ferocenskih kurkuminoid-pirazola 4 i 5	23
5.ZAKLJUČAK	25
6.LITERATURA	26

1. UVOD

Heterociklički spojevi čine veliku i raznoliku skupinu organskih spojeva. Karakterizirani su prstenastom strukturom, aromatskom ili nearomatskom, unutar koje sadrže najmanje jedan heteroatom. Vrlo su rasprostranjeni u prirodi i često imaju važnu ulogu u metabolizmu stanica. Osim što se mogu naći u velikom broju bioloških molekula (DNA, RNA, klorofil, hemoglobin, vitamini, enzimi...), mnogi heterociklički spojevi pokazuju značajne biološke aktivnosti, kao što su protuupalno, antibakterijsko, antioksidativno, antimikobakterijsko, antikonvulzivno, antitumorsko i antidepresivno djelovanje.^[1,2]

Cilj ovog rada bio je sinteza i strukturna karakterizacija novih ferocenom deriviranih kurkuminoid-pirazola u svrhu ispitivanja njihove antioksidativne, antimikrobne i antitumorne aktivnosti te usporedbe s aktivnošću koju pokazuje kurkumin. Kurkumin je glavni polifenolni spoj prisutan u korijenu biljke *Curcuma longa* koji je poznat još u drevnoj indijskoj medicini kao lijek protiv upala. Pokazalo se da kurkumin posjeduje antiviralnu, antioksidativnu, protuupalnu i antikancerogenu aktivnost.^[3,4,5] Unatoč brojnim pozitivnim djelovanjima, iskorištenje kurkumina u organizmu je iznimno nisko, a njegova izolacija iz prirodnog izvora iznimno je komplicirana i skupa. Provedena su mnoga istraživanja kako bi se poboljšalo biološko djelovanje kurkumina, u čemu prednjači sinteza analoga kurkumina.^[6,7]

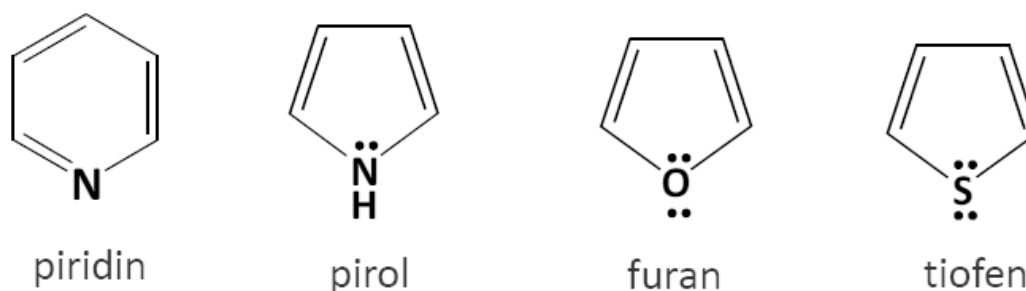
Jedan od spojeva koji se koristio za sintezu analoga kurkumina u ovom radu je ferocenski spoj, točnije ferocetilacetat, ranije poznat u literaturi.^[8] Ferocen karakterizira „sendvič struktura“ sa atomom željeza u sredini povezanog sa svih deset atoma ugljika. Zbog svojih karakterističnih svojstava (stabilnost na zraku, topljivost u organskim otapalima, netoksičnost, reverzibilne redoks karakteristike), ferocen je jedan od najvažnijih organometalnih spojeva koji je našao primjenu u raznim područjima. Ferocen i njegovi derivati pokazuju antimalarijsku i antitumorsku aktivnost te se korištenje ferocena smatra alternativnim pristupom smanjenja citotoksičnosti organskih farmakofora.^[9,10,11,12]

Ferocenski asimetrični kurkuminoid-pirazoli sintetizirani su u Laboratoriju za organsku kemiju. Struktura pripremljenih spojeva potvrđena je IR- i NMR- spektroskopijom.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi su organski spojevi prstenaste strukture s najmanje jednim neugljikovim (hetero) atomom u prstenu. Najčešće se sastoje od petero- ili šestero-članog (ne)aromatskog prstena koji sadrži atom/atome dušika (N), kisika (O) i sumpora (S), ali su poznati i heterociklički prstenovi koji sadrže druge neugljikove atome.^[1,2,13] Najpoznatiji jednostavni heterociklički spojevi su piridin, pirol, furan i tiofen (Slika 1.). Piridin i pirol su dušikovi heterocikli koje sadrže mnoge biološke molekule, a komercijalno su zanimljivi zbog konverzije u druge spojeve koji se koriste kao bojila i lijekovi.^[14] Furan je kisikov heterociklički spoj koji se koristi primarno za konverziju u druge spojeve kao što je pirol. Tiofen, sumporov heterociklički spoj, također se koristi za konverziju u druge spojeve.^[15]



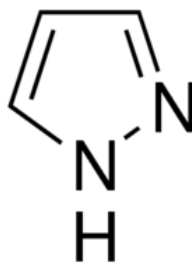
Slika 1. Jednostavni heterociklički spojevi (piridin, pirol, furan, tiofen)

Heterociklički spojevi su široko rasprostranjeni u prirodi i imaju važnu ulogu u metabolizmu živih stanica. Genetski materijal DNA i RNA također se sastoji od heterocikličkih baza – purina i pirimidina. Heterociklički prstenovi su prisutni i u klorofilu, hemoglobinu, vitaminima i mnogim drugim biološki važnim molekulama. Velik broj sintetskih i prirodnih heterocikličkih spojeva je biološki aktivan i može se naći u kliničkoj uporabi. Antibiotici penicilin i cefalosporin, alkaloid vinblastin, morfij i mnogi drugi sadrže heterocikličku skupinu.^[1]

Biološke aktivnosti heterocikličkih spojeva obuhvaćaju antifungalnu, protuupalnu, antibakterijsku, antioksidativnu, antialergijsku aktivnost. Lijekovi koji sadrže heterocikličke spojeve mogu pokazivati i aktivnost protiv HIV-a i stanica raka. Supstance koje sadrže heterocikličku jezgru također se koriste kao inhibitori enzima, herbicidi, insekticidi, antidijabetici i antiepileptici.^[1]

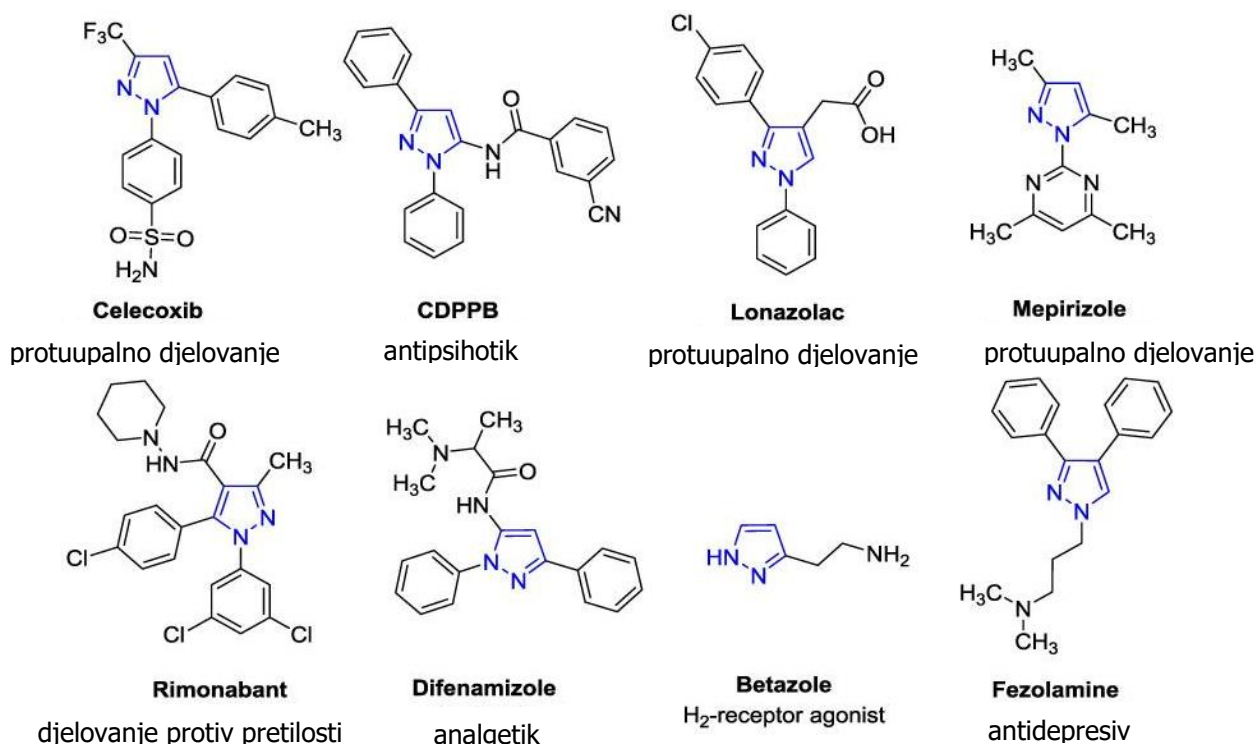
2.1.1. Pirazoli

Pirazoli su peteročlani heterociklički spojevi koji sadrže dva atoma dušika u svojoj strukturi (Slika 2.). Ti organski spojevi čine ključni dio u razvoju teorije heterocikličke kemije i organske sinteze. Prisutnost pirazolne jezgre u različitim spojevima dovelo je do raznolike primjene takvih spojeva u raznim područjima kao što su tehnologija, medicina i poljoprivreda.^[16,17]



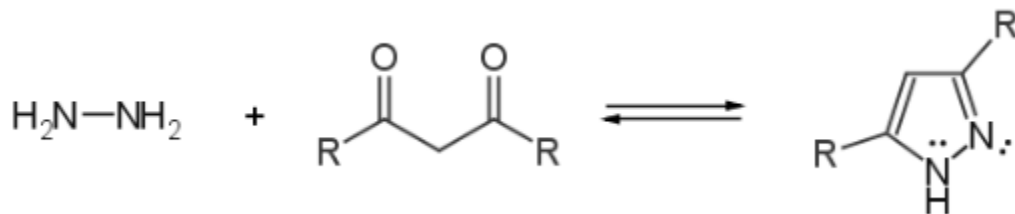
Slika 2. Struktura pirazola

U današnje vrijeme pirazolni sustavi, kao biomolekule, privukli su pozornost zbog svojih farmakoloških svojstava. Osim svojstva inhibicije glikozilacije proteina, pirazoli pokazuju antibakterijsku, antifungalnu, protuupalnu, antikancerogenu, antiviralnu i antioksidativnu aktivnost te aktivnost protiv tuberkuloze.^[18] S obzirom na navedena svojstva, ne iznenađuje kako se pirazoli nalaze u velikom broju lijekova različitih kategorija (Slika 3.).^[16]



Slika 3. Lijekovi koji u svojoj strukturi sadrže pirazol

Knorr je 1883. godine sintetizirao pirazol reakcijom etilacetoacetata i fenilhidrazina, pri čemu je dobio 1-fenil-3-metil-5-pirazolon. Naziv pirazol je predložio Knorr, kako bi označio da je spoj strukturno sličan pirolu, ali sa zamjenom jednog ugljikovog atoma dušikom.^[19,20] Sintetiziranje supstituiranih pirazola reakcijom hidrazina i 1-3-dikarbonilnog spoja, 1-3-dikarbonilnog derivata ili α,β -nezasićenog diketona ostao je do danas vodeći postupak za sintezu pirazola (Shema 1.).^[16]



Shema 1. Sinteza supstituiranih pirazola

2.2. Kurkumin

Kurkuma (Slika 4.) je začín žute boje dobiven iz korijena istoimene biljke *Curcuma longa*. Tradicionalno se koristi u indijskoj medicini za liječenje raznih bolesti povezanih s upalama, bolesti jetre i dijabetesa, u kineskoj medicini za liječenje bolova u trbuhu te kao prehrambena boja.^[4]



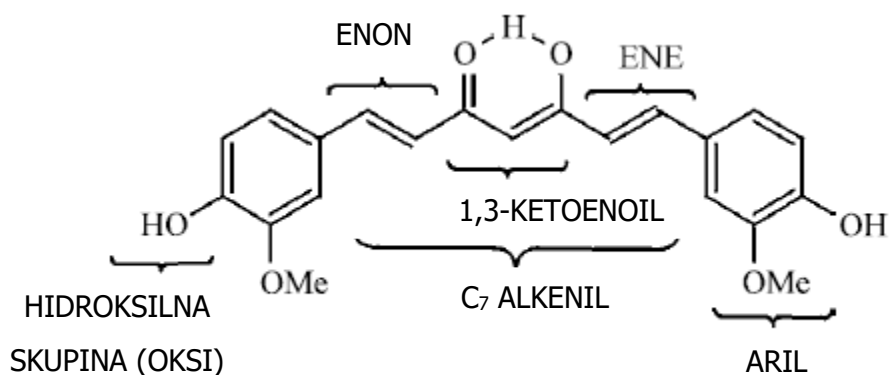
Slika 4. Korijen kurkume i začín (prah)

Kurkumin (1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion) je glavni prirodni polifenol prisutan u korijenu biljke *Curcuma longa* te ostalih *Curcuma* spp. Istraživanja su pokazala da kurkumin ima razne biološke aktivnosti kao što je protuupalna aktivnost, antiviralna aktivnost, antikancerogena aktivnost prema raznim vrstama raka te je dobar antioksidans.^[25] Također se pokazalo da kurkumin može odgoditi ili spriječiti napredovanje Alzheimerove bolesti.^[5]

Usprkos mnogim pozitivnim učincima i netoksičnosti za ljudski organizam^[21], biodostupnost kurkumina je iznimno niska te su neki istraživači smatrali kako su klinička istraživanja vezana uz kurkumin neopravdana zbog njegove slabe apsorpcije, brzog metabolizma, kemijske nestabilnosti i brze eliminacije iz sustava.^[22] U provedenim kliničkim ispitivanjima, koncentracija kurkumina u krvi i ekstraintestinalnom tkivu bila je iznimno niska ili ju nije bilo moguće detektirati. Kurkumin za oralnu primjenu je podložan hepatičkoj konjugaciji te se većina oralno primijenjenog kurkumina izlučuje fecesom iz organizma ($\leq 90\%$).^[5,6,7,23] S obzirom na mnoge pogodnosti kurkumina, proveden je niz istraživanja u svrhu poboljšanja njegove biodostupnosti. Jedan od načina poboljšanja biodostupnosti kurkumina je mijenjanje njegove strukture u svrhu dobivanja kemijski stabilnije molekule te se taj pristup pokazao uspješnim u provedenim istraživanjima.^[24]

2.2.1. Struktura kurkumina i njegovi analozi

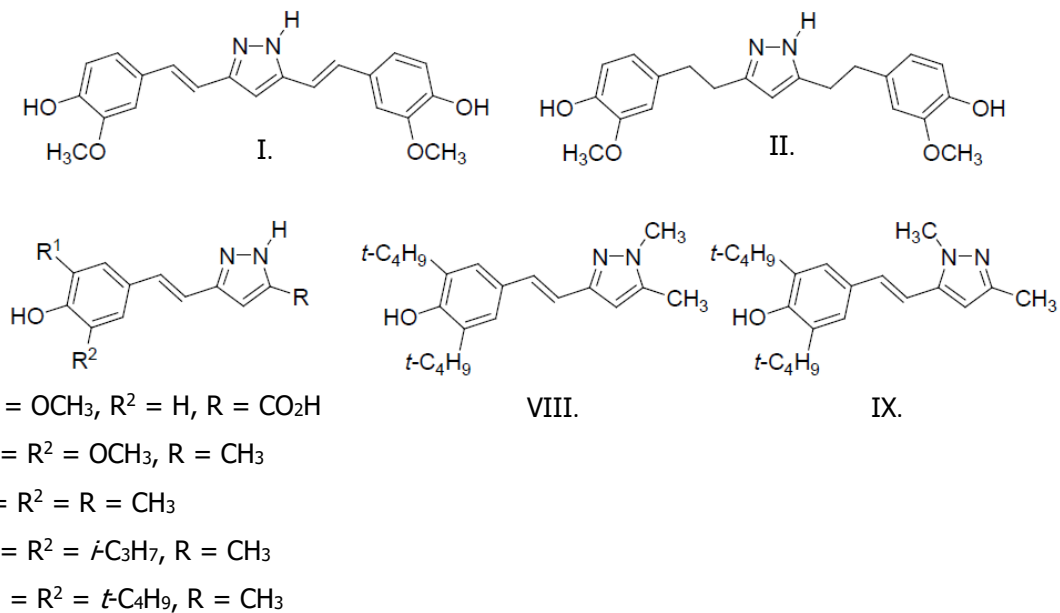
Kurkumin je dio skupine linearnih diarilheptanoida, prirodnih spojeva u kojima su dvije oksipostituirane arilne skupine međusobno spojene preko lanca od sedam ugljikovih atoma. Lanac C₇ linearnog diarilheptanoida karakterizira nezasićenost ugljikovih atoma te 1,3-ketoenolna skupina (Slika 5.). Znanstvenici su do sada najčešće bili skloni modificiranju strukture kurkumina supstituiranjem hidroksilnih i karboksilnih skupina, dok se lanac od 7 ugljikovih atoma nije mijenjao. Arilni prstenovi mogu biti simetrično ili nesimetrično supstituirani.^[26]



Slika 5. Moguća mjesta za strukturnu modifikaciju kurkumina

Izolacija kurkumina iz korijena biljke *Curcuma longa* je kompliciran i skup postupak te ne postoji efikasan način odvajanja kurkumina od dvije povezane dimetoksi skupine s kojima se nalazi u prirodi. Zbog teške separacije prirodnog kurkumina, osmišljeni su pokušaji sinteze tog spoja, od kojih je najvažnije spomenuti aldolnu kondenzaciju vanilina (3-metoksi-4-hidroksibenzaldehid) i 2,4-pentandiona. Iako je sinteza bila uspješna, prinosi produkta sinteze su bili niski, većinom zbog kompliciranih postupaka potrebnih za izolaciju i pročišćavanje produkta.^[21]

Analozi kurkumina obuhvaćaju sve spojeve s navodnom ili izravnom strukturnom sličnosti s kurkuminom. Veliko područje istraživanja obuhvaćaju pirazoli izravno izvedeni iz kurkumina ili drugih β-dikarbonil spojeva direktno povezanih s kurkuminom zbog pretpostavke da uklanjanjem nestabilne β-diketon skupine i promjenom heptadien veze, uz očuvanje fenolnih OH-skupina, može doći do povećanja biodostupnosti kurkumina (Slika 6.).^[24]

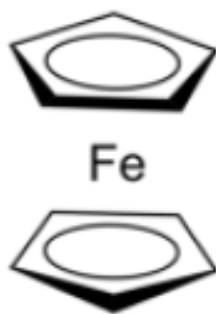


Slika 6. Prva serija pirazola I.- IX. izvedenih iz kurkumina i kurkuminoida^[27]

2.3. Ferocen

Posljednjih nekoliko godina sve veća pažnja pridaje se organometalnim spojevima, koji imaju najmanje jednu vezu između atoma metala i ugljika, zbog svoje neobične kemijske strukture i biološke aktivnosti, od kojih se iznimno ističe spoj ferocen. Ferocen ($\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2$) je jedinstveni spoj otkriven krajem 1951. godine. Njegova molekularna struktura opisana je kao „sendvič“ struktura, s atomom željeza koji je povezan sa svakim od deset ugljikovih atoma (Slika 7.).^[9,10,29] Zbog svoje neobične strukture, ferocen je postao predmet mnogih istraživanja te su otkrivena tri iznimna svojstva koja posjeduje:

1. stabilnost do 400°C (temperatura taljenja $172,5^\circ\text{C}$) s atomom željeza u središtu koji ima zasićenu elektronsku strukturu kriptona,
2. reaktivnost kao superaromatski elektrofil,^[28]
3. blagu i reverzibilnu oksidaciju oko $+0,4\text{ V}$ prema zasićenoj kalomel elektrodi (SCE).^[11]



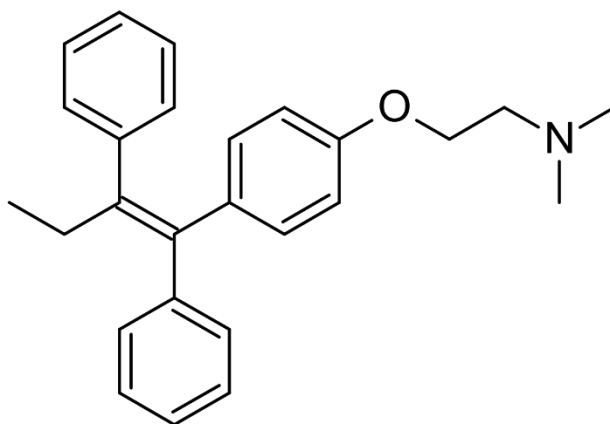
Slika 7. Struktura ferocena

Uz navedena svojstva, ferocen je također dobro topljiv u svim najčešće korištenim organskim otapalima te je stabilan na zraku i u vodi, jeftin, robustan i lako je njime rukovati.^[11,12] Stoga ne čudi kako je njegovo otkriće rezultiralo velikim brojem derivata ferocena i materijala koji sadrže ferocen. Ferocen i njegovi derivati imaju glavnu ulogu u područjima katalitički stereoselektivnih i asimetričnih transformacija, znanosti materijala, inženjerstva kristala, bioorganometalne kemije, elektrokemije, biokemije, organske sinteze, kemije polimera, itd.^[30] Također ima važnu ulogu u stvaranju organometalnih derivata biološki važnih molekula kao što su lijekovi ili prirodni proizvodi te je dokazano siguran aditiv jer ne uzrokuje zagađenje okoliša niti je štetan za ljudsko zdravlje.^[31] Zbog svoje visoke lipofilnosti, ferocen lako može proći kroz staničnu i jezgenu membranu stoga se koristi kao nosač za dostavljanje drugih molekula kroz membranu.^[32]

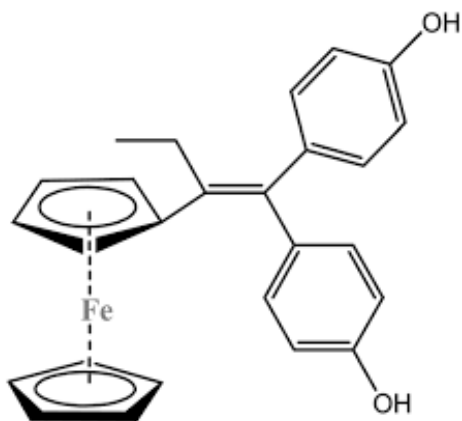
2.3.1. Medicinske primjene ferocena

Trenutno je iznimno aktivno područje istraživanja ferocena u medicinske svrhe. 1970.-ih godina feroceron, derivat ferocena, koristio se za liječenje anemije u SSSR-u. Feroceron je bio prvi i jedini lijek na bazi ferocena odobren za kliničku uporabu.^[33] Važno je naglasiti kako feroceron nije jako toksičan, iako u izrazito visokim koncentracijama može izazvati hemosiderozu povezanu s nakupljanjem željeza u metabolizmu ($>1000 \text{ mgkg}^{-1}$ dnevno tijekom tri mjeseca).^[34] Modifikacijom organskih spojeva ferocenom zabilježena je smanjena toksičnost tih spojeva.^[10]

Mnoga istraživanja pokazala su aktivnosti ferocena *in vivo* i *in vitro* te njegov potencijal kao antitumorski agens i agens protiv malarije i gljivica. Pokazalo se da je antitumorna aktivnost spojeva na bazi ferocena povezana s oksidacijskim stanjem središnjeg atoma željeza te samo soli ferocena u kojima je oksidacijsko stanje središnjeg atoma željeza +3 pokazuju antitumornu aktivnost.^[9] Tamoksifen (Slika 8.), lijek koji se koristi protiv stanica raka dojke posredovanih ER α estrogen receptorima, nije učinkovit na stanice raka posredovanih ER β estrogen receptorima.^[35] Analozi tamoksifena (Slika 9.) u kojima je fenilna grupa zamijenjena ferocenom pokazali su antitumornu aktivnost prema obje vrste stanica raka.^[9]

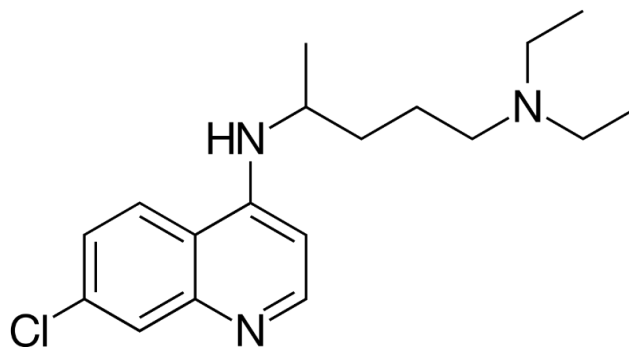


Slika 8. Struktura tamoksifena

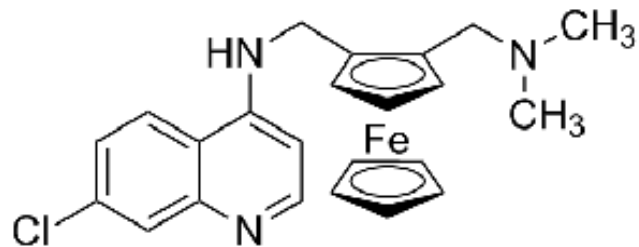


Slika 9. Analog tamoksifena koji sadrži ferocen

Pravo otkriće moderne medicinske organometalne kemije dogodilo se 1996. i 1997. godine otkrićem ferocifena kao mogućeg lijeka protiv raka i ferokina kao lijeka protiv malarije.^[36] Pola ljudske populacije izloženo je malariji, a najveći izazov liječenju te bolesti predstavlja otpornost koju razvijaju paraziti prijenosnici malarije – tako su klorokin i artemisin neučinkoviti protiv nekih sojeva parazita prijenosnika (Slika 10.). Primjer poboljšanja biološke aktivnosti uključivanjem ferocenskog prstena je ferokin (Slika 11.). Uključivanjem relativno stabilne skupine koja sadrži ferocen u strukturu klorokina rezultiralo je boljom aktivnošću na sojeve *Plasmodium falciparum*, parazita uzročnika malarije, koji su otporni na klorokin.^[9,12]



Slika 10. Struktura klorokina



Slika 11. Struktura ferokina

Spojevi koji sadrže ferocen također pokazuju antioksidativnu, protuupalnu i antimikrobnu aktivnost te aktivnost protiv tuberkuloze.

1970. godine predložena je uporaba ferocenske jezgre kao bioizoster za arilne/heteroarilne prstenove, ali je tek početkom 21. stoljeća otkriven pravi potencijal te ideje.^[37,38] „Bačvasti“ oblik ferocena ima bolju mogućnost popunjavanja hidrofobne praznine u usporedbi s arilnim/heteroarilnim prstenovima te nudi nove mogućnosti za dizajniranje jakih inhibitora enzima.^[9]

3.EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

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

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

^1H - i ^{13}C -NMR-spektri (δ -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.

Ferocenilaceton (**1**) prethodno je pripravljen^[8] u Laboratoriju za organsku kemiju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta i kao takav korišten u radu.

Produkti su pročišćeni tankoslojnom kromatografijom na silikagelu („Merck“, Kisegel 60 GF₂₅₄) uporabom smjese petroleter/dietileter, odn. petroleter/acetona kao eluensa.

Tumačenje oznaka i kratica:

Fc = feroceni

n-BuNH₂ = *n*-butilamid

Ph = fenil

NH₂NH₂·H₂O = hidrazin-hidrat

B₂O₃ = borov oksid

HOAc = octena kiselina

EtOAc = etilacetat

PhCOCl = benzoil-klorid

(BuO)₃B = tributilborat

FcCOCl = ferocenoil-klorid

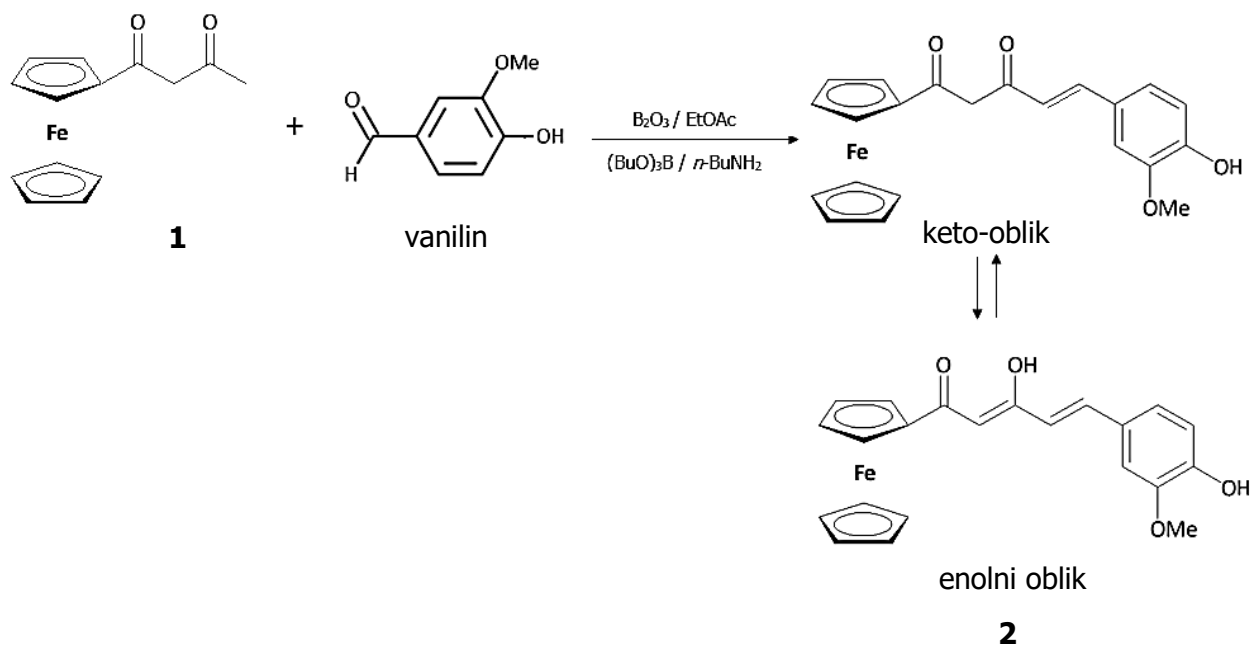
IR-spektri: ν = rastezanje (stretching), δ = deformacije (bending), j. = jaka vrpca, sr. = srednja vrpca, š. = široka vrpca, sl. = slaba.

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

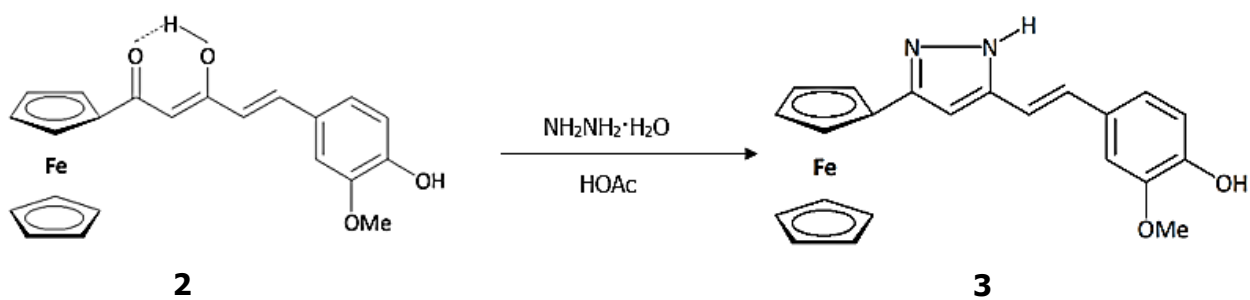
Oznake spojeva: rimski brojevi – spojevi opisani u Teorijskom dijelu

arapski brojevi – spojevi opisani u Eksperimentalnom dijelu

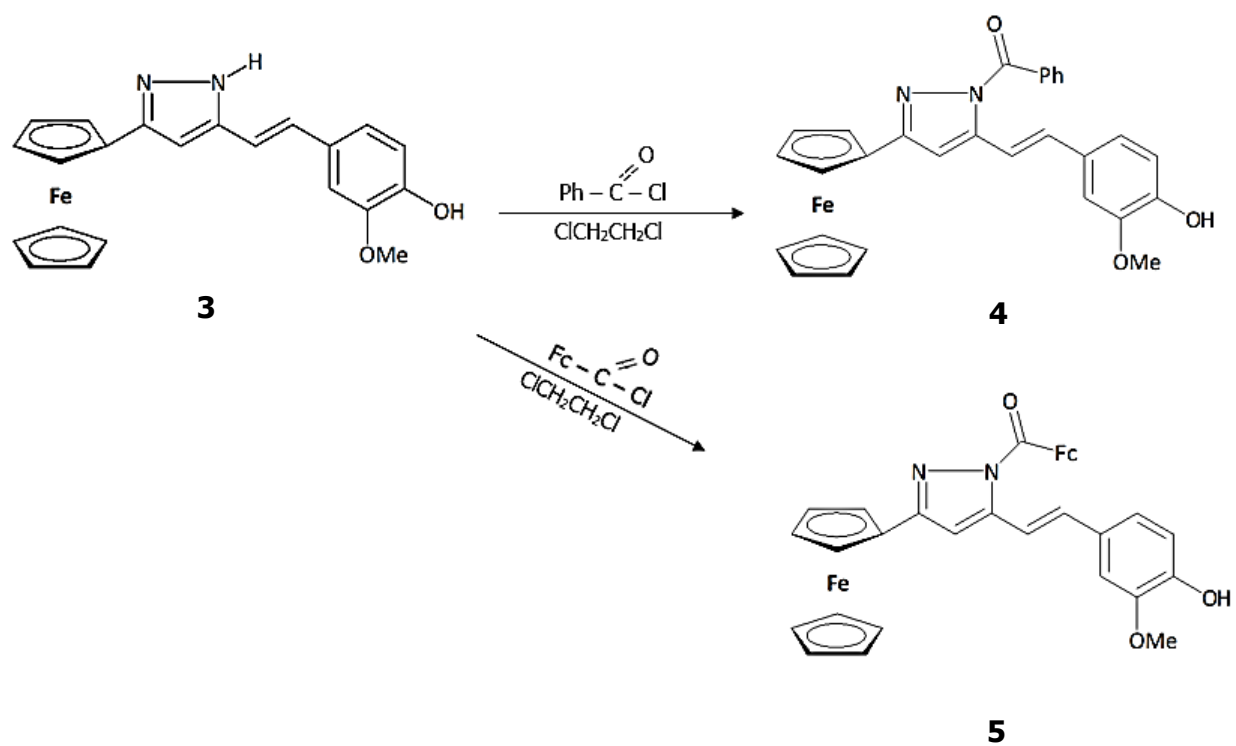
A. Priprava ferocenskog β -diketonskog analoga kurkumina 2



B. Priprava ferocenskog kurkuminoid-pirazola 3



C. Priprava ferocenskih kurkuminoid-pirazola 4 i 5



3.2. Metode rada

3.2.1. Ferocenski β -diketonski analog kurkumina **2**

Postupak:

U osušenoj dvogrloj tikvici s okruglim dnom otopljen je ferocenilacetone (1,85 mmol) u etil-acetatu (9 ml) te je dodan borov oksid (1,29 mmol). Smjesa je zagrijana na temperaturu od 70 °C i miješana sat vremena. Tokom tog vremena došlo je do promjene boje otopine iz narančastocrvene u tamnocrvenu kao rezultat stvaranja borovog kompleksa. U drugoj tikvici otopljen je vanilin (1,29 mmol) u etil-acetatu (6 ml) te je preko lijevka dodan u malo ohlađenu reakcijsku smjesu. Nakon dodatka tributilborata (3,70 mmol), reakcijska smjesa je miješana 45 minuta na 70 °C. U maloj okrugloj tikvici pripravljena je otopina *n*-BuNH₂ (1,48 mmol) u etil-acetatu (1 ml) te je preko naknadno stavljene silikonske septe sa špricom dokapavana u reakcijsku smjesu kroz 25 min. Nakon što je dodan sav *n*-BuNH₂, septa je skinuta i tikvica začepljena staklenim čepom, te je reakcijska smjesa zagrijavana 3 sata na temperaturi kupelji od 93 °C uz jako miješanje. Zatim je temperatura smanjena na 60 °C i smjesa ostavljena na srednjem miješanju preko noći. Sutradan je provedena tankoslojna kromatografija u sustavu petroleter:dietileter=1:1 kako bi se provjerilo je li sav vanilin potrošen u reakciji. TLC-pločica pokazala je nestanak vanilina i pojavu nove komponente (produkta reakcije). Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu te je, nakon dodatka 1M HCl (18 ml), 45 min jako miješana kako bi se borov kompleks hidrolizirao. Smjesa je zatim prebačena u lijevak za odjeljivanje te je prvo izmučkována s etil-acetatom. Vodeni dio je bačen, a organski dio je izmučkováan sa zasićenom otopinom NaCl do pH 7. Organski dio je osušen bezvodnim Na₂SO₄ i uparen do suha. Sirovi produkt pročišćen je tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:dietileter=1:1, te je dobiveno 293,4 mg (54%) tamnocrvenih kristala spoja **2**.

Spektroskopske karakteristike spoja 2:

IR spektar (CH₂Cl₂) ν_{\max} / cm⁻¹: 3527 sr. š. (O–H), 3100 sl., 3052 sl. (=C–H)_{arom.}, 1634 j. (C=O), 1512 j., 1477 j. (C=C)_{arom.}, 1477 1030 sl. (C–O), 966 sl. (C=C)_{trans}.

¹H NMR spektar (600 MHz, CDCl₃) δ / ppm: 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 5H F_{C_{nesup.}}), 4.53 (m, 2H, H-3 i H-4 F_{C_{sup.}}), 4.83 (m, 2H, H-2 i H-5 F_{C_{sup.}}), 5.84 (s, 1H, H-2), 5.91 (šs, 1H, OH fenol), 6.41 (d, 1H, H-4, J_{trans} = 15,7 Hz), 6.94 (d, 1H, H-5', Ph, J = 8,16 Hz), 7.05 (s, 1H, H-2', Ph), 7.11 (d, 1H, H-6', Ph, J = 8,16 Hz), 7.55 (d, 1H, H-5, J_{trans} = 15,7 Hz), 15.72 (šs, 1H, OH enol). ¹³C NMR APT (150 MHz, CDCl₃) δ / ppm: 55.46 (OCH₃), 68.32 (5C, F_{C_{nesup.}}), 69.81 (2C, F_{C_{sup.}}), 71.78 (2C,

Fc_{sup.}), 78.38 (C-1, Fc), 97.92 (C-2), 108.97 (C-2'), 114.36 (C-5'), 120.30 (C-4), 121.90 (C-6'), 127.55 (C-1'), 138.13 (C-5), 146.33 (C-3'), 146.99 (C-4'), 174.21 (C-3), 195.51 (C=O).

3.2.2. Ferocenski kurkuminoid-pirazol **3**

Postupak:

Spoj **2** (1,23 mmol) otopljen je u okrugloj tikvici u octenoj kiselini (3 ml) te je dodan hidrazin-hidrat (2,84 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na 50 °C. Reakcija je zaustavljena dodatkom zasićene otopine NaCl (5 ml), pri čemu je došlo do taloženja žutih kristala iz otopine. Suspenzija je prebačena u lijevak za odjeljivanje te je izmućkivana više puta s diklormetanom, sve dok diklormetanski sloj nije ostao bezbojan. Organski ekstrakti su sjedinjeni i izmućkivani sa zasićenom otopinom NaCl do pH~7. Diklormetanski dio ispušten je u suhu tikvicu, osušen bezvodnim Na₂SO₄ i uparen do suha. Dobiveno je 254 mg (50%) sirovog ferocenskog kurkuminoid-pirazola **3** koji je bez daljnjeg pročišćavanja korišten u idućim reakcijama. 50 mg sirovog spoja **3** pročišćeno je kolonskom kromatografijom radi spektroskopske karakterizacije u sustavu petroleter:aceton = 1:1.

*Spektroskopske karakteristike spoja **3**:*

IR spektar (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3531 sr. š. (O–H), 3447 sr. (N–H), 3092sl., 3020 sl. (=C–H)_{arom.}, 1513 j. (N–H), 1030 sl. (C–O).

¹H NMR spektar (600 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.08 (s, 5H Fc_{nesup.}), 4.27 (m, 2H, H-3 i H-4 Fc_{sup.}), 4.65 (m, 2H, H-2 i H-5 Fc_{sup.}), 6.47 (s, 1H, H-4), 6.88 (d, 1H, H-5', Ph, $J = 7,9$ Hz), 6.93 (d, 1H, H-6, $J_{\text{trans}} = 16,3$ Hz), 6.95 (bs, 1H, H-6', Ph), 6.97 (s, 1H, H-2', Ph), 7.04 (d, 1H, H-7, $J_{\text{trans}} = 16,3$ Hz), 8.58 (s, 1H, N–H). ¹³C NMR APT (150 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 55.94 (OCH₃), 66.65 (2C, Fc_{sup.}), 68.96 (2C, Fc_{sup.}), 69.81 (5C, Fc_{nesup.}), 75.51 (C-1, Fc), 99.62 (C-4), 108.32 (C-2'), 114.84 (C-8'), 116.38 (C-5'), 120.68 (C-6'), 129.49 (C-1'), 130.69 (C-7'), 146.03 (C-4'), 146.87 (C-3), 146.99 (C-3'), 148.27 (C-5).

3.2.3. Ferocenski kurkuminoid-pirazoli **4** i **5**

Postupak:

U okrugloj tikvici otopljen je spoj **3** (0,6 mmol) u dikloretanu (2 ml) te je dodan PhCOCl, odn. FcCOCl (0,7 mmol). Reakcijska smjesa je uz najjače miješanje refluksirana na 103 °C 4 sata. Tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:aceton=2:1 utvrđen je izostanak početnog reaktanta i pojava novog spoja te se reakcija prekinula hlađenjem smjese na sobnu temperaturu.

Otopina je prebačena u lijevak za odjeljivanje, te je uz dodatak vode izmućkivana više puta s diklormetanom sve dok diklormetanski sloj nije ostao bezbojan. Organski ekstrakti su sjedinjeni, te izmućkivani sa zasićenom otopinom NaCl do pH~7. Diklormetanski dio ispušten je u suhu tikvicu, osušen bezvodnim Na₂SO₄ i uparen do suha. Nakon čišćenja tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:acetone=3:1, dobiveno je 151 mg (47%) narančastih kristala spoja **4**, odn. 79 mg (33%) narančastih kristala spoja **5**.

Spektroskopske karakteristike spoja 4:

IR spektar (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3530 sr. š. (O–H), 3056 sl. (=C–H)_{arom.}, 1695 j. (C=O), 1031 sl. (C–O).

¹H NMR spektar (600 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 5H F_{C_{nesup.}}), 4.33 (m, 2H, H-3 i H-4 F_{C_{sup.}}), 4.72 (m, 2H, H-2 i H-5 F_{C_{sup.}}), 6.77 (s, 1H, H-4), 6.92 (d, 1H, H-5', Ph, $J = 8,1$ Hz), 7.06 (d, 1H, H-6', Ph, $J = 8,1$ Hz), 7.11 (bs, 1H, H-2', Ph), 7.15 (d, 1H, H-8', $J_{\text{trans}} = 16,3$ Hz), 7.50 (t, 2H, H-3" i H-5", Ph–C=O), 7.60 (t, 1H, H-4", Ph–C=O), 7.73 (d, 1H, H-7', $J_{\text{trans}} = 16,3$ Hz), 8.07 (d, 2H, H-2" i H-6", Ph–C=O). ¹³C NMR APT (150 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 55.49 (OCH₃), 66.81 (2C, F_{C_{sup.}}), 68.86 (2C, F_{C_{sup.}}), 69.08 (5C, F_{C_{nesup.}}), 75.77 (C-1, Fc), 104.30 (C-4), 107.64 (C-2'), 114.08 (C-8'), 114.33 (C-5'), 121.22 (C-6'), 127.32 (2C, C-2" i C-6", Ph–C=O), 128.62 (C-1'), 131.27 (2C, C-3" i C-5", Ph–C=O), 132.16 (C-4", Ph–C=O), 132.87 (C-1", Ph–C=O), 133.11 (C-7'), 145.95 (C-4'), 146.33 (C-3), 146.41 (C-3'), 153.79 (C-5), 168.28 (C=O).

Spektroskopske karakteristike spoja 5:

IR spektar (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3530 sr. š. (O–H), 3096 sl., 3056 sl. (=C–H)_{arom.}, 1675 j. (C=O), 1039 sl. (C–O).

¹H NMR spektar (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 5H F_{C_{nesup.}}), 4.26 (s, 5H F_{C_{nesup.}}, Fc–C=O), 4.39 (m, 2H, H-3 i H-4 F_{C_{sup.}}), 4.61 (m, 2H, H-2 i H-5 F_{C_{sup.}}), 4.83 (m, 2H, H-3 i H-4 F_{C_{sup.}}, Fc–C=O), 5.44 (m, 2H, H-2 i H-5 F_{C_{sup.}}, Fc–C=O), 6.70 (s, 1H, H-4), 6.92 (d, 1H, H-5', Ph, $J = 7,8$ Hz), 7.07-7.11 (3H, H-8' i H-2' H-6', Ph), 7.79 (d, 1H, H-7', $J_{\text{trans}} = 16,3$ Hz). ¹³C NMR APT (150 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 55.55 (OCH₃), 66.60 (2C, F_{C_{sup.}}), 68.79 (2C, F_{C_{sup.}}), 69.10 (5C, F_{C_{nesup.}}), 69.40 (5C, F_{C_{nesup.}}, Fc–C=O), 72.10 (2C, F_{C_{sup.}}, Fc–C=O), 72.62 (C-1, Fc–C=O), 73.15 (2C, F_{C_{sup.}}, Fc–C=O), 76.23 (C-1, Fc), 103.52 (C-4), 107.82 (C-2'), 114.06 (C-8'), 115.02 (C-5'), 121.06 (C-6'), 128.83 (C-1'), 132.75 (C-7'), 145.81 (C-4'), 145.87 (C-3), 146.29 (C-3'), 152.74 (C-5), 171.75 (C=O).

Tablica 1. Fizičke konstante pripremljenih ferocenskih analoga kurkumina

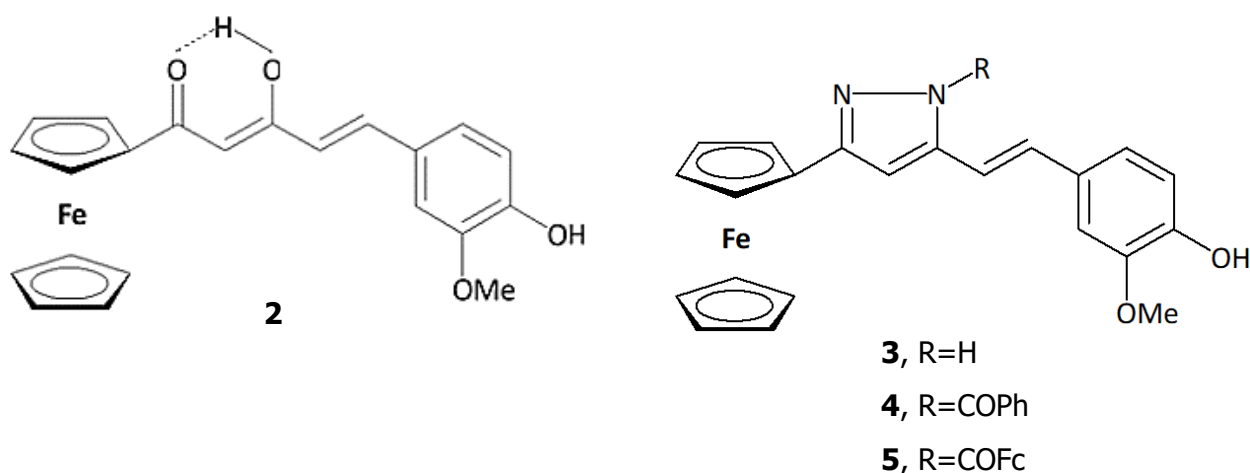
Spoj	Formula/ Mr	Izgled	Temperatura taljenja (°C)	Iskorištenja reakcije (%)
2	$C_{22}H_{20}FeO_4$ 404,24	crveni kristali	117-118	54
3	$C_{22}H_{20}FeN_2O_2$ 400,25	žuti kristali	99-105	50
4	$C_{29}H_{24}FeN_2O_3$ 504,35	narančasti kristali	78 - 80	47
5	$C_{33}H_{28}Fe_2N_2O_3$ 612,27	narančasti kristali	100-101	33

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

Kurkumin kao glavni polifenolni spoj prisutan u korijenu biljke *Curcuma longa* pokazuje razna farmakološka djelovanja. No, s obzirom da je iskorištenje kurkumina u organizmu iznimno nisko, provode se mnoga znanstvena istraživanja kako bi se poboljšala njegova biodostupnost, kao i biološko djelovanje, u čemu prednjači sinteza analoga kurkumina. Jedna od mogućih strukturnih modifikacija, koja za posljedicu ima bolju kemijsku stabilnost analoga, je pretvaranje β -diketonskog dijela kurkumina u rigidniji heterociklički prsten, kao što je npr: pirazolni, oksazolni, pirimidinski i sl. Također, zamjena fenilnog prstena kurkumina s ferocenom (bioizosterizam) je u prijašnjim istraživanjima rezultirala spojevima koji su imali bolju antitumornu aktivnost, što se pripisuje oksidaciji ferocena u citotoksični fericinijev ion. Stoga je cilj ovog rada bio sinteza i strukturna karakterizacija novih ferocenom deriviranih kurkuminoid-pirazola u svrhu ispitivanja njihove antioksidativne, antimikrobne i antitumorne aktivnosti te usporedbe s aktivnošću koju pokazuje kurkumin.

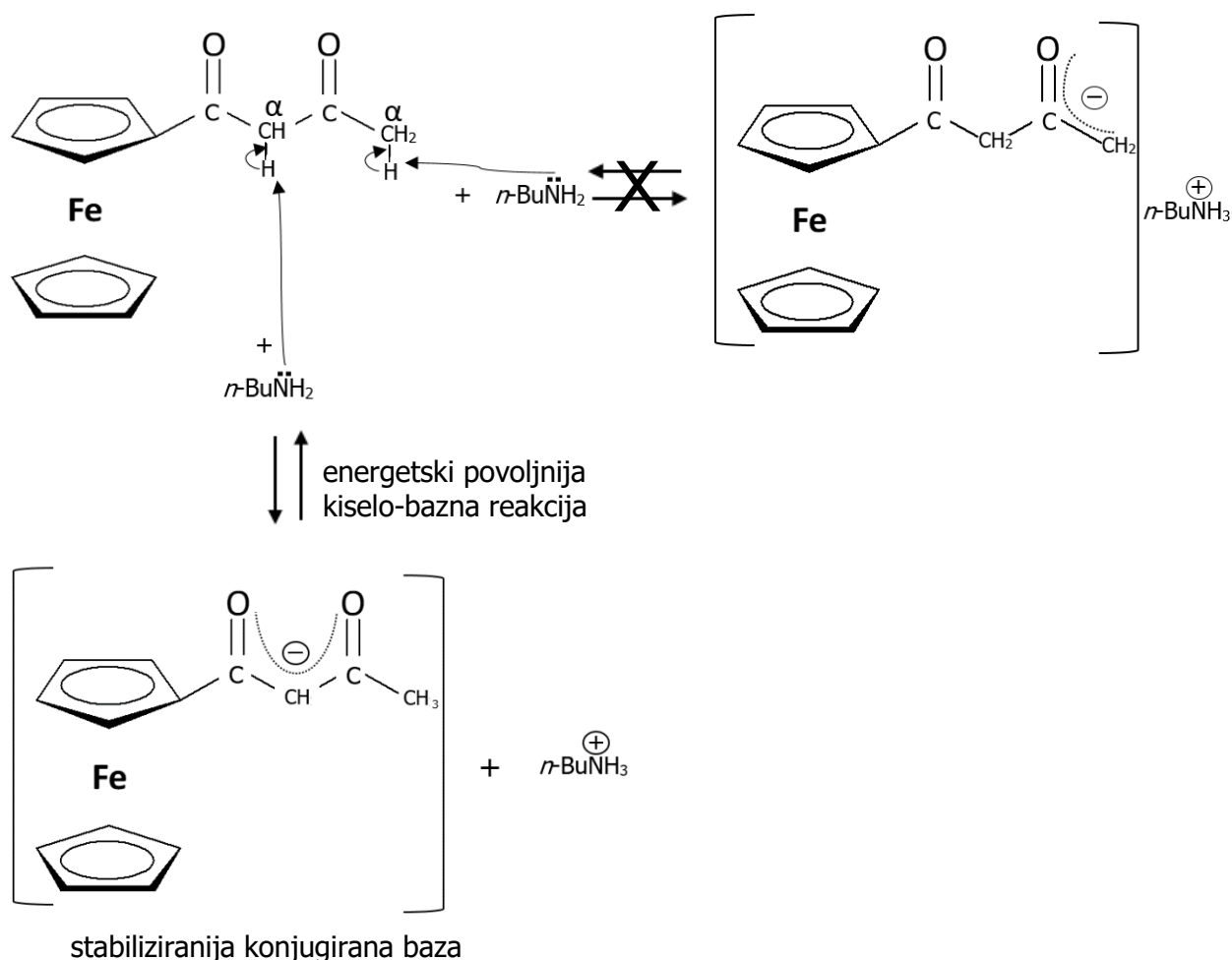
Eksperimentalnim radom sintetiziran je spoj **2** kao prekursor, te ferocenski kurkuminoid-pirazoli **3**, **4** i **5** (Slika 12.).



Slika 12. Strukturne formule sintetiziranih spojeva

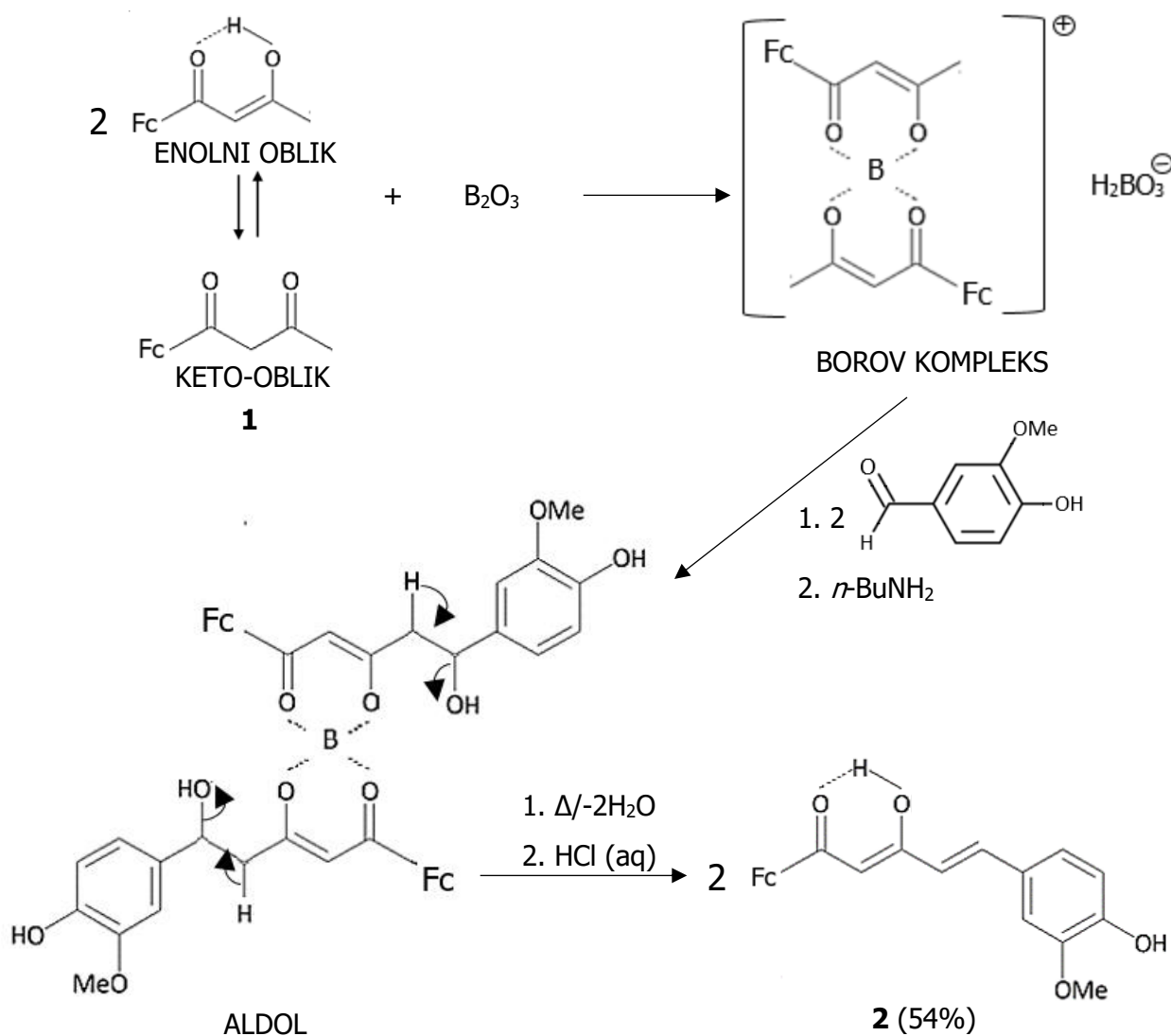
4.2. Priprava ferocenskog β -diketonskog analoga kurkumina 2

Sinteza spoja **2**, koji je potreban prekursor za daljnje reakcije, započinje kompleksiranjem ferocenilacetona s borovim oksidom, kako bi se zaštitila metilenska (CH_2) skupina od tzv. Knoevenagel kondenzacije i usmjerila reakcija na stvaranje nukleofila otcjepljivanjem protona krajnje metilne (CH_3) skupine ferocenilacetona. Naime, svaka uobičajena aldolna kondenzacija uvijek započinje kiselo-baznom reakcijom između aldehida ili ketona koji sadrži proton na α -ugljiku i neke baze, pri čemu nastaje α -karbokation koji služi kao nukleofil u reakciji kondenzacije. S obzirom da vanilin kao aromatski aldehyd u svojoj strukturi nema proton na α -ugljiku, nukleofil može nastati jedino iz ferocenilacetona koji na dva mjesta ima kisele α -protone: na metilenskoj i na metilnoj skupini od kojih je proton na metilenskoj skupini kiselij i prvi će biti akceptiran od strane baze (u ovom slučaju *n*-butilamina) (Shema 2).



Shema 2. Kiselo-bazna reakcija na ferocenilacetonu

Kako se radi o neželjenoj reakciji, ona se sprječava stvaranjem borovog kompleksa s dvjema molekulama ferocetilaceta pri čemu se blokira „aktivna“ metilenska skupina i time usmjerava reakcija na stvaranje nukleofila iz krajnje metilne skupine ferocenskog diketona. Adicijom takvog nukleofila na vanilin stvara se aldol koji zagrijavanjem uz otcjepljenje vode prelazi u konačni produkt **2**. Prilikom izolacije produkta, borov kompleks hidrolizira se dodatkom razrijeđene kiseline (Shema 3). Spoj **2** je nakon pročišćavanja tankoslojnom kromatografijom dobiven u 54 %-tnom iskorištenju u obliku tamnocrvenih kristala.

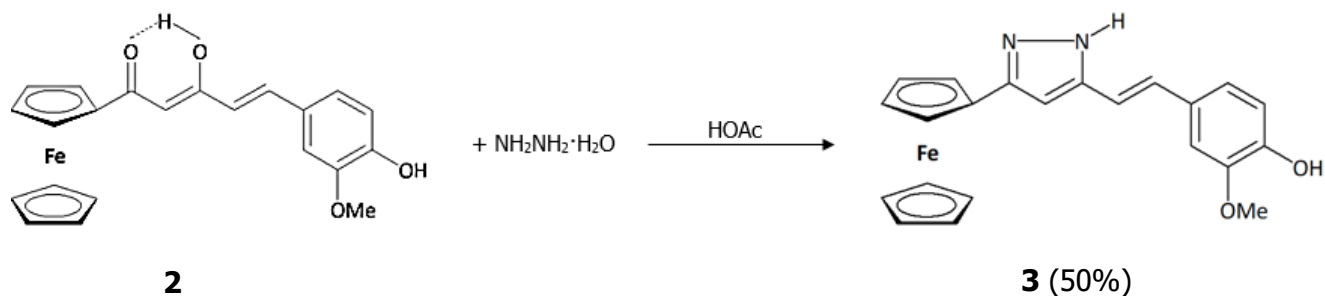


Shema 3. Sinteza β -diketonskog prekursora **2**

U IR-spektru tvorba spoja **2** potvrđena je novim jakim apsorpcijskim vrpama rasteznih vibracija C=C veze fenilnog skeleta pri 1512 i 1477 cm^{-1} , te vrpcom deformacijske vibracije C=C *trans* alkenske veze pri 966 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **2** pokazuje singlet OCH_3 protona (eterska funkcijska skupina na fenilnom prstenu) pri δ 3.95 ppm. Signali od pet protona nesupstituiranog ciklopentadienilnog prstena ferocena javljaju se kao multiplieti pri δ 4.20 ppm, a preostalih 4 protona supstituiranog prstena registrirani su pri δ 4.53 ppm (H-3, H-4) i 4.85 ppm (H-2, H-5). Signali dva protona alkenske veze u *trans* poziciji registrirani su kao dubleti pri δ 6.41 i 7.55 ppm, a tri protona fenilnog prstena daju dva dubleta pri δ 6.94 i 7.11 ppm, te singlet pri δ 7.05 ppm. Proton enolne hidroksilne skupine, odn. hidroksilne skupine fenola pokazuje široki singlet pri δ 15.72 ppm, odn. pri 5.91 ppm. Ugljik metoksilne skupine u $^{13}\text{C-NMR}$ spektru očituje se pri 55.46 ppm, ugljikovi atomi fenilnog prstena pri 108.97, 114.36, 120.30, 121.90, 146.33 i 146.99 ppm, te ugljik karbonilne skupine pri 195.51 ppm.

4.3. Priprava ferocenskog kurkuminoid-pirazola **3**

Prvi pirazolni analog kurkumina, spoj **3**, sintetiziran je uobičajenim postupkom priprave, u ovom slučaju reakcijom β -diketonskog prekursora **2** s hidrazin-hidratom ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) u octenoj kiselini, pri čemu dolazi do stvaranja heterocikličkog pirazolnog prstena (Schema 4). Nakon izolacije i pročišćavanja, ferocenski kurkuminoid-pirazol **3** dobiven je u 50%-tnom iskorištenju u obliku žutih kristala.

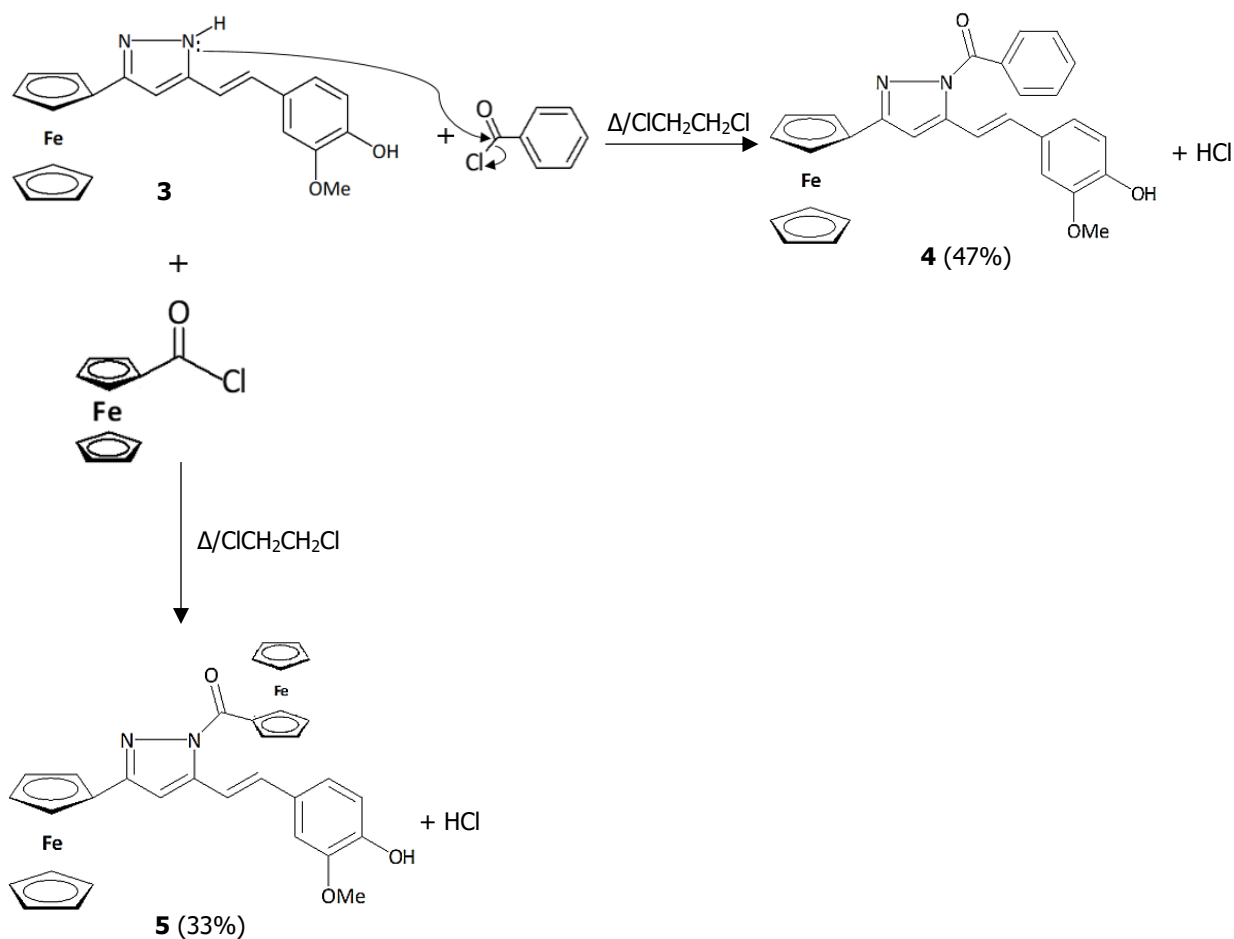


Shema 4. Sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola **3**

U IR-spektru spoja **3** uočen je izostanak apsorpcijske vrpce rastezne vibracije C=O veze, a vidljive su nove apsorpcijske vrpce rasteznih i deformacijskih vibracija N-H veze pri 3447 i 1513 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ spektar pokazuje vrlo slabi signal N-H protona pri 8.58 ppm, kao i izostanak signala karbonilnog ugljika u $^{13}\text{C-NMR}$ spektru što potvrđuje strukturu novonastalog spoja **3**.

4.4. Priprava ferocenskih kurkuminoid-pirazola **4** i **5**

S obzirom da se vodik na pirazolnom prstenu spoja **3** može supstituirati, pripremljeni su novi ferocenski kurkuminoid-pirazoli **4** i **5** reakcijom spoja **3** s benzoil-kloridom (PhCOCl), odn. ferocenoil-kloridom (FcCOCl) u dikloretanu koji služi kao otapalo višeg vrelišta, s obzirom da je reakciju potrebno voditi na temperaturi iznad 100 °C (Shema 5). Nakon izolacije i pročišćavanja sirovih produkata tankoslojnom kromatografijom dobiveni su narančasti kristali spoja **4** (47%), odn. spoja **5** (33%).



Shema 5. Sinteza ferocenskih kurkuminoid-pirazola **4** i **5**

U IR-spektru oba novonastala spoja uočena je pojava intenzivne apsorpcijske vrpce rastezne vibracije C=O veze na 1695 odn. 1675 cm^{-1} . U $^1\text{H-NMR}$ spektru spoja **4** vidljivi su signali pet protona novog fenila i to signal dva protona pri δ 7.50 ppm u obliku tripleta, jednog protona pri δ 7.60 ppm u obliku tripleta i dva protona pri δ 8.07 ppm u obliku dubleta. Signal ugljika karbonilne skupine u $^{13}\text{C-NMR}$ spektru evidentiran je pri 168.28 ppm. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **5** također potvrđuje novonastalu strukturu s obzirom da su vidljivi novi signali devet protona ferocena i to pet protona nesupstituiranog ciklopentadienilnog prstena ferocena pri δ 4.26 ppm, a preostalih 4 protona supstituiranog prstena pri δ 4.83 ppm (H-3, H-4) i 5.44 ppm (H-2, H-5). Također je registriran i signal karbonilnog ugljika u $^{13}\text{C-NMR}$ spektru pri 171.75 ppm.

5.ZAKLJUČAK

1. Kompleksiranjem dvije molekule ferocenilacetona (**1**) s borovim oksidom nastaje borov kompleks koji usmjerava reakciju na stvaranje nukleofila iz krajnje metilne skupine ferocenskog diketona te se adicijom takvog nukleofila na vanilin stvara aldol koji zagrijavanjem uz otcjepljenje vode prelazi u ferocenski β -diketonski analog kurkumina **2**. Spoj **2** dobiven je u 54%-tnom iskorištenju.

2. Ferocenski kurkuminoid-pirazol **3** sintetiziran je reakcijom β -diketonskog prekursora **2** s hidrazin-hidratom ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) u octenoj kiselini te je dobiven u 50%-tnom iskorištenju.

3. Reakcijom ferocenskog kurkuminoid-pirazola **3** s benzoil-kloridom (PhCOCl), odn. ferocenoil-kloridom (FcCOCl) u diklorešanu pri temperaturi iznad $100\text{ }^\circ\text{C}$ dobiveni su ferocenski kurkuminoid-pirazoli **4** i **5** u sljedećem iskorištenju: spoj **4**-47%, spoj **5**-33%.

4. Strukture novopripremljenih spojeva **2**, **3**, **4** i **5** potvrđene su IR- i NMR-spektroskopijom.

5. Sintetizirani spojevi biti će korišteni za ispitivanje njihove antioksidativne, antimikrobne i antitumorne aktivnosti te će biti uspoređeni sa aktivnošću koju pokazuje kurkumin.

6.LITERATURA

- [1] Arora P., Arora V., Lamba H.S., Wadhwa D. (2018) Importance of Heterocyclic Chemistry: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **3**(9): 2947-2955.
- [2] Al-Mulla A. (2017) A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica* **9**(13): 141-147.
- [3] Fadus M.C., Lau C., Bikhchandani J., Lynch H.T. (2017) Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* **7**: 339-346.
- [4] A. Goel, A.B. Kunnumakkara, B.B. Aggarwal. (2007) Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology* **75**(4): 787-809.
- [5] Hamed O.A., Mehdawi N., Taha A.A., Hamed E.M., Al-Nuri M.A., Hussein A.S. (2013) Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Curcumin Derivatives Containing Heterocyclic Moiety. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **12**(1): 47-56.
- [6] Gupta S.C., Patchva S., Aggarwal B.B. (2013) Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *The AAPS Journal* **15**(1): 195-218.
- [7] Lopresti A.L. (2018) The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects?. *Advances in Nutrition* **9**(1): 41-50.
- [8] Fuentealba M., Hamon J.-R., Carrillo D., Manzur C. (2007) Trinuclear π -conjugated chromophores formed by a neutral ferrocenyl group and a cationic mixed ruthenium sandwich linked through an unsymmetrical Schiff-base complex spacer. *New Journal of Chemistry* **31**: 1815-1825.
- [9] Singh A., Lumb I., Mehra V., Kumar V. (2019) Ferrocene-Appended Pharmacophores: An exciting approach for modulating biological potential of organic scaffolds. *Dalton Transactions*: 1-22.
- [10] Snegur L.V., Simenel A.A., Rodionov A.N., Boev V.I. (2014) Ferrocene modification of organic compounds for medicinal applications. *Russian Chemical Bulletin, International Edition* **63**(1): 26-36.

- [11] Astruc D. (2017) Why is Ferrocene so Exceptional? *European Journal of Inorganic Chemistry*: 6-29.
- [12] Patra M., Gasser G. (2017) The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews, Chemistry* **1**: 1-12.
- [13] Kunieda T., Mutsanga H. (2002) The chemistry of heterocyclic compounds. Palmer B: 175.
- [14] Foye W.O., Thomas L. (2007) Principles of medicinal chemistry **6**: 36.
- [15] Bruton L., Lazo J., Parker K. (2006) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, **11** izd.: 972.
- [16] Karrouchi K., Radi S., Ramli Y., Taoufik J., Mabkhot Y.N., Al-aizari F.A., Ansar M. (2018) Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A review. *Molecules*. **23**(1): 134.
- [17] Nimbalkar S., Hote S.V. (2015) Pyrazole Derivatives and their Synthesis –A review. *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication* **3**(2): 61-65.
- [18] Ansari A., Ali A., Asif M. (2017) Biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry* **41**: 16-41.
- [19] Dar A.M., Shamsuzzaman (2015) A Concise Review on the Synthesis of Pyrazole Heterocycles. *Journal of Nuclear Medicine and Radiation Therapy* **6**(5): 250.
- [20] Knorr L. (1883) Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. *European Journal of Inorganic Chemistry* **16**: 2597–2599.
- [21] Sharma S. (2017) Synthesis and Anti Diabetic Activity of Curcumin. *International Journal of Advance Research, Ideas and Innovations in Technology* **3**(6): 1512-1520.
- [22] Anand p., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B. (2007) Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics* **4**(6): 807-818.
- [23] Metzler M., Pfeiffer E., Schulz S.I., Dempe J.S. (2013) Curcumin uptake and metabolism. *Biofactors* **39**: 14-20.

- [24] Straganz G.D., Nidetzky B. (2005) Reaction Coordinate Analysis for beta-Diketone Cleavage by the Non-Heme Fe²⁺ - Dependent dioxygenase. *Journal of the American Chemical Society* **127**: 12306-12314.
- [25] Aggarwal B.B., Sung B. (2009) Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in Pharmacological Sciences* **30**(2):85–94.
- [26] Bukhari S.N.A., Bin Jantan I., Jasamai M., Ahmad W., Bin Amjad M.W. (2013) Synthesis and Biological Evaluation of Curcumin Analogues. *Journal of Medical Sciences* **13**(7): 501-513.
- [27] Claramunt R.M., Nieto C.I., Sanz D., Elguero J. (2016) Curcumin derived pyrazoles and related compounds. *AFINIDAD LXXIV* **576**: 259-268.
- [28] Woodward R.B., Rosenblum M., Whiting M.C. (1952) A new Aromatic System. *Journal of the American Chemical Society* **74**: 3458–3459.
- [29] Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. (2011) Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **54**(1): 3-25.
- [30] Henize K., Lang H. (2013) Ferrocene-Beauty and Function. *Organometallics* **32**: 5623-5625.
- [31] Metzler-Nolte N. and Salmain M. (2008) 13. The bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. U: Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules, Štepička P., ur., John Wiley & Sons Ltd., New York. str. 499-639.
- [32] Snegur L.V., Babin V.N., Simenel A.A., Nekrasov Yu.S., Ostrovskaya L.A., Sergeeva N.S. (2010) Antitumor activities of ferrocene compounds. *Russian Chemical Bulletin* **59**: 2167.
- [33] Nesmeyanov A.N., Bogomolova L.G., Viltcheskava V. (1971.) Ferrocene. US Patent 119 356
- [34] Yeary R.A. (1969) Chronic toxicity of dicyclopentadienyliron (ferrocene) in dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology* **15**: 666-676.
- [35] Haldosen L.A., Zhao C., Wright K.D. (2014) Estrogen receptor beta in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology* **382**: 665-672.
- [36] Biot C., Glorian G., Maciejewski L.A., Brocard J. (1997) Synthesis and antimalarial activity *in vitro* of a new ferrocene-chloroquine analogue. *Journal of Medicinal Chemistry* **40**: 3715-3718.

[37] Edwards E.I., Epton R., Marr G. (1976) 1,1'-Ferrocenyldiacetic acid anhydride and its use in the preparation of heteroannularly substituted ferrocenyl-penicillins and –cephalosporins. *Journal of Organometallic Chemistry* **122**: C49-C53.

[38] Edwards E.I., Epton R., Marr G. (1975) Organometallic derivatives of penicillins and cephalosporins a new class of semi-synthetic antibiotics. *Journal of Organometallic Chemistry* **85**: C23-C25.

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.

Tea Luli _____

Ime i prezime studenta