

Mikrovalna sinteza ferocenskih kurkuminoid-pirazola

Dolenec, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:210642>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

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 Nutricionizam

Filip Dolenc

7562/N

**MIKROVALNA SINTEZA FEROCENSKIH
KURKUMINOID-PIRAZOLA**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Organska kemija

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

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za organsku kemiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Mikrovalna sinteza ferocenskih kurkuminoid-pirazola

Filip Dolenec, 0006032429

Sažetak:

Kemijskom pretvorbom kurkumina u pirazolne derivate nastoje se izbjeći negativne karakteristike kurkumina poput kemijske nestabilnosti i slabe biodostupnosti, te povećati njegovo biološko djelovanje (antikancerogeno, antimikrobno, antioksidativno djelovanje). Mikrovalnom sintezom postiže se kraće reakcijsko vrijeme, bolje iskorištenje, veća čistoća produkata te jednoliko i selektivno zagrijavanje. Cilj ovoga rada bio je sintetizirati tri ferocenska kurkuminoid-pirazola primjenom mikrovalnog zračenja, te usporediti rezultate mikrovalne sinteze s već ranije provedenim klasičnim kemijskim sintezama navedenih spojeva. Reakcije sinteze ferocenskih kurkuminoid-pirazola **2**, **3** i **4** provedene su u mikrovalnom reaktoru, a iskorištenje reakcija je iznosilo, redom, 60%, 69% i 52%. Mikrovalnom sintezom spojeva **2**, **3** i **4** postignuto je kraće vrijeme trajanja reakcije te bolje iskorištenje reakcije nego klasičnom kemijskom sintezom.

Ključne riječi: ferocenski pirazoli, kurkumin, kurkuminoid-pirazoli, mikrovalna sinteza

Rad sadrži: 24 stranice, 17 slika, 1 tablicu, 3 reakcijske sheme, 42 literaturna navoda

Jezik izvornika: hrvatski

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

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

Pomoć pri izradi: Izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

Datum obrane: 8. rujna 2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

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

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Organic Chemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Microwave assisted synthesis of ferrocene-containing curcuminoid pyrazoles
Filip Dolenec, 0006032429

Abstract:

Chemical conversion of curcumin into pyrazole derivatives is aimed at avoiding negative characteristics of curcumin (such as chemical instability and low bioavailability), as well as at increasing its biological activity (anticancer, antimicrobial and antioxidant activity). Microwave-assisted synthesis achieves shorter reaction times, better yield, higher product purity, and uniform and selective heating. The aim of this thesis was to synthesize three ferrocene curcuminoid-pyrazoles by using microwave radiation and to compare the results of microwave synthesis with the previously conducted conventional chemical synthesis of the mentioned compounds. The synthesis of the ferrocene curcuminoid pyrazoles **2**, **3** and **4** was carried out in a microwave reactor, and the yield of the reaction was 60%, 69% and 52%, respectively. In comparison with conventional chemical synthesis, microwave assisted synthesis of compounds **2**, **3** and **4** achieved a shorter reaction time and better reaction yield.

Keywords: ferrocene pyrazoles, curcumin, curcuminoid pyrazoles, microwave synthesis

Thesis contains: 24 pages, 17 figures, 1 table, 3 reaction schemes, 42 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 Mojca Čakić Semenčić, Associate Professor

Defence date: September 8th 2021



Ovaj rad je izrađen u sklopu HRZZ projekta **IP-2020-02-9162** „*Ferocenski analozi biomolekula: strukturna karakterizacija i biološka evaluacija*”

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. Ferocen | 2 |
| 2.2. Ferocenski pirazoli s biološkom aktivnošću | 3 |
| 2.3. Kurkumin i sintetski derivati kurkumina | 8 |
| 2.4. Mikrovalna sinteza | 9 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO | 12 |
| 3.1. Materijali | 12 |
| 3.2. Metode rada | 14 |
| 3.2.1. Sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola 2 | 14 |
| 3.2.2. Sinteza supstituiranog ferocenskog kurkuminoid-pirazola 3 | 14 |
| 3.2.3. Sinteza supstituiranog ferocenskog kurkuminoid-pirazola 4 | 15 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 16 |
| 4.1. Mikrovalna sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola 2 | 16 |
| 4.2. Mikrovalna sinteza supstituiranih pirazola 3 i 4 | 18 |
| 4.3. Usporedba klasične kemijske sinteze i mikrovalne sinteze spojeva 2, 3 i 4 | 19 |
| 5. ZAKLJUČAK | 20 |
| 6. LITERATURA | 21 |

1. UVOD

Promjenama na kemijskoj strukturi biološki aktivnih spojeva nastoji se, među ostalim, povećati njihovu kemijsku stabilnost, poboljšati biološku aktivnost te smanjiti toksičnost. S tim ciljem, tema brojnih istraživačkih radova je sinteza različitih ferocenskih pirazola, ispitivanje njihovih kemijskih i fizikalnih karakteristika te biološkog djelovanja (Ren i sur., 2018; Kumar i sur., 2019). Ferocen, organometalni spoj s atomom željeza u središtu, našao je široku primjenu u reakcijama sinteze različitih derivata zbog toga što je topljiv u organskim otapalima, neosjetljiv na vodu i zrak, netoksičan, posjeduje povratna redoks svojstva te pokazuje antikancerogeno, antimalarijsko i antifungalno djelovanje (Singh i sur., 2019). Pirazoli su skupina peteročlanih heterocikličkih spojeva koji, uz atome ugljika, u prstenu sadrže dva atoma dušika. Njihova kemijska sinteza je jednostavna, a brojni sintetizirani produkti pokazuju antikancerogeno, antihepatotoksično, antimikrobno te druga djelovanja (Ansari i sur., 2016), zbog čega imaju široku primjenu u farmaceutskoj industriji, proizvodnji pesticida i gnojiva (Kumar i sur. 2013). Jedan do ciljanih spojeva je kurkumin, flavonoidna komponenta korijena biljke kurkume (lat. *Curcuma longa*), čija slaba biodosupnost negativno utječe na ostvarivanje njegovog antioksidativnog, protuupalnog, antikancerogenog i drugih djelovanja (Nagpal i Sood, 2013).

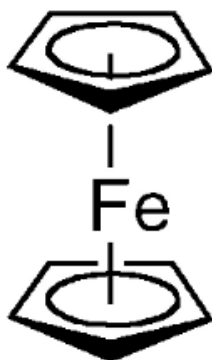
Zbog brojnih pozitivnih strana (kraće reakcijsko vrijeme, bolje iskorištenje, veća čistoća produkata, jednoliko i selektivno zagrijavanje), mikrovalna sinteza sve češće dobiva prednost pred klasičnom kemijskom sintezom na različitim područjima primjene, poput farmaceutske industrije, proizvodnje goriva i plastike, nanotehnologije i drugih (Glasnov i Kappe, 2007; Nain i sur., 2019). Zagrijavanje reakcijske smjese mikrovalovima temelji se na svojstvu materije da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinsku.

Cilj ovoga rada bio je metodom mikrovalne sinteze sintetizirati tri različita ferocenska kurkuminoid-pirazola te usporediti dobivene rezultate s literaturnim podacima dobivenim prilikom sinteze istih spojeva klasičnom kemijskom sintezom (Lukačević, 2019). Promatrani parametri bili su vrijeme trajanja reakcije te dobiveno iskorištenje reakcije.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Ferocen

Ferocen ($\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2$) spada u skupinu organometalnih spojeva. To su metalni kompleksi koji sadrže barem jednu kovalentnu vezu između metalnog atoma i atoma ugljika (Gasser i sur., 2011). U slučaju ferocena, metalnu jezgru čini atom željeza na kojeg je vezano svih 10 atoma ugljika sadržanih u dvije ciklopentadienilne jedinice, pri čemu nastaje tzv. „sendvič“ struktura (Slika 1). Takva struktura utječe na svojstva ferocena poput topljivosti u organskim otapalima, stabilnosti do 400 °C, reaktivnosti kao superaromatski elektrofil te blage i reverzibilne oksidacije oko +0,4 V prema zasićenoj kalomel elektrodi (SCE) (Čakić Semenčić i Barišić, 2018).

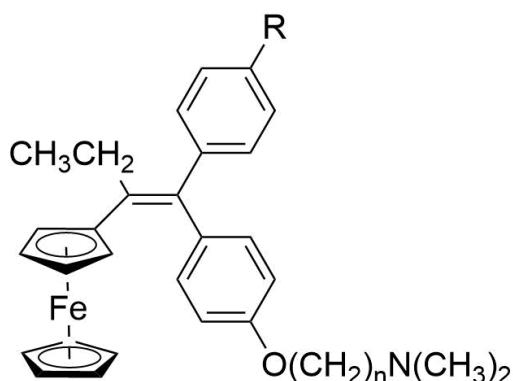


Slika 1. Kemijska struktura ferocena

Zbog visoke stabilnosti pri sobnoj temperaturi, neosjetljivosti prema vodi i zraku te povratnih redoks svojstava, ferocen je odličan početni spoj u sintezi raznih ferocenil derivata, stoga se koristi u brojnim područjima poput elektrokemije, biokemije, proizvodnji i kreiranju lijekova, kao interni standard u elektrokemiji i organskoj sintezi (Singh i sur., 2019). Na njegovu široku primjenu pozitivno utječe činjenica da ne pridonosi onečišćenju okoliša ni riziku za ljudsko zdravlje, pa je siguran za upotrebu kao aditiv (Metzler-Nolte i Salmann, 2008).

Potencijalno antikancerogeno (Gong i sur., 2018), antimalarijsko (Montes-González i sur., 2018) i antifungalno djelovanje (Yu i sur., 2007) ferocena i njegovih derivata uzrok su brojnih znanstvenih istraživanja s ciljem pronalaska novih lijekova s većom djelotvornošću. Dva temeljna otkrića su otkriće ferocifena (Slika 2) i ferokina (Slika 3). Ferocifen je analog tamoksifena, lijeka koji djeluje antikancerogeno na stanica raka dojke. Tamoksifen je djelotvoran samo na stanice raka dojke posredovane $\text{ER}\alpha$ estrogenom te nije djelotvoran na

stanice posredovane ER β estrogenom, dok ferocifen djeluje na obje vrste stanica (Top i sur., 2003). Ferokin se pokazao djelotvornim na soj *Plasmodium falciparum* (uzročnik malarije) rezistentan na klorokin, lijek koji se koristio za prevenciju i liječenje malarije (Dive i Biot, 2008). Ferocen također djeluje i antioksidativno, protuupalno i antimikrobno.



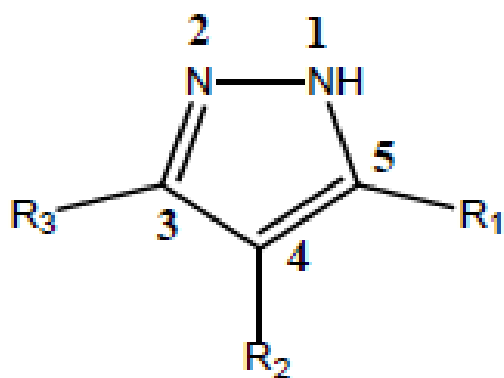
Slika 2. Kemijska struktura ferocifena (Top i sur., 2003)



Slika 3. Kemijska struktura ferokina (Dive i Biot, 2008)

2.2. Ferocenski pirazoli s biološkom aktivnošću

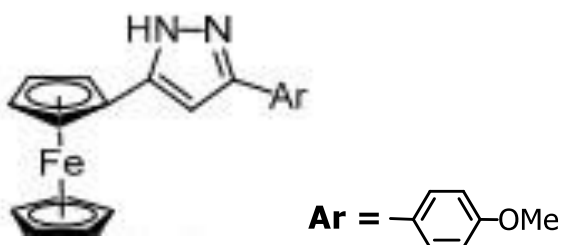
Pirazoli su skupina peteročlanih heterocikličkih spojeva čiji prsten čine tri atoma ugljika i dva atoma dušika (Slika 4). Zbog prisutnosti delokaliziranih π -elektrona pokazuju aromatska svojstva (Kumar i Jayaroopa, 2013). Iako je njihova sinteza vrlo jednostavna, što omogućuje njihovu široku uporabu (farmaceutska industrija, proizvodnja pesticida i gnojiva u poljoprivredi), u prirodi su zastupljeni u malom broju zbog otežanog formiranja N-N veza od strane živih organizama (Kumar i sur. 2013).



Slika 4. Kemijska struktura pirazola (Munyaneza i sur., 2018)

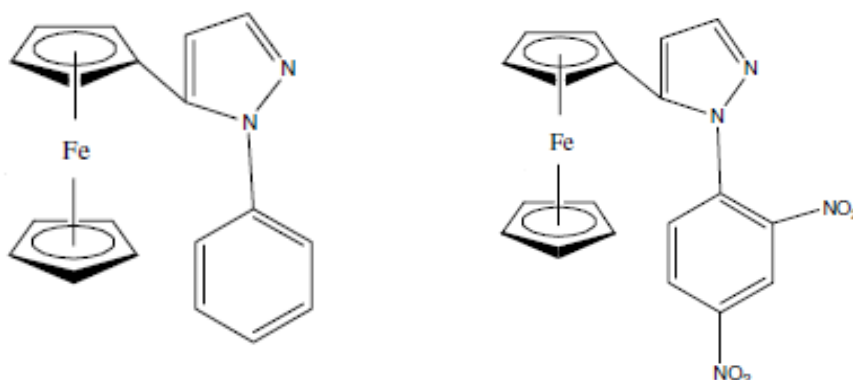
Pirazoli i njihovi derivati pokazuju širok spektar djelovanja, a posebno se ističe njihovo antikancerogeno, antiproliferativno, antihepatotoksično, protuupalno, analgetičko, antioksidativno, antimikrobno, herbicidno i insekticidno djelovanje (Ansari i sur., 2016).

Zbog njihovih iznimnih svojstava i potencijalnih pozitivnih učinaka, tema brojnih znanstvenih istraživanja su pirazolni derivati s ferocenom. Ge i sur. (2018) sintetizirali su 9 različitih 3-supstituiranih 5-ferocenil-1H-pirazola koji su sadržavali fenilnu, 4-metoksifenilnu, 4-fluorofenilnu, 4-klorofenilnu, 3- i 4-nitrofenilnu, 3-bromofenilnu, 2,4-diklorofenilnu i tiofen-2-ilnu skupinu, te ispitivali njihovo antifungalno djelovanje na tri uzorka: *Gibberella nicotiancola*, *Fusarium oxysporum* f. sp. *Niveum* i *Gibberella saubinetti*; u usporedbi s fungicidom piraklostrobinom. Svih 9 sintetiziranih spojeva pokazalo je značajnu antifungalnu aktivnost, a najjači efekt imao je 5-ferocenil-3-(4-metoksifenil)-1H-pirazol (Slika 5). Autori ističu kako inkorporiranje ferocetilne skupine u pirazolni kostur značajnije doprinosi povećanju antifungalnog djelovanja, nego što to čine varijacije aromatskih supstituenata.



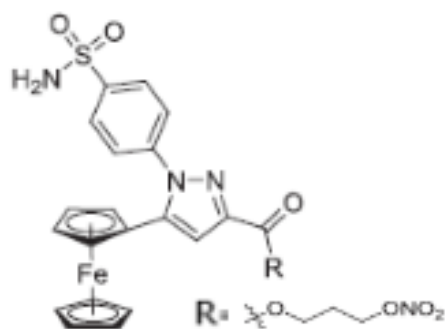
Slika 5. Kemijska struktura 5-ferocenil-3-(4-metoksifenil)-1H-pirazola (Ge i sur., 2018)

Kumar i sur. (2019) sintetizirali su dva ferocenska supstituirana pirazola (Slika 6) te promatrali njihovo antimikrobno djelovanje na patogene bakterije (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) i gljive (*Aspergillus niger*, *Trichophyton rubrum*), te njihovu sposobnost fotoinduciranog cijepanja DNA. Kao standardi su služili antibaktericid neomicin i antifungicid fluconazol. Rezultati provedenog istraživanja sugeriraju da oba sintetizirana spoja imaju jako antimikrobno djelovanje te dobar potencijal za cijepanje DNA.



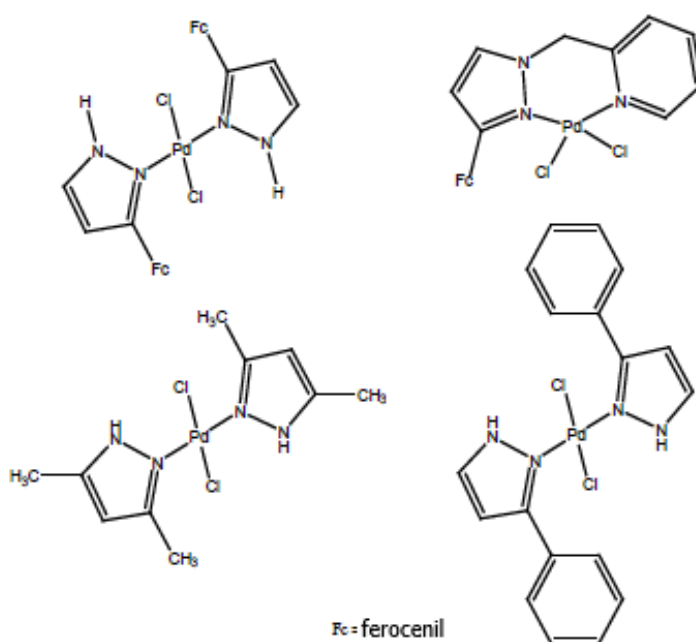
Slika 6. Kemijske strukture dvaju ferocenskih supstituiranih pirazola (Kumar i sur., 2019)

Ciklooksigenaze su enzimi odgovorni za sintezu prostaglandina. Tu funkciju prvenstveno provodi ciklooksigenaza-1, čija je prisutnost normalna u većini tkiva, dok je prisutnost ciklooksigenaze-2 rijetka te se njena povećana aktivnost povezuje s nastankom karcinogena, tumorskom proliferacijom, angiogenezom i sprječavanjem apoptoze (Ghosh i sur., 2010). Inhibicija ciklooksigenaze-2 dokazano je uspješna metoda sprječavanja nastanka tumora, pa inhibitori ciklooksigenaze-2 imaju značajnu ulogu u kemoterapiji (de Pedro i sur., 2015). Ren i sur. (2018) sintetizirali su niz ferocen-pirazolo sulfonamida koji sadrže donor dušikovog oksida, s ciljem ispitivanja njihovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu-2 te antiproliferativnog učinka na tumorske stanice. Najbolje rezultate na ispitivanim parametrima dao je ferocen-pirazolo sulfonamid čija je kemijska struktura prikazana na slici 7, a autori ističu kako je navedeni spoj na *in vivo* modelu pokazao bolje antitumorsko djelovanje od promatranog standarda (celekoksib). Uloga donora dušikovog oksida (NO) u sintetiziranim spojevima je smanjenje mogućih nuspojava prilikom terapije ovakvim lijekovima te poboljšanje antikancerogenog učinka jer dušikov oksid i sam pokazuje takvo djelovanje (Hirst i Robson, 2007). Sulfonamidna skupina također posjeduje antikancerogena svojstva (Ghorab i sur., 2009).



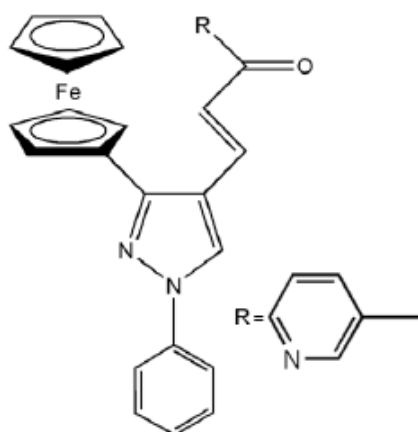
Slika 7. Kemijska struktura ferocen-pirazolo sulfonamida s najboljim inhibitornim učinkom (Ren i sur., 2018)

Munyaneza i sur. (2018) sintetizirali su četiri pirazolna kompleksa s paladijem (II) (Slika 9) te ispitivali njihovo antibakterijsko (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) i antifungicidno (*Candida albicans*) djelovanje. Rezultati su pokazali da je stvaranje kompleksa pirazonlnih derivata s paladijem povećalo njihovu aktivnost. Smatra se da je uzrok tome povećanje lipofilnosti polaznog spoja, što olakšava prolaz antimikrobne molekule kroz staničnu membranu (Montazerozohori i sur., 2014).



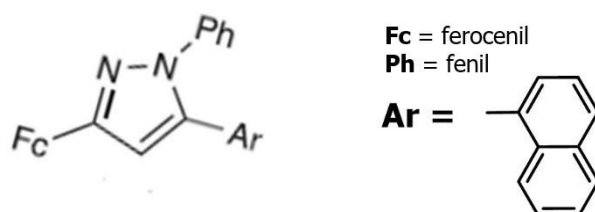
Slika 9. Kemijske strukture sintetiziranih pirazolnih kompleksa s paladijem (II) (Munyaneza i sur., 2018.)

Citotoksično djelovanje čalkona i derivata čalkona na stanice tumora posredovano je time što remete stanični ciklus, inhibiraju angiogenezu, stupaju u interakcije s p53 genom, uzrokuju mitohondrijsku disfunkciju te induciraju apoptozu (Go i sur., 2005). S ciljem poboljšanja njihovih antitumorskih svojstava, Ratković i sur. (2009) sintetizirali su niz od 12 α,β -nezasićenih konjugiranih ketona s feroceniil pirazolom. Sintetizirani spojevi pokazali su antiproliferativno djelovanje na četiri tipa malignih stanica, a najbolji od njih bio je spoj s 3-piridilnom skupinom (Slika 10), koji je pokazao vrlo dobro djelovanje na staničnu liniju mijeloične leukemije K562, u usporedbi s korištenim standardom (cisplatin).



Slika 10. Kemijska struktura feroceniil-pirazola s α,β -nezasićenim konjugiranim ketonom koji sadrži 3-piridilnu skupinu (Ratković i sur., 2009)

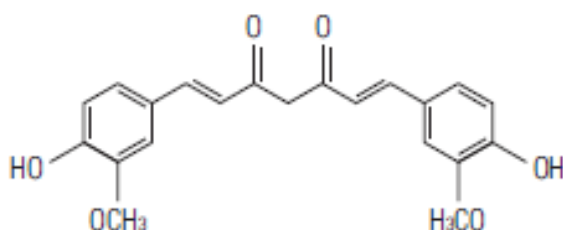
Ghosh i sur. (2021) ispitivali su antikancerogeno djelovanje 6 sintetiziranih feroceniil pirazolina i pirazola na staničnu liniju hormonski neovisnog, trostruko negativnog raka dojke MDA-MB-231. Sintetizirani spojevi sadržavali su 2-furfurilnu, 2-naftilnu i 1-naftilnu skupinu. Prema rezultatima istraživanja, pirazolni derivati imali su bolje antikancerogeno djelovanje od njihovih pirazolin analoga, osim u slučaju spojeva s 2-naftilnom skupinom, a najdjelotvorniji je bio feroceniil pirazol s 1-naftilnom skupinom (Slika 11).



Slika 11. Kemijska struktura 3-feroceniil-5-(1-naftil)-1-fenol-pirazola (Ghosh i sur., 2021)

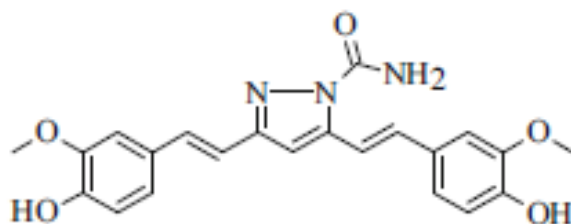
2.3. Kurkumin i sintetski derivati kurkumina

Kurkumin (diferuloilmetan) (Slika 12), flavonoid iz skupine kurkuminoida, glavna je aktivna komponenta korijena biljke kurkume (lat. *Curcuma longa*). Na njegov širok spektar biološkog djelovanja (poput antioksidativnog, protuupalnog, hepatoprotektivnog, antimikrobnog i antikancerogenog djelovanja) negativno utječe njegova loša biodostupnost, slaba apsorpcija i biodistribucija, te brz metabolizam i eliminacija (Nagpal i Sood, 2013). S ciljem poboljšanja biološke aktivnosti kurkumina, navedene nedostatke nastoji se ukloniti korištenjem različitih metoda, primjenom nanočestica, liposoma, micela i fosfolipidnih kompleksa (Prasad i sur., 2014).



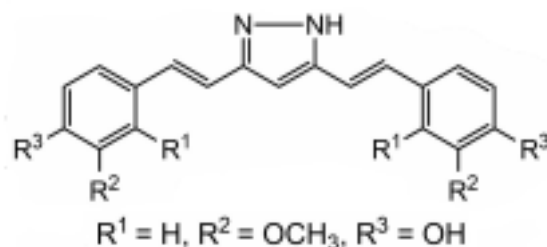
Slika 12. Kemijska struktura kurkumina (Prasad i sur., 2014)

Promjenama na kemijskoj strukturi kurkumina nastoji se poboljšati kemijsku stabilnost molekule, što bi pozitivno utjecalo na njegovu biološku aktivnost. Ahsan i sur. (2015) ispitivali su antiproliferativno djelovanje četiriju sintetiziranih pirazolnih analoga kurkumina na 60 staničnih linija raka. Svi testirani spojevi pokazali su antiproliferativno djelovanje, a najbolji od njih, 3,5-bis(4-hidroksi-3-metilstiril)-1H-pirazol-karboksamid (Slika 13), bio je učinkovitiji od standardnog kemoterapijskog lijeka (paklitaksel) na 42 testirane stanične linije.



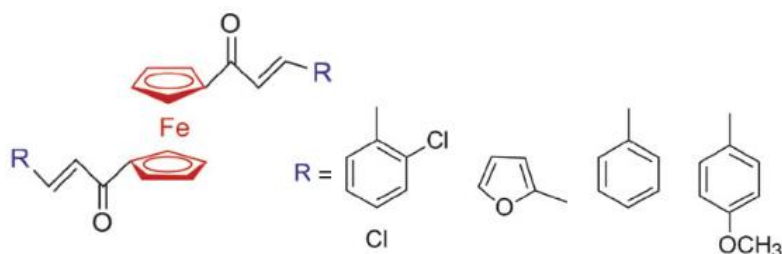
Slika 13. Kemijska struktura 3,5-bis(4-hidroksi-3-metilstiril)-1H-pirazol-karboksamida (Ahsan i sur., 2015)

Pham i sur. (2020) uspoređivali su antikancerogeno djelovanje kurkumina i drugih kurkuminoida s njihovim pirazolnim derivatima. U većini slučajeva, sintetizirani pirazolni derivati pokazali su bolje antikancerogeno djelovanje na staničnu liniju humanog raka jetre HepG2, a najbolje djelovanje pokazao je spoj prikazan na slici 14.



Slika 14. Kemijska struktura pirazolnog derivata kurkumina s najboljim antikancerogenim djelovanjem (Pham i sur., 2020)

Meng i sur. (2018) sintetizirali su četiri ferocenska analoga kurkumina (Slika 15). te testirali njihovo antioksidativno djelovanje. Autori su, prema dobivenim rezultatima, zaključili kako je uvođenje ferocena u strukturu polaznih analoga kurkumina značajno poboljšalo njihovu antioksidativnu aktivnost.



Slika 15. Kemijska struktura sintetiziranih ferocenskih analoga kurkumina (Meng i sur., 2018)

2.4. Mikrovalna sinteza

Za poticanje kemijskih reakcija vrlo često se koristi zagrijavanje, a tradicionalne metode (npr. vodena, uljna kupelj) su spore i nedovoljno efikasne. Zbog toga se sve više pozornosti daje korištenju mikrovalova. Mikrovalno zagrijavanje temelji se na svojstvu materije da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinsku. Nain i sur. (2019) navode glavne prednosti mikrovalne sinteze u odnosu na klasične metode sinteze. Prva od njih je da ona uvelike skraćuje reakcijsko vrijeme, jer se korištenjem mikrovalova postižu više temperature nego korištenjem konvencionalnih metoda zagrijavanja. Zatim, postiže se bolje

iskorištenje reakcije i veća čistoća produkta, odnosno smanjen je udio nastalih međuprodukata, što također utječe i na brži i lakši proces pročišćavanja produkta. Ovom metodom troši se manje energije jer ne dolazi do zagrijavanja aparature, već samo reakcijske smjese, a rezultati istraživanja pokazuju da, u laboratorijskim uvjetima, utrošak može biti smanjen i do 85 puta. Autori također navode kako je zagrijavanje reakcijske smjese korištenjem mikrovalova jednoliko i selektivno. Korištenjem klasičnih metoda zagrijavanja, poput uljne kupelji, prvo dolazi do zagrijavanja kupelji, a tek onda otapala, stoga je uvijek prisutna razlika u temperaturi između stijenki i unutrašnjosti reakcijske smjese. Mikrovalovi pobuđuju samo čestice reakcijske smjese pa dolazi do ujednačenog zagrijavanja. Selektivnost se temelji na činjenici da različiti materijali različito reaguju na mikrovalno zračenje, pri čemu ga neki apsorbiraju, a drugi ne. Jednoliko zagrijavanje i mogućnost bolje kontrole parametara reakcije pridonose većoj reproducibilnosti reakcije u odnosu na klasične metode sinteze. Za kraj, autori ističu kako je mikrovalna sinteza ekološki prihvatljivija jer je smanjena upotreba otapala prilikom izvođenja reakcije i pročišćavanja reakcijskih produkata.

Djelovanje izmjeničnog električnog polja visokofrekventnog mikrovalnog zračenja potiče rotaciju polarnih molekula materije koja nije dovoljno brza da slijedi brze izmjene polja. Zbog toga dolazi do rasapa elektromagnetske energije u toplinsku energiju. Rotacija dipola i ionska vodljivost su 2 osnovna mehanizma koji karakteriziraju rasap i uzrokuju zagrijavanje (Kappe i Dallinger, 2006). Jakost interakcija određena je dielektičnom konstantom (ϵ'), dielektičnim gubitkom (ϵ'') i tangensom gubitka ($\tan \delta$). Tangens gubitka određuje sposobnost krutina i tekućina da pretvore elektromagnetsku energiju u toplinsku te predstavlja važan čimbenik za odabir otapala prilikom izvođenja kemijskih reakcija mikrovalnim putem (Zrinski i Eckert-Maksić, 2005). Apsorpcijska moć otapala izražava se s $\tan \delta$ te se ona svrstavaju u tri skupine: visoko, srednje i nisko apsorbirajuća otapala. Iako je termički/kinetički efekt glavni uzročnik ubrzanja kemijskih reakcija djelovanjem mikrovalova, neka istraživanja su pokazala kako na ubrzanje reakcije utječu i tzv. netermički mikrovalni učinci (de la Hoz i sur., 2005).

U početku razvoja mikrovalne sinteze za provođenje reakcija koristile su se kućne mikrovalne pećnice, no zbog brojnih nedostataka, poput niske reproducibilnosti rezultata, neravnomjernog zagrijavanja smjese, nemogućnosti mjerenja temperature i mješanja uzorka, bilo je potrebno razviti nove uređaje koji će davati visokokvalitetne rezultate. Mikrovalni reaktori dijele se u dvije skupine: jednofunkcijski (Slika 16) i višefunkcijski (Slika 17). Kod jednofunkcijskog uređaja zračenje je pomoću valovoda usmjereno izravno na reakcijsku posudu, dok su višefunkcijski uređaji sličniji kućanskim mikrovalnim pećnicama te se mikrovalno zračenje raspodjeljuje tako što se reflektira od stijenki kućišta (Dąbrowska i sur.,

2018). Kappe i Dallinger (2006) ističu dva nedostatka povezana s korištenjem mikrovalnih reaktora. Prvi je visoka cijena takvih uređaja za koju smatraju da će se napretkom tehnologije ipak smanjiti, a drugi potreba modernizacije postojećih uređaja i procesa kako bi se omogućilo dobivanje većih količina produkata (npr. u masovnoj proizvodnji lijekova). U današnje vrijeme razvijeni su novi mikrovalni reaktori koji omogućuju industrijsku proizvodnju pojedinih spojeva (Dąbrowska i sur., 2018).



Slika 16. Jednofunkcijski mikrovalni reaktor (Zrinski i Eckert-Maksić, 2005)



Slika 17. Višefunkcijski mikrovalni reaktor (Zrinski i Eckert-Maksić, 2005)

Primjena mikrovalova zastupljena je u brojnim granama industrije i znanosti poput biokemije (sinteza proteina), farmaceutske industrije (proizvodnja i razvoj novih lijekova), proizvodnje goriva, plastike i kemikalija, analitičke kemije (ekstrakcije, određivanje udjela pepela i vlage), kemijske sinteze, nanotehnologije i drugih (Glasnov i Kappe, 2007). Mikrovalna sinteza primjenjuje se za reakcije organske sinteze kao što su reakcije hidrolize, esterifikacije, kondenzacije, ciklizacije, redukcije, Diels-Alderove reakcije, Suzuki reakcije i druge te reakcije anorganske sinteze za pripremu organometalnih spojeva i keramičkih produkata (Gaba i Dhingra, 2011).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

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

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

Ferocenski diketonski analog kurkumina **1** prethodno je pripremljen u Laboratoriju za organsku kemiju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta i kao takav korišten u radu.

Sve reakcije provedene su u mikrovalnom reaktoru Milestone (Start S) u Laboratoriju za fizikalnu kemiju i koroziju Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta u Zagrebu.

Produkti su pročišćeni tankoslojnom kromatografijom na silikagelu ("Merck", Kisegel 60 GF₂₅₄) uporabom smjese petroleter:acetone kao eluensa.

Tumačenje oznaka i kratica:

Fc = ferocetil

Ph = fenil

$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = hidrazin-hidrat

HOAc = octena kiselina

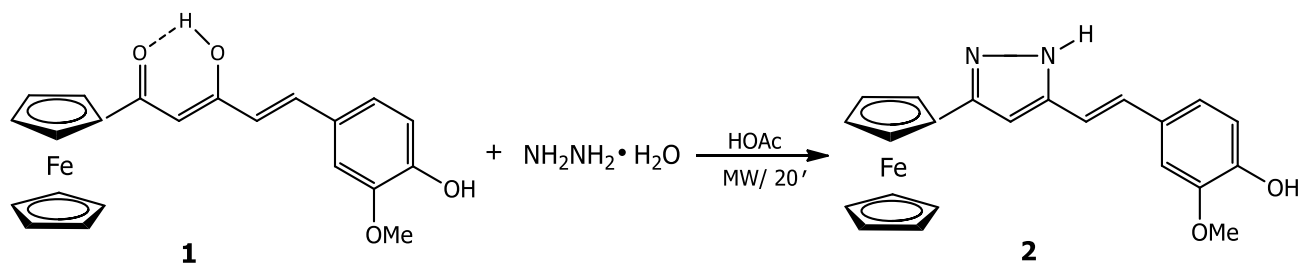
$(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{Cl}_2$ = dikloretan

PhCOCl = benzoil-klorid

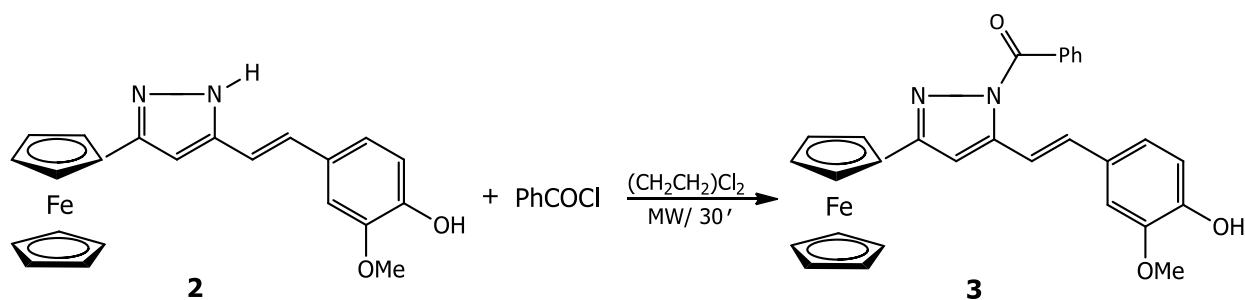
FcCOCl = ferocenoil-klorid

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

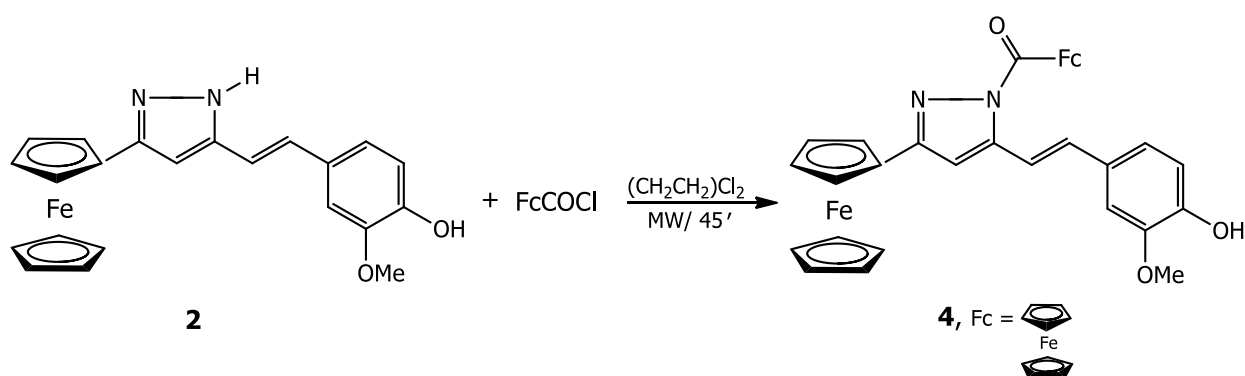
A. Mikrovalna sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola 2



B. Mikrovalna sinteza ferocenskog supstituiranog pirazola 3



C. Mikrovalna sinteza ferocenskog supstituiranog pirazola 4



3.2. Metode rada

3.2.1. Sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2**

U okrugloj tikvici otopljen je spoj **1** (0,371 mmol) u octenoj kiselini (1 mL) te je dodan hidrazin-hidrat (0,853 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 20 minuta uz refluks otapala u mikrovalnom reaktoru na temperaturi od 50 °C (P = 600 W). Reakcija je zaustavljena kada je razvijena kromatografska TLC-pločica pokazala izostanak početnog reaktanta. U reakcijsku smjesu je dodana zasićena otopina NaCl. Pri tome je došlo do taloženja žutih kristala iz otopine. Reakcijska smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje te izmućkana nekoliko puta diklormetanom, tj. dok organski sloj nije ostao bezbojan. Organska faza je potom izmućkana dva puta sa zasićenom otopinom NaCl te prebačena u suhu Erlenmeyer tikvicu, osušena bezvodnim Na₂SO₄ i uparena do suha na rotacijskom vakuum-uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:aceton = 2:1,5, te je dobiveno 99,5 mg (67%) žutih kristala ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2**.

R_f (petroleter:aceton = 1:1) = 0,69; t_r = 101-103 °C; IR spektar (CH₂Cl₂) ν_{max} / cm⁻¹: 3531 sr. (O-H), 3446 sr. (N-H), 3090sl., 3022 sl. (=C-H)_{arom.}, 1514 j. (N-H), 1031 sl. (C-O).

3.2.2 Sinteza supstituiranog ferocenskog kurkuminoid-pirazola **3**

U dikloretansku (1,5 mL) otopinu ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2** (0,427 mmol) dodan je benzoil-klorid (0.512 mmol). Reakcijska smjesa se miješala uz refluks otapala u mikrovalnom reaktoru pri temperaturi od 80 °C (P = 900 W), a reakcija je zaustavljena nakon 30 minuta, kada je razvijena kromatografska TLC-pločica pokazala izostanak početnog reaktanta. Reakcijska smjesa je ohlađena i prebačena u lijevak za odjeljivanje te izmućkana dva puta s diklormetanom, tj. dok diklormetanski sloj nije ostao bezbojan. Organska faza je zatim izmućkana dva puta sa zasićenom otopinom NaCl do pH ~7, prebačena u suhu Erlenmeyer tikvicu, osušena dodatkom bezvodnog Na₂SO₄ i uparena na rotacijskom vakuum-uparivaču do suha. Nakon čišćenja sirovog produkta tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:aceton = 3:1, dobiveno je 237,6 mg (69%) narančastih kristala spoja **3**.

R_f (petroleter:aceton = 3:1) = 0,67; t_r = 77-79 °C; IR spektar (CH₂Cl₂) ν_{max} / cm⁻¹: 3530 sr. (O-H), 3054 sl. (=C-H)_{arom.}, 1694 j. (C=O), 1033 sl. (C-O).

3.2.3. Sinteza supstituiranog ferocenskog kurkuminoid-pirazola **4**

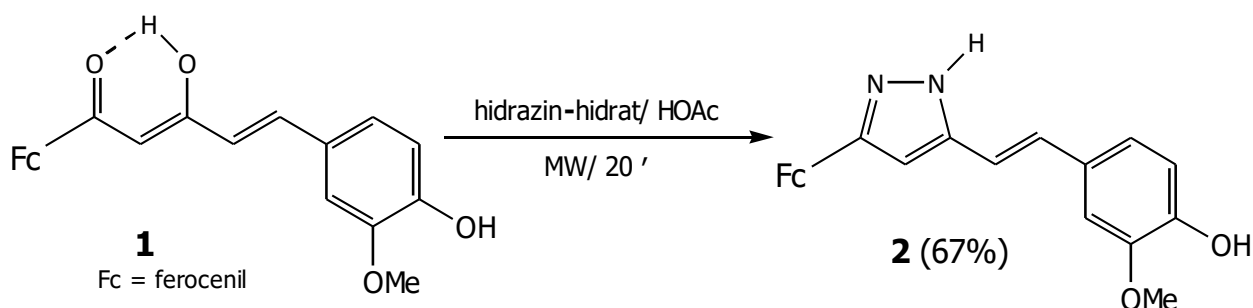
U dikloretansku (2 mL) otopinu ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2** (0,187 mmol) dodan je ferocenoil-klorid (0,298 mmol), te se reakcijska smjesa miješala uz reflux otapala u mikrovalnom reaktoru pri temperaturi od 90 °C (P = 1000 W). Reakcija je zaustavljena nakon 45 minuta, kada je razvijena kromatografska TLC-pločica pokazala izostanak početnog reaktanta. Ohlađena reakcijska smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje te izmučkana dva puta s diklorometanom, odnosno dok organski sloj nije ostao bezbojan. Organska faza je zatim izmučkana dva puta sa zasićenom otopinom NaCl do pH ~7, prebačena u suhu Erlenmeyer tikvicu, osušena dodatkom bezvodnog Na₂SO₄ i uparena na rotacijskom vakuum-uparivaču do suha. Narančasti sirovi produkt pročišćen je tankoslojnom kromatografijom u sustavu petroleter:acetone = 3:1, te je dobiveno 60,1 mg (52%) narančastih kristala spoja **4**.

R_f (petroleter:acetone = 3:1) = 0,53; t_r = 100-101 °C; IR spektar (CH₂Cl₂) ν_{max}/cm^{-1} : 3532 sr. (O-H), 3096 sl., 3055 sl. (=C-H)_{arom.}, 1673 j. (C=O), 1039 sl. (C-O).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Mikrovalna sinteza ferocenskog kurkuminoid-pirazola 2

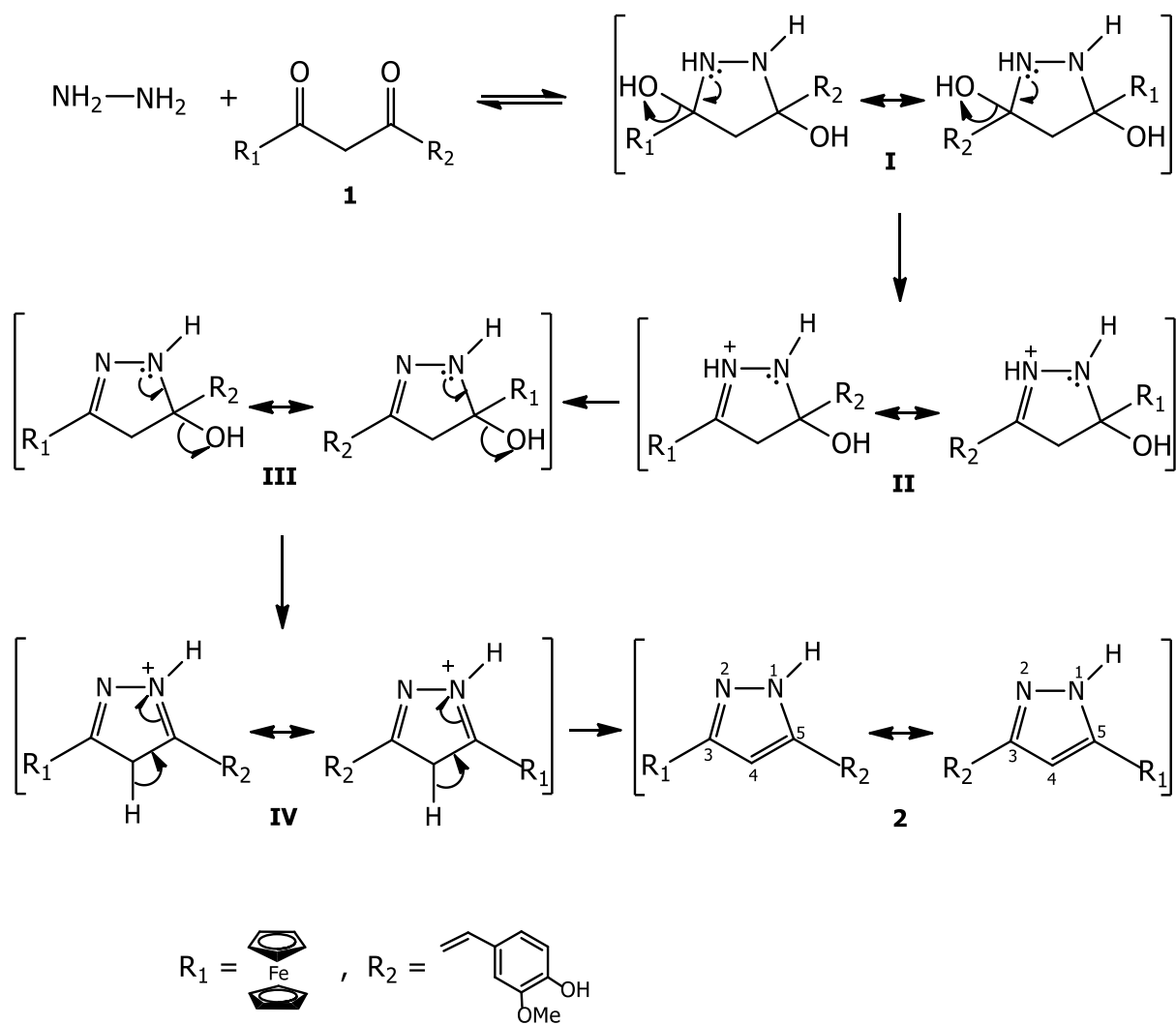
Pirazolni derivat **2** sintetiziran je iz istih reaktanata koji su korišteni u završnom radu T. Lukačević 2019., no u ovom slučaju posredstvom mikrovalova u mikrovalnom reaktoru. Ferocenski 1,3-diketonski derivat kurkumina **1** i hidrazin-hidrat otopljeni su u minimalnoj količini octene kiseline (Shema 1), te izloženi mikrovalovima kroz 20 minuta uz kontinuirano miješanje i zagrijavanje na 50 °C. Nakon izolacije i čišćenja tankoslojnom kromatografijom dobiveno je 67% žutih kristala ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2**.



Shema 1: Sinteza spoja **2** uz pomoć mikrovalova

Izmjerena temperatura tališta dobivenog produkta **2** je 101-103 °C (99-105 °C – Lukačević, 2019), a snimljeni IR-spektar također pokazuje izostanak apsorpcijske vrpce rastezne vibracije C=O veze, kao i pojavu vrpce srednjeg intenziteta rastezne vibracije N-H veze pri 3446 cm⁻¹ i vrpce jakog intenziteta deformacijske vibracije N-H veze pri 1514 cm⁻¹ (3447 sr. i 1513 j. cm⁻¹ – Lukačević, 2019), što je potvrda novonastale strukture spoja **2**.

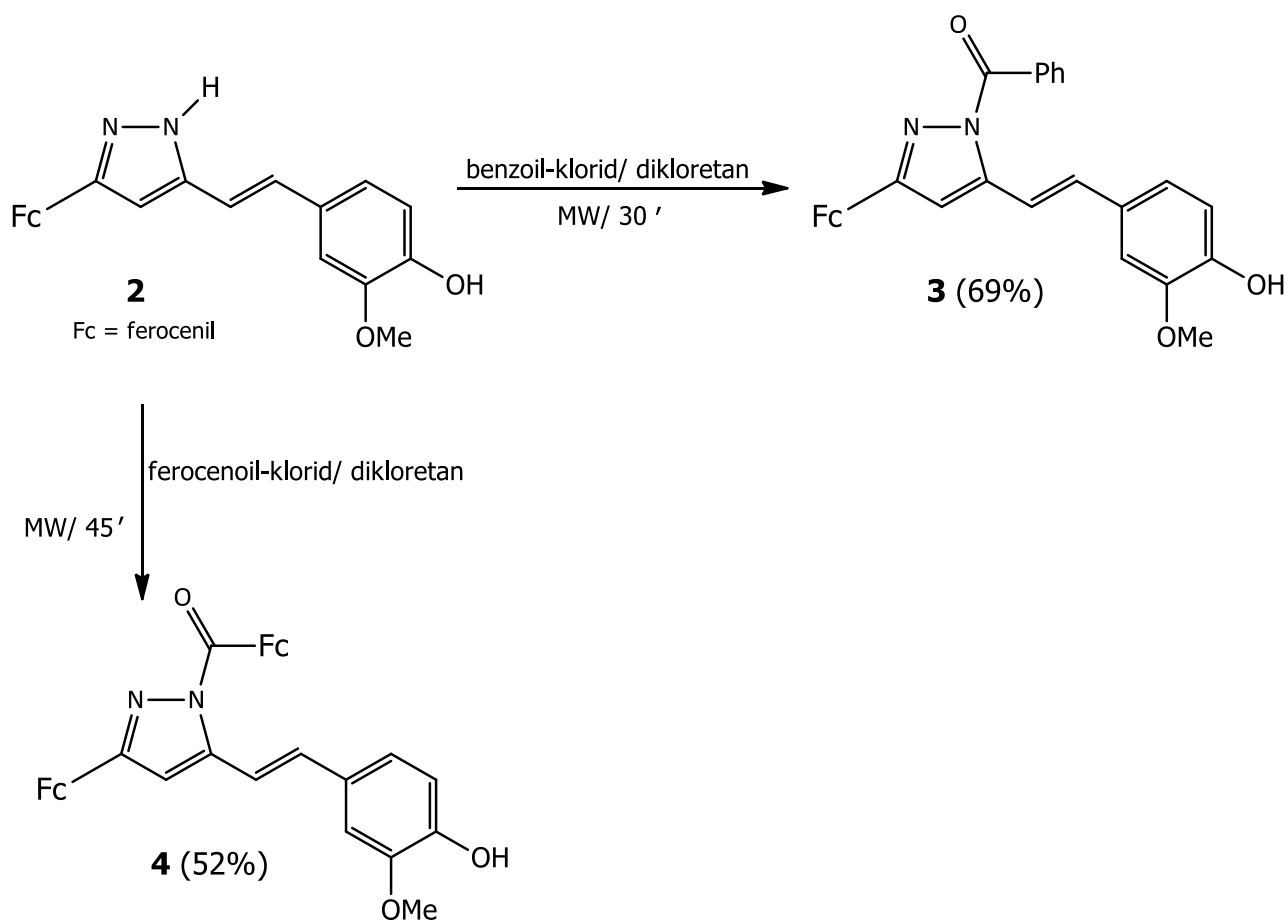
Reakcija hidrazina s 1,3-diketonskim reaktantom u kiselom mediju, nazvana i Knorr pirazolnom sintezom (Wang, 2010), jedan je od uobičajenih postupaka dobivanja pirazolnih spojeva. Reakcijski mehanizam ciklizacije prikazan je na shemi 2 (Singh i sur., 2000). Kako je diketonski derivat **1** asimetričan (R₁ ≠ R₂) te posjeduje dva reaktivna karbonilna centra s kojima dušici hidrazina stvaraju N–C vezu (N1–C5 i N2–C3), moguć je nastanak dvaju ravnotežnih izomernih međuprodukata **I**, te je i konačni pirazolni produkt **2** smjesa dvaju izomera koje nije moguće razdvojiti kromatografskim postupkom.



Shema 2: Prikaz mehanizma reakcije stvaranja pirazolnog prstena (Singh i sur., 2000)

4.2. Mikrovalna sinteza supstituiranih pirazola **3** i **4**

Spoj **2** i benzoil-klorid, odnosno spoj **2** i ferocenoil-klorid otopljeni su u minimalnoj količini diklorešana te zagrijavani mikrovalovima u mikrovalnom reaktoru na temperaturi od 80 °C odnosno 90 °C (Shema 3). Prva reakcija završila je nakon 30, a druga nakon 45 minuta. Izolacijom i čišćenjem sirovih produkata tankoslojnom kromatografijom dobiveno je 69% narančastih kristala produkta **3**, odnosno 52% narančastih kristala produkta **4**.



Shema 3: Sinteza spojeva **3** i **4** uz pomoć mikrovalova

Izmjerena temperatura tališta za produkt **3** bila je 77-79 °C (78-80 °C – Lukačević, 2019), a za produkt **4** 100-101 °C (100-101 °C – Lukačević, 2019). Na snimljenim IR-spektrima obaju sintetiziranih spojeva uočena je pojava nove apsorpcijske vrpce jakog intenziteta rastezne vibracije C=O veze na 1694 cm⁻¹ za spoj **3**, odnosno 1673 cm⁻¹ za spoj **4** (1695 j. i 1675 j. cm⁻¹ – Lukačević, 2019), što upućuje na novonastale strukture supstituiranih pirazolnih derivata **3** i **4**.

4.3. Usporedba klasične kemijske sinteze i mikrovalne sinteze spojeva 2, 3 i 4

Mikrovalnom sintezom uspješno su sintetizirani ferocenski kurkuminoid-pirazoli **2**, **3** i **4**. Dobiveni podaci za vrijeme trajanja i iskorištenje provedenih reakcija prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Usporedba vremena trajanja, kao i iskorištenja reakcija pripreve spojeva **2**, **3** i **4** klasičnom kemijskom sintezom, odnosno sintezom uz pomoć mikrovalova.

| Spoj | Vrijeme trajanja reakcije | | Iskorištenje reakcije (%) | |
|----------|---------------------------|------------|---------------------------|------------|
| | klasična* | mikrovalna | klasična* | mikrovalna |
| 2 | 24 sata | 20 min | 50 | 67 |
| 3 | 4 sata | 30 min | 47 | 69 |
| 4 | 4 sata | 45 min | 33 | 52 |

* literaturni podaci: Lukačević, 2019.

Usporedbom dobivenih rezultata s literaturnim podacima za klasičnu kemijsku sintezu navedenih spojeva (Lukačević, 2019), može se uočiti da je, u sva tri slučaja, mikrovalnom sintezom postignuto značajno kraće vrijeme trajanja reakcije te veće iskorištenje reakcije. Najveća razlika u vremenu trajanja reakcije postignuta je prilikom mikrovalne sinteze spoja **2** (72 puta brže nego klasičnom kemijskom sintezom), dok je za spojeve **3** i **4** razlika bila manja (8, odnosno 5,4 puta brže). Najveća razlika u dobivenom iskorištenju reakcije evidentirana je za spoj **3** (69% mikrovalnom sintezom naspram 47% klasičnom kemijskom sintezom), zatim za spoj **4** (52% u odnosu na 33% dobivenih klasičnom kemijskom sintezom), te za spoj **2** (67% naspram 50% dobivenih klasičnom kemijskom sintezom). Dobiveni rezultati ukazuju na ranije navedene prednosti mikrovalne sinteze nad klasičnim metodama, što potvrđuju i drugi autori u svojim znanstvenim radovima (Zrinski i Eckert-Maksić, 2005; Mistry i sur, 2012; Chavan i sur., 2018).

5. ZAKLJUČAK

1. Korištenjem mikrovalova kao metode zagrijavanja reakcijske smjese uspješno je sintetiziran ferocenski kurkuminoid-pirazol **2**, reakcijom ferocenskog 1,3-diketonskog derivata kurkumina **1** s hidrazin-hidratom u minimalnoj količini octene kiseline, s iskorištenjem reakcije od 67%.

2. Korištenjem mikrovalova kao metode zagrijavanja reakcijske smjese uspješno su sintetizirani ferocenski kurkuminoid-pirazoli **3** i **4**, reakcijom ferocenskog kurkuminoid-pirazola **2** s benzoil-kloridom, odnosno ferocenoil-kloridom u minimalnoj količini dikloretana. Iskorištenje reakcije iznosi 69% za spoj **3** te 52% za spoj **4**.

3. Mikrovalnom sintezom postignuto je kraće vrijeme reakcije sinteze ferocenskih kurkuminoid-pirazola **2**, **3** i **4** u odnosu na klasičnu kemijsku sintezu navedenih spojeva. Najznačajnije smanjenje vremena reakcije (72 puta) postignuto je prilikom sinteze spoja **2**.

4. Mikrovalnom sintezom postignuto je veće iskorištenje reakcija sinteze ferocenskih kurkuminoid-pirazola **2**, **3** i **4**, za 17-22% više u odnosu na klasičnu kemijsku sintezu istih spojeva, pri čemu je najbolji rezultat dobiven prilikom sinteze spoja **3**.

6. LITERATURA

- Ahsan M. J., Choudhary K., Jadav S. S., Yasmin S., Ansari Y., Sreenivasulu R. (2015) Synthesis, antiproliferative activity, and molecular docking studies of curcumin analogues bearing pyrazole ring. *Medicinal Chemistry Research* **24**: 4166 – 4180.
- Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman (2016) Review: biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry* **41**: 16 – 41.
- Chavan R. R., Hosamani K. M. (2018) Microwave-assisted synthesis, computational studies and antibacterial/ anti-inflammatory activities of compounds based on coumarin-pyrazole hybrid. *Royal Society Open Science* **5**: 172435.
- Čakić Semenčić M., Barišić L. (2018) Ferrocene bioconjugates. *Croatica Chemica Acta* **90**: 537 - 569.
- Dąbrowska S., Chudoba T., Wojnarowicz J., Łojkowski W. (2018) Current Trends in the Development of Microwave Reactors for the Synthesis of Nanomaterials in Laboratories and Industries: A Review. *Crystals* **8**: Article No 379., str. 1 - 26.
- de la Hoz A., Díaz-Ortiz A., Moreno, A. (2005) Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chemical Society Reviews* **34**: 164 – 178.
- de Pedro M., Baeza S., Escudero M. T., Dierssen-Sotos T., Gómez-Acebo I., Pollán M., Llorca J. (2015) Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* **149**: 525 – 536.
- Dive D., Biot C. (2008) Ferrocene conjugates of chloroquine and other antimalarials: the development of ferroquine, a new antimalarial. *ChemMedChem* **3**: 383 – 391.
- Gaba M., Dhingra N. (2011) Microwave Chemistry: General Features and Applications. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* **45**: 175 – 183.
- Gasser G., Ott I., Metzler-Nolte N. (2011) Organometallic anticancer compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **54**: 3 – 25.
- Ge M., Huang H., Gou X., Hua C., Chen B., Zhao J. (2018) Synthesis and Antifungal Activity of 3-substituted 5-ferrocenyl-1*H*-pyrazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **54**: 951 – 955.


- Ghorab M. M., Ragab F. A., Hamed M. M. (2009) Design, synthesis and anticancer evaluation of novel tetrahydroquinoline derivatives containing sulfonamide moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry* **44**: 4211 – 4217.
- Ghosh K., Nayek N., Das S., Biswas N., Sinha S. (2021) Design and synthesis of ferrocene-tethered pyrazolines and pyrazoles: Photophysical studies, protein-binding behavior with bovine serum albumin, and antiproliferative activity against MDA-MB-231 triple negative breast cancer cells. *Applied Organometallic Chemistry* **35**: Article No e6248., str. 1 - 10.
- Ghosh N., Chaki R., Mandal V., Mandal S. C. (2010) COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacological reports* **62**: 233 – 244.
- Glasnov T. N., Kappe C. O. (2007) Microwave-Assisted Synthesis under Continuous-Flow Conditions. *Macromolecular Rapid Communications* **28**: 395 - 410.
- Go M. L., Wu X., Liu X. L. (2005) Chalcones: an update on cytotoxic and chemoprotective properties. *Current Medicinal Chemistry* **12**: 481 – 499.
- Gong G., Cao Y., Wang F., Zhao G. (2018) Planar Chiral Ferrocene Cyclopalladated Derivatives Induce Caspase-Dependent Apoptosis and Antimetastasis in Cancer Cells. *Organometallics* **37**: 1103 – 1113.
- Hirst D., Robson T. (2007) Targeting nitric oxide for cancer therapy. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* **59**: 3 – 13.
- Kappe C. O., Dallinger D. (2006) The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery* **5**: 51 – 63.
- Kumar K., Jayaroopa, P. (2013) Pyrazoles: Synthetic Strategies and Their Pharmaceutical Applications-An Overview. *International Journal of PharmTech Research* **5**: 1473 - 1486.
- Kumar M., Sharma S., Tuli H. S., Khare R., Parkash V. (2019) A Novel Synthesis, Characterization and Biological Studies of Ferrocenyl Substituted Pyrazoles. *Asian Joournal of Chemistry* **31**: 2729 – 2732.
- Kumar V., Kaur K., Gupta G. K., Sharma A. K. (2013) Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry* **69**: 735 – 753.
- Lukačević T. (2019) Ferrocenski asimetrični kurkuminoid-pirazoli: sinteza i strukturna karakterizacija. Završni rad, Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet.

- Meng X., Li S., Ma W., Wang J., Hu Z., Cao D. (2018) Synthesis and Antioxidant Activities of Ferrocenyl-containing Curcumin Analogues. *Letters in Drug Design & Discovery* **15**: 1252 - 1258.
- Metzler-Nolte N., Salmann M. (2008) 13. The bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. U: *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, Štěpnička P., ur., John Wiley & Sons Ltd., New York. str. 499 - 639.
- Mistry B. D., Desai K. R., Patel J. A., Patel N. I. (2012) Conventional and microwave-assisted synthesis of pyrazole derivatives and screening of their antibacterial and antifungal activities. *Indian Journal of Chemistry* **51**: 746 – 751.
- Montazerzohori M., Musavi S. A., Naghiha A., Veyseh S. (2014) Some new IIB group complexes of an imidazolidine ligand: Synthesis, spectral characterization, electrochemical, thermal and antimicrobial properties. *Journal of Chemical Sciences* **126**: 227 - 238.
- Montes-González I., Alsina-Sánchez A., Aponte-Santini J., Delgado-Rivera S., Durán-Camacho G. (2019) Perspectives of ferrocenyl chalcones: synthetic scaffolds toward biomedical and materials science applications. *Pure and Applied Chemistry* **91**: 653 - 669.
- Munyaneza A., Kumar G., Morobe I. C. (2018) Synthesis, Characterization and in vitro Biological Activities of Pyrazolylpalladium(II) Complexes towards Selected Strains. *Synthesis and Catalysis* **3**: Article No 1:2, str. 1 - 8.
- Nagpal M., Sood S. (2013) Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* **4**: 3 – 7.
- Nain S., Singh R., Ravichandran S. (2019) Importance of Microwave Heating In Organic Synthesis. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*. **2**: 94 - 104.
- Pham V. T. B., Nguyen T. V., Nguyen H. V., Nguyen T. T., Hoang H. M. (2020) Curcuminoids versus Pyrazole-Modified Analogues: Synthesis and Cytotoxicity against HepG2 Cancer Cell Line. *ChemistrySelect* **5**: 11681 - 11684.
- Prasad S., Tyagi A. K., Aggarwal B. B. (2014) Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment* **46**: 2 – 18.

- Ratković Z., Juranić Z. D., Stanojković T., Manojlović D., Vukićević R. D., Radulović N., Joksović M. D. (2010) Synthesis, characterization, electrochemical studies and antitumor activity of some new chalcone analogues containing ferrocenyl pyrazole moiety. *Bioorganic Chemistry* **38**: 26 – 32.
- Ren S. Z., Wang Z. C., Zhu D., Zhu X. H., Shen F. Q., Wu S. Y., Chen J. J., Xu C., Zhu H. L. (2018) Design, synthesis and biological evaluation of novel ferrocene-pyrazole derivatives containing nitric oxide donors as COX-2 inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* **157**: 909 – 924.
- Saha N. C, Mandal S., Das M., Khatun N., Mitra D., Samanta A., Slawin A. M. Z., Butcher R. J., Saha R. (2014) Synthesis, characterization, X-ray crystallography and antimicrobial activities of new Co (III) and Cu (II) complexes with a pyrazole based Schiff base ligand. *Polyhedron* **68**: 122 - 130.
- Singh A., Lumb I., Mehra V., Kumar V. (2019) Ferrocene-appended pharmacophores: an exciting approach for modulating the biological potential of organic scaffolds. *Dalton transactions* **48**: 2840 – 2860.
- Singh S. P., Kumar D., Batra H., Naithani R., Rozas I., Elguero J. (2000) The reaction between hydrazines and β -dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism. *Canadian Journal of Chemistry* **78**: 1109 - 1120.
- Top S., Vessières A., Leclercq G., Quivy J., Tang J., Vaissermann J., Huché 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.
- Yu H., Shao L., Fang J. (2007) Synthesis and biological activity research of novel ferrocenyl-containing thiazole imine derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry* **692**: 991 – 996.
- Wang Z. (2010) 363. Knorr pyrazole synthesis. U: *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons Inc., New York, str. 1631 - 1633.
- Zrinski I., Eckert-Maksić M (2005) Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi. *Kemija u industriji* **54**: 469 – 476.

Izjava o izvornosti

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

A handwritten signature in blue ink that reads "Filip Dolenc". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

ime i prezime studenta