

Sinteza i spektroskopska karakterizacija konjugata kinolina i ferocena premoštenih 1,2,3-triazolom

Sokol, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:770634>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Sokol

SINTEZA I SPEKTROSKOPSKA KARAKTERIZACIJA KONJUGATA KINOLINA I
FEROCENA PREMOŠTENIH 1,2,3-TRIAZOLOM

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
2. Izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec
3. Izv. prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Zagreb, rujan 2017.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Gazivoda Kraljević na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima kao i prenesenom znanju u sklopu kolegija.

Zahvaljujem mag. appl chem. Mateji Lužar na pomoći i susretljivosti tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada.

Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj radnoj atmosferi i kolegijalnosti.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri Jeleni na podršci tijekom cijelog školovanja.

SAŽETAK

- U ovom radu je opisana sinteza novih konjugata kinolina i ferocena premoštenih 1,2,3-triazolnim prstenom te njihova strukturna karakterizacija ¹H NMR i UV/Vis spektroskopijom. Skraup-ovim reakcijama potpomognutim mikrovalovima su pripremljeni hidroksiderivati kinolina **1** i **2** koji su nadalje prevedeni s odgovarajućim terminalnim alkinil-halogenidima u *O*-alkilirane derivate kinolina **4**, **5** i **7**. Mikrovalovima potpomognutom klik reakcijom *O*-alikiniranih derivata kinolina (**4**, **5** i **7**) s azidoferocenom sintetizirani su hibridi kinolina i ferocena premošteni 1,2,3-triazolom (**8-10** i **13**). Konjugati kinolina i različito supstituiranih arila premošteni 1,2,3-triazolom (**14-19**) su pripremljeni mikrovalovima potpomognutim klik reakcijama uz bakrov katalizator. Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorkinolina (**11**) s etinilferocenom i *o*-metoksifenilacetenom sintetizirani su 4-alkinilni derivati kinolina **20** i **21**. Reakcijom kloriranja 4-hidroksi-2-metilkinolina je pripremljen spoj **22** koji je preveden u 4-azido-2-metilkinolin (**23**). Klik reakcijom 4-azidokinolina **23** s etinilferocenom pripremljen je 1,2,3-triazolni hibrid kinolina i ferocena **24**. Klorkinolinski derivati **25** i **26** su pripremljeni Conrad-Limpach-ovom reakcijom *o*-i *m*-kloranilina s etil-acetoacetatom. Kinolinil-ferocenoat **27** je priređen reakcijom esterifikacije ferocen karboksilne kiseline i 8-hidroksikinolina. Strukturna karakterizacija novosintetiziranih spojeva provedena je ¹H NMR i UV/Vis spektroskopijom.

Ključne riječi: kinolin, ferocen, 1,2,3-triazol, klik reakcija, Sonogashira-ina reakcija

SUMMARY

This paper describes the synthesis of new quinoline and ferrocene conjugates and their structural characterization by ^1H NMR and UV/VIS spectroscopy. Hydroxyquinoline derivatives **1** i **2** were prepared by microwave-assisted Skraup reaction, which were further converted with an appropriate terminal alkynyl halides to the *O*-alkynylated quinoline derivatives **4**, **5** and **7**. Quinoline and azidoferrocene hybrids (**8-10** and **13**) bridged with 1,2,3-triazole were prepared by click reaction of *O*-alkylated derivatives (**4**, **5** and **7**) and azidoferrocene assisted by microwave irradiation in the presence of Cu catalyst. Furthermore, conjugates of quinoline and substituted aryles (**14-19**) bridged with 1,2,3-triazole ring were also prepared by microwave assisted click reaction. The palladium catalyzed cross-coupling Sonogashira reaction of 4-chloroquinoline (**11**) with ethynylferrocene and 1-ethynyl-2-methoxybenzene gave 4-alkynylated quinoline derivatives **20** and **21**. Chlorination reaction of 4-hydroxy-2-methylquinoline gave compound **22** which is converted to 4-azido-2-methylquinoline (**23**). Click reaction of 4-azidoquinoline **23** with ethynylferrocene afforded 1,2,3-triazole hybrid of quinoline and ferrocene **24**. Chloroquinoline derivatives **25** and **26** were prepared by Conrad-Limpach reaction of *o*- and *m*-chloroaniline and ethyl acetoacetate. Quinoline-ferrocenoate **27** was prepared by esterification reaction of ferrocene carboxylic acid and 8-hydroxyquinoline. Structural characterization of novel compounds was performed using ^1H NMR i UV/Vis spectroscopy.

Key words: quinoline, ferrocene, 1,2,3-triazole, click reaction, Sonogashira reaction

POPIS KRATICA

AChE - acetilkolin-esteraza

CuAAC - Cu katalizirana alkin-azid cikloadicija

DHODH - dihidroorotat- dehidrogenaza

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

IR - infracrvena spektrometrija

EAS - elektrofilna aromatska supstitucija

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta

HER1 – humani epidermalni receptor

NMR - nuklearna magnetska rezonancija

P-gp - P-glikoproteina

RNK - ribonukleinska kiselina

TLC - tankoslojna kromatografija

TKR - receptor tirozin-kinaze

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost HRZZ-5596.

SADRŽAJ

1. UVOD	2
2. OPĆI DIO.....	4
2.1. KINOLIN I NJEGOVI DERIVATI.....	4
2.1.1. KEMIJA KINOLINA	6
2.1.2. SINTEZA KINOLINSKIH DERIVATA	7
2.1.3. SKRAUP-OVA REAKCIJA	7
2.1.4. DOEBNER-MILLER-OVA REAKCIJA	8
2.1.5. ODNOS STRUKTURE I DJELOVANJA.....	9
2.1.6. BIOLOŠKO DJELOVANJE KINOLINSKIH DERIVATA.....	12
2.1.6.1. DERIVATI KINOLINA - MODULATORI P-GLIKOPROTEINA	13
2.1.6.2. DERIVATI KINOLINA - ANTIKANCEROGENI AGENSI KAO DNA INTERKALATORI.....	14
2.1.6.3. DERIVATI KINOLINA - DNA ALKILIRAJUĆI PROTUTUMORSKI AGENSI	15
2.2. FEROCEN	17
2.2.1. KEMIJA FEROCENA.....	18
2.2.2. BIOLOŠKO DJELOVANJE DERIVATA FEROCENA	19
2.3. 1,2,3-TRIAZOL KAO FARMAKOFOR.....	21
2.4. KLIK KEMIJA	25
2.4.1. MEHANIZAM $CuAAC$	28
2.5. SONOGASHIRA-INA REAKCIJA	33
2.6. UV/VIS SPKTROFOTOMETRIJA.....	35
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	38
3.1. OPĆE NAPOMENE	38
3.2. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA	39
3.3. PRIPRAVA SPOJEVA.....	44
4. REZULTATI I RASPRAVA	55
4.1. SINTEZE SPOJEVA	55
4.2. ANALIZA UV/VIS SPEKTARA.....	62
4.3. STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA 1H NMR SPEKTROSKOPIJOM	65
5. ZAKLJUČAK	80
6. LITERATURA.....	82
7. ŽIVOTOPIS	90

1. UVOD

1. UVOD

Medicinska kemija je interdisciplinarna znanost koja povezuje organsku kemiju, fizikalnu kemiju, farmakologiju i biokemiju. Ona uključuje pronalazak, dizajn i razvoj farmaceutskih agenasa. Lijekovi koji se upotrebljavaju u medicinske svrhe su najčešće organske molekule koje aktiviraju ili inhibiraju funkcije biomolekula što rezultira terapijskom učinkovitošću. Osim organskih molekula koriste se i anorganski spojevi.

Jedan od najčešće korištenih kemoterapeutika u liječenju raka, uključujući rak mjehura, jajnika, testisa i pluća, je cisplatin. Njegov mehanizam djelovanja se temelji na sposobnosti vezivanja s purinskim bazama u DNA,¹ uzrokujući njeno oštećenje, a potom i apoptozu u stanicama raka. Unatoč tome što je efikasan, cisplatin je i vrlo toksičan stoga se intenzivno počelo tragati za alternativnim metalnim kompleksima i organometalnim spojevima. Veliku važnost među organometalnim spojevima imaju derivati ferocena zahvaljujući netoksičnom karakteru i kemijskoj stabilnosti, lipofilnosti i dobrim redoks svojstvima. Iz tog razloga upotreba ferocena u medicinske svrhe predstavlja široko istraživačko područje. Mnogi lijekovi koji sadrže ferocen u svojoj strukturi, poput ferocifena, tamoksifena i ferokina su pokazali protutumorsku i antimalarijsku aktivnost.² Potencijalno protutumorsko djelovanje su pokazali i određeni ferocenilalkil-supstituirani azoli.

Među azolima, veliku pozornost privlače triazoli. 1,2,3-triazol predstavlja idealan linker, jer molekule koje su povezane preko triazola međusobno ne ostvaruju interakcije. Osim toga, triazoli su topivi u vodi i pokazuju veliku sličnost s amidnom vezom, otporni su prema reakcijama hidrolize i kao takvi su jako stabilni u tipičnim biološkim uvjetima. Spojevi s 1,2,3-triazolnim prstenom prisutni su i u raznim farmaceuticima kao što su antibiotici, antituberkulostatici, inhibitori HIV-proteaze i antitumorski lijekovi.³

Osim derivata ferocena i 1,2,3-triazola, izuzetnu važnost imaju i derivati kinolina koji su intenzivno istraživani dugi niz godina, budući da se jezgra kinolina nalazi u velikom broju prirodnih produkata. Neki od ovih spojeva su pokazali citotoksičnu aktivnost inhibiranjem topoizomerase II.⁴ Kinolinski spojevi su široko korišteni kao strukturni skeleti za sinteze spojeva s antimikrobnom, a posebno antimalarijskom aktivnošću. Mogućnost dobivanja velikog broja kinolinskih biološki aktivnih spojeva je uvelike olakšano brojnim sintetskim metodologijama za pripremu kinolinskog prstena.

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je sinteza novih konjugata ferocena i kinolina premoštenih 1,2,3-triazolnim prstenom te njihova strukturna karakterizacija.

2. OPĆI DIO

2. OPĆI DIO

2.1. KINOLIN I NJEGOVI DERIVATI

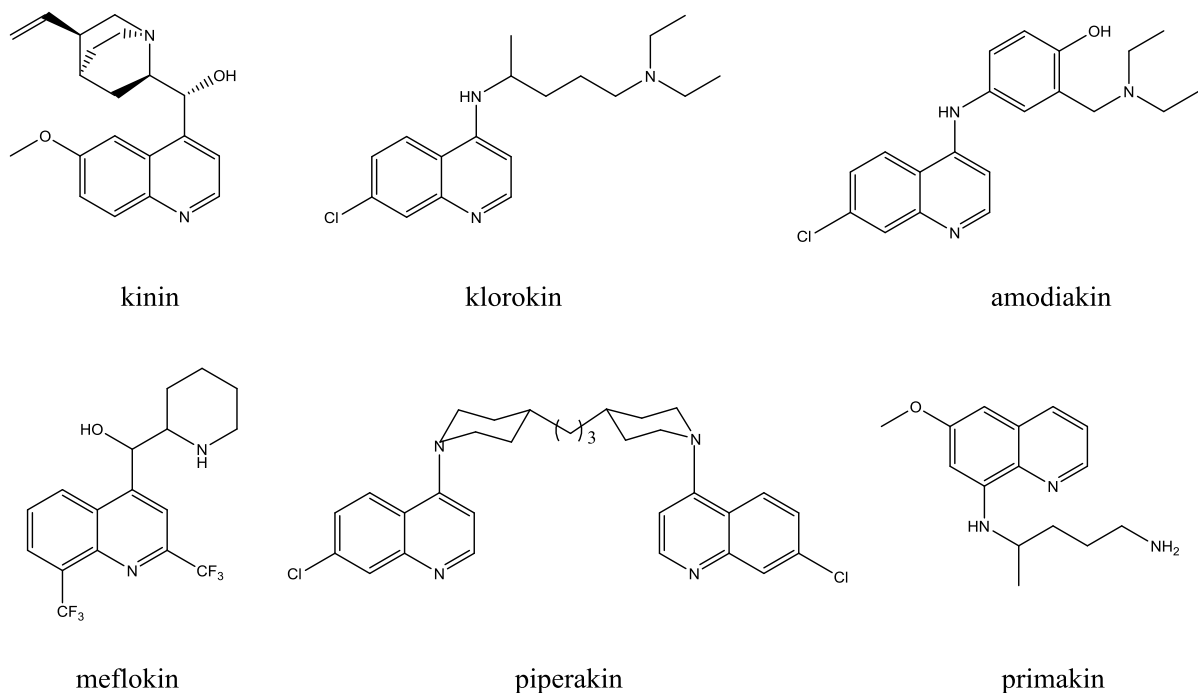
Procjenjuje se da malarija ima smrtno posljedice za više od milijun ljudi godišnje, od čega se većina smrtnih slučajeva pojavljuje kod djece mlađe od 6 godina koja žive u subsaharskoj Africi. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organization*, WHO), između 300 i 500 milijuna kliničkih slučajeva se zabilježi svake godine. Malarija je endemska bolest/zaraza u više od 100 zemalja koja se uglavnom pojavljuje u nerazvijenim tropskim regijama Afrike, Azije, i Južne Amerike u kojima vladaju loši ekonomski uvjeti.⁵ Uzročnici ove bolesti su paraziti iz roda *Plasmodium*, a za čovjeka je sljedećih pet vrsta plazmodija najopasnijih: *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* i *P. knowlesi*.

Derivati kinolina predstavljaju važnu klasu heterocikličkih spojeva, te su poznati brojni njegovi pripravci već od kraja 19. stoljeća. Kinolinski prsten je dio struktura mnogih prirodnih produkata koji se nalaze u brojnim biljkama uključujući *Berberidaceae*, *Fumariaceae*, *Papavaraceae* i *Rutaceae*.⁶ Upravo iz tog razloga se često nalazi i u mnogim sintetskim proizvodima koji posjeduju različita farmakološka svojstva kao i u brojnim komercijalnim proizvodima poput lijekova, mirisa i boja.

Slučajno otkriće kinina, koji je sastavni dio kore drva kininovca se izuzetno uspješno koristio u liječenju malarije. Smatra se medicinskim otkrićem 17. stoljeća jer je liječenje malarije kininom označilo prvu uspješnu upotrebu kemijskog spoja za liječenje infektivne bolesti. Upravo iz tog razloga se ova kora nazivala još i "kora nad korama", odnosno "sveta kora". 1820. godine Pierre Joseph Pelletier i Joseph Caventou su ovaj spoj uspješno ekstrahirali iz drveta i pročistili.⁷

Paraziti koji uzrokuju malariju razgrađuju hemoglobin prilikom čega se stvaraju velike količine slobodnog hema. Hem je prostetička skupina (neproteinska komponenta hemoglobina) koja se sastoji od protoporfirinskog prstena u čijem se središtu nalazi željezo. Paraziti pretvaraju hem, koji je toksičan za stanice, u netopljivi kristalni oblik, hemozion, koji je ključan za opstanak parazita. Kinin djeluje na način da blokira proces koji pretvara hem u hemozoin, i na taj način omogućava nakupljanje toksičnog hema u samom parazitu i uzrokuje njegovu smrt. To znači da parazit ne može razviti rezistenciju na ciljanom mjestu. Upravo zbog toga je kinin predstavljao vodeću strukturu za razvoj novih antimalarijskih lijekova što

je rezultiralo sintezom mnogih aminokinolina i srodnih amino-alkohola uključujući klorokin, amodiakin, meflokin, piperakin i primakin (slika 1).



Slika 1. Struktura kinina i derivata kinina: klorokin, amodiakin, meflokin i piperakin i primakin

Ovi spojevi imaju sličan mehanizam djelovanja kao i kinin, ali ih odlikuju veći volumen distribucije i dulji vrijeme poluživota (iznad 5 tjedana u slučaju klorokina). Antimalarijska aktivnost ovih spojeva se temelji na njihovoj sposobnosti da se akumuliraju u vakuolama parazita. Budući da su membrane slabije propuštaju protonirane specije od neprotoniranih vrsta, derivati kinolina se koncentriraju kao protonirane vrste u kiselom okruženju vakuole. Glavni nedostatak u terapijskoj uporabi ovih spojeva je njihov potencijal koji uzrokuje produljenje QTc intervala.⁸

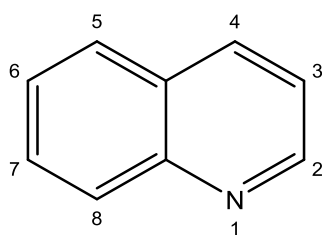
Daljnja istraživanja su rezultirala otkrićem primakina. Za razliku od ostalih derivata, primakin ne inhibira stvaranje hemozoina, ali djeluje na mitohondrije parazita. Broj mitohondrija se povećava u gametocitima najvjerojatnije generiranjem oksidativnog stresa napadom eritrocita. Primakin je pokazao gametocidalno djelovanje protiv svih vrsta malarije i na taj način je smanjen prijenos infekcije na komarce.⁹

Modifikacije kinolinskog prstena rezultiraju značajnim smanjenjem antimalarijske aktivnosti, dok modifikacije pobočnih lanaca daju mnogo bolje rezultate. Stoga je fokus

istraživanja usmjeren na modificiranje pobočnih lanaca kinolinskog prstena pristupom molekulske hibridizacije s farmakološki aktivnim tvarima i biskinolinima.¹⁰

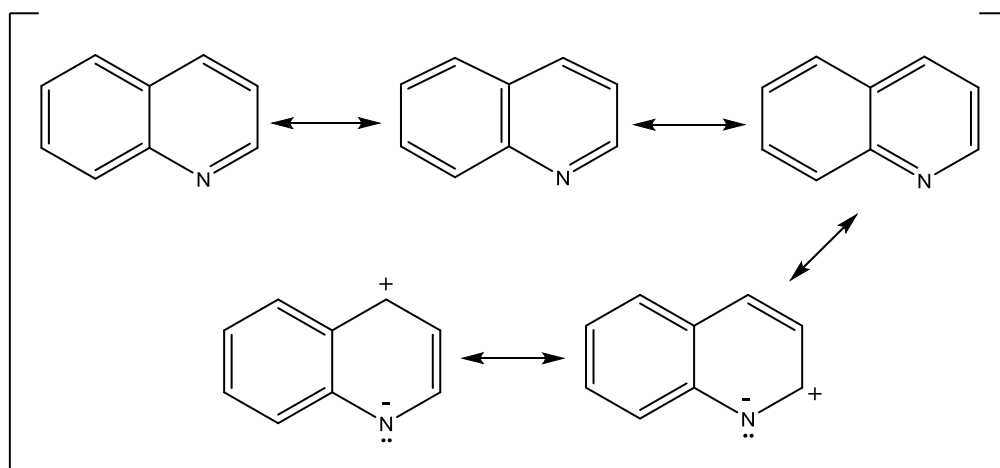
2.1.1. KEMIJA KINOLINA

Kinolin (1-azanaftalen) je heterociklički aromatski dušikov spoj kemijske formule C_9H_7N koji u svojoj strukturi sadrži benzenski prsten kondenziran s piridinom. Atom dušika je udaljen za jedan atom od položaja u kojem su ova dva prstena fuzionirana. Numeriranje u kinolinu započinje od dušikovog atoma (slika 2).



Slika 2. Struktura kinolina

Molekula sadrži 10π elektrona, a rezonancijska energija je jednaka 47,3 kcal/mol. Prisutnost elektron donirajućih skupina na položajima C-2 i C-4 povećava njegovu bazičnost. S obzirom da je piridinski prsten osiromašen elektronima, položaji C-2 i C-4 su pogodni za nukleofilni napad što se vidi iz rezonantne strukture (slika 3). Elektrofилni napad se preferirano odvija na položajima C-5 i C-8 jer slobodni elektronski par na dušiku nije uključen u rezonanciju.



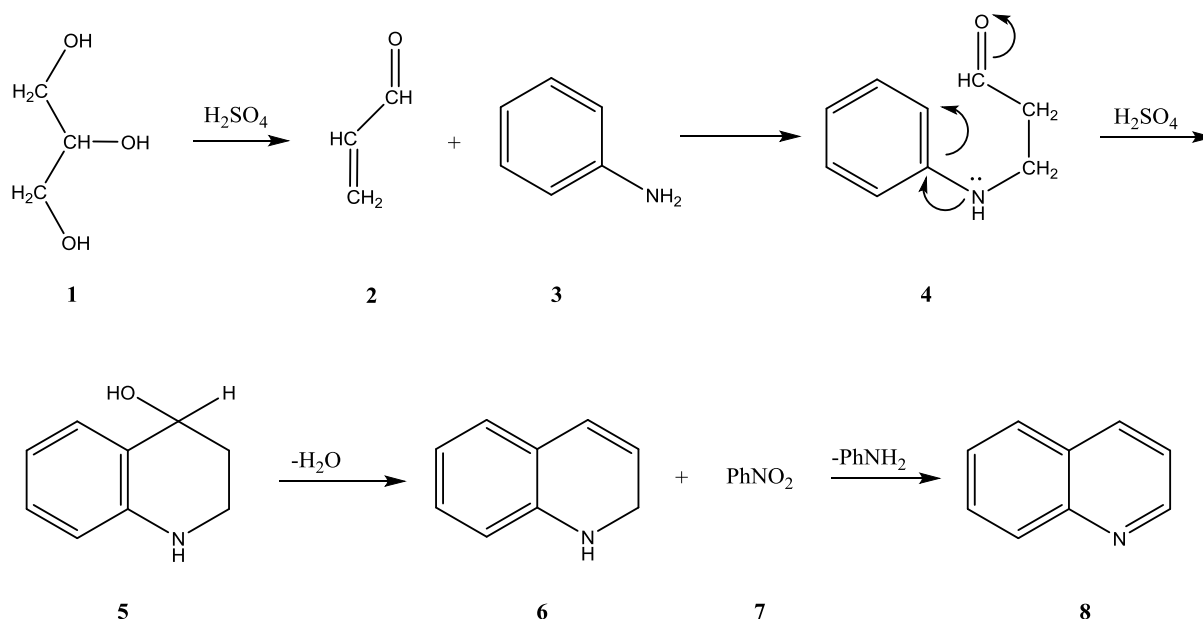
Slika 3. Rezonantne strukture kinolina

2.1.2. SINTEZA KINOLINSKIH DERIVATA

Prvi znanstvenik koji je proveo sintezu kinolina je Zdenko Hans Skraup 1880. godine. Skraupova sinteza je zapravo sinteza kinolinskih derivata iz primarnih aromatskih amina, glicerola i oksidacijskog sredstva u koncentriranoj sumpornoj kiselini. Iskorištenja prve Skraupove reakcije kinolina su bila vrlo niska, stoga je bilo potrebno izmjeniti reakcijske uvjete. U mnoštvu modificiranih metoda najznačajnija je bila metoda koju su razvili Doebner i Miller u kojima se koriste α,β -nezasićeni karbonilni spojevi za pripravu 2-supstituiranih kinolina. Ostale modifikacije ove sinteze su uključivale dodavanje različitih kemikalija, poput octene kiseline, borne kiseline, željezovog sulfata, vanadija ili željezovih oksida. Naime, prvotna Skraupova reakcija je bila egzotermna i burna, stoga se danas provodi u kiselinama poput H_2SO_4 , H_3PO_4 , TsOH i $HClO_4$ ili u prisustvu Lewis-ovih kiselina $InCl_3$, I_2 , $Sc(OTf)_3$, $SnCl_4$, $Yb(OTf)_3$, and $ZnCl_2$.¹¹ Općenito, *orto*- ili *para*- supstituirani primarni aromatski amini daju "očekivane" produkte dok *meta*- supstituirani amini vode nastajanju smjesa.¹²

2.1.3. SKRAUP-OVA REAKCIJA

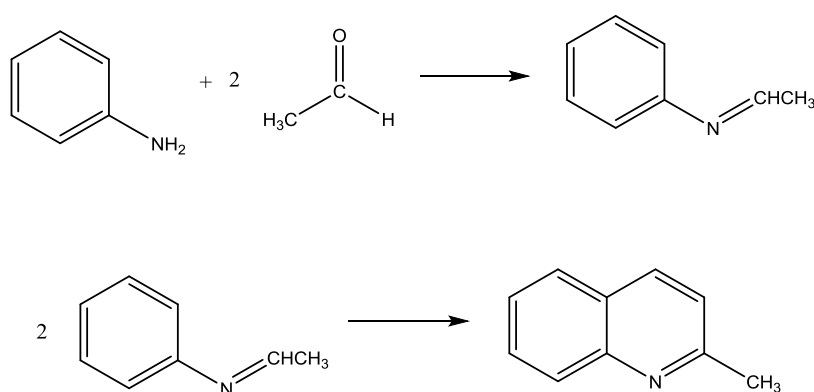
Klasična Skraupova reakcija uključuje zagrijavanje derivata anilina u prisustvu glicerola, sumporne kiseline i oksidacijskog sredstva. Ovaj mehanizam podrazumijeva dehidriranje glicerola (**1**) čime se dobije akrolein (**2**) (nezasićeni aldehid) što je katalizirano sumpornom kiselinom. Akrolein dalje reagira s anilinom (**3**) čime se stvara intermedijar *N*-propanalanilin (**4**) koji uz djelovanje sumporne kiseline daje intermedijar (**5**). Daljnjom eliminacijom vode nastaje intermedijar (**6**) koji se uz pomoć oksidacijskog sredstva (**7**) prevodi u potpuno aromatiziran heterociklički spoj, kinolin (**8**) (shema 1).¹³



Shema 1. Klasična Skraupova sinteza kinolina

2.1.4. DOEBNER-MILLER-OVA REAKCIJA

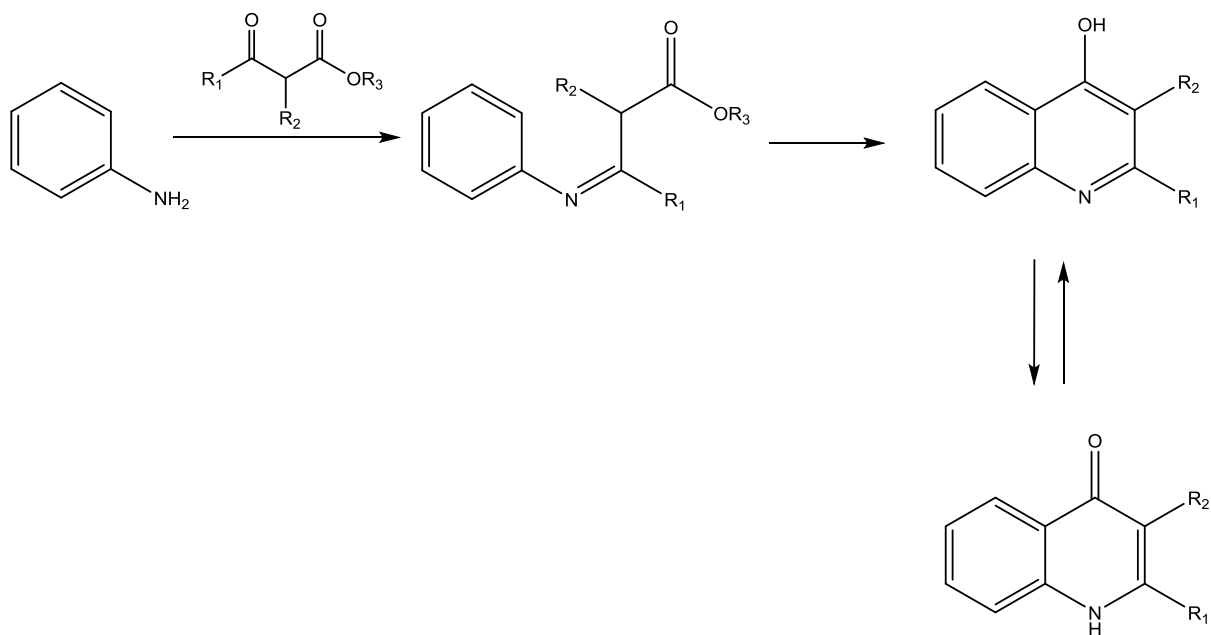
Doebner-Miller-ova reakcija je vrlo slična Skraupovoj reakciji. U oba slučaja se koristi ista polazna molekula, aromatski amin, te nastaje 1,2-dihidrokinolin, ali se u ovom slučaju koristi drugo sredstvo za dehidrogeniranje. U ovoj sintezi se aromatski amin, anilin i dvije molekule aldehida zagrijavaju s klorovodičnom kiselinom kako bi se dobile Schiff-ove baze koje se međusobno kondenziraju i daju kinolin (Shema 2).¹⁴



Shema 2. Doebner-Miller-ova sinteza kinolina

Conrad-Limpach-ova sinteza uključuje kondenzaciju anilina i β -ketoestera u kojoj se preko Schiff-ove baze dobije 4-hidroksikinolin. Ovu reakciju su otkrili Max Conrad i Leonard Limpach dok su proučavali sinteze kinolinskih derivata. Mehanizam započinje napadom anilina na keto skupinu β -ketoestera kako bi nastao tetraedarski produkt, a dobiveni oksid se

protonira kako bi nastala Shiff-ova baza. Mehanizam završava uklonjenjem alkohola i keto-enolnom tautomerijom pri čemu nastaje konačan produkt, 4-hidroksikinolin (shema 3).¹⁵

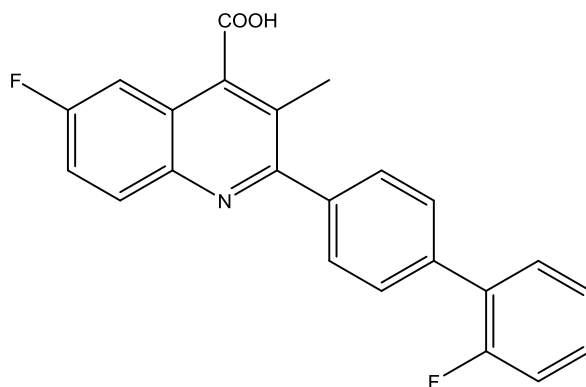


Shema 3. Conrad-Limpach-ova sinteza kinolina

2.1.5. ODNOS STRUKTURE I DJELOVANJA

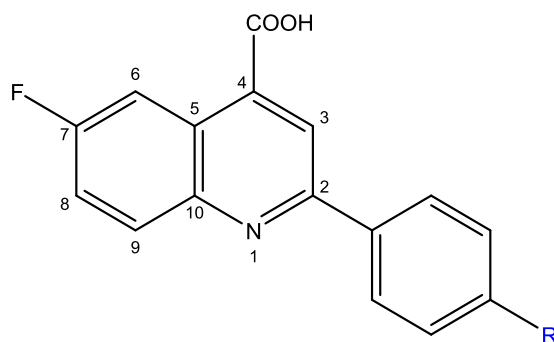
Brekvinar je sintetski analog kinolinkarboksilne kiseline koji pokazuje antitumorsku aktivnost. Brekvinar inhibira enzim dihidroorotat- dehidrogenazu (DHODH), blokirajući *de novo* biosintezu pirimidina. Pronađeno je da može i poboljšati antitumorsko djelovanje *in vivo* lijekova kao što je primjerice 5-fluoruracil (5-FU).

S obzirom na strukturu Brekvinara (C₂₃H₁₅F₂NO₂) prepoznato je nekoliko ključnih farmakofornih regija gdje su potrebni odgovarajući supstituenti za njihovo djelovanje. Na primjer, na položaju C-2 presudna je slobodna karboksilna skupina ili neka hidrofobna skupina. Također, elektronegativan atom ili skupina poput fluora, klora i trifluormetila na C-7 položaju također imaju povoljan učinak. Isto tako, metilna skupina na položaju C-3 ne utječe na aktivnost DHODH, ali značajno poboljšava staničnu aktivnost u reakciji pomiješanih limfocita.



Slika 4. Struktura Brekvinara

S obzirom na odnos strukture i djelovanja (eng. *Structure Activity Relationship*, SAR) Brekvinara pripravljeni su novi spojevi u kojima je klorkinolin ostao nepromijenjen, ali su se mijenjali supstituenti na aromatskom prstenu te su pripravljeni spojevi **C2-C11**.

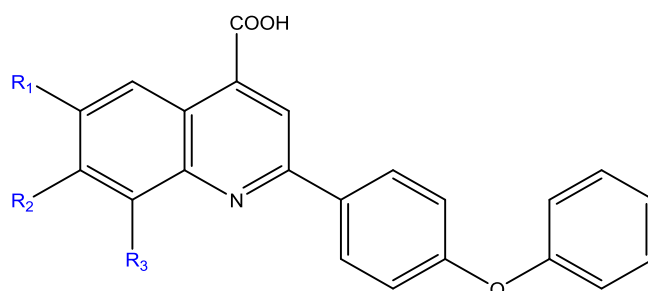


Slika 5. Modificirani položaj spojeva od **C2-C11**

Tablica 1. SAR desnog prstena

SPOJ	R	EC ₅₀ (μM) _α
C1	O(CH ₂) ₂ CH ₃	4,7
C2	OCH ₃	7,1
C3	OCH ₂ CH ₃	5,7
C4	O(CH ₂) ₃ CH ₃	6,3
C5	OCF ₃	0,5
C6	F	1,8
C7	Br	2,2
C8	CH ₃	8,7
C9	CH ₂ CH ₃	5,7
C10	CF ₃	35,3
C11	OPh	1,3

Zamjena propil-eterskog supstituenta u spoju **C1** s metil-, etil- ili butil-eterom (**C2-C4**) nije rezultirala poboljšanjem djelovanja protiv virusa vezikularnog stomatitisa (VSV). Međutim, ukoliko se na položaju R nalaze trifluorometoksi supstituent (**C5**), fluor (**C6**) ili brom (**C7**) značajno je poboljšana aktivnost ovih spojeva. Također su pripremljeni spojevi u kojima su alkoksi skupine iz spojeva **C2**, **C3** i **C5** zamijenjene odgovarajućim alkilnim lancima. Alkilima supstituirani analozi su pokazali manju aktivnost nego alkoksi analozi. Spoj **C11** koji sadrži diaril-eterski supstituent je pokazao nešto manju aktivnost od trifluorometoksi supstituenta, ali je pokazao bolju aktivnost od svih ostalih navedenih spojeva. Ovo opažanje je otvorilo mogućnost istraživanja spojeva koji sadrže različite diaril-eterske supstituente.



Slika 6. Modificirani položaji spojeva od **C11-C21**

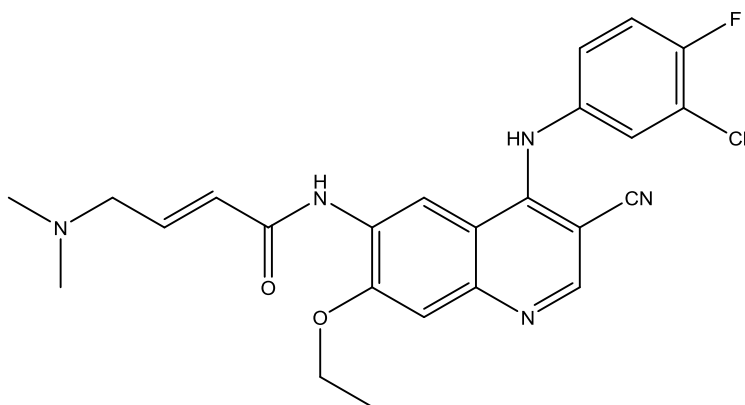
Zamjenom klora sa fluorom na položaju C-7, spoj **C12** je pokazao 10 puta jače djelovanje, dok derivati s brom i nitro skupinom (spojevi **C13**, **C16**) djeluju umjereno (tablica 2). Ukoliko se na položaju R1 (slika 6) nalaze trifluorometoksi (**C14**), metoksi (**C15**) i trifluorometilni (**C17**) supstituenti djelotvornost je jako loša jer su vrijednosti EC_{50} izrazito visoke ($EC_{50}=95,64; 2611; 16,58 \mu M$). Zanimljivo je da spoj ima veću aktivnost ukoliko na istom položaju nema supstituenta ($EC_{50}=0,96 \mu M$) što indicira na to da prisutnost malih skupina, poput fluora i vodika, djeluju povoljnije. Da bi se istražila važnost položaja atoma fluora, naknadno su sintetizirani i ispitani *in vitro* novi spojevi. Analog **C19**, koji sadrži atom fluora u položaju C-9, te analog **C21**, koji je supstituiran fluorom u položaju C-7 i C-8, su pokazali 10 puta slabije djelovanje od analoga **C12**, koji je supstituiran fluorom u položaju C-7. Uvođenjem fluora u položaj C-8 spoje ne pokazuje nikakvu aktivnost. ¹⁶

Tablica 2. SAR lijevog prstena

SPOJ	R1	R2	R3	EC ₅₀ (μM) ^a
C11	C	H	H	1,3
C12	F	H	H	0,1
C13	Br	H	H	3,1
C14	OCF ₃	H	H	95,6
C15	OCH ₃	H	H	2611
C16	NO ₂	H	H	2
C17	CF ₃	H	H	16,6
C18	H	H	H	1
C19	H	H	F	1,2
C20	H	F	H	158,8
C21	F	F	H	1,6

2.1.6. BIOLOŠKO DJELOVANJE KINOLINSKIH DERIVATA

Receptor tirozin-kinaze (TKR) ima važnu ulogu u regulaciji prijenosa signala koji su uključeni u procese stanične diferencijacije i proliferacije. Aktiviranje receptora tirozin-kinaze u stanicama raka vodi rastu tumora i njegovoj progresiji. Receptori EGFR, HER1 ErbB-1 su prisutni u velikim koncentracijama u čvrstim tumorima. Vezanjem liganada se aktiviraju receptori i potiču signalne procese koji potiču rast tumorskih stanica, njihovo premještanje, adheziju i angiogenezu i na taj način potiskuju apoptozu. Ukoliko se spriječi aktivnost ovih receptora, blokiraju se i signalni procesi kao i geneza tumora. EGFR predstavlja atraktivnu metu protutumorskih lijekova koji se specifično vežu za receptor, te inhibiraju tirozin-kinazu.¹⁷ Ova klasa spojeva uključuje male molekule kao što su 4-anilinokinazolini, anilinokinolini, i pirolopirimidini. Međutim, različiti pristupi kojima je poboljšana djelotvornost i selektivnost su doveli do otkrića EKB-569, koji je selektivan i ireverzibilan inhibitor EGFR (slika 7).

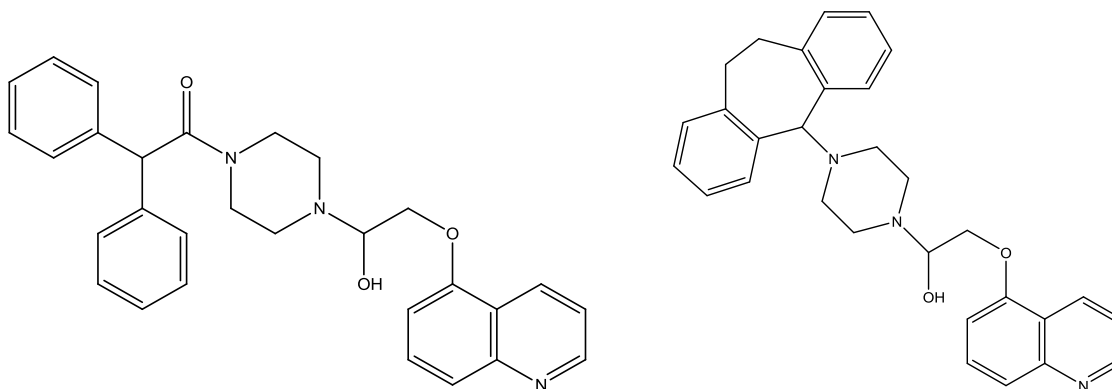


Slika 7. Ireverzibilni inhibitor EGFR

2.1.6.1. DERIVATI KINOLINA - MODULATORI P-GLIKOPROTEINA

Prekomjerna ekspresija P-glikoproteina (P-gp) u tumorskim stanicama može uzrokovati višestruku rezistenciju raka na lijekove. P-glikoprotein djeluje poput crpke koja izbacuje lijek iz stanice. U mnogim tumorskim stanicama, visoka razina P-gp smanjuje koncentraciju lijeka čime se smanji njegov raspon djelovanja,¹⁸ apsorpcija lijeka u gastrointestinalnom traktu te je pojačano njegovo uklanjanje iz organizma. Na taj način P-gp igra važnu ulogu u tumorskoj rezistenciji putem farmakokinetike, kao što su smanjenje bioraspoloživosti i biodistribucije. Također P-gp može djelovati sinergijski sa citokromom P450, te olakšati metabolizam i eliminaciju lijeka. Modulatori funkcija P-gp mogu obnoviti osjetljivost stanica na lijekove.

Suzuki i suradnici su otkrili *in vitro* testovima da neke molekule kinolina, koje su sintetizirali u laboratoriju, mogu obrnuti MDR fenotip (eng. Multiple drug resistance) učinkovitije od Verapamila uz nižu toksičnost. Spojevi prikazani na slici 8 su pokazali dobra farmaceutska svojstva.

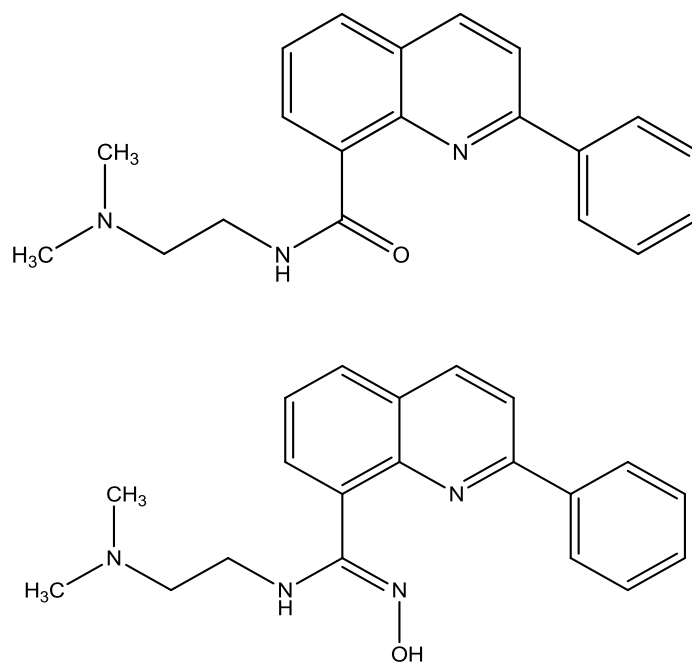


Slika 8. Derivati kinolina kao P-gp modulatori

SAR analiza pokazuje da ovi spojevi mogu stupiti u interakciju s donorima vodikove veze putem π -vodik- π interakcija budući da arilni prsteni u hidrofobnom dijelu nisu u zajedničkoj ravnini. Druge značajne strukturne osobine koje utječu na obrnutu MDR aktivnost su atom dušika u kinolinu i bazični dušikov atom u piperazinu. Autori su također otkrili da udaljenost između hidrofobne skupine i bazičnog atoma dušika (atom spojen na 2-hidroksiropoksikinolinu) mora iznositi najmanje 5 Å.¹⁹

2.1.6.2. DERIVATI KINOLINA - ANTIKANCEROGENI AGENSI KAO DNA INTERKALATORI

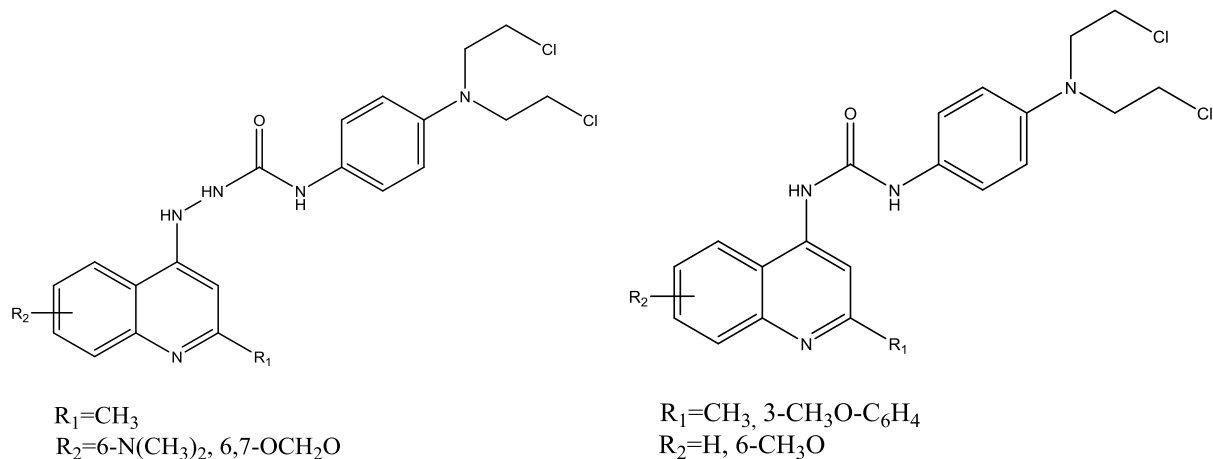
U svrhu antitumorskog djelovanja kinolinskih spojeva interkalacijskim vezanjem za DNA poželjna je najniža moguća vrijednost konstante asocijacije. Razlog tome je što spojevi koji imaju visoki udio nevezanih dijelova mogu osigurati bolju distribuciju lijeka *in vivo*. Lijekovi ovakvih svojstava općenito pokazuju širi spektar djelovanja za razliku od strukturno sličnih spojeva s visokom vrijednošću konstante asocijacije. Proučavanjem izomera fenilkinolina-8-karboamida je dokazano da antitumorska aktivnost uvelike ovisi o fenilnom prstenu.²⁰ U ovoj seriji spojeva najznačajniju protutumorsku aktivnost su pokazali spojevi prikazani na slici 9.



Slika 9. Derivati kinolina kao DNA interkalatori

2.1.6.3. DERIVATI KINOLINA - DNA ALKILIRAJUĆI PROTUTUMORSKI AGENSI

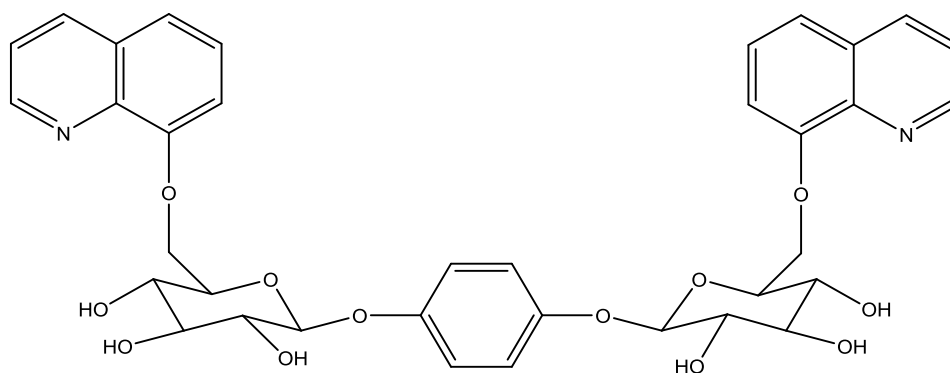
DNA alkilirajućí agensi se uvelike primjenjuju u kemoterapiji raka, ali imaju nekoliko nedostataka uključujući i manjak specifičnosti prema tumorskim stanicama, visoku kemijsku reaktivnost te induciraju toksičnost koštane srži. Kako bi se prevladali neki od ovih problema, razvijeni su "direktni" DNA-alkilirajućí agensi i prolijekovi. U navedenom pristupu, alkilirajućí farmakofori poput dušikovih iperita se vežu za molekule s velikim afinitetom prema DNA pri čemu ulaze u mali utor DNA. Kakadiaya i suradnici su sintetizirali novu seriju *N*-iperit-kinolinskih konjugata gdje kinolin djeluje kao sredstvo za vezanje u mali utor DNA.²¹ SAR studije su pokazale da su konjugati koji sadrže hidrazinkaroksamidni linker općenito više citotoksični od onih koji sadrže ureu (slika 10).



Slika 10. *N*-iperit-kinolinski konjugat

Spojevi prikazani na slici 10 općenito pokazuju visoku citotoksičnost prema čvrstim tumorima uključujući H1299 (stanice raka pluća), CL 1-0 i CL 1-5 (adenokarcinom pluća), PC-3 (rak prostate) i MCF7 (karcinom grudi). Važno je naglasiti da primjenom ovih molekula kod miševa koji nose ljudske stanice raka dojke su iste potpuno uklonjene.

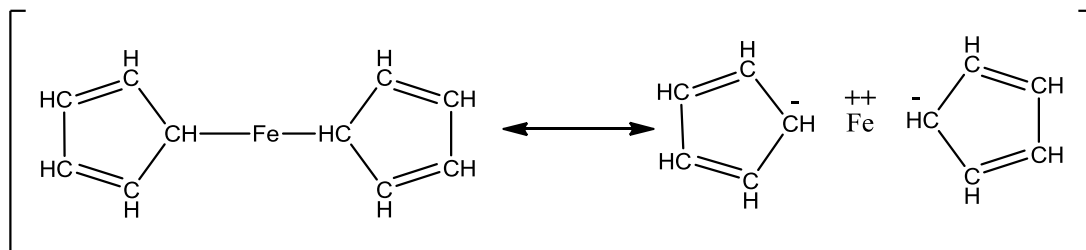
Li i suradnici su također sintetizirali seriju potencijalnih DNA bisinterkalatora tako da su povezali 8-hidroksikinolin s 6-CH₂OH skupinom glukoze (regulira interakciju između spoja i DNA) te 1-OH skupine s različitim linkerima. Derivat kinolina prikazan na slici 11 je pokazao značajno djelovanje protiv stanica raka dojke.²²(slika 11).



Slika 11. Derivat kinolina kao bisinterkalator

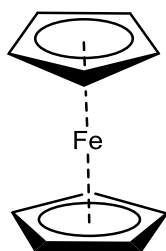
2.2. FEROCEN

Ferocen (diciklopentadienil-željezo) je spoj koji sadrži željezo (II) i dva ciklopentadienilna prstena. Do otkrića ovog spoja je došlo slučajno, kada su Peter L. Pauson i Thomas J. Kealy 1951. pokušali pripremiti fulvalen. Upotrijebili su FeCl_3 za okidaciju dihidrofulvalena direktno u fulvalen. Dobili su spoj žute boje, kemijske formule $\text{FeC}_{10}\text{H}_{10}$ koja kao takva nije odgovarala onoj od fulvalena (C_{10}H_8).²³



Slika 12. Rezonantne strukture spoja $\text{FeC}_{10}\text{H}_{10}$

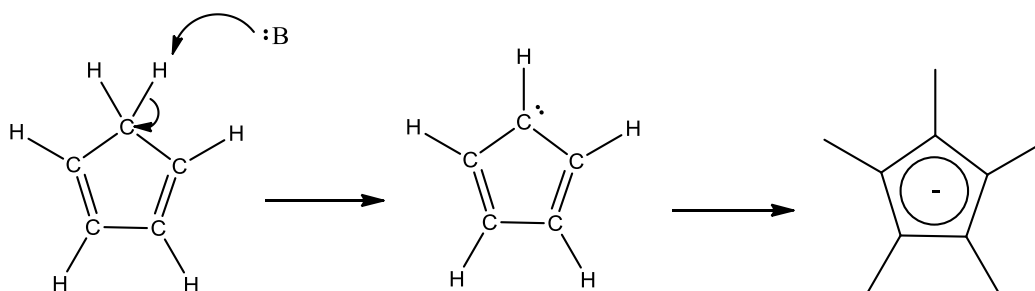
Sljedeće godine je bila razjašnjena prava struktura ferocena (slika 13) od strane dvije neovisne skupine istraživača. Wilkinson je zaključio da su svi atomi ugljika elektronski ekvivalentni iz razloga što je IR spektar pokazivao jednu oštru vrpcu. S obzirom na jedno C-H istežanje u spektru zaključio je da svi atomi ugljika jednako pridonose vezanju za atom željeza.²⁴ Nadalje, uz pomoć X-zraka, Fischer i Pfab su potvrdili strukturu sendvič-spoja u kojoj je središnji atom željeza smješten između dva ciklopentadienilna prstena. Na kraju je aromatičnost spoja potvrdio Woodward koji je provodio reakcije elektrofilne aromatske supstitucije (EAS).²⁵ Upravo je on i predložio ime za ovaj spoj koje se primjenjuje za spojeve općeg oblika $[\text{M}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$ koji su nazvani metaloceni, odnosno sendvič-spojevi. Dakle, ferocen predstavlja π kompleks u kojem interakcije između d orbitala $\text{Fe}(\text{II})$ s π orbitalama dva planarna ciklopentadienilna liganda (C_5H_5^-) formiraju vezu metal-ligand. Odlikuje ga izrazita stabilnost jer se smatra da je riječ o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluje 18 elektrona (po 6 iz Cp^- i 6 iz Fe). Zahvaljujući njegovoj stabilnosti u vodenim i aerobnim medijima, dostupnosti velikog broja derivata kao i povoljnih elektrokemijskih svojstava, ferocenski spojevi su postali vrlo popularni za biološku primjenu. Neki ferocenski derivati su pokazali *in vivo* i *in vitro* aktivnost protiv nekih bolesti poput gljivičnih i bakterijskih infekcija²⁶ malarije,²⁷ virusa humane imunodeficijencije (HIV) i raka.²⁸



Slika 13. Struktura ferocena

2.2.1. KEMIJA FEROCENA

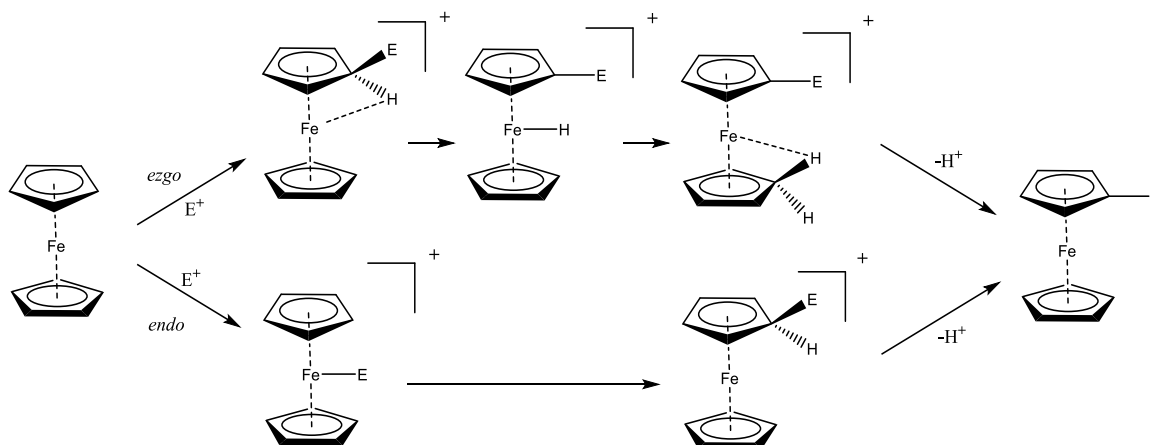
Ciklopentadienilni prsteni ferocena su aromatski i svaki od njih sadži po 6 delokaliziranih π elektrona. Ukoliko se ciklopentadien deprotonira uz pomoć jake baze, proton H^+ odlazi s jedinog sp^3 hibridiziranog ugljika. Slobodni elektronski par se tada pridružuje elektronima u prstenu koji postaje aromatičan. Upravo iz ovog razloga ferocen podliježe reakcijama elektrofilne supstitucije karakterističnim za aromatske spojeve (slika 14).



Slika 14. Aromatičnost Cp^-

Karakteristična EAS reakcija za ferocen je Friedel-Crafts aciliranje. Upotrebom acetanhidrida nastaje acetilferocen. Često se kao katalizator koristi $AlCl_3$ ali u ovom slučaju on otežava reakciju jer nastaje disupstituirani 1,1'-diacetilferocen. Ukoliko se kao katalizator koristi fosforna kiselina dolazi do protoniranja anhidrida prilikom čega nastaju elektrofil (acilni ion) i octena kiselina. U sljedećem koraku elektrofil napada prsten i dolazi do supstitucije između protona i elektrofila. Međutim, postoje neka ograničenja vezana za prirodu elektrofila u ovim reakcijama. Elektrofil ne smije oksidirati. Isto tako, kako ferocen lako oksidira u Cp_2Fe^+ , izravno halogeniranje i nitriranje se ne može izvesti konvencionalnim metodama. Osim toga, atom željeza u ferocenu je dobar nukleofil. Njegovi d elektroni osim što djeluju kao stabilizatori naboja za obližnje katione, također imaju i tendenciju privlačenja elektrofila što otežava supstituciju na Cp prsten.²⁹

Prema eksperimentalnim studijama koje je proveo Cunningham³⁰ postoje 2 predložena mehanizma elektrofilne supstitucije, ovisno o jakosti elektrofila. Za jake elektrofile se očekuje tzv. *egzo* napad u kojem će se elektrofil supstituirati na Cp prsten. Ukoliko je elektrofil slab, tada se očekuje *endo* napad u kojem elektrofil prvo stvara kompleks s metalom pa tek nakon toga napada Cp prsten (Shema 4).

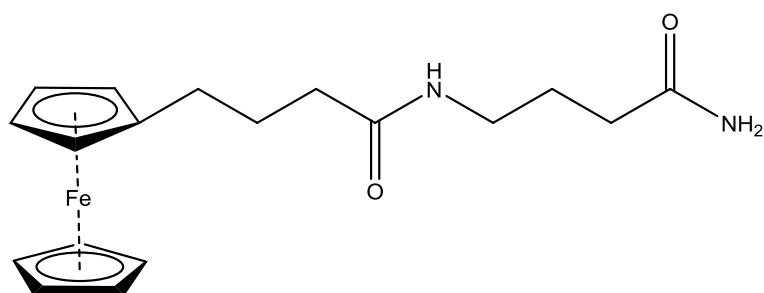


Shema 4. *Egzo* i *endo* reakcijski putevi za reakciju elektrofilne supstitucije ferocena

Reakcije metaliranja su još bolje reakcije od Friedel-Crafts-ovih s obzirom na mogućnost veće selektivnosti što ovisi o odabiru reagensa. Na primjer *n*-butil-litij (*n*-BuLi) prevodi ferocen u 1,1'-dilitijev ferocen u prisustvu *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA). Ferocen i *n*-BuLi neće reagirati u dovoljnoj mjeri ukoliko *n*-BuLi nije aktiviran uz pomoć TMEDA ili neke druge baze.³¹ S druge strane, mono-litirani ferocen se može dobiti ukoliko se kao reagens koristi *tert*-BuLi. Poboljšana metoda za dobivanje mono-litiranog ferocena uključuje korištenje "super baze", kalijevog *tert*-butoksida čime se produkt dobije u visokom iskorištenju od 90%.³²

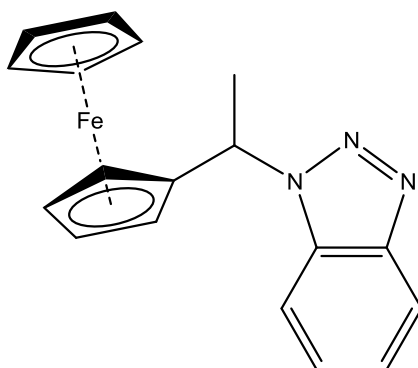
2.2.2. BIOLOŠKO DJELOVANJE DERIVATA FEROCENA

Potencijalno antikancerogeno djelovanje derivata ferocena je prvi put ispitano krajem 1970-ih. Brynes i suradnici objavili su rad o antitumorskoj aktivnosti ferocenskih spojeva koji sadrže aminske ili amidne skupine (slika 15) protiv limfocitne leukemije P-388. Spojevi su se primjenjivali na miševima. Antitumorsko djelovanje je bilo slabo, no dovoljno značajno da se ugradnjom ferocenskog prstena na odgovarajuću molekulu može dobiti agens s poboljšanom antitumorskom aktivnošću.³³



Slika 15. Kemijska struktura ferocena s amidnom skupinom

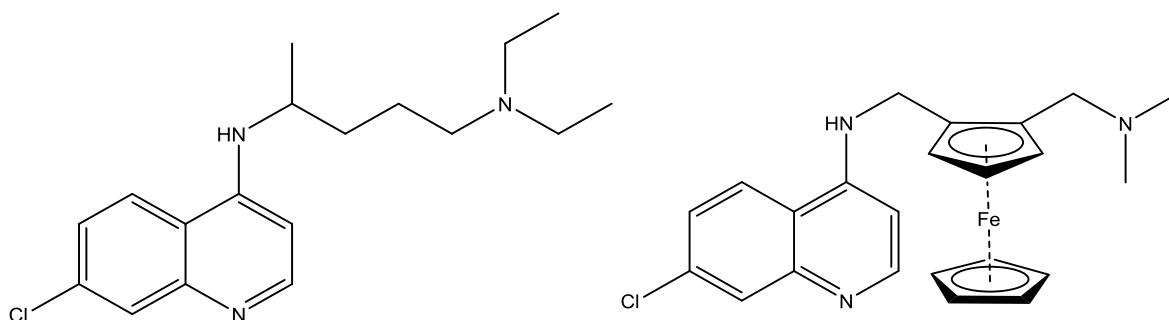
Od tada je sintetizirano nekoliko spojeva bazirano na ferocenu koji su pokazali protutumorsko djelovanje. Azoli, uključujući imidazol, pirazol i adenin, su odabrane skupine spojeva od strane Snegur-a i suradnika za modifikaciju ferocena. Sintetiziran je niz ferocenilalkilnih azola čija se toksičnost i inhibicija rasta tumora proučavala *in vivo*. Najznačajniji rezultat je pokazao konjugat ferocena i benzotriazola (slika 16) što se pripisuje sljedećim karakteristikama: hidrofilna benzotriazolilna skupina osigurava transport u vodenim medijima dok lipofilni ferocenil omogućava propusnost kroz membranu. Također azoli mogu tvoriti vodikove veze s fosfatnom skupinom na mjestima cijepanja DNA, dok ferocen može stvarati ionske veze nakon oksidacije u fericenijev oblik (Fe^{3+}).³⁴



Slika 16. Ferocenilalkilni azol protutumorskom aktivnošću

Kombinacija klorokinolina (CQ) i ferocena je rezultirala dizajnom prvog organometalnog antimalarika ferokina (FQ) (slika 17). Ideja je bila upotrijebiti organsku molekulu, koja ima sposobnost permeabilnosti i vezanja za metu, te organometalni dio koji može poboljšati problem rezistencije i/ili optimirati početne učinke. FQ stvara kompleks s hematinom u stehiometrijskom odnosu 1:1. Energija asocijacije iznosi -7kcal/mol iz čega se može zaključiti da je ova nekovalentna interakcija slaba, ali i dalje povoljna. Ovisno o primijenjenoj dozi, u

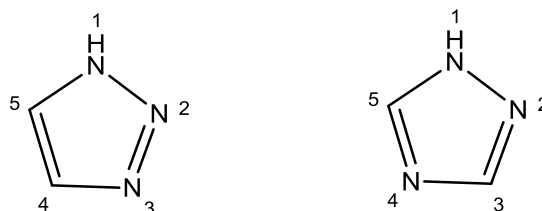
prisutosti FQ, hematin se ne pretvara u b-hematin. Potrebno je primijeniti 0,8 ekvivalenata FQ u odnosu na CQ, kojeg je potrebno 1,8 ekvivalenata, kako bi se postigla IC_{50} .³⁵



Slika 17. Strukture klorokina (CQ) i ferokina (FQ)

2.3. 1,2,3-TRIAZOL KAO FARMAKOFOR

Triazol, koji je poznat i pod nazivom pirodiazol je organski heterociklički peteročlani prsten. Sastoji se od tri atoma dušika i dva atoma ugljika. To je bijela/svjetlo žuta kristalna tvar, topiva u vodi i alkoholu. Dolazi u obliku 2 izomera, 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola (slika 18).



Slika 18. 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol

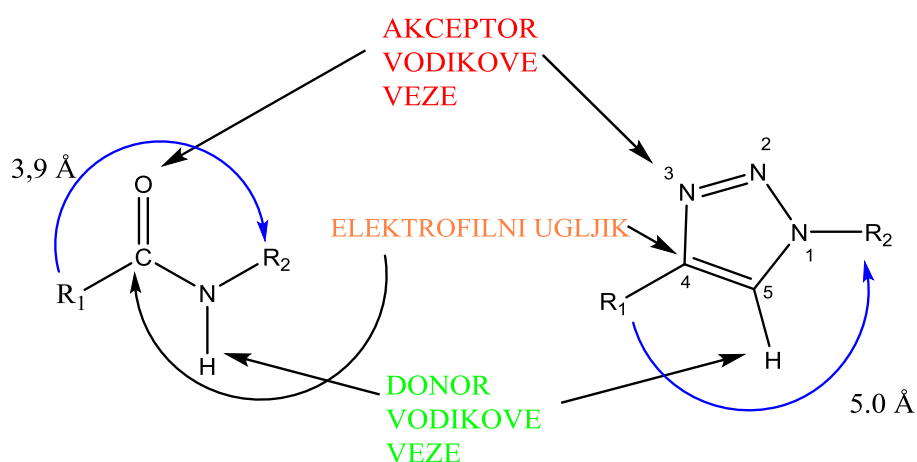
Zbog njihove stabilnosti i svestranosti sadržani su u brojnim klinički korištenim lijekovima. Mnogi triazolni derivati su pokazali širok spektar farmakološke aktivnosti poput antimikrobne³⁶, antimalarijske³⁷, antivirusne³⁸ te antikancerogeno djelovanje.³⁹

1,4-Disupstituirani derivati 1,2,3-triazola su najčešći triazoli i sintetiziraju se 1,3-dipolarnom cikloadicijom. Mnogi heterociklički spojevi koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazol su pokazali široki spektar biološke aktivnosti. Prsten ovog heterocikličkog spoja je stabilan u uvjetima kisele i bazne hidrolize, kao i u oksidacijskim i redukcijским uvjetima u kojima se održava aromatska stabilnost i rezistentnost na metaboličku razgradnju.⁴⁰

Istovremeno posjeduje visoki dipolni moment koji iznosi 5 D i može sudjelovati u stvaranju vodikove veze te u dipol-dipol interakcijama.⁴¹

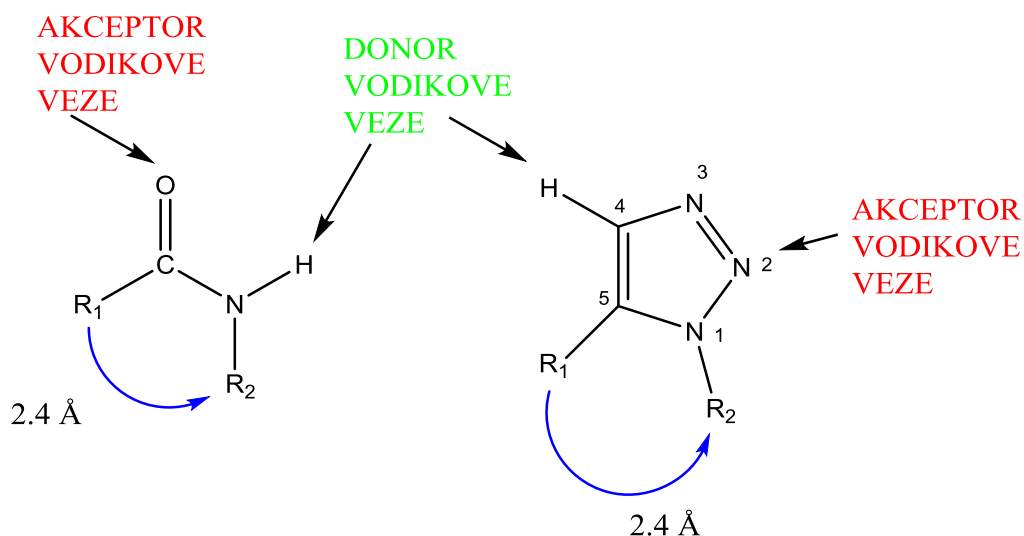
Ove osobine čine različito supstituirane triazole vrlo sličnima amidnoj vezi, oponašajući *Z* ili *E* amidnu vezu, ovisno o supstituciji triazola. 1,4-disupstituirani triazol pokazuje sličnost sa *Z* amidnom skupinom na sljedeći način (slika 19):

- Karbonilni kisik ima slobodni elektronski par kao i *N*-3 u triazolu i akceptori su vodikove veze
- Polarizirana C-H veza (položaj C-5) se ponaša kao N-H veza u amidu i donori su vodikove veze
- Ugljik u triazolu na položaju C-4 je elektrofilan kao i karbonilni ugljik u amidu



Slika 19. Sličnost *Z*-amidne veze i 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazola

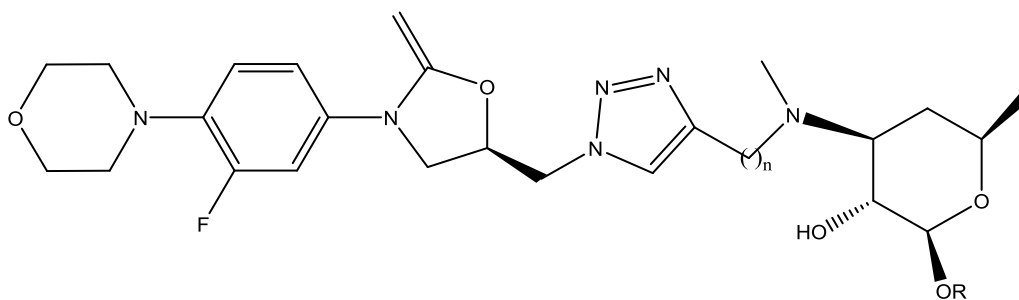
Sličnost ovih skupina se očituje i u udaljenosti između supstituenata. Kod amida ona iznosi 3,8-3,9 Å, i 5,0-5,1 Å u 1,2,3-triazolima. Dipolni moment kod amida iznosi 4 Debye-a, a kod 1,2,3-triazola ~5 Debye-a. Upravo zbog većeg dipalnog momenta kod 1,2,3-triazola jače su izražena svojstva kao donora odnosno akceptora vodikove veze nego kod amida. U slučaju *E*-izomera vrijedi analogan opis koji vrijedi i za *Z*-izomer. Razlika je jedino u udaljenosti supstituenata na amidu i 1,2,3-triazolu koja u oba slučaja iznosi 2,4 Å (slika 20).



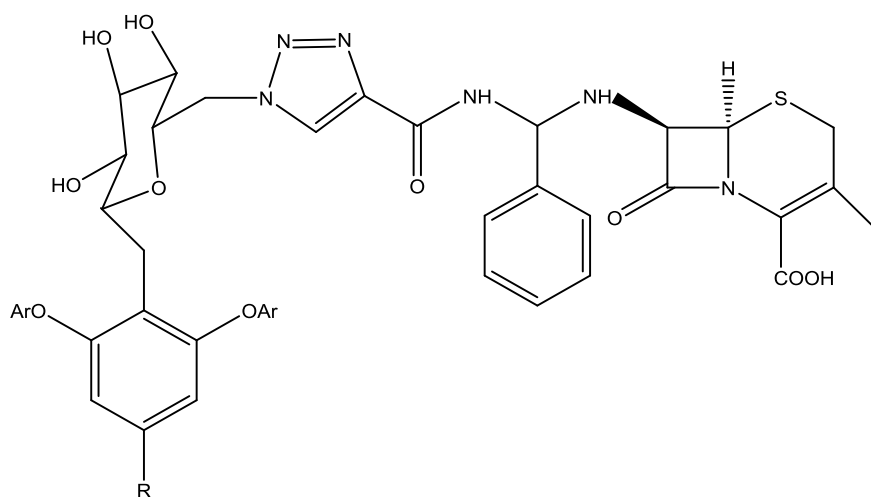
Slika 20. Sličnost *E*-amidne veze i 1,5-disupstituiranog 1,2,3-triazola

Triazolni prsten je idealan "linker" jer omogućava veliku topljivost u vodi, te je relativno otporan na reakcije hidrolize kao što je prije navedeno. Kao takav je stabilan pri tipičnim biološkim uvjetima. Osim toga, triazolni prsten je izuzetno rigidan i zbog toga supstance koje su vezane za njega ne mogu ostvariti međusobnu interakciju.⁴² Iz ovih razloga triazolni prsten djeluje kao neaktivni linker.

1,3-dipolarna cikloadicija se prvenstveno razvila kao sintetska metoda za otkrivanje novih lijekova. Osim toga ova reakcija se može koristiti za sintezu dimera i multifunkcionalnih lijekova u kojima se polimerni lanci ili biomolekule povezuju preko vlastitih funkcionalnih skupina s drugim funkcionalnim skupinama. Jedan od primjera multifunkcionalnih antibiotika je spoj prikazan na slici 21 koji je dobiven povezivanjem linezolida s makrolidom, tj. spoj u kojem je vankomicin spojen sa cefalosporinom (slika 22).⁴³

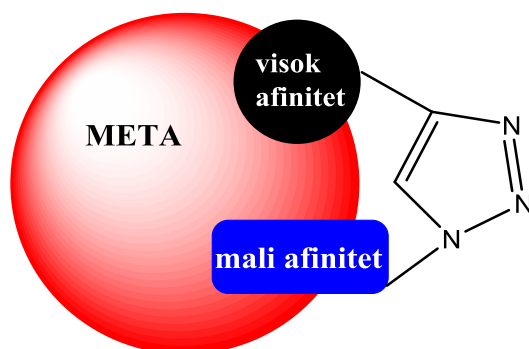


Slika 21. Multifunkcionalni antibiotik u kojem je linezolid spojen sa makrolidom



Slika 22. Multifunkcionalni antibiotik u kojem je vankomicin spojen sa cefalosporinom

Triazolni linker se također koristio za sintezu bidentatnih inhibitora u kojima molekule međudjeluju s dva različita vezna mjesta u istoj meti (slika 23). Odnosno, u tom slučaju, vezanje jedne molekulske komponente na metu, prema kojoj ista ima visoki afinitet, rezultira približavanjem druge komponente koja ima manji afinitet te se na taj način povećava afinitet obje komponente.



Slika 23. Triazol kao linker u sintezi bidentatnih inhibitora

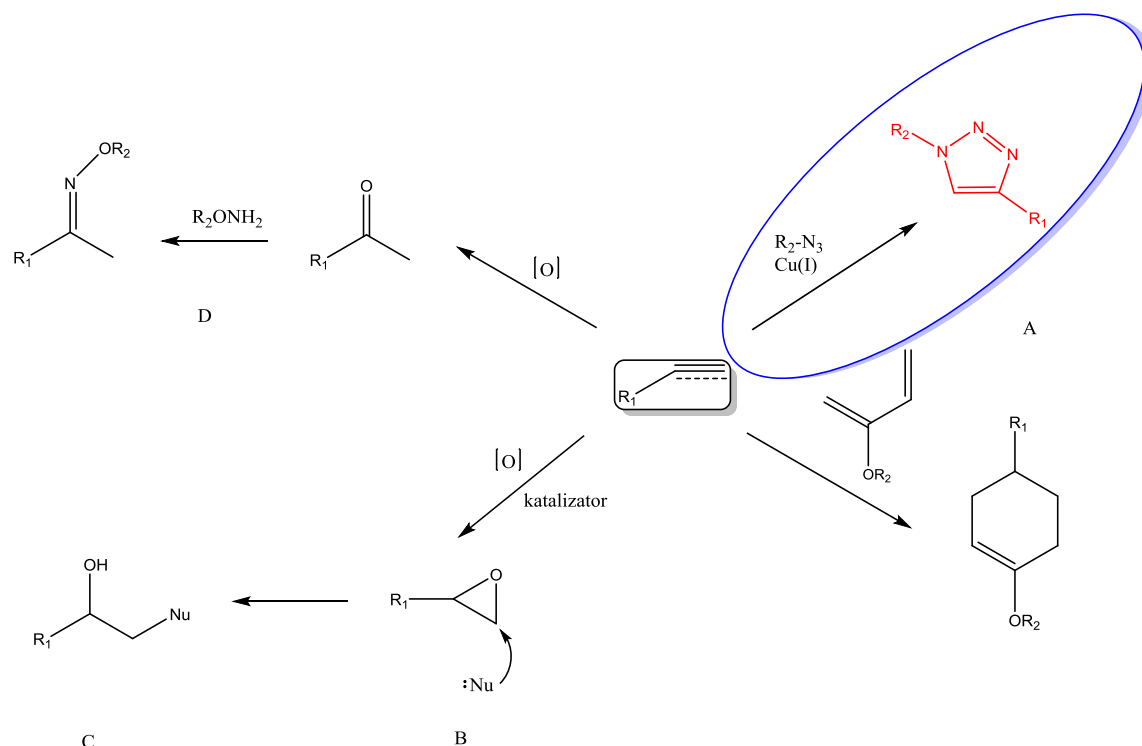
2.4. KLIK KEMIJA

Klik kemija predstavlja novi pristup u sintezi koji uvelike olakšava sintetske procese koristeći nekoliko, gotovo savršenih, kemijskih reakcija za dizajniranje gradivnih komponenti. Valja naglasiti da ona ne zamjenjuje postojeće metode u sintezi i otkrivanju lijekova već ih nadopunjuje i proširuje. Oslanja se na dizajn novih biološki aktivnih molekula i kombinatorne kemijske tehnike, te se na taj način mogu pripremiti biblioteke derivata ili mimetika tradicionalnih prirodnih farmakofora, lijekova ili prirodnih produkata.⁴⁴ Stvarna moć klik kemije leži u mogućnosti stvaranja novih struktura koje ne nalikuju nužno već poznatim farmakoforima. Klik reakcije moraju biti sveobuhvatne, dosljedne u smislu visokih iskorištenja i moraju se moći lako provesti. Osim toga ne smiju biti osjetljive na kisik i vodu, tj. moraju biti stabilne pri fiziološkim uvjetima. Ukoliko je potrebno pročišćavanje produkta, isto treba biti provedeno, nekromatografskim metodama poput destilacije ili kristalizacije.

Klik kemija je termin kojeg je prvi put opisao K.B. Sharpless na Scripps Research Institute 2001. kako bi opisao reakcije koje daju produkte u visokim iskorištenjima i odlične selektivnosti u reakcijama stvaranja veze ugljik-heteroatom. Pojam klik znači spajanje više manjih jedinica čime brzo nastaje produkt. Općenito, klik kemija podrazumijeva sljedeće:

- Visoko iskorištenje željenog produkta
- Kombinacija lako dostupnih gradivnih blokova
- Ne nastaju nus-produkti
- Jednostavna izolacija produkta nekromatografskim metodama
- Provođenje reakcija u vodi kao i u organskim otapalima⁴⁵

Postoji nekoliko tipova reakcija koje zadovoljavaju gore navedene uvjete te se kao takve mogu smatrati klik reakcijama⁴⁶ (shema 5). One uključuju reakcije cikloadicije kao što su Diels-Alderova i 1,3-dipolarna cikloadicija (A), adicije na nezasićenu vezu (B), reakcije nukleofilnog otvaranja prstena (C), i karbonilne reakcije nealdolnog tipa (D).

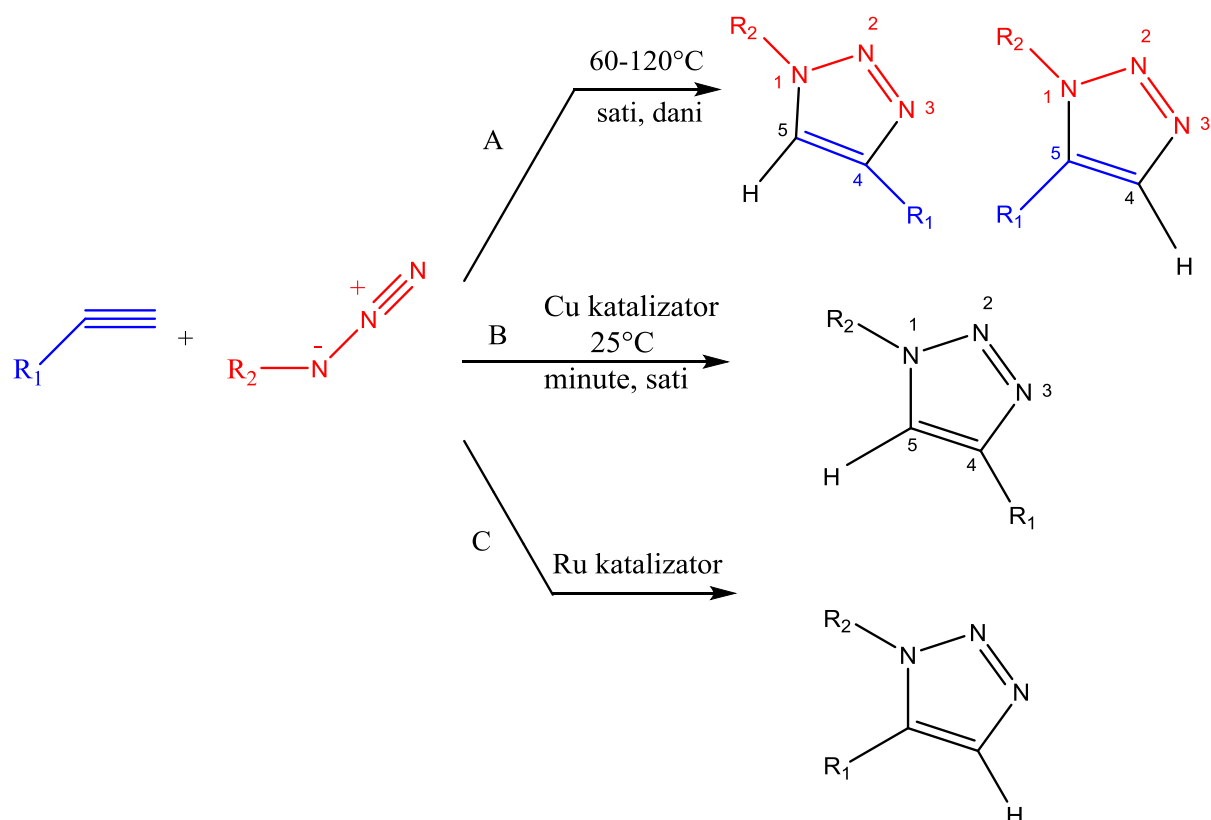


Shema 5. Primjeri klik reakcija

Svakako najzastupljenija reakcija ovog tipa je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina pri čemu nastaje 1,2,3-triazol. Alkin i azid su vrlo selektivni u reaktivnosti, inertni su prema većini funkcionalnih skupina, stabilni su u velikom broju otapala, pri različitim temperaturama i vrijednostima pH. U termodinamičkom smislu, postupak je egzoterman ($\Delta H_o = -45$ do -55 kcal/mol) i ima relativno visoku energiju aktivacije ($E_a=26$ kcal/mol) u reakciji između metil-azida i propina.⁴⁷

Nekatalizirana reakcija zahtjeva visoku temperaturu i pri tome nastaje smjesa 2 regioizomera; 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazol.⁴⁸

Općenito, 1,2,3-triazolni prsten nije u potpunosti niti oksidiran niti reduciran što omogućava snažno povezivanje s dva supstrata. U posljednjem desetljeću Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija postaje sve zanimljivija od kada se koristi bakar (I) kao katalizator i od tada je ova reakcija poznata kao Cu(I)-katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC, eng. *Cooper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*). Cu (I)-katalizirana 1,3-cikloadicija je do 10^7 puta brža od nekatalizirane reakcije i odvija se pri temperaturi od 0-25 °C, dok sterička i elektronska svojstva supstituenata ne utječu bitno na tijek reakcije. Ovom reakcijom regioselektivno nastaju 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol (shema 6). Korištenjem rutenija kao katalizatora, regioselektivno nastaje 1,5-disupstituirani triazol.

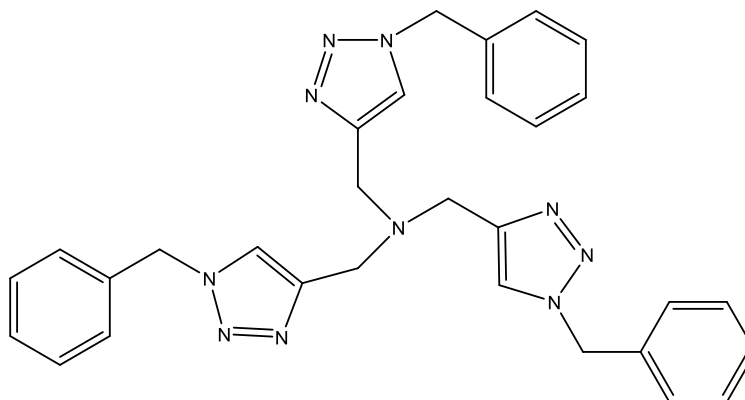


Shema 6. Dipolarna azid-alkin cikloadicija, A) nekatalizirana, B) bakrom katalizirana C) rutenijem katalizirana

U slučaju polarnih supstrata, reakcije se provode u vodenom mediju ili u smjesi vode i alkohola (najčešće *tert*-butanol) ali je u tom slučaju raspad Cu(I) soli neizbježan. Utvrđeno je da upotrebom Cu(II) soli poput CuSO₄ x 5H₂O, u prisutnosti redukcijskog sredstva kao što su hidrazin, natrijev askorbat ili tris(2-karboksietil)fosfin (TCEP) stvara Cu(I) *in situ*. Cu(I) je termodinamički nestabilan te se relativno lako oksidira u Cu(II) koji je katalitički inaktivan, ali kao oksidacijsko sredstvo može uzrokovati nastanak neželjenih nus-produkata, a da bi se to spriječilo, reakcije sa solima Cu(I) treba provoditi bez prisutnosti kisika.

Kao alternativno rješenje strogo suhim reakcijskim uvjetima u reakcijama CuAAC mogu se upotrijebiti i kompleksi Cu(I) s različitim ligandima. Ligandi štite Cu(I) od oksidacije, stoga nije nužno provoditi reakciju bez prisustva kisika, a mogu i poboljšati katalitička svojstva soli Cu(I). Određeni ligandi poput onih koji mogu tvoriti heterocikličke kelate sa Cu(I) pokazuju povećanje brzine reakcije. Uloga liganda se temelji na ograničavanju Cu(I) od interakcija koje rezultiraju njegovom degradacijom. Najčešće upotrebljavani ligand u organskoj sintezi i biokonjugaciji molekula je TBTA (tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]amin), a batofenantrolin i PMEDTA (*N*1-(2-(dimetilamino)etil)-*N*1,*N*2,*N*2-trimetiletan-1,2-diamin) se

upotrebljavaju u kemiji polimera.⁴⁹ TBTA (slika 24) je tetradentni ligand koji u potpunosti okružuje bakar i na taj način onemogućuje daljnje vezanje na katalizator. Prisutna tercijarna amino skupina u strukturi TBTA može djelovati i kao baza, stoga, ligandi mogu djelovati i kao akceptori protona, pa nije potrebna daljnja upotreba baze.



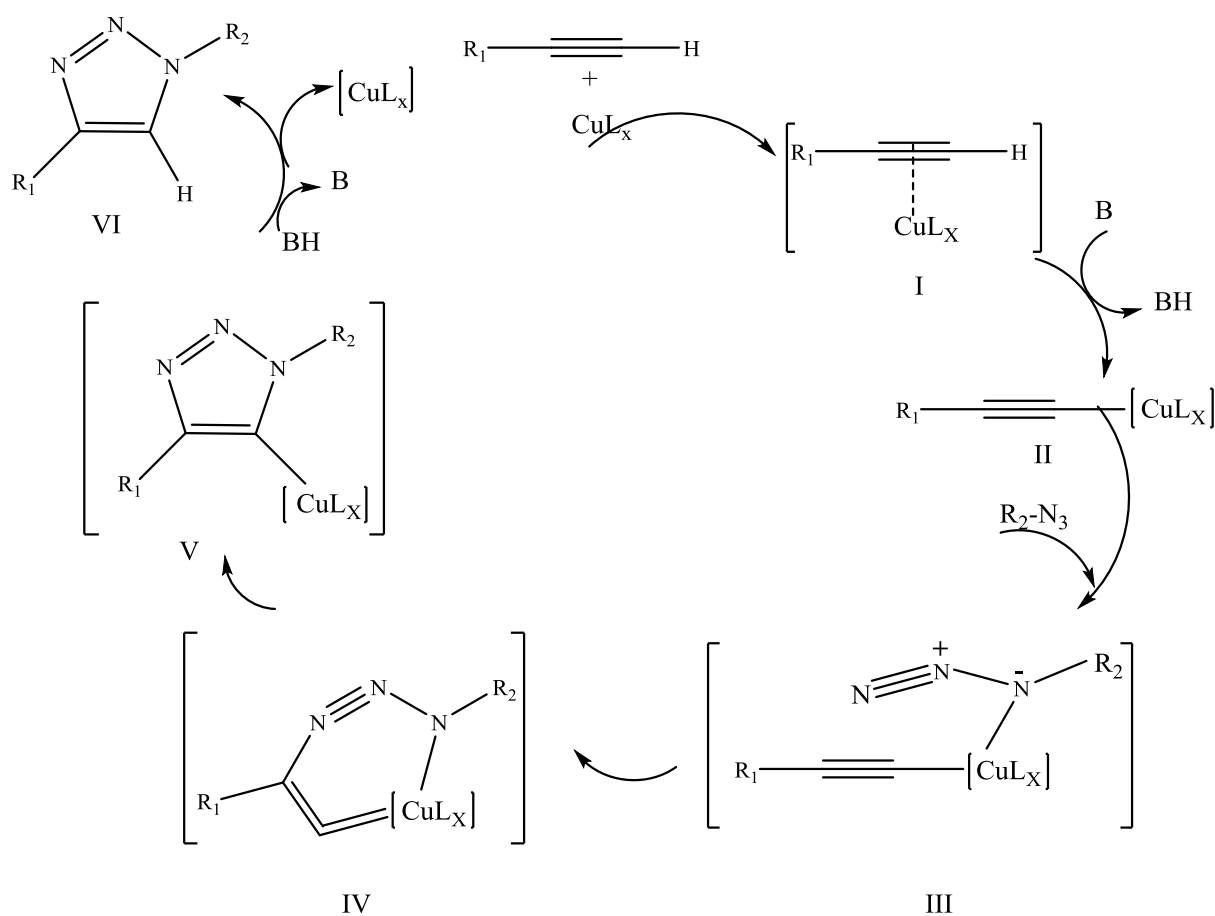
Slika 24. Struktura TBTA

Neposredna primjena katalizatora Cu(I) najčešće uključuje primjenu soli Cu(I) (CuI ili CuBr) ili kompleksa Cu(I) ($[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, $(\text{EtO})_3\text{P} \cdot \text{CuI}$, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$). Kompleksi su se pokazali kao dobro rješenje kod reakcija u organskim otapalima gdje je topljivost Cu(I) soli ograničena. Osim Cu(I) i Cu(II) kao izvora bakra poznate su i primjene katalizatora Cu(0) (bakrena žica ili bakreni prah)⁵⁰ kao i nanočestica bakra.⁵¹

2.4.1. MEHANIZAM CuAAC

Izmjereni kinetički podatci i eksperimenti izvedeni na temelju molekuskog modeliranja ukazuju da je mehanizam CuAAC reakcije stupnjevit. Prvi korak u ovom mehanizmu uključuje π kompleksiranje Cu(I) dimera na trostruku vezu alkina prilikom čega nastaje kompleks bakra i alkina (I). Nakon toga dolazi do uklanjanja terminalnog vodika iz alkina prilikom čega nastaje Cu-acetilid (II). Postoji nekoliko različitih načina prema kojima se mogu stvarati Cu-acetilidini kompleksi, ovisno o reakcijskim uvjetima. U vodenoj otopini/otapalima π kompleksiranje Cu(I) smanjuje pKa terminalnog alkina do 9,8 pH jedinica što dalje omogućuje deprotoniranje i stvaranje Cu-acetilida (I) bez dodavanja baze. Ukoliko se koriste aprotična otapala poput acetonitrila, diklormetana ili toluena, u prisutnosti Cu(I) soli (npr. CuI, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{CuIP}(\text{OEt})_3$) je potrebno dodati bazu, najčešće tercijarni amin. Tek tada započinje deprotoniranje što je ujedno i ključan korak kod

kompleksiranja.⁵² U sljedećem koraku kompleks Cu-acetilid koordinira azid (proksimalni N) pri čemu nastaje intermedijar (III). Tada je azid aktiviran, terminalni dušik postaje još elektrofilniji i omogućen je nukleofilni napad ugljikovog C-4 atoma na terminalni N-atom prilikom čega nastaje šesteročlani prsten (IV). U sljedećem koraku, metalociklički spoj podliježe kontrakcijama prstena prilikom čega nastaje trazolil-triazol supstituiran bakrom (V). Protoniranjem triazolila oslobađa se bakar i nastaje produkt 1,4-supstituirani 1,2,3-triazol (VI) (Shema 7).



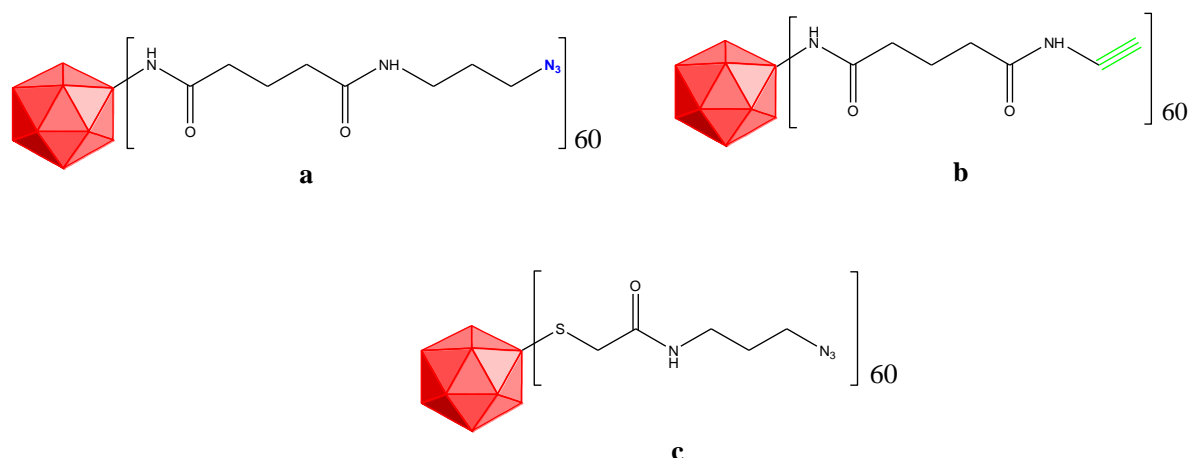
Shema 7. Pretpostavljeni mehanizam Cu(I)-katalizirane azid-alkin 1,3-dipolarne cikloadicije

Među različitim metalima, tj. metalnim ionima koji kataliziraju reakcije između alkina i azida, rutenij se pokazao kao jedan od značajnijih. Za razliku od CuAAC, u prisustvu ovog katalizatora preferirano je stvaranje 1,5-disupstituiranih triazola. Kao najuspješniji rutenijevi kompleksi su se pokazali $\text{Cp} \times \text{RuCl}$, $\text{Cp} \times \text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Cp} \times \text{RuCl}(\text{COD})$, i $\text{Cp} \times \text{RuCl}(\text{NBD})$. Reakcije se provode s 1-2 mol% katalizatora u smjesi THF/dioksan ili bilo kojem drugom aprotičnom otapalu pri rasponu temperature od sobne do 80°C. Karakteristika

rutenijem kataliziranih reakcija je mogućnost korištenja i internalnih alkena pri čemu nastaju 1,4,5-trisupstituirani triazoli.⁵³ Također, za razliku od CuAAC reakcija, ove reakcije više ovise o steričkim svojstvima azida nego alkena. Primarni i sekundarni azidi su više reaktivni u prisustvu rutenijevih kompleksa, za razliku od tercijarnih azida koji su manje reaktivni⁵⁴. Elektronska i sterička svojstva alkena također imaju bitan utjecaj, ali ne kao azid. Alkini koji su donori vodikove veze, poput propargilnog alkohola ili propargilamina, pokazuju visoku regioselektivnost čak i za nesimetrične alkine. Vodikova veza sa OH ili NH₂ u alkinu i Cl s rutenijevog kompleksa predstavlja pokretačku silu ovoj reakciji. Nova veza uvijek nastaje između β-ugljika na alkinu odnosno terminalnog dušika na azidu.

Osim Cu i Ru koriste se i drugi metali poput Ni, Fe, Ce i Zn, također kao katalizatori za 1,3-diploarne cikloadicije ali niti jedan od navedenih primjera nije dao zadovoljavajuće rezultate.⁵⁵

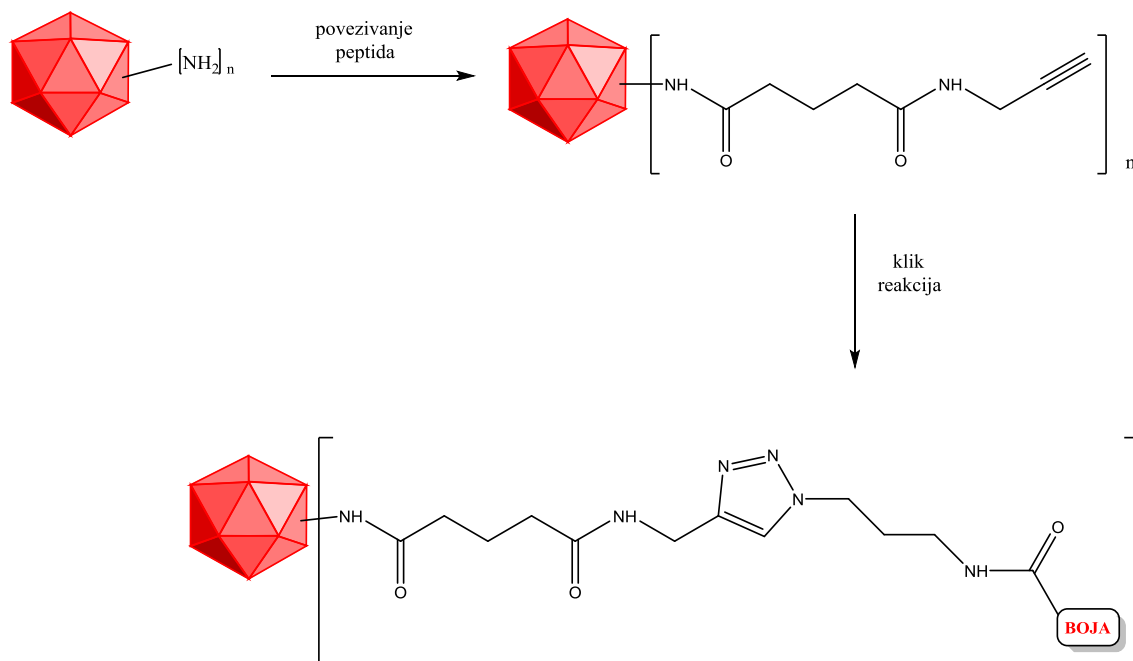
Posebno upečatljiva primjena klik kemije o kojoj su izvjestili Finn i suradnici je spajanje fluorescina na mozaični virus crnog graha (eng. *Cowpea mosaic virus*, CPM). Sam virus je sastavljen od 60 identičnih kopija dvoproteinskih asimetričnih jedinica koje okružuju gensku informaciju u jezgri (jednolančana RNK). Vanjska površina proteina CPM virusa se funkcionalizirala s azidom ili alkinom na slobodne amine u lizin, odnosno tiole u cisteinu dajući molekule **a-c** (slika 25).



Slika 25. Funkcionalizacija CPM virusa azidom (**a i c**) i alkinima (**b**),

Učinkovitost spajanja konjugata virus-azid i virus-alkin je analizirana s derivatima fluorescina koji sadrže komplementarnu skupinu za željenu cikloadiciju (slika 26). Do spajanja neće doći ukoliko nema bakra ili redukcijskog sredstva tj. potreban je Cu(I). Iako elementarni bakar služi kao dobro redukcijsko sredstvo za Cu(II) u sintetskoj primjeni, u

ovom slučaju upotreba CuSO_4 rezultira sporom reakcijom. Dodatkom tris-(triazolil)amina se povećava brzina reakcije i sve azidne skupine stvaraju triazole.⁴⁵

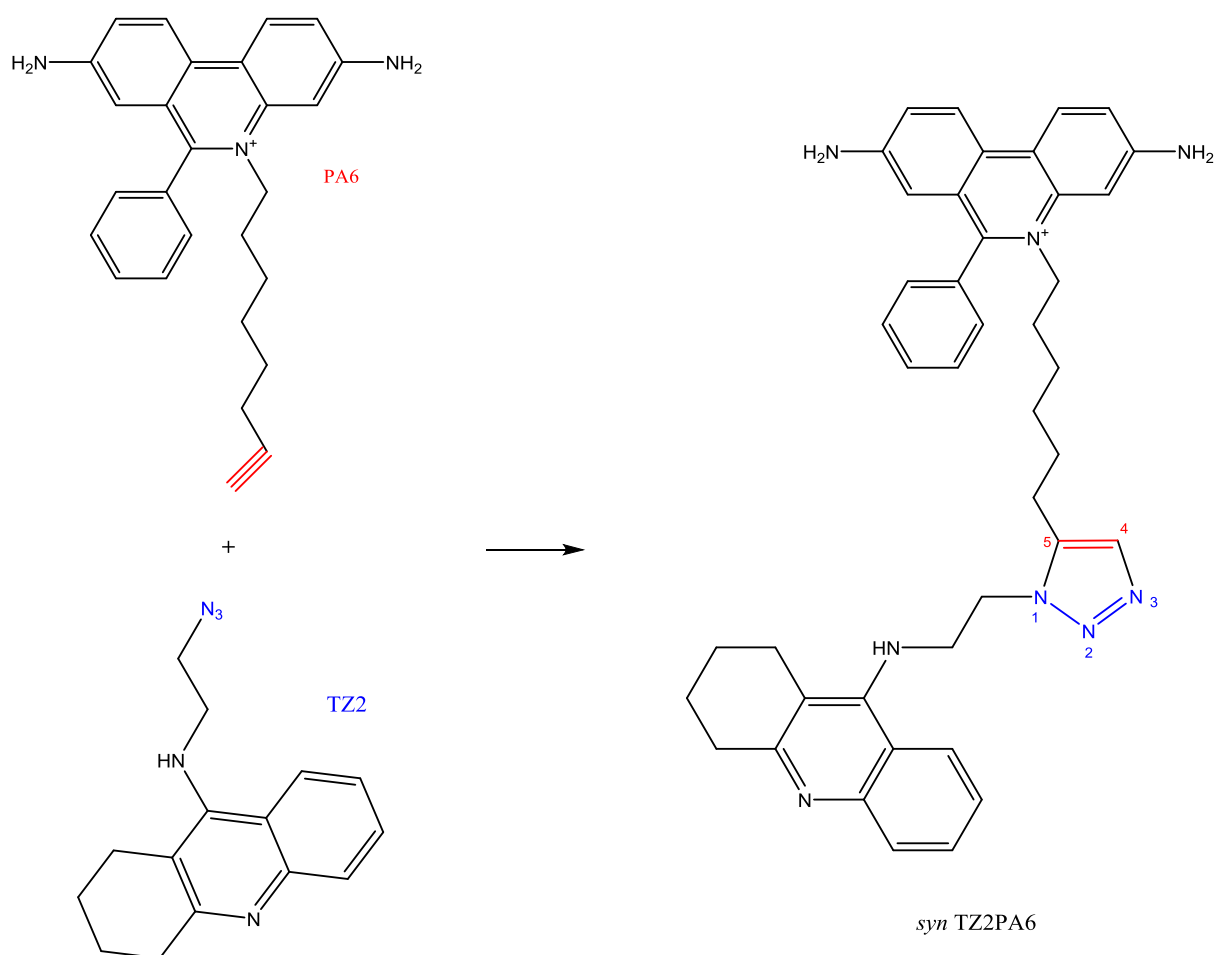


Slika 26. Funkcionalizacija čestice virusa klik reakcijom

Pronađeno je da upotreba askorbata ili *p*-hidrokinona (redukcijska sredstva) rezultira značajnim rastavljanjem kapside virusa, te stvaranje triazola u prisutnosti Cu(II) vodi do raspadanja virusa unatoč tome što je virus stabilan u prisutnosti samog Cu(II) . Isto tako, dodatkom tris(benziltriazolilmetil)amina može se zaštititi virus od raspada koji je uzrokovan nastajanjem triazola u prisustvu bakra.⁵⁶

Klik kemija *in situ* je još jedna primjena ovog koncepta u otkrivanju lijekova. Ovaj koncept je također uveo Sharpless sa suradnicima⁵⁷ i koristi enzim kao metu kako bi se odabrao i sintetizirao inhibitor tog enzima. Nastajanje triazola ovisi o afinitetu dva reaktivna gradivna bloka s enzimom i njihovim smještanjem u katalitičko mjesto u enzimu.. Danas se ovaj koncept uspješno koristi kod nekoliko meta kao što su acetilkolin-esteraza, karboanhidraza, HIV-proteaza ili transkripcijski represor EthR.⁵⁸ Prvi enzim koji je upotrijebljen za provjeru valjanosti ovog pristupa je acetilkolin-esteraza (AChE) zbog svoje biološke važnosti. Naime, AChE je ključna komponenta neuroloških funkcija pa je stoga i meta. Ovaj enzim ima ključnu ulogu u središnjem i perifernom živčanom sustavu jer hidrolizira neurotransmiter acetilkolin na acetat i kolin čime se prekine proces neurotransmisije. Aktivno mjesto enzima se nalazi u uskom procjepu u udubini na udaljenosti od 20 Å.⁵⁹ Drugo, periferno vezno mjesto se nalazi u blizini vanjske površine enzima.

Karakteristični inhibitori se vežu ili u aktivno mjesto ili u perifernom anionskom mjestu (PAS). Razvilo se nekoliko specifičnih liganada s odgovarajućim jezgrama takrina i fenantridina na kojima su se nalazile azidne, odnosno alkinske skupine kako bi došlo do 1,3-dipolarne cikloadicije. Usklađena termička 1,3-dipolarna cikloadicija između azida i acetilenskih reagenasa (koji se nalaze i u aktivnom i perifernom veznom mestu) je odabrana iz nekoliko razloga. Prvo, reakcija je iznimno spora pri sobnoj temperaturi, nisu uključene komponente koje mogu zauzimati vezna mjesta, poput reagenasa, katalizatora, nus-produkata, i reagensi su bio-ortogonalni. Pri tome je AChE služila kao reakcijska posuda koja sintetizira vlastiti inhibitor iz ovih gradivnih blokova. Od 49 mogućih kombinacija enzima je odabrao par TZ2/PA6 između kojih je nastao *syn* triazol kao jedini produkt (slika 27). Iz ovoga se vidi da triazolni prsten nije samo pasivni linker već i aktivni farmakofor koji može značajno pridonijeti vezivanju za protein kao u slučaju nastajanja produkta *in situ*, *syn*-TZ2PA6.



Slika 27. Klik reakcija *in situ* spojeva TZ2 i PA6 katalizirana AChE

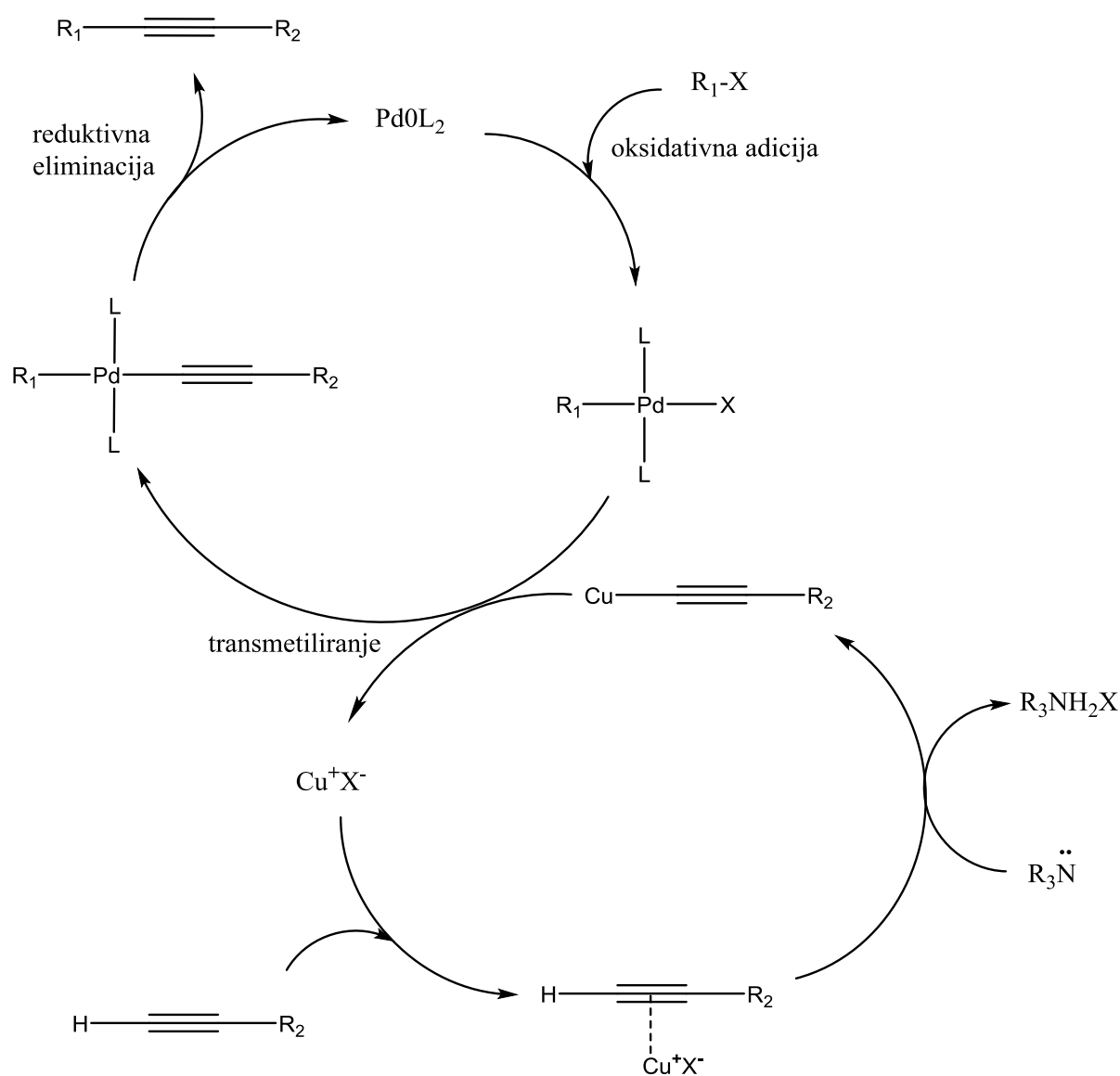
Unatoč brojnim odlikama i raznolikoj primjeni, postoje i određeni nedostaci klik reakcija. Na primjer, često se može dogoditi da alkin reagiraju međusobno umjesto sa azidom. Isto tako, ako Cu-acetilid dođe u fizički kontakt s azidom odvija se klik reakcija, ali ako je isti kompleks okružen s terminalnim alkinima postoji mogućnost nastajanja kelata. Svakako je najveći nedostatak što ove reakcije zahtijevaju bakar, ali prekomjerna količina bakra u ljudskom tijelu može uzrokovati ozbiljne bolesti (npr. hepatitis, neurološke smetnje, bolesti bubrega i Alzheimerovu bolest) pa čak i smrt. Stoga je potrebno u potpunosti odstraniti bakar što je teško.⁶⁰

2.5. SONOGASHIRA-INA REAKCIJA

Paladijem katalizirano stvaranje C-C veze između terminalnog ugljikovog atoma alkina i arilnog ili alkenilnog halogenida koje rezultira stvaranjem supstituiranih alkina je poznato kao Sonogashira-ina reakcija. Ovu reakciju su prvi put 1975. godine proveli Sonogashira, Tohda i Hagihara. Iako se provodi pri sobnoj temperaturi uz pomoć već spomenutog paladija kao katalizatora kombiniranog s ko-katalizatorom u prisustvu baze.⁶¹ Do ovog otkrića je došlo nekoliko mjeseci nakon što su Cassar⁶² te Dieck i Heck⁶³ objavili da se reakcija može provesti samo s paladijem ali isključivo pri visokim temperaturama. Iako je bakar koristan u smislu povećanja reaktivnosti, postoje i određeni nedostaci. Na primjer, kada je bakar izložen zraku, Cu-acetilid reagira sam sa sobom umjesto s arilnim tj. alkenilnim halogenidom. Zato je nužno provoditi reakciju bez prisustva kisika kako alkin međusobno ne bi reagirali jer se time stvaraju neželjeni nus-produkti. Potencijalno rješenje ovog problema je provođenje reakcije bez prisustva bakra kao ko-katalizatora (eng. *Copper-free Reactions*). Unatoč raznolikoj primjeni u sintezi organskih molekula, prirodnih produkata i farmaceutika još uvijek se pokušavaju optimirati reakcijski uvjeti. Znanstvenici proučavaju učinke promjene atmosferskih uvjeta⁶⁴, te kako iskoristiti aerobne uvjete s krajnjim ciljem povećanja učinkovitosti reakcija.

Mehanizam Sonogashira-ine reakcije (shema 8) još nije u potpunosti razjašnjen zbog otežane analize kombiniranog djelovanja prisutnih katalizatora. Pretpostavka je da se ovaj mehanizam odvija kroz dva katalitička ciklusa, paladijevog (ciklus A) i bakrovog (ciklus B).⁶⁵ Prvi korak započinje oksidativnom adicijom arilnog ili vinilnog halogenida na Pd(0)L₂ kompleks pri čemu nastaje [Pd(II)R₁L₂X] kompleks. Taj kompleks prelazi u [Pd(II)L₂R₁(C≡CR₂)] nakon transmetaliranja sa Cu-acetilidom koji nastaje u ciklusu B. U

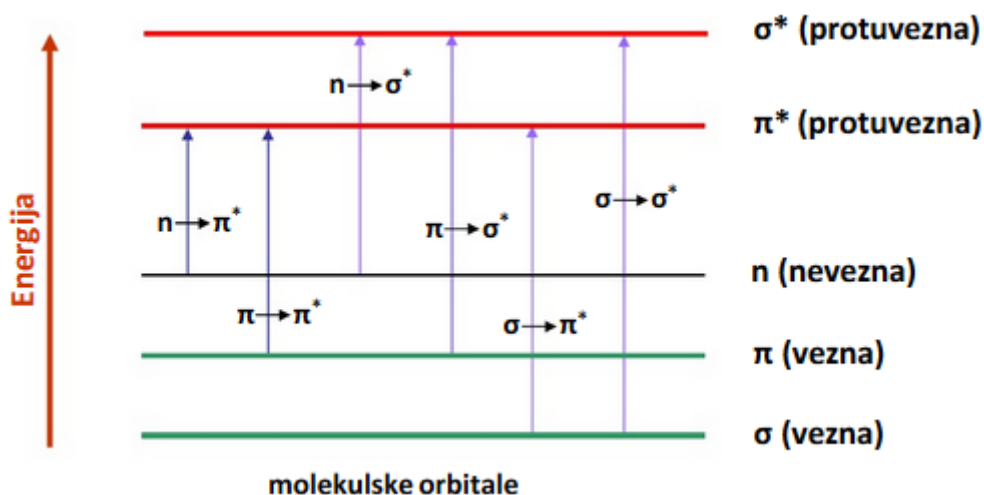
zadnjem koraku, reduktivnom eliminacijom nastaje produkt (supstituirani alkin) i regenerira se $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ kompleks.



Shema 8. Pretpostavljeni mehanizam Sonogashira-ine reakcije

2.6. UV/VIS SPKTROFOTOMETRIJA

Kada kontinuirano zračenje prolazi kroz prozirni materijal, dio zračenja može biti apsorbirano. Ako se to dogodi, rezidualno zračenje, koje se prenosi u prizmu, daje spektar s prazninama u njemu, nazvan apsorpcijski spektar. Ultraljubičasto (200-400 nm) i vidljivo (400-800 nm) zračenje pojavljuju se kod kraćih valnih duljina i viših frekvencija. Da bi se mogao snimiti UV/VIS spektar molekula mora biti konjugirana. Rezultat apsorbirane energije je prijelaz atoma ili molekula iz osnovnog u pobuđeno stanje. Elektromagnetsko zračenje koje je apsorbirano je jednako energetskej razlici između pobuđenog i osnovnog stanja. Kada molekula apsorbira elektromagnetsko zračenje, elektron prelazi iz HOMO orbitale (najviše popunjene orbitale) u LUMO (najniže nepopunjene orbitale). Razlika u energiji između elektronskih razina kod većine molekula varira između 125-625 kJ/mol. Najnižu energiju imaju σ orbitale, nešto veću energiju imaju π orbitale, a najveću energiju ima slobodan elektronski par (nevezne n orbitale). Protuvezne orbitale su orbitale najviše energije (π^* , σ^*) (Slika 28).⁶⁶



Slika 28. Pobuđivanje elektrona između molekularskih orbitala⁶⁷

Energija povezana s elektromagnetskim zračenjem je definirana slijedećom jednačicom: $E=h\nu$ (1), pri čemu je E izražena u J, h-Planck-ova konstanta ($6,62 \cdot 10^{-34}$ Js), a ν frekvencija (s^{-1}). S obzirom da se elektromagnetsko zračenje sastoji od električnog i magnetskog polja koji se gibaju kao val, može se izraziti i na sljedeći način: $\nu=c/\lambda$ (2), pri čemu je c-brzina svjetlosti ($3 \cdot 10^8$ m/s), a λ valna duljina (m). U UV/VIS spektroskopiji, valna duljina se obično izražava u nm. ($1 \text{ nm} = 10^{-9}$ m). Povezivanjem jednačice 1 i 2 se dobije slijedeći izraz (3) iz

kojeg se vidi da su energija i valna duljina obrnuto proporcionalne, odnosno da zračenje koje ima manju valnu duljinu ujedno ima i veću energiju.⁶⁸

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (3)$$

Odabir otapala je izuzetno važan. Osnovni kriterij je da otapalo ne apsorbira u istom području kao i uzorak kojeg se snima. Obično se koriste otapala koja ne sadrže konjugirane sustave. Najčešće se koriste voda i 95%-tni etanol. Intezitet zračenja, I_0 , se smanjuje prolaskom kroz otopinu koja može apsorbirati zračenje. Smanjenje inteziteta ovisi o koncentraciji tvari c , molarnom apsorpcijskom koeficijentu ε i duljini puta l . Uz pomoć Lambert-Berr-ovog može se izračunati intezitet apsorpcije prema izrazu⁶⁹ (4)

$$\log \frac{I_0}{I} = A = \varepsilon c l \quad (4)$$

Općenito, kromofori su skupine odgovorne za apsorpciju elektromagnetskog zračenja. Supstitucijom ili utjecajem otapala može doći do pomicanja apsorpcijskog maksimuma prema većim valnim duljinama, do tzv. batokromnog pomaka, odnosno crvenog pomaka. Pomicanje apsorpcijskog maksimuma prema kraćim valnim duljinama zbog supstitucije ili utjecaja otapala naziva se hipsokromni pomak, odnosno plavi pomak.⁷⁰

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. OPĆE NAPOMENE

Sva korištena otapala sušena su i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem iznad molekulskih sita veličine 3 Å.

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Točke tališta određene su na instrumentu *Kofler* micro hot-stage (*Reichert*, Wien) i nisu korigirane.

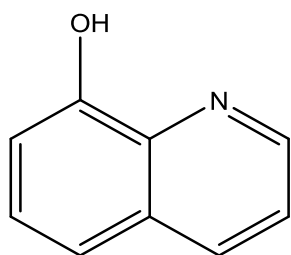
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu *Fluka* (0.063-0.2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan : metanol, n-heksan : etil-acetat i petrol-eter : etil-acetat u odgovarajućem omjeru.

Spektri $^1\text{H-NMR}$ su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u DMSO- d_6 i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u $^1\text{H-NMR}$ spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), a konstante sprege (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

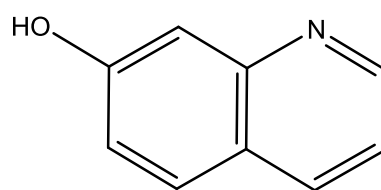
Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici u kvarcnim posudama.

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru. Korištene su kvarcne kivete promjera 0,5 cm te volumena 3 cm³.

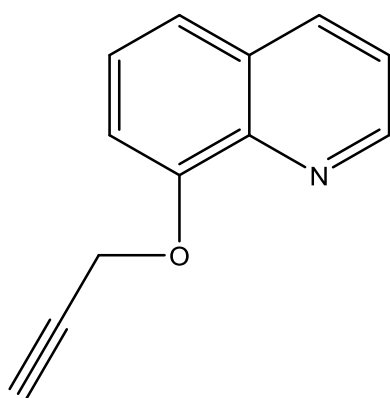
3.2. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



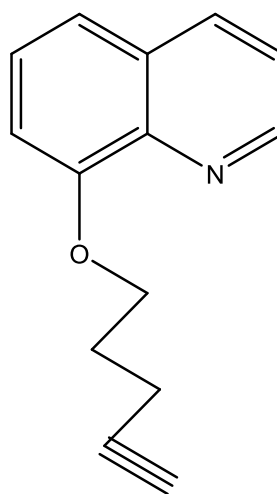
1



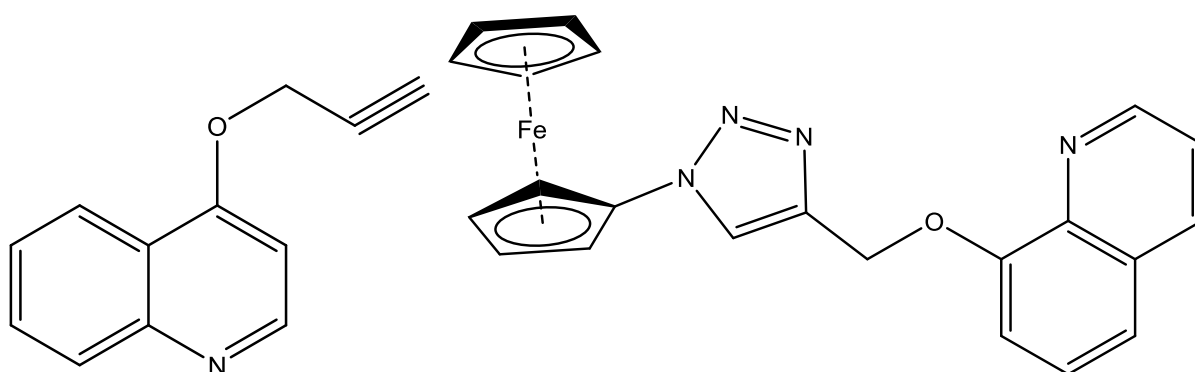
2



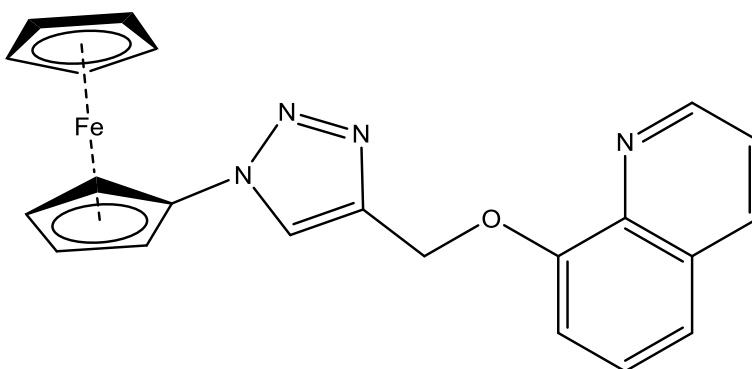
4



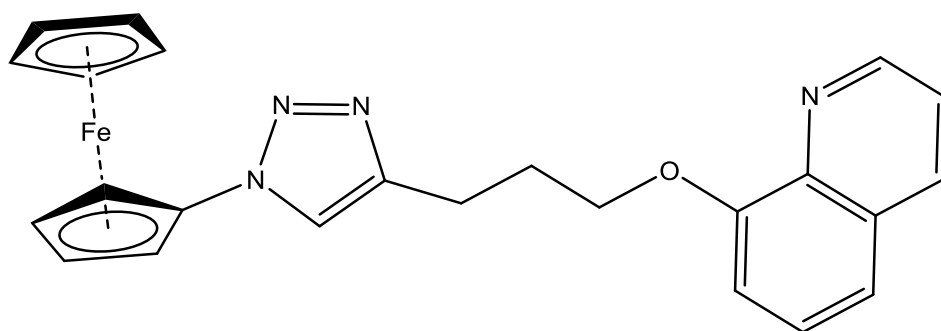
5



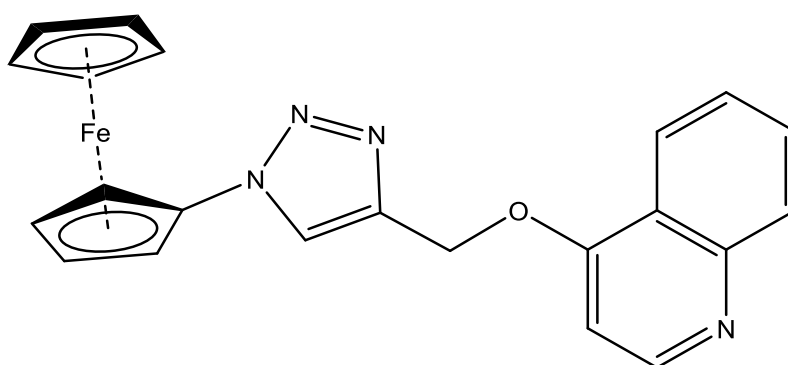
7



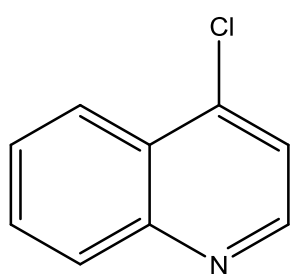
8



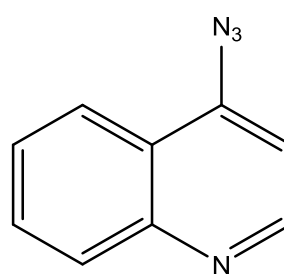
9



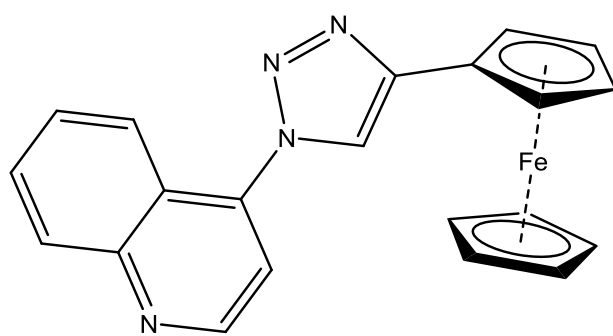
10



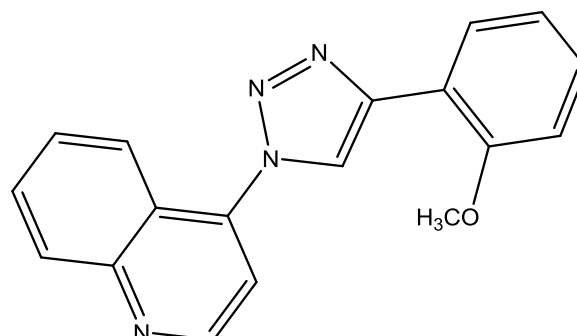
11



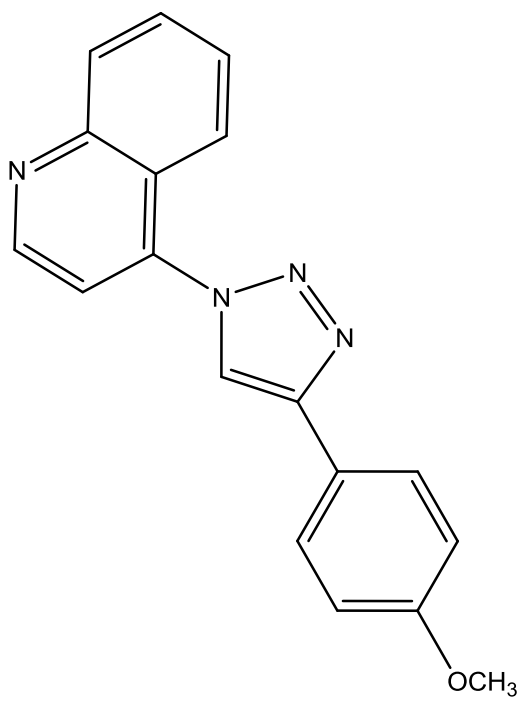
12



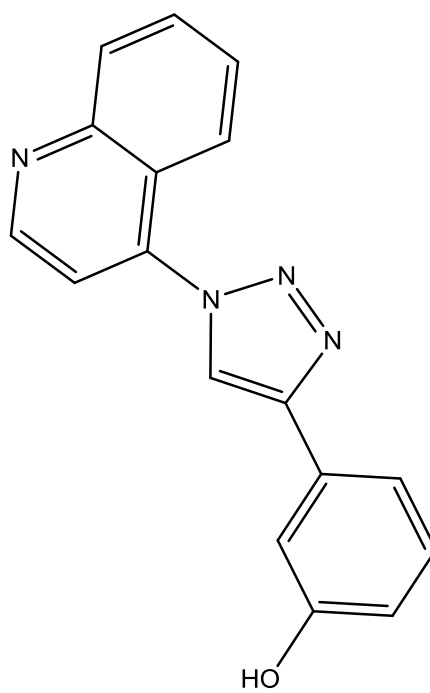
13



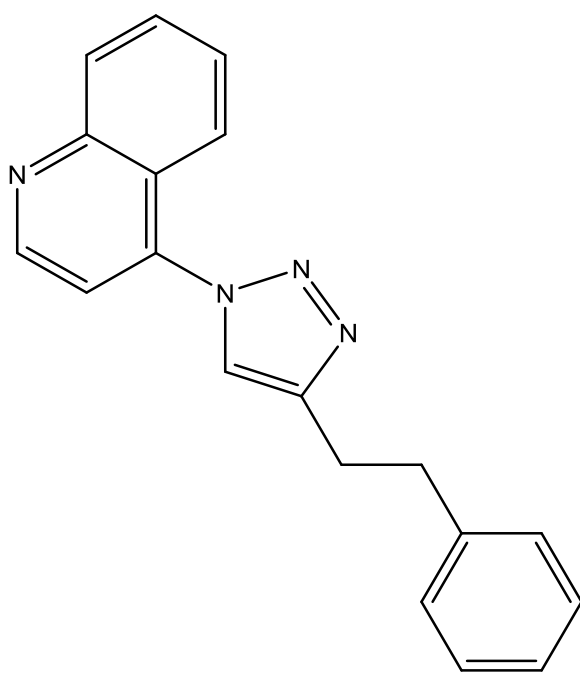
14



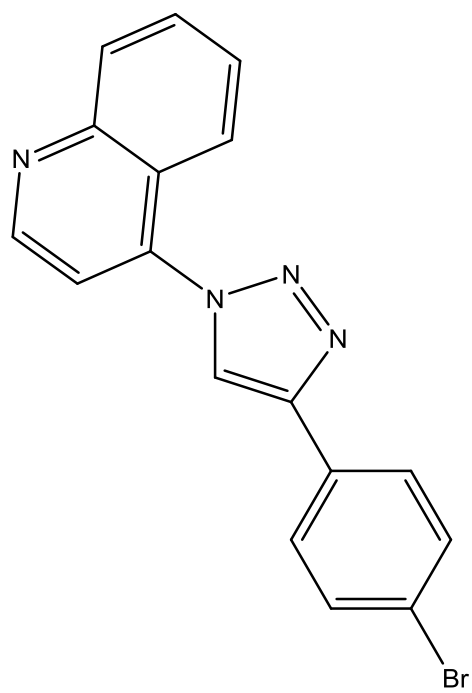
15



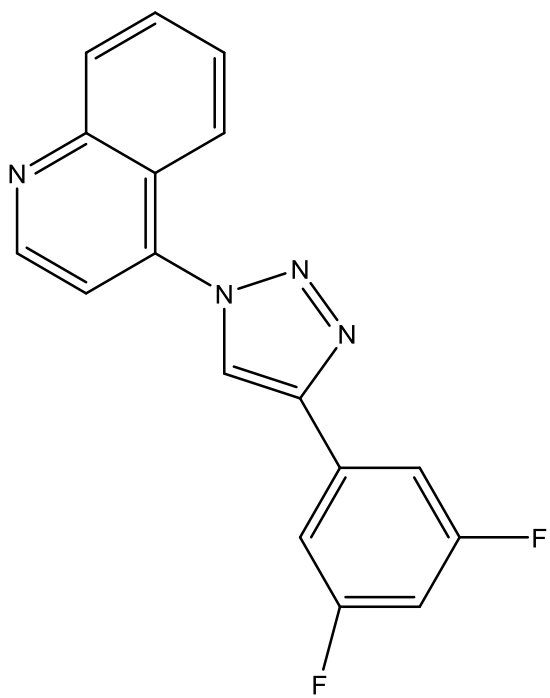
16



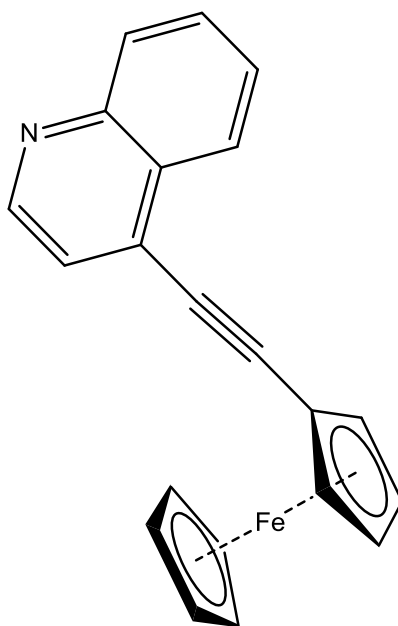
17



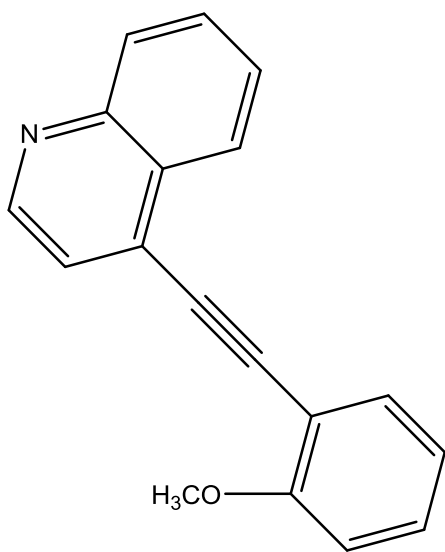
18



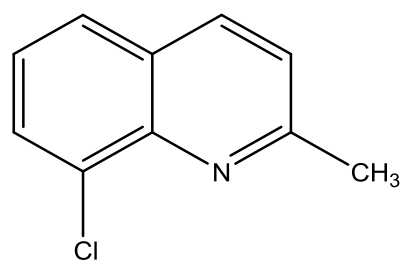
19



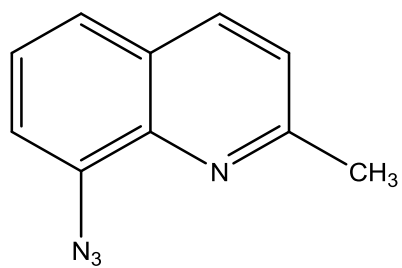
20



21

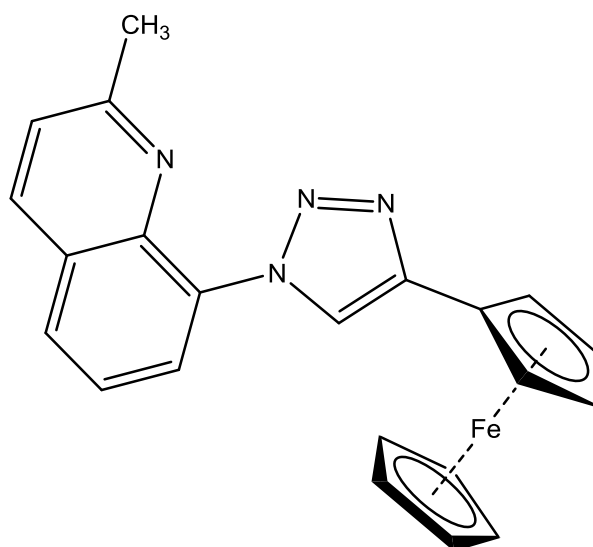


22

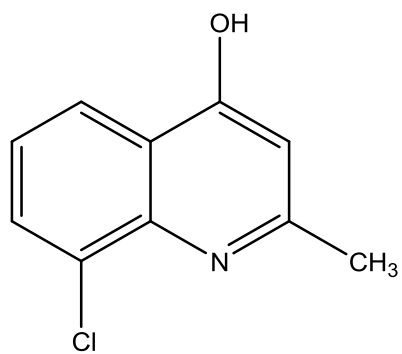


Molecular Weight: 184,20

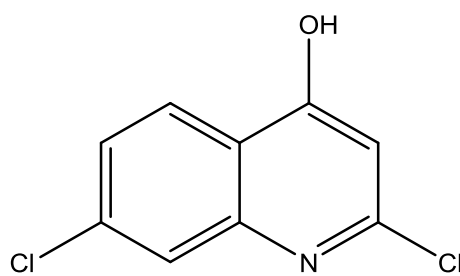
23



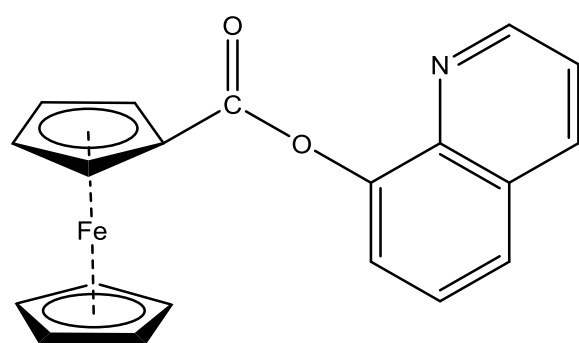
24



25



26



27

3.3. PRIPRAVA SPOJEVA

3.3.1. 8-Hidroksikinolin (1)

METODA A: Smjesa *o*-aminofenola (1 g; 9,16 mmol), sumporne kiseline (1,87 mL; 27,48 mmol), glicerola (2 mL; 27,48 mmol) i željezovog(II) sulfata (801,3 mg) je pomiješana u 10 mL vode. Reakcijska smjesa je miješana 4 h na temperaturi refluksa. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je neutralizirana zasićenom otopinom NaOH do pH=8-9 te ekstrahirana etil-acetatom (2x20 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i uparen. Sirovi smjesa je pročišćavana kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=10:1), no željeni produkt nije izoliran.

METODA B: Smjesa *o*-aminofenola (1 g; 9,16 mmol), sumporne kiseline (1,87 mL; 27,48 mmol), glicerola (2 mL; 27,48 mmol) i željezovog(II) sulfata (801,3 mg) je pomiješana u 10 mL vode. Kvarcna kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor na 100°C tijekom 1 sata s pethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je neutralizirana zasićenom otopinom NaOH do pH=8-9 te ekstrahirana etil-acetatom (2x20 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (C₆H₁₂/EtOAc=1:1), pri čemu je izoliran crni uljasti spoj **1** (0,218 g; 16,4%; Tt=69-71°C) koji je s vremenom kristalizirao.

3.3.2. 7-Hidroksikinolin (2)

Smjesa *m*-aminofenola (1 g; 9,16 mmol), sumporne kiseline (1,87 mL; 27,48 mmol), glicerola (2 mL; 27,48 mmol) i željezovog(II) sulfata (801,3 mg) je pomiješana u 10 mL vode. Kvarcna kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor na 100°C tijekom 1 sata s pethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je neutralizirana zasićenom otopinom NaOH do pH=8-9 te ekstrahirana etil-acetatom (2x20 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i uparen. Sirova smjesa je pročišćavana kolonskom kromatografijom (C₆H₁₂/EtOAc=1:1). Dobiven je crni uljasti spoj **2**. (0,19 g; 14,3%)

3.3.3. 6-Hidroksikinolin (3)

Smjesa *p*-aminofenola (1 g; 9,16 mmol), sumporne kiseline (1,87 mL; 27,48 mmol), glicerola (2 mL; 27,48 mmol) i željezovog(II) sulfata (801,3 mg) je pomiješana u 10 mL vode. Kvarcna kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor na 100°C tijekom 1 sata s pethodnih 5

min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je neutralizirana zasićenom otopinom NaOH do pH=8-9 te ekstrahirana etil-acetatom (2x20 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i uparen. Sirova smjesa je pročišćavana kolonskom kromatografijom (C₆H₁₂/EtOAc=1:1) no željeni produkt nije izoliran.

3.3.4. 8-(Prop-2-in-1-iloksi)kinolin (4)

8-Hidroksikinolin (1 g; 6,90 mmol) je otopljen u 20 mL acetona. U otopinu spoja je dodan kalijev karbonat (5,72 g; 41,4 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa 30 minuta. Nakon toga je dodan propargil-bromid (0,904 mL; 6,90 mmol; 80%). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4, petrol-eter/EtOAc=1:1,) pri čemu je dobiven crni uljasti spoj **4**. (1,1863 g; 94%)

3.3.5. 8-(Pent-4-in-1-iloksi)kinolin (5)

METODA A U otopinu 8-hidroksikinolina **1** (500 mg; 3,45 mmol) u acetonu (10 mL) dodan je kalijev karbonat (2,82 g; 20,40 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa 30 minuta. Zatim je dodan 5-klorpent-1-in (0,37 mL; 6,9 mmol; 98%). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno, a smjesa otopljena u EtOAc te ekstrahirana vodom (2x10 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4) pri čemu je izolirana smeđa krutina spoja **5**. (0,37 g; 51,4 %; T_f=75-77°C)

METODA B U otopinu 8-hidroksikinolina **1** (500 mg; 3,45 mmol) u DMF-u (10 mL) je dodan kalijev karbonat (2,82 g; 20,40 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa 30 minuta. Nakon toga je dodan 5-klorpent-1-in (0,372 mL; 6,90 mmol; 98%). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa otopljena u EtOAc te ekstrahirana vodom (2x10 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4) pri čemu je izoliran smeđa krutina spoja **5**. (220 mg; 31%; T_f=75-77°C)

3.3.6. 4-(Kinolin-8-iloksi)butan-1-ol (6)

U otopinu 8-hidroksikinolina **1** (500 mg; 3,45 mmol) u acetonu (10 mL) je dodan kalijev karbonat (2,86 g; 20,4 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa 30 minuta. Nakon toga je dodan 4-klorbutanol (0,405 mL; 3,5 mmol; 85%). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, a tijek reakcije je praćen TLC-om (petrol-eter/EtOAc=6:4). Nakon što je otapalo upareno, smjesa je otopljena u EtOAc te je ekstrahirana vodom (2x10 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Spoj **6** nije izoliran.

3.3.7. 4-(Prop-2-in-1-iloksi)kinolin (7)

U otopinu 4-hidroksikinolina (800 mg; 5,51 mmol) u acetonu (20 mL) je dodan kalijev karbonat (4,57 g; 33 mmol) te je reakcijska smjesa miješana na temperaturi refluksa 30 minuta. Nakon toga je dodan propargil-bromid (0,721 mL; 6,90 mmol; 80%). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri sobnoj temperaturi, a tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon što je otapalo upareno, smjesa je otopljena u EtOAc te ekstrahirana vodom (2x10 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **7**. (0,823 g; 82,3%)

3.3.8. 8-((1-Ferocetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin (8)

Ferocen-azid (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (2 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu je dodana 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (11 mg; 0,176 mmol), te spoj **4** (32 mg; 0,176 mmol). Kvarcna kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata s prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/EtOAc=70:1) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **8**. (14,3 mg; 15,9%)

3.3.9. 8-(3-(1-Ferocetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propoksi)kinolin (9)

Ferocen-azid (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (2 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (11 mg; 0,176 mmol), te spoj **5** (40 mg; 0,176 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je

upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=30:1$) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **9**. (30,8 mg; 32%)

3.30.10. 4-((1-Ferocenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin (**10**)

Ferocen-azid (50 mg; 0,22 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (2 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrov (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (11 mg; 0,176 mmol), te spoj **7** (32 mg; n=0,176 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=50:1$) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **10**. (11,5 mg; 12,7%)

3.3.11. 4-Klorokinolin (**11**)

METODA A: Smjesa 4-hidroksikinolina (3 g; 20,6 mmol) i POCl_3 (12,88 mL) je zagrijavana 1h na temperaturi refluksa. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/ $\text{EtOAc}=6:4$). Dobivena je krutina zelene boje spoja **11**. (3,15 g; 93,5%; $T_f=172-174^\circ\text{C}$)

METODA B: Smjesa 4-hidroksikinolina (1 g; 6,89 mmol) i SOCl_2 (1,67 mL; 23 mmol) je zagrijavana 1h na temperaturi refluksa. Nakon 10 minuta je dodano još 1 mL SOCl_2 . Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/ $\text{EtOAc}=6:4$). Spoj **11** nije izoliran.

3.3.12. 4-Azidokinolin (**12**)

METODA A: 4-Klorokinolin **11** (50 mg; 0,31 mmol) je otopljen u DMF-u (2 mL). U reakcijsku smjesu je dodan natrijev azid (72 mg; 1,1 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100:1$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=80:1$, CH_2Cl_2). Dobiven je bijelo-žuti praškasti spoj **12**. (0,031 g; 59,6%; $T_f=135-137^\circ\text{C}$)

METODA B: 4-Klorokinolin **11** (100 mg; 0,61 mmol) je otopljen u smjesi etanola i vode (1:1) (3mL). U reakcijsku smjesu dodan je natrijev azid (159 mg; 2,45 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100:1$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=80:1$, CH_2Cl_2). Dobiven je bijelo-žuti praškasti spoj **12**. (95 mg; 91,3%; $T_f=135-137^\circ\text{C}$)

3.3.13. 4-(4-Feroceni-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (13)

Spoj **12** (50 mg; 0,294 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (0,2 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (15 mg; 0,235 mmol), te etinilferocen (50 mg; 0,235 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata s prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4). Dobiven je narančasti kruti spoj **13**. (44,2 mg; 40%; $T_f=170-172^\circ\text{C}$)

3.3.14. 4-(4-(2-Metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (14)

Spoj **12** (30 mg; 0,176 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (1,2 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,036 mL) i bakar (8,9 mg; 0,141 mmol), te 2-metoksifenilacetilen (0,02 mL). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4). Dobiven je narančasti uljasti spoj **14**. (16,7 mg; 31,51%).

3.3.15. 4-(4-(4-Metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (15)

Spoj **12** (50 mg; 0,294 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (2 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (15 mg; 0,235 mmol), te 4-metoksifenilacetilen (0,03 mL; 0,235 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 2 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4). Dobiven je žuto-narančasti kruti spoj **15**. (14,5 mg; 23,41%; $T_f=132-135^\circ\text{C}$)

3.3.16. 4-(4-(3-hidroksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (16)

Spoj **12** (50 mg; 0,294 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (2 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,06 mL) i bakar (15 mg; 0,235 mmol), te 3-hidroksifenilacetilen (0,029 mL; 0,235 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om.

Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petroleter/EtOAc=6:4). Dobiveni su narančasti kristali spoja **16**. (28 mg; 33%; $T_f=205-207^\circ\text{C}$).

3.3.17. 4-((4-Feniletil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (**17**)

Spoj **12** (40 mg; 0,235 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (1,6 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,05 mL) i bakar (12 mg; 0,188 mmol), te 4-fenil-1-butin (0,272 mL; 0,188 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 2 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petroleter/EtOAc=6:4). Dobiven je narančasti kruti spoj **17**. (34,7 mg; 49,16%; $T_f=85-87^\circ\text{C}$)

3.3.18. 4-(4-(4-Bromfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (**18**)

Spoj **12** (40 mg; 0,235 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (1,6 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,05 mL) i bakar (12 mg; 0,188 mmol), te 1-bromo-4-etinilbenzen (35 mg; 0,188 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 2 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petroleter/EtOAc=6:4). Dobiven tamno narančasti uljasti spoj **18**. (19,9 mg; 24,11%)

3.3.19. 4-(3,5-Difluorfenil)-1-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**19**)

Spoj **12** (40 mg; 0,235 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (1,6 mL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,05 mL) i bakar (12 mg; 0,188 mmol), te 1-etinil-3,5-difluorobenzen (0,023 mL; 0,188 mmol). Kvarcna kiveta stavljena je u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 2 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=100:1$) pri čemu je dobiven žuti uljasti spoj **19**. (0,020 mg; 35,1%)

3.3.20. 2-(Kinolin-4-il)etin-1-ferocen (**20**)

Prethodno osušen 4-klorkinolin **11** (55 mg; 0,336 mmol) je otopljen u DMF-u. (5 mL). U smjesu su dodani još diizopropiletilamin (0,672 mmol; 0,117 mL), etinilferocen (106 mg;

0,504 mmol), katalizator $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (40 mg, 0,036 mmol) i CuI (13 mg, 0,0672 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 20 h pri sobnoj temperaturi u struji dušika. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=80:1$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=60:1$). Dobiven je crni uljasti spoj **20**. (15,1 mg).

3.3.21. 4-((2-Metoksifenil)etnil)kinolin (21)

4-Klorkinolin **11** (50 mg; 0,306 mmol) je otopljen u DMF-u. (5 mL). U smjesu su dodani još diizopropiletilamin (0,612 mmol; 0,107 mL), 1-etnil-2-metoksibenzen (0,061 mL; 0,459 mmol) katalizator, $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0,035 g, 0,0306 mmol) i CuI (0,012 g, 0,0612 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 20 h pri sobnoj temperaturi u struji dušika. Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=60:1$). Dobiven je smeđi uljasti spoj **21**. (69 mg; 86,3%)

3.3.22. 8-Klor-2-metilkinolin (22)

Smjesa 8-hidroksi-2-metilkinolina (2 g; 12,56 mol) i POCl_3 (7,88 mL; 0,084 mol) je zagrijavana 1h na temperaturi refluksa. Nakon 1h, reakcijska smjesa je uparena, te izlivena na led i ekstrahirana sa dietil-eterom. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Organski sloj je sušen iznad MgSO_4 nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/ $\text{EtOAc}=1:1$). Dobiveni su zeleno-smeđi kristali spoja **22**. (20,5 mg; 0,94%)

3.3.23. 8-Azido-2-metilkinolin (23)

Spoj **22** (20 mg; 0,113 mmol) je otopljen u smjesi otapala voda/acetona=1:1 s natrijevim azidom (30 mg; 4,5 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 8h te preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Reakcijska smjesa je uparena, te pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/ $\text{EtOAc}=6:4$). Dobiven je spoj **23**. (19,8 mg; 99%)

3.3.24. 2-Metil-8-(4-ferocenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)kinolin (24)

Spoj **22** (24,8 mg; 0,1134 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda (1:1) (0,992 μL), te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog (II) sulfata (0,03 mL) i bakar (5,8 mg; 0,091 mmol) te etnil-ferocen (20 mg; 0,091 mmol). Kvarcna kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om.

Otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=6:4). Dobiven je spoj **24**. (4,3 mg; 17,91%)

3.3.25. 4-Hidroksi-8-klor-2-metilkinolin (25)

2-Kloranilin (1 g; 7,84 mmol) je dokapavan 15 minuta uz miješanje u smjesu etil-acetata (7,84 mmol; 3,40 mL) i polifosforne kiseline (6,27 g) uz zagrijavanje na temperaturi od 100°C. Nakon 15 minuta smjesa je zagrijavana na temperaturi od 150°C, 2h. Ohlađena smjesa je razrijeđena otopinom NaOH (5%). Dobiveni talog je otopljen u 10%-tnoj otopini NaOH, koji je zatim odfiltriran, a filtrat zakiseljen 32%-tnom HCl. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=80:1). Dobiven je smeđi uljasti spoj **25**. (0,1408 g; 9,26%).

3.3.26. 4-Hidroksi-7-klor-2-metilkinolin (26)

3-Kloranilin (1 g; 7,84 mmol) je dokapavan 15 minuta uz miješanje u smjesu etil-acetata (7,84 mmol; 3,40 mL) i polifosforne kiseline (6,27 g) uz zagrijavanje na temperaturi od 100°C. Nakon 15 minuta smjesa je zagrijavana na temperaturi od 150°C, 2h. Ohlađena smjesa je razrijeđena otopinom NaOH (W=5%). Dobiveni talog je otopljen u 10%-tnoj otopini NaOH, koji je zatim odfiltriran, a filtrat je zakiseljen 32%-tnom HCl. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=80:1). Dobiven je uljasti spoj **26**. (87,4 mg; 5,75 %)

3.3.27. Kinolin-8-il ferocenoat (27)

Ferocenkarboksilna kiselina (100 mg, 0,43 mmol) i 8-hidroksikinolin (0,125 g; 0,86 mmol) su otopljeni u CH₂Cl₂ (5 mL). Potom su u reakcijsku smjesu dodani DCC (97,6 mg; 0,47 mmol) i 5mol% DMAP (2,6 mg; 0,022mmol). Reakcijska smjesa je miješana 5 minuta na temperaturi 0°C pomoću ledene kupelji. Nastavljeno je miješanje preko noći pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno a smjesa je ekstrahirana vodom (2x5 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=50:1). Dobiven je smeđa krutina spoja **27**. (10,1 mg; 6,73%; T_f=199-201°C)

3.3.28. Kinolin-4-il ferocenoat (28)

Ferocenkarboksilna kiselina (100 mg, 0,43 mmol) i 4-hidroksikinolin (0,125 g; 0,86 mmol) su otopljeni u CH₂Cl₂ (5 mL). Potom su u reakcijsku smjesu dodani DCC (97,6 mg;

0,47 mmol) i 5mol% DMAP (2,6 mg; 0,022mmol). Reakcijska smjesa je miješana 5 minuta na temperaturi 0°C pomoću ledene kupelji. Nastavljeno je miješanje preko noći pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon provedene reakcije otapalo je upareno a smjesa je ekstrahirana vodom (2x5 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ nakon čega je filtriran i ponovno uparen. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=50:1). Produkt nije izoliran.

3.3.29. 2-hidroksietilferocen (29)

Ferocen (1g; 5,38 mmol) je otopljen u heptanu (10 mL). Potom su u reakcijsku smjesu dodani 2-brometanol (1,57 mL; 21,5 mmol) i aluminijev klorid (773 mg; 5,38 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na temperaturi od 100°C, te 1h na temperaturi od 125°C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon provedene reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=50:1). Spoj **29** nije izoliran.

3.3.29. Propargilferocen (30) i dipropargilferocen (31)

METODA A: Ferocen (1g; 5,38 mmol) je otopljen u n-heptanu-u (10 mL). Potom su u reakcijsku smjesu dodani propargil-bromid (2,816 mL; 21,5 mol) i aluminijev klorid (773 mg; 5,38 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na temperaturi od 100°C, te 1h na temperaturi od 125°C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon provedene reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (petrol-eter/EtOAc=1:1). Spojevi **30** i **31** nisu izolirani.

METODA B: Ferocen (500 mg; 2,69 mmol) i TMEDA (0,05 mL; 0,323 mmol) su otopljeni u THF-u (25 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena do temperature -74°C uz pomoć suhog leda i acetona, te je propuhana dušikom. Nakon 15 minuta miješanja dodavan je *tert*-butil-litij (3,16 mL; 5,38 mmol) tijekom 15 minuta, te je reakcijska smjesa miješana 3 sata. Zatim je dodan propargil-bromid (0,705 mL). Reakcijska smjesa je potom miješana preko noći. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon provedene reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (C₆H₁₄/EtOAc=1:1). Spojevi **30** i **31** nisu izolirani.

METODA C: Ferocen (500 mg; 2,69 mmol) i TMEDA (0,05 mL; 0,323 mmol) su otopljeni u THF-u (25 mL). Reakcijska smjesa je ohlađena do temperature -74°C pomoću suhog leda i acetona, te je propuhivana dušikom. Nakon 15 minuta dodan je *n*-butil-litij (3,36 mL; 5,38 mmol), te je reakcijska smjesa miješana 3 sata. Nakon 3 sata miješanja je dodan

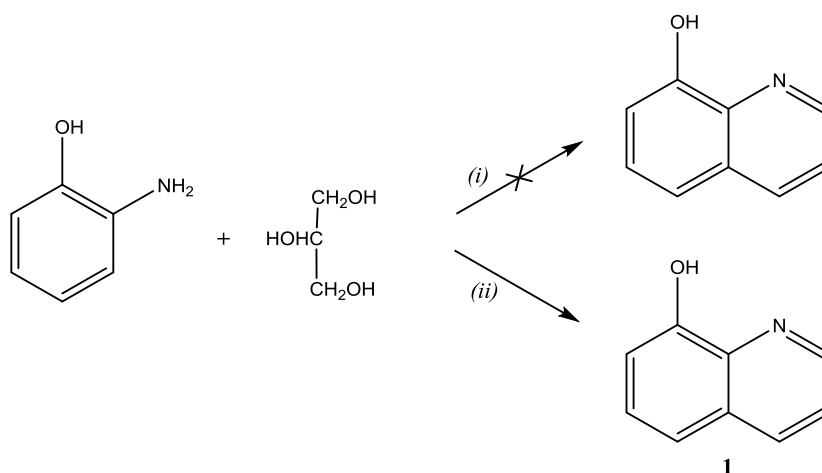
propargil-bromid (0,705 mL). Reakcijska smjesa je zatim miješana preko noći. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon provedene reakcije otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (C₆H₁₄/EtOAc=1:1). Spojevi **30** i **31** nisu izolirani.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

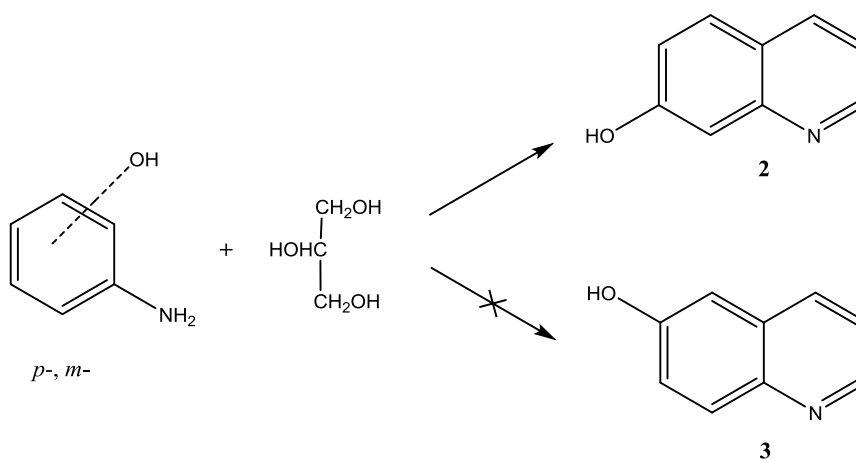
4.1. SINTEZE SPOJEVA

Skraupovom reakcijom *o*-aminofenola s glicerolom uz H_2SO_4 kao dehidracijsko sredstvo i FeSO_4 pripremljen je 8-hidroksikinolin (**1**) mikrovalovima potpomognutom sintezom, dok klasičnom reakcijom nije izoliran (shema 1). Uz prisutnu sumpornu kiselinu dolazi do dehidracije glicerola, prilikom čega se *in situ* stvara akrolein. Anilin i akrolein stvaraju anilinpropanal. Daljnjom eliminacijom vode i oksidacijom nastaje kinolinski prsten.



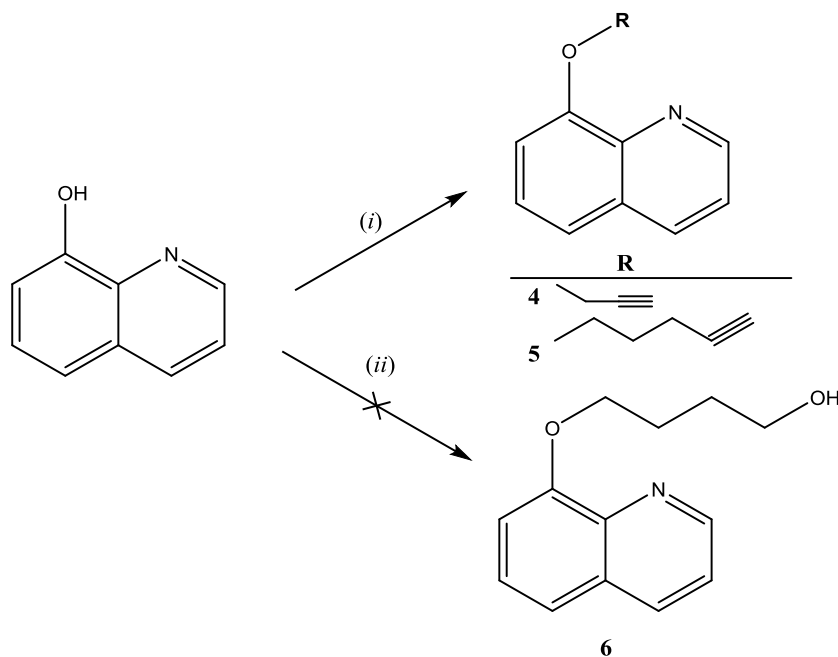
Shema 1. Reagens i uvjeti: (i) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{FeSO}_4/4\text{h}$ refluks; (ii) $\text{FeSO}_4/100^\circ\text{C}/1\text{h}/\text{MW}$

Skraupovom reakcijom *m*-aminofenola uz H_2SO_4 i FeSO_4 je sintetizirani ciljani hidroksikinolinski derivati **2** dok istom reakcijom *p*-aminofenola uz H_2SO_4 i FeSO_4 nije sintetiziran ciljani hidroksikinolinski derivati **3** (shema 2).



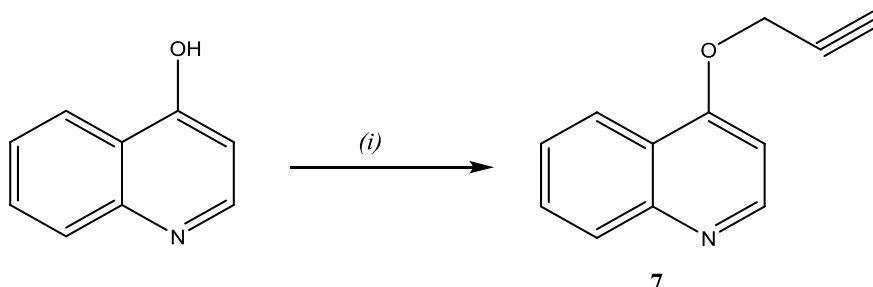
Shema 2. Reagensi i uvjeti: $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{FeSO}_4/4\text{h}$ refluks

Reakcijama *O*-alkiliranja 8-hidroksikinolina s odgovarajućim alkinil-halogenidima (propargil-bromid i 5-klorpent-1-in) u acetonu uz K_2CO_3 kao bazu pripremljeni su derivati kinolina **4** i **5**, dok kinolinski derivat **6** s 8-*O*-hidroksibutilnim pobočnim lancem nije izoliran. (shema 3).



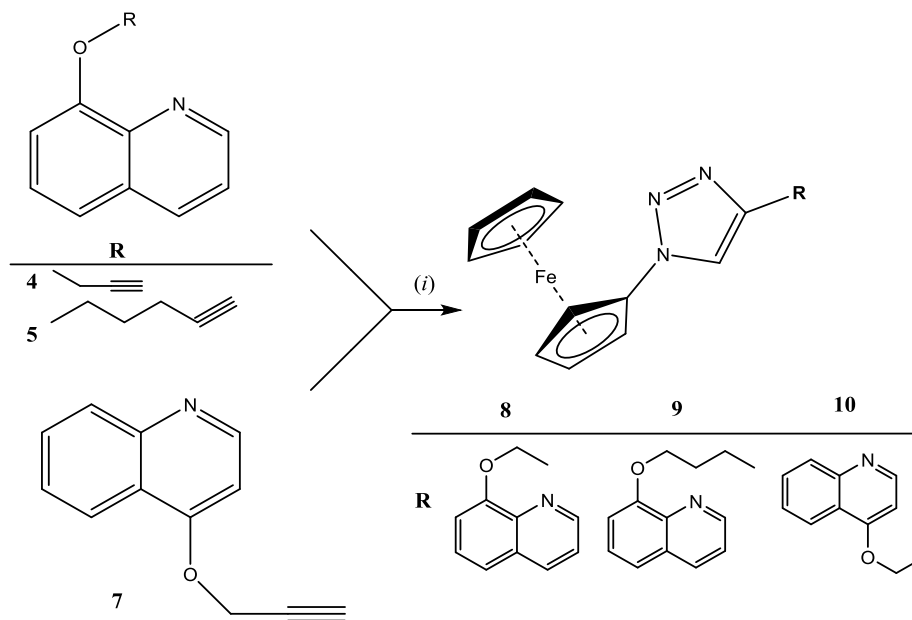
Shema 3. Reakcijski uvjeti: (i) alkinil-halogenid/ K_2CO_3 /aceton/refluks 30 min/miješanje preko noći na sobnoj temp.; (ii) 4-klorbutanol/ K_2CO_3 /DMF/refluks 30 min/miješanje preko noći na sobnoj temp.

Reakcijom 4-hidroksikinolina s propargil-bromidom u acetonu uz K_2CO_3 kao bazu je sintetiziran 4-*O*-propargil kinolin **7** (shema 4).



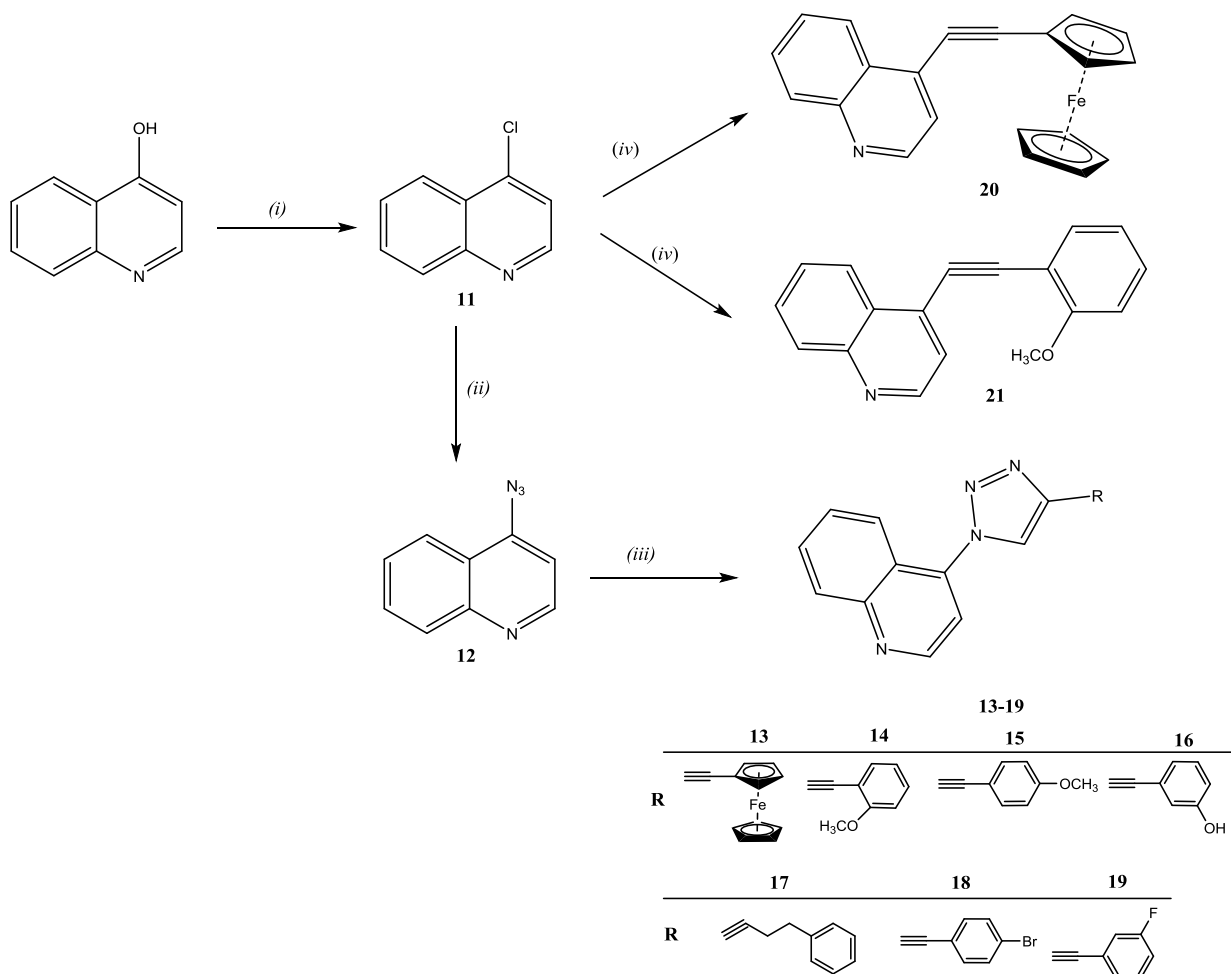
Shema 4. Reakcijski uvjeti: (i) propargil-bromid/ K_2CO_3 /aceton/refluks 30 min/miješanje preko noći na sobnoj temp.

Dobiveni *O*-alkilirani derivati kinolina **4**, **5** i **7** su prevedeni u odgovarajuće 1,2,3-triazolne derivate mikrovalovima potpomognutim „klik“ reakcijom tj. Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom s ferocen-azidom uz bakar kao katalizator pri čemu su pripremljeni konjugati kinolina i ferocena premošteni 1,2,3-triazolom **8**, **9** i **10** (shema 5).



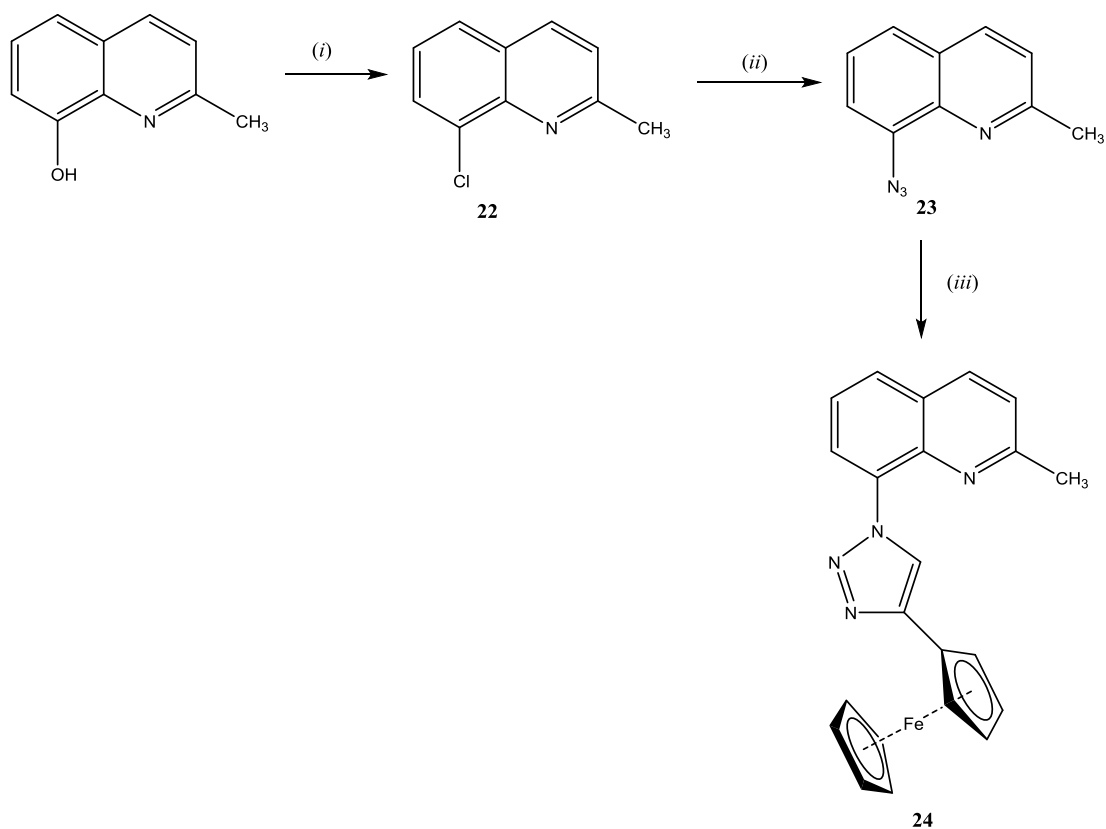
Shema 5. Reakcijski uvjeti: (i) Ferocen-azid/DMF/H₂O: *tert*-BuOH=1:1/CuSO₄/Cu/60 min/80°C/MW

Reakcijom kloriranja 4-hidroksikinolina uz POCl₃ pripremljen je 4-klorkinolin **11**, dok reakcijom kloriranja s SOCl₂ spoj **11** nije izoliran (shema 6). Reakcijom 4-klorkinolina (**11**) s NaN₃ je dobiven 4-azidokinolin (**12**), koji je preveden u odgovarajuće 1,2,3-triazolne derivate mikrovalovima potpomognutom „klik“ reakcijom tj. Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator pri čemu su pripremljeni triazolni derivati kinolina **13-19** (shema 6). Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja spoja **11** s etinilferocenom i 2-metoksifenilacetenom, uz katalitičku količinu tetrakis(trifenilfosin) paladija ((PPh₃)₄Pd), CuI i diizopropiletilamina u DMF-u, uveden je supstituent s etinskom premošnicom u položaj C-4 kinolinskog prstena pri čemu su sintetizirani spojevi **20** i **21**.



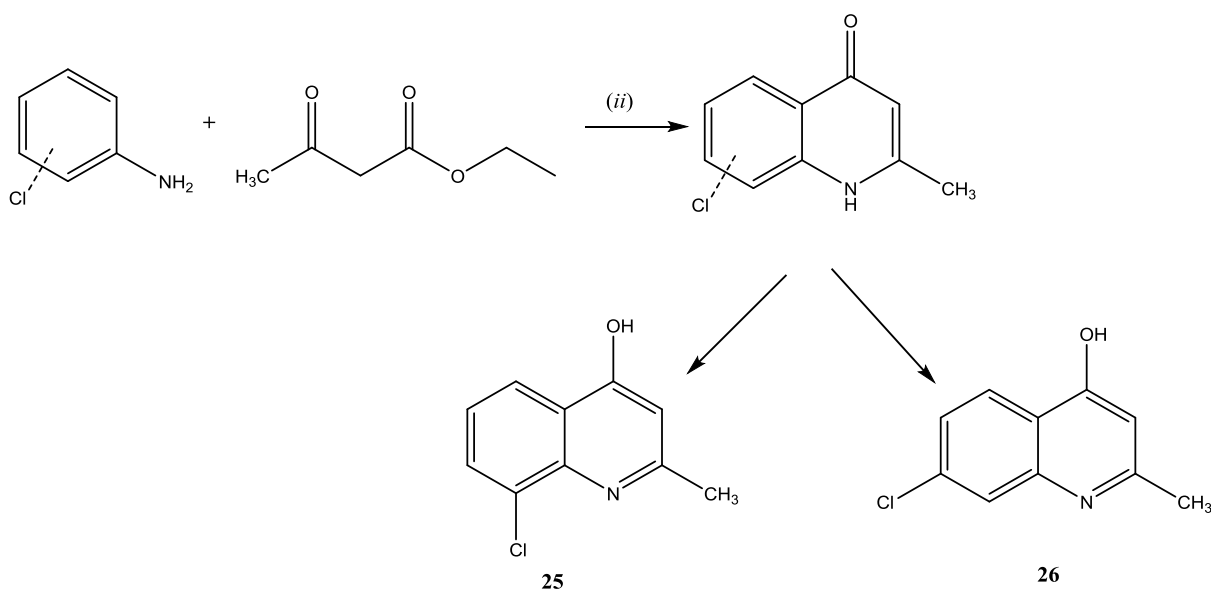
Shema 6. Reakcijski uvjeti: (i) POCl₃/1h/refluks;; (ii) NaN₃/DMF/miješanje preko noći; (iii) terminalni alkin/DMF/H₂O:*tert*-BuOH=1:1/CuSO₄/Cu/60 min/80°C/MW; (iv) terminalni alkin /(*i*Pr)₂NCH₂CH₃/Pd(PPh₃)₄/CuI/DMF/20 h/sobna temp.

Reakcijom kloriranja 8-hidroksi-2-metilkinolina s fosforovim oksikloridom pripravljen je 8-klor-2-metilkinolin (**22**) koji je zatim reakcijom s NaN₃ preveden u 8-azido-2-metilkinolin (**23**). Mikrovalovima potpomognutom klik reakcijom 8-azidokinolina **23** s etinilferocenom pripravljen je hibrid kinolina i ferocena premošten 1,2,3-triazolom **24** (shema 7).



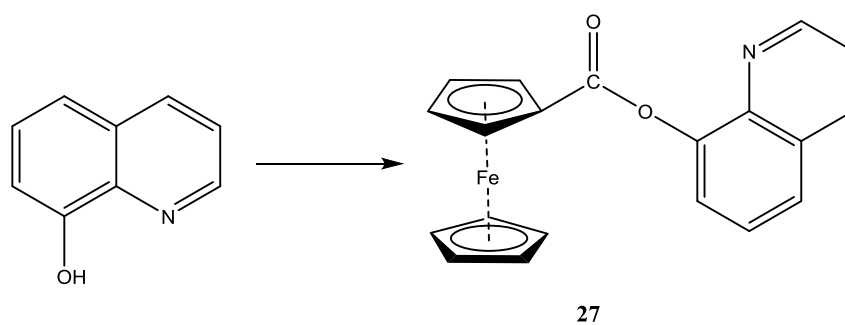
Shema 7. Reakcijski uvjeti: (i) POCl_3 /1h/refluks (ii) NaN_3 /EtOH:H₂O (1:1)/refluks/8h /miješanje preko noći; (iii) etinilferocen/DMF/H₂O:*tert*-BuOH=1:1/ CuSO_4 /Cu /60min/80°C/MW

Conrad-Limpach-ovom sintezom *o*- i *m*-kloranilina s etil-acetoacetatom u polifosfornoj kiselini sintetiziran je 4-hidroksi-8-klor-2-metilkinolin **25**, dok 7-klorderivat kinolina **26** nije izoliran (shema 8).

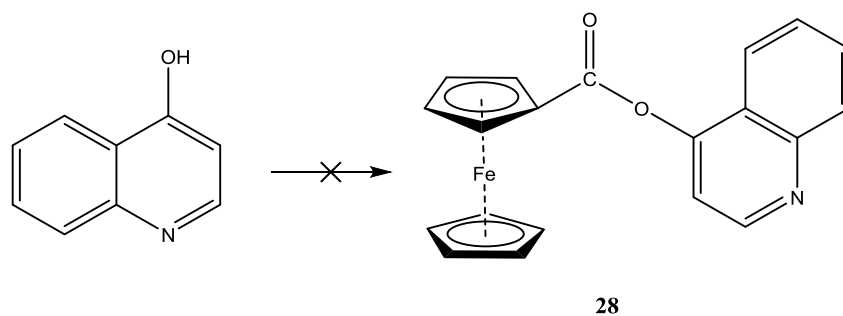


Shema 8. Reakcijski uvjeti: etil-acetoacetat/polifosforna kiselina/zagrijavanje 15 min-150°C/zagrijavanje 2h-200°C/5%-tna NaOH/10%-tna NaOH/32%-tna HCl.

Reakcijom esterifikacije spoja **1** i ferocenkarkobosilne kiseline uz dicikloheksilkarbodiimid (DCC) koji aktivira esterifikaciju, te katalitičku količinu baze 4-dimetilaminopiridina (DMAP), koja ima ulogu katalizatora, dobiven je kinolinil-ferocenoat **27** (shema 9). Pri istim reakcijskim uvjetima je provedena reakcija esterifikacije 4-hidroksikinolina i ferocenkarkobosilne kiseline, no ciljani spoj **28** nije uspješno sintetiziran (shema 10).

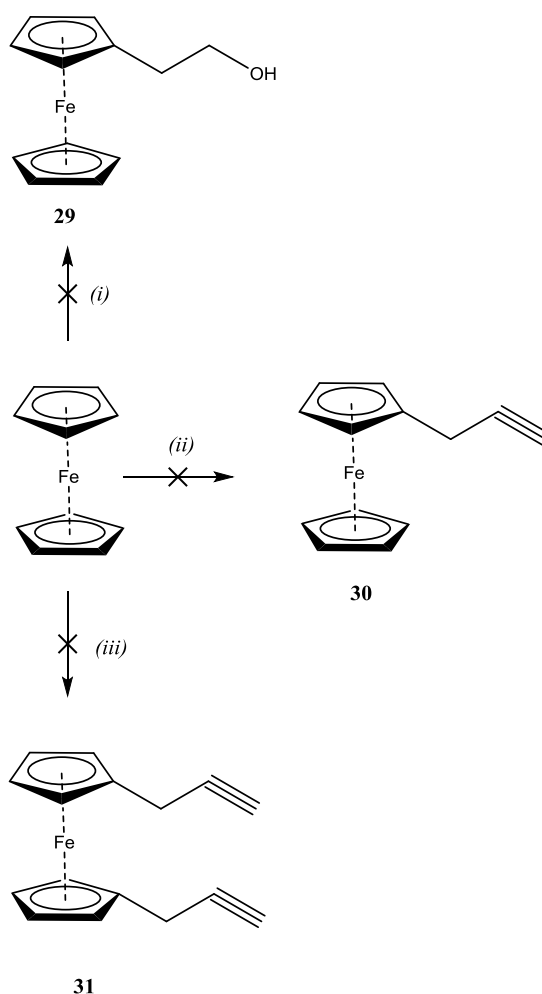


Shema 9. Reakcijski uvjeti: DCC/DMAP/CH₂Cl₂ / miješanje preko noći pri sobnoj temperaturi



Shema 10. Reakcijski uvjeti: DCC/DMAP/CH₂Cl₂ / miješanje preko noći pri sobnoj temp.

Za reakcije alkiliranja ferrocenskog prstena provedene su sintetske metodologije koje su uključivale elektrofilnu aromatsku supstituciju i reakcije litiranja, no željeni alkilirani derivati ferrocena nisu izolirani (shema 11).

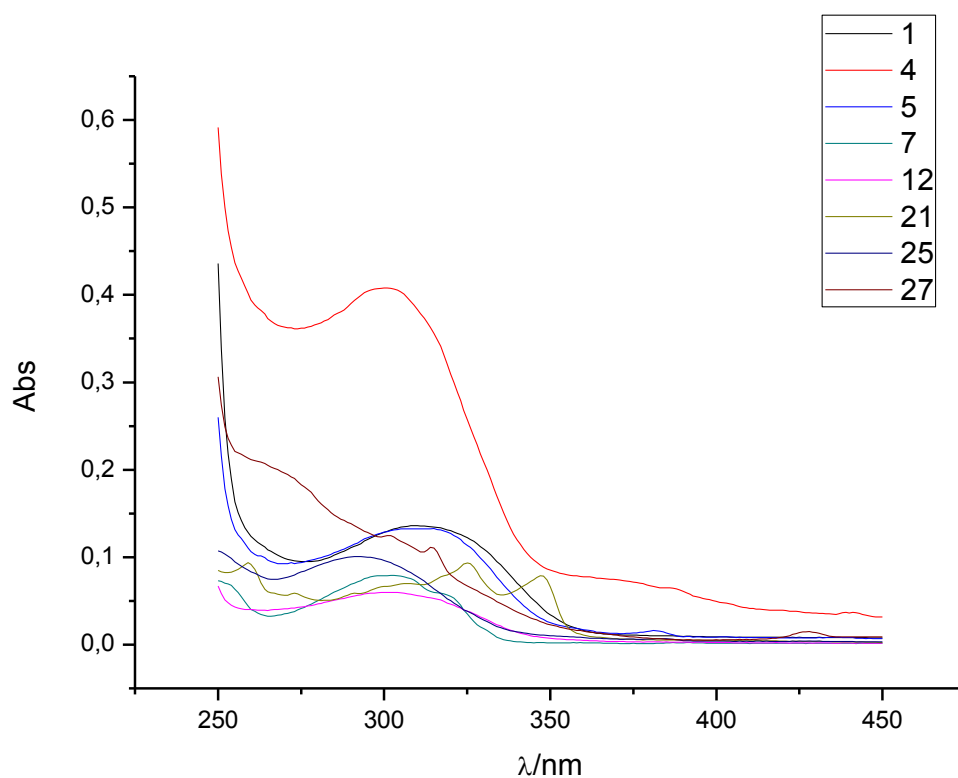


Shema 11. Reakcijski uvjeti: (i) heptan/2-brometanol /aluminijev klorid / 1 h na 100°C/ 1h na 125°C; (ii) heptan/propargil-bromid /aluminijev klorid / 1 h na 100°C/ 1h na 125°C; (iii) TMEDA/THF/-74°C /*n*-butil-litij/ miješanje 3 sata/propargil-bromid/miješanje preko noći ili TMEDA/THF/-74°C /*tert*-butil-litij/miješanje 3 sata/propargil- bromid/mijšanje preko noći

4.2. ANALIZA UV/VIS SPEKTARA

Sintetizirani spojevi su okarakterizirani UV/Vis spektrofotometrijom te su im određeni maksimumi apsorpcije i valne duljine (λ), te molarni ekstinkcijski koeficijenti (ϵ).

UV/Vis spektri svih ispitivanih spojeva snimljeni su kod koncentracije $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ u metanolu. 8-*O*-propargilkinolin (**4**) pokazuje najviši apsorpcijski maksimum na 300 nm, dok ostali ispitivani spojevi pokazuju maksimume apsorpcije na 290-350 nm uz hipokromni pomak u usporedbi sa spektrom spoja **4** (slika 1).

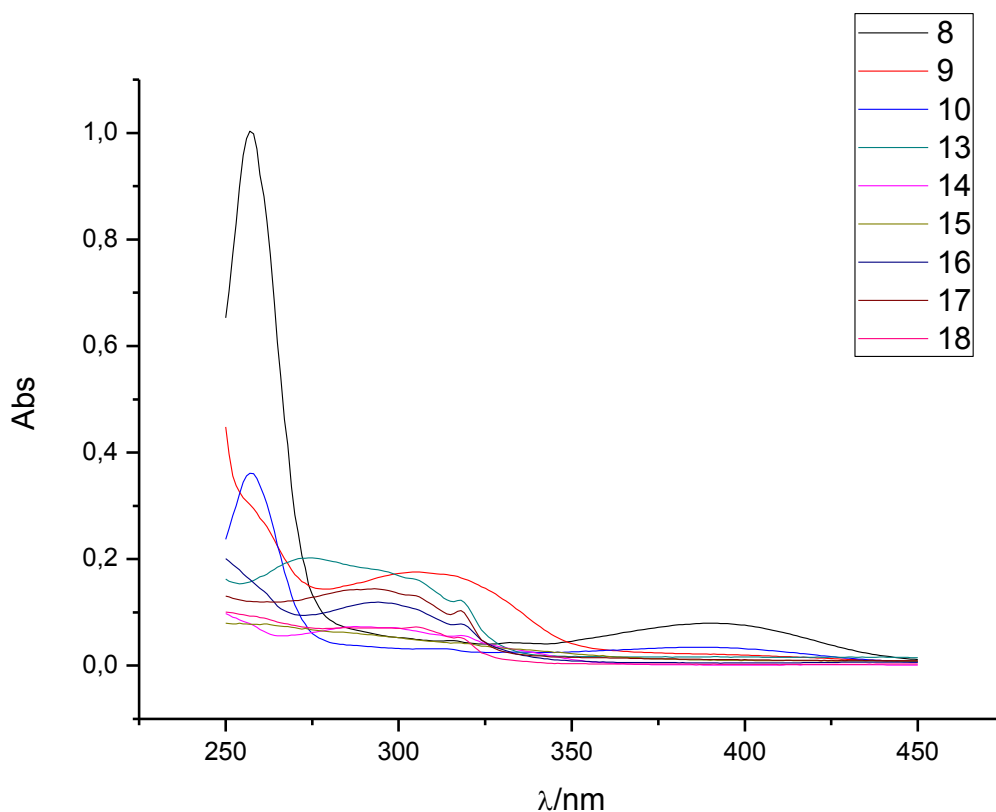


Slika 1: UV/VIS spektri derivata kinolina

Tablica 1: UV/VIS podatci za spojeve **1, 4, 5, 7, 12, 21, 25, 27**

spoj	λ/nm	abs	$\epsilon (\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$
1	308	0,136235341	43876,11639
4	300	0,407708913	679514,8552
5	310	0,132570133	88380,0884
7	302	0,059826262	24369,14961
12	320	0,053254593	14491,04576
21	347	0,078681335	62694,29072
25	292	0,100682072	45764,57832
27	310	0,014805648	17625,772

Derivati kinolina, koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten (**13-18**) pokazuju batokromni pomak apsorpcijskih maksimuma u području od 273-318 nm u odnosu na spojeve **8-10**, koji sadrže triazolni prsten u položaju C-4 supstituiran ferocenskim prstenom, te pokazuju najviše apsorpcijske maksimume na 256 i 258 nm (slika 2). Hibridi kinolina i ferocena **8-10** pokazuju dva apsorpcijska maksimuma na 390 nm i 256-304 nm.



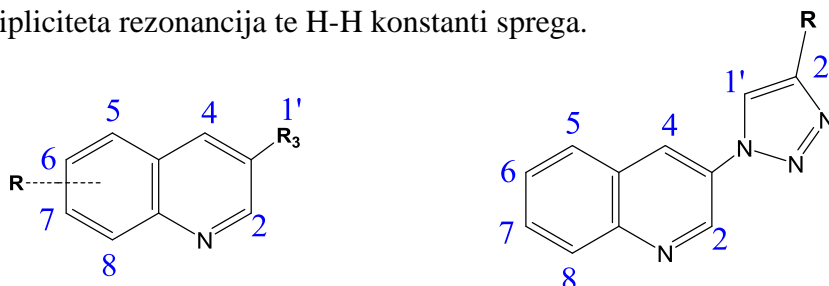
Slika 2. UV/VIS spektri triazolnih derivata kinolina **8-10, 13-18** ($c=2 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$)

Tablica 2. UV/VIS podaci za spojeve **8-10, 13-18**

spoj	λ/nm	abs	$\epsilon (\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1})$
8	256	1,003214955	1374267,062
	390	0,07959950715	109040,4208
9	304	0,175574392	162043,7398
	390	0,02167430148	20003,96999
10	258	0,36003992	590229,3764
	390	0,03458078578	56689,8127
13	273	0,202276304	219865,5483
14	318	0,056585822;	42868,04716
16	294	0,11913199	119131,9898
17	292	0,144180059	133500,055
18	305	0,072718829	85051,26189

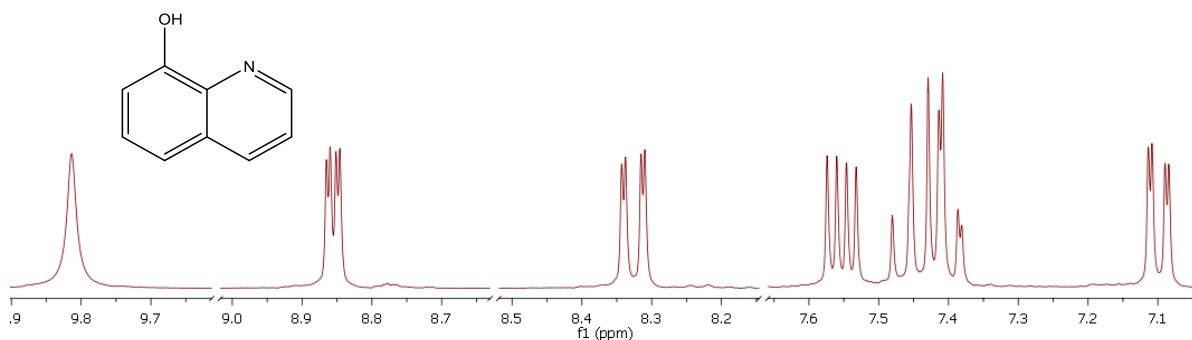
4.3. STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA ¹H NMR SPEKTROSKOPIJOM

Asigniranje ¹H NMR spektara provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.

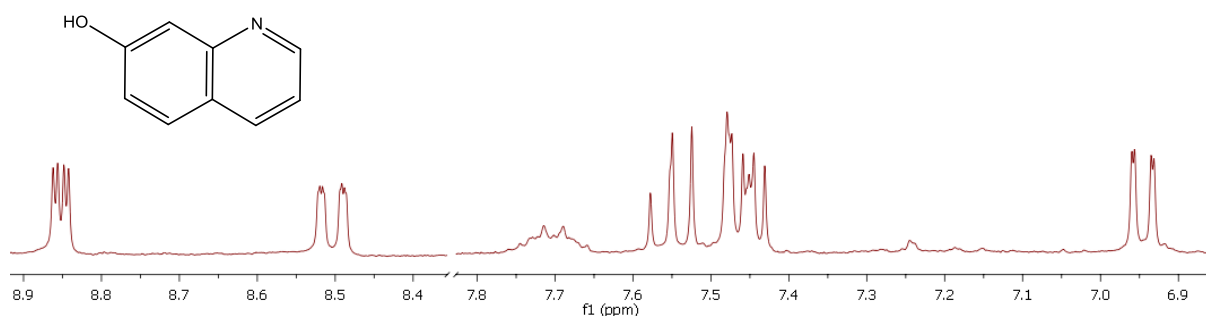


Spektri ¹H NMR spojeva **1-27** pokazuju signale protona kinolinskog prstena u aromatskom dijelu spektra, a signali za protone 1,2,3-triazolnog prstena prisutni su na ~9 ppm na temelju čega je potvrđeno da je „klik“ reakcijom uveden supstituirani triazolni prsten na kinolinsku jezgru kod spojeva **8-10, 13-19 i 24**.

U ¹H NMR spektrima 8- ili 7-hidroksikinolina **1 i 2** (slike 3 i 4) prisutni su signali za protone kinolinskog prstena čime je dokazan nastanak hidroksikinolina Skraupovom reakcijom. ¹H NMR spektar spoja **1** (slika 3) pokazuje sljedeće signale: singlet intenziteta 1H na 9,81 ppm za hidroksilni proton (s, 1H, OH), dublet dubleta intenziteta 1H na 8,86 ppm za proton H-2 (dd, $J = 4,1; 1,6$ Hz, 1H, H-2), dublet dubleta intenziteta 1H na 8,33 ppm za proton H-4 (dd, $J = 8,3; 1,6$ Hz, 1H, H-4), dublet dubleta intenziteta 1H na 7,55 ppm za proton H-5 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H, H-5), dublet dubleta intenziteta 1H na 7,44 ppm za proton H-3 (dd, $J = 13,7; 6,4$ Hz, 1H, H-3), dublet dubleta intenziteta 1H na 7,40 ppm za proton H-6 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H, H-6), i dublet dubleta intenziteta 1H na 7,10 ppm za proton H-7 (dd, $J = 7,2; 1,6$ Hz, 1H, H-7). U ¹H NMR spektru spoja **2** (slika 4) prisutni su signali: δ 9,84 (s, 1H, OH), 8,85 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Hz, 1H, H-2), 8,50 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H, H-4), 7,58 – 7,41 (m, 3H, H-3, H-5, H-8), 6,95 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H, H-6).

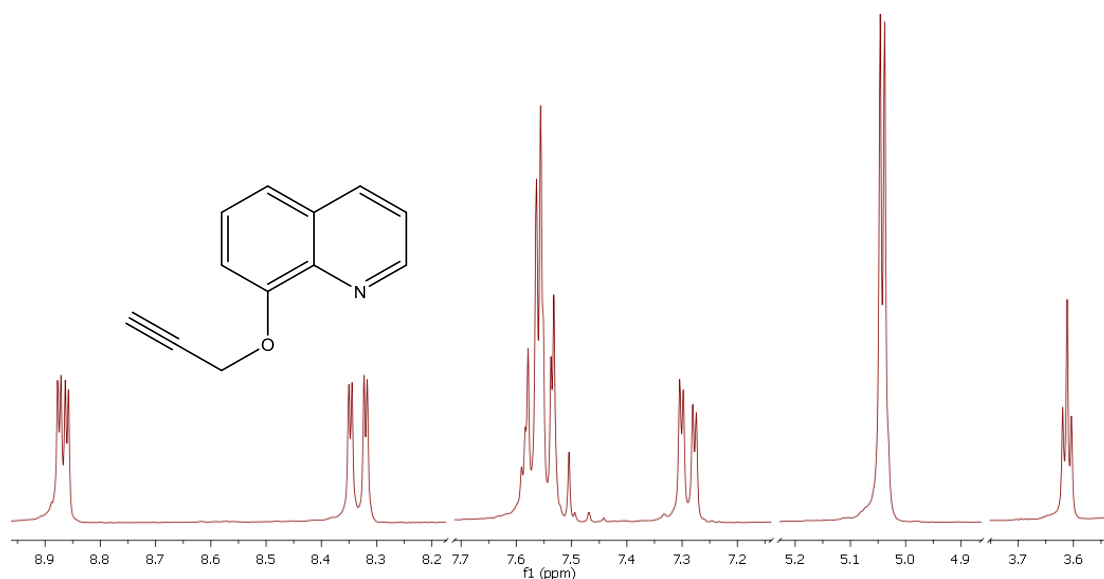


Slika 3. ¹H NMR spektar spoja **1**



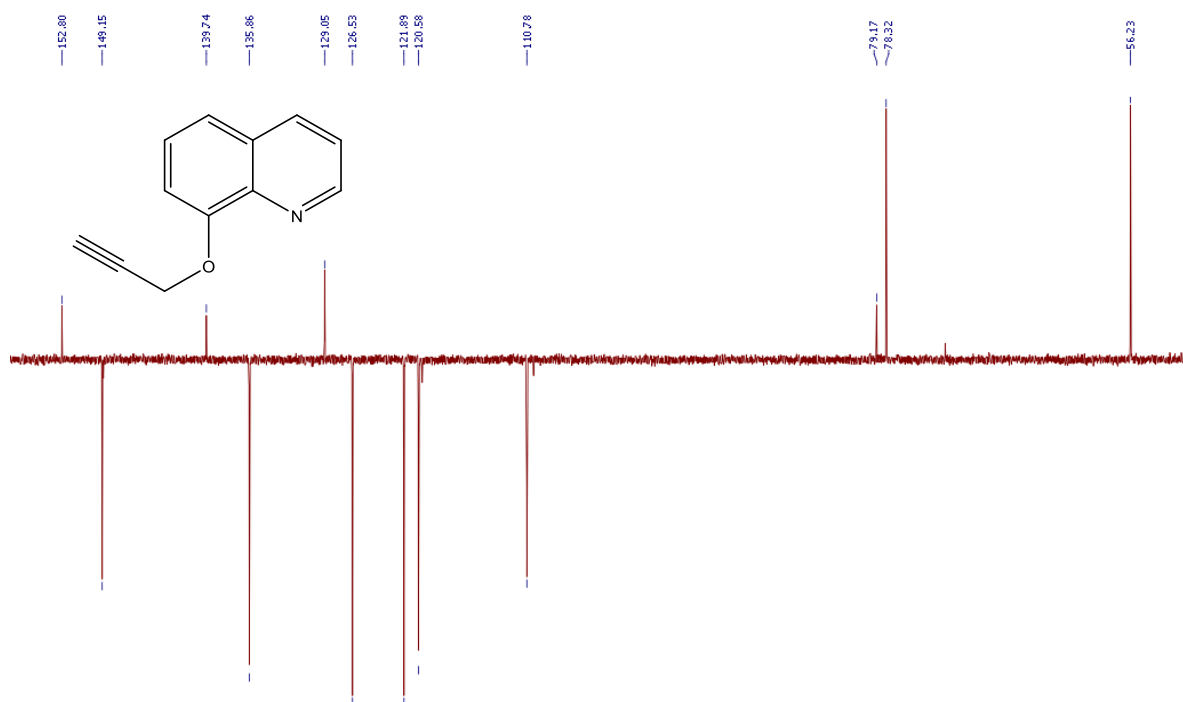
Slika 4. ^1H NMR spektar spoja **2**

Usporedbom ^1H NMR spektara spojeva **1** i **4** (slike 2 i 5) vidljivo je da je reakcijom *O*-alkiliranja nastao 8-*O*-proparglikinolin (**4**) jer u spektru spoja **4** (slika 5) izostaje signal za hidroksilni proton, a pored navedenih signala za protone kinolinskog prstena u aromatskom dijelu spektra (δ 8.87 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 3H), 7.29 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H)) prisutni su i signali za propargilni supstituent: dublet intenziteta 2 H na 5.04 ppm za metilenske protone H-1' (d, $J = 2.4$ Hz, 2H) i triplet intenziteta 1H na 3.61 ppm za metinski proton H-3' (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).



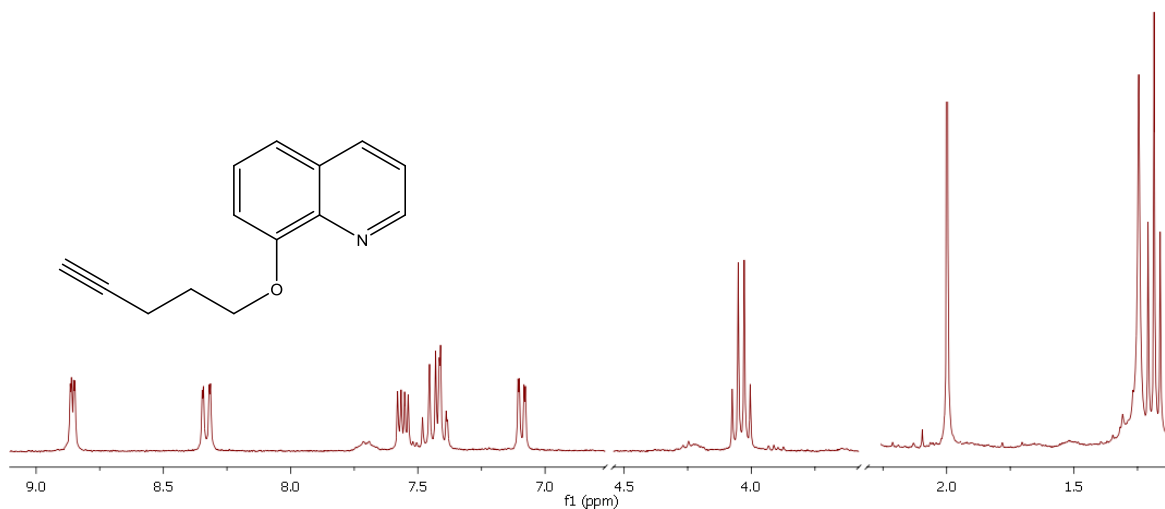
Slika 5. ^1H NMR spektar spoja **4**

^{13}C NMR spektar spoja **4** (slika 6) pokazuje u aromatskom dijelu spektra tri signala za kvaterne ugljikove atome kinolinskog prstena C-8, C-8a i C-4a na 152,80 ppm, 139,74 ppm i 129,05 ppm i šest signala za CH ugljike, te u alifatskom dijelu spektra tri signala za ugljikove atome propargilnog lanca na 79,17 ppm, 78,32 ppm i 56,23 ppm.

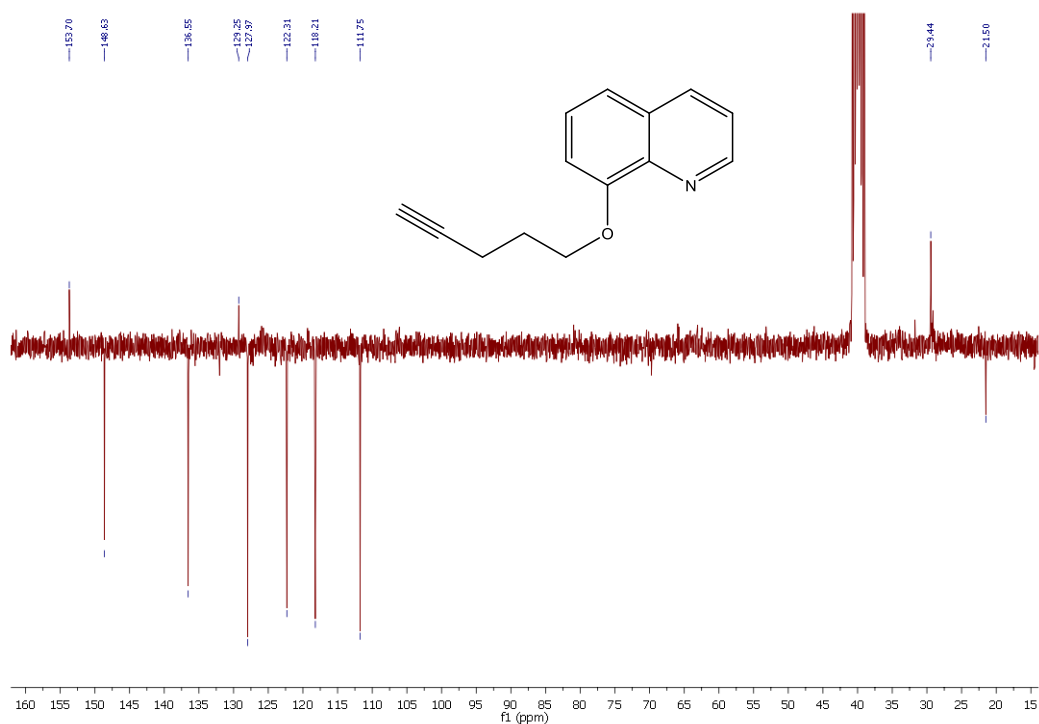


Slika 6. ¹³C NMR spektar spoja 4

Iz ¹H i ¹³C NMR spektara spoja 5 (slike 7 i 8) vidljivo je da su prisutni novi signali u alifatskom dijelu spektra u usporedbi sa spektrom početnog spoja 1. ¹H NMR spektar sadrži sljedeće signale: δ 8.86 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 8.1, 7.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 23.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

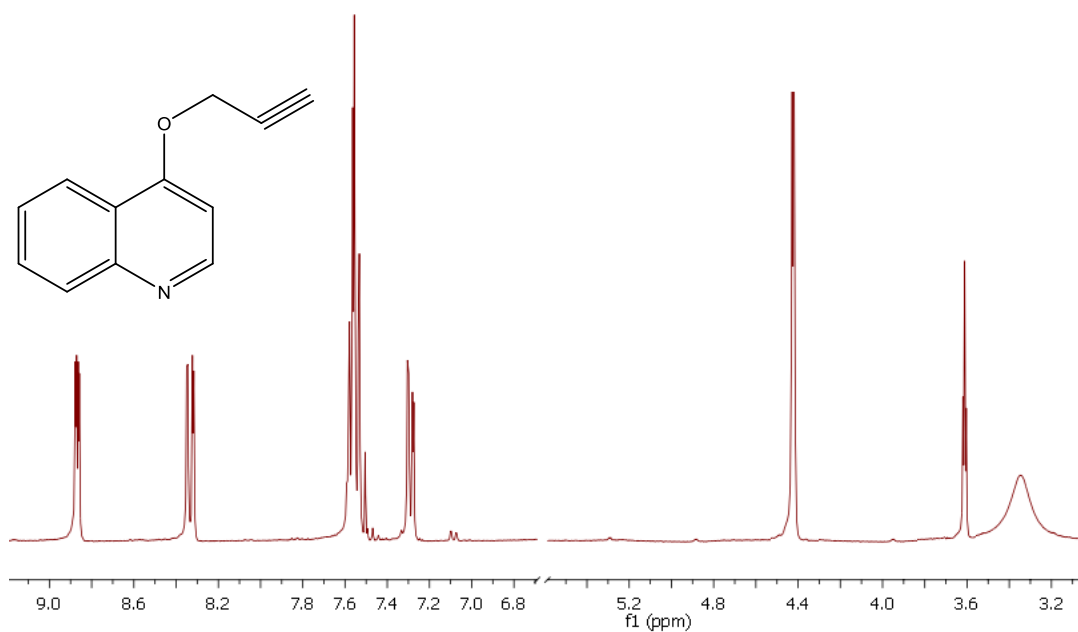


Slika 7. ¹H NMR spektar spoja 5



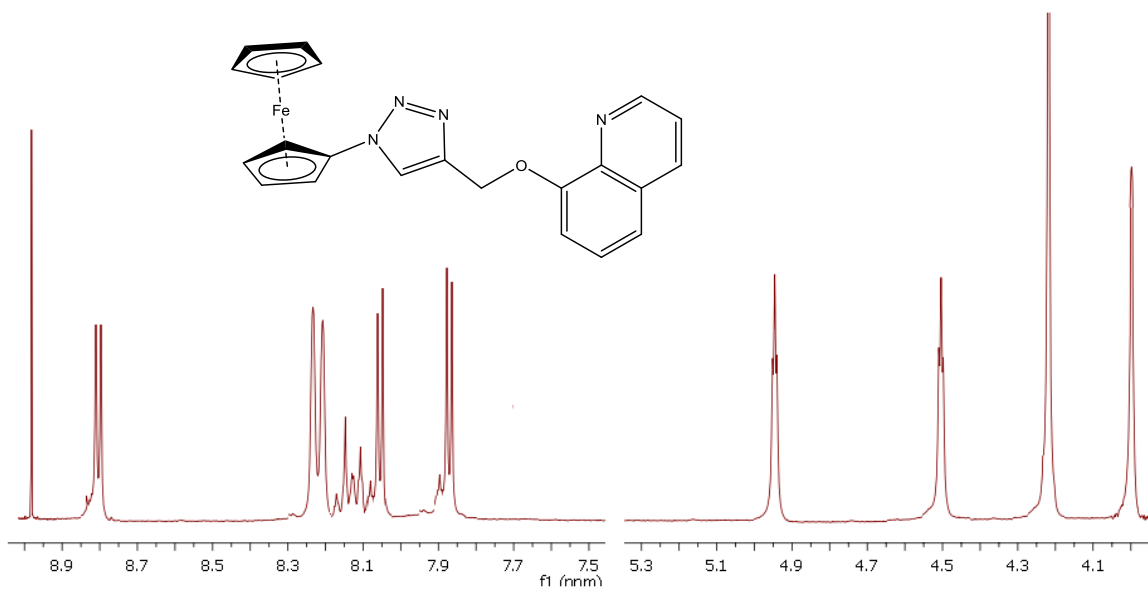
Slika 8. ^{13}C NMR spektar spoja **5**

U ^1H NMR spektru 4-*O*-propargilkinolina **7** (slika 9) nalaze se signali za protone kinolinskog prstena u aromatskom dijelu spektra i signali za protone propargilnog supstituenta, uz istovremeni izostanak signala za proton hidroksilne skupine.

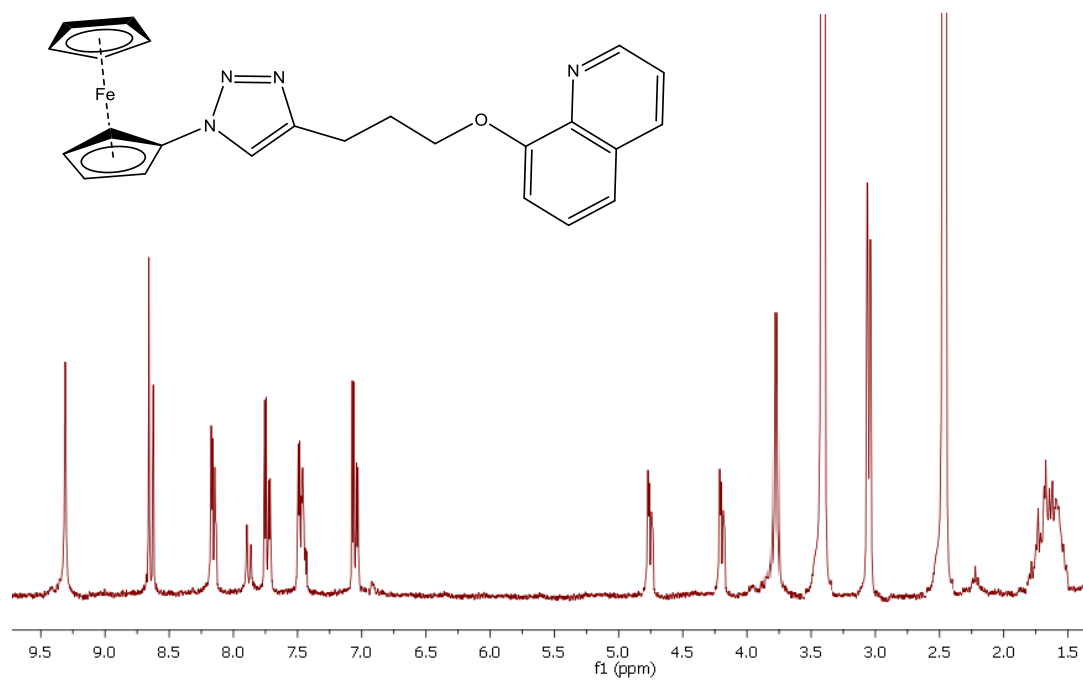


Slika 9. ^1H NMR spektar spoja **7**

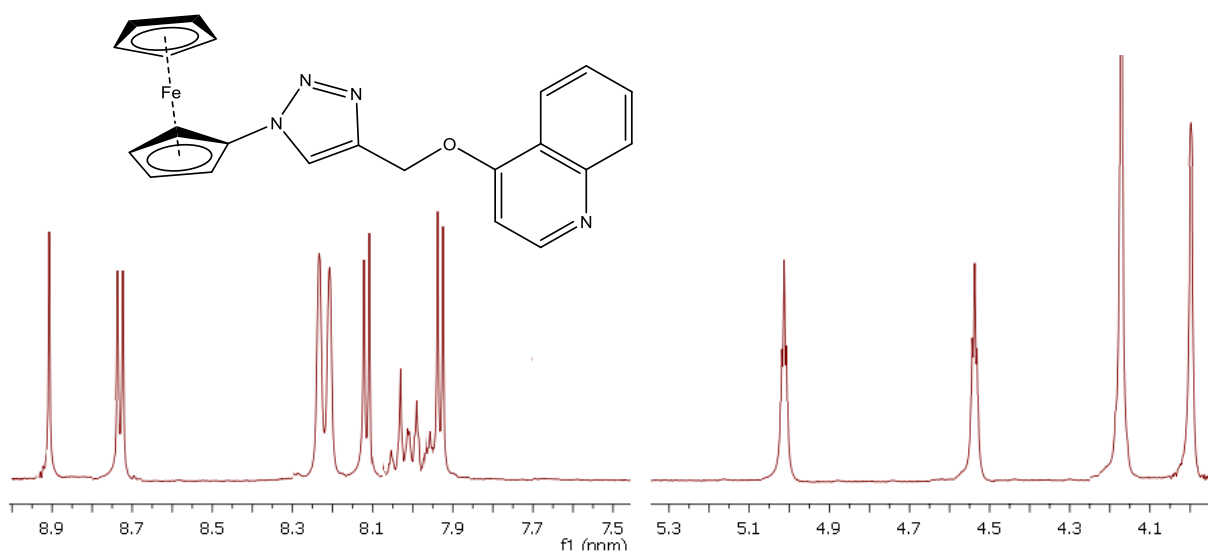
Strukture hibrida kinolina i ferocena premoštene 1,2,3-triazolom (**8-10**) potvrđene su ^1H NMR spektrima (slike 10-12) iz kojih je vidljivo prisustvo dodatnih signala za proton triazolnog prstena na ~ 9 ppm i signala za protone ferocena u alifatskom dijelu spektra $\sim 4,7$ ppm, 4,3 ppm i 4 ppm.



Slika 10. ^1H NMR spektar spoja **8**

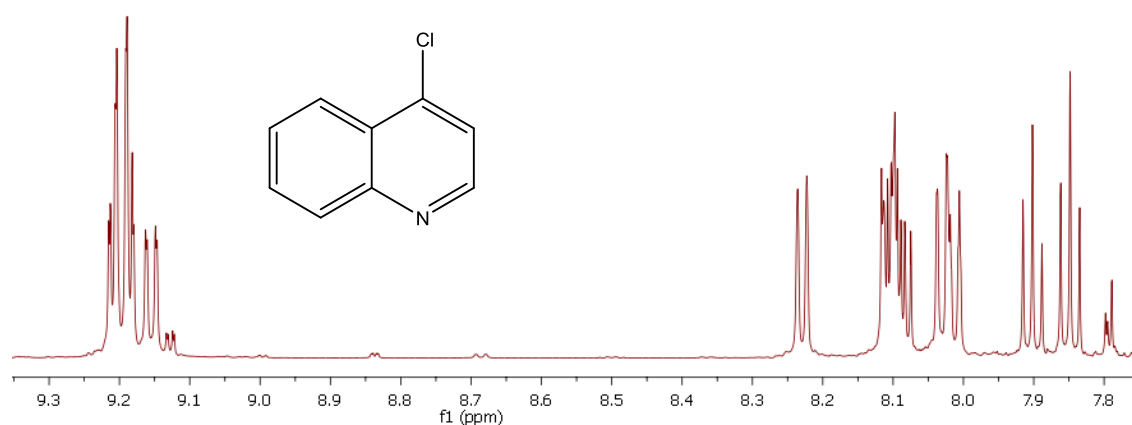


Slika 11. ^1H NMR spektar spoja **9**

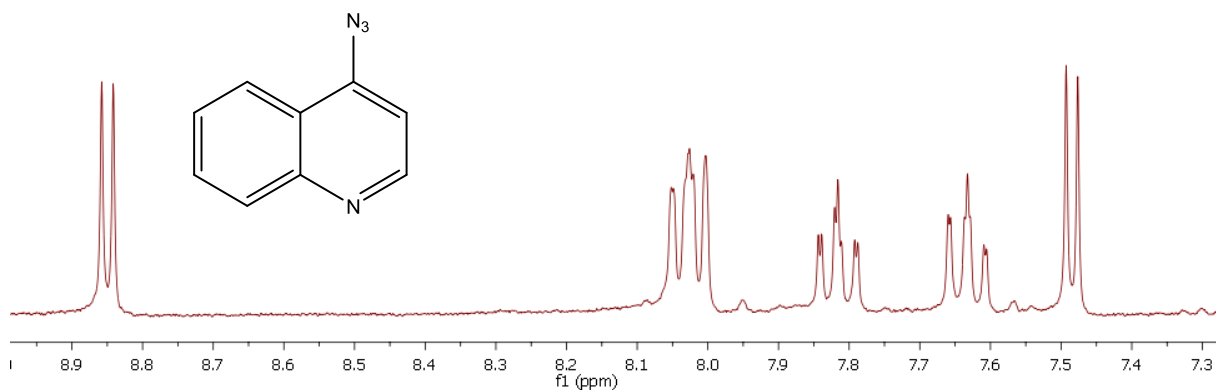


Slika 12. ^1H NMR spektar spoja **10**

Usporedbom ^1H NMR spektara spojeva **11** i **12** (slike 13 i 14) može se uočiti da su u spektru spoja **11** svi signali protona pomaknuti u niža polja, a najveća razlika u kemijskim pomacima uočena je za proton H-2. ^1H NMR spektar 4-azidokinolina **12** (slika 14) pokazuje sljedeće signale: δ 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-2), 8.07 – 7.98 (m, 2H, H-7, H-8), 7.86 – 7.77 (m, 1H, H-5), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 7.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-6).

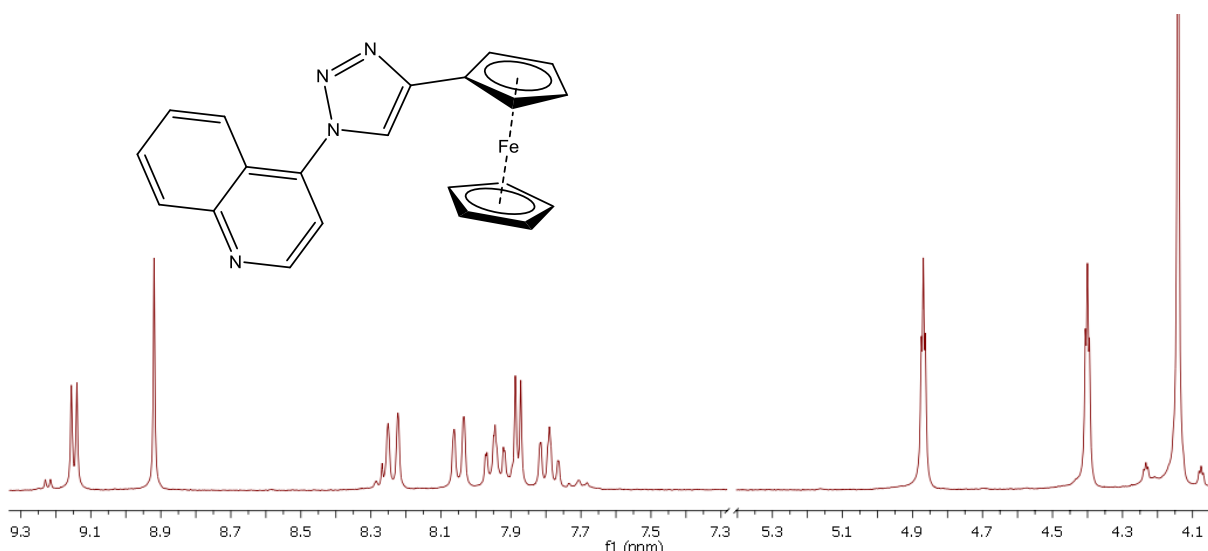


Slika 13. ^1H NMR spektar spoja **11**



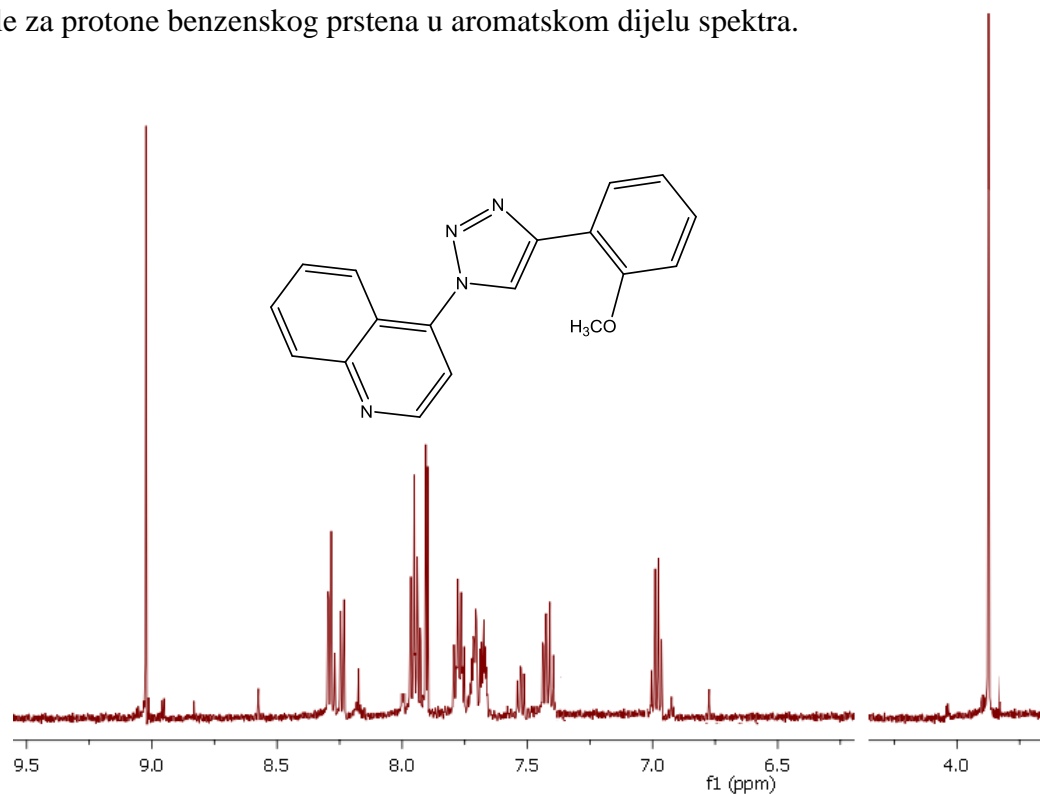
Slika 14. ^1H NMR spektar spoja **12**

Uvođenje 1,2,3-triazolnog prstena u položaj C-4 spoja **12** klik reakcijom s etinilferocenom i sinteza derivata kinolina **13** potvrđeno je prisustvom dodatnih signala u ^1H NMR spektru (slika 15) za proton triazolnog prstena na ~9 ppm i signala za protone ferocena u alifatskom dijelu spektra. ^1H NMR spektar spoja **13** pokazuje sljedeće signale: δ 9.15 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 2H), 4.42 – 4.38 (m, 2H), 4.14 (s, 5H).

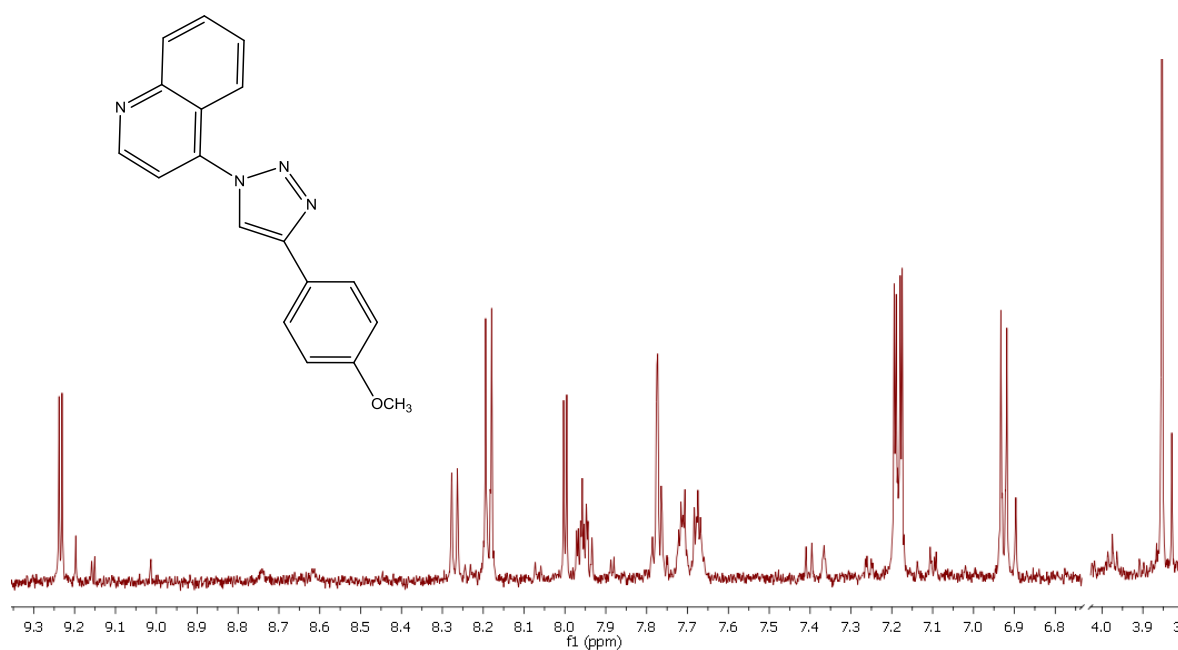


Slika 15. ^1H NMR spektar spoja **13**

^1H NMR spektri (slike 16-21) klik reakcijom pripremljenih derivata kinolina (**14-19**) s 1,2,3-triazolnim prstenom koji u položaju 4 sadrži arilne supstituente, pokazuju pored signala za protone kinolinskog prstena i dodatne signale za proton triazolnog prstena na ~ 9 ppm i signale za protone benzenskog prstena u aromatskom dijelu spektra.

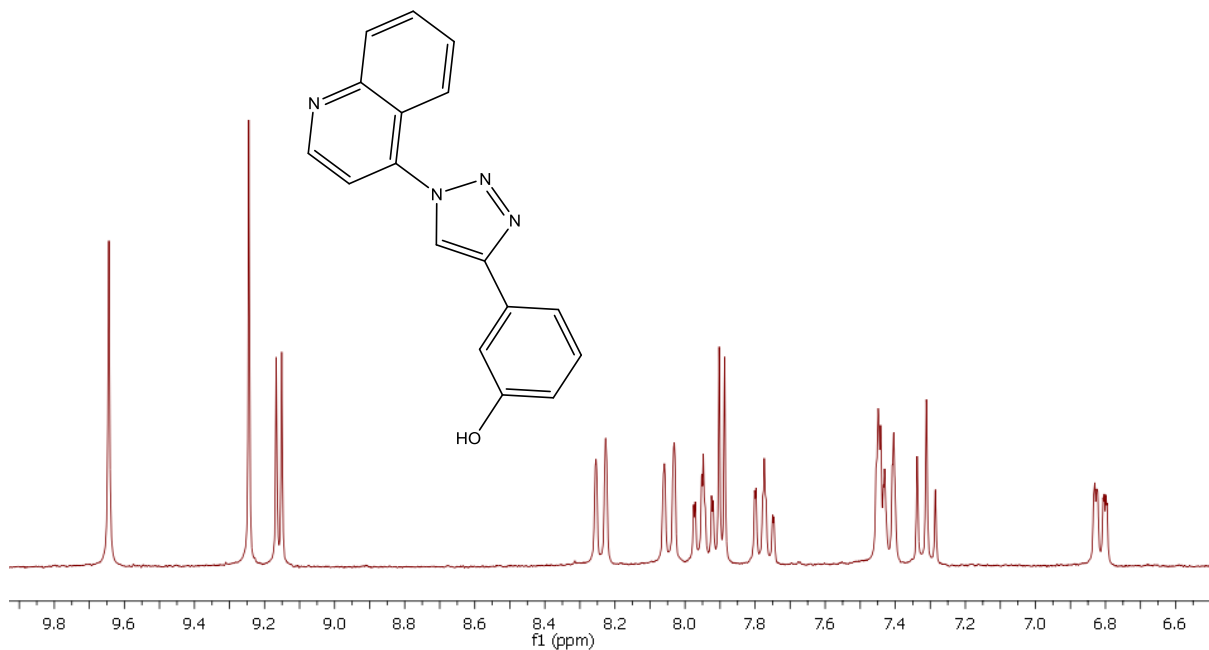


Slika 16. ^1H NMR spektar spoja **14**

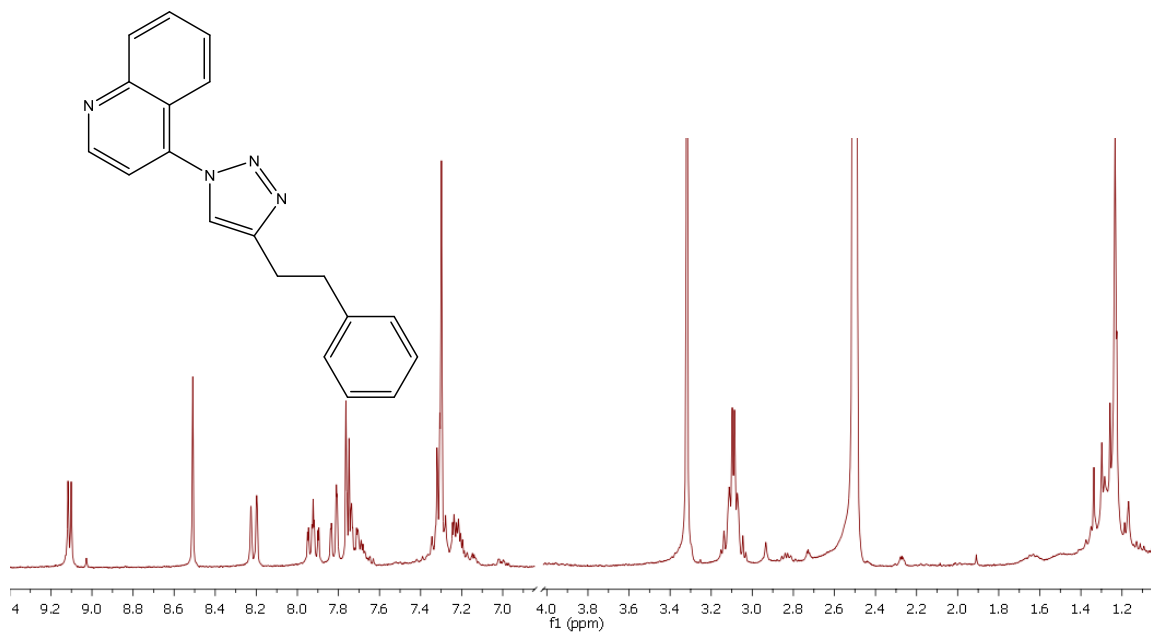


Slika 17. ^1H NMR spektar spoja **15**

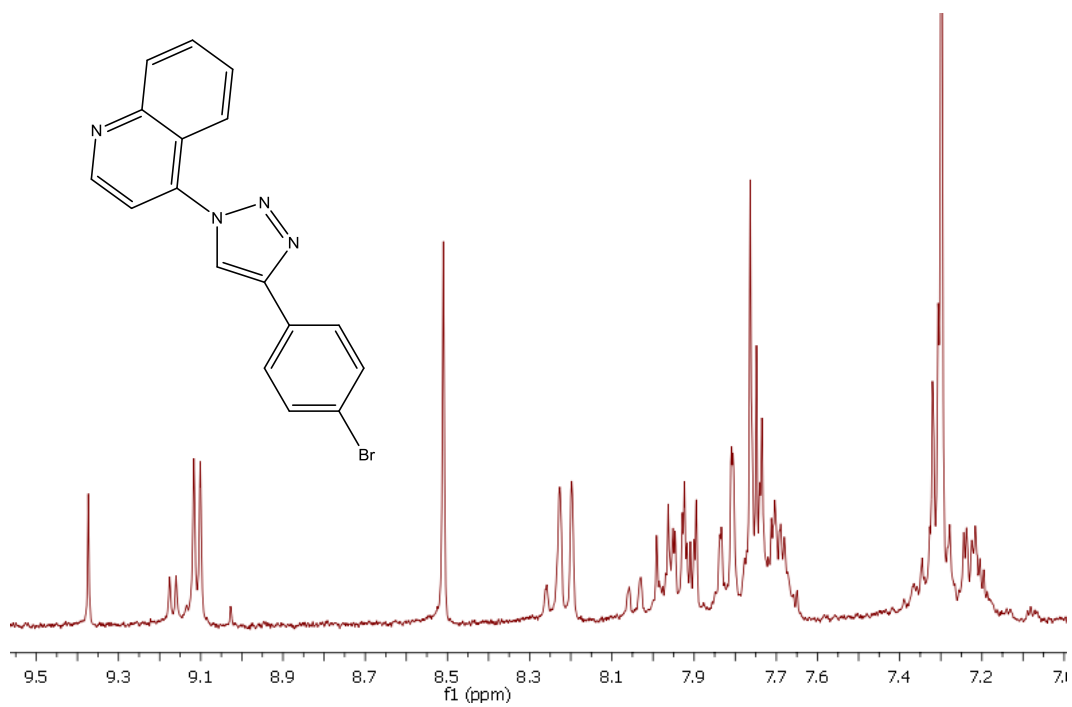
^1H NMR spektar spoja **16** sadrži signale: δ 9.64 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H).



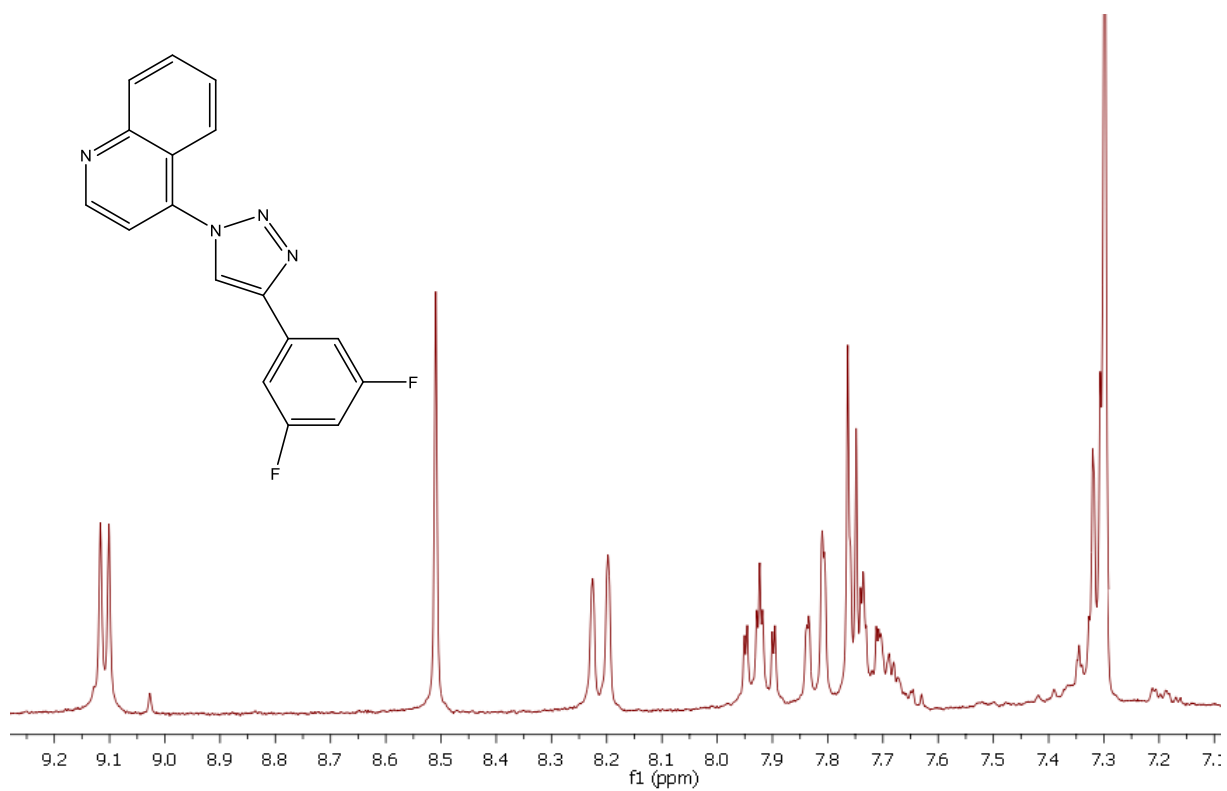
Slika 18. ^1H NMR spektar spoja **16**



Slika 19. ^1H NMR spektar spoja **17**

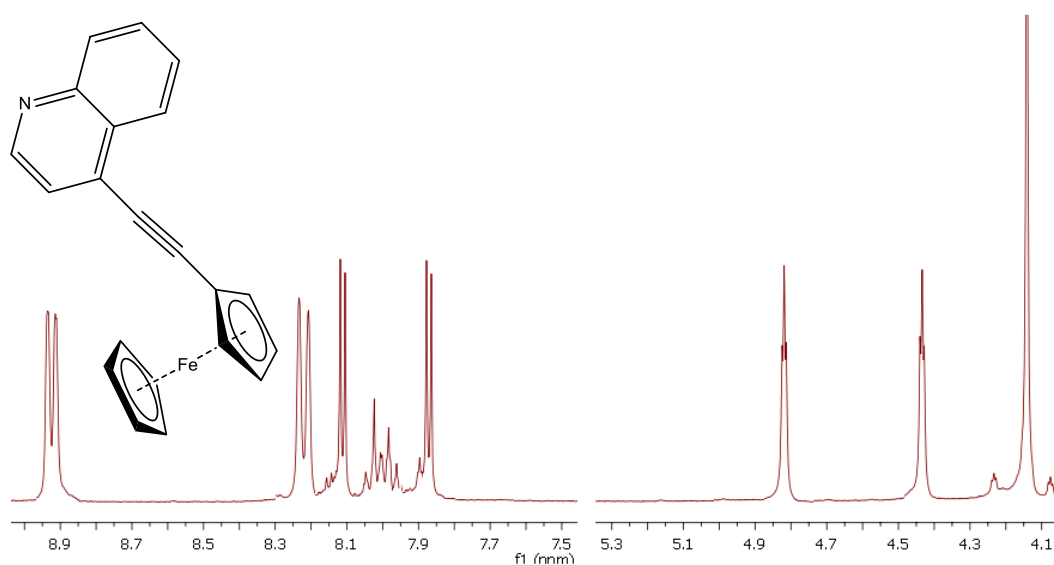


Slika 20. ¹H NMR spektar spoja **18**

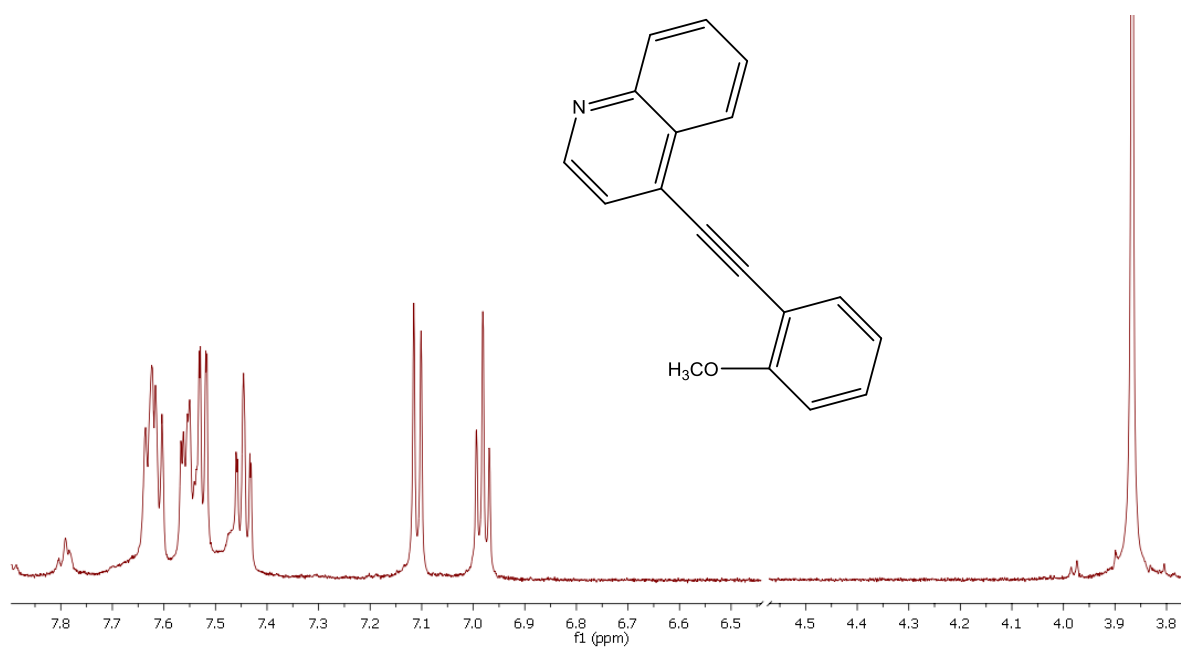


Slika 21. ¹H NMR spektar spoja **19**

Sonogashira-inom reakcijom pripremljeni su spojevi **20** i **21** čiji ^1H NMR spektri (slike 22 i 23) pokazuju uz signale kinolinskog prstena i dodatne signale odgovarajućih supstituenata u položaju 4 kinolina.

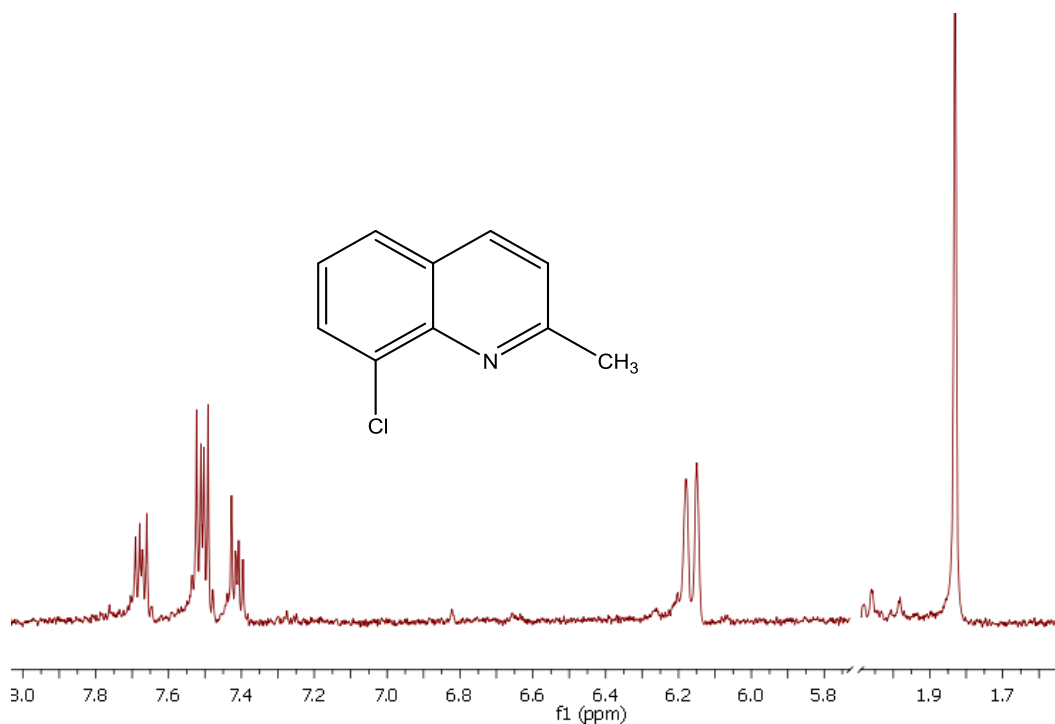


Slika 22. ^1H NMR spektar spoja **20**

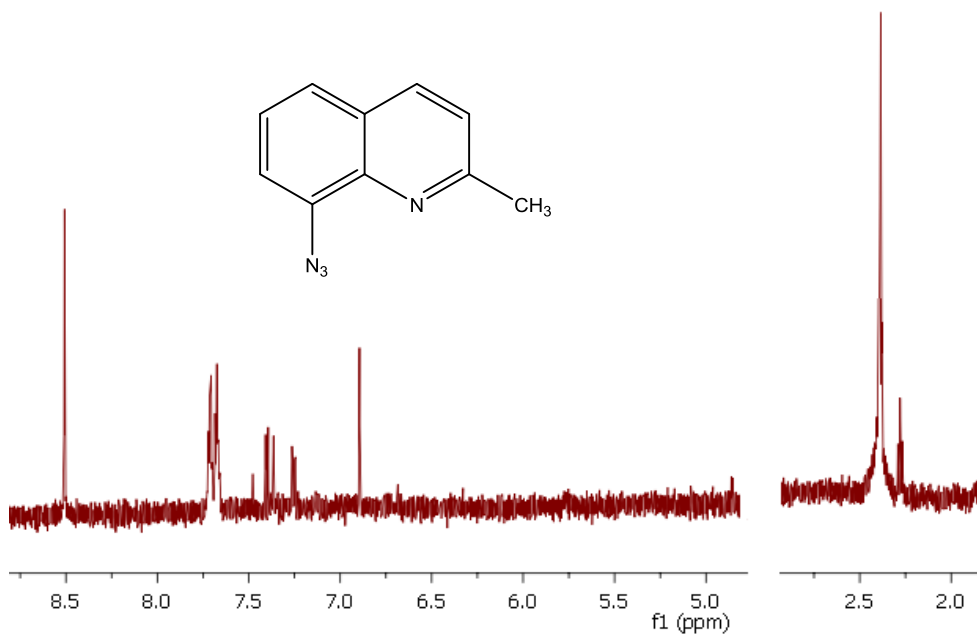


Slika 23. ^1H NMR spektar spoja **21**

Usporedbom kemijskih pomaka u ^1H NMR spektru 8-klor-2-metilkinolina **22** (slika 24) i spektru njegovog 8-azido derivata **23** (slika 25) može se zaključiti da je željeni azido derivat sintetiziran.

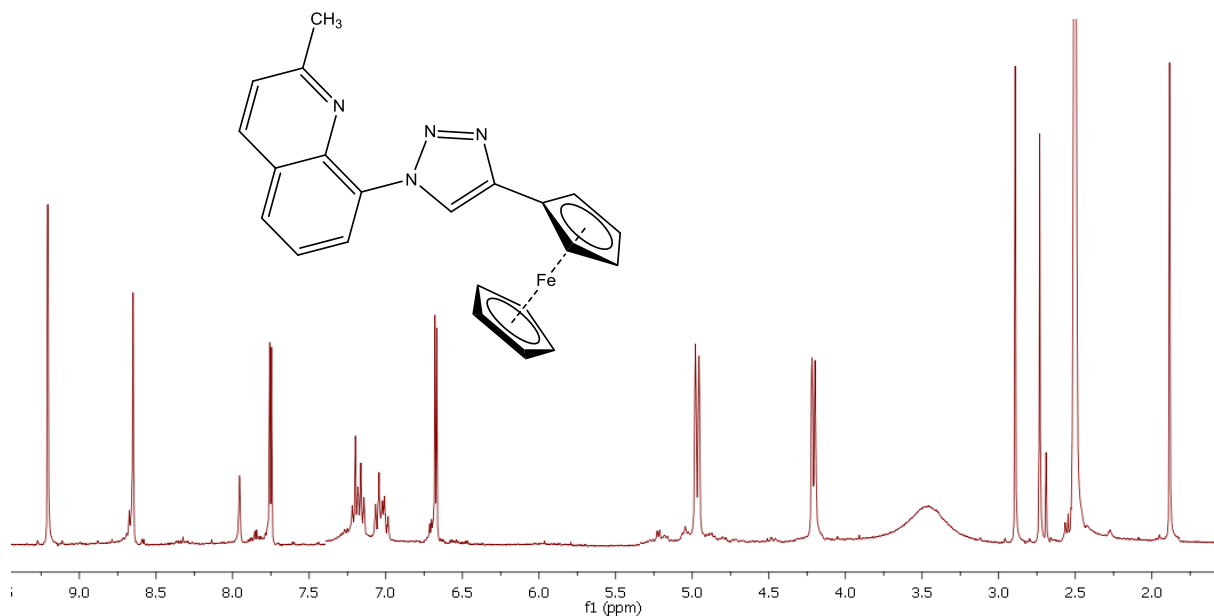


Slika 24. ^1H NMR spektar spoja **22**



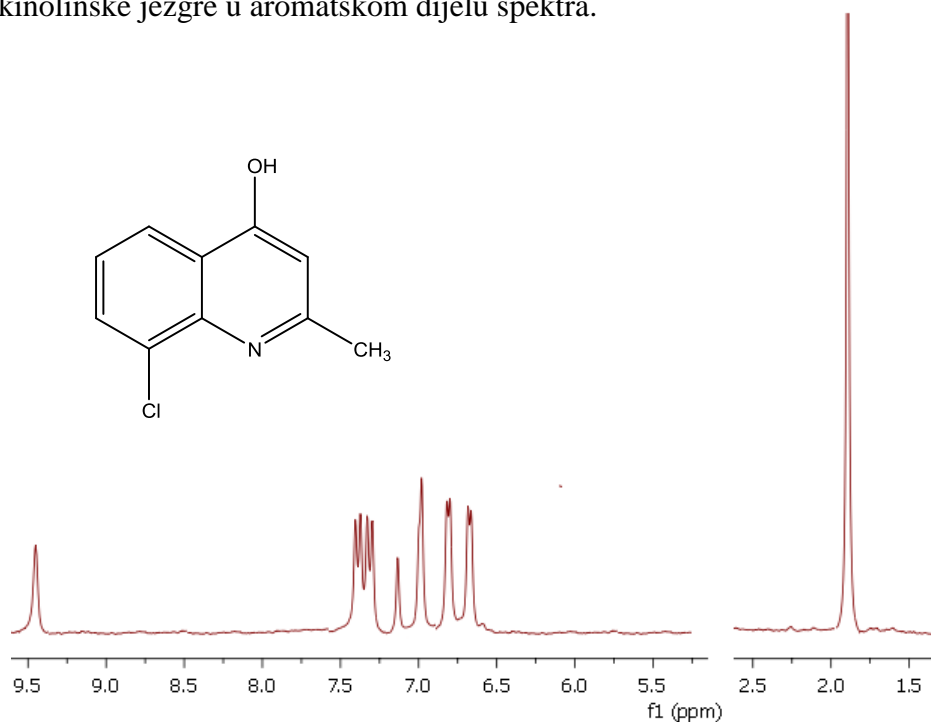
Slika 25. ^1H NMR spektar spoja **23**

Usporedbom ^1H NMR spektara spoja **23** i **24** (slike 25 i 26) može se uočiti da spektar spoja **24** pokazuje uz signale za protone kinolinskog prstena i signale za proton triazolnog prstena na 9,25 ppm i protona ferrocena na 4,98 i 4,22 ppm.

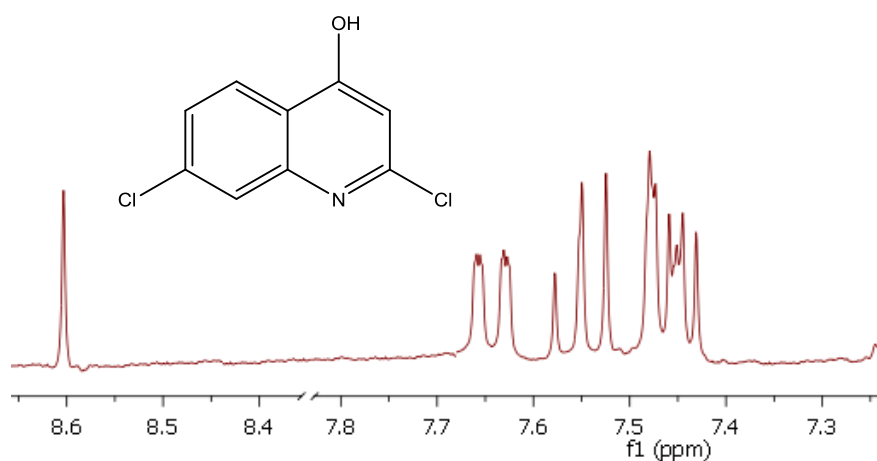


Slika 26. ^1H NMR spektar spoja **24**

^1H NMR spektri klorkinolinskih derivata **25** i **26** (slike 27 i 28) sadrže po četiri signala za protone kinolinske jezgre u aromatskom dijelu spektra.

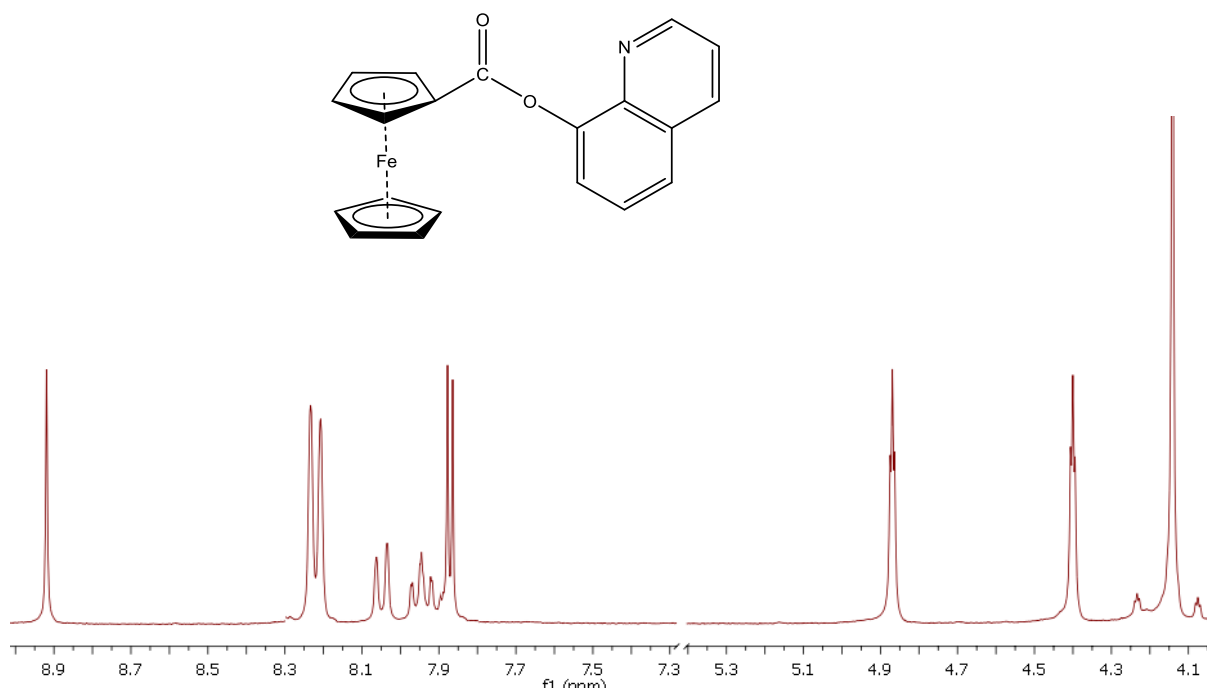


Slika 27. ^1H NMR spektar spoja **25**



Slika 28. ^1H NMR spektar spoja **26**

U ^1H NMR spektru kinolinil-ferocenata **27** (slika 29) prisutni su signali za protone kinolinskog i ferocenskog prstena, čime je potvrđena esterifikacija ferocenske kiseline i 8-hidroksikinolina.



Slika 29. ^1H NMR spektar spoja **27**

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

- 7 i 8-hidroksikinolin (**1** i **2**) pripremljen je Skraupovom sintezom reakcijom potpomognutom mikrovalovima. Reakcijama *O*-alkiliranja hidroksiderivata kinolina **1** i **2** s odgovarajućim terminalnim alkinil-halogenidima pripremljeni su derivati kinolina **4** i **5**.
- Reakcijom 4-hidroksikinolina s propargil-bromid je sintetiziran 4-*O*-propargilirani derivat kinolina **7**.
- Pripremljeni *O*-alkilirani derivati kinolina **4**, **5**, i **7** su nadalje prevedeni u odgovarajuće 1,2,3-triazolne derivate mikrovalovima potpomognut reakcijom s ferocen-azidom te su pripremljeni spojevi **8-10** i **13**
- Reakcijom kloriranja 4-hidroksikinolina je pripremljen spoj **11** koji preveden u odgovarajući azid **12**. Pripremljeni azid **12** je preveden u odgovarajuće 1,2,3-triazolne derivate mikrovalovima potpomognutom „klik“ reakcijom tj. Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom s odgovarajućim arilnim terminalnim alkinima pri čemu su pripremljeni triazolni derivati kinolina **14-19**.
- Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorkinolina s etinilferocenom i *o*-metoksifenilacetenom sintetizirani su derivati kinolina **20** i **21**.
- Hibrid kinolina i 4-ferocenil-1,2,3-triazola **24** pripremljen je klik reakcijom 8-azido-2-metilkinolina **23** s etinilferocenom.
- Derivati kinolina **25** i **26** su pripremljeni Conrad-Limpach-ovom sintezom *o*-kloranilina i etil-acetoacetata.
- Reakcijom esterifikacije spoja 8-hidroksikinolina i ferocen karboksilne kiseline je pripremljen kinolinil-ferocenoat **27**.
- Strukturna i spektroskopska karakterizacija novosintetiziranih spojeva provedena je ¹H NMR spektroskopijom, te UV/Vis spektrofotometrijom.

6. LITERARURA

6. LITERATURA

1. Kelland L., Broadening the clinical use of platinum drug-based chemotherapy with new analogues, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **16** (2007) 1009.
2. Yu, H., Wang, L., Huo, J., Ding, J., Tan, Q., Synthesis and curing behavior of a novel ferrocene-based epoxy compound, *Polym. Sci.*, **110** (2008) 1594.
3. Agalave S. G., Maujan S. R., Vandana S., Click Chemistry: 1, 2, 3-Triazoles as Pharmacophores, *Chem. Asian J.*, **6** (2011) 2696.
4. Byler, K. G., Wang, C., Setzer, W. N., Quinoline alkaloids as intercalative topoisomerase inhibitors, *J. Mol. Model.*, **15** (2009) 1417.
5. http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmalariareport2010.pdf
6. Srivastava, V.; Negi, A.S.; Kumar, J.K.; Gupta, M.M.; Khanuja, S.P.S. Plantbased anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads, *Bioorg. Med. Chem.*, **21** (2005) 5892.
7. Dobson, S., Antimalarial chemotherapy: Mechanisms of action, resistance and new directions in drug discovery, Humana Press, New Jersey, 2001., str.15.
8. Fitch, C. D., Ferriprotoporphyrin IX, phospholipids, and the antimalarial actions of quinoline drugs, *Life Sci.*, **74** (2004) 1957.
9. Vale, N., Moriera, R., Gomes, P., Primaquine revisited six decades after its discovery, *Eur. J. Med. Chem.*, **44** (2009) 937.
10. Egan, T. J., Hunter, R., Kaschula C. H., Marques H. M., Mispion, A., Walden, J., Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of beta-hematin formation, and antiplasmodial activity, *J. Med. Chem.*, **43** (2000) 283.
11. Wu, Y. C., Liu, L., Li H. J., Wang, D., Chen, Y. J., Skraup–Doebner–Von Miller Quinoline Synthesis Revisited: Reversal of the Regiochemistry for γ -Aryl- β , γ -unsaturated α -Ketoesters, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 6592.
12. Denmark, S. E., Venkatraman, S., On the Mechanism of the Skraup–Doebner–Von Miller Quinoline Synthesis, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 1668.

13. Yamashkin, S. A., Oreshkina, E. A., Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the skraup and Doebner–Miller methods, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **42** (2006)701.
14. Forrest, T. P, Dauphines, G. A., Miles W. F., The mechanism of Doebner miller reaction, *Canad. J. Chem.* **47** (1969) 2121.
15. Li, J. J., *Name Reactions*, Springer-Verlag,(4 izd),. 2009.,str. 133.
- 16 Das, P., Deng, X., Zhang, L., Roth, M. G., Fontoura, B. M. A., Phillips, M. A., De Brabander, J. K., SAR-Based Optimization of a 4-Quinoline Carboxylic Acid Analogue with Potent Antiviral Activity, *Med. Chem. Lett.*, **4** (2013) 517.
17. Yarden Y., Sliwkowski M. X., Untangling the ErbB signalling network, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2** (2001) 127.
18. Gottesman, M.M., Fojo, T.,Bates, S. E., Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters, *Nat. Rev. Cancer.*, **2** (2002) 48.
19. Suzuki, T., Fukazawa, N., Sannohe K.; Sato, W., Yano, O., Tsuruo, T., Structure-activity relationship of newly synthesized quinoline derivatives for reversal of multidrug resistance in cancer, *J. Med. Chem.*, **40** (1997) 2047.
20. Atwell, G. J., Bos C. D., Baguley, B. C., Denny, W. A., Potential antitumor agents. 56. "Minimal" DNA-intercalating ligands as antitumor drugs: phenylquinoline- 8-carboxamides, *J. Med. Chem.*, **31** (1988) 1048.
21. Kakadiya, R., Dong, H., Kumar, A., Narsinh, D., Zhang, X., Chou, T. C., Lee T. C., Shah A., Su T. L., Potent DNA-directed alkylating agents: Synthesis and biological activity of phenyl N-mustard-quinoline conjugates having a urea or hydrazinecarboxamide linker, *Bioorg. Med. Chem.*, **18** (2010) 2285.
22. Li, W., Zhang, Z. W., Wang, S. X., Ren, S. M., Jiang, T., Synthesis and analysis of potential DNA intercalators containing quinoline-glucose hybrids, *Chem. Biol. Drug Des.*, **74** (2009) 80.
23. Laszlo, P., Hoffmann, R., Ferrocene : Ironclad History or Rashomon Tale ?, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **39** (2000) 123.

24. Wilkinson, G., Page, The Polarographic Chemistry of Ferrocene, Ruthenocene and the Metal Hydrocarbon Ions, *J. Am. Chem. Soc.* **23** (1952) 6149.
25. Wilkinson, G., Woodward, R. B., Rosenblum, M., Whiting, M. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **11** (1952) 556.
26. Biot, C., François, N., Maciejewski, L., Brocard, J., Poulain, D., Synthesis and antifungal activity of a ferrocene–fluconazole analogue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10** (2000) 839.
- 27 Fouda, M. F. R., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A., Labib, A. A., On the medicinal chemistry of ferrocene, *Appl. Organomet. Chem.*, **21** (2007) 613.
28. Kondapi, A. K., Satyanarayana, N., Saikrishna, A. D., A study of the Topoisomerase II activity in HIV-1 replication using the ferrocene derivatives as probes, *Arch. Biochem. Biophys.* **450** (2006) 123.
29. Elias, A. J., A collection of interesting general chemistry experiments, Universities Press, Hyderabad, 2002., str.115.
30. Cunningham, A. F. Jr., Friedel-Crafts acetylation of bis(trimethylsilyl)- and bis(tributylstannyl)ferrocene: implications on the mechanisms of acylation and proton exchange of ferrocene derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 4864.
31. Slocum, D.W., Engelmann, T.R., Ernst, C., Jennings, C. A., Koonsvitsky, B., Lewis, J., Shenkin, P.,Metalation of metallocenes, *J. Chem. Ed.*, **46** (1969) 144.
32. Sanders, R., Mueller-Westerhoff, U. T., The lithiation of ferrocene and ruthenocene: a retraction and an improvement, *J. Organomet. Chem.*, **512** (1996) 219.
33. Fiorina, V. J., Dubois, R. J., Brynes, S., Ferrocenyl polyamines as agents for the chemoimmunotherapy of cancer, *J. Med. Chem.* **21** (1978) 393.
34. Snegur, L. V., Nekrasov, Y. S., Sergeeva, N. S., Zhilina, Z. V., Gumenyuk, V. V., Starikova, Z. A., Simenel, A. A., Morozova, N. B.,Sviridova, I. K., Babin, V. N., Ferrocenylalkyl azoles: bioactivity, synthesis, structure, *Appl. Organomet. Chem.*, **22** (2008) 139.

35. Biot, C., Taramelli, D., Forfar-Bares I., Maciejewsk, L. A., Boyce, M., Nowogrocki, G., Brocard, J. S., Basilico, N., Olliaro, P., Egan, T. J., Insights into the Mechanism of Action of Ferroquine. Relationship between Physicochemical Properties and Antiplasmodial Activity, *Mol. Pharm.*, **2** (2005) 185.
36. Chen, M. D, Lu, S. J., Yuag, G. P., Yang, S. Y., Du, X. L., Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic beta-enamino ester derivatives with 1,2,3-triazole, *Heterocyclic Comm.*, **6** (2000) 421.
37. Gujjar, R., Marwaha, A., White, J., White, L., Creason, S., Shackelford, D. M., Baldwin, J., Charman, W. N., Buckner, F. S., Charman, S., Rathod, P. K., Phillips, M. A., Identification of a metabolically stable triazolopyrimidinebased dihydroorotate dehydrogenase inhibitor with antimalarial activity in mice., *J Med Chem.*, **52** (2009) 1864.
38. Johns, B. A., Weatherhead, J. G., Allen, S. H., Thompson J.B., Garvey, E. P., Foster, S. A., The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors Part 1: Establishing the pharmacophore. *Bioorg Med Chem Lett.*, **19** (2009) 1802.
39. Duran, A., Dogan, H. N., Rollas, H., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5*H*-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Farmaco.*, **57** (2002) 559.
40. Ferreira, S. B., Sodero, A. C., Cardoso, M. F., Lima, E. S., Kaiser, C. R., Silva, F. P., Ferreira, V. F., Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1*H*-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **53** (2010) 2364.
41. Whiting, M., Muldoon, J., Lin, Y. C., Silverman, S. M., Lindstron, W., Olson, A. J., Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Elder, J. H., Fokin, V., Inhibitors of HIV-1 Protease by Using In Situ Click Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 1435.
42. Bock, V. D., Hiemstra, H., Maarseveen, J. H., Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective, *Eur. J. Org. Chem.*, **1** (2006) 51.
43. Wang, D., Sutcliffe, J. A., Oyelere, A. K., McConnell, T. S., Ippolito, J. A., Abelson, J. N., Patent **2004**, WO 2004029066 A2

44. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40** (2001) 2004.
45. Wang, Q., Chan, T. R., Hilgraf, R., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., Finn, M. G., Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition, *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003) 3192.
46. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40** (2001) 2004.
47. Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 210.
48. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** (2002) 2596.
49. Meldal, M., Tornøe, C. W., Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Chem. Rev.* **108** (2008) 2952.
50. Pachón, L. D., Van Maarseveen, J. H., Rothenberg, G., Click chemistry: Copper clusters catalyse the cycloaddition of azides with terminal alkynes, *Adv. Synth. Catal.*, **347** (2005) 811.
51. Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G., Yus, M., Copper nanoparticles in click chemistry: an alternative catalytic system for the cycloaddition of terminal alkynes and azides, *Tetrahedron Lett.*, **50** (2009) 2358.
52. Horne, W. S., Stout, C. D., Ghadiri, M. R., A Heterocyclic Peptide Nanotube, *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003) 9372.
53. Majireck, M.M., Weinreb, S.M., A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium-Catalyzed [3 + 2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes, *J. Org. Chem.*, **71** (2006) 8680.
54. González, S. D., Well-defined copper(I) complexes for Click azide-alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond, *Catal. Sci. Technol.*, **1** (2011).166.

55. Hong, L., Lin, W., Zhang, F., Liu, R., Zhou, X., Ln[N(SiMe₃)₂]₃-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes to azides leading to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles: new mechanistic features, *Chem. Commun.*, **49** (2013) 5589.
56. Moses, J., E., Moorhouse, A., D., The growing applications of click chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **36** (2007) 1249.
57. Lewis, W. G., Green, L. G., Grynszpan, F., Radic, Z., Carlier, P. R., Taylor, P., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Click chemistry in situ: acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** (2002) 1053.
58. Thirumurugan, P., Matosiuk, D., Jozwiak, K., Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications, *Chem. Rev.* **113** (2013) 4905.
59. Sussman, J. L., Harel, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L., Silman, I., Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein, *Science*, **253** (1991) 872.
60. Shinde, V. S., Lende, D. B., Parkale, V. V., Click Reaction: A New approach In Chemistry, *International Journal of Science.* **4** (2015) 821.
61. Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines, *Tetrahedron Lett.*, **16** (1975) 4467.
62. Cassar, L., Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes, *J. Organomet. Chem.*, **93** (1975) 253.
63. Dieck, H., Heck, F., Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives, *J. Organomet. Chem.*, **93** (1975) 259.
64. Elangovan, A., Wang, Y., Ho, T., Sonogashira Coupling Reaction with Diminished Homocoupling, *Organic Letter.*, **5** (2003) 1841.
65. Chinchilla, R., Najera, C., The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry, *Chem. Rev.*, **107** (2007) 874.

66. Pavia, D. L. Lampman, G. M., Kriz, G. S., Vyvyan, J. A., Introduction to Spectroscopy, Thomson Learning, Washington, (3. izd.), 2001., str.353

67. <https://www.scribd.com/document/197718476/UV-Vis-Spektroskopija> (06.09.2017 18:06)

68. Owen, T., Fundamentals of modern UV-visible Spectroscopy, Agilent Technologies, 2000., str. 13.

69. Karge, H. G., Weitkamp, J. , Molecular sieves, Science and Technology, Springer, 1999., str.340.

70. Gazivoda Kraljević, T., Određivanje struktura organskih spojeva, [interna skripta], Zagreb, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

7. ŽIVOTOPIS

7. ŽIVOTOPIS

U Splitu sam završila osnovnu školu Kman-Kocunar. 2007./08. godine sam upisala Prirodoslovnu gimnaziju u Splitu. Maturirala sam 2011.godine i iste godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, preddiplomski studij Primijenjena kemija. Na drugoj godini studija srtučnu praksu odradila sam u laboratoriju tvrtke Vodovod i kanalizacija d.o.o. Split. Preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije sam završila 2015. godine na Zavodu za tehnologiju nafte i petrokemiju pod vodstvom profesorice Katice Sertić Bionda s temom Oksidacijska desulfurizacija dizelskog goriva s ekstrakcijom. Iste godine sam upisala Diplomski studij Primijenjene kemije, modul Primijenjena organska kemija. 2016. godine sam sudjelovala kao koautor posterske prezentacije Ispitivanje učinkovitosti dodekaposfovolframove kiseline u procesu oksidacijske desulfurizacije na XI Sustretu mladih kemijskih inženjera održanom u Zagrebu.