

Zelena sinteza konjugata kinolina i ferocena primjenom mehanokemije

Čipor, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:149:141486>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-25**



Repository / Repozitorij:

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Čipor

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2020.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Čipor

DIPLOMSKI RAD

Zelena sinteza konjugata kinolina i ferocena primjenom
mehanokemije

Mentor: Silvana Raić-Malić

Članovi povjerenstva:

1. prof.dr.sc. Silvana Raić-Malić
2. dr.sc. Silvija Maračić
3. izv.prof.dr.sc. Šime Ukić

Zagreb, srpanj 2020.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Silvane Raić-Malić.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Raić-Malić na predloženoj temi, stručnom vodstvu i pomoći pri izradi ovog rada.

Svim članovima Zavoda za organsku kemiju zahvaljujem na pomoći i susretljivosti, kao i osiguravanju ugodne radne atmosfere. Posebno zahvaljujem dr.sc. Silviji Maračić na brojim savjetima, konstruktivnim kritikama i pomoći pri izradi i pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i prijateljima, a posebice obitelji na nesebičnoj potpori i strpljenju prilikom cijelog studiranja.

SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza novih konjugata 1,1'-disupstituiranih ferocena i kinolina povezanih 1,2,3-triazolilnom poveznicom (**4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b**). 6-supstituirani derivati kinolona **1a–1d** priređeni su Conrad-Limpachovom sintezom te su nadalje prevedeni u *O*- i *N*-propargilirane derivate kinolina, odnosno kinolona **2a–2d**. Ciljani konjugati 1,1'-disupstituiranih ferocena i kinolina, odnosno kinolona **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b** priređeni su bakrom(I) kataliziranom azid-alkin cikloadicijom propargiliranih derivata **2a–2d**, **3a** i **3b** i bis-azidnih derivata ferocena u mehanokemijiskim uvjetima. Strukture novosintetiziranih spojeva potvrđene su ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom, a naknadno će se provesti i antiproliferativna ispitivanja novosintetiziranih spojeva.

Ključne riječi: kinolin, ferocen, 1,2,3-triazol, mehanokemija, zelena kemija

ABSTRACT

In this work the synthesis of novel 1,1'-disubstituted ferrocene quinoline derivatives bridged *via* 1,2,3-triazole linker (**4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** and **7b**) is described. 6-Substituted quinolone derivatives **1a–1d** were prepared by the Conrad-Limpach method and further transformed to *O*- and *N*-propargylated derivatives **2a–2d**. The target 1,1'-disubstituted ferrocene and quinoline or quinolone conjugates **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** and **7b** were prepared by copper(I) catalysed azide-alkyne cycloaddition of propargylated derivatives **2a–2d**, **3a** and **3b** with corresponding bis-azidoferrocene derivatives. The structures of all compounds were determined by ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy. Antiproliferative evaluations of these compounds will be performed.

Keywords: quinoline, ferrocene, 1,2,3-triazole, mechanochemistry, green chemistry

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	4
2.1. Kinolin.....	5
2.1.1. Kemijska reaktivnost kinolina.....	6
2.1.2. Biološki aktivni derivati kinolina	7
2.1.3. Sinteza kinolina	11
2.2. Ferocen.....	13
2.2.1. Kemija ferocena.....	15
2.2.2. Biološki aktivni derivati ferocena.....	17
2.3. Konjugati kinolina i ferocena	19
2.4. 1,2,3-triazoli.....	21
2.5. <i>Klik</i> kemija.....	22
2.6. Zelena kemija.....	24
2.7. Mehanokemija.....	26
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	29
3.1. Opće napomene.....	30
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva	31
3.3. Sinteza spojeva.....	33
3.3.1. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]ferocen (4a)	33
3.3.2. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (4b)	34
3.3.3. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-kloro-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (4c)	34
3.3.4. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-fenil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil] ferocen (4d)	35
3.3.5. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (5a)	35
3.3.6. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (5b)	35
3.3.7. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-kloro-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (5c)	36
3.3.8. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-fenil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil] ferocen (5d)	36
3.3.9. 1,1'-bis[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]ferocen (6a)	36

3.3.10. 1,1'-bis[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]ferocen (6b)	37
3.3.11. 1,1'-bis[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (7a) i 1-azidoetil-1'-[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (8a)	37
3.3.12. 1,1'-bis[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (7b) i 1-azidoetil-1'-[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (8b)	38
3.3.13. 5-jod- <i>NI</i> -(1-metilferocetil-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-dion (11)	38
3.3.14. 5-jod- <i>NI</i> , <i>N3</i> -bis(1-metilferocetil-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-dion (12)	39
4. REZULTATI I RASPRAVA	40
4.1. Sinteza konjugata ferocena i kinolina	41
4.2. Spektroskopska karakterizacija	46
5. ZAKLJUČAK	50
6. LITERATURA	52
7. PRILOZI	59
8. ŽIVOTOPIS	70

1. UVOD

Rak je, nakon kardiovaskularnih oboljenja, drugi vodeći uzrok smrtnosti u svijetu. Pretpostavlja se da, globalno, od ove bolesti umre svaka šesta osoba. Tumori se karakteriziraju nekontroliranim dijeljenjem stanica, a prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (eng. World Health Organization, WHO) 2018. godine tumor je bio uzrok smrti 9.6 milijuna ljudi.¹ Malarija je zarazna bolest koja se prenosi ubodom komarca, a uzrokovana je mikroorganizmima iz roda *Plasmodium*. Prema WHO, 2018. godine broj slučajeva malarije iznosio je 228 milijuna, a 400 000 ljudi umrlo je od ove bolesti.² Malarija predstavlja značajan problem u tropskim zemljama (Afrika, Azija) dok se u razvijenije zemlje najčešće unosi.³ Ove bolesti predstavljaju globalne zdravstvene probleme, stoga se u razvijanje tretmana, kao i analizu, kontrolu i prevenciju konstatno ulaže.

Kinolini i njihovi derivati su heterociklički spojevi koji pokazuju niz bioloških aktivnosti^{4,5} od kojih se ističu antimalarijsko djelovanje⁶ i antitumorsko djelovanje⁷.

Feroceni su predstavnici skupine metalocena, iznimno stabilni spojevi „sendvič“ strukture, čija se uporaba u medicinskoj kemiji rapidno razvija. Fizikalno-kemijska svojstva ferocenskih struktura omogućuju modificiranje poznatih farmakofora u svrhu postizanja boljih aktivnosti odnosno boljih farmakokinetičkih svojstava⁸. Značajna je i primjena ferocena u koordinativnoj kemiji i katalizi, a dizajnom liganada koji se povezuju na ferocenski prsten otvara se mogućnost primjene ferocena u svim poljima znanosti.⁹

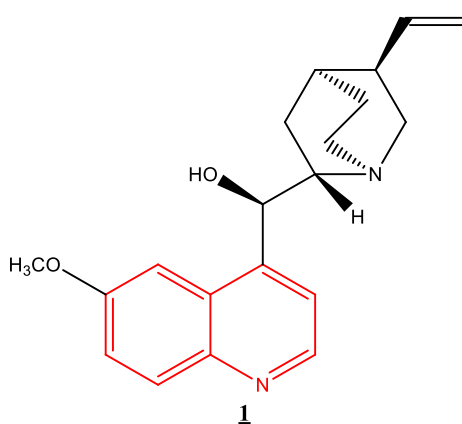
1,2,3-triazoli su spojevi heterocikličke strukture, koji se sintetiziraju pristupom *klik* kemije iz jednostavnih prekursora. Djeluju kao bioizosteri amidne veze, zbog čega se često povezuju s farmakoforima. *Klik* kemija je pojam koji označava skup sintetski jednostavnih metoda kojima se priređuju kemijski spojevi u visokim iskorištenjima i pri blagim reakcijskim uvjetima.¹⁰ Sve je veća potreba za primjenom metoda zelene kemije, posebice u farmaceutskoj industriji, u svrhu efikasnijeg očuvanja okoliša i zdravlja, kao i smanjenja onečišćenja uzrokovanog kemijskim procesima. Jedna od metoda zelene kemije koja svoju primjenu pronalazi kako u laboratoriju, tako i u industriji je mehanokemija. Iako sami mehanizmi mehaničke aktivacije molekula nisu u potpunosti razjašnjeni, iz velikog broja mehanokemijski sintetiziranih struktura vidljive su prednosti mehanokemije nad konvencionalnom sintezom poput nastajanja čistih produkata u višim iskorištenjima ili nastajanja novih, neočekivanih struktura.¹¹

U ovom radu opisana je sinteza konjugata 1,1'-disupstituiranih ferocena i kinolina **4a-d**, **5a-d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b** te mono-triazolnih konjugata ferocena i kinolina **8a** i **8b** primjenom *klik* kemije u mehanokemijskim uvjetima. Osim navedenih, pristupom *klik* kemije priređeni su i konjugati derivata pirimidina i ferocena **11** i **12**.

2. OPĆI DIO

2.1. Kinolin

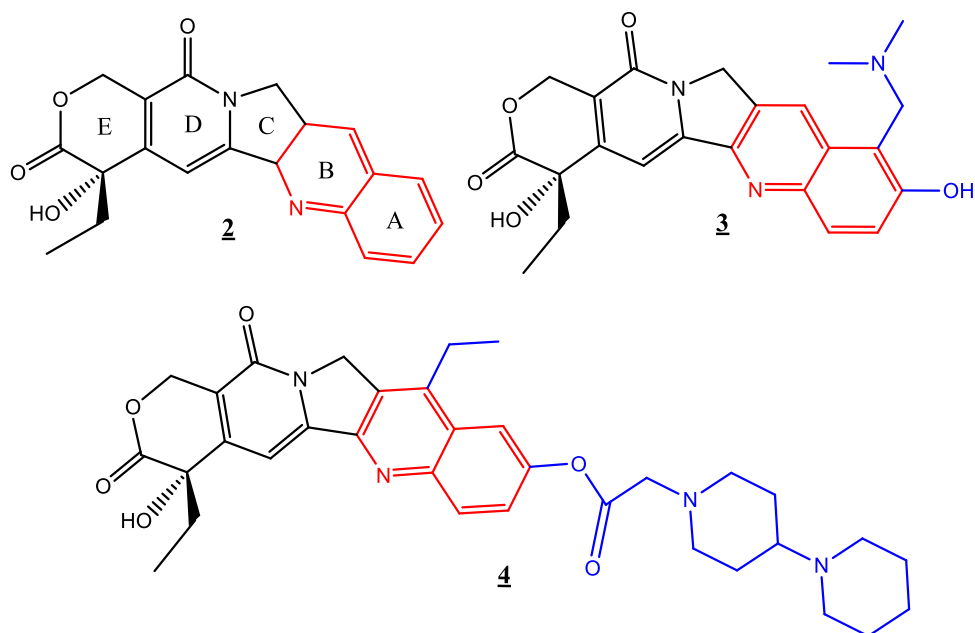
Kinolin i njegovi derivati predstavljaju povlaštenu strukturu u medicinskoj kemiji zbog svog širokog spektra bioloških djelovanja, mogućnosti raznovrsne funkcionalizacije kinolinskog prstena i općenite raširenosti u prirodi. Prisutni su u velikom broju prirodnih alkaloida, a jedan od najznačajnijih prirodnih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže kinolinsku jezgru je kinin (**1**). Kinin je alkaloid koji se nalazi u kori drveta kininovca, a još od 17. stoljeća koristio se kao lijek za malariju.



Slika 1. Kemijska struktura kinina (**1**)

Otkriće kinina smatra se jednim od najvećih postignuća medicine u 17. stoljeću. Prvi je put izoliran iz kore kininovca 1820. godine, te se naredno stoljeće koristio kao najučinkovitiji lijek protiv malarije.¹² Ovaj lijek se i danas koristi pri liječenju multirezistente malarije.¹³

Kamptotecin (**2**), je prirodni spoj s antitumorskim djelovanjem koji u svojoj strukturi sadrži kinolinsku jezgru, a mehanizam djelovanja ovog lijeka razjašnjen je krajem 20. stoljeća. Utvrđeno je da kamptotecin inhibira DNA topoizomerazu I stvaranjem stabilnog ternarnog kompleksa s DNA, čime u konačnici dolazi do smrti stanice. Za aktivnost lijeka odgovoran je laktonski prsten (slika 2), a sintetizirani su brojni derivati supstituirani na kinolinskom prstenu koji su pokazali bolja fizikalno-kemijska svojstva i manju toksičnost, kao i bolju aktivnost.¹⁴ Dva takva derivata, irinotekan i topotekan (**3**, **4**) koji se koriste kao kemoterapeutici⁷ prikazani su na slici 2.

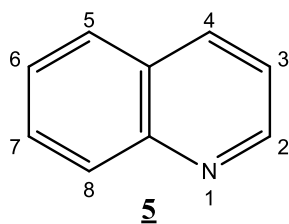


Slika 2. Strukture kinolinskih derivata s antitumorskom aktivnosti: kamptotecin (**2**), topotekan (**3**) i irinotekan (**4**)

Kinolinski alkaloidi i njihovi derivati pokazuju antitumorsko, antimalarijsko, antibakterijsko, antiviralno, protuupalno i antioksidativno djelovanje¹⁴, pa je stoga istraživanje novih derivata kinolina jedno od značajnih područja interesa u medicinskoj kemiji.

2.1.1. Kemijska reaktivnost kinolina

Kinolin ili benzo[*b*]piridin je heterociklički aromatski spoj koji se sastoji od fuzioniranog benzenskog i piridinskog prstena (slika 3).



Slika 3. Struktura kinolinskog prstena

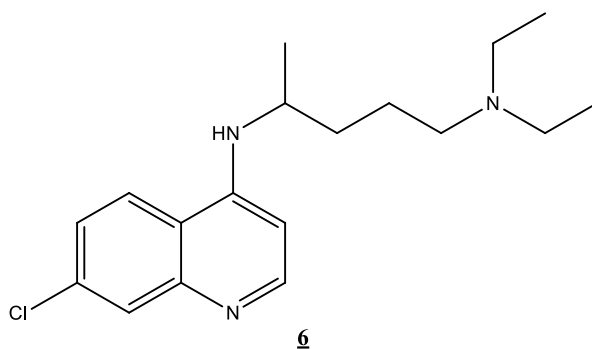
Prema geometriji molekule sličan je naftalenu i piridinu, te su reakcije kinolina slične onima benzena i pirimidina. S obzirom da slobodni elektronski par na atomu dušika ne sudjeluje u rezonanciji, kinolin je slabo bazičan i može tvoriti kvaterne amonijeve soli. Protoniranje, aciliranje i alkiliranje odvija se na N1 atomu. Reakcije s nukleofilnim reagensima odvijaju se

na piridinskom prstenu, u položajima C-2 i C-4, dok se reakcije s elektrofilnim reagensima odvijaju na benzenskom prstenu.¹⁵

2.1.2. Biološki aktivni derivati kinolina

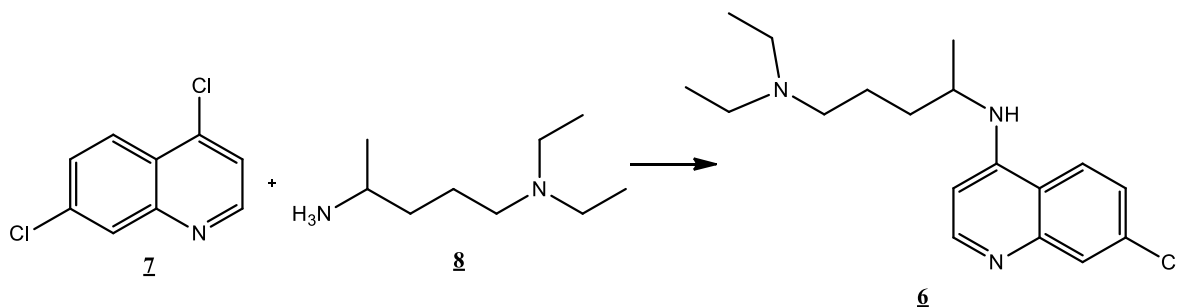
2.1.2.1. Klorokin i njegovi derivati

Klorokin (eng. chloroquine, CQ) je kinolinski antimalarik razvijen na temelju strukture kinina 1940-tih godina, koji spada u skupino 4-aminokinolina.



Slika 4. Struktura antimalarika klorokina

Ovaj lijek postao je najšire upotrebljavan lijek za malariju zbog svoje stabilnosti, efikasnosti, niske cijene i jednostavnosti proizvodnje te male toksičnosti.¹⁶ Koristi se profilaktički, te terapijski za akutne slučajeve malarije. Klorokin se sintetizira reakcijom 4,7-diklorokinolina (**7**) s 4-dietilamino-1-metilbutilaminom (**8**).¹⁷ (shema 1).

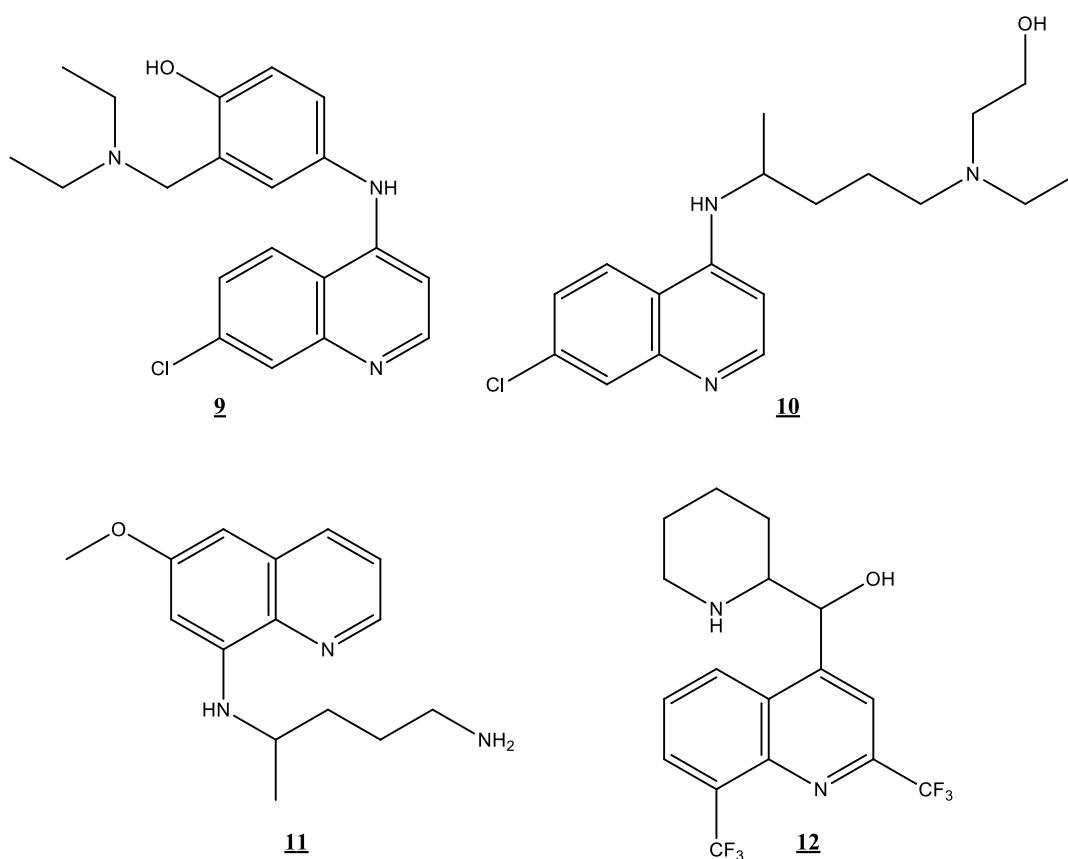


Shema 1. Sinteza klorokina

Najveći čimbenik korištenja klorokina kao antimalarika je ekonomska prihvatljivost sinteze, čak i u slabije razvijenim zemljama. Mehanizam djelovanja klorokina nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da interferira sa razgradnjom hemoglobina u crvenim krvnim stanicama domaćina. Mikroorganizmi koji uzrokuju malariju (paraziti iz porodice *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malarie*) razgrađuju hemoglobin unutar zaraženih crvenih krvnih stanica u esencijalne aminokiseline potrebne za njihov rast i razvoj.

Klorokin interferira s procesom detoksifikacije produkata razgradnje hemoglobina, na taj način uzrokujući smrt parazita. Najveći broj smrtnih slučajeva ili slučajeva teških oboljenja uzrokovan je *P. falciparum* sojem, koji je razvio rezistenciju na klorokin. Rezistentnost na klorokin javlja se zbog niza razloga, od kojih su neki nekontrolirana dugoročna uporaba, učestalo hranjenje prijenosnika na različitim domaćinima te prijenos rezistentnih vrsta putem putovanja zaraženih domaćina.¹⁸

Na temelju odnosa strukture i aktivnosti klorokina razvijeno je još nekoliko prominentnih kinolinskih antimalarika¹⁸, prikazanih na slici 5. Vidljivo je da je za aktivnost nužna kinolinska jezgra, kao i dvije aminske skupine u bočnom lancu, dok se duljina i tip poveznice amino skupina može mijenjati.



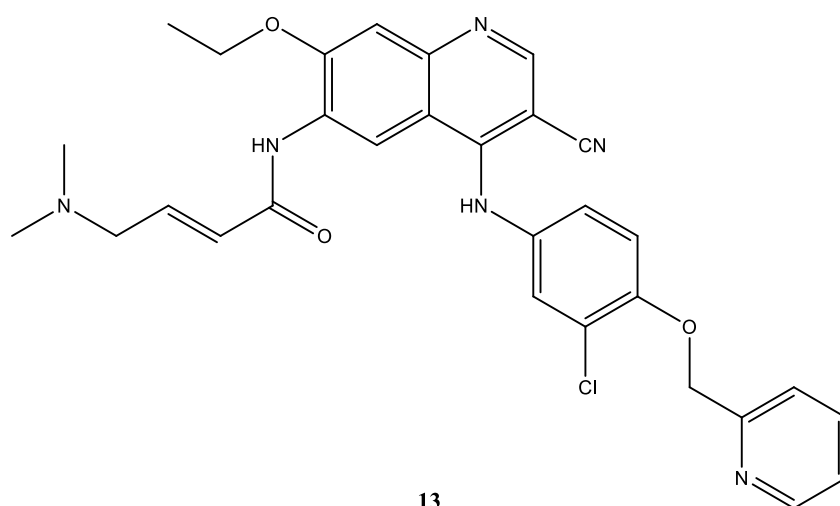
Slika 5. Derivati kinolina s antimalarijskom aktivnosti - amodiakin (**9**), hidroksikinolin (**10**), primakin (**11**) i meflokin (**12**)

Klorokin pokazuje i *in vitro* aktivnost prema novom koronavirusu SARS-CoV-2, ali zbog nedostatka dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja, kao i potencijalno po život opasnih nuspojava te upitne terapijske vrijednosti još uvijek nije odobren za liječenje bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom.¹⁹

2.1.2.2. Protutumorska aktivnost derivata kinolina

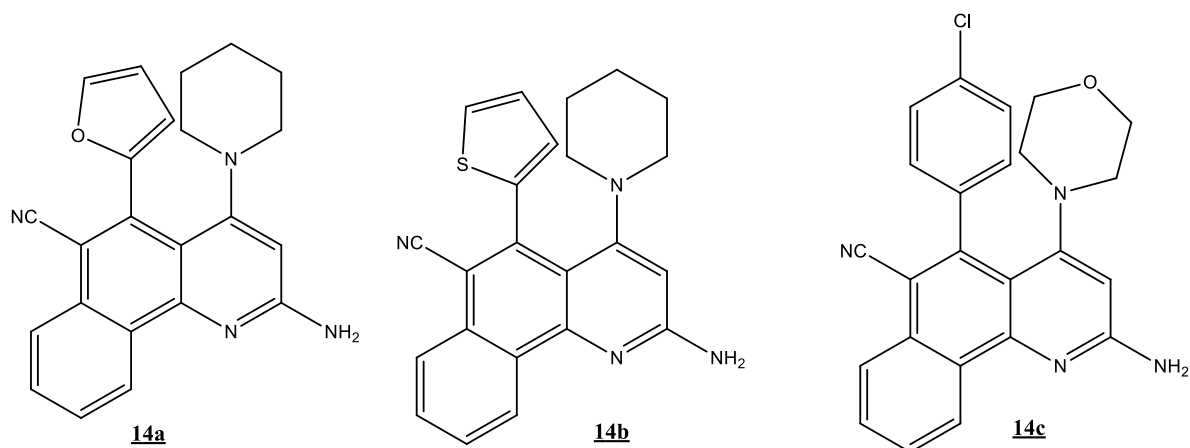
Kinolinski derivati pokazuju razne mehanizme citostatskog djelovanja poput induciranja apoptoze, inhibicije angiogeneze, moduliranja receptorskog odgovora i zaustavljanja staničnog ciklusa.⁷ S obzirom na širok raspon potencijalnih meta, kinolinski derivati područje su velikog interesa u istraživanju antitumorskih agensa.^{7,20}

Neratinib (**13**) je antitumorski lijek odobren 2020. za liječenje uznapredovalih ili metastaziranih HER-2 pozitivnih tumora dojke.²¹ Ovaj lijek spada u skupinu ireverzibilnih inhibitora receptora tirozin-kinaze, odgovornog za aktivaciju mnogih puteva staničnog signaliziranja. Inhibicijom receptora tirozin-kinaza zaustavlja se stanično signaliziranje, pa su stoga tirozin-kinaze poznata meta mnogih antitumorskih lijekova. Neratinib je kinolinski derivat koji inhibira HER-2 receptor i receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta, koji su često pretjerano eksprimirani u tumorskim stanicama, pa je stoga Neratinib selektivan prema tumorskim stanicama, a aktivan je u nanomolarnim koncentracijama.²²



Slika 6. Struktura kinolinskog citostatika Neratiniba

Yadav i suradnici²³ sintetizirali su seriju novih benzo[*h*]kinolina kao antitumorskih agenasa koji induciraju oksidativni stres. Oksidativni stres definira se kao promjena u ravnoteži antioksidansa i slobodnih radikala u organizmu. Induciranjem oksidativnog stresa u organizmu se generiraju reaktivne kisikove vrste (ROS), koje mogu oštetiti stanice i DNA te u konačnici dovesti do apoptoze. Ispitana je biološka aktivnost novosintetiziranih spojeva na 4 stanične linije tumora (G361 – rak kože, H460 – rak pluća, MCF7 – rak dojke i HCT116 – rak debelog crijeva). Na slici 7 su prikazane su strukture najaktivnijih derivata novosintetizirane serije spojeva. Pretpostavlja se da ovi derivati induciraju apoptozu putem oštećenja DNA uzrokovanog oksidativnim stresom.



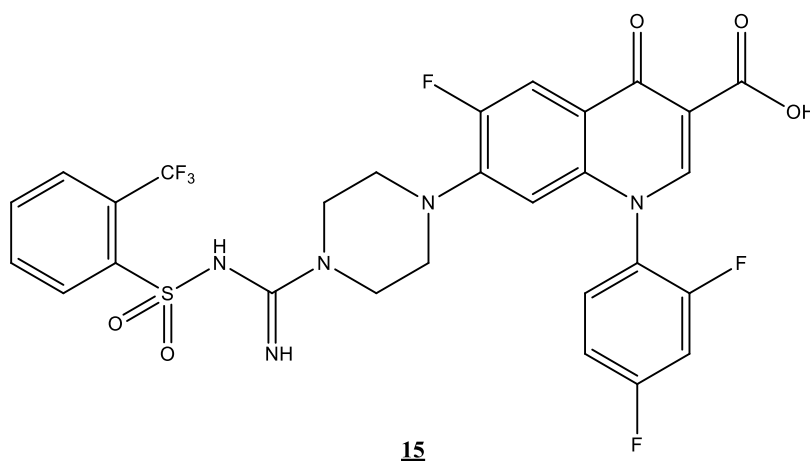
$IC_{50} = 5.3 \mu M$ (G361)
 $IC_{50} = 6.8 \mu M$ (H460)
 $IC_{50} = 7.6 \mu M$ (MCF7)
 $IC_{50} = 6.8 \mu M$ (HCT116)

$IC_{50} = 7.4 \mu M$ (G361)
 $IC_{50} = 5.4 \mu M$ (H460)
 $IC_{50} = 4.7 \mu M$ (MCF7)
 $IC_{50} = 4.9 \mu M$ (HCT116)

$IC_{50} = 5.5 \mu M$ (G361)
 $IC_{50} = 5.4 \mu M$ (H460)
 $IC_{50} = 5.2 \mu M$ (MCF7)
 $IC_{50} = 7.6 \mu M$ (HCT116)

Slika 7. Antitumorski derivati benzo[*h*]kinolina i pripadajuće IC_{50} vrijednosti

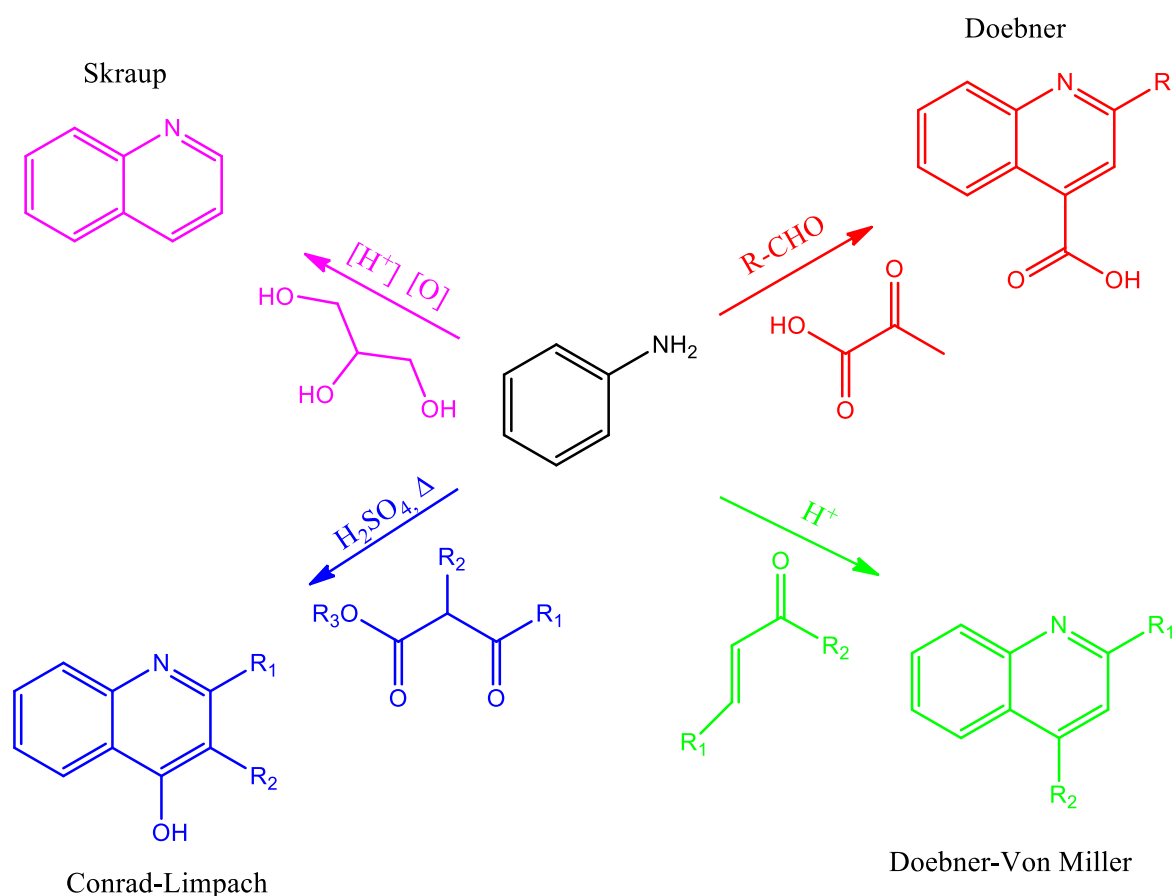
Kinolonski derivati pokazuju antibakterijsko²⁴ i antitumorsko djelovanje. Li i suradnici²⁵ sintetizirali su dvije serije novih derivata fluorokinolona s potencijalnim antitumorskim djelovanjem. Aktivnost spojeva ispitana je na tri stanične linije tumora (A549 – adenokarcinom pluća, HL60 – leukemija i HeLa – tumor grlića maternice) te su spojevi pokazali aktivnost u submikromolarnom području usporedivu s onom cisplatina ili irinotekana. Ispitano je pristajanje najaktivnijeg spoja iz serije (**15**) u aktivno mjesto enzima te je utvrđeno da je spoj potencijalni inhibitor topoisomerase I.



Slika 8. Derivat fluorokinolona s antitumorskim djelovanjem

2.1.3. Sinteza kinolina

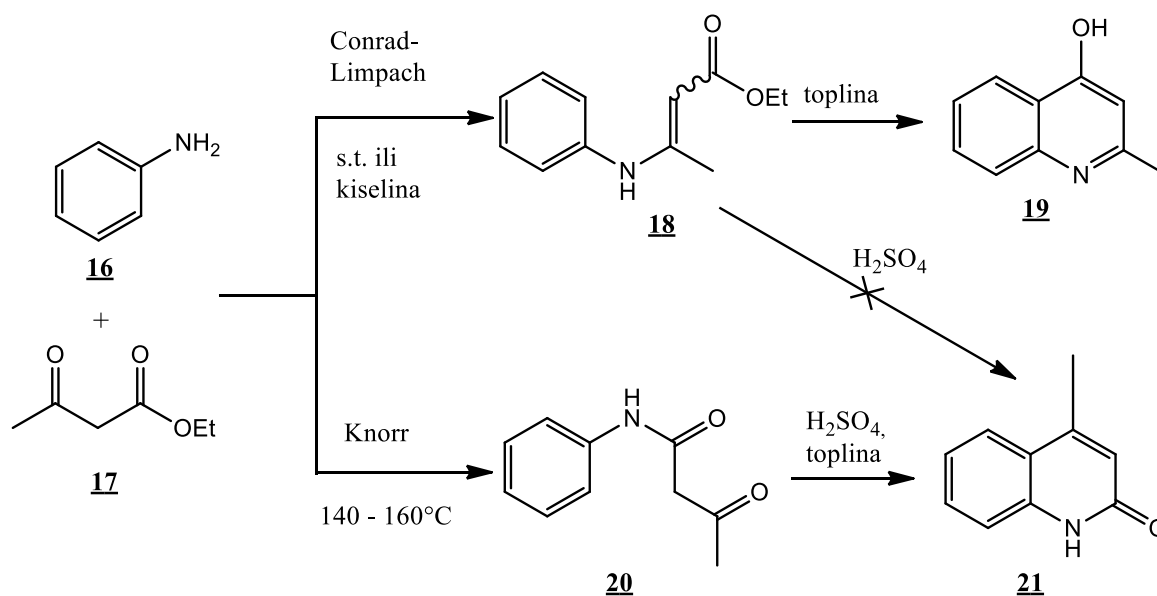
Kinolinska jezgra prvi put je sintetizirana 1880. godine, zagrijavanjem anilina i glicerola u sumpornoj kiselini uz prisutnost oksidansa (Skraupova sinteza). Reakcija je provedena u niskom iskorištenju, te se od tada traga za što efikasnijim i jednostavnijim metodama sinteze kinolinske jezgre i derivata kinolina. Na temelju Skraupove sinteze izveden je niz modifikacija s ciljem povećanja iskorištenja, kao i eliminacije zahtjevnih reakcijskih uvjeta. Jedna od najznačajnijih modifikacija je Doebner-Von Millerova sinteza kod koje se korištenjem α,β -nezasićenih aldehida ili ketona u kiselim uvjetima dobivaju 2- i 4-supstituirani kinolini. Conrad-Limpachova sinteza također je modifikacija Skraupove sinteze, u kojoj uz β -ketoester nastaju 2- i 3-supstituirani kinolin-4-oli odnosno 4-kinoloni.²⁶



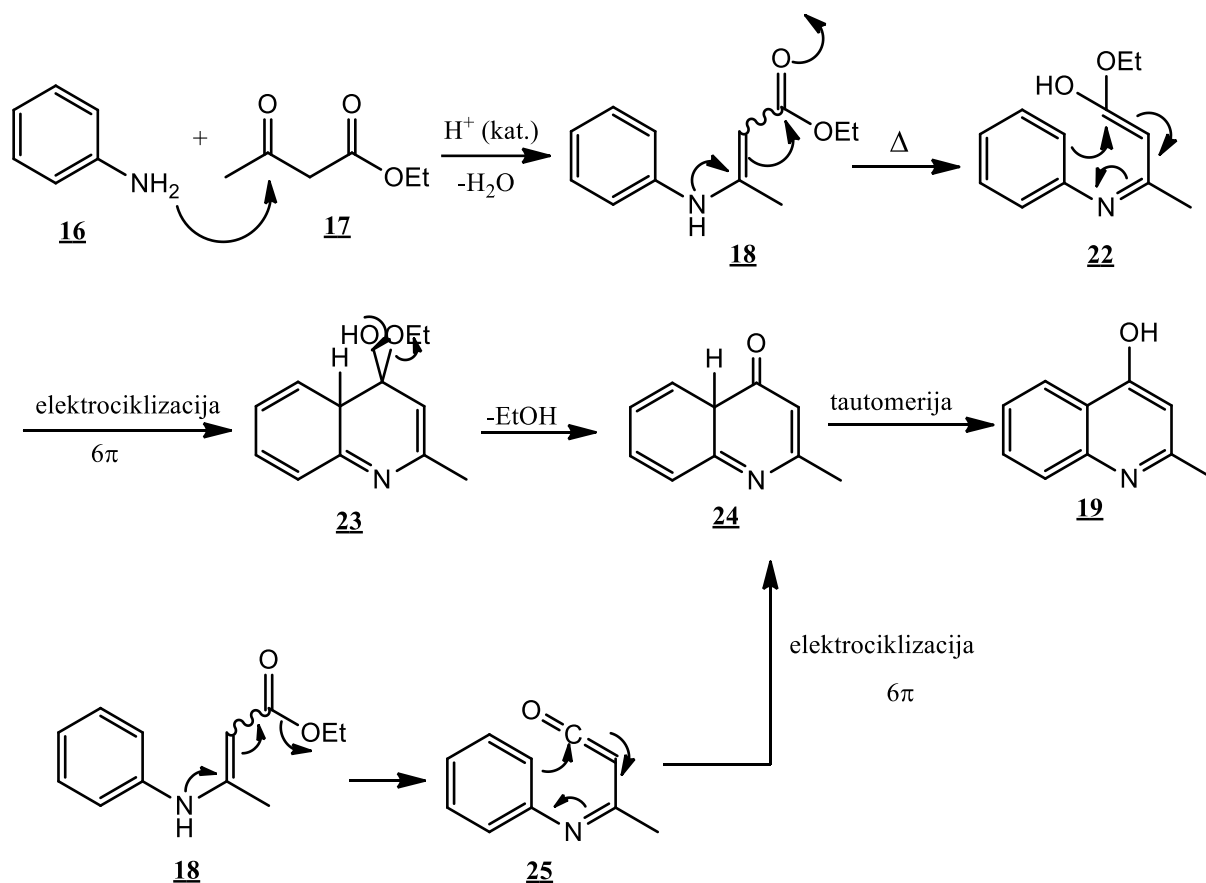
Shema 2. Klasične metode sinteze kinolinskog prstena

2.1.3.1. Conrad-Limpachova sinteza

1887. Conrad i Limpach opisali su kondenzaciju etil-acetoacetata i anilina kojom nastaje enamin. Dodatnim zagrijavanjem enamina dobiva se 2-supstituirani-kinol-4(1H)-on (**19**). Limpach je definirano i da se iskorištenje ciklizacije poboljšava uz korištenje inertnih otapala. Nedostatak reakcije niska su iskorištenja i korištenje povišene temperature za stvaranje enaminskog intermedijera nužnog za ciklizaciju u kinolin. Kao još jedan problem javlja se i regioselektivnost reakcije, na što je ukazao Knorr, koji je provodio reakciju s istim polaznim spojevima, ali je kao produkt izolirao 2-kinolon (**21**). Kasnijim istraživanjima utvrđeno je da regioselektivnost reakcije ovisi o reakcijskim uvjetima, te da pri visokim temperaturama dolazi do nukleofilnog napada na manje reaktivni karbonil, estersku skupinu, i stvara se amidni keton kao termodinamički produkt. Njegovom ciklizacijom nastaje **21**. S druge strane, provođenjem inicijalne reakcije na sobnoj temperaturi nukleofilni napad amino skupine odvija se na β -keto položaju supstrata te nastaje kinetički produkt, enaminski ester, čijom ciklizacijom se kao konačni produkt dobije **19**.²⁷



Shema 3. Usporedba Conrad-Limpachove i Knorrove sinteze kinolina



Shema 4. Mehanizam Conrad-Limpachove sinteze

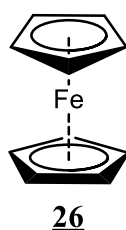
Predloženi mehanizam reakcije prikazan je na shemi 4. Kondenzacijom anilina **16** i β -ketoestera **17** uz gubitak vode formira se enamino-ester **18**. Enolizacijom se formira intermedijer **22** koji se 6π elektrociklizacijom zatvara u intermedijer **23**. Gubitkom jedne molekule etanola i tautomerizacijom formira se 4-hidroksikinolinski derivat **19**. Alternativni mehanizam reakcije je formacija ketena **25** iz enamino-estera **18**. Elektrociklizacijom ketena **25** formira se 4-kinolonski derivat **24** koji tautomerizira u 4-hidroksikinolin **19**.²⁷

Brouet i suradnici²⁸ ispitali su utjecaj otapala na uspješnost Conrad-Limpachove reakcije te je zaključeno da se reakcije odvijaju u boljim iskorištenjima ukoliko se koriste otapala visokog vrelišta (t.v.>250°C) poput mineralnog ulja ili difenil-etera.

2.2. Ferocen

Ferocen (bis(η^5 -ciklopentadienil-željezo(II))) je metalocenski spoj „sendvič“ strukture koji se sastoji od dva ciklopentadienilna aniona koji koordiniraju metalni kation željeza(II).

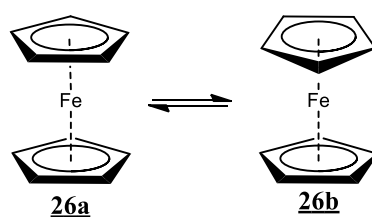
Prvi put sintetiziran 1951. godine, pri pokušaju sinteze fulvalena²⁹, ovaj spoj izazvao je velik interes znanstvene zajednice zbog izvanrednih svojstava koje je pokazao poput stabilnosti u vodi i bazama te pri visokim temperaturama. Pauson i Kealy²⁹ pripisali su ove značajke stečenoj aromatičnosti ciklopentadienilnih prstenova koja potječe od akvizicije negativnog naboja te su zaključili da je sintetizirani spoj ciklopentadienil-željezo (I), u kojem je atom željeza kovalentno vezan na ciklopentadienilne prstenove. Nedugo zatim, Wilkinson i Woodward³⁰, kao i Fischer³¹ objavili su radove na temu strukture ovog organometalnog spoja koji dokazuju kako je inicijalna pretpostavka netočna te je predložena aromatična struktura u kojoj svih 6 delokaliziranih π -elektrona ciklopentadienilnog aniona sudjeluje u stvaranju koordinativno-kovalentne veze s kationom željeza(II) čime nastaje metalni kompleks.³²



Slika 9. Struktura ferocena (**26**)

U ovakvom kompleksu atom željeza zadovoljava 18-elektronsko pravilo i poprima konfiguraciju plemenitog plina.

Moguća su dva konformera kompleksa, a energijska barijera rotacije iznosi -4 kJ mol^{-1} , stoga je prijelaz između konformera brz i jednostavan.



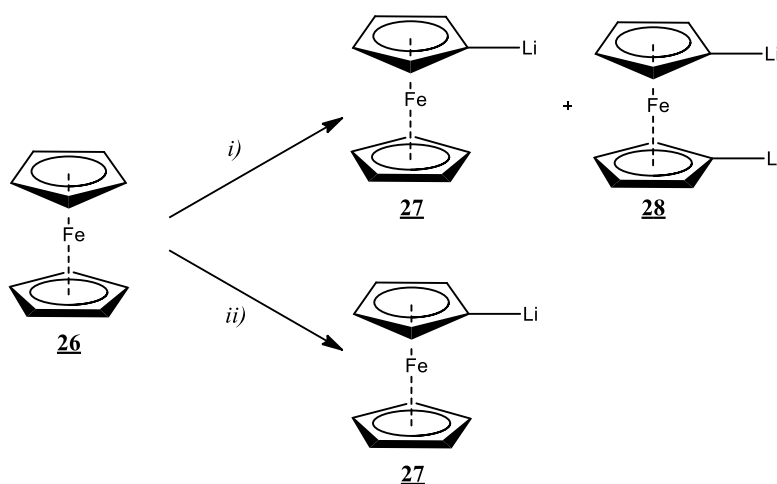
Shema 5. Konformacije ferocena – zasjenjena (**22a**) i zvjezdasta (**22b**)

Osim izuzetne stabilnosti u vodenim i aerobnim uvjetima, ferocen se reverzibilno oksidira pa se stoga primjenjuje i kao interni standard u elektrokemiji.³³ Oksidacija atoma željeza u ferocenu, kao i mogućnost lake funkcionalizacije ciklopentadienilnih prstenova klasičnim organskim reakcijama ferocenima omogućuje velik potencijal za primjenu u području medicinske kemije, odnosno bioorganometalne kemije. Za svoj rad na organometalnoj kemiji, Fischer i Wilkinson dobili su Nobelovu nagradu za kemiju 1975. godine.³² Osim medicinske

kemije, ferocenski derivati učestalo se javljaju i u poljima katalize, kemije materijala i senzora.³⁴

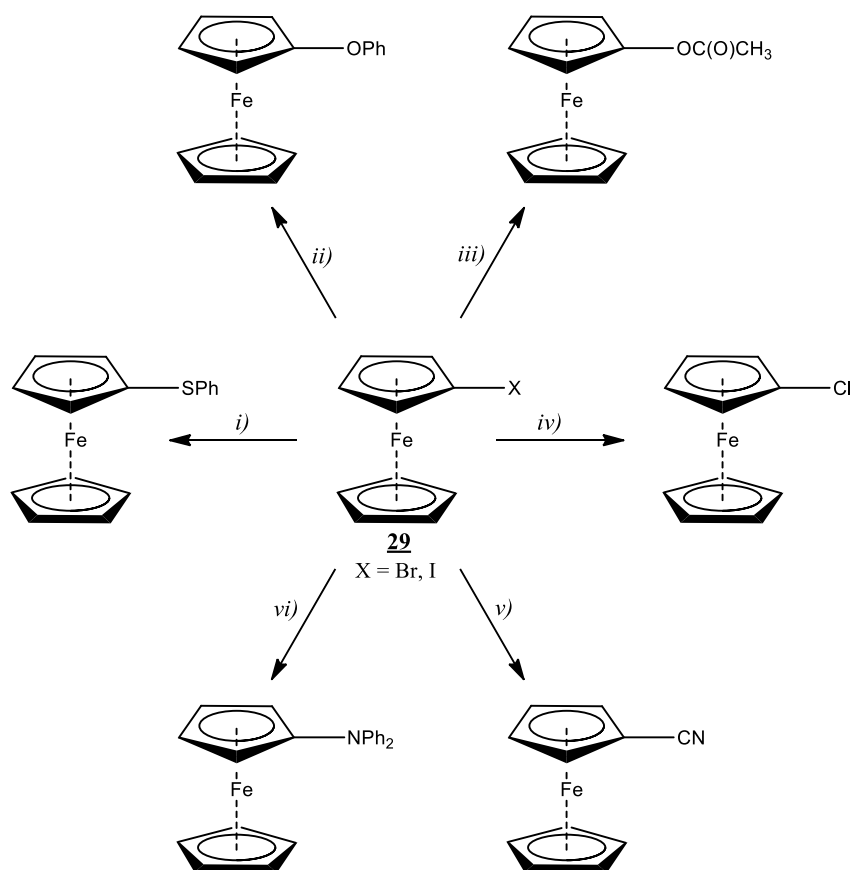
2.2.1. Kemija ferocena

Ferocen, kao i drugi aromati, reagira s elektrofilnim reagensima. Međutim, s obzirom na jednostavnu oksidaciju ferocena nije moguće provesti reakcije poput nitriranja ili halogeniranja koje se odvijaju u oksidativnim uvjetima, pa se supstituenti poput heteroatoma uvode na ferocenski prsten putem litiranih ili merkuriranih prekursora. Reakcijom litiranja uz *n*-butillitij (*n*-BuLi) dobiva se smjesa monolitiranog i 1,1'-dilitiranog produkta, dok se korištenjem *tert*-butil-litij (*t*-BuLi) sintetizira samo monolitirani derivat (shema 6). Selektivnost litiranja uz *n*-BuLi može se postići optimizacijom reakcijskih uvjeta, pa se tako korištenjem baze *N, N, N', N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) u heksanu uz *n*-BuLi sintetizira gotovo isključivo 1,1'-dilitirani ferocen.³⁴



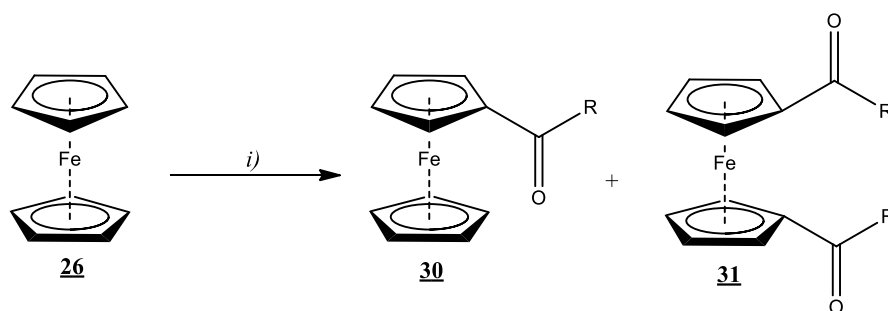
Shema 6. Reagensi i uvjeti: *i)* *n*-BuLi, *n*-heksan, *ii)* *t*-BuLi, Et₂O

Halogen-supstituirani derivati ferocena podliježu nukleofilnoj supstituciji u polarnim otapalima uz primjenu bakar(I) soli (shema 7). Bromirani i jodirani derivati podliježu ovim reakcijama bolje nego derivati supstituirani klorom.³⁴



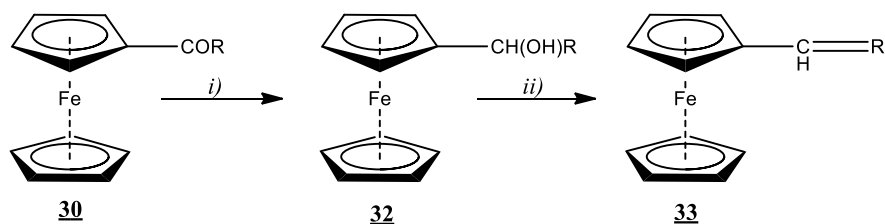
Shema 7. Reagensi i uvjeti: *i)* CuSPH, piridin, *ii)* KOPh/Cu, ksilen, 160°C, *iii)* Cu(OAc)₂, 135-140°C, *iv)* CuCl, piridin, *v)* CuCN, piridin, 135-140°C, *vi)* NaNPh₂, CuBr, 120°C

Freidel-Craftsovo aciliranje jedna je od značajnih elektrofilnih supstitucija ferocena, a primjenjuje se u sintezi acilnih derivata. Reakcijom nastaju monoacilirani (**30**) i 1,1'-(bis)acilirani derivati (**31**), ovisno o primjenjenim reakcijskim uvjetima, koji se jednostavno odvajaju kolonskom kromatografijom³³ (shema 8).



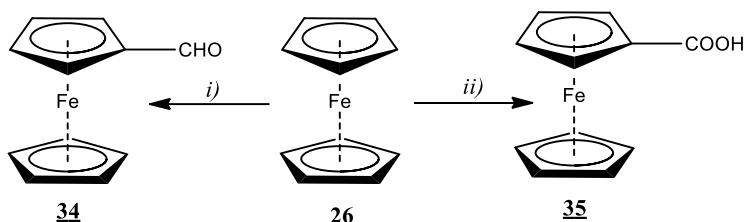
Shema 8. Reagensi i uvjeti: *i)* AlCl₃, RCOCl, CH₂Cl₂

Kontrolom reakcijskih uvjeta moguće je postići i sintezu isključivo monoacilnog derivata koji nadalje može poslužiti u sintezi sekundarnih alkohola (**32**), kao i vinilferocena (**33**)³³ (shema 9).



Shema 9. Reagensi i uvjeti: *i)* NaBH₄, *ii)* POCl₃, piridin

Ferocenkarboksilna kiselina (**35**) može se sintetizirati korištenjem CO₂ kao elektrofila, dok se ferocenkarbaldehid (**34**) može prirediti Vilsmeierovom reakcijom formiliranja, pri čemu se formiliranje odvija samo na jednom ciklopentadienilnom prstenu jer dolazi do elektronske deaktivacije formilnom skupinom.³⁵



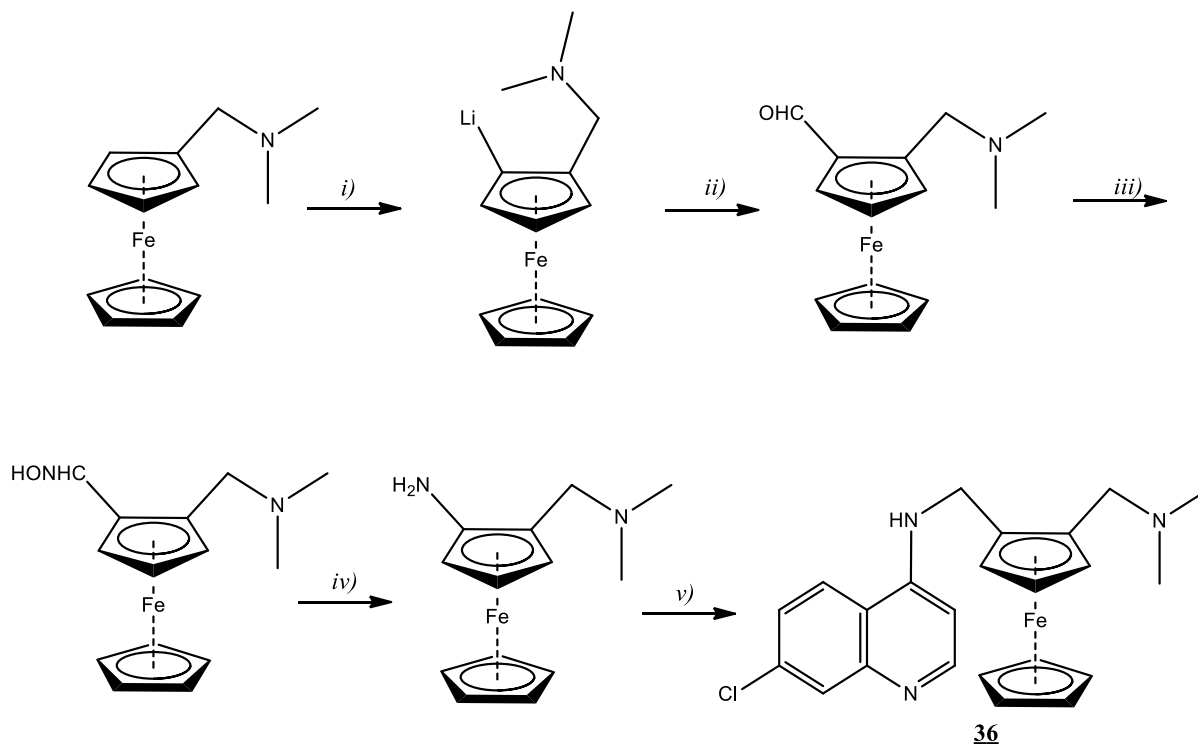
Shema 10. Reagensi i uvjeti: *i)* 1) PhN(Me)CHO, POCl₃, 2) H₂O, *ii)* CO₂, AlCl₃, toluen

2.2.2. Biološki aktivni derivati ferocena

Dizajn metalocenskih lijekova temelji se na tri principa. Prvi od njih je zamjena lipofilnih organskih skupina poput fenila ferocenskom skupinom. Koncept korištenja ferocenske skupine kao bioizostera fenilne grupe prvi put je iskorišten krajem 20. stoljeća, kada su sintetizirani feroceni derivati penicilina. Idući napredak u ovom konceptu uslijedio je otkrićem ferocifena. Ferocenska skupina zbog svog oblika može ostvariti bolje interakcije s hidrofobnim džepom bioloških meta nego što to mogu činiti fenilne ili heteroaromske skupine, što u konačnici vodi do poboljšane aktivnosti lijeka. Drugi princip je inkorporacija feroceničnih liganada u metalne komplekse. Ovakvi spojevi koriste se kao prolijekovi koji otpuštaju reaktivni elektrofilni oblik metala, kao i ferocensku grupu. Treći pristup temelji se na fotoaktivnim metalnim kompleksima koji sadrže ferocensku skupinu, pri čemu pobudom svjetlošću dolazi do prijenosa naboja između dva atoma metala. Iz pobuđenih stanja ovakvih spojeva moguća je generacija reaktivnih kisikovih vrsta koje oštećuju biomolekule.³⁶

Dva su lijeka stvorila temelj za razvoj medicinske organometalne kemije odnosno bioorganometalne kemije, ferocifen kao antitumorski lijek i ferokin kao antimalarik. Kako je

prethodno spomenuto, velik problem kemoterapije malarije klorokinom je razvoj rezistencije na lijek, pa je stoga nužno kontinuirano istraživanje i razvoj novih terapija za ovu bolest. Na strukturi klorokina izveden je niz modifikacija koje uključuju promjene u pobočnom lancu, supstituiranje kinolinskog prstena i promjenu *poveznice* između amino skupina.³⁶ Također je istraženo i inkorporiranje struktura koje sadrže atom željeza, poput ferocenskih skupina. Kao predvodni spoj odabran je ferokin (**36**, eng. ferroquine, FQ), čija je sinteza prikazana na shemi 11.³⁷

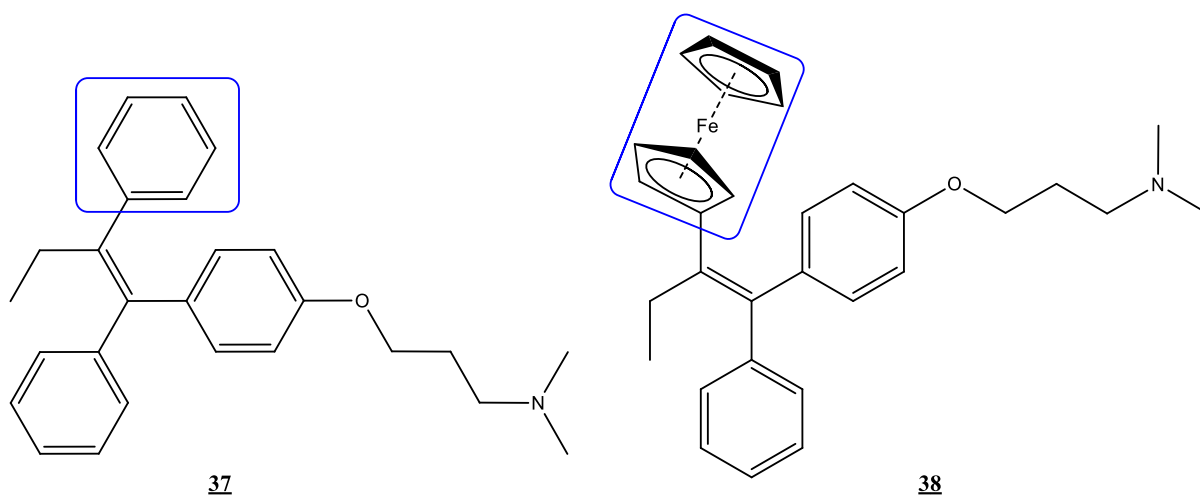


Shema 11. Reagensi i uvjeti: *i*) n-BuLi, Et₂O, *ii*) DMF/Et₂O, *iii*) NH₂OH, NaOH/H₂O/EtOH, *iv*) LiAlH₄/THF, *v*) N-metil-2-pirolidin/K₂CO₃, 4,7-diklorokinolin

In vitro ispitivanja pokazala su da je FQ jednako aktivan prema CQ osjetljivim i CQ rezistentnim sojevima *P. falciparum*, te jednako aktivan, ako ne i aktivniji od CQ na parazitima osjetljivim na CQ. U *in vivo* ispitivanjima pokazana je slična vrijednost IC₅₀ za obje supstance, ali su kurativni testovi pokazali kako je za liječenje malarije uzrokovane određenim sojevima potrebna značajno manja količina FQ (8.3 mg/k/d) u odnosu na CQ (30-55 mg/kg/d).³⁸ Dva su mehanizam djelovanja ferokina, prvi se temelji se djelovanju klorokinog dijela molekule, a drugi na aktivnosti ferocenske skupine. Ferocenska skupina pri oksidativnim uvjetima generira hidroksilne radikale kroz Fentonov tip reakcije:



Reaktivne kisikove čestice nadalje uzrokuju oksidativni stres, što u konačnici vodi do smrti stanica. Ferokin se trenutno nalazi u 2. fazi kliničkih ispitivanja³⁶, a ispituje se i njegovo citostatsko djelovanje.³⁹



Slika 10. Tamoksifen (**37**) i njegov ferocenilni derivat ferocifen (**38**)

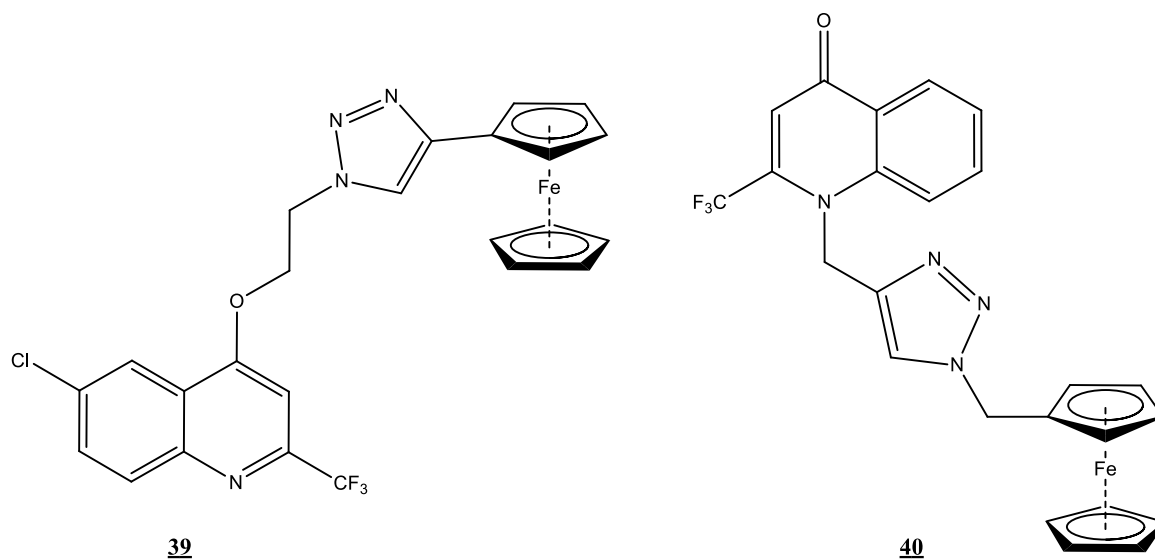
Ferocifen je analog tamoksifena, prolijeka za liječenje raka dojke. Tamoksifen spada u skupinu selektivnih modulatora estrogenskih receptora, te se primjenjuje u ER+ tipovima raka dojke. Tamoksifen se u organizmu oksidira u hidroksitamoksifen te kompetitivno inhibira receptore estrogena. Zamjenom fenilne skupine tamoksifena ferocenskom skupinom, dobiven je ferocifen. Ovaj lijek aktivan je prema ER+ i ER- stanicama raka, a pokazuje 110-200 puta veću aktivnost prema tumorskim stanicama u odnosu na zdrave stanice, što ukazuje na njegovu selektivnost. Mehanizam djelovanja ferocifena temelji se na inhibiciji receptora estrogena i generaciji stabilnih kinon-metidnih intermedijera koji su dobre mete za nukleofile, primjerice nukleobaze, čime dolazi do uništenja DNA. Pretpostavlja se da se ferocenska skupina oksidira i otpušta $2e^-$ i $2H^+$ što vodi do nastajanja kinonskog metabolita.³⁶

2.3. Konjugati kinolina i ferocena

Kao što je vidljivo iz ranije navedenih primjera, povezivanje ferocena s poznatim farmakoforima može rezultirati poboljšanom aktivnosti tih farmakofora.

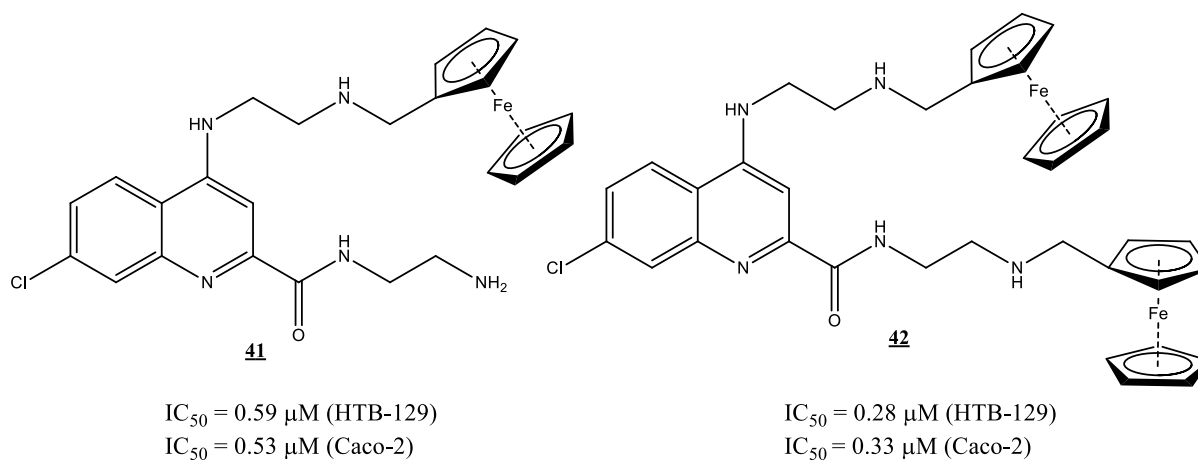
Maračić i suradnici⁴⁰ sintetizirali su seriju konjugata *O*- i *N*-alkiliranih derivata kinolina i ferocena povezanih 1,2,3-triazolilnom poveznicom pristupom *klik* kemije, te su provedena *in vitro* ispitivanja biološke aktivnosti novosintetiziranih spojeva. Spoj **39** u kojem je ferocen direktno vezan na 1,2,3-triazolni *linker* pokazao je selektivnu aktivnost ($IC_{50} = 7.9 \mu M$) na Raji stanice (Burkittov limfom) te nije pokazao citotoksičnost na normalne stanice.

Od ostalih sintetiziranih spojeva ističe se spoj **40**, koji je pokazao značajnu aktivnost na stanice kronične mijeloične leukemije (K562, $IC_{50} = 7.9 \mu M$) kao i Raji stanice ($IC_{50} = 8.5 \mu M$), ali je također pokazao i toksičnost prema zdravim stanicama.



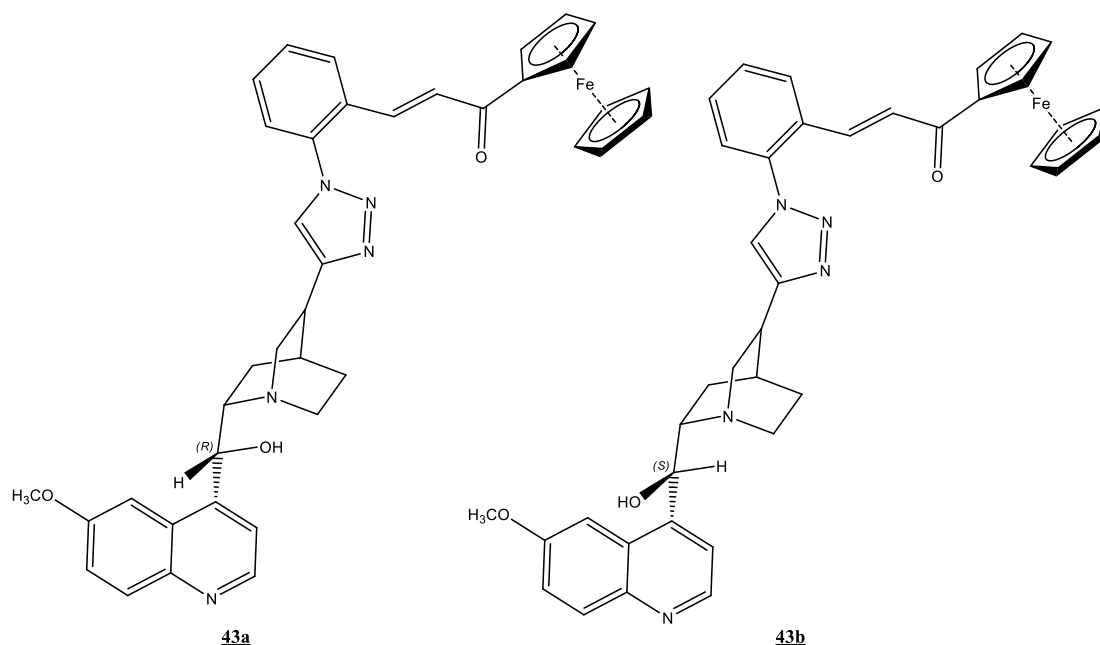
Slika 11. Konjugati ferocena i kinolina s antitumorskim djelovanjem

Esparza-Ruiz i suradnici⁴¹ sintetizirali su hibride ferocena i kinolina temeljene na klorokinu. Ispitana je biološka aktivnost svih sintetiziranih spojeva u usporedbi s cisplatinom na dvije tumorske stanične linije, stanice tumora debelog crijeva (Caco-2) te stanice tumora dojke (HTB-129). Biološka ispitivanja pokazala su da ferocenski derivati **41** i **42** pokazuju dobru aktivnost prema obje stanične linije, ali i nizak indeks selektivnosti. Također je pokazano da se aktivnost spoja povećava uvođenjem druge ferocenske strukture u molekulu.



Slika 12. Strukture ferocetil-kinolinskih derivata temeljenih na klorokinu

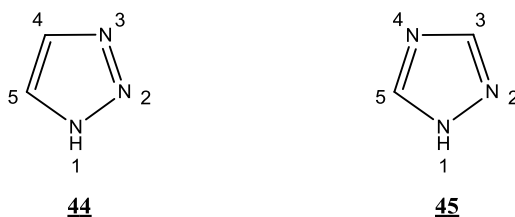
Csampai i suradnici⁴² priredili su konjugate ferocena i derivata kinina odnosno kinidina povezane 1,2,3-triazolilnom poveznicom. Ferocenilna skupina u ovim spojevima vezana je na kalkonski strukturni motiv, koji je povezan na 1,2,3-triazolilni prsten. Biološka aktivnost spojeva ispitana je na tri stanične linije tumora (DLD-1, U87 i NCI-H460), kao i na multirezistentne stanice istih linija. Svi derivati pokazali su značajnu aktivnost ($IC_{50} < 10 \mu M$), a ferocen-kinidinski derivati **43a** i **43b** pokazali su bolju aktivnost prema staničnim linijama s razvijenom multirezistentnosti. Također je utvrđeno da je generiranje ROS nužno za aktivnost spojeva, te da bi ferocen-kinidinski epimeri mogli modificirati odnosno umanjivati otpornost navedenih linija tumorskih stanica na taksol, učestalo primjenjivan antitumorski lijek.



Slika 13. Ferocen-kinidinski konjugati s antitumorskom aktivnosti

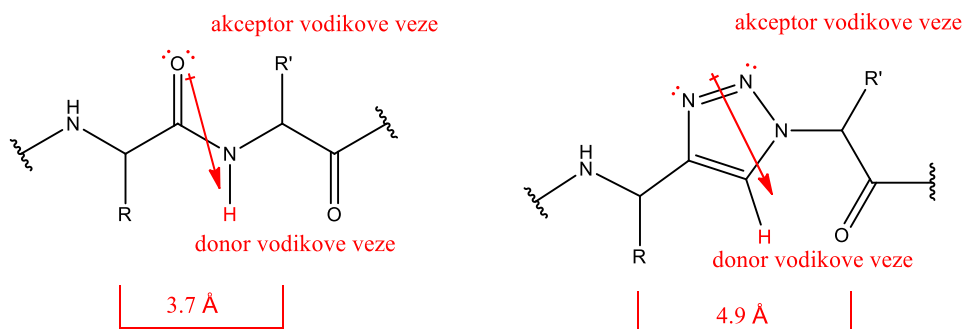
2.4. 1,2,3-triazoli

1,2,3-triazoli su heterociklički aromatski spojevi koji sadrže 3 dušikova atoma, a poznati su 1,2,3- i 1,2,4- izomer triazola.



Slika 14. Strukture 1,2,3- (**44**) i 1,2,4-izomera (**45**) triazolnog prstena

Lako se sintetiziraju pristupom *klik* kemije, imaju visok dipolni moment i mogućnost stvaranja vodikovih veza te pokazuju stabilnost prema kiselo-baznim uvjetima, stoga predstavljaju važan farmakofor u medicinskoj kemiji.⁴³ Triazoli su također i bioizosteri amidne veze, pri čemu slobodni par elektrona na N-3 položaju služi kao akceptor, a C-H veza kao donor vodikove veze. Unatoč većoj duljini veze i većem dipolnom momentu u odnosu na trans-amidnu vezu, pokazano je da ukupna fizikalno-kemijska svojstva omogućuju 1,4-disupstituiranim triazolnim prstenima da dobro oponašaju amidnu vezu.⁴⁴

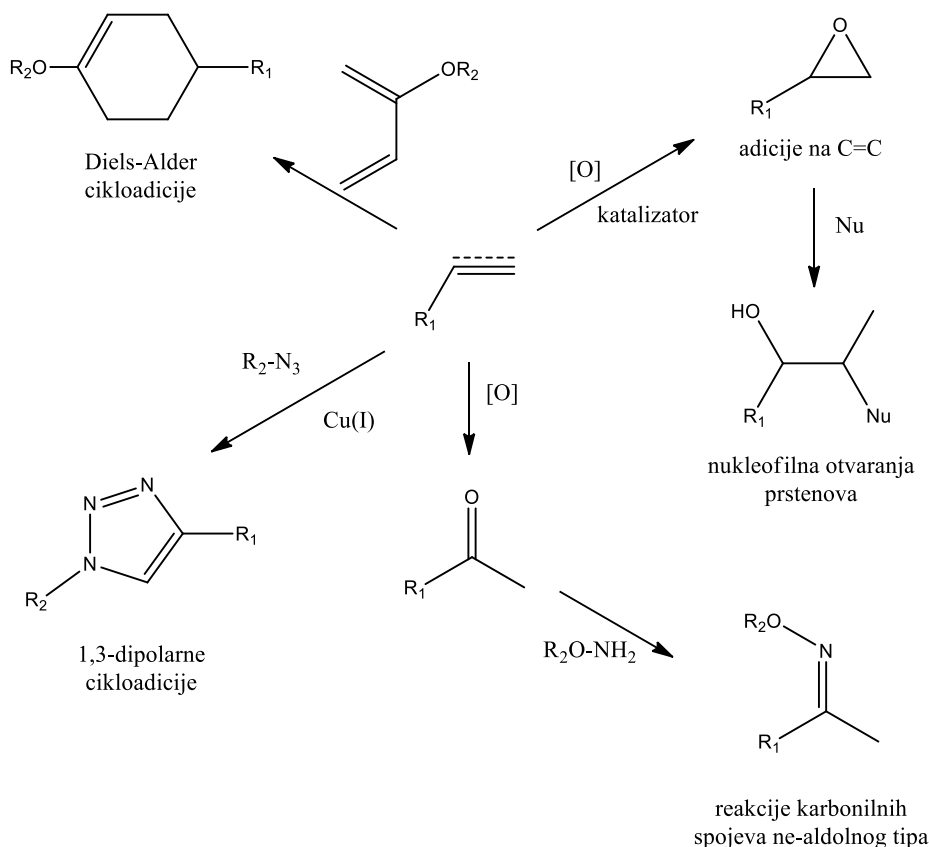


Slika 15. Bioizosterija amidne veze i 1,2,3-triazolnog prstena⁴⁴

2.5. *Klik* kemija

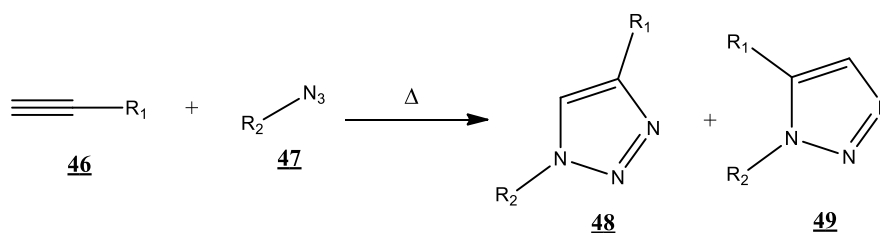
Ideja *klik* kemije prvi se put spominje početkom 21. stoljeća te se od tada značajno razvija i primjenjuje u različitim područjima poput organske kemije, medicinske kemije⁴⁵, sinteze nanomaterijala i području senzora.⁴⁶

Klik kemija općeniti je naziv kojeg su prvi put iskoristili Kolb, Finn i Sharpless 2001. godine, a označava skup široko primjenjivih modularnih reakcija, koje su stereospecifične te daju produkte u visokim iskorištenjima bez nastajanja velike količine nusprodukata. Poželjno je korištenje što manjih količina neškodljivih otapala i jednostavna izolacija produkta.⁴⁷ Na shemi 12 su prikazane reakcije koje ispunjavaju uvjete *klik* kemije.



Shema 12. Reakcije klik kemije

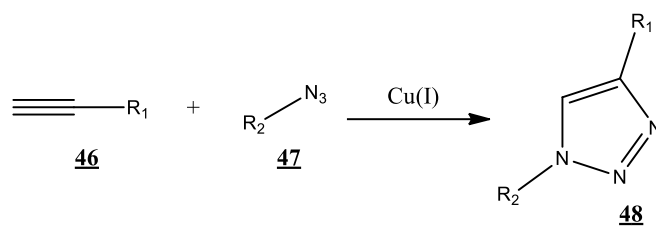
Od navedenih reakcija, najčešće korištena reakcija klik kemije postala je 1,3-dipolarna cikloadicija odnosno Huisgenova cikloadicija u kojoj dipolarofil reagira s 1,3-dipolarom tvoreći peteročlani ciklički spoj. Ukoliko se kao dipolarofil koristi terminalni alkin i azid kao 1,3-dipol, produkti reakcije su 1,4- i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazoli.



Shema 13. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Ovakva reakcija ne odgovara u potpunosti zahtjevima klik kemije jer njome nastaje smjesa produkata, a sama reakcija odvija se pri povišenoj temperaturi.⁴⁸

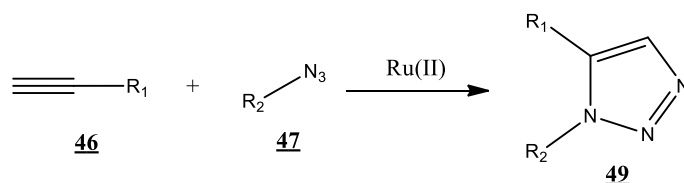
Sharpless i suradnici pronašli su da se korištenjem Cu(I) kao katalizatora azid-alkin cikloadicije mijenja omjer nastajanja regioizomera te da reakcijom u tom slučaju nastaje isključivo 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten.⁴⁹



Shema 14. Bakrom(I) katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC)

Osim regioselektivnosti, uporabom bakra značajno se skraćuje reakcijsko vrijeme te se reakcija odvija i na sobnoj temperaturi. Također je smanjen sterički i elektronski utjecaj supstituiranosti početnih reaktanata na reakciju zbog čega CuAAC postaje zaista raznovrsna, široko upotrebljiva reakcija. Kao izvor bakra(I) za ove reakcije najčešće se koriste soli bakra(I) poput bakrovog(I) acetata ili bakrovog(I) klorida. Osim bakar(I) soli, moguće je koristiti i bakar(II) soli u kombinaciji sa reducensima. Jedna od učestalo korištenih tehnika je primjena bakar(II) acetata monohidrata ($\text{Cu(OAc)}_2 \times \text{H}_2\text{O}$) ili bakrova(II) sulfata pentahidrata ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) kao lako dostupnih soli i natrijeva askorbata kao reducensa.⁴⁸ Glavna prednost ovog katalitičkog sustava leži u njegovoj kompatibilnosti s vodenim i aerobnim uvjetima, a moguće je i modificiranje sustava dodatkom organskih otapala poput alkohola, čime se poboljšava topljivost hidrofobnih reaktanata. Alkoholi također mogu reducirati soli bakra(II) u katalitički aktivan bakar(I).⁵⁰

Osim bakra, kao katalizator cikloadicije može se koristiti i rutenij (eng. *ruthenium catalysed azide-alkyne cycloaddition*, RuAAC), ali se u tom slučaju formiraju isključivo 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazoli.⁵¹



Shema 15. Rutenijem(II) katalizirana azid-alkin cikloadicija

2.6. Zelena kemija

Zelena kemija je pojam koji opisuje nastojanje stvaranja održivih kemijskih procesa s minimalnim negativnim utjecajem na ljude i okoliš.

12 je osnovnih principa zelene kemije:⁵²

- 1) bolje je spriječiti nastajanje otpada kemijskom sintezom, nego ga u konačnici zbrinjavati
- 2) kemijsku sintezu potrebno je osmisliti na način da se što veća količina reaktanata pretvara u korisni produkt (ekonomija atoma)
- 3) poželjno je izbjegavati štetne sintetske metode odnosno metode koje koriste zahtjevne reakcijske uvjete ili toksične kemikalije
- 4) potrebno je osmisliti željeni produkt sinteze na način da je njegova toksičnost smanjena
- 5) koristiti sigurna otapala, ili u idealnom slučaju, provoditi reakcije bez otapala
- 6) izbjegavati uporabu visokog tlaka ili temperatura u sintezama kako bi se smanjili energetske zahtjevi reakcije
- 7) gdje je to moguće, koristiti obnovljive sirovine za provođenje kemijskih procesa
- 8) ukoliko je moguće, ukloniti sva nepotrebna proširenja procesa (poput postavljanja i uklanjanja zaštitnih skupina) odnosno smanjiti broj sintetskih koraka
- 9) koristiti katalizatore, preferabilno obnovljive, kako bi se poboljšala iskorištenja procesa i smanjila količina kemijskih nusprodukata
- 10) produkte kemijskih sinteza treba dizajnirati na način da se nakon određenog vremena mogu razgraditi u produkte koji nisu štetni po okoliš
- 11) potrebno je razvijati i koristiti neškodljive analitičke metode za pravovremeno praćenje i analizu kemijskog procesa, kao i nastajanja otpada
- 12) povećati sigurnost procesa na način da se izbjegavaju uvjeti koji bi mogli voditi do štetnih posljedica poput eksplozija

Navedeni principi vode do velikog broja prednosti, od kojih je vrijedno spomenuti da se metodama zelene kemije smanjuje cijena sinteza, povećava energetska učinkovitost te se često dobivaju produkti bolje kvalitete.

Apsolutno zeleni procesi su jako rijetki stoga je prikladnije koristiti izraz „zelenija kemija“. Jedno od velikih područja u kojima je cilj provoditi procese zelenim pristupom je industrijska procesna kemija. U organskoj sintezi posebno je važan zeleni pristup, jer je poznato da su količine toksičnog otpada koje nastaju klasičnom sintezom velike, pa je stoga i utjecaj na okoliš i ljude velik. Dva su glavna aspekta zelenih tehnika u organskoj sintezi: razvoj kataliziranih reakcija u kojima se katalizator može regenerirati i odabir otapala. Zelene

tehnike u organskoj sintezi uključuju korištenje vode ili drugih zelenih otapala poput ionskih kapljevina za provođenje reakcija, reakcije u čvrstoj fazi, *solvent-free* metode i korištenje protočnih reaktora.⁵³ Kao alternativa toplinom aktiviranim reakcijama, koriste se metode mikrovalovima potpomognutih reakcija, mehanokemijske reakcije te reakcije pobuđene ultrazvukom ili UV-svjetlošću. Provođenjem navedenih alternativnih metoda sinteze, osim smanjenog utjecaja na okoliš, postižu se i bolja iskorištenja, nastaju čišći produkti te se u većini slučajeva skraćuje reakcijsko vrijeme.

2.7. Mehanokemija

Mehanokemijske reakcije definiraju se kao kemijske reakcije koje su potaknute direktnom apsorpcijom mehaničke energije.⁵⁴ Metode mljevenja u tarionicima poznate su tisućljećima, a mljevenje je korišteno za dobivanje hrane, začina, boja i lijekova u obliku finog praha.⁵⁵ Prva sistematska istraživanja mehanokemije proveo je Matthew Carey Lea, američki znanstvenik, potkraj 19. stoljeća. U tom razdoblju uvriježeni stav znanstvenika bio je da se prilikom mljevenja razvija toplina, te da svi produkti koji se dobivaju mljevenjem potiču isključivo od sekundarnih toplinskih reakcija, stoga se ti produkti ne bi trebali razlikovati od onih dobivenih klasičnim zagrijavanjem. Ono što je mehanokemiju izdvojilo kao zasebnu disciplinu upravo je Leino istraživanje u kojem je pratio promjene do kojih dolazi na koloidnom srebru i srebrnim halidima kada ih se izloži mehaničkoj sili, zagrijavanju i UV-zračenju. Najvažniji zaključak koji proizlazi iz ovog eksperimenta činjenica je da uporabom mehaničke sile dolazi do dekompozicije srebrovih halida, dok pri zagrijavanju dolazi do taljenja ili sublimacije.⁵⁶

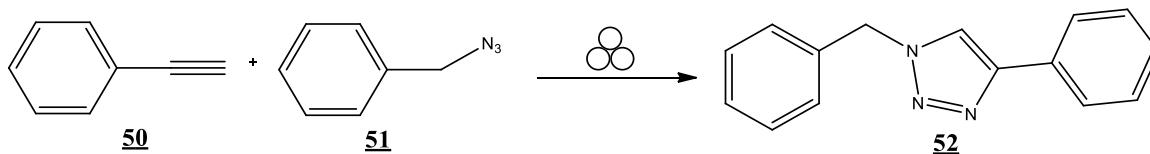
Prve uporabe mehaničke sile u organskoj kemiji temeljile su se na formiranju kokristala, posebice u smislu kokristaliziranja farmaceutski aktivnih supstanci.⁵⁵ U posljednjim desetljećima mehanokemija doživljava svojevrsnu renesansu, ponajviše zbog sve veće potrebe za korištenjem zelenih metoda. Mehanokemijske reakcije provode se većinom u krutom stanju ili uz mali dodatak otapala u zatvorenim sustavima koji se sastoje od posudica i kuglica načinjenih od raznih materijala. Ovakav pristup omogućuje lakšu izolaciju produkta, kao i bolju kontrolu nad stehiometrijom reakcije, koja je posebno značajna i za kovalente reakcije. Još jedan od razloga za povećani interes prema mehanokemiji je i mogućnost provođenja novih reakcija koje se ne mogu provesti konvencionalnim putem. Energija mehanokemijskih reakcija ovisi o miješanju kuglica i površinskoj aktivaciji. Iako se

razumijevanje točnih mehanizama unosa energije u mehanokemijske reakcije još uvijek istražuje, pokazano je kako su reakcije u krutom stanju energetski povoljnije naspram konvencionalnih reakcija u otopini. Daljnji napredak mehanokemije temelji se na razvoju novih tehnika koje koriste katalitičke agense. Ovakve pomoćne tvari omogućuju bolju kontrolu reaktivnosti, a najznačajnija od ovih tehnika je tekućinom potpomognuto mljevenje (eng. *liquid-assisted grinding*, LAG). U ovoj tehnici, mala količina otapala ubrzava reakcije te omogućuje i/ili usmjerava transformacije u produkte do kojih ne dolazi mljevenjem bez prisutnosti otapala.⁵⁷

Razvoj automatiziranih mlinova za mehanokemijske sinteze započeo je još početkom 19. stoljeća. Od tada, razvijene su dvije vrste mlina koji se koriste u organskoj mehanokemijskoj sintezi: planetarni i vibracijski mlin. Kod planetarnog mlina posudice se zakreću oko svoje osi i oko centralne osi, čime dolazi do stvaranja centrifugalne sile. Planetarni mlinovi najčešće se koriste za reakcije reda veličine 1 g - 1 kg te su pogodni za „scale-up“. Drugi tip mlina je vibracijski mlin, kod kojega posudice u horizontalnoj ravnini vibriraju lijevo i desno. Vibracijski mlinovi koriste se za reakcije s manjim količinama (do 1 g),⁵⁸ pa se još smatraju i „laboratorijskim mlinovima“. Reakcijske posude i kuglice koje se koriste u ovakvim mlinovima najčešće su napravljene od nehrđajućeg čelika, teflona ili drugih inertnih materijala. Također je dokazano i da uspješnost reakcije, kao i produkti koji njome nastaju mogu ovisiti isključivo o vrsti upotrebljenog mlina.⁴⁸ Mehanokemija se koristi i na industrijskoj razini, pa su tako razvijeni mlinovi koji se mogu koristiti i u reakcijama s velikim količinama reaktanata (>1000 kg).⁵⁸

Mehanokemijska sinteza primjenjena je na niz reakcija, koje uključuju reakcije u kojima se stvara C-C veza poput aldolnih reakcija, Michaelovih adicija, Grignardovih reakcija i mnogih drugih. Značajna je i primjena u metalima kataliziranim reakcijama poput Suzukijeve i Sonogashirine reakcije te Heckovih reakcija. Mehanokemijski se mogu provesti i reakcije cikloadicije poput Diels-Alderove cikloadicije.⁵⁹

Mack i suradnici⁶⁰ demonstrirali su mogućnost provedbe CuAAC reakcije mehanokemijski bez dodatka egzogenog katalizatora (shema 16). Reakcija je provedena polazeći od fenilacetilena (**50**) i benzilazida (**51**), a kao katalizator korištena je sama reakcijska posuda i kuglice načinjene od bakra.



Shema 16. Mehanokemijski provedena reakcija CuAAC

Mjerenjem mase prije i nakon reakcije nije utvrđen značajan gubitak mase, a reakcija se provedena u samo 15 minuta u gotovo kvantitativnom iskorištenju. Isprobana je i provedba iste reakcije u teflonskoj reakcijskoj posudi no nakon 16 sati mljevenja nije došlo do značajnog nastajanja produkta. Provedena je i multikomponentna one-pot metoda *solvent-free* sinteze različito supstituiranih fenil-1,2,3-triazolila, pri čemu su terminalni alkini i benzilbromid uz natrijev azid nakon 16 sati dali produkte u visokim (>90%) iskorištenjima.

Mehanokemija kao disciplina znatno je napredovala od laboratorijske metode do široko primjenjive tehnike koja se pojavljuje u raznim granama znanosti poput organske kemije, anorganske kemije, kemije materijala, ali i medicinske kemije, pa se tako mehanokemijske procedure koriste za sintezu farmaceutski bitnih fragmenata nekih biološki aktivnih molekula poput amidnih odnosno peptidnih veza ili hidrazonske skupine. Aktivno se istražuje i razvoj mehanokemijskih sinteza aktivnih farmaceutskih sastojaka (eng. active pharmaceutical ingredients, API), a provedene su i prve mehanokemijske sinteze komercijalno dostupnih lijekova (antiepileptik Phenytoin).⁶¹

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

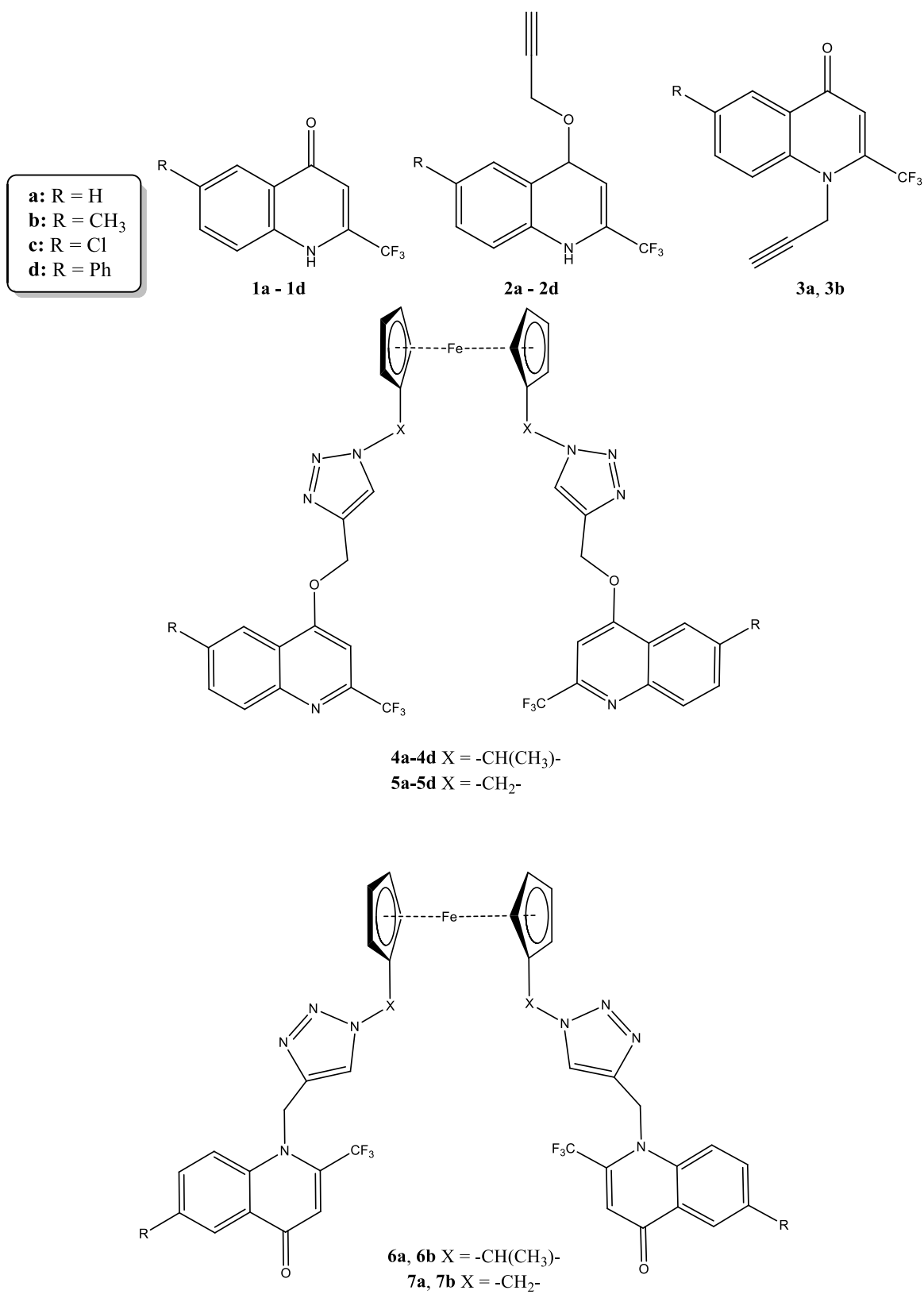
Sva otapala su sušena/pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

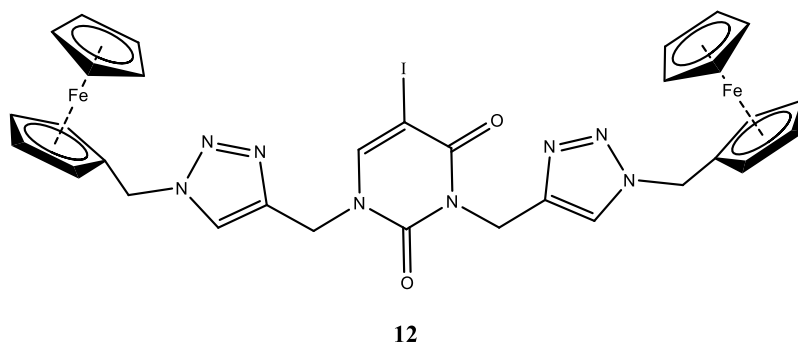
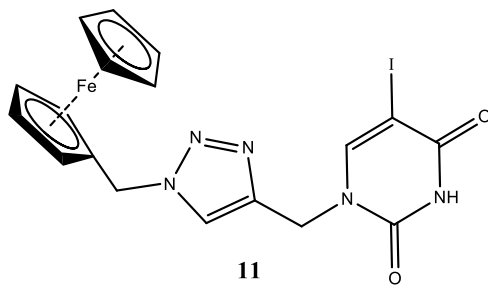
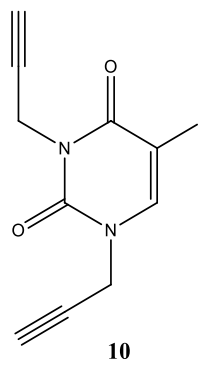
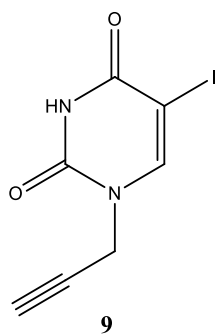
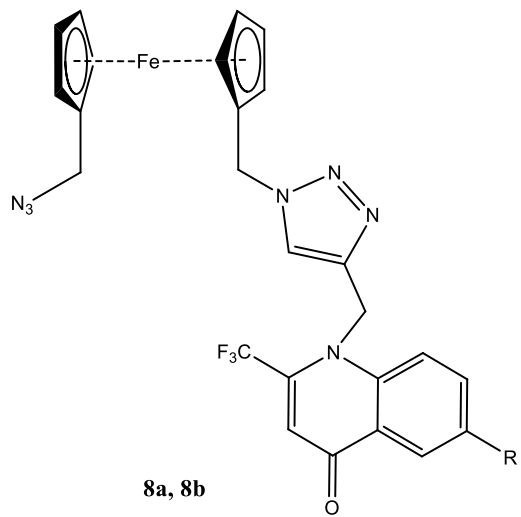
Kromatografija na koloni provedena je kroz silikagel (*Fluka*, 0,063-0,2 mm) i aluminijev oksid. Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa CH₂Cl₂/CH₃OH.

Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri ¹H i ¹³C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u DMSO-*d*₆ i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ¹H i ¹³C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za ¹H i prema signalu DMSO δ39,50 ppm za ¹³C. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva





3.3. Sinteza spojeva

Početni spojevi 2-(trifluorometil)kinolin-4(1*H*)-on⁶² (**1a**), 6-metil-2-(trifluorometil)-kinolin-4(1*H*)-on⁶² (**1b**), 6-klor-2-(trifluorometil)kinolin-4(1*H*)-on⁴⁰ (**1c**) i 6-fenil-2-(trifluorometil)kinolin-4(1*H*)-on (**1d**)⁶³, kao i njihovi alkinilni derivati **2a-2d**, **3a** i **3b**⁴⁰ sintetizirani su prema poznatoj proceduri.

Spojevi 1-(azidometil)ferocen⁶⁴, 5-jod-*N*-1-(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4-dion (**9**)⁶⁵ i 5-jod-*N*-1,*N*-3-di(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4-dion (**10**)⁶⁵ sintetizirani su prema poznatoj proceduri.

Opći postupak sinteze konjugata kinolina i ferocena povezanih 1,2,3-triazolilnom poveznicom (**4a-d**, **5a-d**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8a** i **8b**)

U reakcijsku posudicu od nehrđajućeg čelika odvagano je 1 ekv. odgovarajućeg ferocenskog azida i 2,2 ekv. odgovarajućeg alkiliranog derivata kinolina. Dodano je i 0,05 ekv. bakar(II) acetata ((Cu(OAc)₂). Smjesi je dodano 30 µL metanola i 2 čelične kuglice promjera 7 mm te je posuda zatvorena. Reakcijska smjesa je mljevena pri frekvenciji 25 Hz u periodu od 30 minuta. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom u odgovarajućem sustavu otapala.

3.3.1. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-2-(trifluorometil)-kinol-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (**4a**)

Spoj **4a** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (60 mg, 0,185 mmol) i spoja **2a** (93 mg, 0,370 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven narančasti prah spoja **4a** (127 mg, 80,70%, T.t. = 165 – 169 °C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,40 (s, 2H, H-triazol), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-8), 7,87 (s, 2H, H-3), 7,65 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, H-7), 7,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H-5), 5,69 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH), 5,56 (s, 2H, CH₂), 5,55 (s, 2H, CH₂), 4,33 (s, 1H, CH-Fc), 4,28 (s, 1H, CH-Fc), 4,18 (m, 2H, CH-Fc), 4,08 (m, 4H, CH-Fc), 2,40 (s, 6H, CH₃), 1,71 – 1,91 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 161,65, 146,87, 145,92, 141,13, 141,13, 137,94, 133,37, 128,85, 121,57, 120,98, 120,66, 120,30, 118,83, 98,09, 89,53, 89,48, 69,19, 69,16, 68,79, 68,73, 68,71, 68,13, 67,96, 67,25, 67,20, 63,69, 62,54, 55,75, 55,44, 53,78, 21,16, 21,15, 21,08.

3.3.2. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (4b)

Spoj **4b** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (60 mg, 0,185 mmol) i spoja **2b** (98 mg, 0,370 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven žuti prah spoja **4b** (116 mg, 76,12%, T.t. = 216 – 220 °C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,39 (s, 1H, H-triazol), 8,39 (s, 1H, H-triazol), 8,12 – 8,17 (m, 2H, H-5), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-8), 7,83 – 7,88 (m, 2H, H-7), 7,64 – 7,69 (m, 4H, H-3, H-6), 5,71 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH), 5,56 (s, 2H, CH₂), 5,55 (s, 2H, CH₂), 4,27 – 4,34 (m, 2H, CH-Fc), 4,16 – 4,19 (m, 2H, CH-Fc), 4,07 – 4,13 (m, 4H, CH-Fc), 1,82 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 162,30, 147,82, 147,36, 141,17, 141,16, 131,37, 129,08, 128,02, 121,49, 121,73, 121,08, 120,57, 118,75, 98,19, 89,37, 89,32, 69,23, 68,78, 68,65, 68,24, 68,03, 67,14, 67,06, 62,72, 55,50, 55,48, 21,07, 20,96.

3.3.3. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-kloro-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (4c)

Spoj **4c** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (60 mg, 0,185 mmol) i spoja **2c** (116 mg, 0,407 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven narančasti prah spoja **4c** (114 mg, 68,44%, T.t. = 179 – 182 °C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,41 (s, 2H, H-triazol), 8,02 – 8,10 (m, 4H, H-5, H-8), 7,83 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 2H, H-7), 7,72 (s, 1H, H-3), 7,71 (s, 1H, H-3), 5,66 – 5,72 (m, 2H, CH), 5,61 (s, 2H, CH₂), 5,60 (s, 2H, CH₂), 4,32 (s, 1H, CH-Fc), 4,27 (s, 1H, CH-Fc), 4,16 (m, 2H, CH-Fc), 4,04 – 4,11 (m, 4H, CH-Fc), 1,80 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 161,55, 148,25, 145,80, 140,93, 132,75, 131,89, 131,31, 121,31, 121,87, 120,56, 120,39, 118,57, 99,15, 89,50, 89,46, 69,16, 69,13, 68,68, 68,09, 67,92, 67,24, 67,18, 63,02, 55,47, 21,16, 21,11.

3.3.4. 1,1'-bis[1-(4-metoksi-(6-fenil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (4d)

Spoj **4d** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (60 mg, 0,185 mmol) i spoja **2d** (134 mg, 0,407 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven žuti prah spoja **4d** (168 mg, 92,67%, T.t. = 210 – 214 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,41 (s, 1H, H-triazol), 8,41 (s, 1H, H-triazol), 8,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H, H-5), 8,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 4H, H-7, H-8), 7,68 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H, Ph), 7,62 – 7,66 (m, 4H, Ph), 7,35 – 7,44 (m, 6H, Ph, H-3), 5,66 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,61 (s, 4H, CH₂), 4,27 (s, 1H, CH-Fc), 4,20 – 4,24 (m, 1H, CH-Fc), 4,12 – 4,19 (m, 2H, CH-Fc), 4,00 – 4,06 (m, 4H, CH-Fc), 1,76 (m, 6H, CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 162,37, 147,69, 146,72, 141,13, 141,12, 139,46, 138,69, 130,42, 129,79, 129,04, 128,10, 127,03, 121,50, 121,33, 120,59, 118,76, 118,56, 98,56, 89,64, 89,62, 69,14, 69,07, 68,64, 68,61, 67,87, 67,77, 67,38, 64,88, 62,82, 55,42, 21,31, 21,28.

3.3.5. 1,1'-bis(((4-metoksi-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (5a)

Spoj **5a** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (40 mg, 0,135 mmol) i spoja **2a** (75 mg, 0,297 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime su dobiveni narančasti kristali spoja **5a** (84 mg, 77,92%, T.t. = 172 – 175 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,36 (s, 2H, H-triazol), 8,13 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 2H, H-5), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-8), 7,86 – 7,88 (m, 2H, H-7), 7,61 – 7,71 (m, 4H, H-3, H-6), 5,59 (s, 4H, CH₂), 5,37 (s, 4H, CH₂), 4,37 (pt, 4H, CH-Fc), 4,19 (pt, 4H, CH-Fc).

3.3.6. 1,1'-bis[(4-metoksi-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (5b)

Spoj **5b** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (60 mg, 0,203 mmol) i spoja **2b** (118 mg, 0,447 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven žuti prah spoja **5b** (52 mg, 31,00%, T.t. = 221 – 223 °C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,36 (s, 2H, H-triazol), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-8), 7,87 (s, 2H, H-5), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 2H, H-7), 7,61 (s, 2H, H-3), 5,56 (s, 4H, CH₂-Fc), 5,36 (s, 4H, CH₂), 4,36 (pt, 4H, CH-Fc), 4,17 (pt, 4H, CH-Fc), 2,43 (s, 6H, CH₃).

3.3.7. 1,1'-bis[(4-metoksi-(6-kloro-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (5c)

Spoj **5c** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (40 mg, 0,135 mmol) i spoja **2c** (98 mg, 0,297 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven narančasti prah spoja **5c** (128 mg, 72,70 %, T.t. = 224 – 226 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,39 (s, 2H, H-triazol), 8,08 (m, 4H, H-5, H-8), 7,86 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 2H, H-7), 7,73 (s, 2H, H-3), 5,61 (s, 4H, CH₂-Fc), 5,36 (s, 4H, CH₂), 4,35 (pt, 4H, CH-Fc), 4,17 (pt, 4H, CH-Fc).

3.3.8. 1,1'-bis[(4-metoksi-(6-fenil-2-(trifluorometil)-kinol-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]ferocen (5d)

Spoj **5d** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (60 mg, 0,203 mmol) i spoja **2d** (146 mg, 0,447 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je dobiven žuti prah spoja **5d** (100 mg, 77,91%, T.t. = 221 – 223 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,38 (s, 2H, H-triazol), 8,26 (s, 2H, H-5), 8,15 – 8,17 (m, 4H, H-7, H-8), 7,63 – 7,7 (m, 6H, Ph), 7,31 – 7,50 (m, 6H, Ph, H-3), 5,61 (s, 4H, CH₂), 5,33 (s, 4H, CH₂), 4,24 – 4,36 (m, 4H, CH-Fc), 4,13 (m, 4H, CH-Fc).

3.3.9. 1,1'-bis[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil]ferocen (6a)

Spoj **6a** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (60 mg, 0,185 mmol) i spoja **3a** (103 mg, 0,407 mmol). Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izoliran je smeđi smolasti produkt **6a**. (98 mg, 60,43%).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,00 (s, 2H, H-triazol), 7,88 (m, 2H, H-5), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-8), 7,71 (m, 2H, H-7), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-6), 7,15 (s, 2H, H-3), 5,49 – 5,61 (m, 6H, CH, CH₂), 4,20 (s, 2H, CH-Fc), 4,13 (s, 2H, CH-Fc), 3,93 – 4,04 (m, 4H, CH-Fc), 1,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 1,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 159,22, 141,72, 139,62, 135,64, 131,96, 124,84, 123,12, 122,41, 121,76, 121,73, 121,14, 121,10, 121,07, 121,03, 116,39, 114,16, 89,27, 89,22, 69,11, 69,10, 68,65, 68,63, 68,16, 67,90, 67,06, 66,97, 64,88, 55,37, 55,33, 38,01, 21,02, 20,88, 15,13.

3.3.10. 1,1'-bis[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]ferocen (6b)

Spoj **6b** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (40 mg, 0,123 mmol) i spoja **3b** (72 mg, 0,271 mmol). Smjesa je mljevena pri frekvenciji od 25Hz u periodu od 45 minuta. Kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 100:1$) izoliran je žuti smolasti produkt spoja **6b**. (38 mg, 36,03%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,99 (s, 1H, H-triazol), 7,98 (s, 1H, H-triazol), 7,77 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 2H, H-7), 7,53 (m, 4H, H-5, H-8), 7,11 (s, 2H, H-3), 5,48 – 5,60 (m, 6H, CH, CH_2), 4,18 – 4,22 (m, 1H, CH-Fc), 4,11 – 4,16 (m, 1H, CH-Fc), 3,94 – 4,06 (m, 6H, CH-Fc), 2,37 (s, 6H, CH_3), 1,69 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) (δ/ppm): 159,51, 142,23, 138,16, 136,00, 135,70, 133,58, 132,83, 124,67, 124,26, 122,17, 121,46, 116,78, 114,59, 89,73, 89,67, 69,55, 69,10, 68,67, 68,38, 67,50, 67,41, 55,80, 38,41, 31,12, 21,43, 21,30, 20,73.

3.3.11. 1,1'-bis[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]ferocen (7a) i 1-azidoetil-1'-[1-(2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]ferocen (8a)

Spoj **7a** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (56 mg, 0,190 mmol) i spoja **3a** (105 mg, 0,418 mmol). Smjesa je mljevena pri frekvenciji od 25Hz u periodu od 45 minuta. Kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 100:1$) izoliran je narančasti smolasti produkt **8a** (40 mg, 44,98%) i smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je izoliran žuti prah spoja **7a** (21 mg, 13,84 %, T.t.=117 – 120 °C).

7a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,98 (s, 2H, H-triazol), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-5), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-8), 7,68 – 7,73 (m, 2H, H-7), 7,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-6), 7,16 (s, 2H, H-3), 5,54 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Fc}$), 5,21 (s, 4H, CH_2), 4,24 (pt, 4H, CH-Fc), 4,09 (pt, 4H, CH-Fc).

8a: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,02 (s, 1H, H-triazol), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-8), 7,69 – 7,77 (m, 1H, H-7), 7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-6), 7,17

(s, 1H, H-3), 5,55 (s, 2H, CH₂-Fc), 5,25 (s, 2H, CH₂), 4,29 (pt, 2H, CH-Fc), 4,23 (pt, 2H, CH-Fc), 4,16 – 4,18 (m, 2H, CH-Fc), 4,15 (m, 4H, CH-Fc, CH₂-Fc).

3.3.12. 1,1'-bis[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]ferocen (7b) i 1-azidoetil-1'-[1-(6-metil-2-(trifluorometil)-kinol-4-on-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]ferocen (8b)

Spoj **7b** sintetiziran je prema općem postupku iz 1,1'-bis(azidometil)ferocena (30 mg, 0,103 mmol) i spoja **3a** (60 mg, 0,226 mmol). Smjesa je mljevena pri frekvenciji od 25Hz u periodu od 45 minuta. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 100:1) izolirana je narančasta smola spoja **8b** (26 mg, 38,46%) te smolasti produkt koji je pretaložen u eteru čime je izoliran žuti prah spoja **7b** (17 mg, 18,82 %, T.t. = 115 – 117 °C)

7b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,97 (s, 2H, H-triazol), 7,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H-7), 7,54 (m, 4H, H-5, H-8), 7,12 (s, 2H, H-3), 5,52 (s, 4H, CH₂-Fc), 5,20 (s, 4H, CH₂), 4,24 (pt, 4H, CH-Fc), 4,09 (pt, 4H, CH-Fc), 2,37 (s, 6H, CH₃).

8b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,00 (s, 1H, H-triazol), 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H-7), 7,56 (m, 2H, H-5, H-8), 7,13 (s, 1H, H-3), 5,53 (s, 2H, CH₂-Fc), 5,24 (s, 2H, CH₂), 4,28 (pt, 2H, CH-Fc), 4,23 (pt, 2H, CH-Fc), 4,17 – 4,18 (m, 2H, CH-Fc), 4,13 – 4,16 (m, 4H, CH-Fc, CH₂-Fc), 2,39 (s, 3H, CH₃).

3.3.13. 5-jod-N-1-(1-metilferocetil-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-dion (11)

Spoj **8** (1,1 ekv., 126 mg, 0,529 mmol) i 1-azidometilferocen (116 mg, 0,483 mmol) otopljeni su u 7 mL CH₃OH te im je dodan Cu(OAc)₂. Reakcijska smjesa mješana je preko noći na sobnoj temperaturi, a tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Višak otapala je uparen pod vakuumom po završetku reakcije. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH=70:1) izoliran je spoj **11** u obliku žutog praha (102 mg, 47,30%, T.t. = 188 – 192 °C).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 11,66 (s, 1H, N-H), 8,29 (s, 1H, H-6), 8,07 (s, 1H, H-triazol), 5,28 (s, 2H, CH₂-1'), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,33 (pt, 2H, CH-Fc), 4,18 (pt, 2H, CH-Fc), 4,16 (s, 5H, Cp-Fc).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 160,97, 150,38, 149,68, 142,15, 123,10, 82,39, 68,61, 68,58, 68,38, 68,28, 48,87, 42,62.

3.3.14. 5-jod-N-1, N-3-bis(1-metilferocenil-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-dion (12)

Spoj **9** (150 mg, 0,478 mmol) i 1-azidometil ferocen (2,4 ekv., 276 mg, 1,15 mmol) otopljeni su u 8 mL CH₃OH te im je dodan Cu(OAc)₂. Reakcijska smjesa mješana je na sobnoj temperaturi preko noći. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a po završetku reakcije višak otapala je uparen te je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:CH₃OH = 70:1). Izoliran je žuti prah spoja **12** (215 mg, 58,11%, T.t. = 166 – 169 °C).

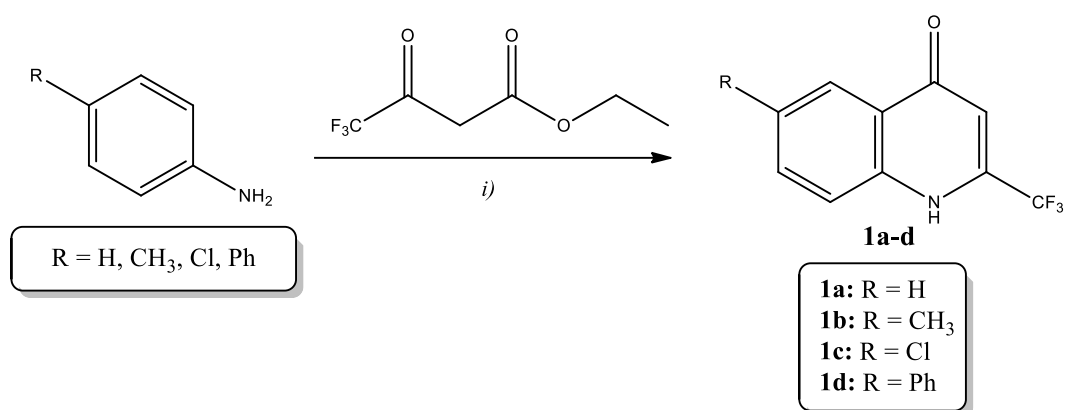
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 8,40 (s, 1H, H-6), 8,07 (s, 1H, H-triazol), 7,90 (s, 1H, H-triazol), 5,27 (s, 2H, CH₂-1'), 5,23 (s, 2H, CH₂-1''), 5,03 (s, 2H, CH₂), 4,98 (s, 2H, CH₂), 4,32 (m, 4H, H-Fc), 4,16 (s, 14H, H-Fc, Cp-Fc).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 160,07, 150,77, 149,02, 142,61, 142,39, 123,72, 123,43, 82,91, 82,81, 69,15, 69,09, 68,81, 68,76, 67,92, 49,40, 49,26, 44,28, 37,86.

4. REZULTATI I RASPRAVA

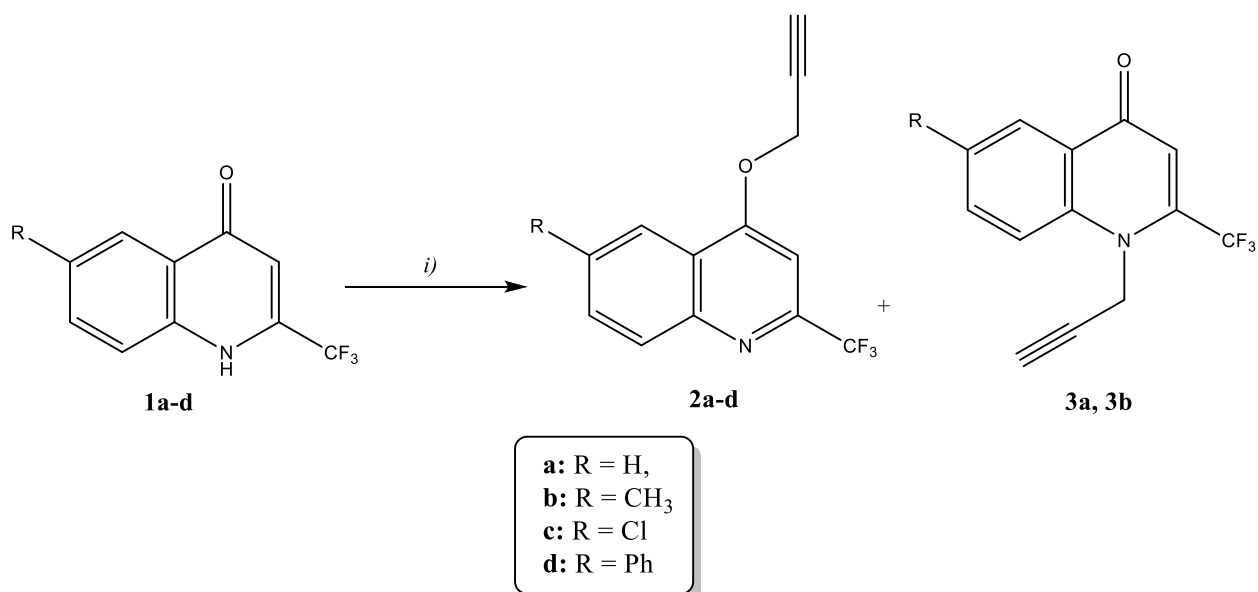
4.1. Sinteza konjugata ferocena i kinolina

Konjugati 1,1'-disupstituiranih ferocena i kinolina odnosno kinolona povezani 1,2,3-triazolilnom poveznicom dobiveni su višesupnjevitom sintezom polazeći od sinteze 6-supstituiranih kinolona **1a–1d**. Derivati kinolona **1a–1d** pripremljeni su Conrad-Limpachovom sintezom *p*-supstituiranih derivata anilina i trifluorometiliranog β -ketoestera (shema 1).



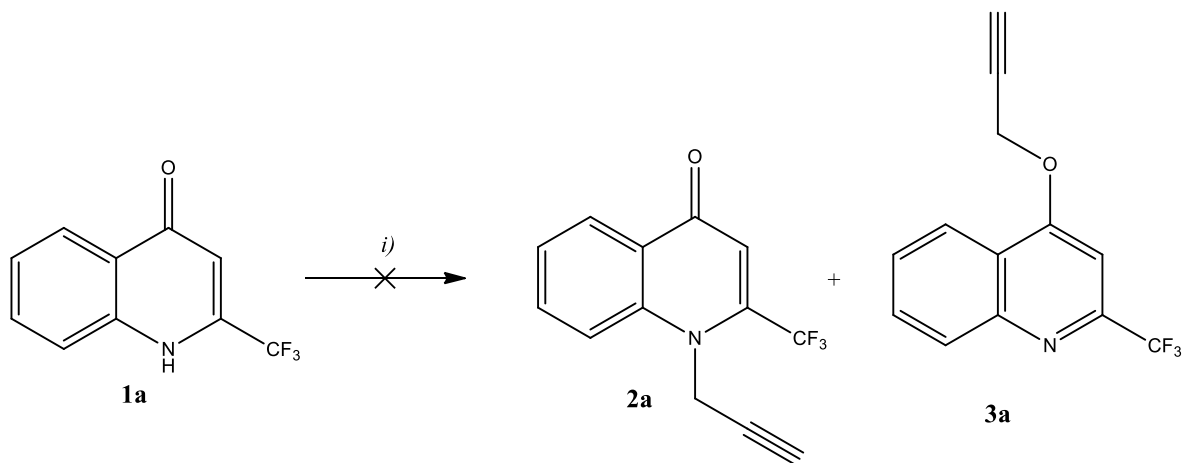
Shema 1. *Reagensi i uvjeti:* i) polifosforna kiselina (PPA), 170 °C, 3h

Nadalje, *O*- i *N*-propargilirani derivati kinolina odnosno kinolona **2a–2d**, potrebni za sintezu ciljanih 1,2,3-triazolnih derivata, pripremljeni su reakcijom kinolona **1a–1d** s propargil-bromidom uz kalijev karbonat (K₂CO₃) koji je poslužio kao baza za deprotoniranje. Alkiliranjem 6-nesupstituiranog (**1a**) i 6-metil-supstituiranog (**1b**) kinolona dobivena je smjesa *O*-alkiliranih kinolina (**2a** i **2b**) i *N*-alkiliranih kinolona (**3a** i **3b**), dok su alkiliranjem 6-klor-supstituiranog kinolona (**1c**) i 6-fenil-supstituiranog kinolona (**1d**) dobiveni samo *O*-alkilirani derivati (**2c** i **2d**). *O*-propargilirani kinolinski derivati **2a–d** dobiveni su u dobrim iskorištenjima (40% - 78%), dok su *N*-propargilirani derivati **3a** i **3b** dobiveni uz veoma niska iskorištenja (4% - 6%). Iskorištenja reakcija pokazuju nesrazmjernost nastajanja produkta, po čemu je vidljivo da je preferirani produkt reakcije *O*-alkilirani derivat. Razlog manjeg iskorištenja za *N*-alkilirani produkt je steričko ometanje deprotoniranja N-1 položaja CF₃ grupom.⁴⁰



Shema 2. *Reagensi i uvjeti:* i) propargil-bromid, *N,N*-dimetilformamid (DMF), K₂CO₃, s.t., 24h

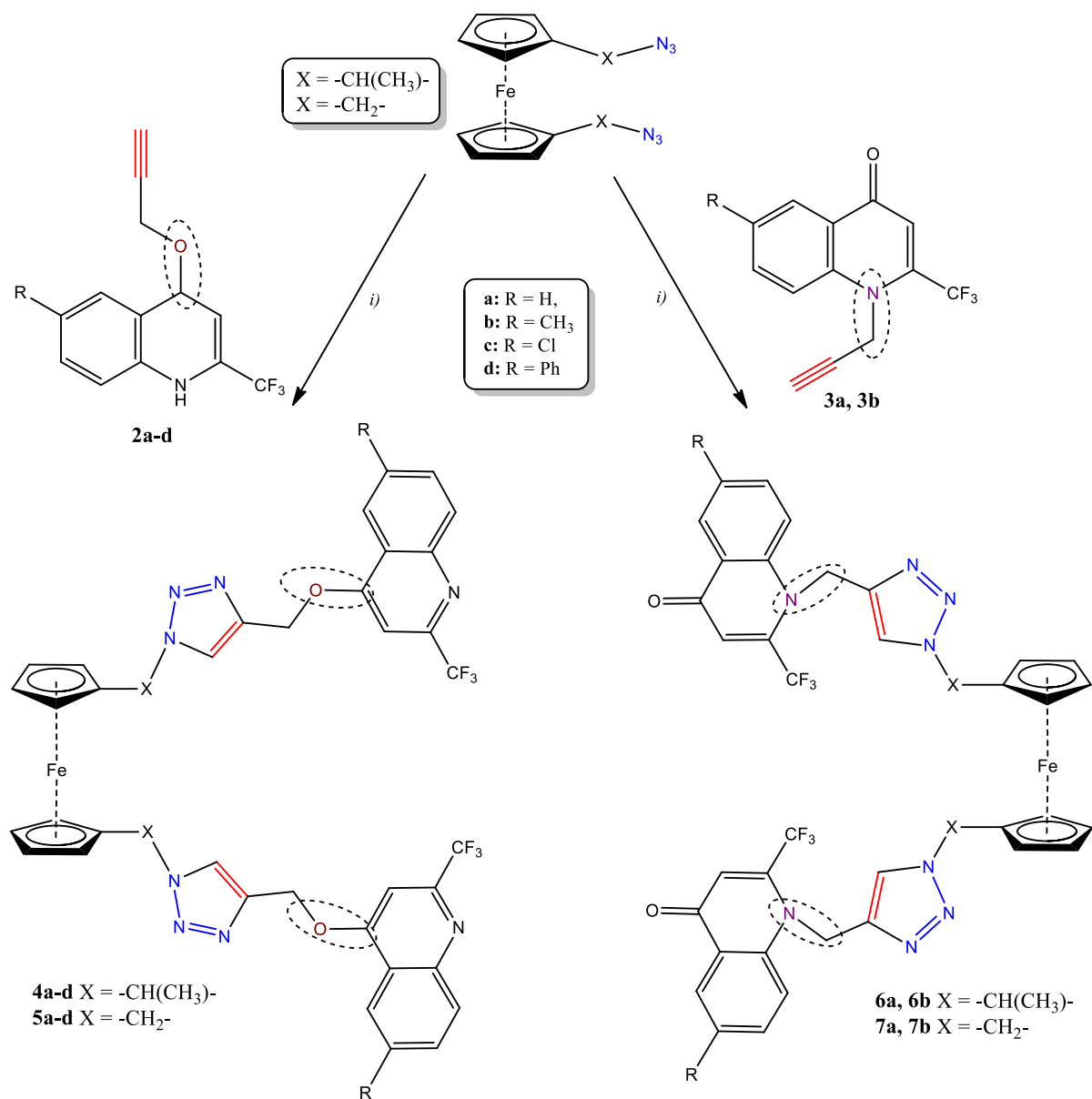
Zbog niskog iskorištenja *N*-alkiliranih derivata kinolona isprobana je i alternativna metoda sinteze, koja obuhvaća Mitsunobu reakciju propargil-alkohola i kinolona **1a**, u prisustvu trifenilfosfina (PPh₃) i dietilazokarboksilata (DEAD)⁶⁶, ali željeni produkt nije izoliran (shema 3).



Shema 3. *Reagensi i uvjeti:* i) DMF, DEAD, PPh₃, 0°C, propargil-alkohol, Ar atmosfera, s.t., 24h

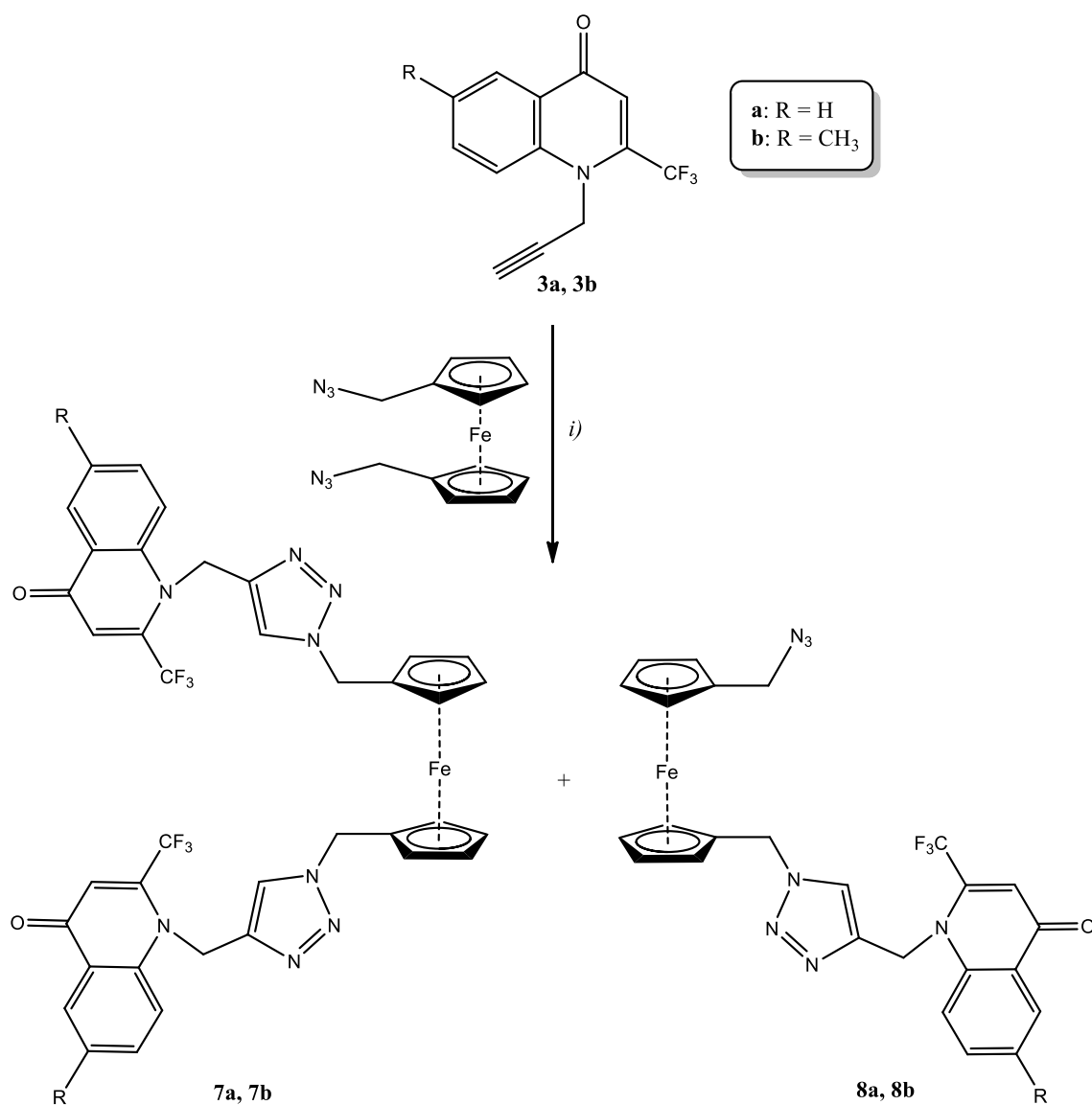
Ciljani konjugati 1,1'-disupstituiranih ferocena i kinolina, odnosno kinolona, **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b** povezani 1,2,3-triazolnom poveznicom sintetizirani su regioselektivnom 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom(I) (CuAAC) u mlinu (shema 4). Reakcije su provedene uz frekvenciju od 25 Hz tijekom 30 min uz dodatak 30 μL metanola u posudicama od nehrđajućeg čelika. Mljevenjem 1,1'-bis(1-azidometil)ferocena i 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena s odgovarajućim *O*- i *N*-propargiliranim derivatima kinolina, odnosno

kinolona **2a–d**, **3a** i **3b** uz $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ kao katalizator izolirani su *O*-supstituirani derivati kinolina **4a–d** i **5a–d** uz dobra iskorištenja (31%–93%), dok su *N*-supstituirani derivati kinolona **6a**, **6b**, **7a** i **7b** dobiveni u slabijim iskorištenjima (14%–60%) (tablica 1).



Shema 4. Reagensi i uvjeti: i) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 30 μL CH_3OH , čelična posudica, dvije čelične kuglice (promjera 7 mm), 25 Hz, 30 min.

U reakciji bis-azidoetil ferocena i *N*-propargiliranih derivata kinolona **3a** i **3b** izolirani su i mono-1,2,3-triazolilni konjugati ferocena i kinolona **8a** i **8b** kao nusprodukti u iskorištenju 45% i 38% (shema 5). Nastajanjem mono-1,2,3-triazolilnih nusprodukata **8a** i **8b** u većim količinama može se objasniti slabo iskorištenje nastajanja produkata **7a** i **7b**. (tablica 1)



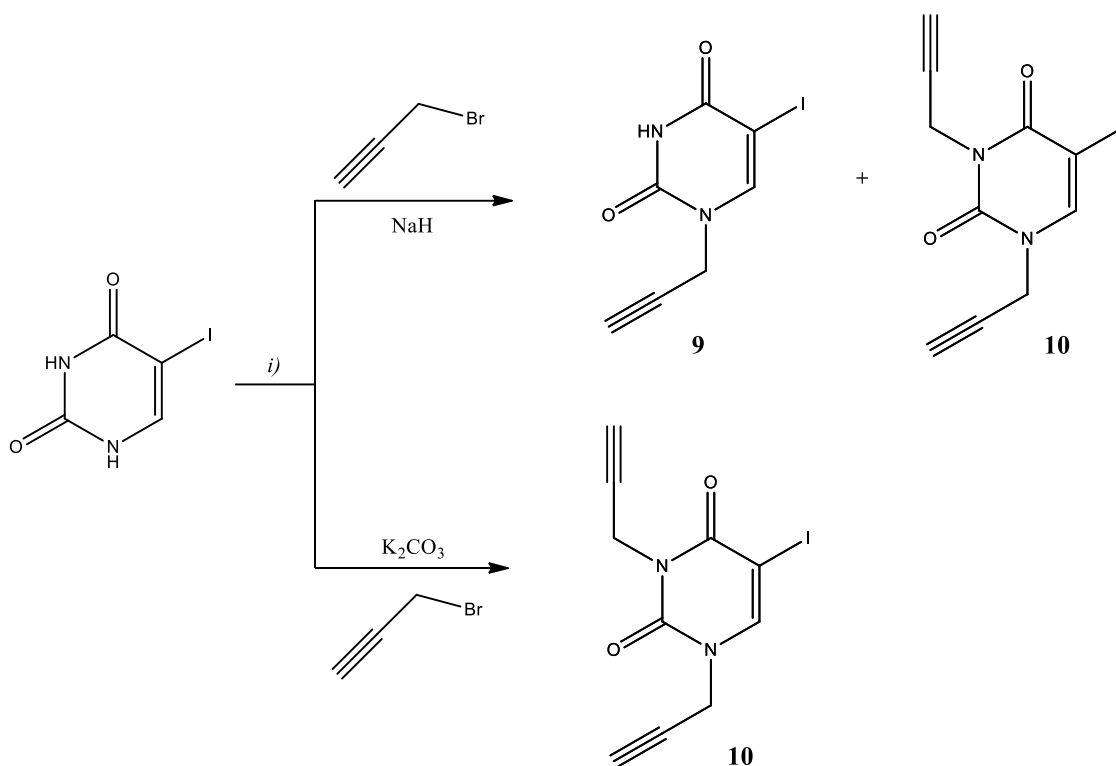
Shema 5. *Reagensi i uvjeti:* i) Cu(OAc)₂, 30 μ L CH₃OH, čelična posudica, dvije čelične kuglice (promjera 7 mm), 25 Hz, 45 min.

Tablica 1. Iskorištenja mehanokemijskih *klik* reakcija

<i>O</i> -supstituirani derivati kinolina	Iskorištenje (%)	<i>N</i> -supstituirani derivati kinolona	Iskorištenje (%)
4a	73,18	6a	60,43
4b	73,18	6b	36,03
4c	68,74	7a	13,84
4d	92,67	7b	18,82
5a	77,92	8a	44,98
5b	31,13	8b	38,46
5c	72,70		
5d	77,91		

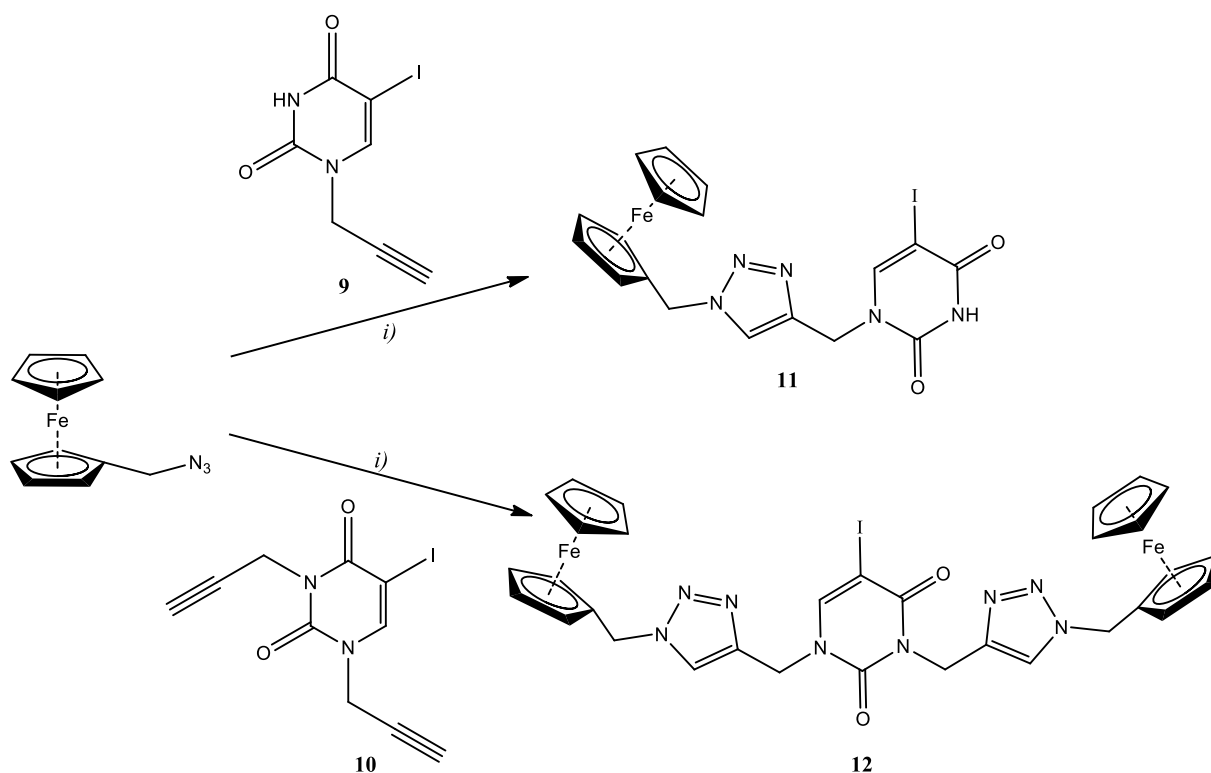
S obzirom da su reakcije provedene u kratkom vremenskom periodu od 30 min do 45 min, uz minimalne količine otapala i uz dobra iskorištenja može se zaključiti da je ova mehanokemijska sinteza dobra metoda zelene kemije.

Nadalje, alkilirani derivati uracila **9** i **10** priređeni su reakcijom 5-joduracila s propargil-bromidom u DMF-u uz natrijev hidrid (NaH) ili kalijev karbobotat (K_2CO_3) kao bazu. Korištenjem NaH kao baze dobiveni su mono- i bis-propargilirani produkti, dok korištenjem K_2CO_3 kao baze za deprotoniranje nastaje isključivo bis-propargilirani derivat **9** (shema 6).



Shema 6. Reagensi i uvjeti: i) DMF, s.t., 24h

Bakrom(I) kataliziranom azid-alkin cikloadicijom alkinilnih derivata uracila **9** i **10** i 1-azidometilferocena, uz $Cu(OAc)_2$ kao katalizator, sintetizirani su mono- i bis-ferocenični derivati uracila povezani 1,2,3-triazolnom poveznicom **11** i **12** (shema 7).



Shema 7. Reagensi i uvjeti: i) CH₃OH, Cu(OAc)₂, s.t., 24h

Navedeni pirimidinski derivati **11** i **12** prekursori su za mehanokemijsku sintezu kompleksa α - i β -ciklodekstrina i ferocena u svrhu ispitivanja strukture i kemije navedenih kompleksa.

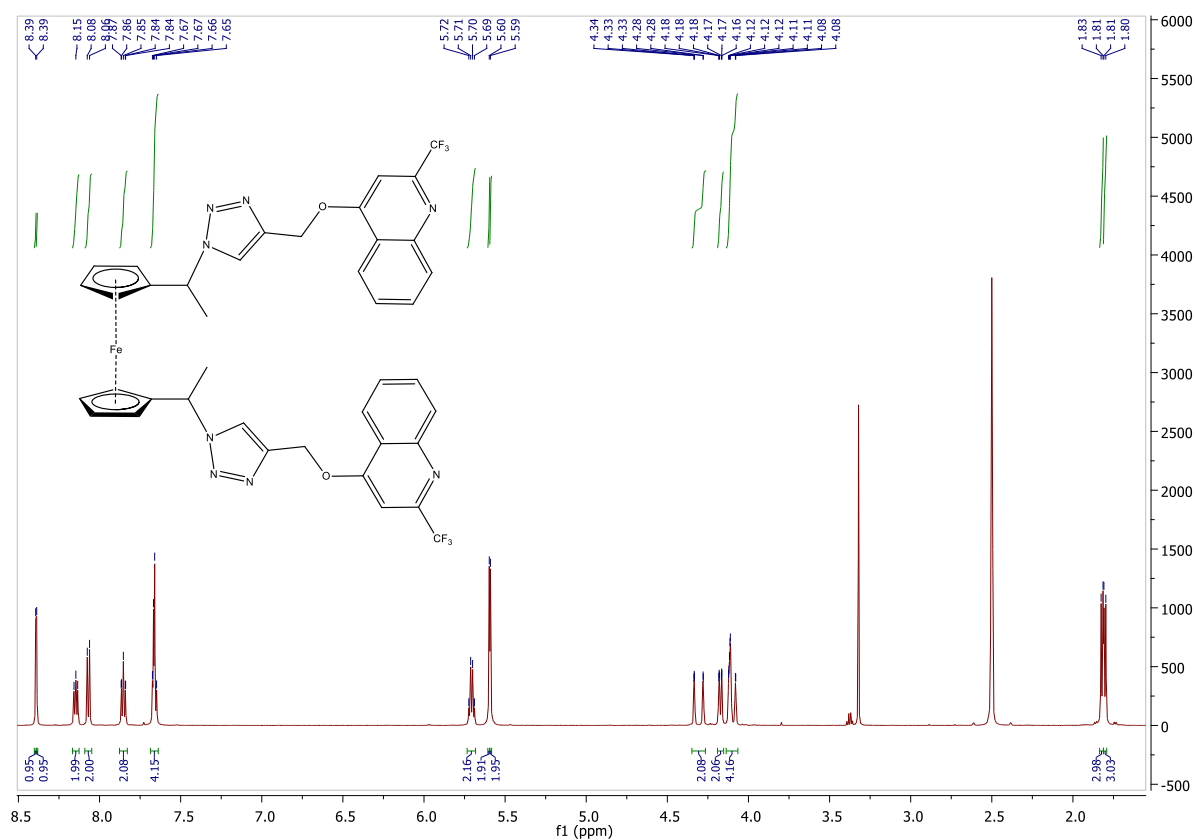
4.2. Spektroskopska karakterizacija

Struktura novosintetiziranih spojeva utvrđena je ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom na temelju kemijskih pomaka, veličine signala, veličine i multipliciteta rezonancija te H-H sprega.

U svim protonskim spektrima javlja se karakteristični signal 1,2,3-triazolne jezgre na 8 – 8,5 ppm kao potvrda nastajanja 1,2,3-triazolnog prstena. Također se u aromatskom području javljaju karakteristični signali kinolinske jezgre. Signali na 4 – 4,2 ppm mogu se pripisati 1,1'-disupstituiranom ferocenskom prstenu.

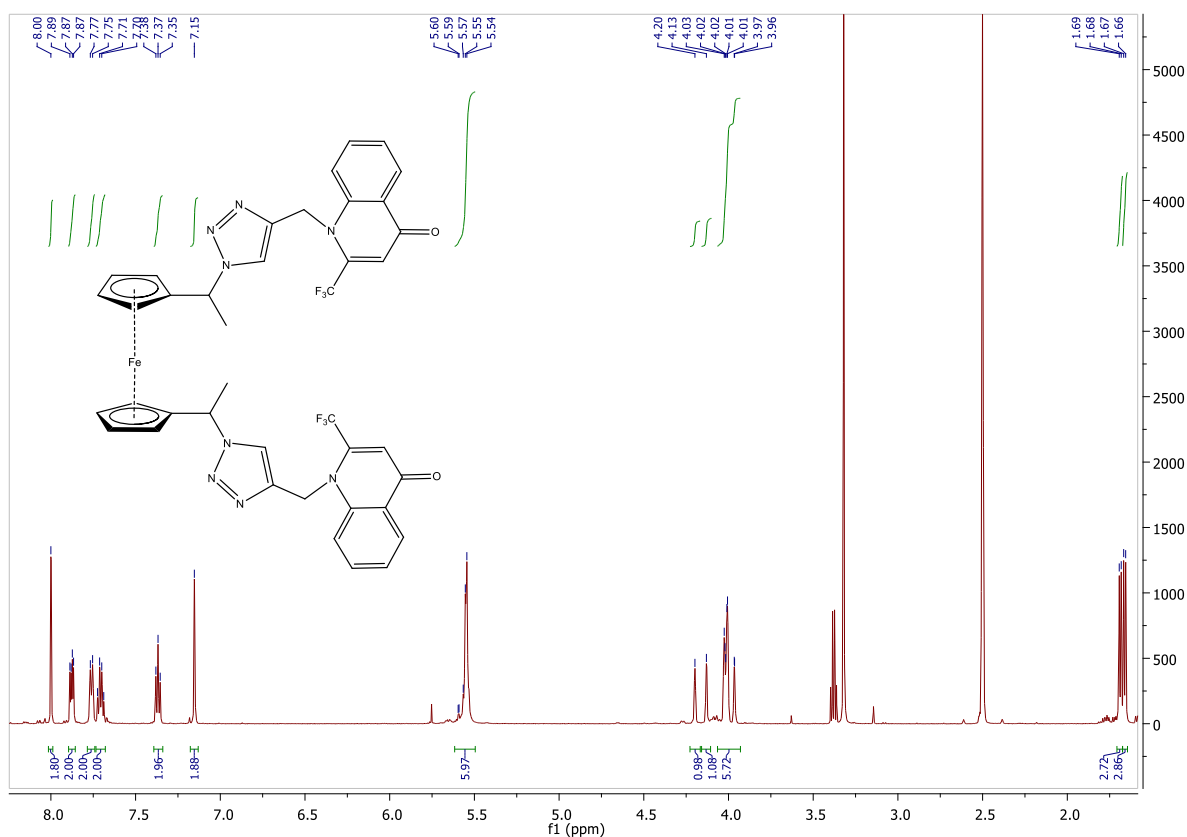
Na primjeru ¹H NMR spektra triazolnog konjugata 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena **4a** (slika 16) signal triazolnog prstena nalazi se na približno 8,5 ppm. Signali kinolinske jezgre nalaze se između 7,6 ppm i 8 ppm. Pri ~5,5 ppm spektar sadrži tri signala: kvartet (integrala 2H) koji odgovara metinskoj skupini vezanoj za ferocenski prsten i 2 singleta (integrala 2H) koji odgovaraju metilenskim skupinama uz atom kisika u položaju 4 kinolinske jezgre. Osim

ovih signala, značajan je i signal metilne skupine uz ferocenski prsten, koji se pojavljuje na približno 1,5 ppm.



Slika 16. ^1H NMR spektar konjugata *O*-supstituiranog derivata kinolina i 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena **4a**

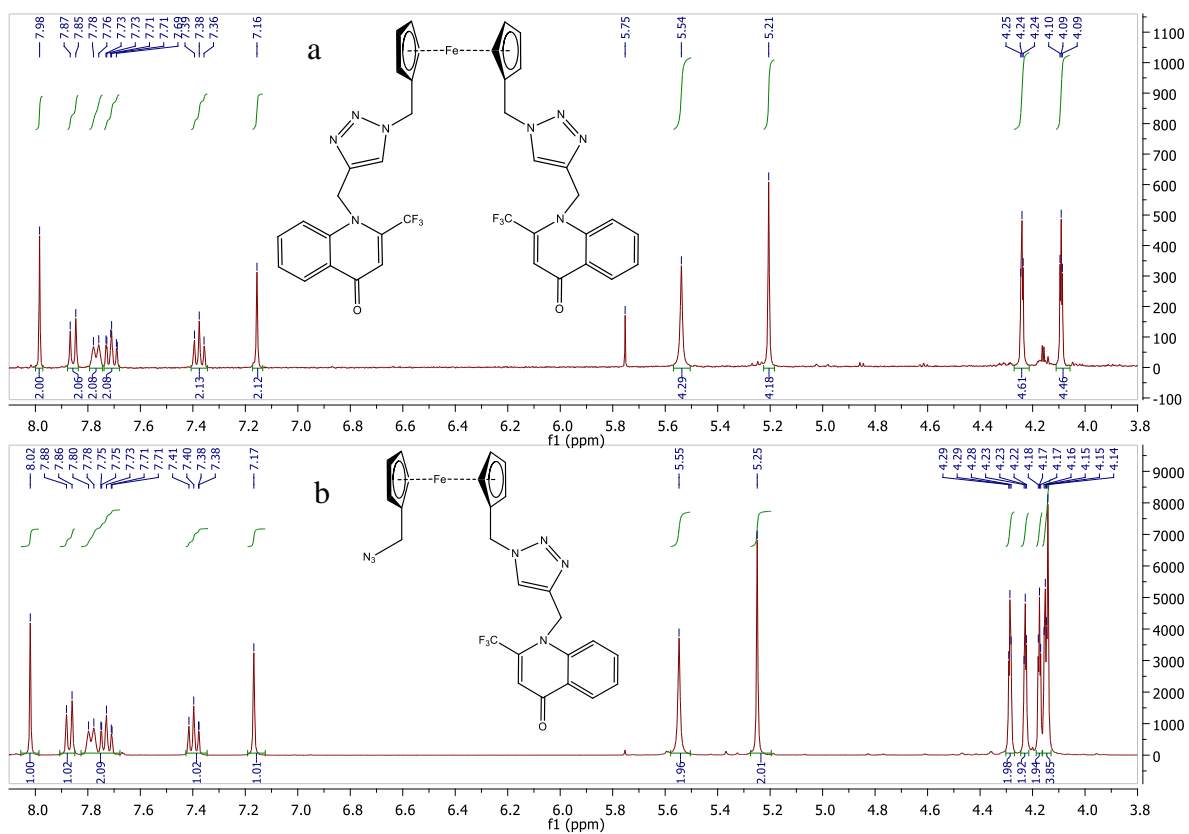
U ^1H NMR spektrima *N*-supstituiranih konjugata kinolina i 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena **6a** i **6b**, signal triazolnog protona nalazi se na ~ 8 ppm, a dolazi i do preklapanja signala metinske i metilenske skupine, zbog pomaka metilenske skupine u niže polje. Na slici 17 prikazan je spektar spoja **6a**.



Slika 17. ^1H NMR spektar konjugata *N*-supstituiranog derivata kinolona i 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena **6a**

U odnosu na derivate 1,1'-bis(1-azidoetil)ferocena (**4a** – **4d**, **6a** i **6b**), kod 1,2,3-triazolnih konjugata 1,1'-bis(1-azidometil)ferocena **5a–d**, **7a** i **7b** vidljivi su signali koji odgovaraju dvjema metilenskim skupinama vezanim na ferocensku jezgru i kinolinski heteroatom.

Nastajanje mono-1,2,3-triazolnog derivata **8a** potvrđeno je usporedbom ^1H NMR spektara bis-1,2,3-triazolilnog derivata **7a** i mono-1,2,3-triazolnog derivata **8a** (slika 18) U protonskom spektru spoja **7a** (slika 18a) u području 4,0 – 4,2 ppm vidljiva su dva pseudotripleta integrala 4H i 4H koji odgovaraju 1,1'-bis-supstituiranim ciklopentadienilnim prstenovima, dok se u spektru mono-1,2,3-triazolnog derivata **8a** (slika 18b) u istom području javlja više signala, što upućuje na asimetričnu supstituciju ciklopentadienilnih prstena ferocena.



Slika 18. ^1H NMR spektar konjugata **7a** i **8a**

5. ZAKLJUČAK

- Provedena je mehanokemijska sinteza 1,1'-disupstituiranih derivati ferocena i kinolina **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b** povezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom.
- *O*- i *N*-propargilirani derivati kinolina **2a–d** sintetizirani su alkiliranjem kinolinskih derivata **1a–d** uz propargil-bromid. U reakciji je favorizirano nastajanje *O*-propargiliranih derivata zbog steričkih efekata voluminozne trifluorometilne skupine.
- Bakrom(I) kataliziranom azid-alkin cikloadicijom (CuAAC) terminalnih alkina **2a–2d**, **3a**, **3b** i odgovarajućih bis-azidofrocena sintetizirani su ciljani 1,1'-disupstituirani derivati ferocena i kinolina **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b**.
- Reakcije CuAAC su provedene u mljevenjem u čvrstom stanju u mlinu s iskorištenjima u rasponu 31% do 93% za *O*-supstituirane derivate kinolina i ferocena **4a–d** i **5a–d**, dok su *N*-supstituirani derivati kinolona **6a**, **6b**, **7a** i **7b** dobiveni u slabijim iskorištenjima (14%–60%).
- Sintetizirani su i mono- i bis-ferocetilni derivati uracila povezani 1,2,3-triazolnom poveznicom **11** i **12** radi pripreve kompleksa s α - i β -ciklodekstrinima.
- Strukture novosintetiziranih spojeva potvrđene su primjenom ^1H i ^{13}C NMR spektroskopskih metoda.
- Provest će se ispitivanja antitumorske aktivnosti novosintetiziranih derivata ferocena i kinolina **4a–d**, **5a–d**, **6a**, **6b**, **7a** i **7b**.

6. LITERATURA

1. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1, pristup 13. 6. 2020.
2. <https://www.who.int/malaria/en/>, pristup 13. 6. 2020.
3. Talapko, J., Škrlec, I., Alebić, T., Jukić, M., & Včev, A. (2019). Malaria: The Past and the Present. *Microorganisms*, 7(6), 179.
4. Kumar, S., Bawa, S., & Gupta, H. (2009). Biological activities of quinoline derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(14), 1648.
5. Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., & Alam, M. M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 21(1), 1–12
6. Kaur, K., Jain, M., Reddy, R. P., & Jain, R. (2010). Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European journal of medicinal chemistry*, 45(8), 3245-3264.
7. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 871-910.
8. Singh, A., Lumb, I., Mehra, V., & Kumar, V. (2019). Ferrocene-appended pharmacophores: an exciting approach for modulating the biological potential of organic scaffolds. *Dalton Transactions*, 48(9), 2840-2860.
9. Heinze, K., & Lang, H. (2013). Ferrocene - Beauty and Function. *Organometallics* 2013, 32, 20, 5623–5625
10. Lutz, J. F., & Zarafshani, Z. (2008). Efficient construction of therapeutics, bioconjugates, biomaterials and bioactive surfaces using azide–alkyne “click” chemistry. *Advanced drug delivery reviews*, 60(9), 958-970.
11. James, S. L. et al. (2012). Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews*, 41(1), 413-447.
12. Achan, J., Talisuna, A. O., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J. K., Baliraine, F. N., Rosenthal, P. J., & D'Alessandro, U. (2011). Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malaria journal*, 10, 144.
13. Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., Li, J. C., Yang, G. Z., & Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal research reviews*, 38(3), 775–828.
14. Li, F., Jiang, T., Li, Q., & Ling, X. (2017). Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action: did we miss

- something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer?. *American journal of cancer research*, 7(12), 2350–2394.
15. Eicher, T., Hauptmann, S. & Speicher, A., *The Chemistry Of Heterocycles.*, 3rd ed., Wiley, 2013.
 16. Slater, A. F. G. (1993). Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in *Plasmodium falciparum*. *Pharmacology & Therapeutics*, 57(2-3), 203–235.
 17. Vardanyan, R., & Hruby, V., *Synthesis of essential drugs*. Elsevier, Amsterdam, 2006.
 18. Staines, H., & Krishna, S., *Treatment and prevention of malaria: Antimalarial Drug Chemistry, Action and Use*, 1st ed., Basel, Springer, 2012.
 19. Rebeaud, M. E., & Zores, F. (2020). SARS-CoV-2 and the Use of Chloroquine as an Antiviral Treatment. *Frontiers in medicine*, 7, 184.
 20. Solomon, V. R., & Lee, H. (2011). Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Current medicinal chemistry*, 18(10), 1488–1508.
 21. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neratinib-metastatic-her2-positive-breast-cancer> pristup 1.6.2020.
 22. Rabindran, S. K., Discafani, C. M., Rosfjord, E. C., Baxter, M., Floyd, M. B., Golas, J., Hallett, W. A., Johnson, B. D., Nilakantan, R., Overbeek, E., Reich, M. F., Shen, R., Shi, X., Tsou, H. R., Wang, Y. F., & Wissner, A. (2004). Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer research*, 64(11), 3958–3965.
 23. Yadav, D. K., Rai, R., Kumar, N., Singh, S., Misra, S., Sharma, P., Shaw, P., Pérez-Sánchez, H., Mancera, R. L., Choi, E. H., Kim, M. H., & Pratap, R. (2016). New arylated benzo[h]quinolines induce anti-cancer activity by oxidative stress-mediated DNA damage. *Scientific reports*, 6, 38128.
 24. Sharma, P. C., Jain, A., & Jain, S. (2009). Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta poloniae pharmaceutica*, 66(6), 587–604.
 25. Li, J., Zheng, T. C., Jin, Y., Xu, J. G., Yu, J. G., & Lv, Y. W. (2018). Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of Quinolone Derivatives as Novel Anticancer Agents. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 66(1), 55–60.
 26. Ramann, G. A., & Cowen, B. J. (2016). Recent Advances in Metal-Free Quinoline Synthesis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(8), 986.
 27. Li, J. *Name reactions in heterocyclic chemistry*, 1st ed., Hoboken, N. J.: Wiley-Interscience., 2005.

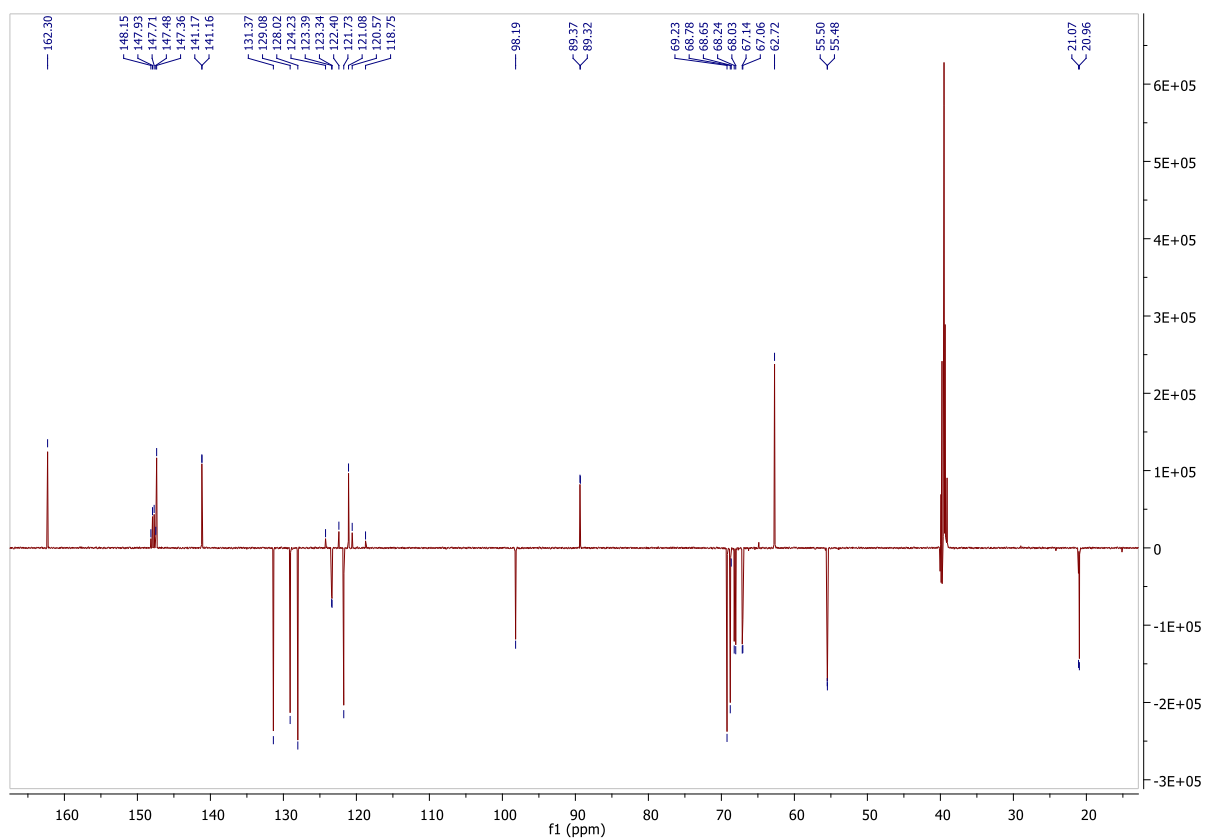
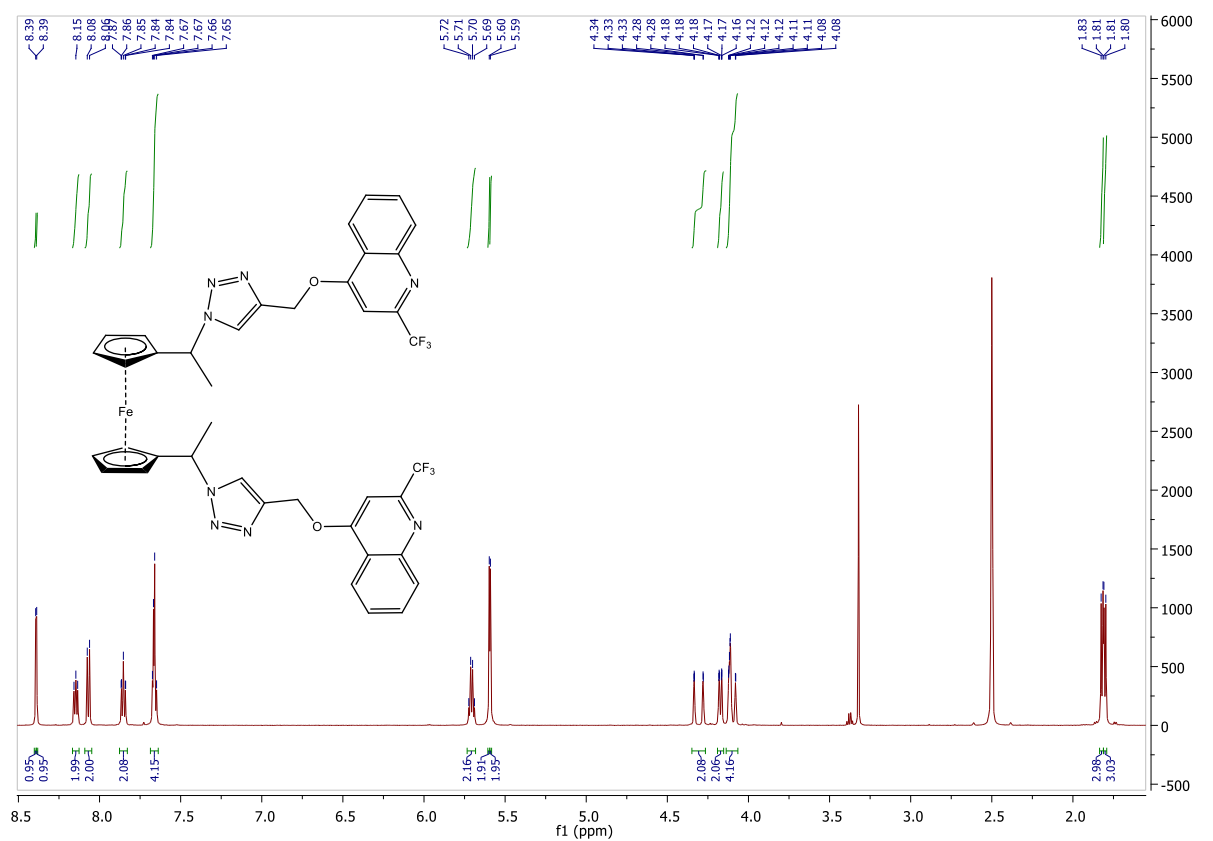
28. Brouet, J. C., Gu, S., Peet, N. P., & Williams, J. D. (2009). A Survey of Solvents for the Conrad-Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synthetic communications*, 39(9), 5193–5196.
29. Kealy, T.J. & Pauson, P.L. (1951). A New Type of Organo-Iron Compound. *Nature*, 168(4285), 1039–1040.
30. Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M. C., & Woodward, R. B. (1952). The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *Journal of the American Chemical Society*, 74(8), 2125-2126.
31. Fischer, E. O., & Pfab, W. (1952). Cyclopentadien-metallkomplexe, ein neuer Typ metallorganischer verbindungen. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 7(7), 377-379.
32. Werner H. (2012). At least 60 years of ferrocene: the discovery and rediscovery of the sandwich complexes. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 51(25), 6052–6058.
33. Astruc, D. (2016). Why is Ferrocene so Exceptional? *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 6–29.
34. Stepnicka, P., Atkinson R.C.J. & Long N.J., Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules, Wiley, Hoboken, N.J., 2008.
35. Herrmann, W., Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic chemistry, 1st ed., Georg Thieme Verlag., Stuttgart, 1997.
36. Patra, M., & Gasser, G. (2017). The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry*, 1(9), 0066.
37. Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A., Brocard, J. S., Domarle, O., Blampain, G., Millet, p., Georges, A.J., Abessolo, H., Dive, D. & Lebibi, J. (1997). Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of a new ferrocene– chloroquine analogue. *Journal of medicinal chemistry*, 40(23), 3715-3718.
38. Biot, C., Nosten, F., Fraisse, L., Ter-Minassian, D., Khalife, J., & Dive, D. (2011). The antimalarial ferroquine: from bench to clinic. *Parasite (Paris, France)*, 18(3), 207–214.
39. Kondratskyi, A., Kondratska, K., Vanden Abeele, F., Gordienko, D., Dubois, C., Toillon, R. A., Slomianny, C., Lemièrre, S., Delcourt, P., Dewailly, E., Skryma, R., Biot, C., & Prevarskaya, N. (2017). Ferroquine, the next generation antimalarial drug, has antitumor activity. *Scientific reports*, 7(1), 15896.

40. Maračić, S., Lapić, J., Djaković, S., Opačak-Bernardi, T., Glavaš-Obrovac, L., Vrček, V., & Raić-Malić, S. (2019). Quinoline and ferrocene conjugates: Synthesis, computational study and biological evaluations. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(1), e4628
41. Esparza-Ruiz, A., Herrmann, C., Chen, J., Patrick, B. O., Polishchuk, E., & Orvig, C. (2012). Synthesis and in vitro anticancer activity of ferrocenyl-aminoquinoline-carboxamide conjugates. *Inorganica Chimica Acta*, 393, 276-283.
42. Podolski-Renić, A., Bősze, S., Dinić, J., Kocsis, L., Hudecz, F., Csámpai, A., & Pešić, M. (2017). Ferrocene-cinchona hybrids with triazolyl-chalcone linkers act as pro-oxidants and sensitize human cancer cell lines to paclitaxel. *Metallomics : integrated biometal science*, 9(8), 1132–1141.
43. Agalave, S. G., Maujan, S. R., & Pore, V. S. (2011). Click chemistry: 1, 2, 3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry–An Asian Journal*, 6(10), 2696-2718.
44. Schröder, D. C., Kracker, O., Fröhr, T., Góra, J., Jewginski, M., Nieß, A., Antes, I., Latajka, R., Marion, A., & Sewald, N. (2019). 1,4-Disubstituted 1*H*-1,2,3-Triazole Containing Peptidotriazolamers: A New Class of Peptidomimetics With Interesting Foldamer Properties. *Frontiers in chemistry*, 7, 155.
45. Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(16), 3511–3531.
46. Yáñez-Sedeño, P.; González-Cortés, A.; Campuzano, S.; Pingarrón, J.M. (2019). Copper(I)-Catalyzed Click Chemistry as a Tool for the Functionalization of Nanomaterials and the Preparation of Electrochemical (Bio)Sensors. *Sensors*, 19, 2379
47. Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001). Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 40(11), 2004–2021.
48. Hein, J. E., & Fokin, V. V. (2010). Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chemical Society reviews*, 39(4), 1302–1315.
49. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 41(14), 2596–2599.

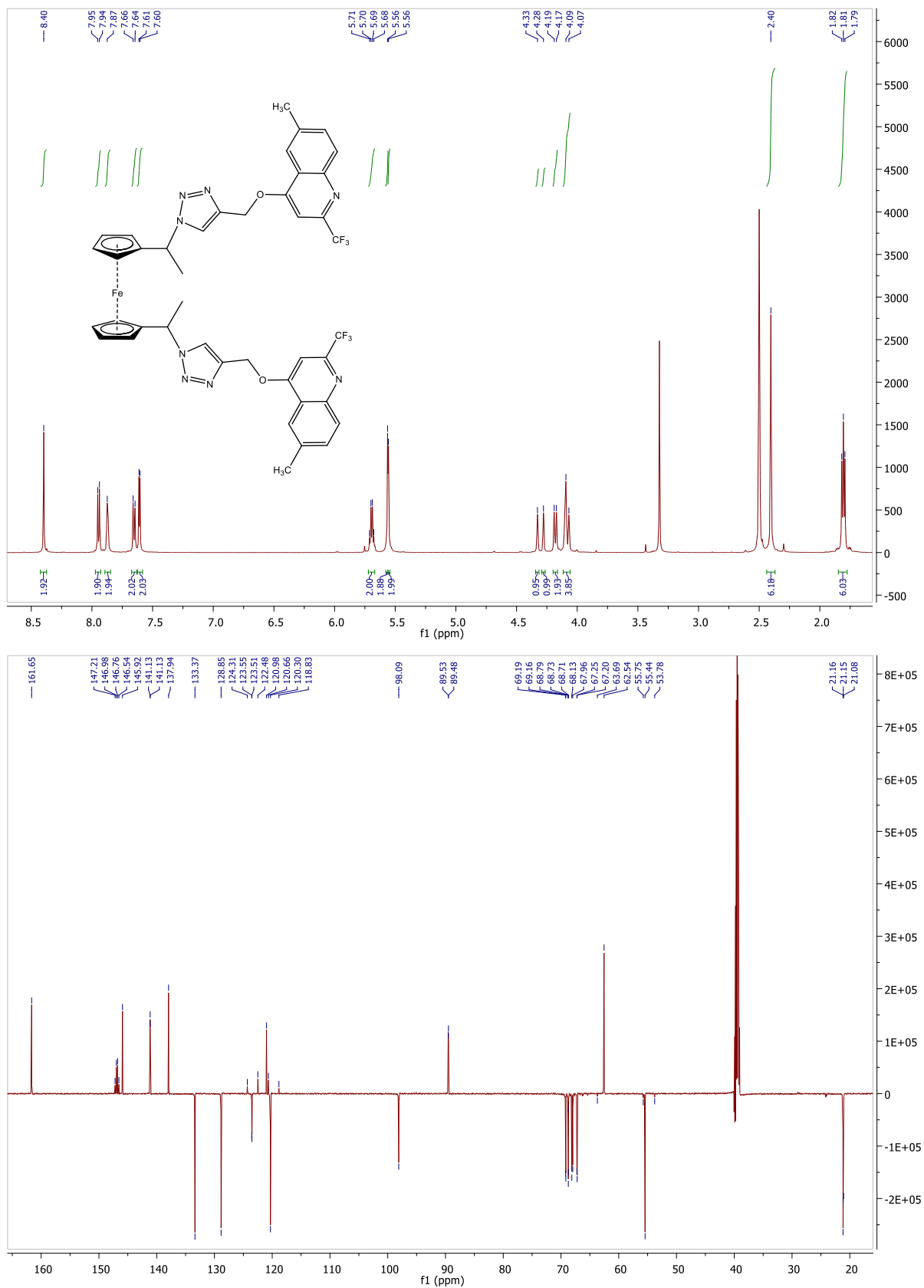
50. Haldón, E., Nicasio, M. C., & Pérez, P. J. (2015). Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Organic & biomolecular chemistry*, *13*(37), 9528–9550.
51. Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., & Fokin, V. V. (2008). Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, *130*(28), 8923–8930.
52. Anastas, P., & Warner, J., Green chemistry: Theory and Practice, Oxford, Oxford University Press, 2014.
53. Kharissova, O. V., Kharisov, B. I., Oliva González, C. M., Méndez, Y. P., & López, I. (2019). Greener synthesis of chemical compounds and materials. *Royal Society open science*, *6*(11), 191378.
54. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/MT07141> pristup 3.6.2020.
55. Margetić, D., & Štrukil, V., Mechanochemical organic synthesis., Elsevier, Amsterdam, 2016.
56. Takacs, L. (2003). M. Carey Lea, the father of mechanochemistry. *Bulletin for the History of Chemistry*, *28*(1), 26-34.
57. Do, J. L., & Friščić, T. (2017). Mechanochemistry: A Force of Synthesis. *ACS central science*, *3*(1), 13–19.
58. Howard, J. L., Cao, Q., & Browne, D. L. (2018). Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer?. *Chemical science*, *9*(12), 3080–3094.
59. Tan, D., & Friščić, T. (2018). Mechanochemistry for organic chemists: an update. *European Journal of Organic Chemistry*, *2018*(1), 18-33.
60. Cook, T. L., Walker, J. A., & Mack, J. (2013). Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial. *Green Chemistry*, *15*(3), 617-619.
61. Tan, D., Loots, L., & Friščić, T. (2016). Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Chemical communications (Cambridge, England)*, *52*(50), 7760–7781.

62. Marull, M., & Schlosser, M. (2003). Selective and Efficient Structural Elaboration of 2-(Trifluoromethyl) quinolinones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(8), 1576-1588.
63. Tireli, M., Maračić, S., Lukin, S., Kulcsár, M. J., Žilić, D., Cetina, M., Halasz, I., Raić-Malić, S., & Užarević, K. (2017). Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of *N*-heterocyclic hybrids based on quinoline and 1,2,3-triazole. *Beilstein journal of organic chemistry*, 13, 2352–2363.
64. Upton, B. M., Gipson, R. M., Duhović, S., Lydon, B. R., Matsumoto, N. M., Maynard, H. D., & Diaconescu, P. L. (2014). Synthesis of ferrocene-functionalized monomers for biodegradable polymer formation. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 1(3), 271-277
65. Gregorić, T., Sedić, M., Grbčić, P., Paravić, A. T., Pavelić, S. K., Cetina, M., Vianello, R. & Raić-Malić, S. (2017). Novel pyrimidine-2, 4-dione–1, 2, 3-triazole and furo [2, 3-d] pyrimidine-2-one–1, 2, 3-triazole hybrids as potential anti-cancer agents: synthesis, computational and X-ray analysis and biological evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 125, 1247-1267
66. Hartung, R. E., Wall, M. C., Lebreton, S., Smrcina, M., & Patek, M. (2017). Selectivity of *N*-Versus *O*-Alkylation in Mitsunobu Reactions with Various Quinolinols and Isoquinolinols. *Heterocycles*, 94(7), 1305-1313.

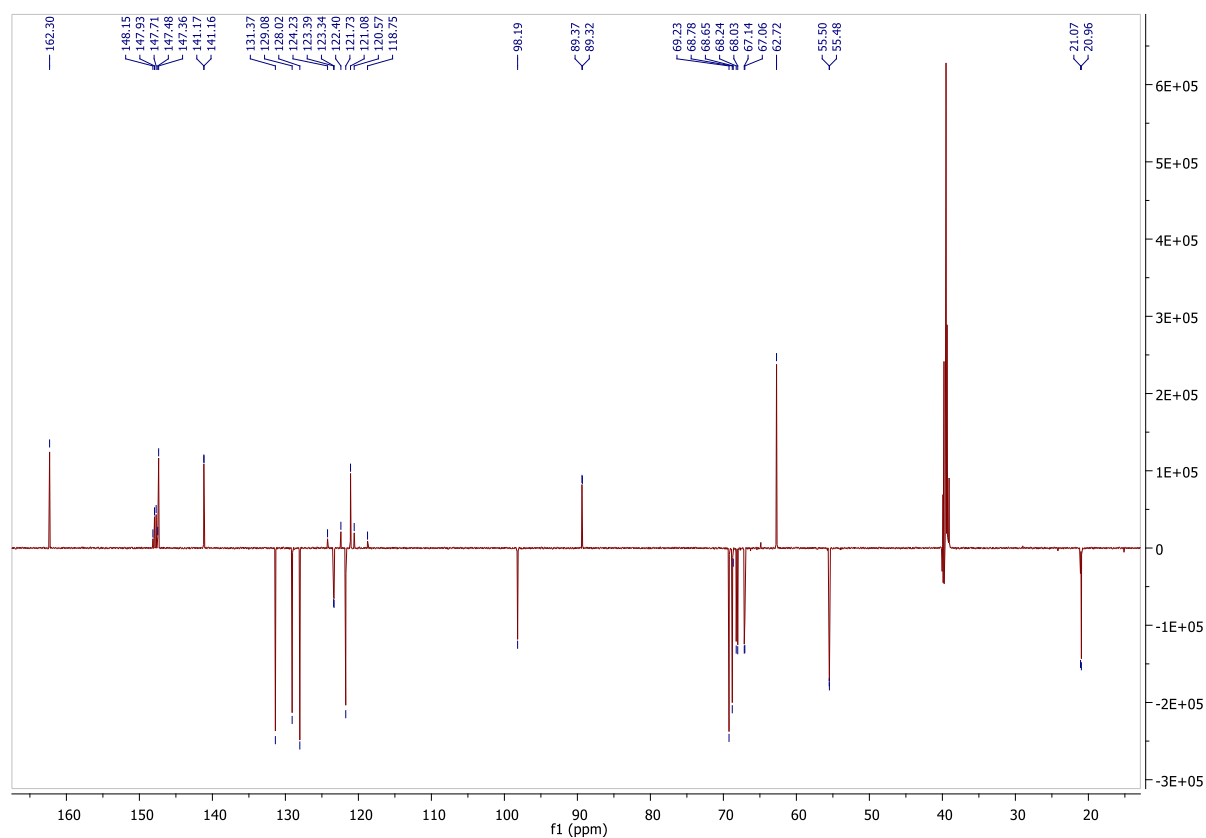
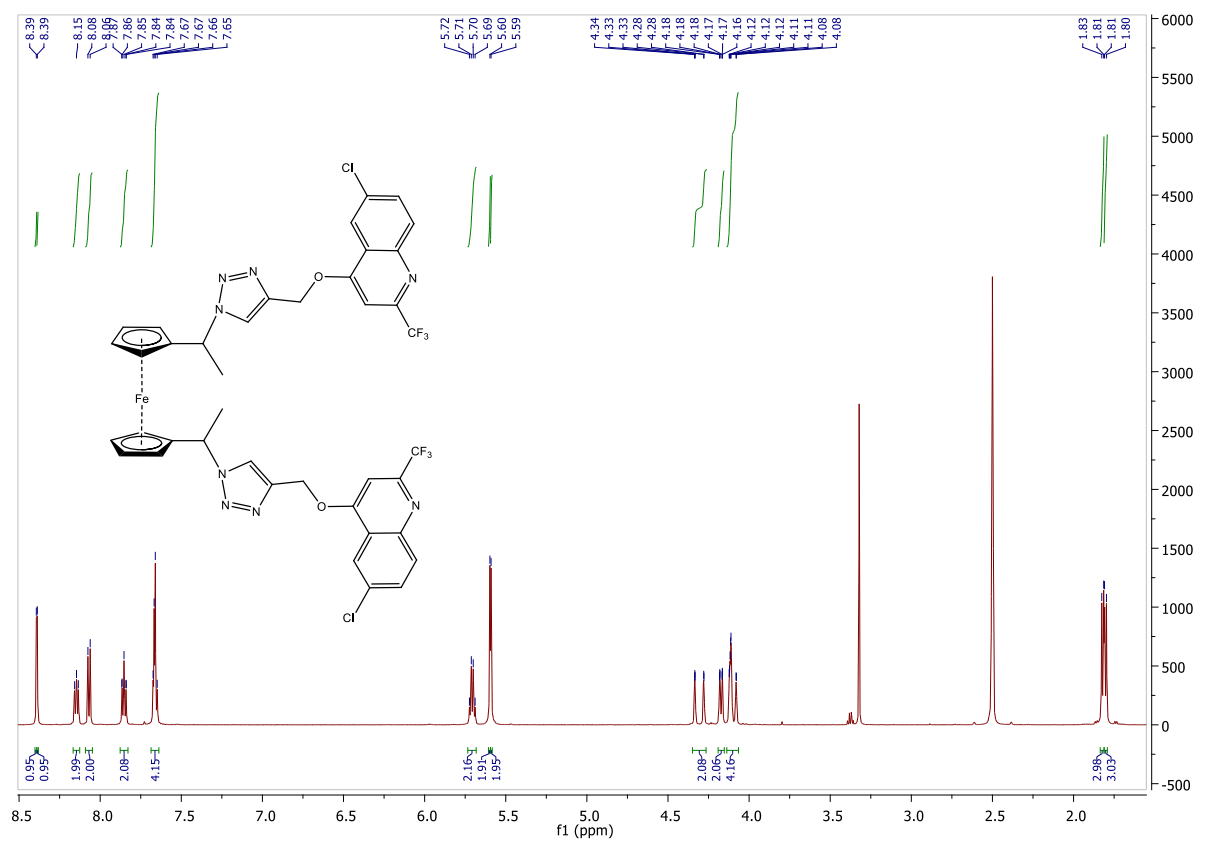
7. PRILOZI



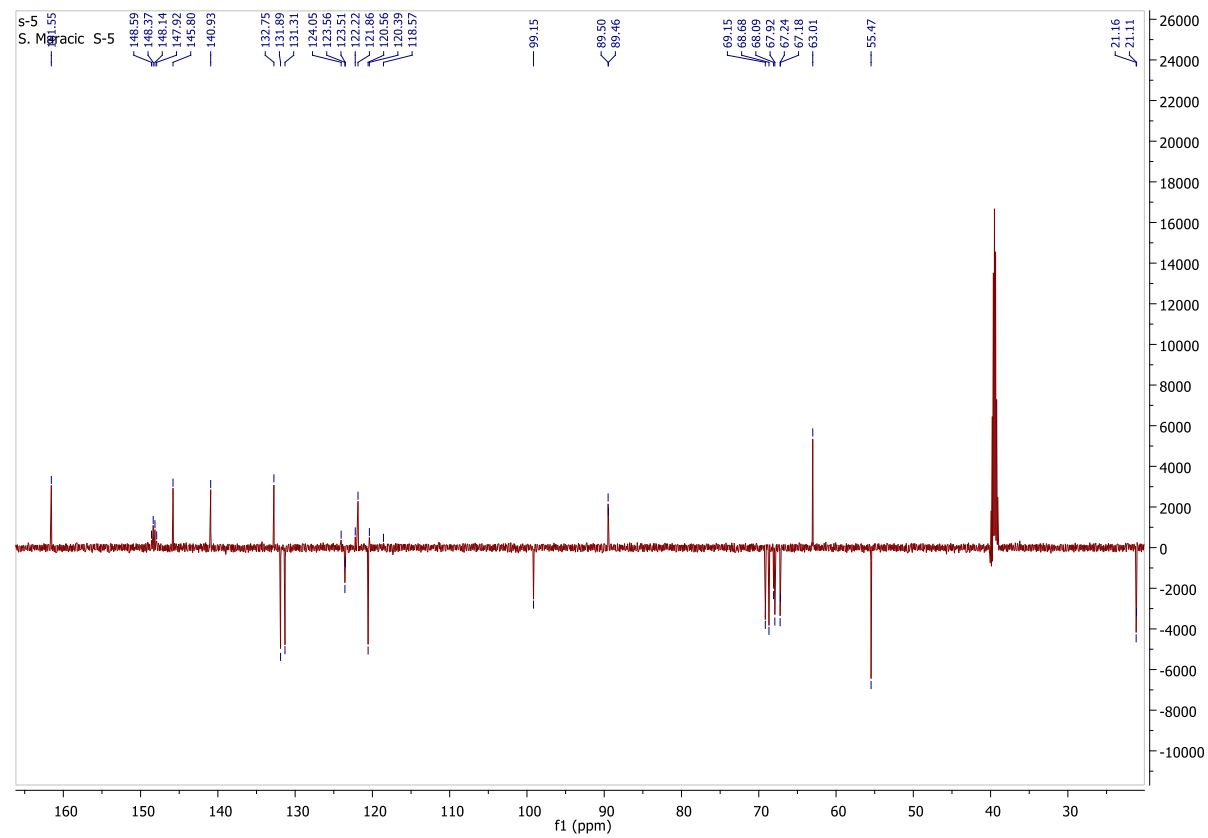
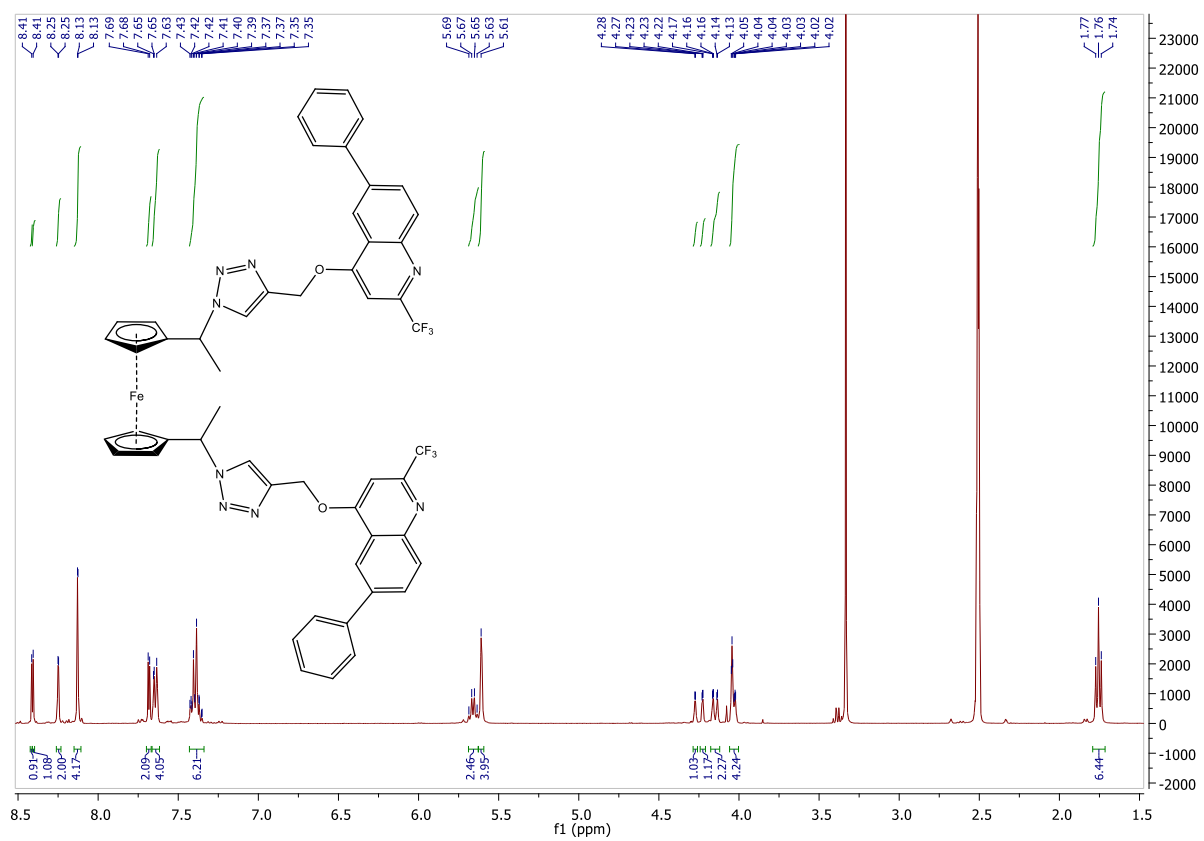
Slika 19. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja 4a



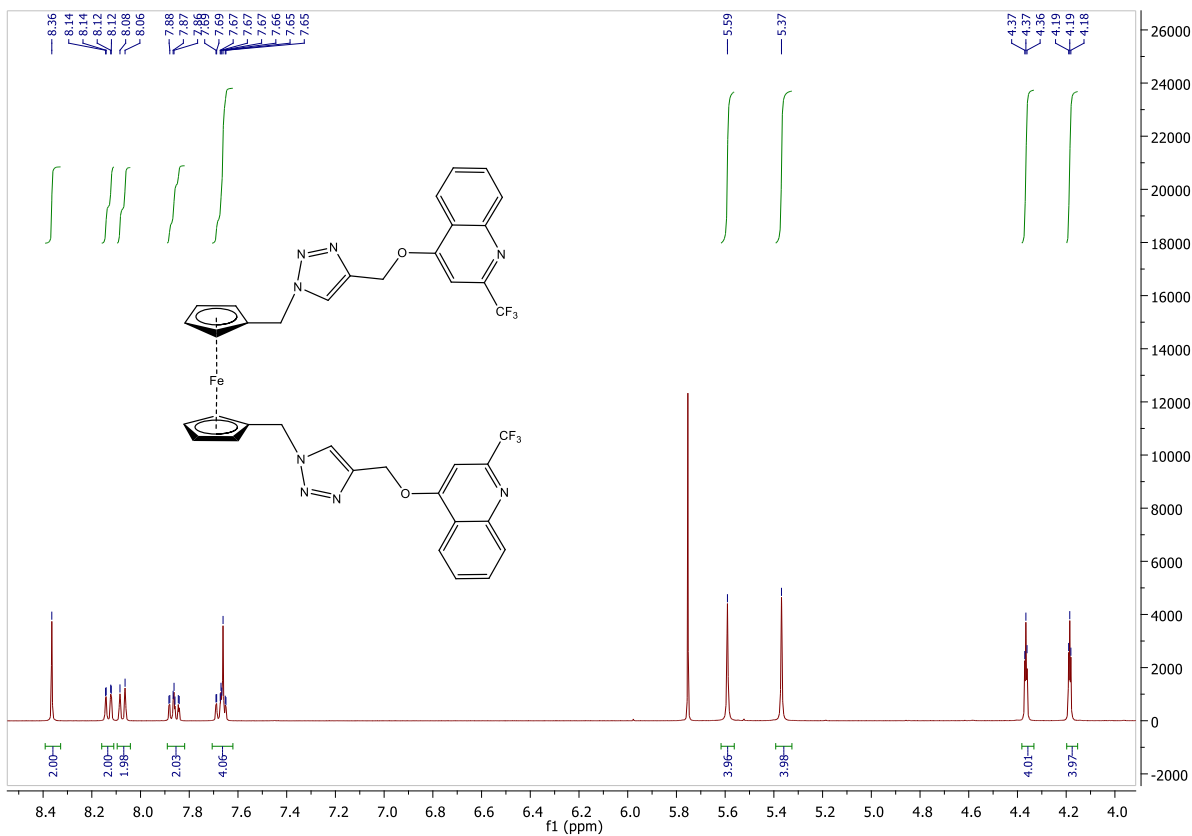
Slika 20. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja **4b**



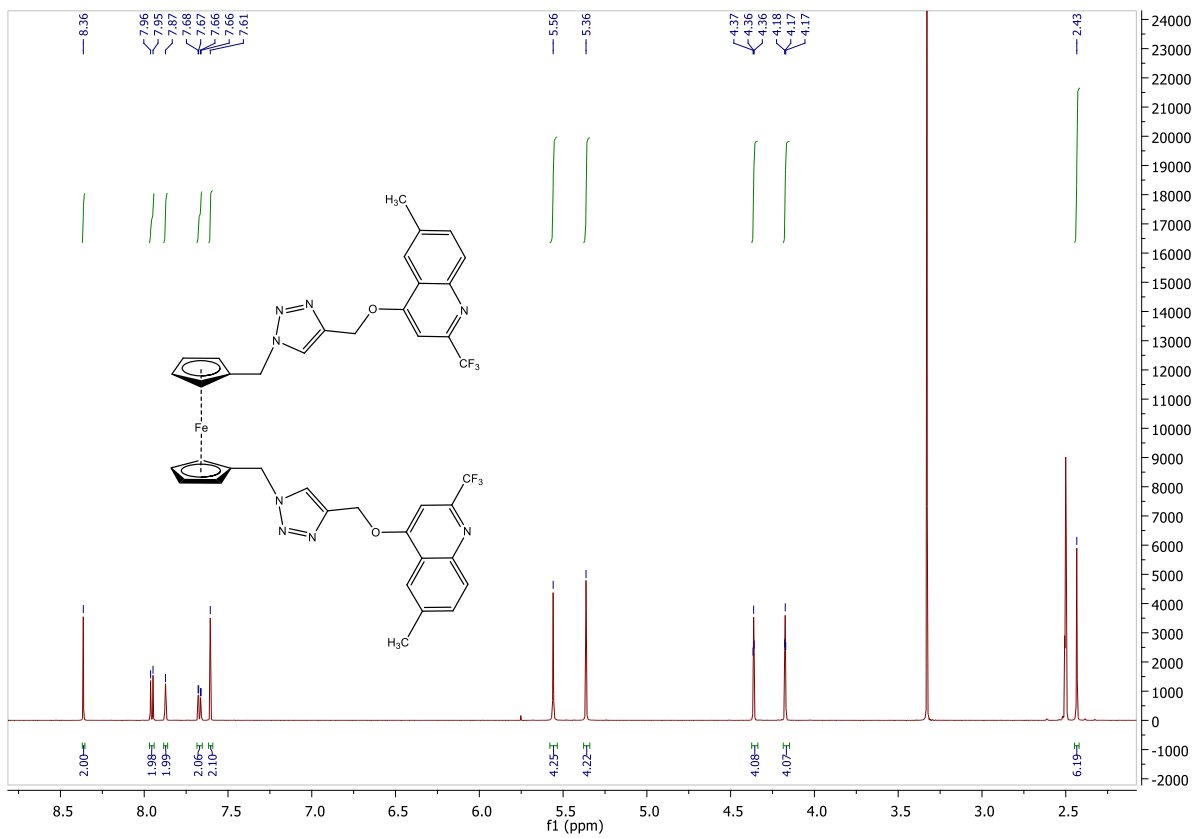
Slika 21. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja 4c



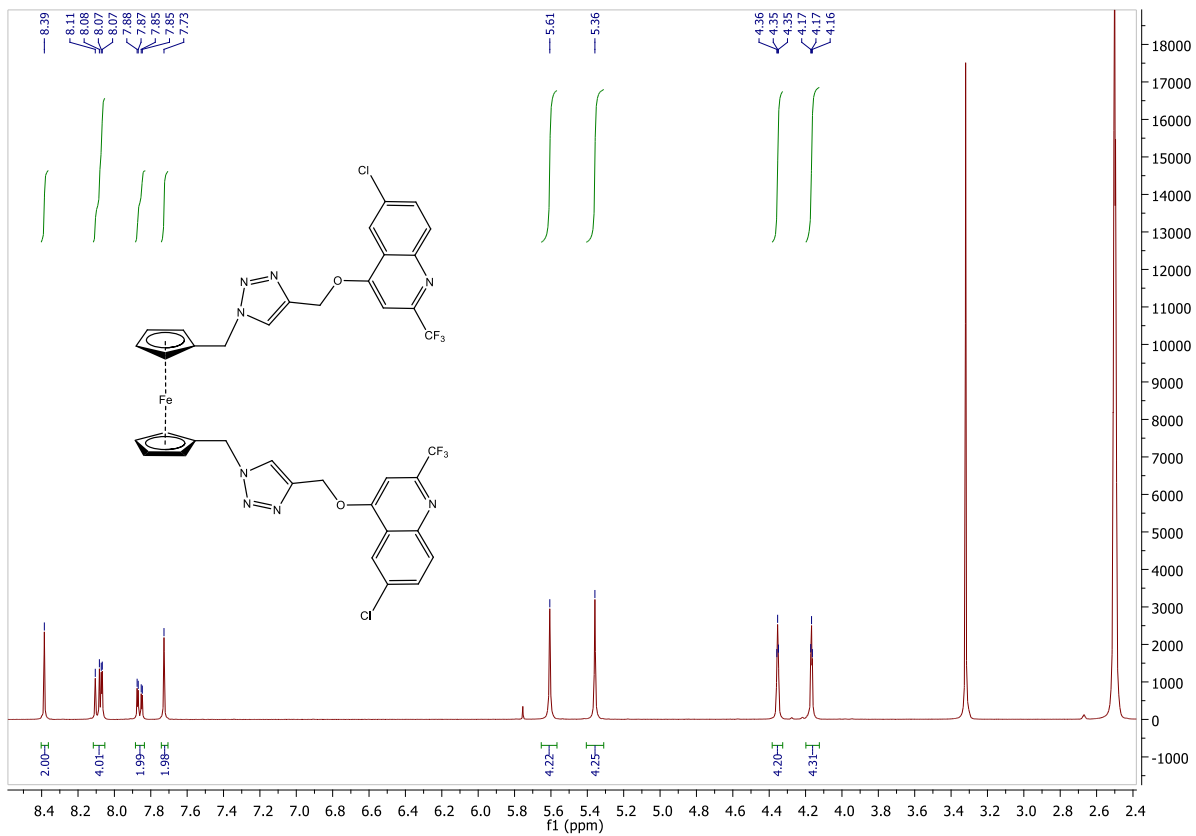
Slika 22. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja 4d



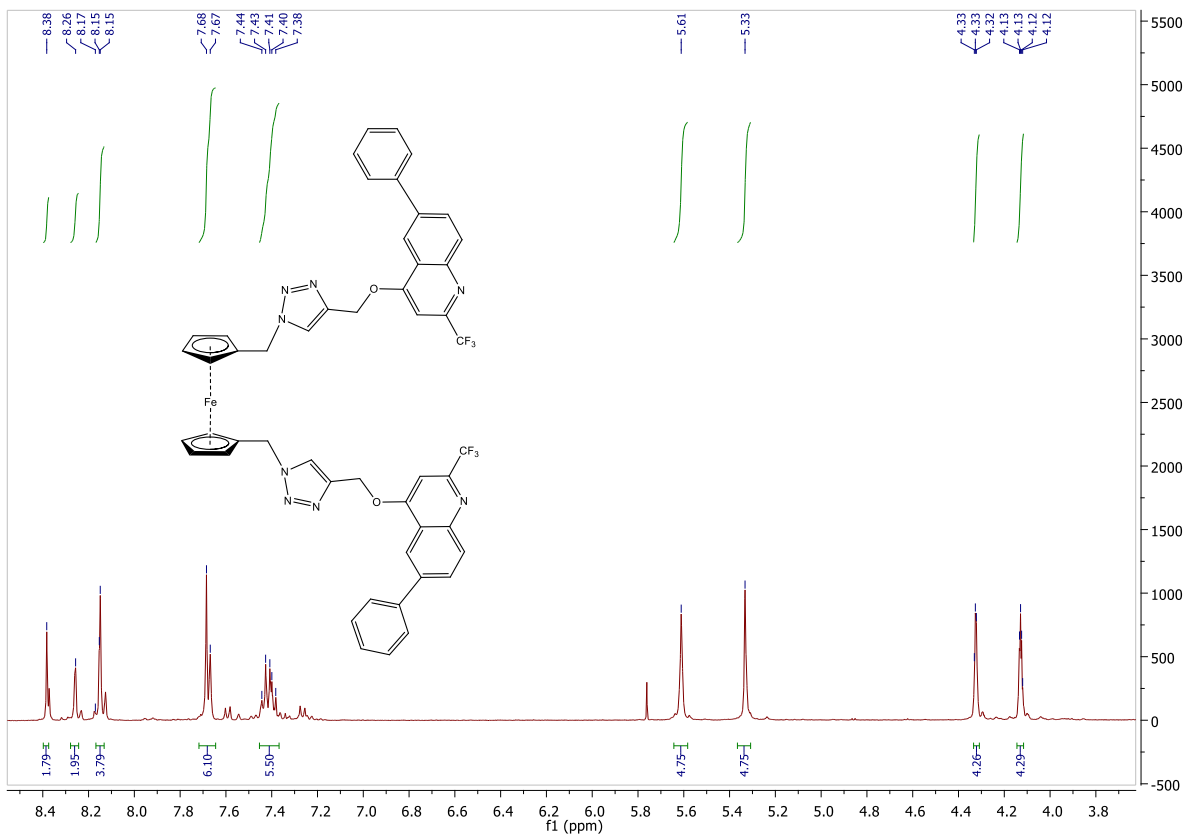
Slika 23. ^1H NMR spektar spoja 5a



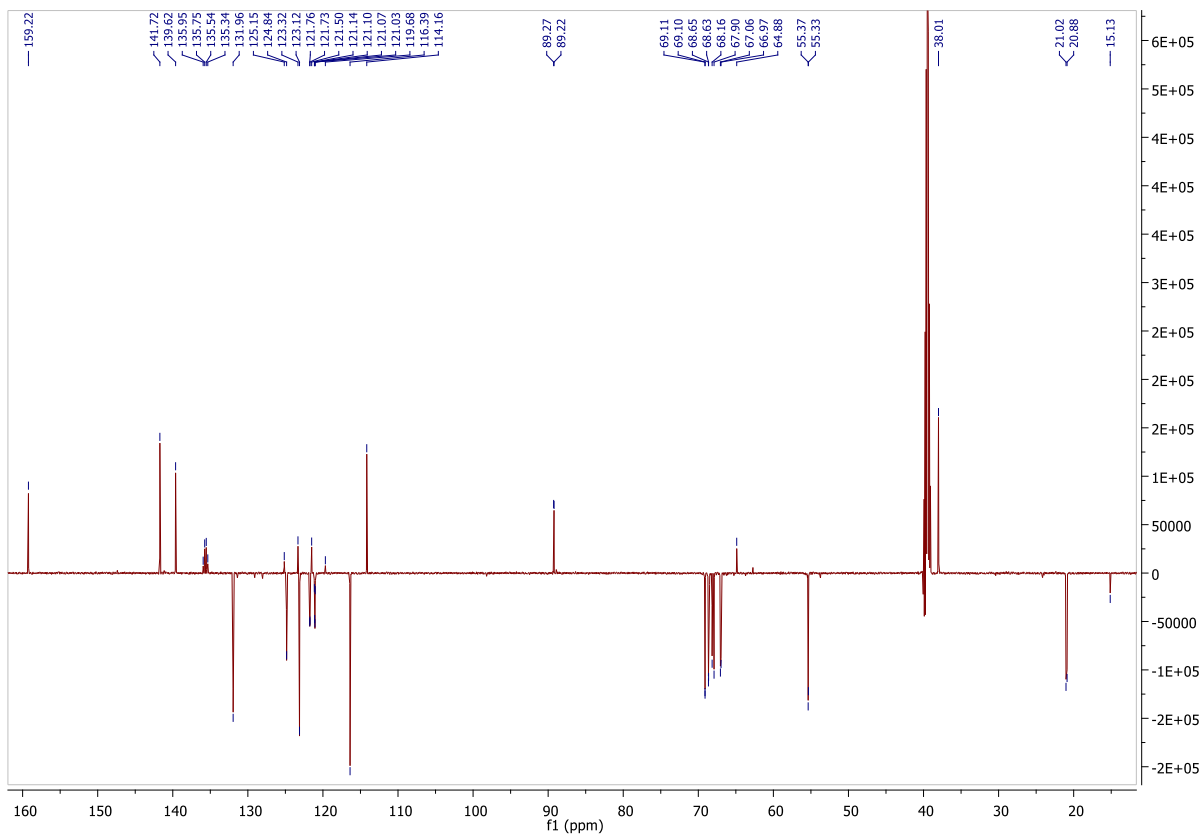
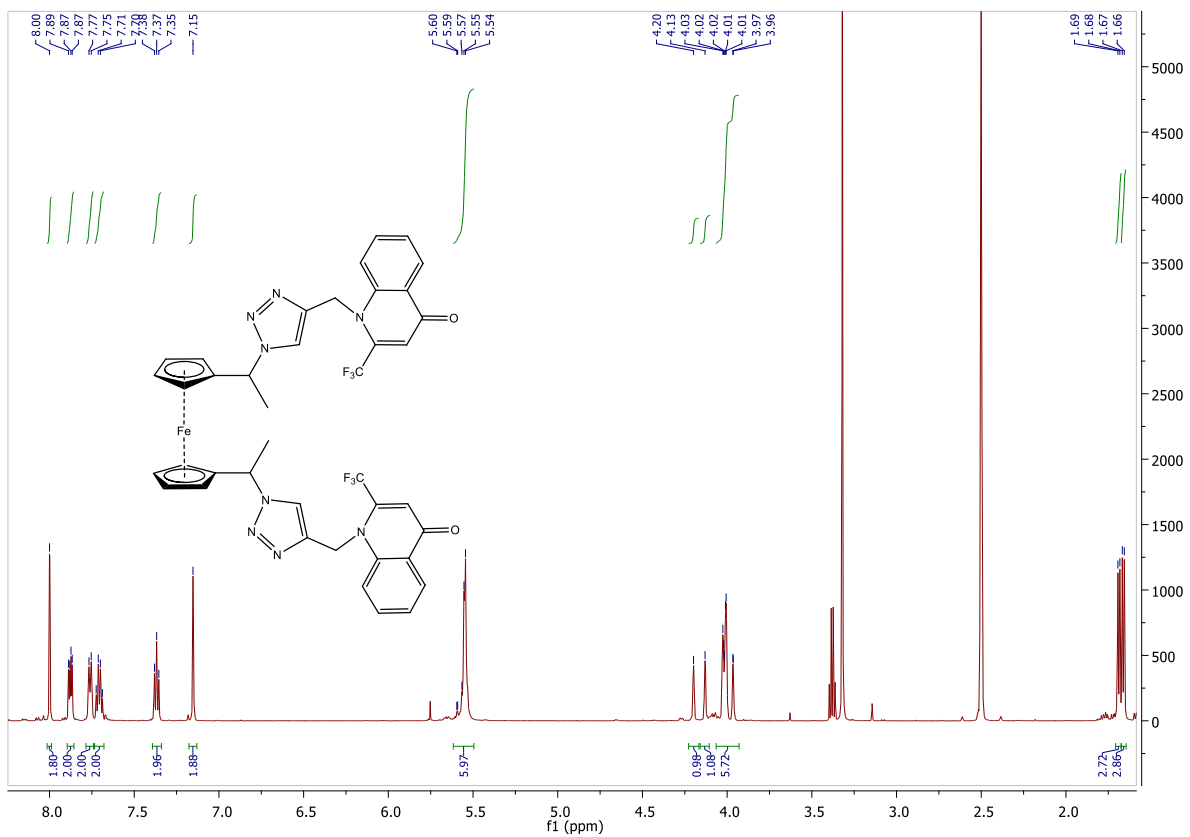
Slika 24. ^1H NMR spektar spoja 5d



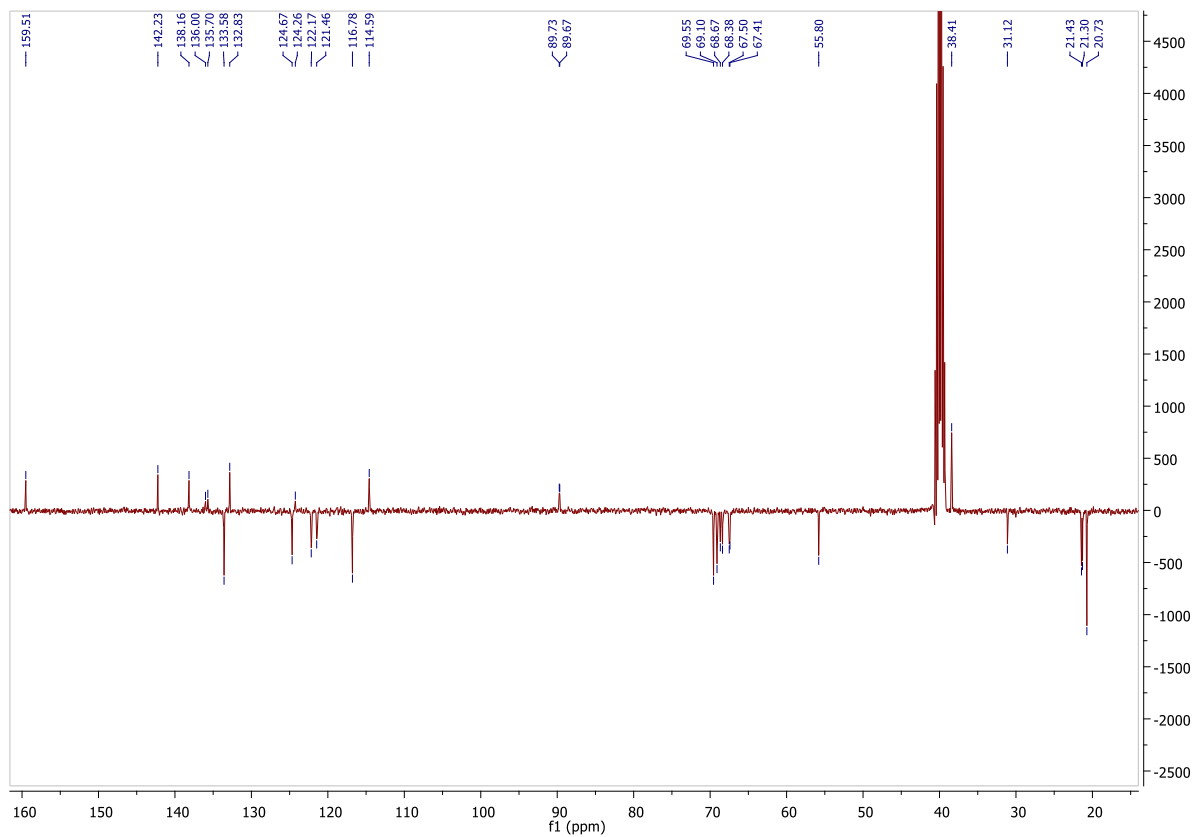
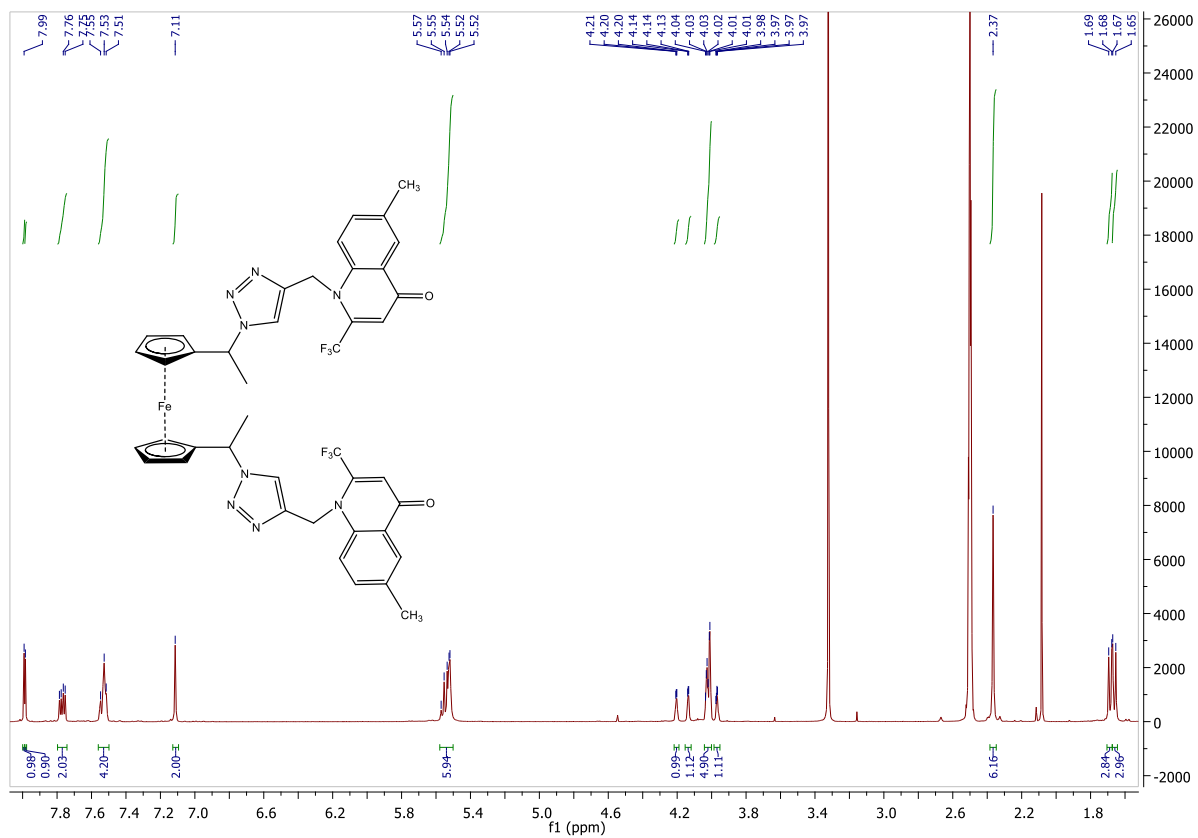
Slika 25. ^1H NMR spektar spoja 5c



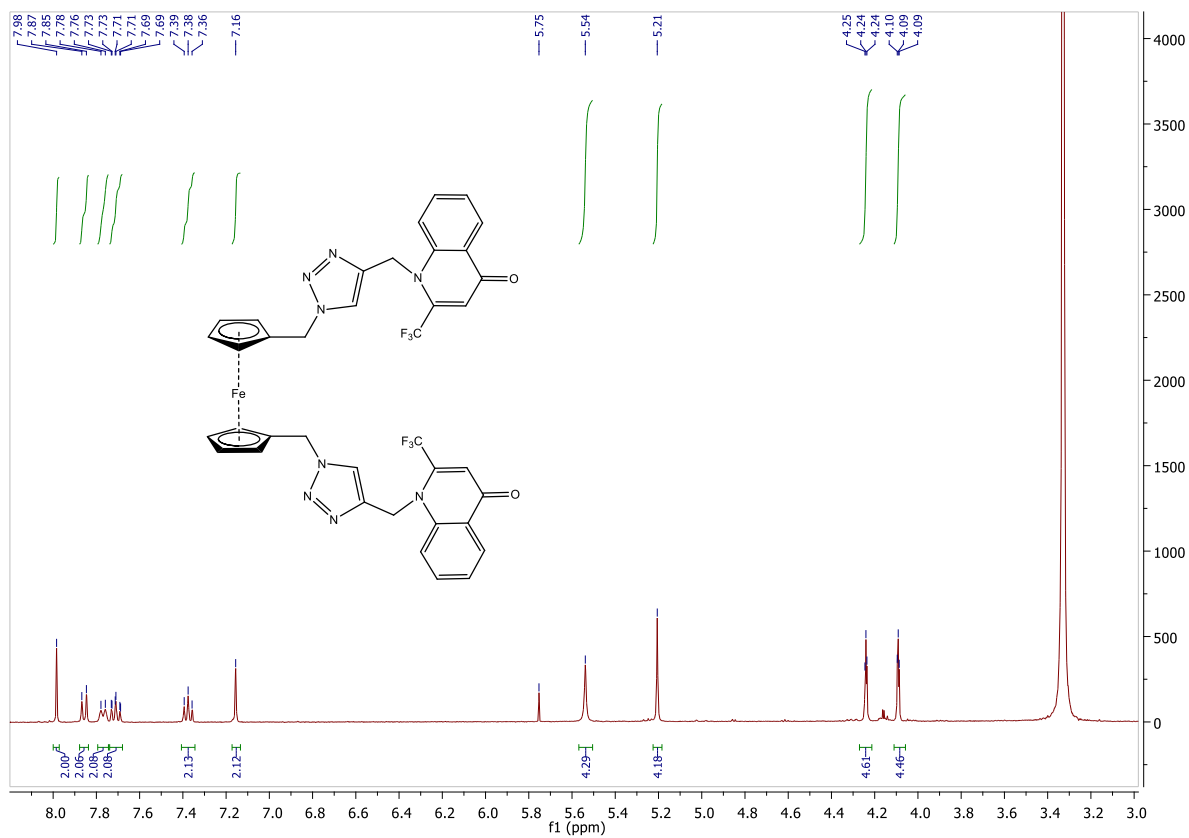
Slika 26. ^1H NMR spektar spoja 5d



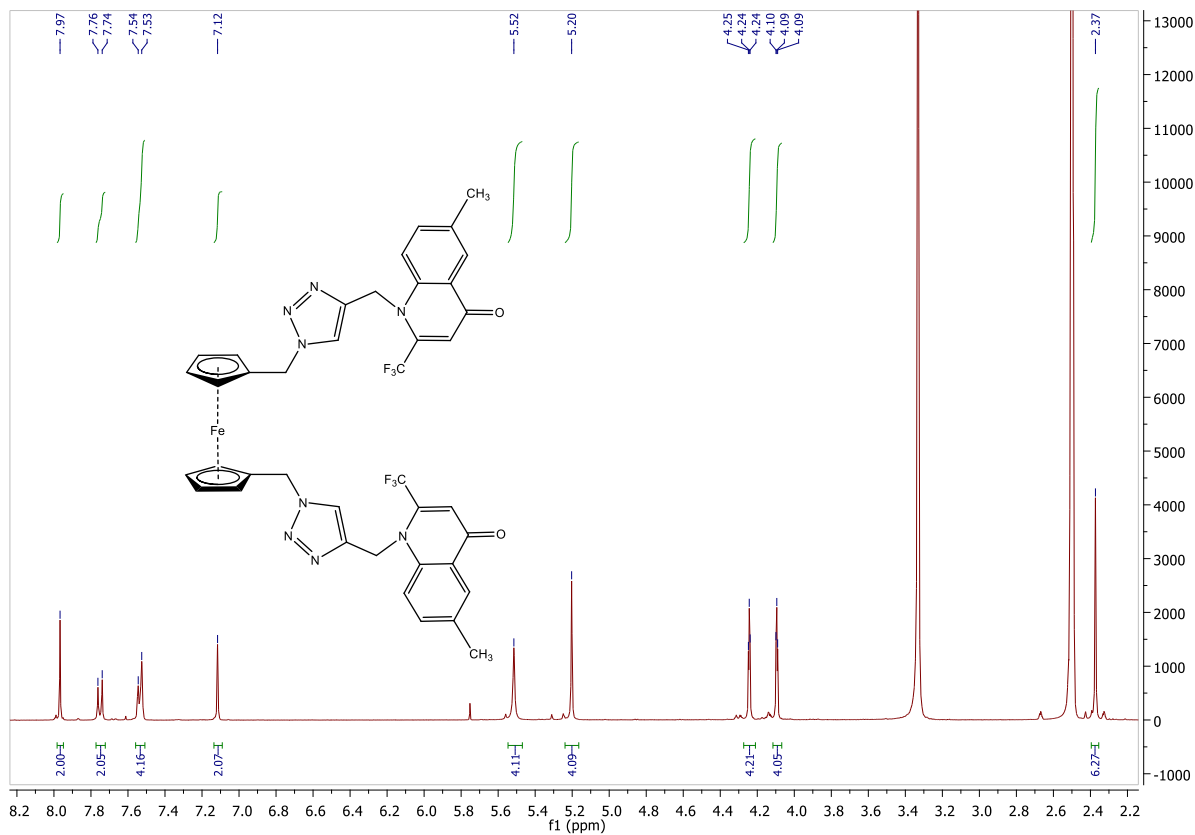
Slika 27. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja 6a



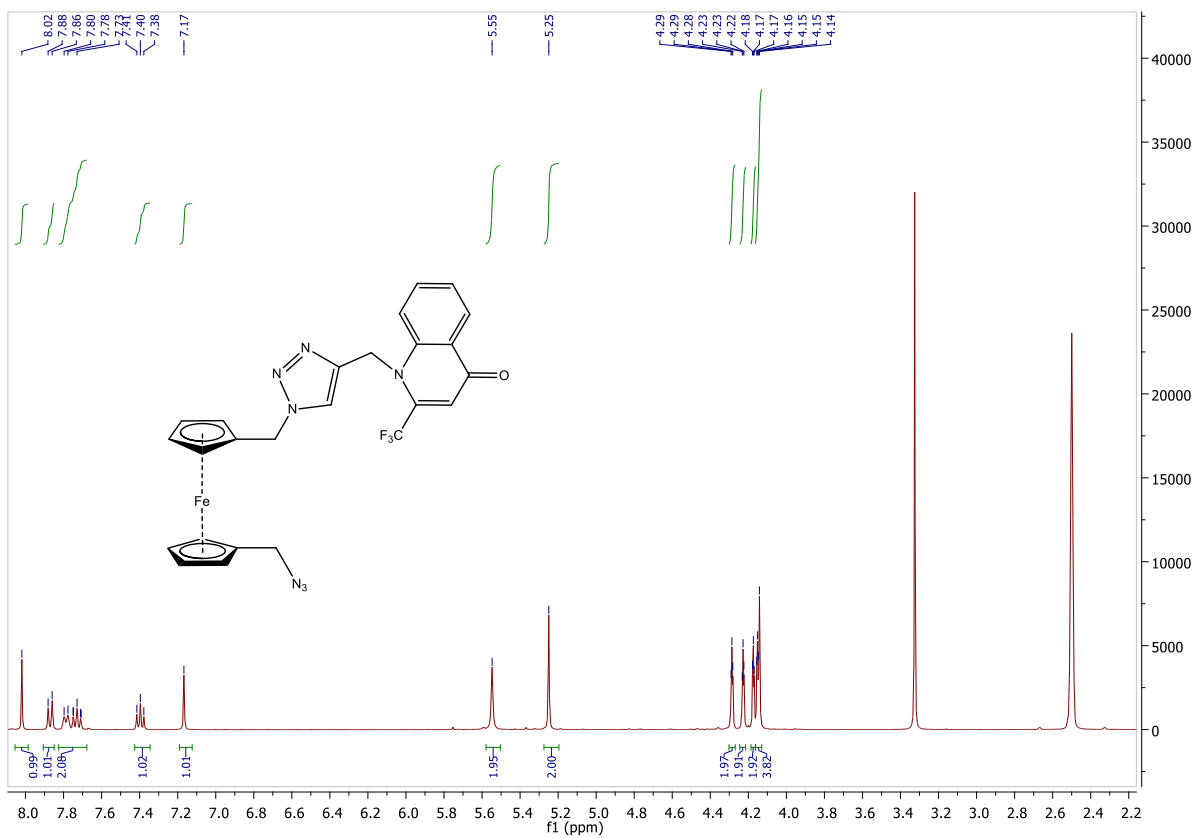
Slika 28. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri spoja 6b



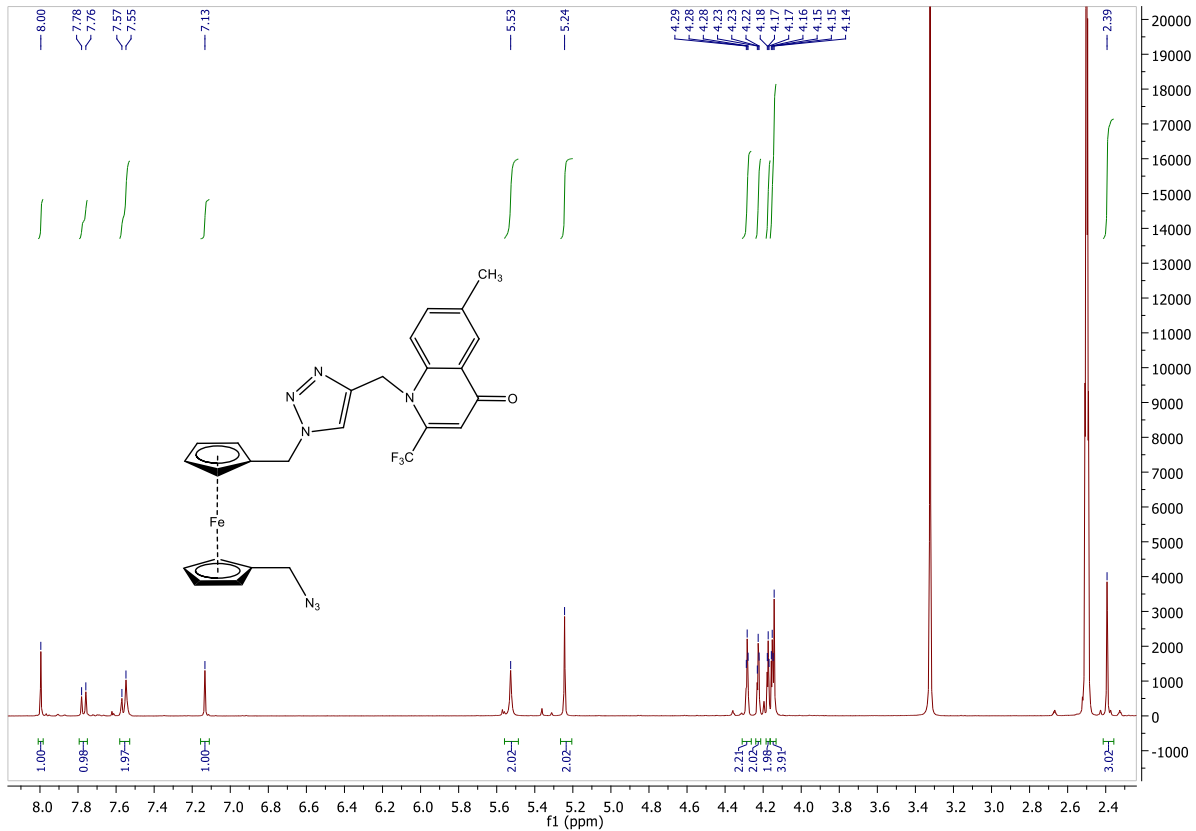
Slika 29. ¹H NMR spektar spoja 7a



Slika 30. ¹H NMR spektar spoja 7b



Slika 31. ¹H NMR spektar spoja 8a



Slika 32. ¹H NMR spektar spoja 8b

8. ŽIVOTOPIS

Ivona Čipor [REDACTED] Pohađala je Osnovnu školu Braća Bobetko u Sisku, nakon čega 2011. godine upisuje strukovnu srednju školu Tehnička škola Sisak, smjer ekološki tehničar. Srednju školu završila je s odličnim uspjehom i 2015. godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije pri Sveučilištu u Zagrebu. Završni rad „1,2,3-triazolni derivati benzotiazola: sinteza i strukturna karakterizacija“ izradila je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta, pod mentorstvom izv.prof.dr.sc. Tatjane Gazivoda-Kraljević. Od ak.god. 2018./2019. pohađa sveučilišni diplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije.