Priprava i identifikacija fenilferocenilmetilnih derivata

Škrlec, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:716577

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Katarina Škrlec

Priprava i identifikacija fenilferocenilmetilnih derivata

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Organska kemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Sandre Jurić.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Sandri Jurić na pomoći pri izradi diplomskog rada, na stručnim savjetima i vodstvu te uloženom vremenu. Zahvaljujem i asistentu Marijanu Marijanu na pomoći u eksperimentalnom dijelu rada.

Mnogo hvala mojoj obitelji, Martinu i prijateljima na podršci tijekom studija i u svemu ostalome što radim.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Struktura, svojstva i primjena ferocena 1

1.2. Dobivanje i reakcije nekih monosupstituiranih ferocenskih derivata 2

1.3. Derivati ferocena s ugljikovim lancem 6

1.4. Antitumorsko djelovanje ferocenskih spojeva 7

2 OBRAZLOŽENJE TEME 10

3. MATERIJALI I METODE 11

3.1. Reagensi i otapala 11

3.2. Priprava spojeva 11

3.2.1 Priprava fenilferocenilmetanona 16

3.2.2 Priprava 4-fluorfenilferocenilmetanona 17

3.2.3 Priprava 4-t-butilfenilferocenilmetanona 17

3.2.4 Priprava 4-etilfenilferocenilmetanona 17

3.2.5 Priprava 4-metilfenilferocenilmetanona 17

3.2.6 Priprava fenilferocenilmetanola 17

3.2.7 Priprava 4-fluorfenilferocenilmetanola 18

3.2.8 Priprava 4-t-butilfenilferocenilmetanola 18

3.2.9 Priprava 4-etilfenilferocenilmetanola 18

3.2.10 Priprava 4-metilfenilferocenilmetanola 18

3.2.11 Priprava fenilferocenilmetil benzoata 19

3.3. Identifikacija spojeva 19

4. REZULTATI I RASPRAVA 20

5. ZAKLJUČCI 27

6. LITERATURA 28

7. SAŽETAK/SUMMARY 30

8. PRILOZI 32
8.1. ^{1}H-NMR spektar fenilferocenilmetanona 32
8.2. ^{13}C-NMR spektar fenilferocenilmetanona 32
8.3. ^{1}H-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanona 33
8.4. ^{13}C-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanona 33
8.5. ^{19}F-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanona 34
8.6. ^{1}H-NMR spektar 4-t-butilfenilferocenilmetanona 34
8.7. ^{13}C-NMR spektar 4-t-butilfenilferocenilmetanona 35
8.8. ^{1}H-NMR spektar 4-etilfenilferocenilmetanona 35
8.9. ^{13}C-NMR spektar 4-etilfenilferocenilmetanona 36
8.10. ^{1}H-NMR spektar 4-metilfenilferocenilmetanona 36
8.11. ^{13}C-NMR spektar 4-metilfenilferocenilmetanona 37
8.12. ^{1}H-NMR spektar fenilferocenilmetanola 37
8.13. ^{1}H-NMR spektar fenilferocenilmetanola (uz nekoliko kapi D_2O) 38
8.14. APT ^{13}C-NMR spektar fenilferocenilmetanola 38
8.15. ^{1}H-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanola 39
8.16. APT ^{13}C-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanola 39
8.17. ^{19}F-NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetanola 40
8.18. ^{1}H-NMR spektar 4-t-butilfenilferocenilmetanola 40
8.19. APT ^{13}C-NMR spektar 4-t-butilfenilferocenilmetanola 41
8.20. ^{1}H-NMR spektar 4-etilfenilferocenilmetanola 41
8.21. APT ^{13}C-NMR spektar 4-etilfenilferocenilmetanola 42
8.22. ^{1}H-NMR spektar 4-metilfenilferocenilmetanola 42
8.23. APT ^{13}C-NMR spektar 4-metilfenilferocenilmetanola 43
8.24. ^{1}H-NMR spektar fenilferocenilmetil benzoata 43
8.25. ^{13}C-NMR spektar fenilferocenilmetil benzoata 44

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. UVOD

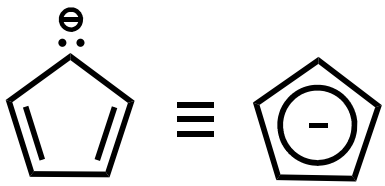
1.1. Struktura, svojstva i primjena ferocena

Iako su primijećeni još kasnih četrdesetih godina prošloga stoljeća u obliku narančastog mulja u cijevima proizvodnje ciklopentadiena, feroceni tek zadnjih nekoliko godina počinju doživljavati svoj procvat (Astruc, 2016). Ferocen zauzima posebno mjesto u organometalnoj kemiji prvenstveno zbog specifičnih fizikalnih i kemijskih svojstava. Kao što se vidi iz strukture (Slika 1.) ferocen se sastoji od 6π-elektronskih ciklopentadienilnih aniona koji su vezani za dvovalentni željezov ion. Radi se delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi ugljikovi atomi u prstenu (Rapić i Čakić Semenčić, 2011).



Slika 1. Kemijska struktura ferocena

Taj tzv. "sendvič kompleks" s ukupno 18 elektrona (po 6 iz svakog ciklopentadienilnog prstena i 6 iz željeza) pokazao se u mnogim istraživanjima vrlo stabilnim čak i na temperaturi do 400 °C. Stabilnost ferocena proizlazi i iz njegove aromatičnosti. S obzirom da se željezu u centru "sendviča" pripisuje oksidacijsko stanje +2, svakom ciklopentadienilnom prstenu pripisuje se negativan naboj i u skladu s tim 6π elektrona što prema Hueckelovom pravilu dovodi do aromatičnosti ferocena (Slika 2.) (Chen i sur., 2012).



Slika 2. Aromatičnost ciklopentadienilnog prstena ferocena

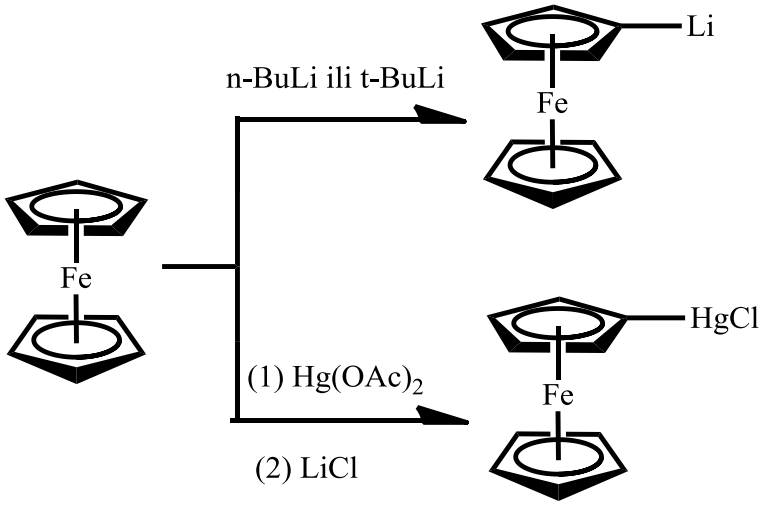
Prema fizikalno-kemijskim svojstvima ferocen je krutina narančaste boje, tališta 172.5 °C, vrelišta 249 °C, topiv u većini organskih otapala, a netopiv u vodi (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Reaktivan je kao superaromatski elektrofil te se blago i reverzibilno oksidira oko 0,4 V naspram zasićene kalomelne elektrode. Zbog te reverzibilne oksidacije u ferocenil kation, Fc^{+}, djeluje kao idealni unutarnji standard u elektrokemiji

(Astruc, 2016). "Robusna" struktura omogućila je brojne reakcije, tj. derivatizaciju prstena što je rezultiralo velikim brojem sintetiziranih ferocenilnih spojeva (Patra i Gasser, 2017.).

Derivati ferocena pronalaze različite primjene. One uključuju područje kemijske katalize, gdje se posebno ističu derivati s atomskom skupinom koja sadržava fosfor. Ti su derivati pokazali velike mogućnosti u asimetričnoj katalizi gdje su dali velika iskorištenja u kratkom vremenu. Kiralni ferocenilni ligandi korisni su i u enantioselektivnim sintezama (Heinze i Lang, 2013; Togni i Hayashi, 1995). Feroceni su svoju primjenu pronašli i u znanosti o materijalima i proizvodnji polimera. Razlog pokušaja polimerizacije ferocena upravo je potraga za materijalima s novim svojstvima kao što su električna vodljivost, magnetska svojstva, termička stabilnost, nelinearni optički efekti, a iznimno i supravodljivost. Ferocenski se polimeri mogu koristiti kao prevlake za elektrode i kao nelinearni optički materijali (Gonsalves i Chen, 1995). Ipak, područje s najviše potencijala u primjeni ferocena je područje medicinske kemije. Postoje mnogi dokazi velike aktivnosti *in vitro* i *in vivo* protiv različitih fungalnih i bakterijskih infekcija, protiv malarije, virusa humane imunodeficijencije i tumora (Ornelas, 2011). U ovom radu posebno je istaknuta primjena ferocena kao potencijalnih antikancerogenih agenasa te su objašnjeni i neki od mehanizama njegova djelovanja.

1.2. Dobivanje i reakcije nekih monosupstituiranih ferocenskih derivata

Dobivanje monosupstituiranih ferocenskih derivata nije jednostavan postupak zbog manjka prikladnih sintetskih putova i teškoća u odjeljivanju od nastalih nusprodukata, disupstituiranih analoga. Pri dobivanju monosupstituiranih ferocena mogu se koristiti samo reakcije radikalne supstitucije i/ili reakcije elektrofilne supstitucije u neoksidirajućim bezvodnim uvjetima. Neoksidirajući uvjeti su nužni jer su feroceni jako osjetljivi na oksidaciju, a uz to vrlo lako podliježu elektrofilnoj supstituciji i merkuriranju. Za dobivanje ferocena najčešće se koriste sljedeće reakcije: Friedel-Craftsova acilacija, Mannichova reakcija, borilacija, litijacija i merkuracija. Za uvođenje samo jednog heteroatoma izravno na ciklopentadienilni prsten ferocena koriste se isključivo reakcije litijacije i merkuriranja (Slika 3.) (Atkinson i Long, 2008).



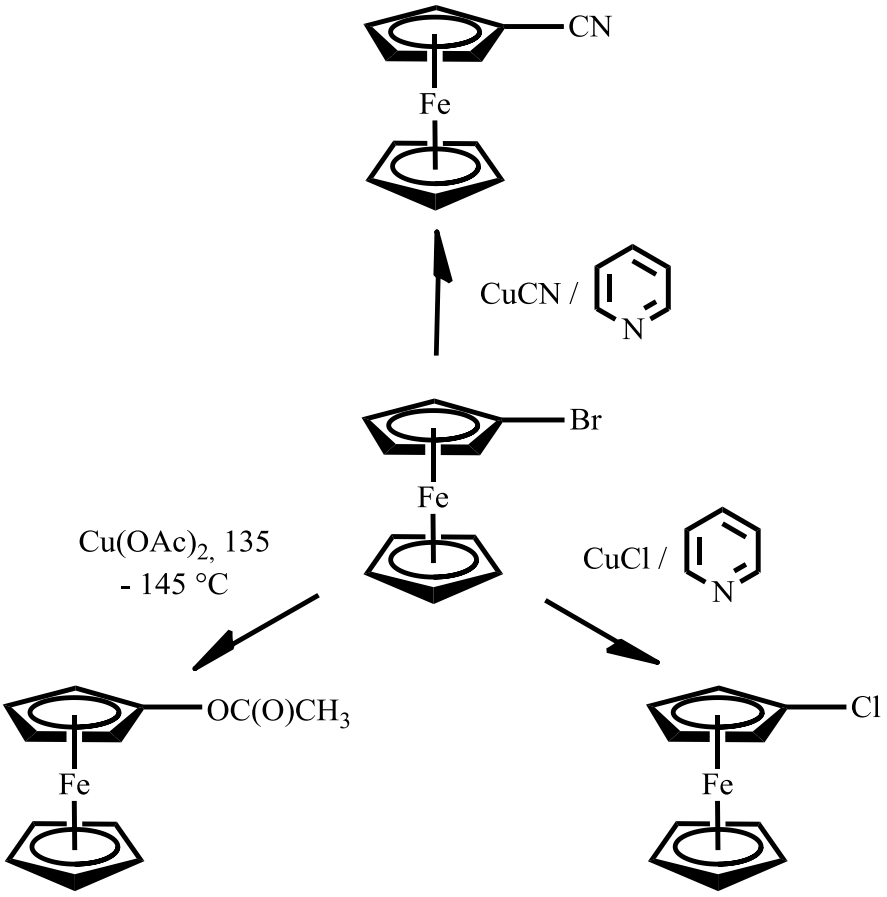
Slika 3. Litijacija i merkuriranje ferocena

Halogenirani derivati ferocena važni su intermedijeri u sintezi brojnih monosupstituiranih ferocena. Oni se lako mogu sintetizirati iz prethodno pripravljenih ferocena s litijem ili živinim kloridom. Litijacija je jedna od najprikladnijih reakcija za pripravu ferocenskih derivata. Litijacija s n-butillitijem (n-BuLi) daje smjesu monolitiranih i dilitiranih vrsta (Rausch i sur., 1957). Kako bi se dobio isključivo monolitijev ferocen u što većem iskorištenju, koristi se isključivo njegov razgranati izomer, tert-butillitij (t-BuLi) u eterskoj otopini. Traženjem najboljih uvjeta za litijaciju ferocena, zaključeno je da reagensi, vrijeme reakcije, temperatura i otapalo bitno utječu na samo iskorištenje reakcije. Osim litijevih derivata, u sintezi se također mogu koristiti i n-butilkositreni derivati i za pročišćavanje i kao prekursori za reakciju s elektrofilima čime se može postići veliki prinos produkta (Guillaneux i Kagan, 1995).

Merkuriranje ferocena vrši se u reakcijskoj smjesi u koju se najprije dodaje živin diacetat [$Hg(OAc)_2$], a nakon toga se dodaju kloridne soli u obliku kalijevog ili litijevog klorida. Čišćenje konačnog monosupstituiranog produkta vrši se Soxhletovom ekstrakcijom ili sublimacijom. Ferocen-živa(II) klorid vrlo je koristan spoj u kojemu HgCl supstituent lako može biti zamijenjen halogenom u sljedećem stupnju reakcije (Atkinson i Long, 2008).

Monohalogenirani feroceni dobiveni litijacijom ili merkuriranjem jako su dobri daljnji prekursori za sintezu ferocena s bilo kojim drugim atomom ili atomskom skupinom. Halogena funkcionalna skupina na ferocenu lako može biti zamijenjena drugom anionskom skupinom u reakciji nukleofilne supstitucije u kojoj nukleofili mogu biti različite bakrove soli [CuCN,

CuCl, $Cu(OAc)_2$] kao što je prikazano na Slici 4 (Atkinson i Long, 2008). Reakcije se pri tome obično odvijaju u nekom bazičnom polarnom otapalu, najčešće piridinu.

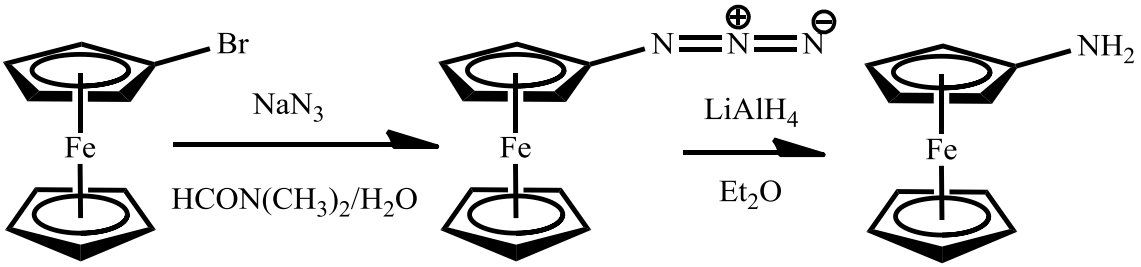


Slika 4. Primjer nukleofilnih supstitucijskih reakcija na monosupstituiranom ferocenu

U pripravi različitih derivata ferocena istraživane su i druge metode uz podešavanje različitih uvjeta reakcije kako bi se dobilo što veće iskorištenje. Tako su pronađeni različiti sintetski putevi za uvođenje heteroatoma (dušika, kisika, sumpora, fosfora) ili različitih funkcionalnih skupina koji sadrže heteroatome na ferocenskom prstenu.

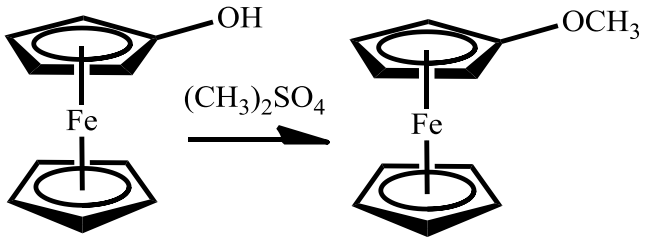
Najpouzdaniji put priprave ferocenskih derivata koji sadrže dušikov atom na ferocenskom prstenu kao početni supstrat koristi aminoferocen. Prvi radovi koji uključuju sintezu aminoferocena koristili su reakciju litijferocena s O-benzilnim eterom hidroksilamina (Sethi S i sur., 2016). Kako iskorištenja te reakcije nisu bila zadovoljavajuća, predložen je drugi sintetski put. Bromferocen se uz pomoć natrij-azida (NaN_3) u vodenoj otopini N,N-dimetilformamida prevodi u ferocen-azid koji redukcijom s litij-aluminij-hidridom u eterskoj otopini prelazi u aminoferocen (Slika 5.) (Atkinson i Long, 2008).

Noviji postupci dobivanja aminoferocena koriste litijferocen kao početni reaktant. Litijferocen se najprije prevodi u jodoferocen, a zatim u N-ferocenilftalimid koji u završnom stupnju reakcije prelazi u aminoferocen. Glavna prednost ove metode u odnosu na prethodne je selektivna supstitucija ferocena i izravna jodinacija litijferocena, čime su izbjegnuti različiti intermedijeri (Bildstein i sur., 1999). Daljnjom jednostavnom alkilacijom i acilacijom iz aminoferocena kao početnog supstrata sintetiziran je velik broj derivata (Atkinson i Long, 2008).



Slika 5. Prikaz sinteze aminoferocena

Najjednostavniji predstavnik ferocena s kisikovim atomom jest hidroksiferocen. Hidroksiferocen se može pripraviti na više načina. Jedan od najčešćih je reakcija ferocenilborne kiseline [$FcB(OH)_2$] s bakar-diacetatom i kalij-hidroksidom. Druga je mogućnost alkalna hidroliza kalij-hidroksidom ferocenil acetata koji se dobiva iz bromferocen i bakar-diacetata. Budući da hidroksiferocen oksidira na zraku, ograničen je broj reakcija kojima se iz njega mogu dobiti daljnji derivati. Najčešće se koristi kao početni supstrat u sintezi metilnog etera ili arilnih etera uz jednovalentni bakreni ion kao katalizator (Slika 6.) (Atkinson i Long, 2008).



Slika 6. Dobivanje ferocenil-metil-etera

U metaloorganskoj kemiji su najčešće proučavani feroceni s funkcionalnom skupinom u kojima se nalazi atom fosfora. Razlog tome je što fosforni ferocenski derivati imaju široku upotrebu u katalitičkim reakcijama, posebno monosupstituirani ferocenilfosfini u homogenoj katalizi i kiralni ferocenilfosfini u asimetričnoj katalizi (Togni i Hayashi, 1995). Prvi fosforni

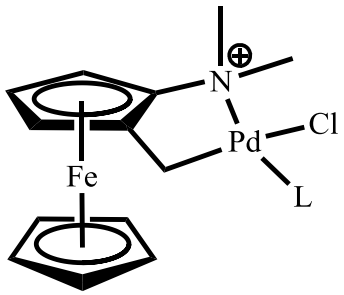
derivati ferocena sintetizirani su Friedel-Craftsovom reakcijom ferocena s fenilfosfonokloridom i fenilfosfinokloridom uz aluminij-klorid (Sollot i sur., 1963). Ferocenildihalofosfini koriste se kao polazni spojevi za različito supstituirane ferocenilfosfine. Tu se posebno ističu ferocenildialkilfosfini s velikom nukleofilnosti i stabilnosti na zraku uz velika iskorištenja reakcija u kratkom vremenu. Od ostalih derivata ferocena koji sadrže fosfor mogu se istaknuti monofunkcionalni feroceni s fosfinatom, fosfonatom i tiofosfonatom koji otvaraju nove mogućnosti sinteze fosfinskih liganda, dok primjerice hidroksimetilfosfini reagiraju s aminima i alkenima (Atkinson i Long, 2008).

Za sintezu ferocenskih derivata sa sumporom najvažnije su dvije reakcije: elektrofilna sulfonacija ferocena kojom se dobije ferocensumporasta kiselina, $FcSO_3H$, te umetanje atoma sumpora između atoma ugljika i litija litijferocena. Za sintezu ferocenil-sulfida, FcSH, prva predložena metoda bila je hidrogenacija derivata sulfonil-klorida, $FcSO_2Cl$. Reakcija je poboljšana tvorbom intermedijera $FcSO_3NH_4$ koji se obradi s fosfor-trikloridom, PCl_3, i tako dobije $FcSO_2Cl$. Završni korak sinteze je redukcija litij-aluminij-hidridom koji ferocenil-sulfonil-klorid reducira u sulfid (Knox i Pauson, 1958). FcSH je vrlo reaktivan i posebno lako reagira s aktiviranim olefinima i kloridima. Ferocenilni tioeteri mogu se prirediti i preko litijacije ferocena te daljnjom reakcijom s prikladnim elektrofilom, kao što su alkilni ili fenilni disulfidi (Atkinson i Long, 2008).

1.3. Derivati ferocena s ugljikovim lancem

Reakcije nastajanja derivata ferocena s ugljikovim lancem prikladnije su od prethodno opisanih zbog stabilnosti polaznih supstrata. Kao ishodni supstrati mogu se koristiti komercijalno dostupni, stabilni i jeftini acetilferocen ili ferocenilmetanol.

Aminometiliranje ferocena prvi put je izvedeno 1955. godine. Reakcijom paraformaldehida, dimetilanilina i ferocena u ledenoj octenoj kiselini dobiven je N,N-dimetilaminometilferocen (Lindsay i Hauser, 1957). Zbog svoje planarne kiralnosti dimetilaminometilferoceni se koriste u asimetričnoj katalizi, a kao kompleksi s platinom ili paladijem pokazuju antitumorsku aktivnost (Slika 7.) (Atkinson i Long, 2008).



Slika 7. Ciklopaladirani dimetilaminometilferocen

Iz (N,N-dimetilaminometil)ferocen metiodida može biti pripravljen ferocen karboksaldehid iz kojeg reakcijama adicije i kondenzacije nastaje cijeli spektar ferocenilnih derivata; oksimi, nitrili, alkoholi i karboksilne kiseline (Broadhead i sur., 1958). Ferocenilmetanol je najviše proučavan zbog svoje dostupnosti, a zamjena hidroksilne skupine aminoskupinom može se lako odvijati u razrjeđenoj kiselini. Također je moguće pripraviti primarne ferocenilne alkohole redukcijom ferocenkarboksilnih kiselina (Davis i sur., 2005).

Ferocenilni derivati koji sadržavaju atomsku skupinu s fosforom povezanu preko ugljikovog mosta nisu toliko značajni. Istaknuta je sinteza ferocenilfosfina $FcCH_2P(CH_2OH)_2$ čijim se daljnjim derivatiziranjem mogu pripraviti fosfin oksidi, fosfin sulfidi i različiti cijano- i amino-derivati ferocena. Ferocenilfosforasta i ferocenilarsonska kiselina u kompleksu s platinom pokazuju aktivnost protiv P388 stanica leukemije (Atkinson i Long, 2008).

1.4. Antitumorsko djelovanje ferocenskih spojeva

Uzimajući u obzir sve prethodno navedene dobre karakteristike ferocena, a posebice njegovu netoksičnost i kemijsku stabilnost, nije neočekivano da se organometalna kemija ferocena počela usmjeravati k medicinskom području (Fouda i sur., 2007). Posebno je od interesa bilo antitumorsko djelovanje ferocenskih derivata, a antitumorski je učinak prvo primijećen kod jednostavnih ferocenskih soli (Patra i Gasser, 2017). Osim kod ferocenskih soli, biološka aktivnost primijećena je i kod ferocena koji su konjugirani s biološki aktivnim molekulama, ferocena koji su povezani sa skupinama čija je meta DNA, kod derivata selektivnih estrogenskih modulatora i dr. (Ornelas, 2011). Mehanizam antiproliferativnog učinka ferocenskih derivata nije u potpunosti razjašnjen, ali dosad potvrđene hipoteze ukazuju na DNA jezgre, stanični zid ili enzim topoizomerazu II kao ciljne mete djelovanja (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).

U pozadini mehanizma antikancerogenog učinka ferocena stoje njegova redoks svojstva i stvaranje hidroksilnih radikala. Pokazano je da aktivnost ferocenilnog derivata ovisi o oksidacijskom stanju željeza u centru kompleksa. Neka su istraživanja i potvrdila da je dvovalentno željezo u tom smislu aktivnije od trovalentnog (Fouda i sur., 2007). Ipak, smatra se da se nakon ulaska u stanicu postiže ravnoteža između Fe(II) i Fe(III) oblika u čemu sudjeluje glutation. Pri toj reakciji dolazi i do oslobađanja radikala što bi moglo doprinijeti učinku same specije. U tom smislu, moglo bi se tvrditi da glavni problem nije redoks stanje već sama bioraspoloživost potencijalnog lijeka (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).

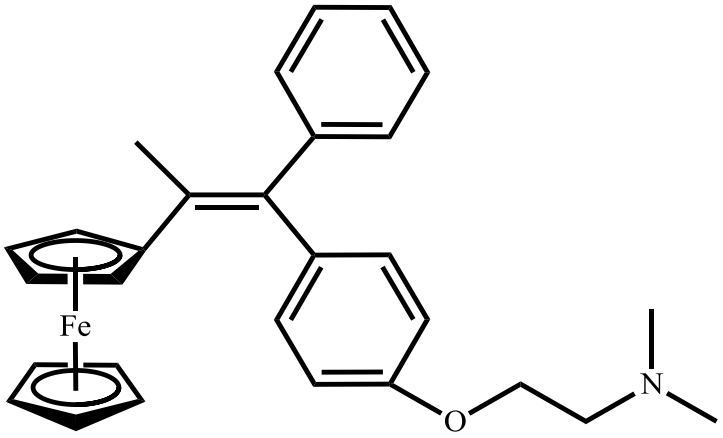
Istražena je i mogućnost stvaranja hidroksilnih radikala u fiziološkim uvjetima iz ferocenskih soli koji bi zatim mogli oštećivati staničnu DNA. Tako se u literaturi navodi primjer citotoksičnog efekta dekametilferocen tetrafluoroborata koji je povezan s nastankom 8-oksogvanina, prvotnog produkta DNA oksidacije. Stanično oštećenje na razini membrane podrazumijevalo bi peroksidaciju membranskih lipida (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).

Topljivost ferocenskih soli u vodi može biti značajan čimbenik za antitumorsku aktivnost. Ferocen je tvar slabo topljiva u vodi, dok su ferocenske soli jako dobro topljive te je zbog toga olakšana njihova primjena (Ornelas, 2011). Priroda aniona u soli također znatno utječe na citotoksičnost. Tako npr. ferocenske soli u obliku pikrata i trikloroacetata pokazuju višu antiproliferativnu aktivnost u odnosu na slabo topljive ferocenske soli heptamolibdata (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).

Daljnje manipulacije ferocenima u istraživanju antitumorskog djelovanja uključivale su različite pristupe. Zanimljiv je pokušaj s akridinskim konjugatom koji je omogućavao približavanje samog ferocena molekuli DNA putem interkalacije akridina (Ornelas, 2011; Metzler-Nolte i Salmain 2008). Ferocenski derivati s atomom bora pokazali su mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru što može biti značajno u liječenju tumora mozga (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).

Pristup koji se ipak najviše istražuje pokušaj je supstitucije različitih skupina u već postojećim antitumorskim lijekovima ferocenilnom skupinom. Na taj način nastao je ferocifen (Slika 8.), ferocenski derivat tamoksifena. Tamoksifen je lijek koji se koristi kao kemoterapeutik za pacijentice s hormonski ovisnim karcinomom dojke. U tijelu se on oksidira u metabolički produkt hidroksitamoksifen koji se natječe za estrogenski receptor ERα. Na taj način on potiskuje DNA transkripciju u tumorskom tkivu. Ferocifen i hidroksiferocifen su vrlo aktivni u hormonski ovisnom karcinomu dojke i onom koji ne ovisi o hormonima. To je

značajno jer je jedna trećina svih karcinoma dojke ERα- tipa te se ne mogu liječiti terapijom selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (Patra i Gasser, 2017). Ferocifen je pokazao antiproliferativna svojstva koja nisu vezana uz samo djelovanje na receptor. Drugi predloženi mehanizam bio bi povezan s njegovim redoks svojstvima. Aktivni metabolit hidroksiferocifen oksidira se dajući intermedijer kinon-metid koji može djelovati kao nukleofil. Nastaju i adukti s glutationom i dušičnim bazama koji su glavni uzrok citotoksičnosti i mutagenog potencijala (Metzler-Nolte i Salmain, 2008).



Slika 8. Kemijska struktura ferocifena

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Tema ovog diplomskog rada područje je sintetske organometalne kemije, odnosno sinteza različitih monosupstituiranih ferocenskih derivata. U eksperimentalnom dijelu diplomskog rada primijenjeni su prethodno izloženi teorijski postupci u sintezi ferocenskih derivata te je pokazano daju li primijenjene reakcije zadovoljavajuće rezultate pri pripravi odabranih spojeva interesantnih za daljnja kinetička istraživanja. Ishodni spojevi za pripravu fenilferocenilmetilnih derivata u ovom radu bili su komercijalno dostupni derivati benzoil-klorida: nesupstituirani benzoil-klorid, 4-etil-benzoil-klorid, 4-fluor-benzoil-klorid, 4-t-butil-benzoil-klorid i 4-metil-benzoil-klorid te ferocen. Izvršene su se sinteze odvijale u tri stupnja, počevši od ključne reakcije elektrofilne supstitucije kojom su sintetizirani različito supstituirani fenilferocenilketoni. U drugom stupnju primijenjena je reakcija redukcije karbonilne skupine u hidroksilnu, dok se u završnom stupnju priprave estera primjenjuje reakcija nukleofilne supstitucije između fenilferocenilalkohola kao nukleofila i kiselinskog halogenida.

Strukture sintetiziranih ketona, alkohola i estera identificirane su i analizirane spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, ^{19}F-NMR) u deuteriranom kloroformu kao otapalu.

Dobiveni rezultati obuhvaćaju praćenje iskorištenja svakog pojedinog stupnja reakcije te analize ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR i ^{19}F-NMR spektara svakog pojedinog spoja. Usporedbom spektara između međuprodukata i konačnog produkata vidljiva je razlika kemijskih pomaka između različitih funkcionalnih skupina (karbonilna, hidroksilna, karboksilna).

3. MATERIJALI I METODE

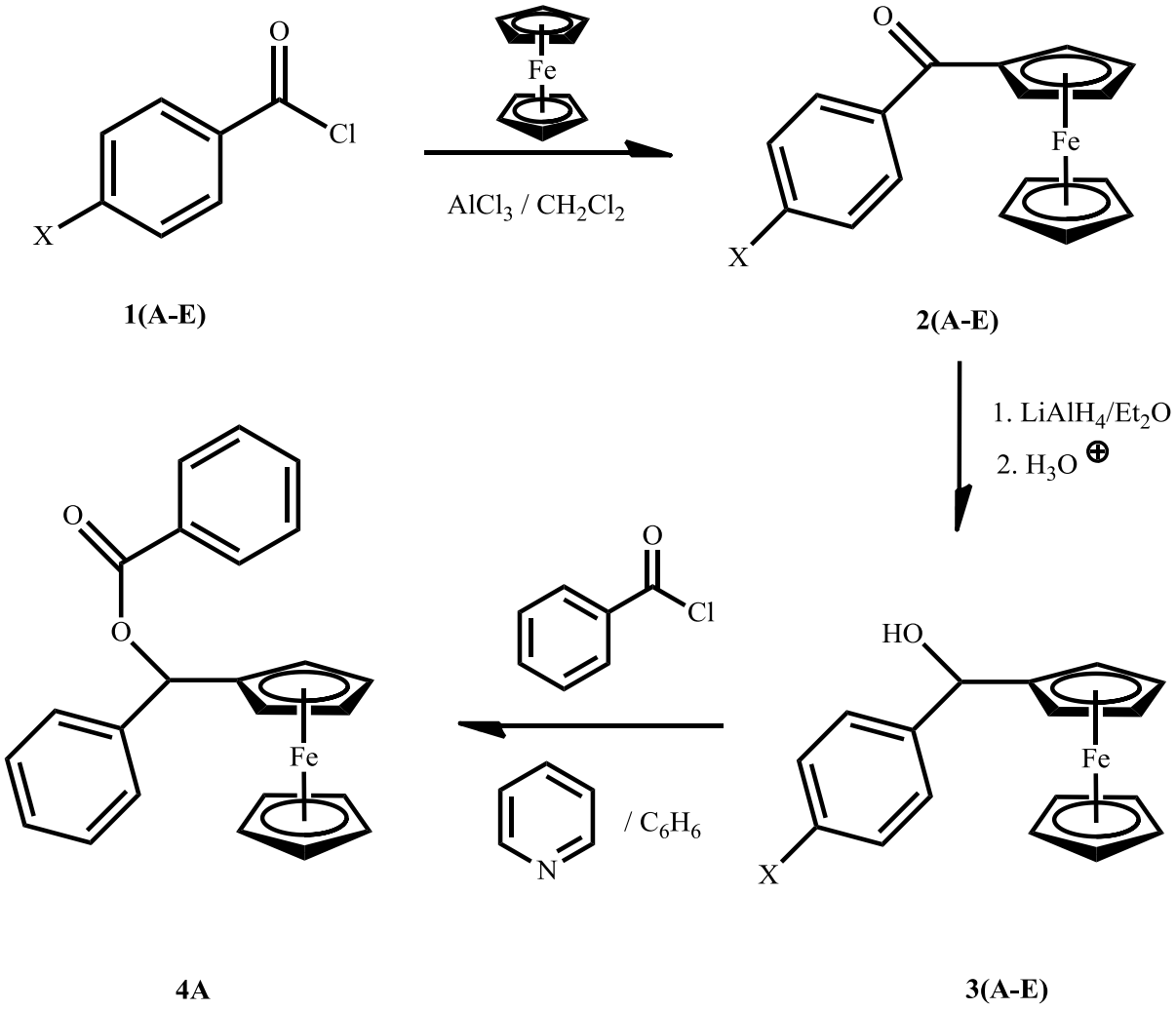
3.1. Reagensi i otapala

Za sintezu fenilferocenilmetilnih derivata korištene su komercijalno dostupne kemikalije najvećeg stupnja čistoće; za sintezu, *for synthesis* ili analitičke čistoće, *purris p.a.* ili *purrum p.a*. Korišteni su derivati benzoil-klorida; nesupstituirani benzoil-klorid (Fluka), 4-etil-benzoil-klorid (Alfa Aesar), 4-flour-benzoil-klorid (Alfa Aesar), 4-t-butil-benzoil-klorid (Alfa Aesar) i 4-metil-benzoil-klorid (Alfa Aesar); ferocen (Alfa Aesar), aluminij-klorid (Merck), natrij-sulfat (Gram Mol), litij-aluminij-hidrid (Sigma-Aldrich), piridin (Carlo Erba), klorovodična kiselina (T.T.T.), koncentrirana otopina natrij-hidroksida (T.T.T.).

Od otopala korišteni su diklormetan (Fisher Chemical), bezvodni dietil-eter (Honeywell), n-heksan (Carlo Erba) i bezvodni benzen (T.T.T.).

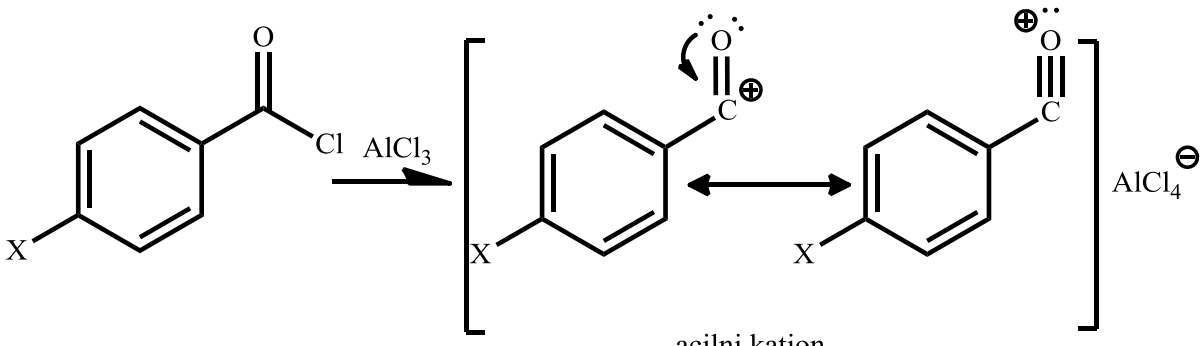
3.2. Priprava spojeva

Reakcija sinteze konačnog fenilferocenskog benzoata odvijala se u tri stupnja prema reakcijskoj shemi na Slici 9. Prvi stupanj obuhvaća Friedel-Craftsovu reakciju sinteze fenilferocenilmetilketona iz određenog komercijalno dostupnog različito supstituiranog benzoil-klorida **1(A-E)** i ferocena kao aromatske komponente (Slika 11.). Reakcija se odvija u diklormetanu kao otapalu uz aluminij-klorid kao katalizator. Sljedeći stupanj sinteze sastojao se od redukcije serije dobivenih ketona **2(A-E)** u alkohol **3(A-E)** (Slika 12.). Kao reducens u reakciji poslužio je litij-aluminij-hidrid, a reakcija se odvijala u bezvodnom dietil-eteru kao otapalu. Treći i završni stupanj sinteze reakcija je esterifikacije. Esterifikacija je reakcija nukleofilne supstitucije između alkohola i benzoil-klorida u kojoj kisikov atom alkohola napada karboksilni ugljikov atom benzoil-klorida dajući benzoat kao konačan produkt (Slika 13.). Ova se reakcija izvodila samo na fenilferocenilmetanolu **3A** koji je reagirao s benzoil-kloridom dajući odgovarajući ester, fenilferocenilmetil benzoat **4A**.



Slika 9. Shematski prikaz sinteze fenilferocenilmetil benzoata (**4A**)

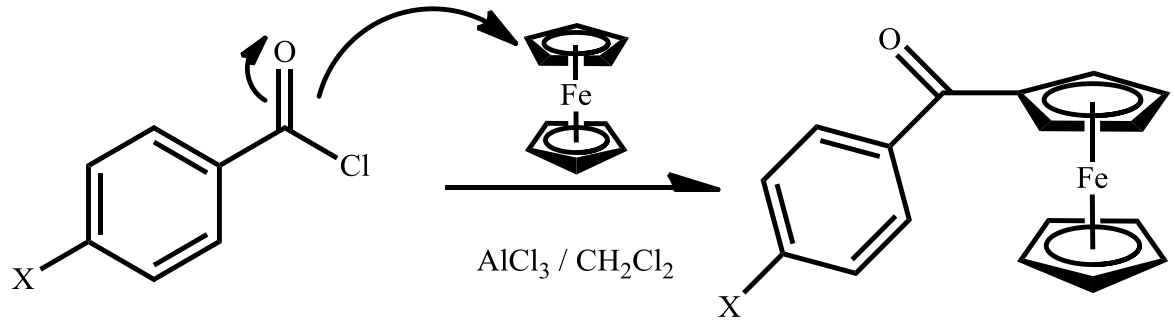
Prvi stupanj sinteza predstavlja reakciju elektrofilne supstitucije na aromatskom spoju. U ovom slučaju radi se o Friedel-Craftsovom aciliranju ferocenskog prstena gdje odgovarajući acil-halogenid reagira s aromatskim prstenom ferocena uz katalitičko djelovanje Lewisove kiseline, aluminij-klorida. Prije samog aciliranja dolazi do stvaranja acilnog kationa iz različito supstituiranog acil-halogenida **1(A-E)** i aluminij-klorida (Slika 10.). Acilni kation koji je stabiliziran rezonancijom kao elektrofil napada ferocen dajući odgovarajuće ketone **2(A-E**) u diklormetanu kao otapalu (Slika 11.). Aluminij-klorid se iz reakcije uklanja hidrolizom pri čemu prelazi u klorovodičnu kiselinu i aluminij-hidroksid [$AlCl_3 + 3H_2O \rightarrow Al(OH)_3 + 3HCl$] (Pine, 1994).



1(A-E)

A: X= H
B: X= F
C: X= $C(CH_3)_3$
D: X= CH_2CH_3
E: X= CH_3

Slika 10. Mehanizam nastanka acilnog kationa iz benzoil-klorida i aluminij-klorida



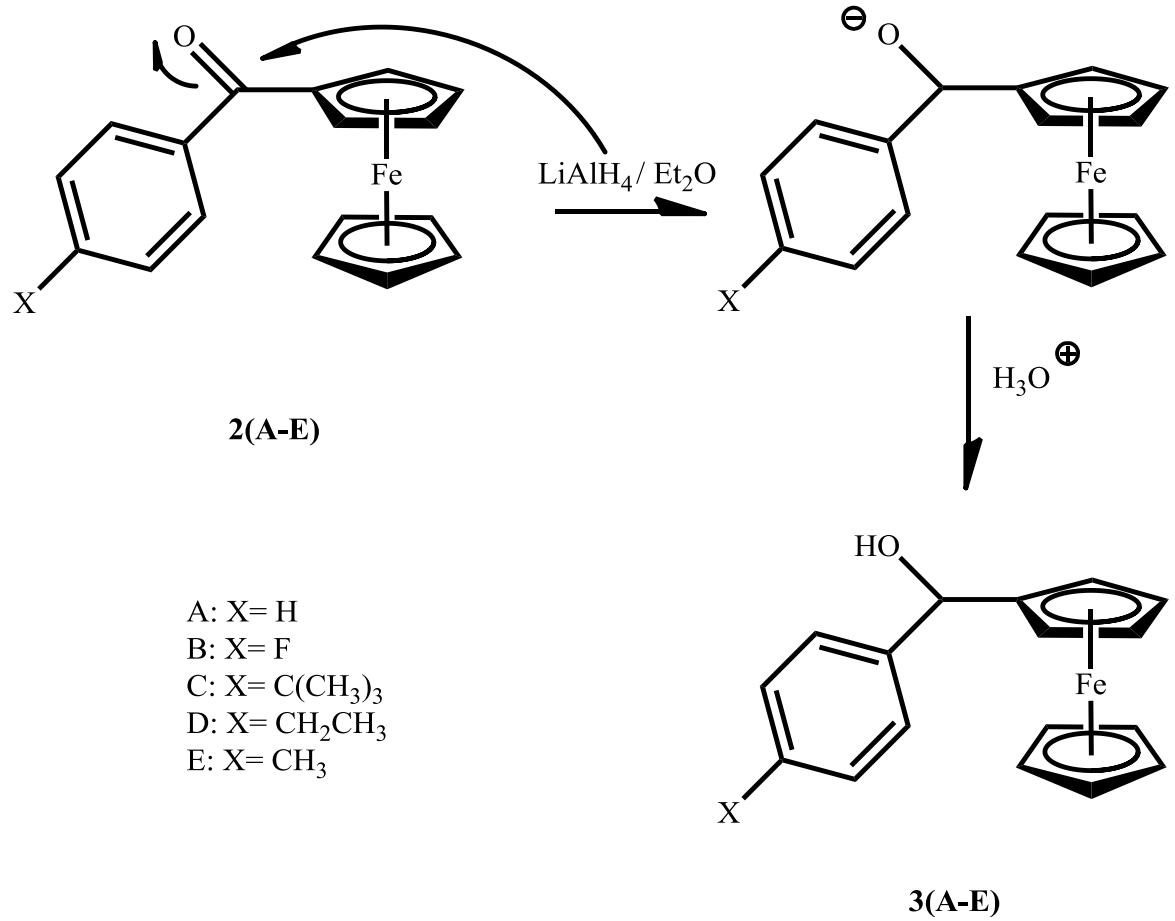
1(A-E) **2(A-E)**

A: X= H
B: X= F
C: X= $C(CH_3)_3$
D: X= CH_2CH_3
E: X= CH_3

Slika 11. Shematski prikaz Friedel-Craftsove reakcije

Drugi stupanj reakcije jest redukcija karbonilne skupine odgovarajućeg fenilferocenilmetanona u hidroksilnu skupinu, čime se dobije analogni alkohol fenilferocenilmetanol **3(A-E)** (Slika 12.). U toj reakciji dolazi do nukleofilne adicije hidrida na karbonilni ugljikov atom ketona. Kao donori hidrida najčešće se koriste kompleksni metalni hidridi, u ovom slučaju litij-aluminij-hidrid. Litij-aluminij-hidrid snažan je reducens, a reakcije se obično odvijaju u bezvodnom eteru. Vrlo je važno osigurati bezvodne uvjete, jer je $LiAlH_4$ vrlo reaktivan te burno reagira s vodom u kiselo-baznoj reakciji dajući vodik.

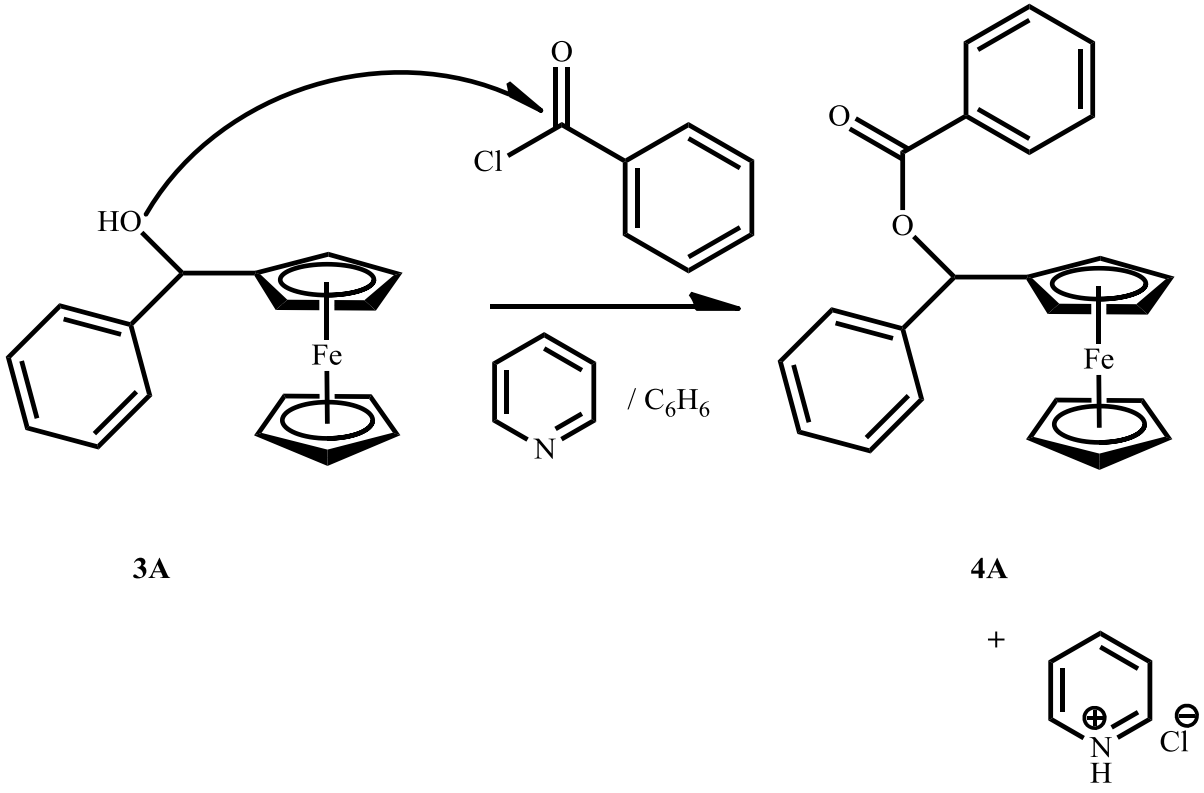
Reakcija je egzotermna, a oslobođena toplina je obično dovoljna da se nastali vodik i zapali. Drugi je često korišteni kompleksni metalni hidrid za redukciju ketona natrij-bor-hidrid. On je slabije reaktivan i zato selektivniji reducens od litij-aluminij-hidrida. U ovom slučaju nije bio korišten jer su redukcijske reakcije s litij-aluminij-hidridom dale zadovoljavajuća iskorištenja. U mehanizmu redukcije s $LiAlH_4$ litijev ion, Lewisova kiselina, ima ulogu katalizatora. Njegovom interakcijom s karbonilnom skupinom dolazi do povećanja elektrofilnosti karbonilnog ugljikova atoma i adicije hidrida. Nastala jača Lewisova kiselina, aluminij-hidrid (AlH_3) veže se na kraju na kisikov atom. Jedan mol litij-aluminij-hidrida može reducirati četiri mola ketona. Nastali alkoksi-litij-aluminij-hidridi mogu davati hidrid za svaki sljedeći stupanj, dok se svi hidridi ne utroše. Na kraju hidrolizom alkoksida nastaje alkohol (Pine, 1994).



Slika 12. Shematski prikaz redukcije ketona

Treći stupanj reakcije je esterifikacija dobivenog alkohola (u ovom slučaju samo fenilferocenilmetanola) i benzoil-klorida (Slika 13.). To je reakcija nukleofilne supstitucije na derivatima karboksilne kiseline gdje je nukleofil kisikov atom alkohola. S obzirom da

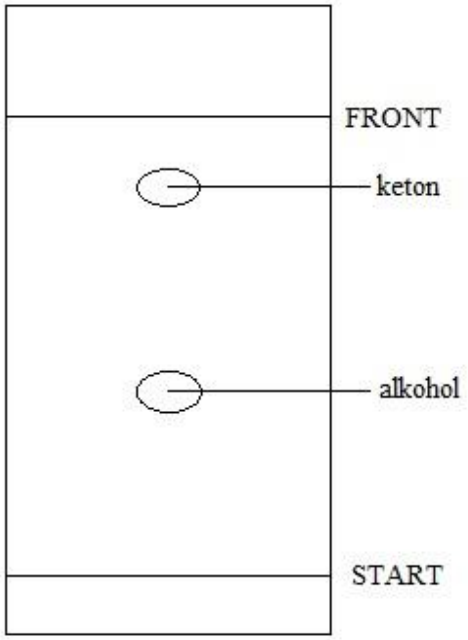
priprava estera iz karboksilne kiseline i alkohola može biti neprikladna zbog složenijih postupaka pročišćavanja, pogodnije je koristiti alkohol i acil-halogenid, koji je reaktivniji od karboksilne kiseline. Reaktivnost supstrata ovisi o lakoći otcjepljenja izlazne skupine koja se obično može povezati s njezinom bazičnosti. Slabije baze mogu lakše smjestiti elektronski par. U slučaju acil-halogenida izlazna skupina je halogenid koja je slabija baza od hidroksid iona i prema tome bolja izlazna skupina. Za vezanje klorovodične kiseline koja nastaje u supstitucijskoj reakciji priprave estera upotrebljava se neka baza, obično tercijarni amin, što je u ovom slučaju bio piridin. Piridin veže nastalu HCl u sol piridinij-hidroklorid koja se lako uklanja iz reakcijske smjese i time sprječava da dođe do hidrolize nastalog estera u karboksilnu kiselinu (Pine, 1994).



Slika 13. Shematski prikaz nukleofilne supstitucije između alkohola i acil-halogenida

Tijek nastajanja alkohola praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Za tankoslojnu kromatografiju korištene su aluminijske ploče s aluminij-oksidom (DC-KARTEN ALF, RIEDEL-DE HAEN) kao nepokretna anorganska polarna faza, a kao pokretna faza korišten je destilirani diklormetan (Mr=84.93, ρ=1.32 kg/L, t_v=39-40.5°C, FLUKA). Za detekciju uzorka korištene su pare elementarnog joda. Jod oksidira aromatske spojeve što dovodi do pojave žutosmeđih mrlja na pločici za tankoslojnu kromatografiju. Na kromatogramu je vidljivo da ketoni putuju brže i dalje od analognih alkohola zbog svoje

manje polarnosti u odnosu na alkohole i prema tome bolje topljivosti u diklometanu tj. u nepolarnoj mobilnoj fazi. (Slika 14.).



Slika 14. Shematski prikaz kromatograma praćenja sinteze alkohola

3.2.1. Priprava fenilferocenilmetanona (2A)

U okruglu trogrlu tikvicu ulije se 70 mL diklormetana te dodaje 2,67 g $AlCl_3$ (20 mmol) i 2,81 g benzoil-klorida (20 mmol). Smjesa se postavi u posudu s ledom na magnetsku mješalicu. Na nju se postavi se lijevak za dokapavanje. U lijevak se prelije prethodno pripremljena otopina 3,72 g ferocena (20 mmol) u diklormetanu (60 mL). Neposredno prije otvaranja lijevka, glavna se smjesa provuče kroz struju argona uz pomoć balona. Nakon postepenog dodavanja otopine ferocena, smjesa se ostavi na miješanju preko noći.

Nakon toga smjesi se doda 150 mL vode za hidrolizu $AlCl_3$ i ostavi se na miješanju 1 h. Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje te se odijeli donji diklormetanski sloj. Gornji vodeni sloj se ekstrahira s 30 mL diklormetana 3 puta. Preostali vodeni sloj se baci, dok se sakupljeni diklormetanski sloj ekstrahira još jednom sa 100 mL vode. Nakon ekstrakcije u diklormetanski se sloj doda natrij-sulfat, Na_2SO_4, koji djeluje kao sredstvo za sušenje.

Smjesa se otfiltrira preko filtar papira te stavi na uparavanje na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je svjetlocrveno ulje koje nakon nekog vremena kristalizira. Dobiveni se kristali

prenesu u manju tikvicu uz dodatak 15 mL n-heksana. Smjesa se ostavi na magnetskoj mješalici preko noći. Sljedeći se dan obavi vakuumska filtracija, a kristali se zatim prebace u prethodno izvaganu posudu. Ostavi se sušiti do idućeg dana kada se izvrši vaganje. Dobiveno je 4,53 g ketona (15,6 mmol) što daje iskorištenje reakcije od 78,1%.

3.2.2. Priprava 4-fluorfenilferocenilmetanona (2B)

Sinteza derivata **2B** provedena je na isti način kao i sinteza benzoil-ferocena s početnom masom 4-fluor-benzoil-klorida 3,17 g (20 mmol). Dobiveno je 4,48 g ketona (14,5 mmol) što daje iskorištenje reakcije od 72,7%.

3.2.3. Priprava 4-t-butilfenilferocenilmetanona (2C)

Sinteza derivata **2C** provedena je na isti način kao i sinteza benzoil-ferocena s početnom masom 4-t-butil-benzoil-klorida 3,93 g (20 mmol). Dobiveno je 5,51 g ketona (15,9 mmol). Iskorištenje reakcije bilo je 79,6%.

3.2.4. Priprava 4-etilfenilferocenilmetanona (2D)

Sinteza derivata **2D** provedena je na isti način kao i sinteza benzoil-ferocena s početnom masom 4-etil-benzoil-klorida 2,70 g (16 mmol), 2,16 g $AlCl_3$ (16 mmol) i 2,98 g ferocena (16 mmol). Dobiveno je 3,10 g ketona (9,7 mmol) što daje iskorištenje 60,9%.

3.2.5. Priprava 4-metilfenilferocenilmetanona (2E)

Sinteza derivata **2E** provedena je na isti način kao i sinteza benzoil-ferocena s početnom masom 4-metil-benzoil-klorida 3,09 g (20 mmol). Dobiveno je 5,03 g ketona (16,5 mmol), što daje iskorištenje od 82,7%.

3.2.6. Priprava fenilferocenilmetanola (3A)

U tikvicu se odvaže 4,53 g benzoil-ferocena (15,6 mmol) i on se otopi u 100 mL suhog dietil-etera. Smjesa se postavi na magnetsku mješalicu. Odvaže se 1,48 g litij-aluminij-hidrida (39 mmol) što iznosi 2,5 ekvivalenata množine ketona. $LiAlH_4$ se dodaje u malim obrocima te dolazi do reakcije što se vidi po pjenjenju otopine. Smjesa se ostavi na magnetskoj mješalici 3 h.

Nakon 3 h izvrši se hidroliza sa 150 mL vode i miješa se još 5 do 10 min na magnetskoj mješalici. U smjesu se ulije 50 mL etera. Nakon toga se pristupa ekstrakciji. Donji

se vodeni sloj odvoji od etera pomoću lijevka za odjeljivanje. Eterski se sloj još ispere s 10 mL vode 3 puta, odijeli te se stavi sredstvo za sušenje (Na_2SO_4). Smjesa se profiltrira te stavi na uparavanje na rotacijskom uparivaču. Uparavanjem dolazi do kristalizacije alkohola dobivenog redukcijom. Dobiveni se kristali sastružu s tikvice, usitne i prenesu u manju tikvicu gdje se otope u 15 mL n-heksana i ostave preko noći.

Idući se dan pristupa vakuumskoj filtraciji, a sakupljeni se kristali ostave sušiti u prethodno izvaganoj posudici. Dobiveno je 3,16 g alkohola **3A** (10,8 mmol) što odgovara iskorištenju od 69,3%.

3.2.7. Priprava 4-fluorfenilferocenilmetanola (3B)

Alkohol **3B** dobiva se istim postupkom kao i alkohol **3A**, ali s početnom masom 4-fluorfenilferocenilmetanona 4,48 g (14,5 mmol) i 1,37 g $LiAlH_4$ (36 mmol) što odgovara 2,5 ekvivalenata množine 4-fluorfenilferocenilmetanona. Dobiveno je 3,40 g alkohola **3B** (11,0 mmol) što daje iskorištenje od 75,6%.

3.2.8. Priprava 4-t-butilfenilferocenilmetanola (3C)

Alkohol **3C** dobiva se istim postupkom kao i alkohol **3A**, ali s početnom masom 4-t-butilfenilferocenilmetanona 5,51 g (15,9 mmol) i 1,51 g $LiAlH_4$ (40,0 mmol) što iznosi 2,5 ekvivalenata množine 4-t-butilfenilferocenilmetanona. Dobiveno je 3,50 g alkohola **3C** (10 mmol) što daje iskorištenje od 63,2%.

3.2.9. Priprava 4-etilfenilferocenilmetanola (3D)

Alkohol **3D** dobiva se istim postupkom kao i alkohol **3A**, ali s početnom masom 4-etilfenilferocenilmetanona od 6 g (18,9 mmol) i masom $LiAlH_4$ od 1,79 g (47,1 mmol) što iznosi 2,5 ekvivalenata množine 4-etilfenilferocenilmetanona. Dobiveno je 4,21 g alkohola **3D** (13,1 mmol) što daje iskorištenje od 69,7%.

3.2.10. Priprava 4-metilfenilferocenilmetanol (3E)

Alkohol **3E** dobiva se istim postupkom kao i alkohol **3A**, ali s početnom masom 4-metilfenilferocenilmetanona od 5,03 g (16,5 mmol) i masom $LiAlH_4$ od 1,57 g (41,3 mmol) što iznosi 2,5 ekvivalenta množine 4-metilfenilferocenilmetanona. Dobiveno je 3,30 g alkohola **3E** (10,8 mmol) što daje iskorištenje od 65,3%.

3.2.11. Priprava fenilferocenilmetil benzoata (4A)

U okrugloj trogrloj tikvici se odvaže 0,30 g alkohola **3A** (1,02 mmol) koji se otopi u 0,5 g piridina (6,32 mmol). Nakon potpunog otapanja alkohola, doda se još 8 mL benzena. Lijevkom za dokapavanje u otopinu alkohola doda se prethodno pripremljena otopina benzoil-klorida (0,29 g; 2,04 mmol radi postizanja omjera 1:2 u korist benzoil-klorida) u benzenu (8 mL). Ostavi se preko noći na magnetskoj mješalici.

Reakcijska se smjesa profiltrira u lijevak za ekstrakciju. Doda se 20 mL 5%-klorovodične kiseline s kojom se ukloni zaostali piridin. Odvoji se kiseli sloj od organske faze. U organsku fazu doda se još 10 mL benzena i 15 mL koncentrirane otopine natrij-hidroksida. Pripremljena se otopina miješa 2 h. Otopina se ponovno prelije u lijevak za odjeljivanje, odijeli se vodena faza od organske te se u organsku fazu doda sredstvo za sušenje (Na_2SO_4). Smjesa se profiltrira i stavi na uparavanje na rotacijski uparivač. Nakon uparavanja dobije se crveno ulje koje se ostavi sušiti i idući dan važe. Dobivena masa benzoata **4A** iznosila je 0,26 g (0,66 mmol), što daje iskorištenje od 64,3%.

3.3. Identifikacija spojeva

Dobiveni spojevi analizirani su i identificirani spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR i ^{19}F-NMR). ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR i ^{19}F-NMR snimljeni su na uređaju Varian INOVA 400 u deuteriranom kloroformu kao otapalu ($CDCl_3$, 99.8% CAMBRIDGE ISOTOPE LABORATORIES INC.). Kao unutarnji standard, prema kojem su izraženi kemijski pomaci signala u ppm-ima (δ), korišten je tetrametilsilan [$(CH_3)_4Si$, TMS]. Dobiveni spektri obrađeni su programom MestReNova. ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR i ^{19}F-NMR spektri pripravljenih spojeva, kao i njihove asignacije nalaze se među prilozima ovog diplomskog rada (Poglavlje 9.).

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom dijelu diplomskog rada analizirani su ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR spektri pripravljenih spojeva, a iznimno i ^{19}F-NMR spektri za ferocenske derivate koji sadrže atom fluora. Grafički prikazi tih spektara (priloženi na kraju diplomskog rada, Poglavlje 9.) dali su informaciju o kemijskim pomacima vodikovih i ugljikovih atoma određenih skupina te o promjenama koje se događaju uvođenjem novih.

Analizom snimljenog ^{1}H-NMR spektra ketona 2A, 2B, 2C, 2D i 2E (Tablica 1.) može se zaključiti sljedeće: pojava signala oko 4.20 ppm priprada vodikovim atomima nesupstituiranog ferocenskog prstena; signali koji se pojavljuju oko 4.58 ppm i 4.90 ppm (po dva H-atoma) pripadaju drugom supstituiranom ferocenskom prstenu gdje se nalaze dva međusobno ekvivalentna para vodikovih atoma; u području iza 7 ppm pojavljuju se signali vodikovih atoma aromatske benzenske jezgre, a točan položaj signala ovisi o supstituentu na benzenu. Također je primijećena promjena vrste signala benzenske jezgre iz para supstituentskog dubletnog signala u multiplet kod snimanja ^{1}H-NMR spektra 4-fluorfenilferocenilmetanona, a razlog takvog cijepanja signala je činjenica da fluor ima isti spinski kvantni broj kao i vodik. Signali vodikovih atoma alkilnih skupina vezanih za benzen pojavljuju se pri vrijednostima koje su pomaknute prema nižem polju TMS-a u odnosu na pomake aromatskih (benzenskih i ferocenskih) vodikovih atoma. Tako vodikovi atomi t-butilne skupine pokazuju singlet pri 1.37 ppm, dvije vrste vodikovih atoma etilne skupine pokazuju signale na 1.29 ppm i 2.72 ppm te vodikovi atomi metilne skupine pokazuju kemijski pomak od 2.42 ppm.

Usporedbom ^{1}H-NMR spektra ketona s ^{1}H-NMR spektrima njihovih alkoholnih analoga (Tablica 2.), primijećeno je da ne dolazi do značajnijeg pomaka signala vodikovih atoma ferocenskog sustava i vodikovih atoma alkilnih skupina vezanih na benzenu, dok su se signali aromatskih vodika benzena pomakli udesno, prema nešto manjim ppm vrijednostima vjerojatno uslijed većeg efekta zasjenjenja uzrokovanog hidroksilnim protonom alkohola. Osim vodikovog atoma koji pripada hidroksilnoj skupini ovdje se pojavljuje dodatno još i signal vodikovog atoma koji je vezan na α-ugljikov atom alkohola. S obzirom da vodikov atom hidroksilne skupine nema karakterističan kemijski pomak, kako bi se razlikovali signali OH-skupine i α-vodikova atoma, snimljen je i dodatni ^{1}H-NMR spektar s nekoliko kapi deuterirane vode (Prilog 9.13.). Dodatkom D_2O dolazi do kemijske izmjene protona s kiselim protonom hidroksilne skupine sintetiziranog alkohola. Budući da ^{1}H-NMR spektrom nije

moguće detektirati deuterij, signal se na 2.48 ppm kod fenilferocenilmetanola izgubi. Time je pokazano da signal na 2.48 ppm pripada upravo vodikovom atomu hidroksilne skupine. Također, zbog te je kemijske izmjene signal na 5.46 ppm postao singlet jer se više ne cijepa s vodikom iz hidroksilne skupine i on priprada α-vodikovom atomu.

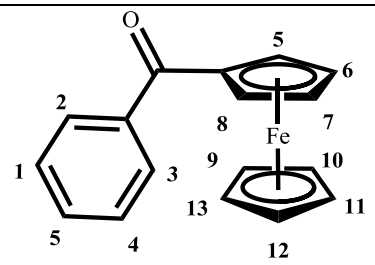
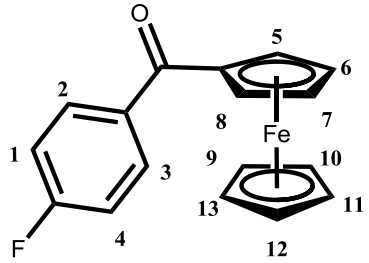
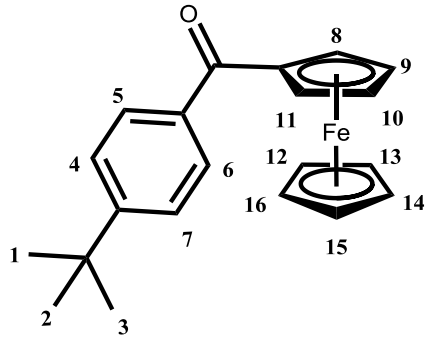
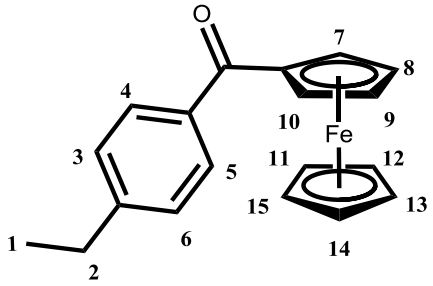
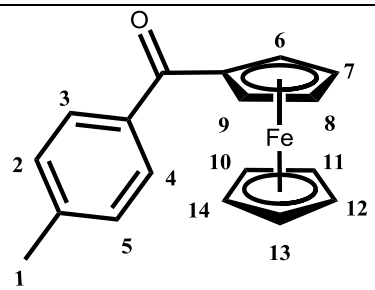
Analiza ^{13}C-NMR spektra sintetiziranih ketona (Tablica 3.) pokazala je sljedeće: signali koji pripadaju ugljikovim atomima ferocenskog sustava nalaze se oko 70.3 - 72 ppm. Signal oko 70.30 - 70.40 ppm predstavlja ciklopentadienske ugljikove atome nesupstituiranog ferocenskog prstena dok preostali signali ferocena pripadaju dvama parovima ekvivalentnih C-atoma. Signal na oko 78 ppm predstavlja kvaterni ferocenski C-atom. Aromatski ugljikovi atomi benzenskog sustava pokazuju signale u širokom rasponu od 115 ppm do 160 ppm. Vidljivo je iz tablice da se promjenom supstituenta na prstenu mijenja i pomak signala aromatskog ugljikovog atoma. Signali ugljikovih atoma alkilnih skupina (t-butilne, etilne i metilne) nalaze se na najnižim kemijskim pomacima od 15 ppm do 30 ppm.

Ako se usporede ^{13}C-NMR spektri sintetiziranih ketona i analognih alkohola (Tablica 4.) vidljivo je da dolazi do promjene udesno u kemijskom pomaku signala ugljikovih atoma ferocenskog i benzenskog sustava iz već prije spomenutog efekta zasjenjena kod alkohola u odnosu na ketone. Gubi se signal keto-ugljikovog atoma (≈ 199 ppm), a pojavljuje se novi signal α-ugljikovog atoma alkohola na približno 72 ppm. Vrijednosti kemijskih pomaka za ugljikove atome alkilnih skupina ostaju gotovo iste kao i kod ketona.

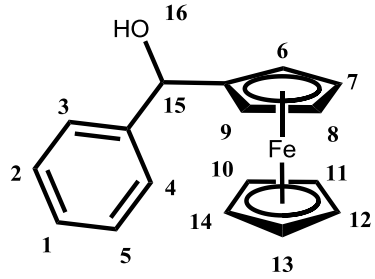
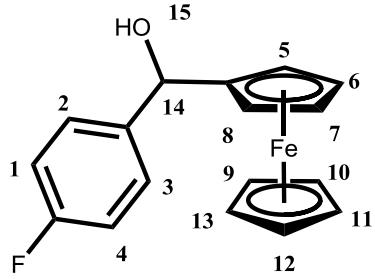
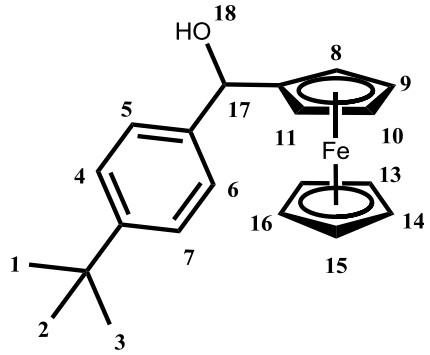
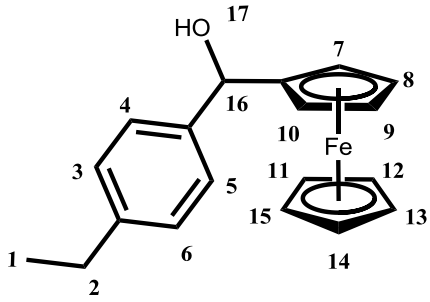
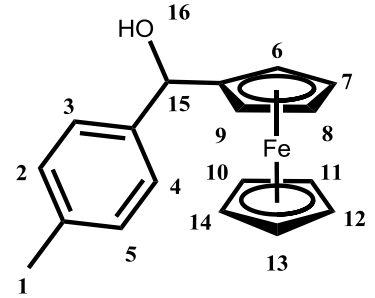
U Tablici 5. prikazani su karakteristični kemijski pomaci vodikovih i ugljikovih atoma fenilferocenilmetil benzoata **4A**. Za razliku od analognog alkohola, ester ima α-vodikov atom na većem kemijskom pomaku od 6.97 ppm. Blizina karbonilnog kisikova atoma koji jače odvlači elektrone u odnosu na alkoholni kisik pokazuje i veći efekt odsjenjenja α-vodikovih atoma reakcijskog centra uzrokujući veći kemijski pomak. Efekt odsjenjenja vidljiv je i u kemijskom pomaku α-ugljikova atoma koji za alkohole iznosi otprilike 72 ppm, dok za ester poprima vrijednost od 75 ppm. Najveći kemijski pomak pokazuju karbonilni ugljikovi atomi ketona i estera (199 ppm, odnosno 166 ppm).

Uz uobičajene ^{1}H-NMR spektre i ^{13}C-NMR spektre ketona i alkohola, za 4-fluorfenilferocenilmetanon i 4-fluorfenilferocenilmetanol snimljeni su dodatni ^{19}F-NMR spektri koji su dali sljedeće signale: za 4-fluorfenilferocenilmetanon pripadajući signal pri 107.67 - 107.75 ppm, a za 4-fluorfenilferocenilmetanol pri 115.13 - 115.21 ppm.

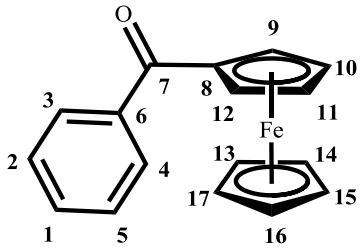
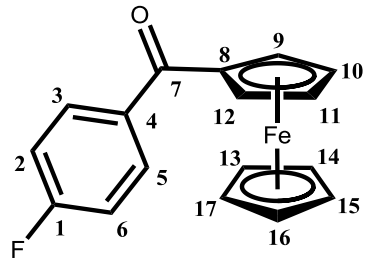
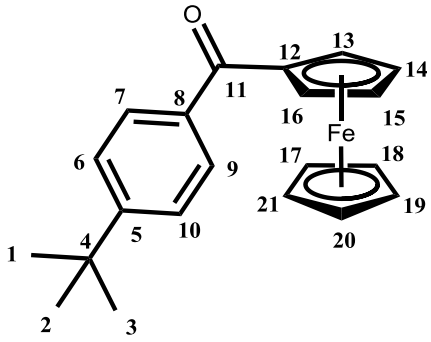
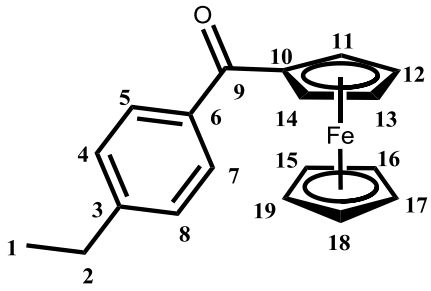
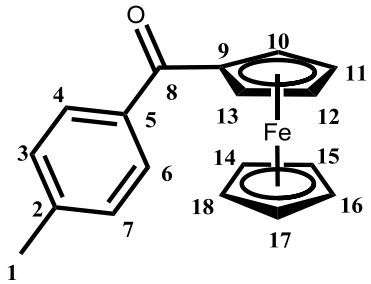
Tablica 1. Kemijski pomaci vodikovih atoma ketona **2(A-E)**

SPOJ	δ/ppm	VODIKOVI ATOMI
	4.20 4.58, 4.90 7.44-7.89	9-13 6 i 9, 7 i 8 1-5
	4.20 4.59, 4.88 7.13-7.96	9-13 5 i 8, 6 i 7 1-4
	1.37 4.21 4.57, 4.92 7.48-7.87	1-3 12-16 8 i 11, 9 i 10 4-7
	1.29 2.71 4.20 4.56, 4.91 7.29-7.85	1 2 11-15 7 i 10, 8 i 9 3-6
	2.42 4.19 4.56, 4.90 7.26-7.82	1 10-14 6 i 9, 7 i 8 2-5

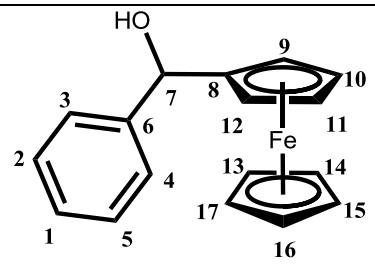
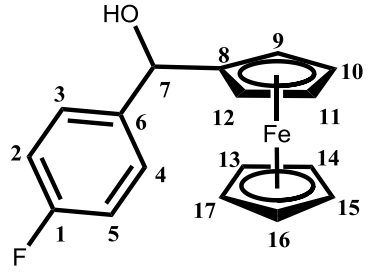
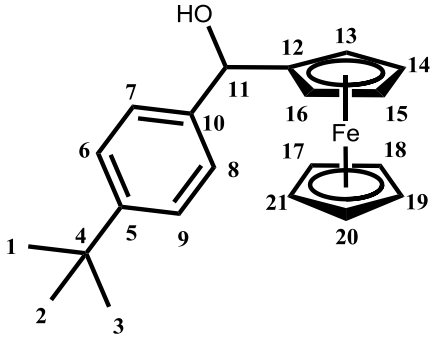
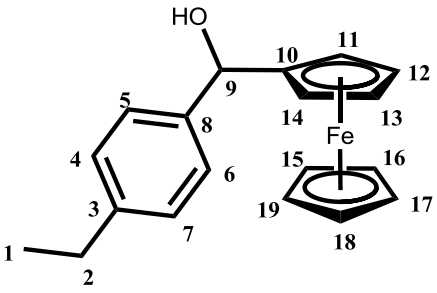
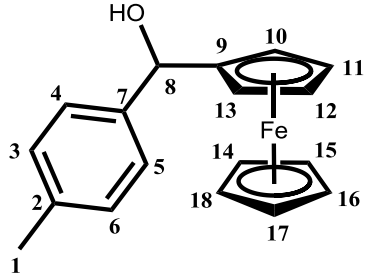
Tablica 2. Kemijski pomaci vodikovih atoma alkohola **3(A-E)**

SPOJ	δ/ppm	VODIKOVI ATOMI
	2.48 4.16-4-19 4.21 5.46 7.24-7.38	16 6 i 9, 7 i 8 10-14 15 1-5
	2.55 4.14-4.18 4.19 5.42 6.99-7.33	15 5 i 8, 6 i 7 9-13 14 1-4
	1.29 2.42 4.17, 4.20, 4.26 4.23 5.45 7.27-7.36	1-3 12-16 8 i 11, 9 i 10 13-16 17 4-7
	1.21 2.41 2.62 4.16-4.19 4.22 5.45 7.15-7.29	1 17 2 7 i 10, 8 i 9 11-15 16 3-6
	2.31 2.46 4.15-4.16 4.20 5.43 7.12-7.26	1 16 6 i 9, 7 i 8 10-14 15 2-5

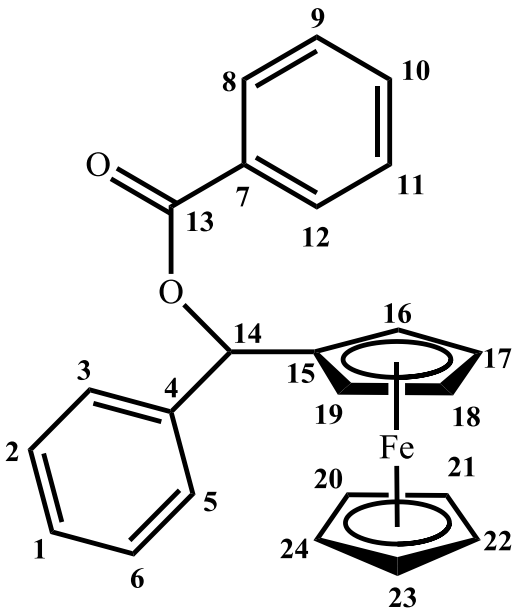
Tablica 3. Kemijski pomaci ugljikovih atoma ketona **2(A-E)**

SPOJ	δ/ppm	UGLJIKOVI ATOMI
	70.37 71.67 i 72.74 78.25 128.19-139.91 199.32	13-17 9 i 12, 10 i 11 8 1-6 7
	70.43 71.67 i 72.80 78.21 115.48-164.94 197.68	13-17 9 i 12, 10 i 11 8 1-6 7
	31.36 35.17 70.37 71.73, 72.52 78.64 125.33-155.20 198.96	1-3 4 17-21 13 i 16, 14 i 15 12 5-10 11
	15.43 29.02 70.32 71.67, 72.50 78.57 127.82-148.36 198.89	1 2 15-19 11 i 14, 12 i 13 10 3-8 9
	21.77 70.37 71.69, 72.55 78.59 128.46-142.21 198.84	1 14-18 10 i 13, 11 i 12 9 14-18 8

Tablica 4. Kemijski pomaci ugljikovih atoma alkohola **3(A-E)**

SPOJ	δ/ppm	UGLJIKOVI ATOMI
	66.16-68.65 72.15 94.37-128.37 149.39	8-17 7 1-5 6
	65.94-68.64 71.49 94.17-139.20 162.17	8-17 7 1-5 6
	31.56 34.69 66.00-68.70 72.10 94.48-140.50 150.49	1-3 4 12-21 11 5-9 10
	15.79 28.72 66.08-68.22 72.10 94.48-140.74 143.60	1 2 10-19 9 3-7 8
	21.19 65.98-68.51 71.91 94.33-137.05 140.38	1 9-18 8 2-6 7

Tablica 5. Kemijski pomaci vodikovih i ugljikovih atoma fenilferocenilmetil benzoata **4A**



VODIKOVI ATOMI	δ/ppm	UGLJIKOVI ATOMI	δ/ppm
20-24	4.10	15-24	67.65 – 69.07
15-19	4.13-4.42	14	75.01
14	6.97	1-12	88.41 – 140.43
1-12	7.33-8.14	13	165.75

5. ZAKLJUČCI

Ovim su diplomskim radom sintetizirani monosupstituirani fenilferocenilmetilni derivati (ketoni, alkoholi i ester) od interesa za daljnja kinetička mjerenja te je pokazana primjenjivost teorijskih postupaka njihove sinteze. S obzirom na prikupljene rezultate u obliku iskorištenja reakcija i detekcije produkata može se zaključiti da su odabrani spojevi uspješno sintetizirani, što je potvrđeno NMR spektrima, a i usporedbom iskorištenja.

Svi su produkti sinteze dobiveni sa zadovoljavajućim prinosom. U prvom koraku sinteze, koji je obuhvaćao elektrofilnu supstituciju ferocenskog prstena odabranim benzoil-kloridom, iskorištenja su se kretala od 60,9% do 82,7%. Zadovoljavajuća iskorištenja reakcije elektrofilne aromatske supstitucije pokazala su da se te reakcije osim na benzenu mogu uspješno primijeniti i na ferocenskom sustavu.

U drugom stupnju sinteza, odnosno u redukciji prethodno dobivenih ketona u alkohole, dobivena su nešto manja iskorištenja koja su se kretala od 63,2% do 75,6%. U cilju povećanja iskorištenja reakcije redukcije sljedeći postupci priprave mogli bi se usmjeriti na traženje optimalnih uvjeta redukcije kao i na korištenje selektivnijeg reducensa, natrij-bor-hidrida.

Završnom sintetskom reakcijom kojom je dobiven konačan produkt fenilferocenil benzoat dobiveno je iskorištenje od 64,3% što odgovara iskorištenjima u pripravi ferocenskih estera pronađenim u literaturnim podacima.

Spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR) daje informaciju o strukturi pripravljenih ferocenskih spojeva. Analizom NMR-spektara (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR i ^{19}F-NMR) pripravljenih ferocenskih derivata utvrđeno je da različite vrste atoma daju različite kemijske pomake. Karakteristični kemijski pomaci aromatskih vodikovih atoma kreću se u rasponu 4.00-5.00 ppm za ferocen i 7.00-8.00 ppm za benzen dok se kemijski pomak α-vodikovog atoma idući iz fenilferocenil alkohola u ester mijenja od približno 5 ppm na 6.97 ppm zbog blizine karbonilnog kisikova atoma i većeg efekta odsjenjenja što uzrokuje i veći kemijski pomak. Kemijski pomaci aromatskih ugljikovih atoma kreću se unutar granica literaturnih podataka: ugljikovi atomi ferocena od 60 ppm do 80 ppm i ugljikovi atomi benzena od 90 ppm do 170 ppm. Kemijski pomaci karbonilnih ugljikovih atoma ketona (199 ppm) i estera (166 ppm) također su unutar granica literaturnih podataka (Ranson i Roberts, 1984; Pine, 1994).

6. LITERATURA

Atkinson R, Long N. Monodentate Ferrocene Donor Ligands. U: Ferroecenes: Ligands, Materials and Biomolecules. Štepnička P, Prag, 2008, str. 3–32.

Astruc D. Why is Ferrocene so Exceptional? *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016.

Bildstein B, Malaun M, Kopacka H, Wurst K, Mitterbock M, Ongania KH, Opromolla G, Zanello P. *N,N'*-Diferrocenyl-N-heterocyclic Carbenes and Their Derivatives. *Organometallics*, 1999, 18 (21), 4325-4336.

Broadhead GD, Osgerby JM, Pauson PL. Ferrocene Derivatives. Part V. Ferrocenealdehyde. *J. Chem. Soc.*, 1958, 0, 650-656.

Chen S, Chen W, Shi W, Ma H. Spectroscopic Response of Ferrocene Derivatives Bearing BODIPY Moiety to Water: A New Dissociation Reaction. *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 925-930.

Davis W, Shago R, Langner E, Swarts J. Synthesis and electrochemical properties od a series of ferrocene-containing alcohols. *Polyhedron*, 2005, 24, 1611-1616.

Fouda M, Abd-Elzaher M, Abdelsamaia R, Labib A. On the medicinal chemistry of ferrocene. *Appl. Organometal. Chem.*, 2007, 21, 613-625.

Gonsalves KE, Chen X. Synthesis and Characterization of Ferrocene-Containing Polymers. U: Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science. Togni A, Hayashi T, Weinheim, 1995, str. 497.

Guillaneux D, Kagan H. High Yield Synthesis of Monosubstituted Ferrocenes. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2502-2505.

Heinze K, Lang H. Ferrocene – Beauty and Function. *Organometallics*, 2013, 32(20), 5623-5625.

Knox GR, Pauson PL. Ferrocene derivatives. Part VII. Some sulphur derivatives. *J. Chem. Soc.*, 1958, 0, 692-696.

Lindsay JK, Hauser CR. Aminomethylation of Ferrocene to Form *N,N*-Dimethylaminomethylferrocene and Its Conversion to the Corresponding Alcohol and Aldehyde. *J. Org. Chem.*, 1957, 22 (4), 355-358.

Metzler-Nolte N, Salmain M. The Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene. U: Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules. Štepnička P, Prag, 2008, str. 605-608.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID = 7611, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7611, pristupljeno 11.5.2018.

Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. *New J. Chem.*, 2011, 35, 1973-1985.

Pine SH. Organska kemija. Zagreb, Školska knjiga, 1994. str. 654; 231-233; 270-274; 1070.

Patra M, Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nature Reviews Chemistry 1*, 2017.

Ranson RJ, Roberts RMG. ^{13}C chemical shifts and carbonyl stretching frequencies as structural probes for ferrocenyl ketones. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1984, 260, 307-317.

Rapić V, Čakić Semenčić M. Organometalna i bioorganometalna kemija – ferocen i metalni karbonili. *Kem. Ind.*, 2011, 60, 61-79.

Rausch M, Vogel M, Rosenberg H. Derivatives of Ferrocene. I. The Metalation of Ferrocene. *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 8, 900-903.

Sethi S, Das P, Behera N. The chemistry of aminoferrocene, $Fe\{(\eta^5\text{-}C_5H_4NH_2)(\eta^5\text{-}Cp)\}$: Synthesis, reactivity and applications. *J. Org. Chem.,* 2016, 824, 140-165.

Sollot G, Mertwoy H, Portnoy S, Snead J. Unsymmetrical Tertiary Phosphines of Ferrocene by Friedel-Crafts Reactions. I. Ferrocenylphenylphosphines. *J. Org. Chem.*1963, 28(4), 1090-1092.

Togni A, Hayashi T. Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science, Weinheim 1995.

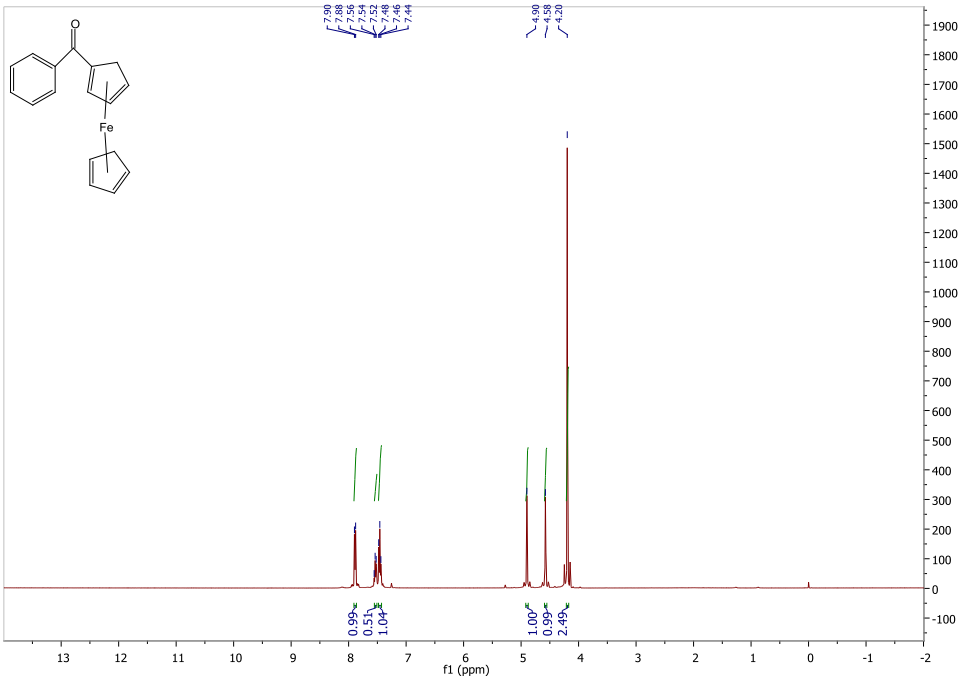
7. SAŽETAK/SUMMARY

Tema ovog diplomskog rada bila je organometalna kemija ferocena, konkretno sinteza izabranih monosupstituiranih ferocena. Sinteza se odvijala u tri koraka. U prvom stupnju, sintetizirani su fenilferocenilketoni reakcijom Friedel-Craftsova aciliranja. Nakon toga, u drugom koraku, ketoni su reducirani s $LiAlH_4$ u odgovarajuće alkohole. Konačno, u zadnjem koraku pripravljen je ester reakcijom nukleofilne supstitucije između alkohola i acil-halogenida. Sintetizirane tvari analizirane su i identificirane metodom nuklearne magnetske rezonancije. Analizom NMR-spektara pripravljenih ferocenskih derivata utvrđeno je da različite vrste atoma daju različite kemijske pomake. Karakteristični kemijski pomaci aromatskih vodikovih atoma kreću se u rasponu od 4.00 ppm do 5.00 ppm za ferocen i od 7.00 ppm do 8.00 ppm za benzen, dok se kemijski pomak α-vodikovog atoma prelazeći iz fenilferocenilalkohola u ester mijenja od približno 5 ppm na 6.97 ppm zbog blizine karbonilnog kisikova atoma i većeg efekta odsjenjenja što uzrokuje i veći kemijski pomak. Kemijski pomaci aromatskih ugljikovih atoma kreću se unutar granica literaturnih podataka: ugljikovi atomi ferocena od 60 ppm do 80 ppm i ugljikovi atomi benzena od 90 ppm do 170 ppm. Kemijski pomaci karbonilnih ugljikovih atoma ketona (199 ppm) i estera (166 ppm) također su unutar granica literaturnih podataka.

The main subject of this diploma thesis was organometallic chemistry of ferrocene, particularly the synthesis of the chosen monosubstituted ferrocenes. The synthesis was performed in three steps. In the first step, phenylferrocenylketones were synthesized by the Friedel-Crafts acilation. After that, in the second step, the ketones were reduced with $LiAlH_4$ into analogue alcohols. Finally, in the last step, an ester was prepared via nucleophilic substitution between alcohol and acyl-halide. Synthesized compounds were analyzed and identified by the method of nuclear magnetic resonance. Analysis of NMR-spectrums of the previously prepared ferrocene derivatives has shown that different atoms give different chemical shifts. The characteristic chemical shifts of the aromatic hydrogen atoms lay between 4.00 ppm and 5.00 ppm in case of ferrocene, and 7.00 pm and 8.00 ppm in case of benzene. The chemical shift of the α-hydrogen atom changes from approximately 5 ppm to 6.97 ppm because of the nearness of the carbonyl oxygen atom and the bigger effect of dishielding, which in the end leads to the larger chemical shift. The chemical shifts of the aromatic carbon atoms are in the intervals given in the literature: carbon atoms of the ferrocene are between 60 and 80 ppm, and the carbon atoms of the benzene are between 90 and 170 ppm. The chemical shifts of the carbonyl carbon atoms in the ketone (199 ppm) and ester (166 ppm) are also situated in the intervals given in the literature.

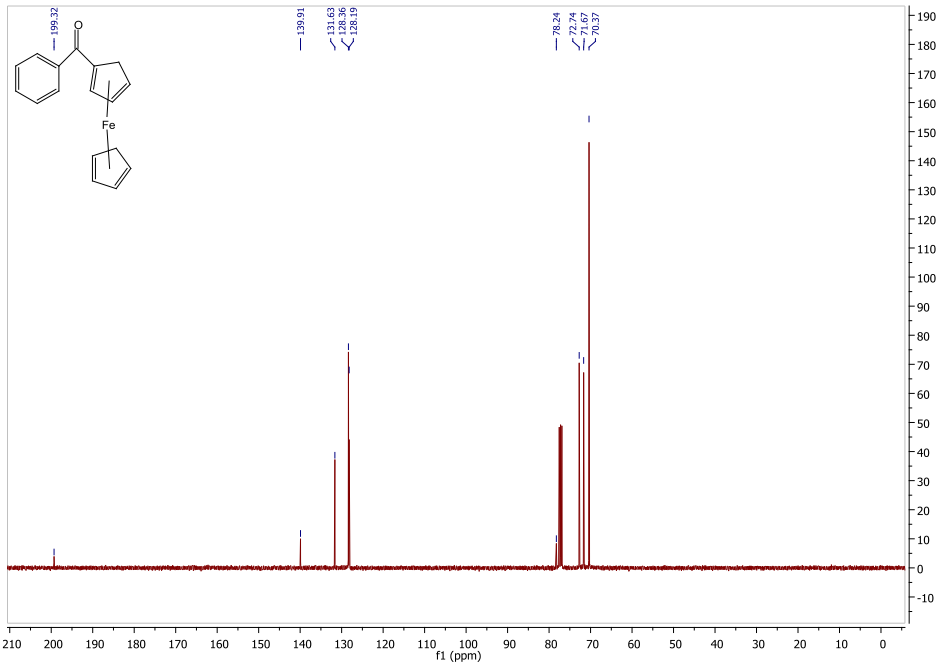
8. PRILOZI

8.1. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetanona



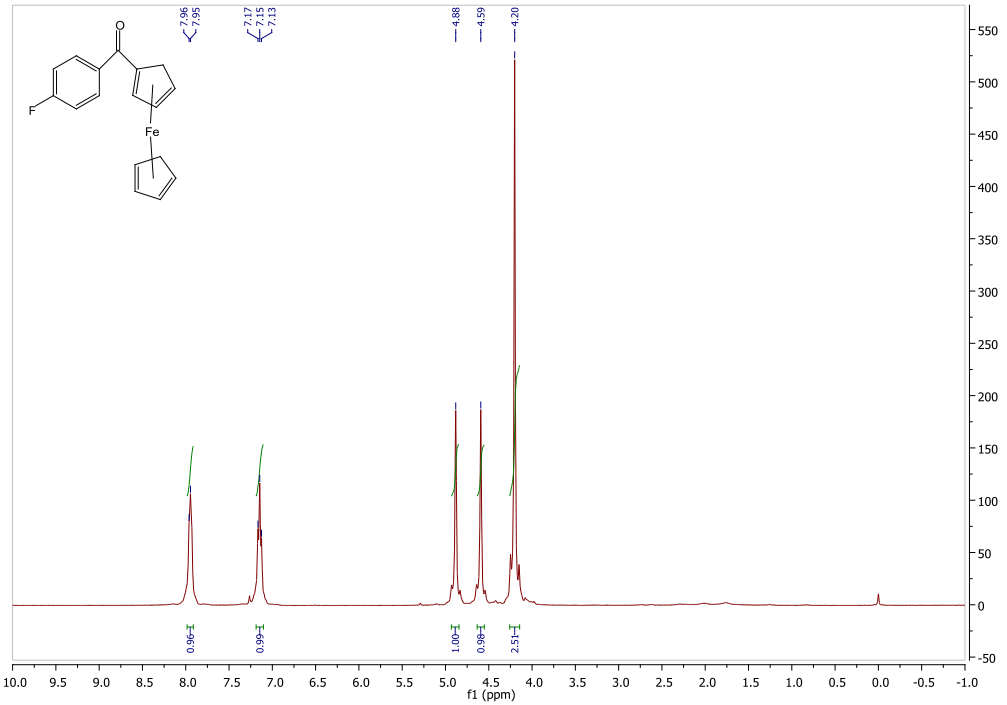
δ = 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m,2H), 4.90 (s,2H), 4.58 (s,2H), 4.20 (s,5H)

8.2. ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetanona



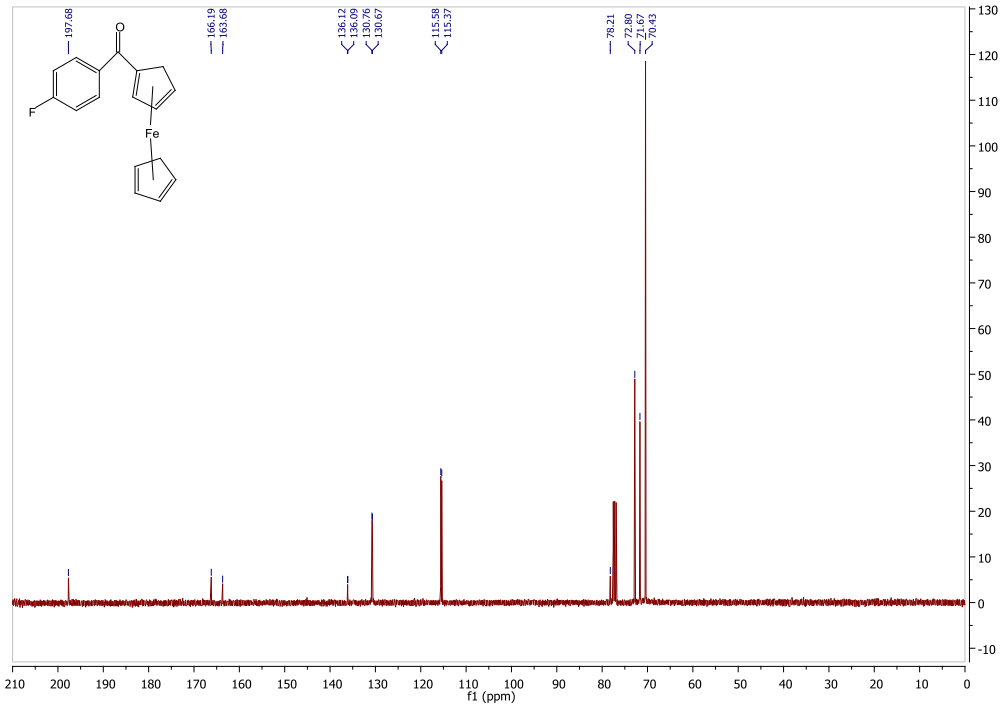
δ = 199.32, 139.91, 131.63, 128.36, 128.19, 78.25, 72.74, 71.67, 70.37

8.3. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanona



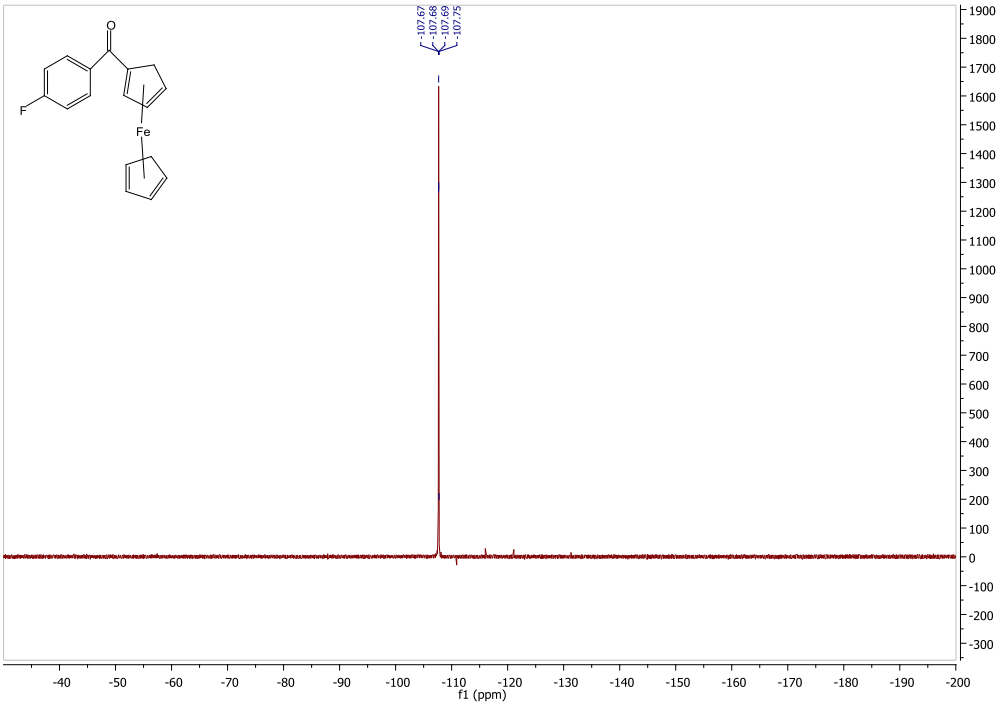
δ = 7.95-7.96 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 4.88 (s,2H), 4.59 (s,2H), 4.20 (s,5H)

8.4.^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanona



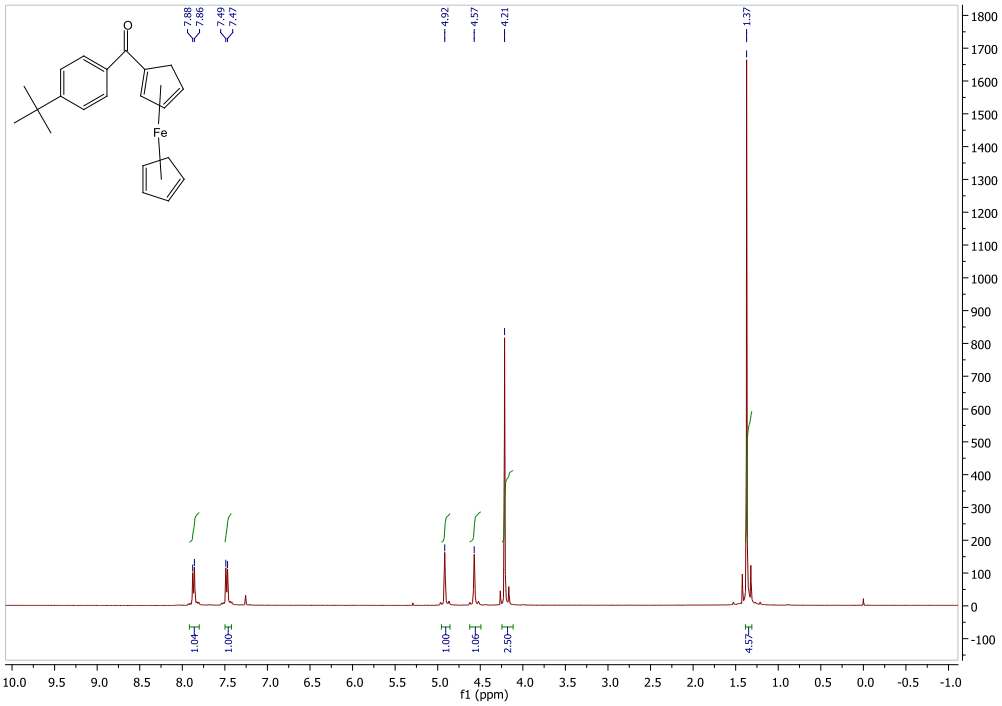
δ = 197.68, 164.94 (d, J = 252.3 Hz), 136.10 (d, J = 2.4 Hz), 130.72 (d, J = 8.7 Hz), 115.48(d, J = 21.7 Hz), 78.21, 72.80, 71.67, 70.43

8.5. ^{19}F-NMR spektar (376 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanona



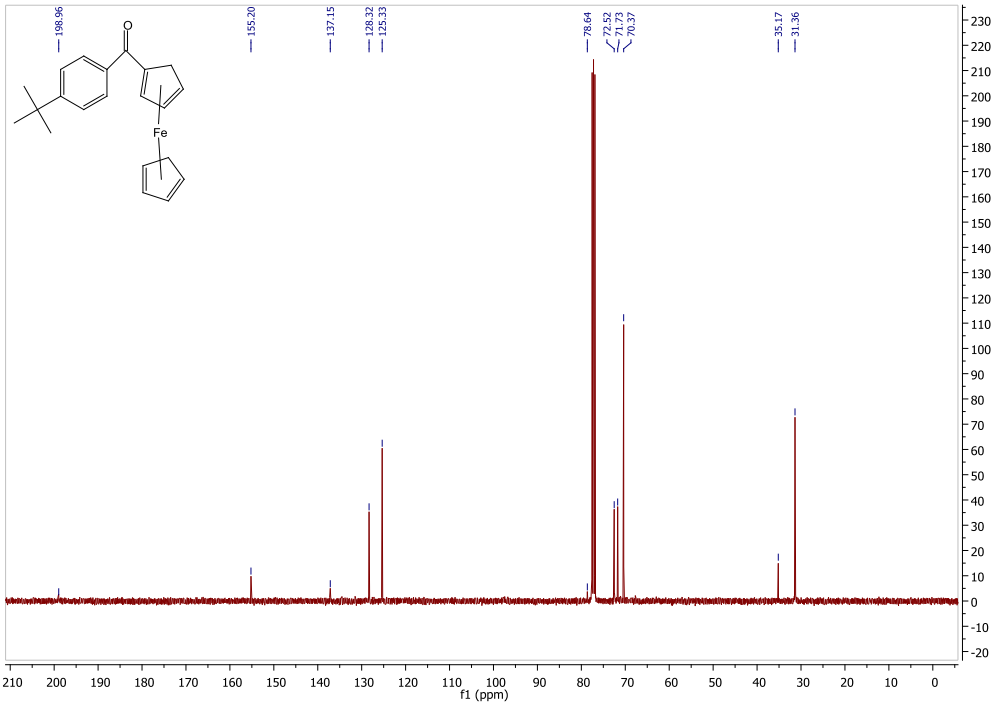
δ = 107.67 -107.75 (m)

8.6. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-t-butilfenilferocenilmetanona



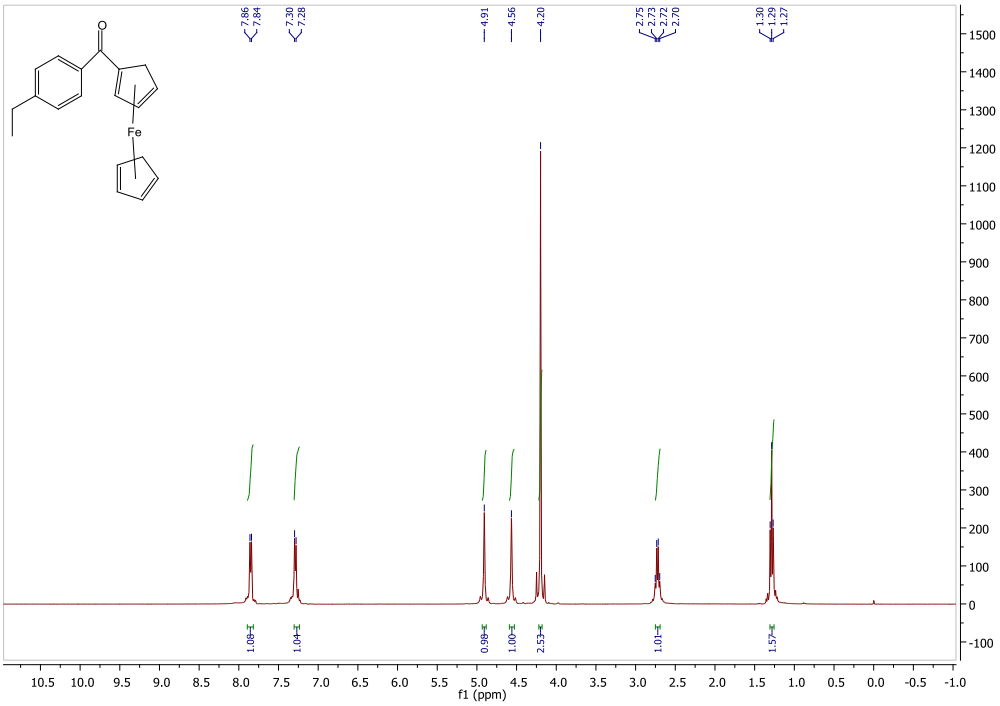
δ = 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0, 2H), 4.92 (s,2H), 4.57 (s,2H), 4.21 (s,5H), 1.37 (s, 9H)

8.7. ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-t-butilfenilferocenilmetanona



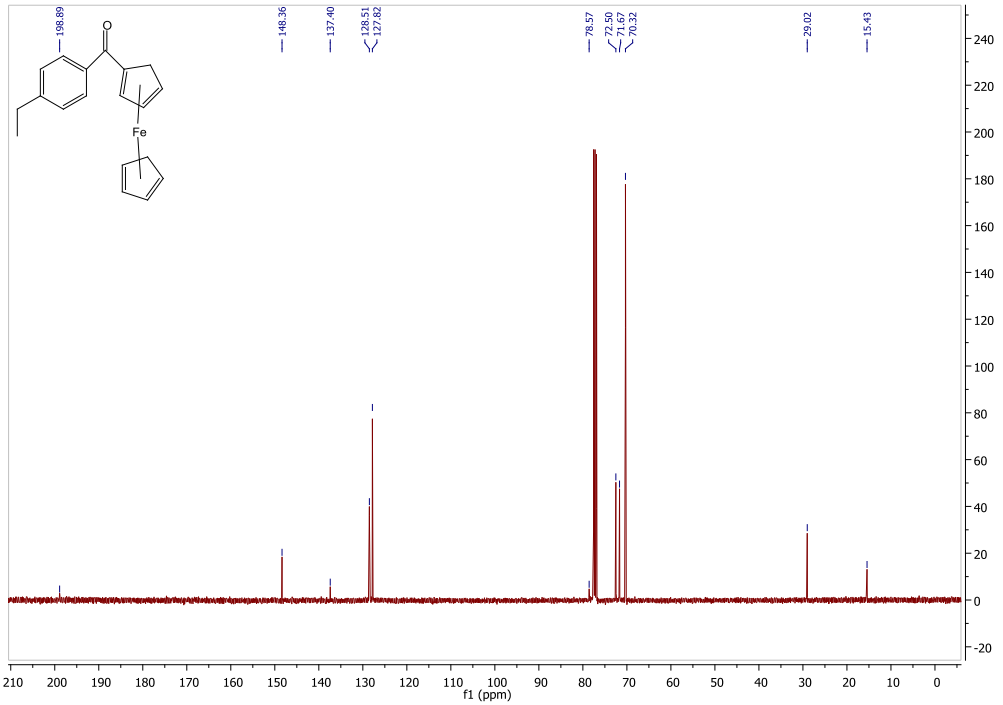
δ = 198.96, 155.20, 137.15, 128.32, 125.33, 78.64, 72.52, 71.73, 70.37, 35.17, 31.36

8.8. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm**)** 4-etilfenilferocenilmetanona



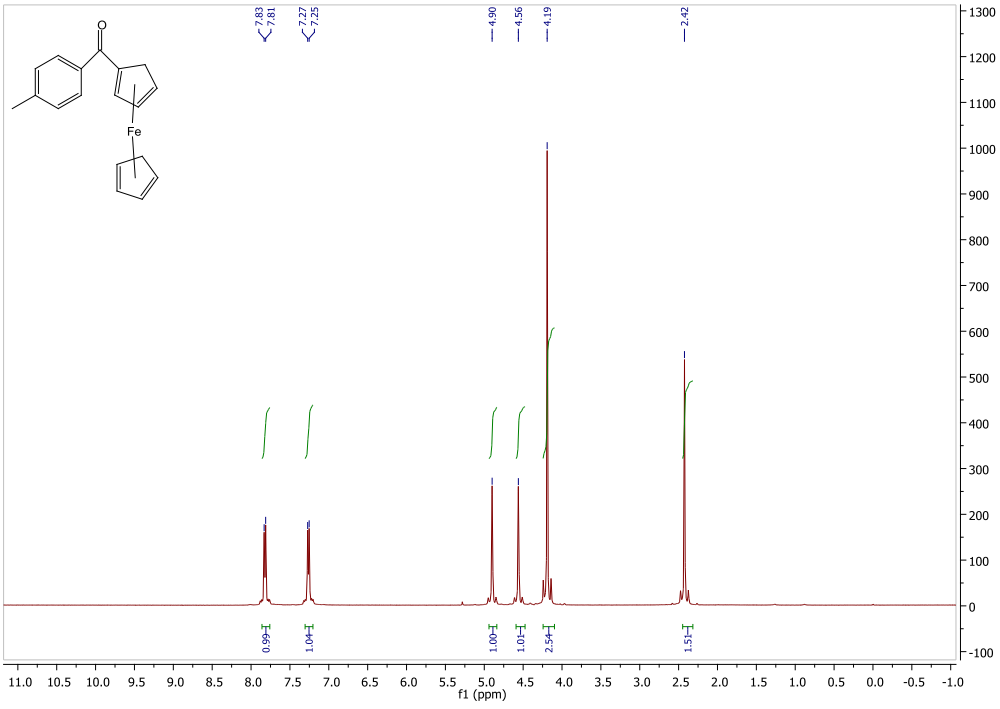
δ = 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.6, 2H), 4.91 (s,2H), 4.56 (s,2H), 4.20 (s,5H), 2.72 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

8.9. ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-etilfenilferocenilmetanona



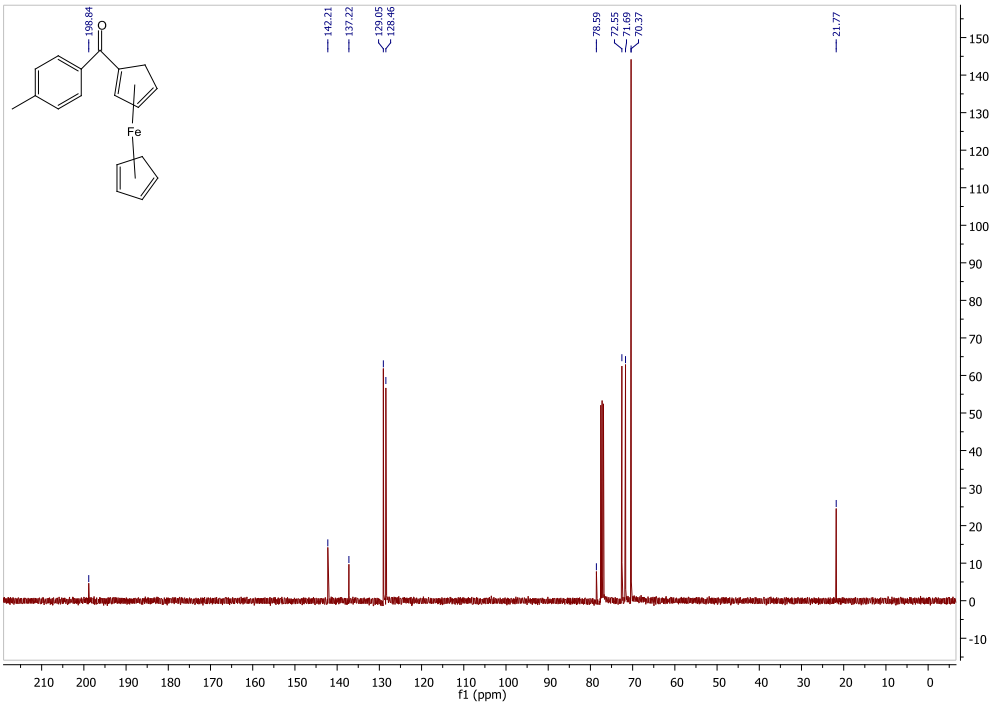
δ = 198.89, 148.36, 137.40, 128.51, 127.82, 78.57, 72.50, 71.67, 70.32, 29.02, 15.43

8.10. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-metilfenilferocenilmetanona



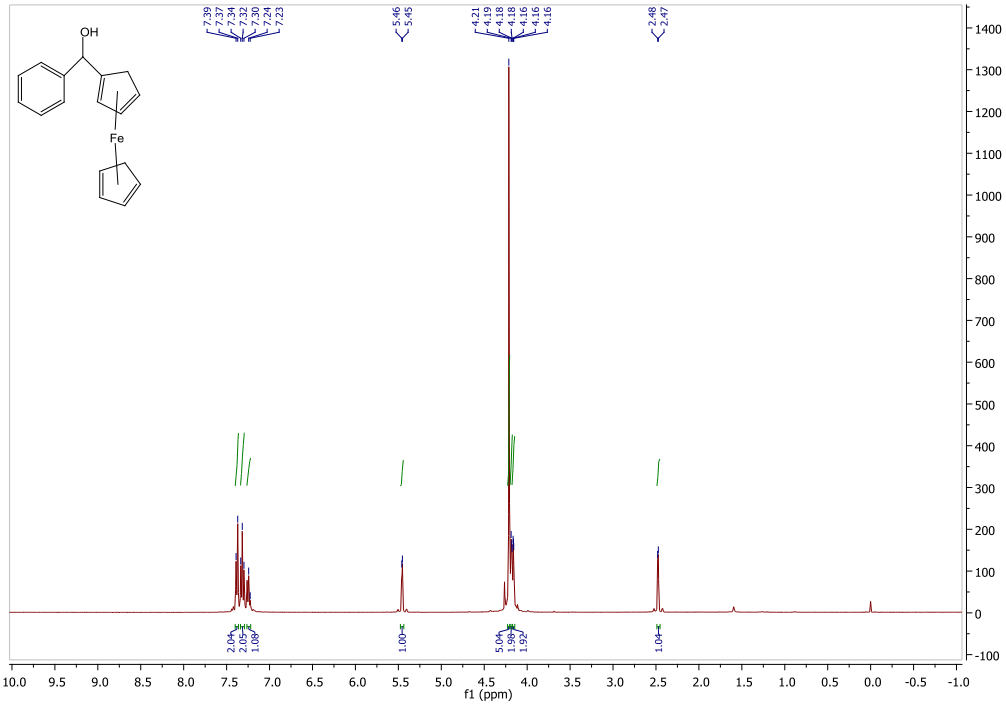
δ = 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6, 2H), 4.90 (s,2H), 4.56 (s,2H), 4.19 (s,5H), 2.42 (s, 3H)

8.11. ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-metilfenilferocenilmetanona



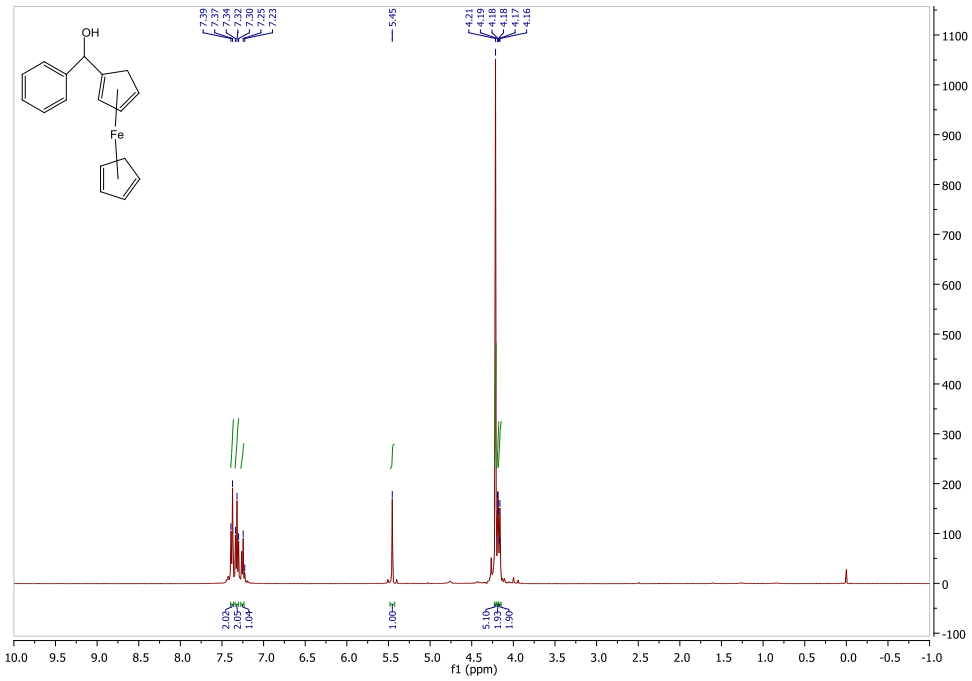
δ = 198.84, 142.21, 137.22, 129.05, 128.46, 78.59, 72.55, 71.69, 70.37, 21.77

8.12. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetanola



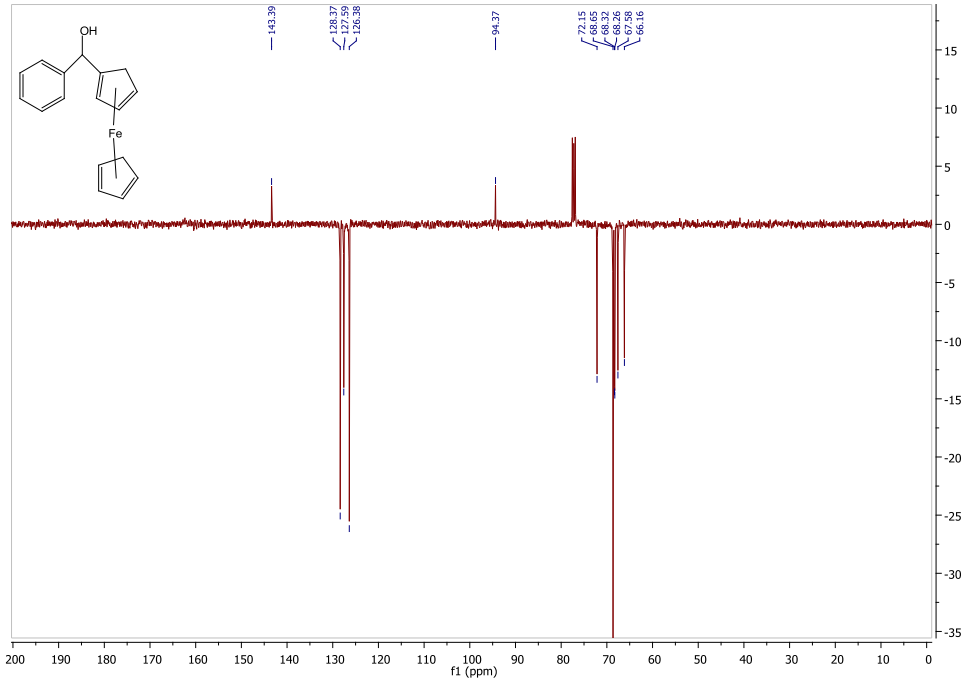
δ =7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 5H), 4.19 - 4.16 (m, 4 H), 2.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H)

8.13. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$ uz nekoliko kapi D_2O, δ/ppm) fenilferocenilmetanola



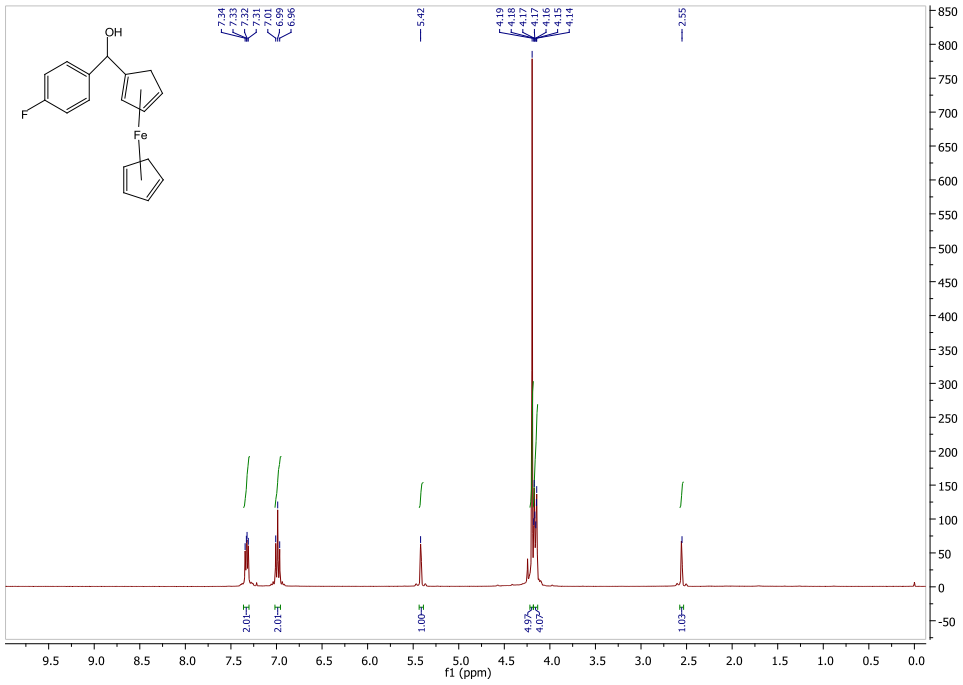
δ = 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.45 (s,1H) 4.21 (s, 5H), 4.19 - 4.16 (m, 4 H)

8.14. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetanola



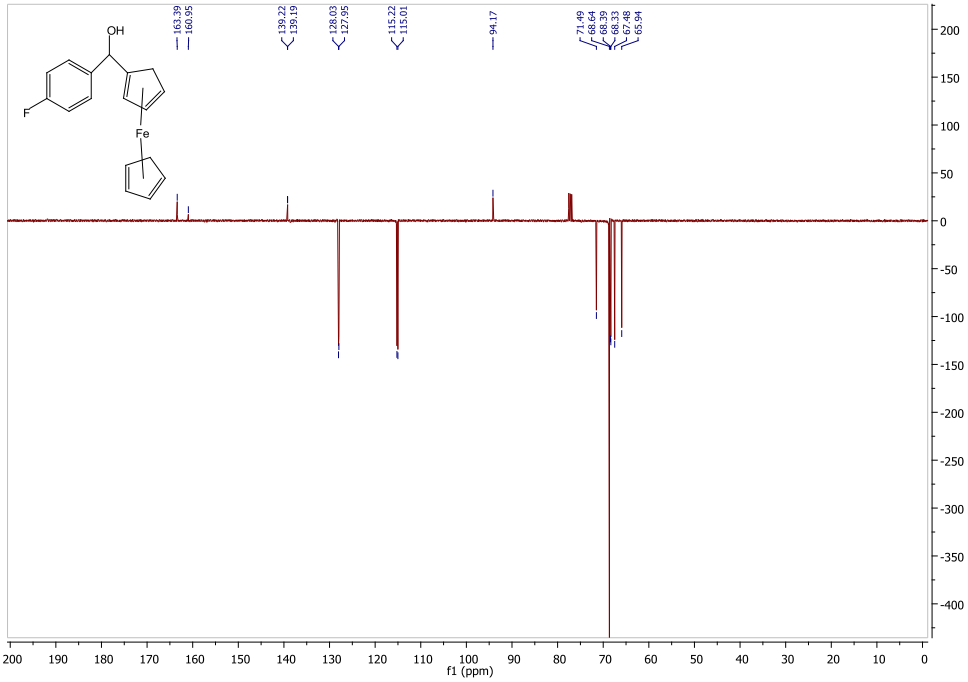
δ = 143.39, 128.37, 127.59, 126.38, 94.37, 72.15, 68.65, 68.32, 68.26, 67.58, 66.16

8.15. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanola



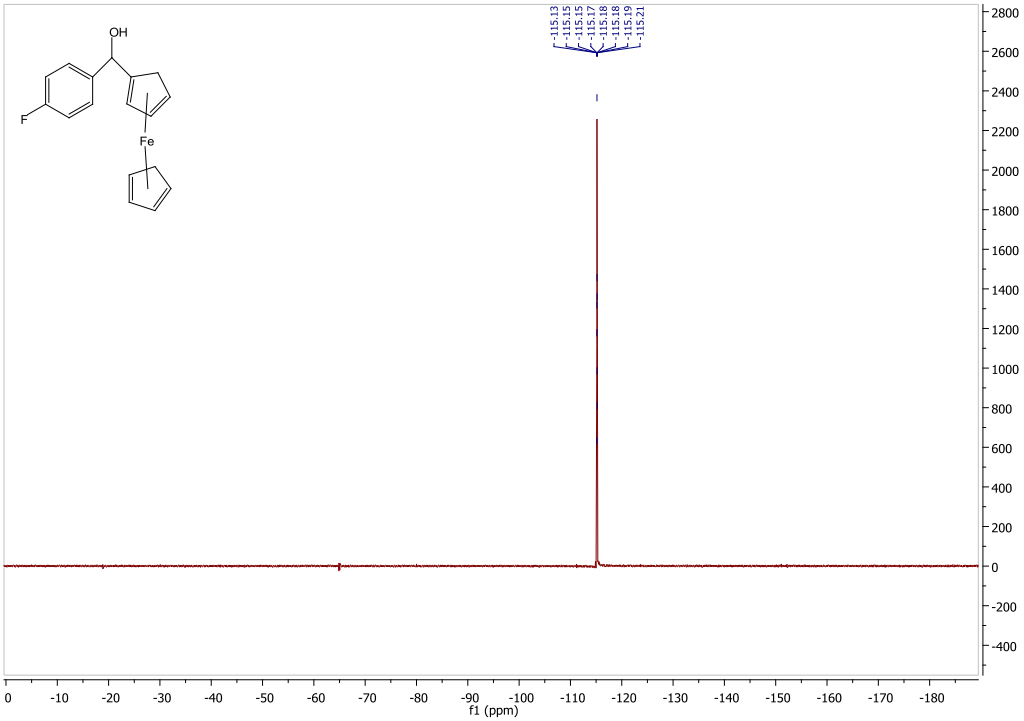
δ =7.33 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 5H), 4.18 - 4.14 (m, 4 H), 2.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

8.16. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanola



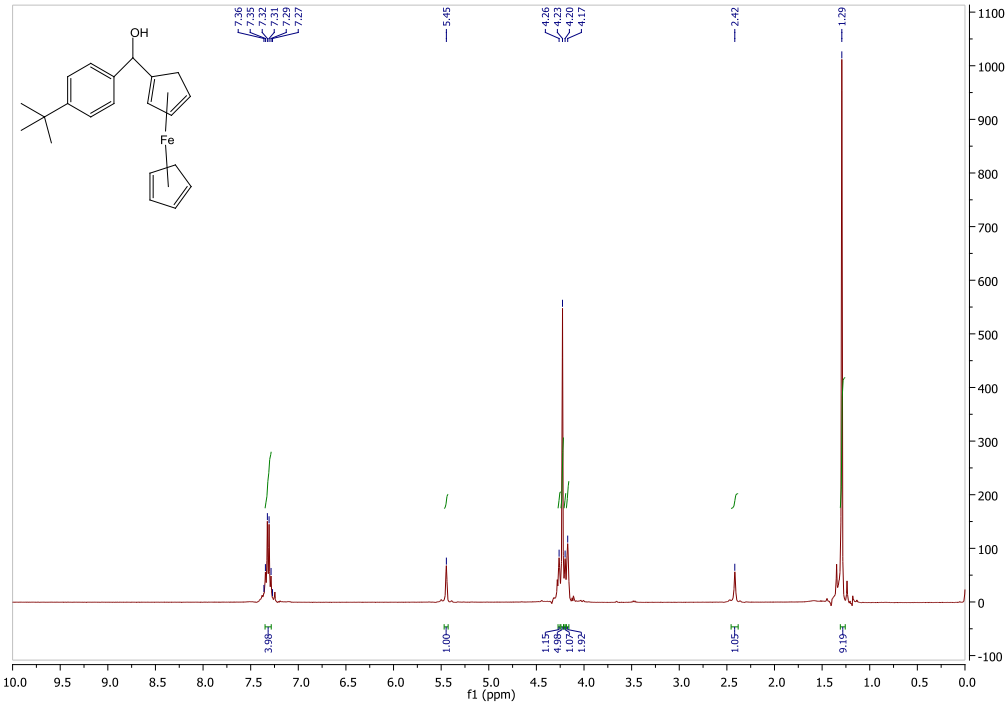
δ = 162.17 (d, J = 245.2 Hz), 139.20 (d, J = 3.1 Hz), 127.99 (d, J = 8.0 Hz), 115.12 (d, J = 21.3 Hz), 94.17, 71.49, 68.64, 68.39, 68.33, 67.48, 65.94

8.17. ^{19}F-NMR spektar (376 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-fluorfenilferocenilmetanola



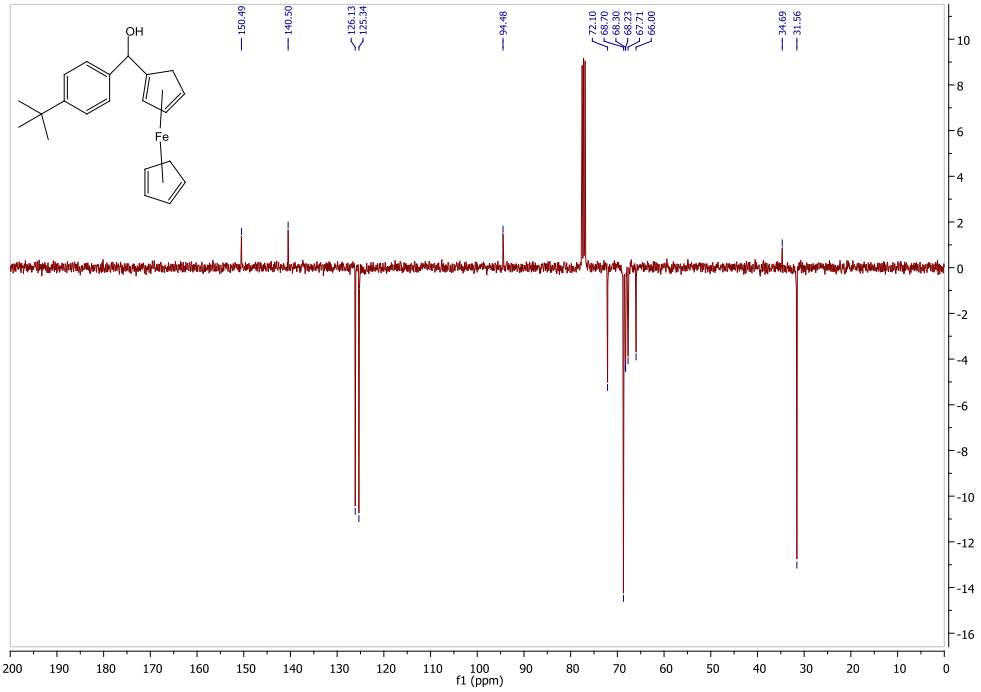
δ = 115.13 -115.21 (m)

8.18. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-t-butilfenilferocenilmetanola



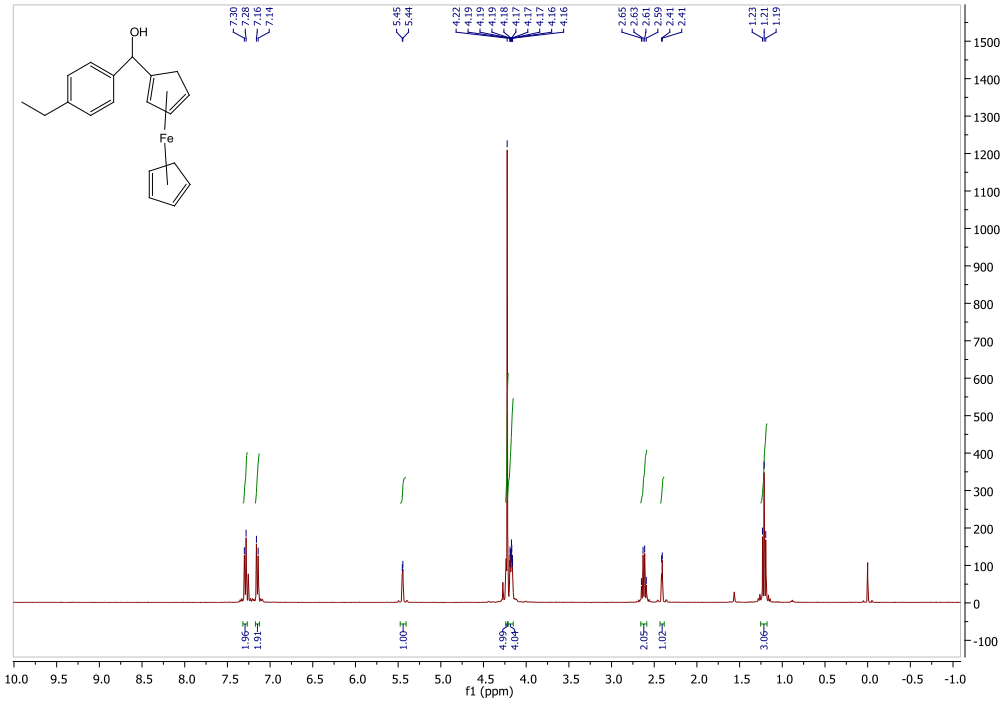
δ = 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (m,1H), 4.23 (s, 5H), 4.20 (m, 1H) 4.17(m, 2 H), 2.42 (d, 2.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)

8.19. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-t-butilfenilferocenilmetanola



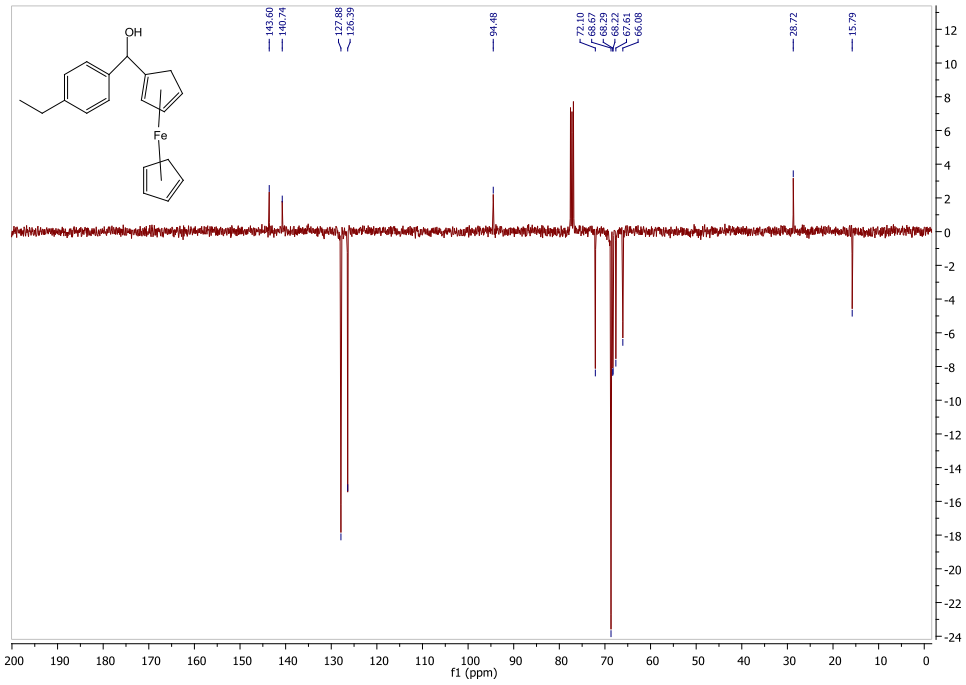
δ = 150.49, 140.50, 126.13, 125.34, 94.48, 72.10, 68.70, 68.30, 68.23, 67.71, 66.00, 34.69, 31.56.

8.20. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-etilfenilferocenilmetanola



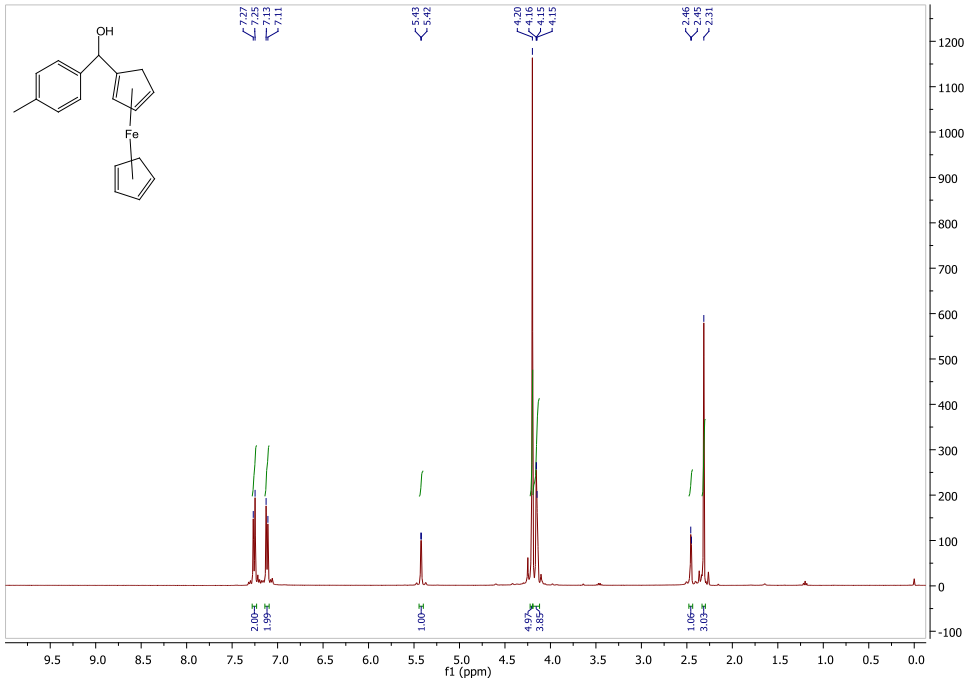
δ = 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 5H), 4.19 - 4.16 (m, 4 H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

8.21. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-etilfenilferocenilmetanola



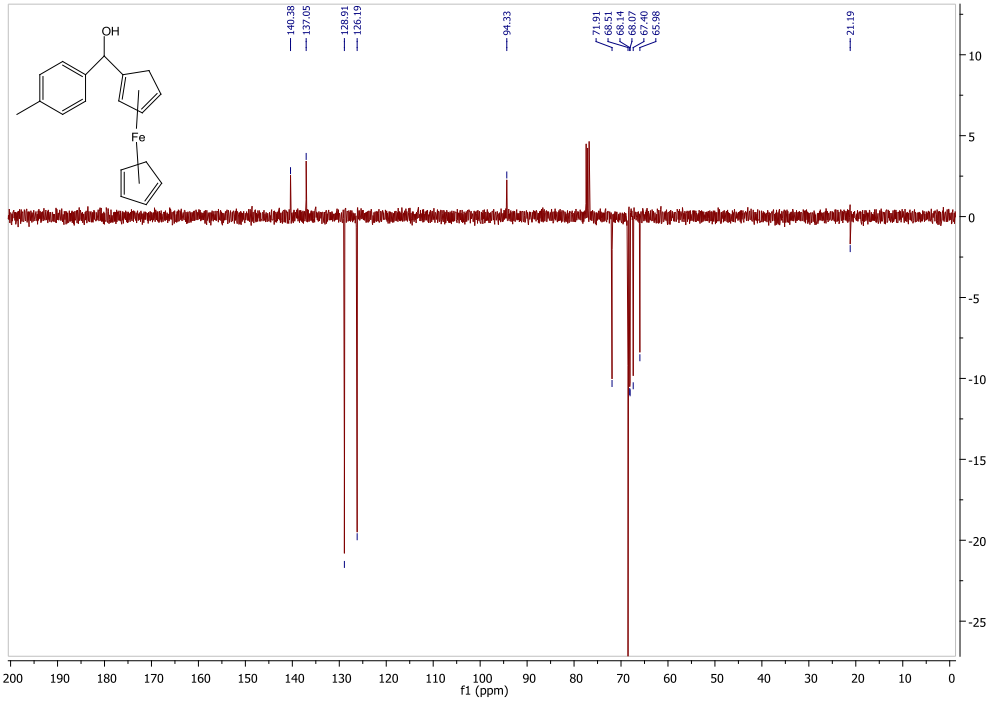
δ = 143.60, 140.74, 127.88, 126.39, 94.48, 72.10, 68.67, 68.29, 68.22, 67.61, 66.08, 28.72, 15.79

8.22. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-metilfenilferocenilmetanola



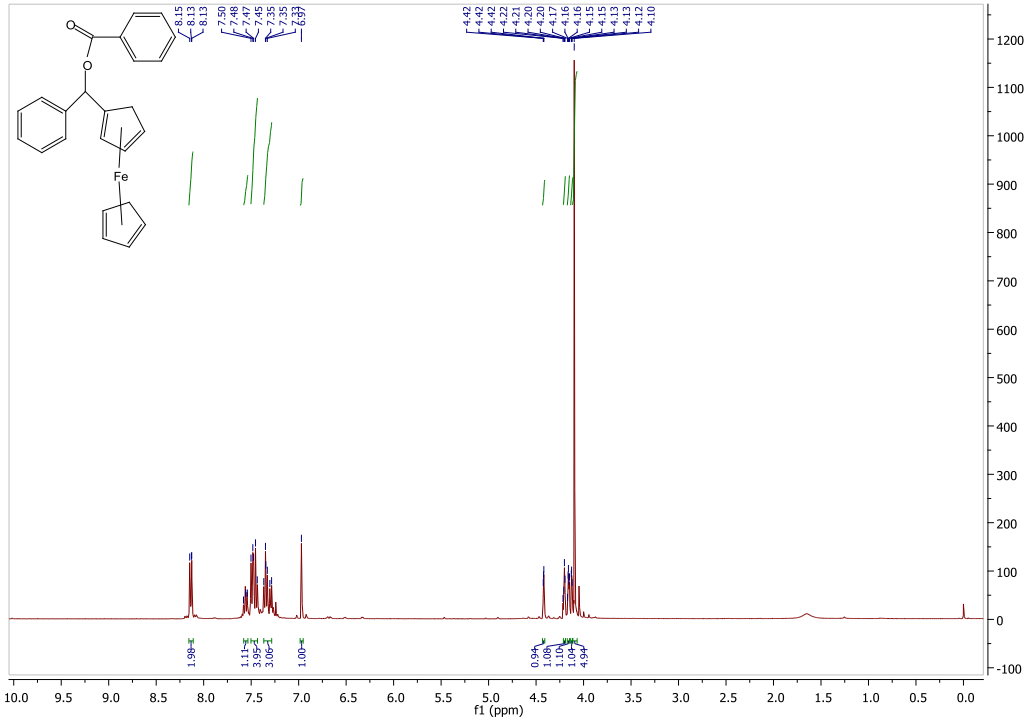
δ = 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 5H), 4.16 - 4.15 (m, 4 H), 2.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)

8.23. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) 4-metilfenilferocenilmetanola



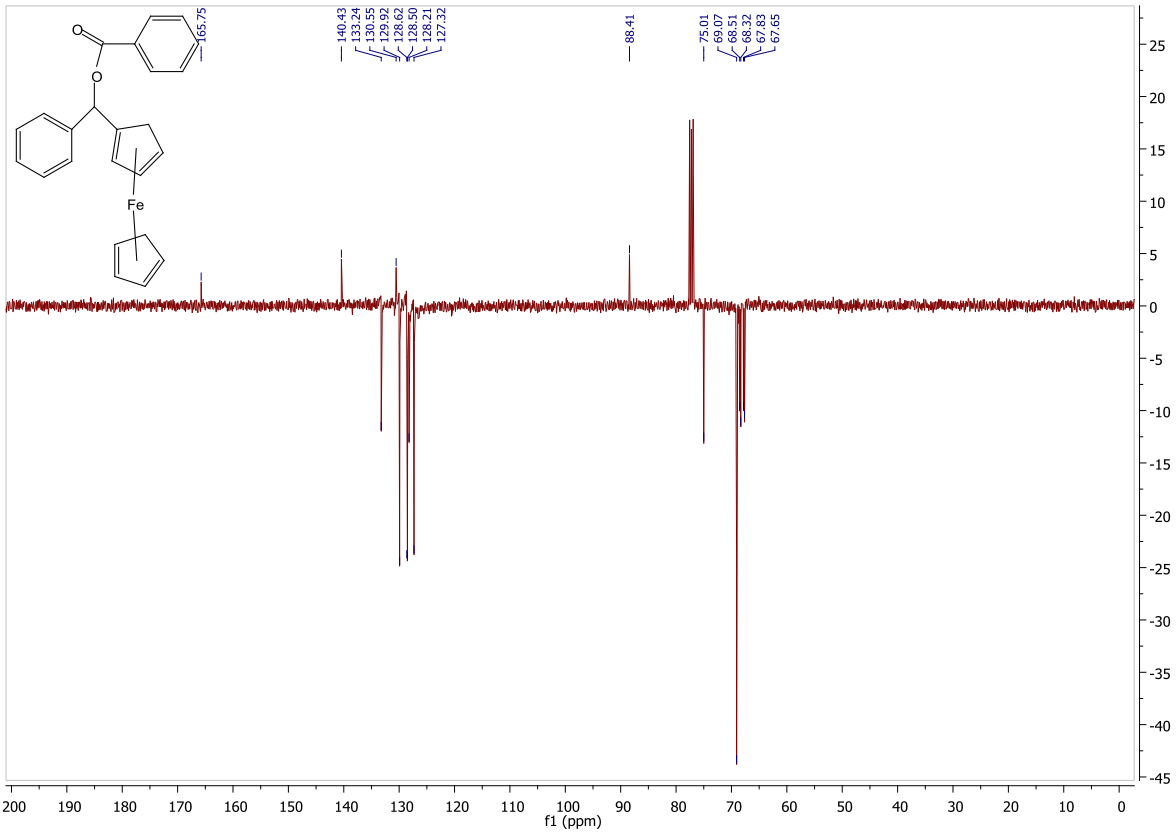
δ = 140.38, 137.05, 128.91, 126.19, 94.33, 71.91, 68.51, 68.14, 68.07, 67.40, 65.98, 21.19

8.24. ^{1}H-NMR spektar (400 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetil benzoata



δ = 8.14 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.10 (s, 5H)

8.25. APT ^{13}C-NMR spektar (100 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm) fenilferocenilmetil benzoata



δ = 165.75, 140.43, 133.24, 130.55, 129.92, 128.62, 128.50, 128.21, 127.32, 88.41, 75.01, 69.07, 68.51, 68.32, 67.83, 67.65

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Zavod za organsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

PRIPRAVA I IDENTIFIKACIJA FENILFEROCENILMETILNIH DERIVATA

Katarina Škrlec

SAŽETAK

Tema ovog diplomskog rada bila je organometalna kemija ferocena, konkretno sinteza izabranih monosupstituiranih ferocena. Sinteza se odvijala u tri koraka. U prvom stupnju, sintetizirani su fenilferocenilketoni reakcijom Friedel-Craftsova aciliranja. Nakon toga, u drugom koraku, ketoni su reducirani s $LiAlH_4$ u odgovarajuće alkohole. Konačno, u zadnjem koraku pripravljen je ester reakcijom nukleofilne supstitucije između alkohola i acil-halogenida. Sintetizirane tvari analizirane su i identificirane metodom nuklearne magnetske rezonancije. Analizom NMR-spektara pripravljenih ferocenskih derivata utvrđeno je da različite vrste atoma daju različite kemijske pomake. Karakteristični kemijski pomaci aromatskih vodikovih atoma kreću se u rasponu od 4.00 ppm do 5.00 ppm za ferocen i od 7.00 ppm do 8.00 ppm za benzen, dok se kemijski pomak α-vodikovog atoma prelazeći iz fenilferocenilalkohola u ester mijenja od približno 5 ppm na 6.97 ppm zbog blizine karbonilnog kisikova atoma i većeg efekta odsjenjenja što uzrokuje i veći kemijski pomak. Kemijski pomaci aromatskih ugljikovih atoma kreću se unutar granica literaturnih podataka: ugljikovi atomi ferocena od 60 ppm do 80 ppm i ugljikovi atomi benzena od 90 ppm do 170 ppm. Kemijski pomaci karbonilnih ugljikovih atoma ketona (199 ppm) i estera (166 ppm) također su unutar granica literaturnih podataka.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 44 stranica, 39 grafičkih prikaza, 5 tablica i 23 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ferocen, nuklearna magnetska rezonancija, antitumorsko djelovanje

Mentor: **Dr. sc. Sandra Jurić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sandra Jurić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Mirela Matić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Biljana Nigović, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical Biochemistry
Department of Organic Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

SYNTHESIS AND IDENTIFICATION OF PHENYLFERROCENYLMETYL DERIVATIVES

Katarina Škrlec

SUMMARY

The main subject of this diploma thesis was organometallic chemistry of ferrocene, particularly the synthesis of the chosen monosubstituted ferrocenes. The synthesis was performed in three steps. In the first step, phenylferrocenylketones were synthesized by the Friedel-Crafts acilation. After that, in the second step, the ketones were reduced with $LiAlH_4$ into analogue alcohols. Finally, in the last step, an ester was prepared via nucleophilic substitution between alcohol and acyl-halide. Synthesized compounds were analyzed and identified by the method of nuclear magnetic resonance. Analysis of NMR-spectrums of the previously prepared ferrocene derivatives has shown that different atoms give different chemical shifts. The characteristic chemical shifts of the aromatic hydrogen atoms lay between 4.00 ppm and 5.00 ppm in case of ferrocene, and 7.00 pm and 8.00 ppm in case of benzene. The chemical shift of the α-hydrogen atom changes from approximately 5 ppm to 6.97 ppm because of the nearness of the carbonyl oxygen atom and the bigger effect of dishielding, which in the end leads to the larger chemical shift. The chemical shifts of the aromatic carbon atoms are in the intervals given in the literature: carbon atoms of the ferrocene are between 60 and 80 ppm, and the carbon atoms of the benzene are between 90 and 170 ppm. The chemical shifts of the carbonyl carbon atoms in the ketone (199 ppm) and ester (166 ppm) are also situated in the intervals given in the literature.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 44 pages, 39 figures, 5 tables and 23 references. Original is in Croatian language.

Keywords: ferrocene, nuclear magnetic resonance, anticancer activity

Mentor: **Sandra Jurić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sandra Jurić**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mirela Matić, **Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Biljana Nigović, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.