

Priprave halkona i njihovih oksima

Bogi, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:568803>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ana Bogi

PRIPRAVE HALKONA I NJIHOVIH OKSIMA

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistre kemije

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr.
sc. Ines Primožič.

Zahvale

Prvenstveno se zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Primožič na prihvaćanju mentorstva i odabiru zanimljive teme. Zahvaljujem se na svom uloženom trudu, strpljenju i razumijevanju te na svim stručnim savjetima prilikom izrade eksperimentalnog i pisanog dijela diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju (ZOK-a) koji su na bilo koji način pomogli oko tehničkih i stručnih stvari i nesebično davali savjete iz vlastitih iskustava. Posebno se zahvaljujem svima koji su bili dio laboratorija 318 te su svojim prisustvom stvarali ugodnu atmosferu, a najviše kolegici i prijateljici Tei.

Veliko hvala i mojim prijateljicama iz susjednog laboratorija 322, Mateji P. i Barbari B. na druženjima u laboratorijima i hodnicima, ali i savjetima koje su mi davale i podršci koju su mi pružale.

Također veliko hvala i prijateljicama Snježani Ž. i Barbari P. koje su bile uz mene u lijepim, ali i onim manje lijepim trenucima. Hvala vam što ste uvijek imale vremena za mene kad je bilo potrebno i učinile moje studiranje i život u Zagrebu zanimljivijim, lakšim i ljepšim i hvala vam na svim ohrabrivanjima prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala i svim prijateljicama i prijateljima te kolegicama i kolegama koji su bili dio mojeg obrazovanja i svojim prisustvom svaki posao učinili lakšim, a slobodno vrijeme ispunjenijim.

Na kraju najveće hvala svim članovima moje obitelji, a najviše roditeljima koji su mi omogućili školovanje u drugom gradu i bili podrška tijekom cijelog mojeg školovanja. Veliko hvala i braći, šogorici i nećacima koji su bili moralna podrška u svakom trenutku.

Ana Bogi

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED.....	2
2.1. Struktura, svojstva i prirodni izvor halkona.....	2
2.1.1. <i>Struktura halkona.....</i>	2
2.1.2. <i>Kemijska svojstva halkona.....</i>	3
2.1.3. <i>Spektroskopska svojstva halkona.....</i>	8
2.1.4. <i>Halkoni u biljkama.....</i>	9
2.2. Metode sinteze halkona	10
2.2.1. <i>Claisen-Schmidtova kondenzacija</i>	10
2.2.2. <i>Mehanizam Claisen-Schmidtove kondenzacije u baznim uvjetima</i>	11
2.2.3. <i>Heckova reakcija.....</i>	12
2.2.4. <i>Friedel-Craftsovo aciliranje</i>	13
2.3. Biološka aktivnost halkona	13
2.3.1. <i>Antioksidativno djelovanje.....</i>	13
2.3.2. <i>Protuupalno djelovanje.....</i>	16
2.3.3. <i>Antibakterijsko djelovanje.....</i>	17
2.4. Oksimi	18
2.4.1. <i>Općenito o strukturi oksima.....</i>	18
2.4.2. <i>Oksimi halkona</i>	20
2.4.3. <i>Mehanizam sinteze oksima halkona.....</i>	20
2.5. Mehanokemijska sinteza	21
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	24
3.1. Opće napomene	24
3.2. Općeniti postupci pripreve derivata halkona.....	25
3.2.1. <i>Općeniti postupak pripreve derivata halkona u otopini-A (I-7)</i>	25
3.2.2. <i>Općeniti postupak pripreve derivata halkona mehanokemijski-B (I-7).....</i>	25
3.3. Pripreva i analiza dobivenih derivata halkona	25
3.3.1. <i>(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on (1)</i>	25
3.3.2. <i>(2E)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-on (2)</i>	26
3.3.3. <i>(2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on (3).....</i>	27

3.3.4. (2E)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on (4).....	27
3.3.5. (2E)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-on (5).....	28
3.3.6. (2E)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on (6).....	29
3.3.7. (2E)-3-(4-dietilaminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (7).....	30
3.4. Općeniti postupci pripreve derivata oksima halkona.....	30
3.4.1. Općeniti postupak pripreve derivata oksima halkona u otopini (8-11).....	30
3.4.2. Pokušaj pripreve oksima halkona (8) mehanokemijskom sintezom uz korištenje organskih baza.....	30
3.5. Priprava i analiza derivata oksima halkona.....	31
3.5.1. (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksim (8).....	31
3.5.2. (2E)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-on oksim (9).....	31
3.5.3. (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksim (10).....	32
3.5.4. (2E)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksim (11).....	32
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	33
4.1. Pripreve derivata halkona (1-7).....	33
4.1.1. Priprava u otopini i mehanokemijska priprava	33
4.2. Pripreve derivata oksima halkona (8-11)	36
4.2.1. Priprava u otopini.....	36
4.2.2. Pokušaj mehanokemijske pripreve.....	37
4.3. Spektroskopska analiza pripremljenih spojeva	38
4.3.1. IR spektroskopija.....	38
4.3.2. Spektroskopija NMR (¹ H i ¹³ C)	40
§ 5. ZAKLJUČAK	44
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	45
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	46
§ 8. DODATAK	XV
8.1. IR spektri	xv
8.2. ¹H NMR i ¹³C NMR spektri.....	xx
§ 9. ŽIVOTOPIS	LXII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVE HALKONA I NJIHOVIH OKSIMA

Ana Bogi

U ovom diplomskom radu sintetiziran je halkon te pet njegovih derivata s različitim supstituentima na različitim položajima benzenskih prstenova: 1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on, 1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on, 3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on, 1-fenil-3-(4-klorfenil)prop-2-en-1-on i 1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on. Spojevi su pripremljeni na dva načina: Claisen-Schmidtovom kondenzacijom u otopini uz korištenje ultrazvuka i mehanokemijskom sintezom (uz katalitički dodatak otapala). Izvedena je i sinteza oksima pripremljenih halkona, pri čemu su samo dva oksima uspješno pročišćena: 1,3-difenilprop-2-en-1-on-oksim i 1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on-oksim. Oksimi su pripremljeni reakcijom odgovarajućih halkona i hidroksilamonijevog klorida. Mehanokemijska sinteza oksima halkona uz dodatak različitih organskih baza (piridin, 4-dimetilaminopiridin (DMAP), 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan (DABCO) te imidazol) nije se pokazala kao dobra metoda za njihovu sintezu. Pripremljenim spojevima određena su tališta te su analizirani spektroskopskim metodama: IR spektroskopijom te spektroskopijom ^1H NMR i ^{13}C NMR. Omjerom signala u ^1H NMR spektrima oksima halkona određeno je da su u smjesi prisutni *E*- i *Z*-izomeri.

(48 stranica + LXII, 18 slika, 19 shema, 6 tablica, 39 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: Claisen-Schmidtova kondenzacija, halkon, mehanokemijska sinteza, nukleofilna supstitucija na karbonilnom spoju, oksim halkona.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ines Primožič

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Ines Primožič
2. izv. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
3. izv. prof. dr. sc. Sanda Rončević

Zamjena: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Datum diplomskog ispita: 16. veljače 2018.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESES CHALCONES AND THEIR OXIMES

Ana Bogi

In this diploma thesis, chalcone and five of its derivatives with different substituents at different positions of benzene rings were obtained: 3-(4-dimethylaminophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, 3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, 1-(2,4,6-trimethylphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one, 3-(4-chlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one and 1-(2,4,6-trimethylphenyl)-3-(2,4,6-trimethylphenyl)prop-2-en-1-one. The compounds were prepared in two ways: Claisen-Schmidt condensation in solution using ultrasonic waves and mechanochemical synthesis (with catalytic solvent addition). The synthesis of oximes of prepared chalcones has been carried out, with only two oximes successfully purified: 1,3-diphenylprop-2-en-1-one oxime and 3-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one oxime. The compounds were prepared by reaction of the corresponding chalcones and hydroxylammonium chloride. Mechanochemical synthesis chalcone oxime with the addition of various organic bases (pyridine, imidazole, 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octane (DABCO)) did not prove to be a good method for their synthesis. Melting point of synthesised compounds were determined and they were analyzed by spectroscopic methods: IR spectroscopy and ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy. Signal ratio of chalcones oximes in ^1H NMR spectra determined that *E* and *Z* isomers were present in the mixture.

(48 pages + LXII, 18 figures, 19 schemes, 6 tables, 39 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: chalcone, chalcone oxime, Claisen-Schmidt condensation, mechanochemical synthesis, nucleophilic substitution at the carbonyl group.

Mentor: Dr. Ines Primožič, Associate Professor

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Associate Professor
2. Dr. Biserka Prugovečki, Associate Professor
3. Dr. Sanda Rončević, Associate Professor

Substitute: Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor

Date of exam: February 16, 2018

§ 1. UVOD

Halkoni (1,3-difenilprop-2-en-1-oni) su organski spojevi koji, osim što se mogu kemijski pripremiti, su prisutni u biljkama kao prekursori u biosintezi flavonoida.¹ Halkoni i njihovi oksimi zahvaljujući svojoj strukturi čine skupinu spojeva zanimljivu istraživačima prvenstveno zbog brojnih bioloških aktivnosti. Neke od bioloških aktivnosti halkona su: antioksidativna²⁻⁴, protuupalna^{5,6} te antibakterijska^{7,8}, dok oksimi halkona predstavljaju potencijalna imunosupresivna sredstva⁹ i sredstva za depigmentaciju¹⁰. Navedene biološke aktivnosti su temelj za razvoj novih tvari s farmakološkim djelovanjem.

Danas je poznat velik broj derivata halkona koji su pripremljeni različitim sintetskim metodama, a neke od njih su: Claisen-Schmidtova kondenzacija², Heckova reakcija¹¹, Friedel-Craftsovo aciliranje¹². Od navedenih reakcija najčešće se koristi Claisen-Schmidtova kondenzacija u baznim uvjetima, a kako bi se smanjilo vrijeme reakcije i povećala iskorištenja primjenjuju se ultrazvučni valovi¹³ te mikrovalovi¹⁴. Kako bi se smanjila upotreba organskih otapala, korištena je i mehanokemijska sinteza¹⁵. Oksimi halkona su također istraživani, ali ne u tolikoj mjeri. Obično se pripremaju refluksiranjem u određenom otapalu odgovarajućeg halkona s hidroksilamonijevim kloridom uz dodatak baze⁹. Međutim, poznate su i sinteze bez dodatka baze, ali u prisustvu bezvodnog natrijevog sulfata za kojeg se smatra da ubrzava reakciju te dovodi do porasta iskorištenja.¹⁶

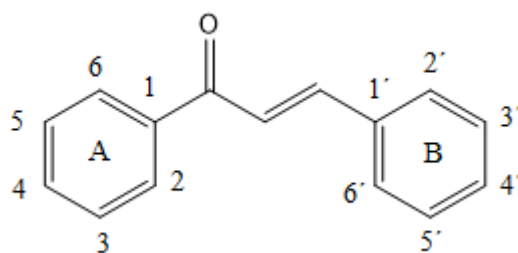
Cilj ovog diplomskog rada bila je priprava halkona i njegovih oksima u otopini i mehanokemijski te njihova analiza spektroskopskim metodama (IR spektroskopijom te NMR spektroskopijom). Kao nastavak ovog diplomskog rada mogu se provesti ispitivanja antioksidativnog te antibakterijskog djelovanja spojeva koji do sada nisu pripremljeni od strane drugih istraživača.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Struktura, svojstva i prirodni izvor halkona

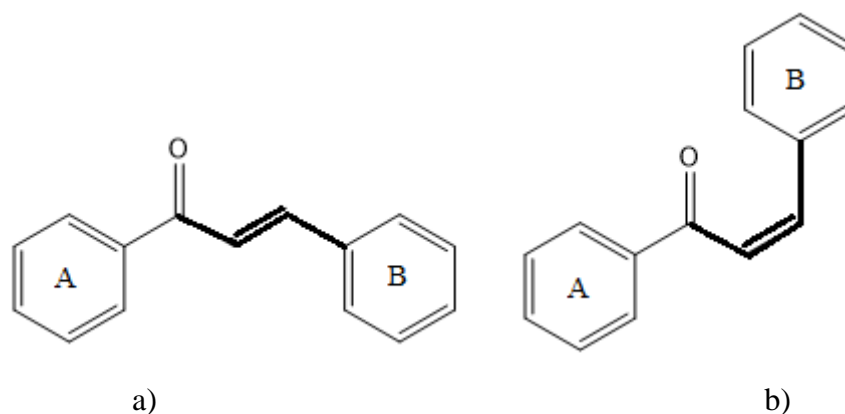
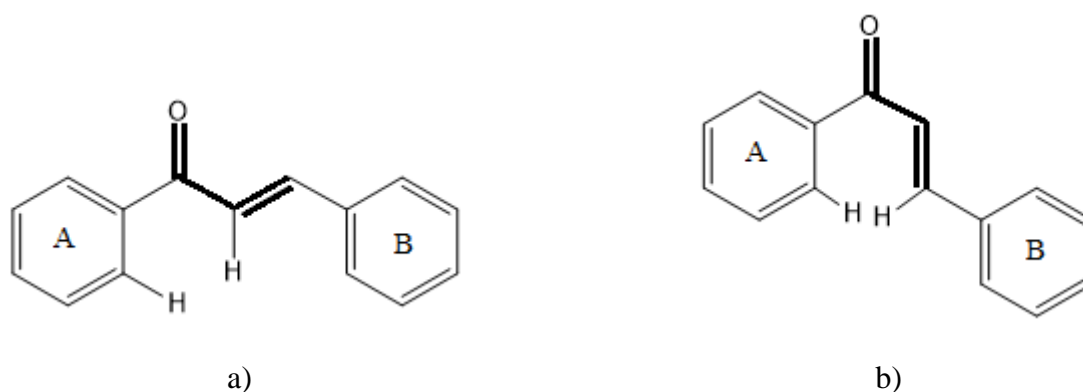
2.1.1. Struktura halkona

1,3-difenilprop-2-en-1-oni su organski spojevi koji se sastoje od dva benzenska prstena povezana alifatskim lancem od tri ugljikova atoma koji čine α,β -nezasićeni karbonilni sustav (enon) (slika 2.1.). Prvu seriju takvih spojeva pripremili su Kostanecki i Tambor te su ih nazvali halkonima, a rezultate svoga istraživanja objavili su 1899. u njemačkom časopisu *Chemische Berichte*.¹⁷ Halkoni imaju dvostruku vezu konjugiranu s karbonilnom skupinom te delokalizirani π -sustav na oba benzenska prstena. Molekule s takvom strukturom imaju niski redoks potencijal i sudjeluju u reakcijama prijenosa elektrona. Benzenski prstenovi mogu imati različite supstituente koji su odgovorni za različite biološke aktivnosti halkona o kojima će se kasnije više govoriti.^{18,19}



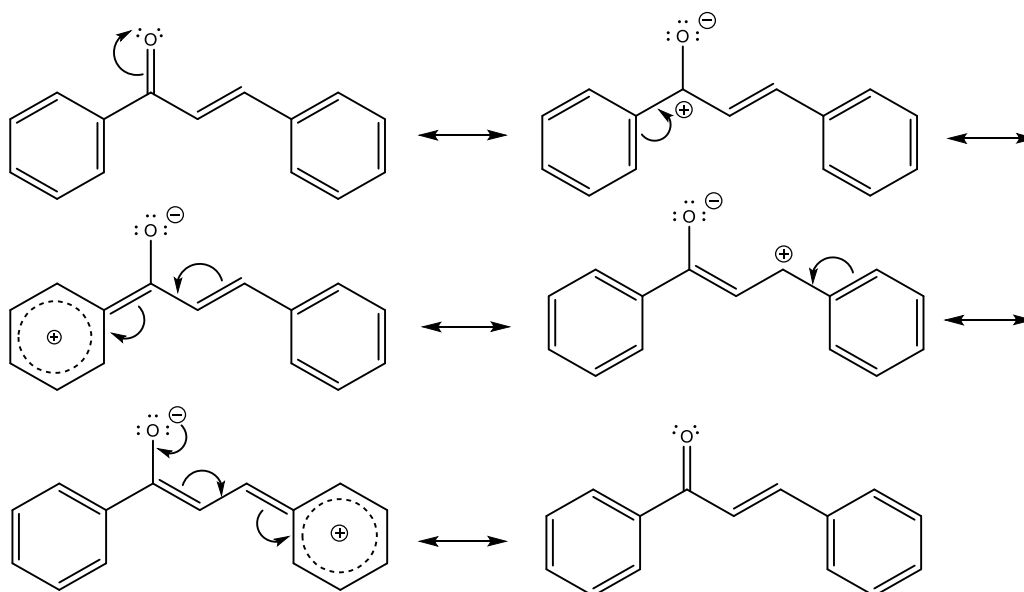
Slika 2.1. Opća struktura halkona

Halkoni se mogu s obzirom na usmjerenje supstituenata vezanih na dvostruku vezu alifatskog dijela podijeliti na *E*- i *Z*-izomere. *Z*-izomer je vrlo nestabilan zbog jakih steričkih smetnji između kisika karbonilne skupine i aromatskog prstena B te zbog toga preferirano nastaje *E*-izomer kao termodinamički stabilniji produkt (slika 2.2). *E*-izomer može imati dva konformera s obzirom na odnos dvostruke veze i karbonilne skupine i to su *s-cis* i *s-trans* konformeri (slika 2.3.). *S-cis* konformer je planaran, dok steričke smetnje između vodikovih atoma kod *s-trans* konformera dovode do neplanarne strukture s torzijskim kutom između O=C-C=C od približno -142° .²⁰ Konformacijska ravnoteža između ta dva konformera ovisi o samoj strukturi halkona, ali i o uvjetima u kojoj se oni nalaze (temperatura, otapalo).¹⁹

Slika 2.2. Struktura: a) *E*-izomera halkona; b) *Z*-izomera halkonaSlika 2.3. Struktura: a) *s-cis* konformera *E*-izomera halkona; b) *s-trans* konformera *E*-izomera

2.1.2. Kemijska svojstva halkona

Halkoni, kao i ostali spojevi s α,β -nezasićenim karbonilnim sustavom (enoni), imaju dva elektrofilna reaktivna središta. Jedno od njih je karbonilni ugljikov atom, a drugo je ugljikov atom u β -položaju u odnosu na karbonilnu skupinu (C_β) zbog delokalizacije elektronske gustoće u konjugiranom sustavu $C=C-C=O$. Karbonilni kisikov atom je dosta elektronegativniji od ugljikvog atoma pa prima elektrone pri čemu nastaje polarizirana struktura s negativnim nabojem na kisikovom atomu i pozitivnim nabojem na C_β koji objašnjava njegovu elektrofilnu prirodu (shema 2.1.). Reakcije koje se mogu odvijati kod enona su: 1,2-adicija, tj. direktna adicija na karbonilnom ugljikovom atomu i 1,4-konjugirana adicija (Michaelova adicija), tj. adicija na β -ugljikovom atomu. Michaelovom adicijom iz halkona se mogu pripremiti bioaktivni heterociklički spojevi, točnije peteročlani i šesteročlani dušikovi heterociklički spojevi poput pirola, pirazola, imidazola, triazola, tetrazola, piridina, pirimidina, indola.²¹



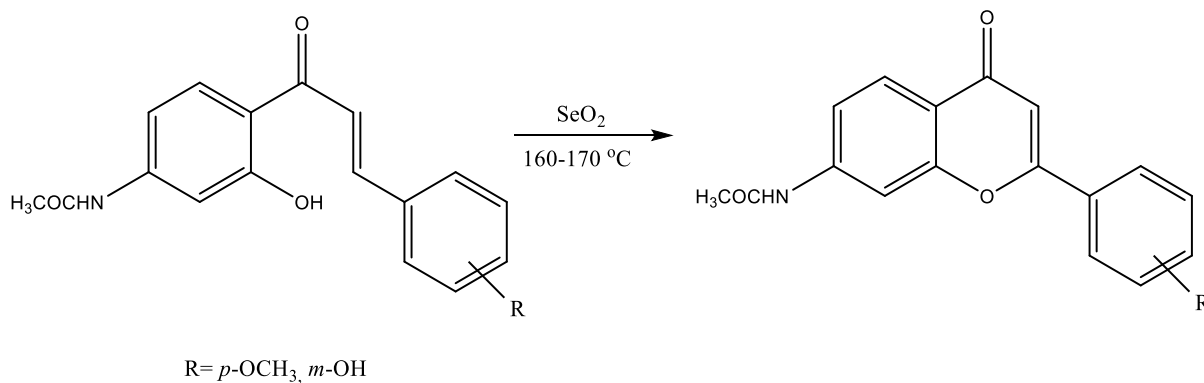
Shema 2.1. Rezonantne strukture halkona

Zbog već opisane strukture halkona mogu se izdvojiti kemijske reakcije karakteristične za njih:

- 1) Oksidacije
- 2) Adicije
- 3) Redukcije
- 4) Ciklizacijske reakcije

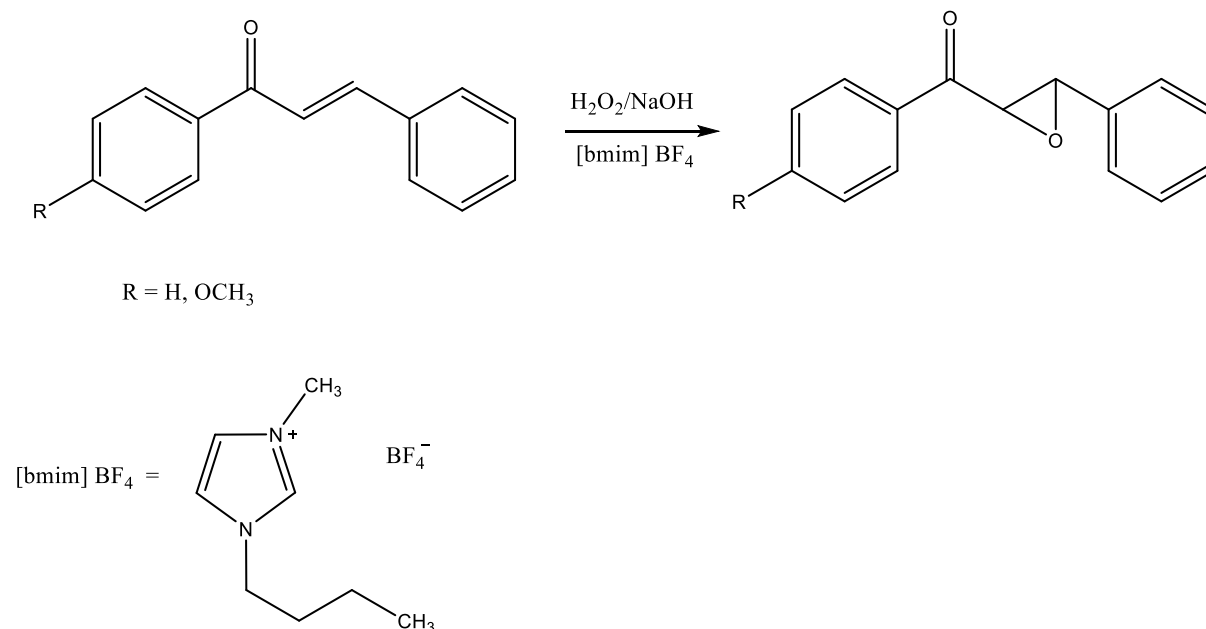
1) Oksidacije

Primjer oksidacije halkona je reakcija 4-acetamid-2-hidroksihalkona sa selenijevim dioksidom koji djeluje kao oksidans te pritom nastaje flavon (shema 2.2.).¹⁹



Shema 2.2. Oksidacija 4-acetoamid-2-hidroksihalkona u flavon

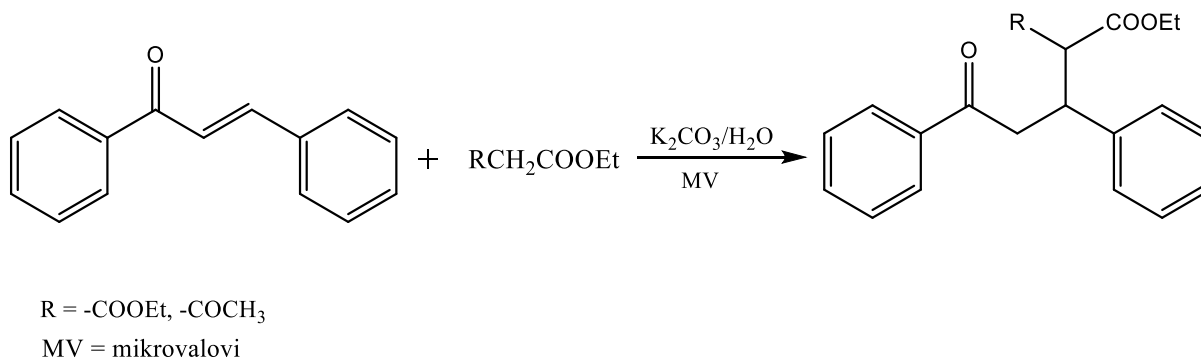
U reakcije oksidacije također se ubraja epoksidacija etilenske skupine halkona vodikovim peroksidom koja se provodi vrlo brzo i u visokom iskorištenju (98 %) u 1-butil-3-metilimidazolijevom tetrafluorboratu ([bmim] BF₄) (shema 2.3.).¹⁹



Shema 2.3. Epoksidacija etilenske skupine halkona

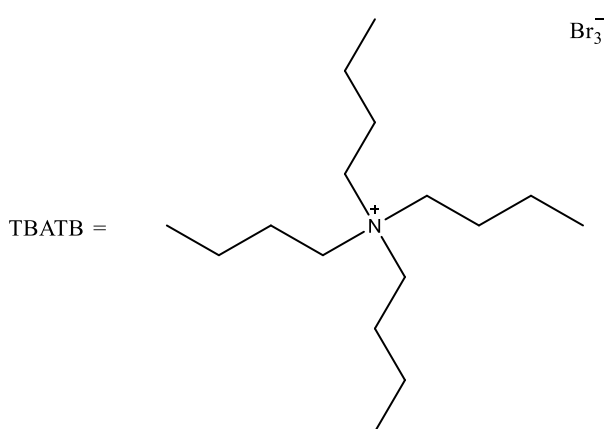
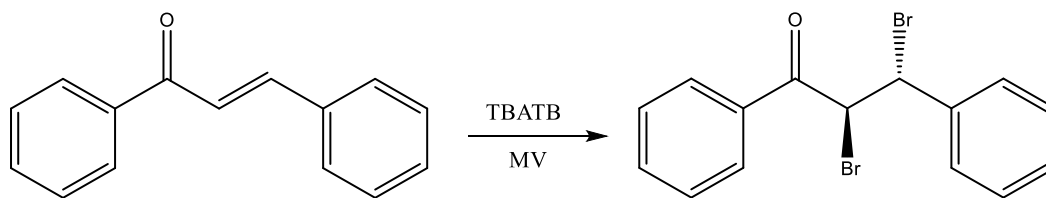
2) Adicije

Michaelova adicija obično se provodi u baznim uvjetima. Primjer takve reakcije je nukleofilna adicija Michaelovog donora poput dietil-malonata ili etil-acetoacetonata na β -ugljikov atom halkona u prisustvu baze kalijevog karbonata (K₂CO₃) te vode (shema 2.4.). Reakcija je potpomognuta mikrovalovima i provedena je bez upotrebe organskog otapala. Čisti produkt izoliran je u visokom iskorištenju.¹⁹



Shema 2.4. Michaelova adicija potpomognuta mikrovalovima

Bromiranje etilenske skupine halkona može se provesti uz upotrebu reagensa za bromiranje kao što je tetrabutilamonijev tribromid (TBATB) te uz korištenje mikrovalova. Iskorištenje reakcije iznosi 87 % (shema 2.5.).¹⁹

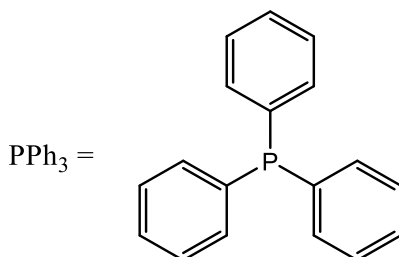
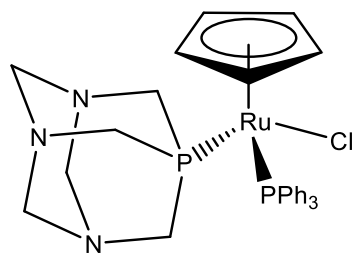


MV = mikrovalovi

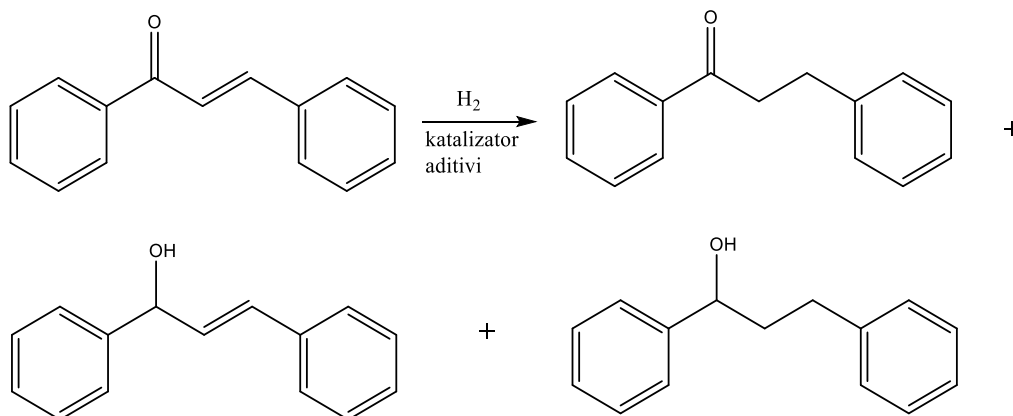
Shema 2.5. Bromiranje halkona

3) Redukcije

Redukcijske reakcije halkona provode se adicijom vodika, tj. hidrogeniranjem. Kao katalizatori koriste se kompleksi s prijelaznim metalima kao što je rutenij. Primjer takvog katalizatora je kompleks s rutenijem na koji su vezani 1,3,5-triaza-7-fosfoadamantan, trifenilfosfin te ciklopentadienski i kloridni anion (slika 2.4.).²² Kao katalizator prilikom hidrogeniranja također se koristi i paladij na ugljiku (Pd/C).²³ S obzirom da se kod halkona može reducirati karbonilna skupina i dvostruka veza, mogu nastati različiti produkti nakon hidrogeniranja. Ovisno o uvjetima²² u kojima se provodi hidrogeniranje i vrsti aditiva koji se mogu dodati²³ nastaje neki od produkata ili njihova smjesa u različitim omjerima (shema 2.6.).



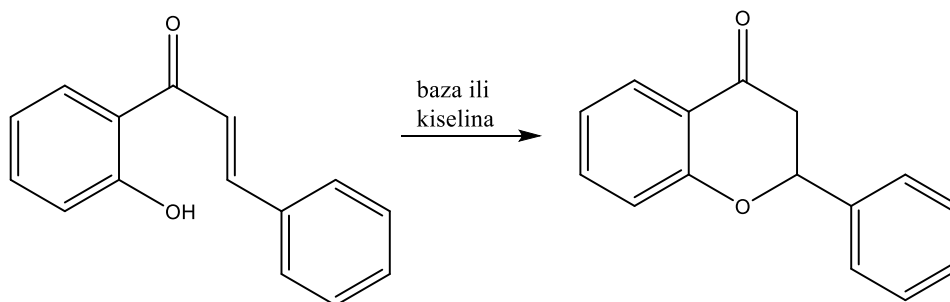
Slika 2.4. Struktura rutenijevog katalizatora



Shema 2.6. Hidrogeniranje halkona i mogući produkti

4) Ciklizacijske reakcije

Kod 2-hidroksihalkona u baznim ili kiselim uvjetima dolazi do zatvaranja prstena između kisikovog atoma hidroksilne skupine na prstenu A i β -ugljikovog atoma pri čemu nastaje dihidropiranični prsten (shema 2.7.). Na taj način nastaje flavon. Od baza kao katalizatora obično se koristi 1,5-2,5 %-tna otopina natrijevog hidroksida (NaOH), a od kiselina kao katalizatora se koriste razrijeđena klorovodična kiselina (HCl), etanolna otopina sulfatne kiseline (H₂SO₄) te etanolna otopina fosforne kiseline (H₃PO₄).¹⁹

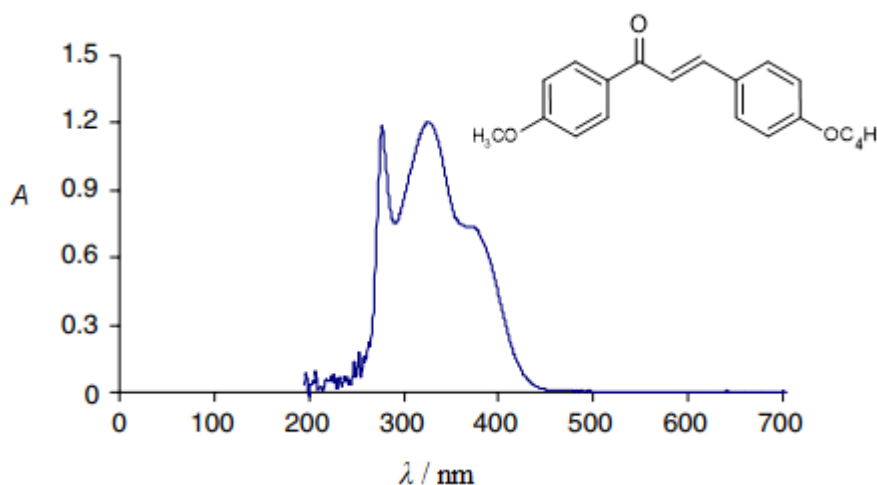


Shema 2.7. Ciklizacija 2-hidroksihalkona u flavon

2.1.3. Spektroskopska svojstva halkona

Halkoni osim što se mogu identificirati pomoću spektroskopije NMR i IR spektroskopije mogu im se snimati i UV spektri zahvaljujući konjugiranoj strukturi.

Poznato je da halkoni apsorbiraju svjetlost u ultraljubičastom (UV) području. UV spektar halkona sastoji se od dvije osnovne apsorpcijske vrpce: vrpce I i relativno uske vrpce II. Kod halkona vrpca I se obično pojavljuje između 340 i 390 nm, dok se vrpca II pojavljuje između 220 i 270 nm. Na slici 2.5. prikazan je UV-Vis spektar 4'-butoksi-4-metoksihalkona s apsorpcijskim maksimumom pri 342 nm. Prilikom apsorpcije dolazi do prijelaza elektrona iz nevezne orbitale (n) i vezne orbitale (p), tj. iz osnovnih stanja u protuveznu orbitlu (p^*), tj. pobuđeno stanje. Dio molekule koji je odgovoran za apsorpciju naziva se kromfor, a u ovom slučaju to je karbonilna skupina (C=O) te dvostruke veze u benzenskom prstenu (C=C).²⁴⁻²⁶



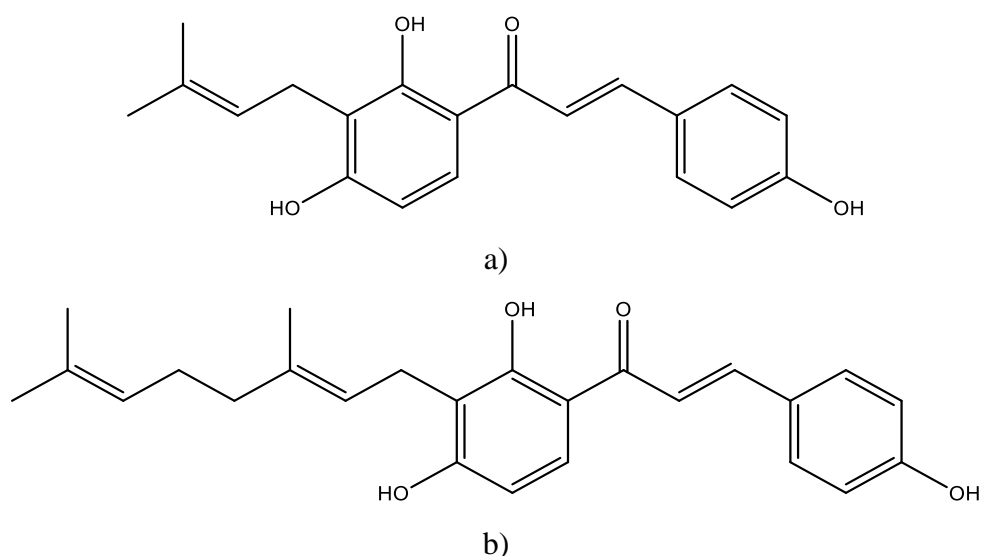
Slika 2.5. UV-Vis spektar 4'-butoksi-4-metoksihalkona s apsorpcijskim maksimumom pri 342 nm (slika preuzeta i prilagođena prema izvoru 24)

2.1.4. Halkoni u biljkama

Osim što se mogu kemijski pripremiti u laboratoriju, halkoni su prirodni organski spojevi prisutni u raznim biljkama kao što su *Angelica*, *Humulus*, *Scutellaria* koje se koriste kao tradicionalni narodni lijekovi. Biljka *Angelica* (slika 2.6.) raste u Indoneziji i tamo je poznatija pod nazivom Ashitaba, a prvi put je otkrivena na jednom japanskom otoku. Prvi pisani dokaz o njezinom ljekovitom djelovanju potječe iz 16. stoljeća i nalazi se u Kineskoj knjizi koju je napisao dr. Lee. Ljekoviti dio biljke je stabljika koja je bogata halkonima poput ksantoangelola i 4-hidroksidericina (slika 2.7.). Zahvaljujući svojoj strukturi navedeni spojevi odgovorni su za jako antioksidativno djelovanje koje je jače i od antioksidativnog djelovanja crnog vina, čaja ili soje.¹⁸

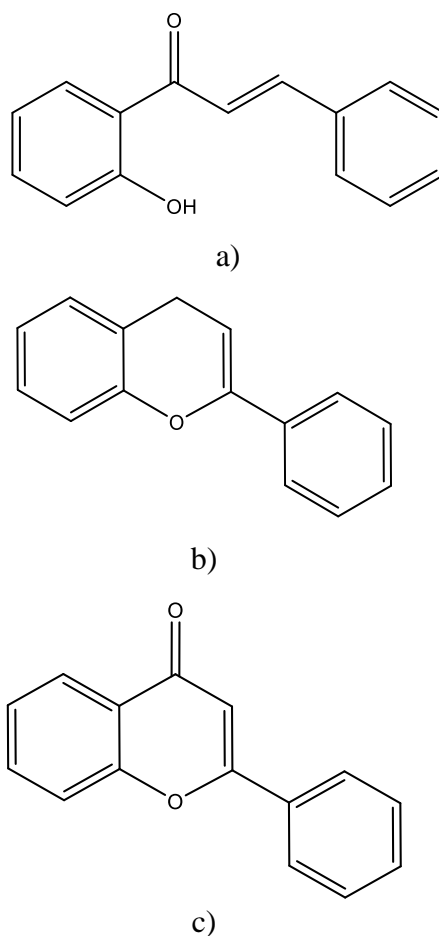


Slika 2.6. Biljka *Angelica* (slika preuzeta iz izvora 18)



Slika 2.7. Strukture: a) ksantoangelola; b) 4-hidroksidericina

Halkoni biljkama služe kao zaštita od insekata te im daju boju. Osim toga navode se kao prekursori u biosintezi flavonoida kod biljaka.¹ 2-hidroksihalkoni oksidacijom prelaze u flavone koji su podvrsta flavonoida (slika 2.8.)^{18,27}



Slika 2.8. Struktura: a) 2-hidroksihalkona; b) flavonoida; c) flavona

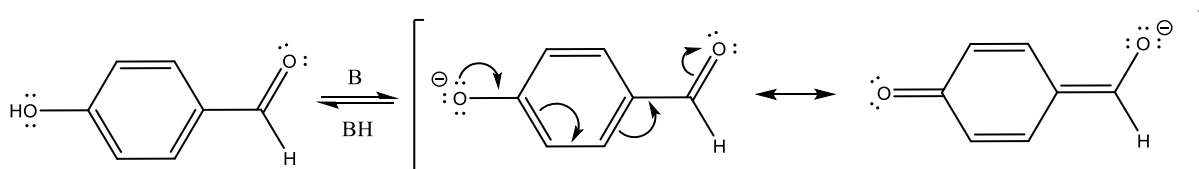
2.2. Metode sinteze halkona

Halkoni su spojevi koji se pripremaju kondenzacijskim reakcijama, tj. reakcijama između jednostavnih i komercijalno dostupnih spojeva između kojih dolazi do stvaranja jednostruke ugljik-ugljik veze (C-C) u odgovarajućim uvjetima. Za pripremu halkona najčešće se primjenjuje aldolna kondenzacija, tj. Claisen-Schmidtova kondenzacija, ali postoje i drugi načini pripreve.²⁸

2.2.1. Claisen-Schmidtova kondenzacija

Claisen-Schmidtova kondenzacija je reakcija ekvimolarne količine benzaldehida ili njegovih derivata i acetofenona ili njegovih derivata uz katalizator od kojih se najčešće koristi baza. Kao sporedna reakcija može se odvijati Cannizarova reakcija pri čemu se benzaldehid u baznim uvjetima disproportcionira, tj. reducira se do benzilnog alkohola i oksidira do benzojeve

kiseline. Stvaranje navedenih nusprodukata smanjuje iskorištenje reakcije pa kako bi se ono izbjeglo preporuča se upotreba benzilidendiacetata umjesto benzaldehida kao reaktanta. Osim baze, kao katalizator mogu se koristiti kiseline kao što je klorovodična kiselina (HCl) ili sumporna kiselina (H₂SO₄), ali u tom slučaju je iskorištenje reakcije niže u odnosu na reakcije s bazom kao katalizatorom. Primjer korištenja kiseline kao katalizatora je kad se u sintezi kao reaktant koristi *p*-hidroksibenzaldehid. Korištenje baze u tom slučaju dovodi do otcjepljenja protona fenolne hidroksilne skupine i nastanka anionskog oblika *p*-hidroksialdehida u kojem dolazi do delokalizacije elektrona i smanjenja elektrofilnosti karbonilnog ugljikovog atoma (shema 2.8.). Međutim, zbog već navedenih niskih iskorištenja kod upotrebe kiseline kao katalizatora, prednost se ipak daje sintezi uz bazu i upotrebu zaštite hidroksilne skupine kako bi se izbjegla kiselo-bazna reakcija i smanjenje elektrofilnosti *p*-hidroksibenzaldehida.² Također su zabilježeni primjeri upotrebe gline kao katalizatora uz visoko iskorištenje (98 %).¹⁹

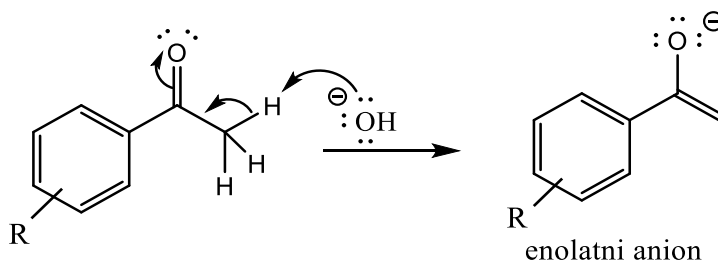


Shema 2.8. Delokalizacija elektrona kod anionskog oblika *p*-hidroksibenzaldehida

2.2.2. Mehanizam Claisen-Schmidtove kondenzacije u baznim uvjetima

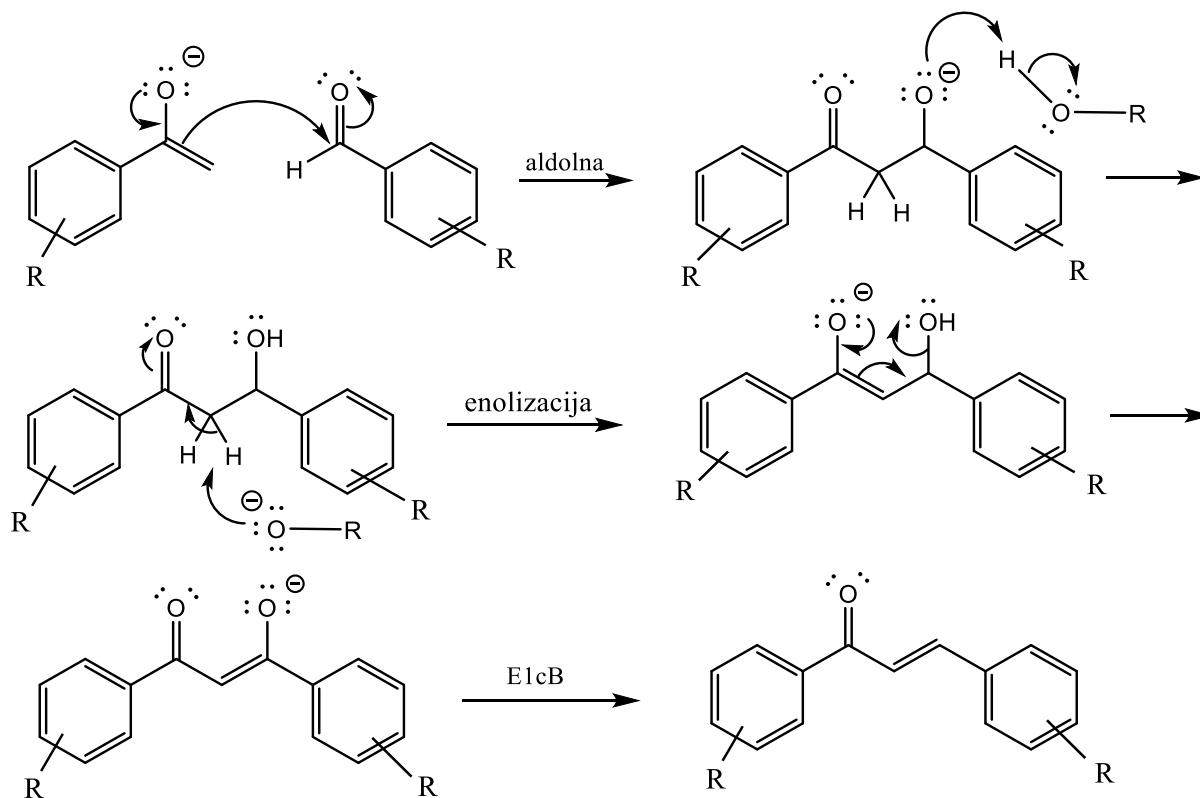
Claisen-Schmidtova kondenzacija je aldolna kondenzacija između dva različita karbonilna spoja, od kojih jedan djeluje kao nukleofil u enolnom ili enolatnom obliku, a drugi kao elektrofil.²⁹ Kod pripreme halkona kao nukleofili se koriste enolatni anioni acetofenona i njegovih derivata, dok se kao elektrofil koriste spojevi koji nemaju α -vodikov atom pa nemaju mogućnost stvaranja enolatnog aniona, a primjer takvog spoja je benzaldehid i njegovi derivati.

Prvi korak u mehanizmu nastanka halkona je stvaranje enolatnog aniona acetofenona ili njegovih derivata pomoću natrijevog hidroksida (NaOH) koji djeluje kao baza (shema 2.9.).



Shema 2.9. Stvaranje enolatnog aniona u baznim uvjetima

Sljedeći korak je nukleofilan napad enolatnog aniona acetofenona ili njegovih derivata na ugljikov atom karbonilne skupine benzaldehida ili njegovih derivata pri čemu nastaje β -hidroksikarbonilni spoj, tj. aldol. On se dehidratira E1cB mehanizmom dajući α,β -nezasićeni karbonilni spoj, tj. enon, a u ovom slučaju to je halkon. (shema 2.10.).



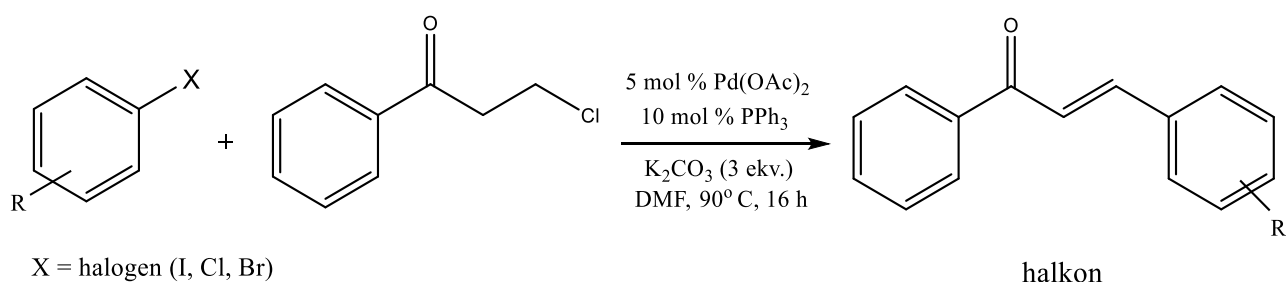
Shema 2.10. Mehanizam nastajanja halkona reakcijom između enolatnog aniona derivata acetofenona te derivata benzaldehida

2.2.3. Heckova reakcija

Heckova reakcija se najopćenitije može definirati kao paladijem (0) katalizirano unakrsno povezivanje ugljik-ugljik između vinilnih ili arilnih halogenida ili sulfonata s alkenom u baznim uvjetima.³⁰

Halkon se može pripremiti direktno reakcijama aril-halogenida s aril-vinil-ketonom, ali su rijetki takvi primjeri. Razlog tomu je mala stabilnost većine aril-vinil-ketona (enona) koji se mogu raspasti nakon izlaganja toplini, svjetlosti i kisiku tijekom njihove pripreme i skladištenja. Stoga je za pripremu α,β -nezasićenih karbonilnih spojeva potrebno više koraka, a polazi se od zasićenih karbonilnih spojeva. Odgovarajući enon se pripremi *in-situ* nakon čega

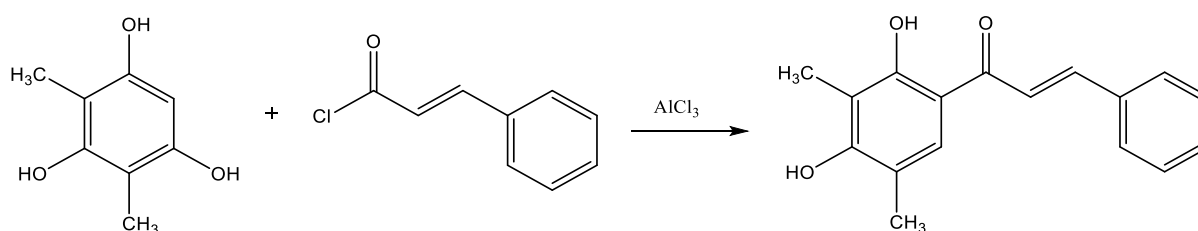
slijedi unakrsno povezivanje s aril-halogenidom. Primjer takve reakcije je reakcija aril-halogenida i 3-klorpropilfenona u odgovarajućim uvjetima (shema 2.11.).¹¹



Shema 2.11. Priprava halkona Heckovom reakcijom

2.2.4. Friedel-Craftsovo aciliranje

Halkoni se također mogu pripremiti izravnim Friedel-Craftsovim aciliranjem derivata fenola. Kod nastalih halkona fenol je sastavni dio prstena A, dok sredstvo za aciliranje izgrađuje alifatski dio i prsten B. Reakcijom 3,5-dihidroksi-2,4-dimetilfenola i 3-fenilprop-2-enionil-klorida uz Lewisovu kiselinu nastaje odgovarajući halkon (shema 2.12.).¹²



Shema 2.12. Priprava halkona Friedel-Craftsovim aciliranjem

2.3. Biološka aktivnost halkona

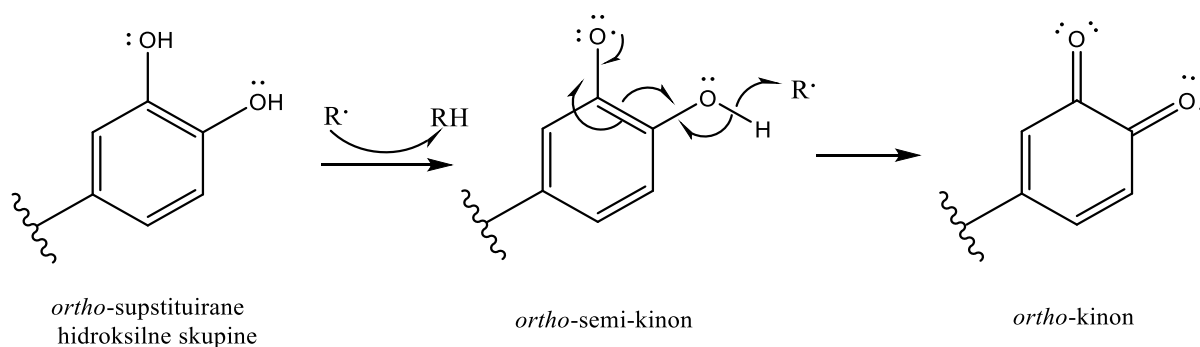
Zahvaljujući svojoj strukturi halkoni pokazuju brojna biološka djelovanja. Neka od njih su: antioksidativno, protuupalno te antibakterijsko.

2.3.1. Antioksidativno djelovanje

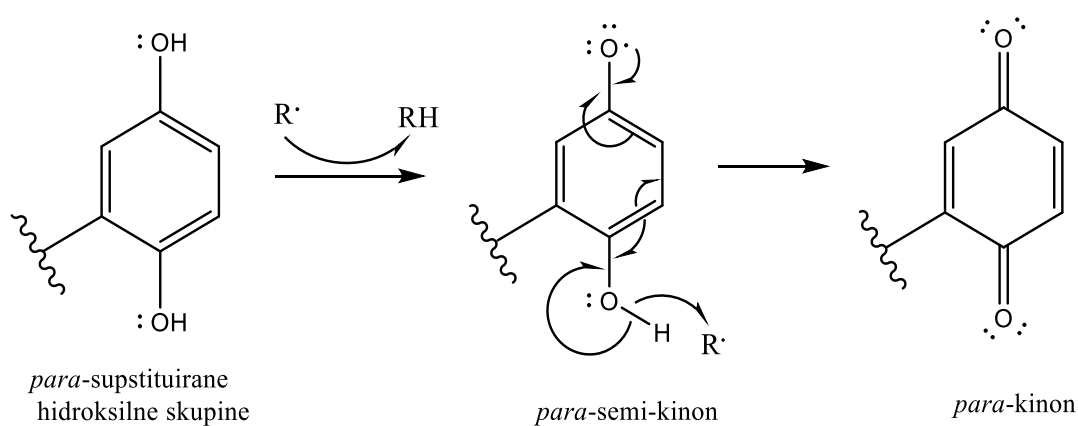
Antioksidansi su tvari koje inhibiraju ili odgađaju oksidaciju u lančanim reakcijama.¹³ Djelovanje antioksidansa pa tako i halkona temelji se na njihovoj mogućnosti reagiranja sa slobodnim radikalima kao što su superoksidni radikali ($O_2^{\cdot -}$), hidroksilni radikali ($\cdot OH$), vodikov peroksid (H_2O_2) te ostale reaktivne kisikove vrste (ROS, eng. *reactive oxygen species*) kao i reaktivne dušikove vrste (RNS, eng. *reactive nitrogen species*). Mehanizam djelovanja

antioksidansa temelji se na davanju elektrona slobodnim radikalima pri čemu se oni stabiliziraju i deaktiviraju.³¹

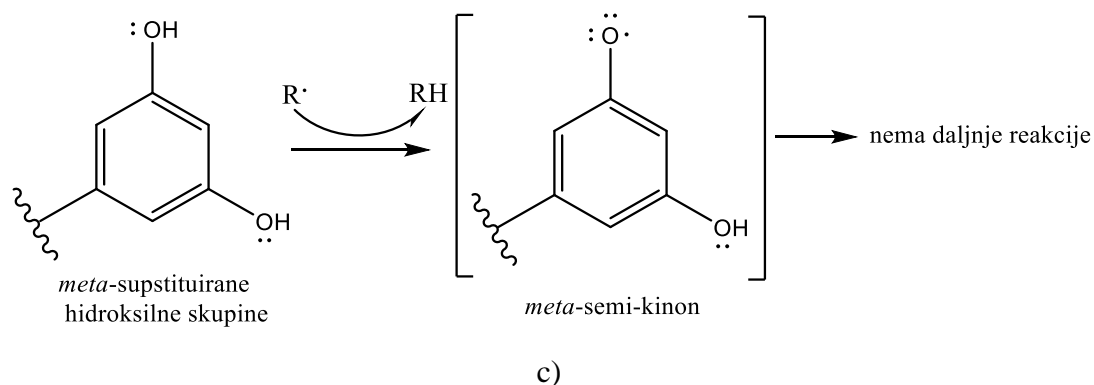
Kada molekula halkona reagira s radikalom, halkon prelazi u fenoksil-radikal čije su hidroksilne skupine jako reaktivne. U slučaju kad su dvije hidroksilne skupine međusobno u *ortho*- i *para*-položaju dolazi do delokalizacije elektrona i nastaje prilično stabilan semi-kinon, dok u slučaju kada su hidroksilne skupine u *meta*-položaju dihidroksilirani benzenski sustav nema mogućnost delokalizacije elektrona te nastaje nestabilan semi-kinon (shema 2.13.). Stoga halkoni s hidroksilnim skupinama u *ortho*- i *para*-položaju pokazuju izvrsno antioksidativno djelovanje (80 - 90 % pri koncentraciji od 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$) što je usporedivo s učinkovitošću poznatih antioksidansa poput askorbinske kiseline (vitamin C) i α -tokoferola (vitamin E), dok halkoni s hidroksilnim skupinama u *meta*-položaju imaju znatno slabije djelovanje (25 % pri koncentraciji od 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$).²



a)



b)

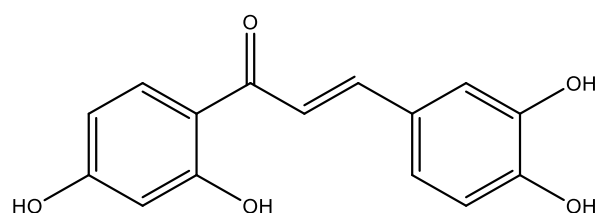


Shema 2.13. Reakcija halkona i radikala kada su hidroksilne skupine na prstenu B halkona u:

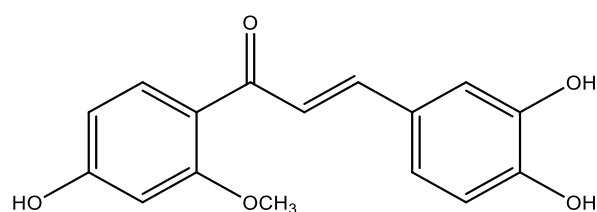
a) *ortho*-položaju; b) *para*-položaju; c) *meta*-položaju

U radu kineskih znanstvenika ispitivano je antioksidativno djelovanje halkona prisutnih u tradicionalnim kineskim biljkama te je dana veza između same strukture spojeva i njihovog antioksidativnog djelovanja.³ Halkoni koji su pokazali antioksidativno djelovanje imaju nekoliko hidroksilnih skupina na benzenskim prstenovima (slika 2.9.). Najjači oksidans od njih je butein, zatim slijedi sapanhalkon, dok je naslabiji floretin. Na temelju tih rezultata došli su do zaključka da je za antioksidativno djelovanje odgovorna 3',4'-dihidroksilna skupina (kateholna skupina) na prstenu B, ali i dvostruka veza u alifatskom dijelu koju floretin nema te je zbog toga slabiji antioksidans u odnosu na prva dva navedena.

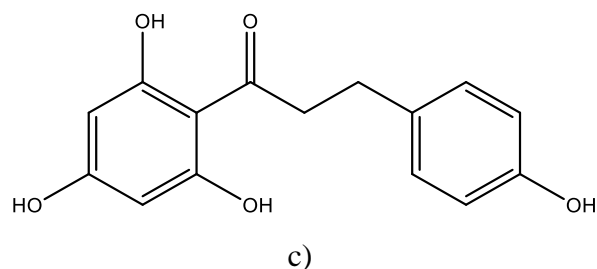
Mnogi hidroksihalkoni s izoprenskim supstuentima na benzenskim prstenovima također posjeduju antioksidativno djelovanje.⁴



a)



b)

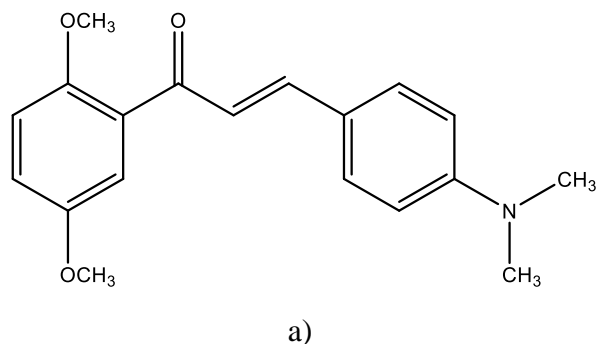


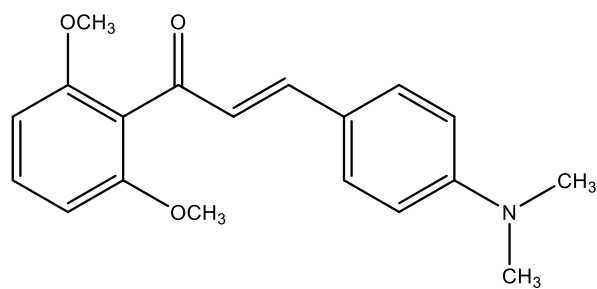
Slika 2.9. Struktura: a) buteina; b) sapanhalkona; c) floretina

2.3.2. Protuupalno djelovanje

Upala je složeni biološki odgovor na štetne podražaje i povezana je s mnogim patofiziološkim stanjima.⁵ Ljudski leukociti proizvode niz bioaktivnih metabolita arahidonske kiseline nakon upalnog procesa pomoću enzima poput posfolipaze A2 (PLA2), ciklooksigenaze (COX) i 5-lipoksigenaze (5-LO). Makrofagi proizvode prostaglandine djelovanjem dva enzima: ciklooksigenaze 1 (COX-1) i ciklooksigenaze 2 (COX-2). COX-1 aktivan je u većini tkiva sisavaca, dok COX-2 djeluje u upalnim procesima i uzrokuje pojačano stvaranje prostaglandina. Inhibicijom štetnih funkcija leukocita i proizvodnje prostaglandina može se postići važan terapijski učinak kod upalnih bolesti te se na temelju tih mehanizama djelovanja mogu proizvesti novi alternativni lijekovi nasuprot konvencionalnim protuupalnim sredstvima koja često izazivaju nuspojave.⁶

U upalnim procesima aktivira se i dušikova(II) oksid-sintaza čime se potiče stvaranje dušikova(II) oksida (NO). Reaktivni dušikovi međuprodukti kao što je NO igraju važnu ulogu u upalnim i imunološkim reakcijama. Rojas i njegovi suradnici proučavali su djelovanje derivata 4'-dimetilaminohalkona na upalne procese.⁵ Rezultati provedenih ispitivanja pokazuju da 2,5-dimetoksilirani i 2,6-dimetoksilirani spojevi (slika 2.10.) pokazuju protuupalno djelovanje. Navedeni spojevi inhibiraju proizvodnju NO s vrijednostima IC_{50} od 0,6 i 0,7 $\mu\text{mol L}^{-1}$.





b)

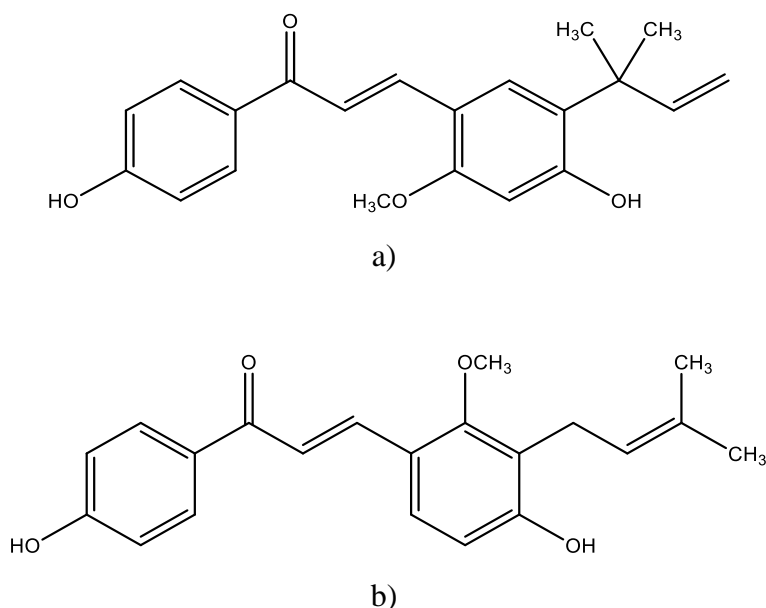
Slika 2.10. Struktura: a) 4'-dimetilamino-2,5-dimetoksihalkona; b) 5 4'-dimetilamino-2,6-dimetoksihalkona

2.3.3. Antibakterijsko djelovanje

Zbog brzog razvoja otpornosti na antibiotike postoji stalna potreba za razvojem novih antibakterijskih sredstava.¹⁹

Bugarska znanstvenica Batovska i suradnici proučavali su utjecaj strukture halkona, tj. njihovih supstituenata na prstenu A i B na antibakterijsko djelovanje.⁷ Ispitivanja su proveli na bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Već prije njihovog istraživanja pretpostavljeno je da se način antibakterijskog djelovanja halkona temelji na njihovoj reakciji s tiolnim skupinama esencijalnih enzima. Reakcija se odvija Michaelovom adicijom pri čemu je halkan Michaelov akceptor, a tiolne skupine enzima su Michaelov donor. Za tu reakciju važna je elektrofilnost ugljikovog β -ugljikovog atoma halkona, a elektron-odvlačeće skupine u *para*-položaju prstena B trebale bi ju dodatno povećati. Stoga su oni odlučili ispitati antibakterijsku aktivnost halkona s elektron-odvlačćim skupinama u *para*-položaju prstena B. Iako su određivanjem atomskog naboja računalnim metodama dokazali da u većini slučajeva prisutnost elektron-odvlačeće skupine u *para*-položaju prstena B utječe na povećanje elektrofilnosti C_{β} , antibakterijska testiranja pokazala su da njihovo prisustvo ne utječe na antibakterijski učinak halkona. Njihovi rezultati dobiveni ispitivanjem antibakterijskog djelovanja također su pokazali da lipofilnost halkona utječe na antibakterijsko djelovanje.

Osim što određeni kemijski pripremljeni halkoni pokazuju antibakterijsko djelovanje, pronađeni su i prirodni spojevi s antibakterijskim učinkom. Primjer takvih spojeva su likohalkon A i likohalkon C (slika 2.11.) izolirani iz sladića.⁸



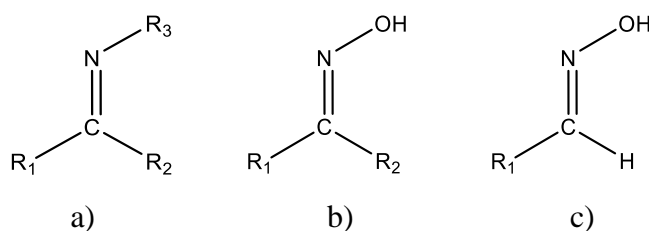
Slika 2.11. Struktura: a) likohalkona A; b) likohalkona C

2.4. Oksimi

2.4.1. Općenito o strukturi oksima

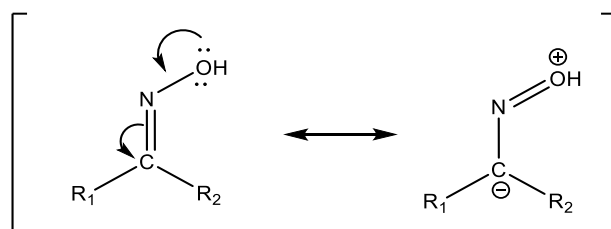
Pojam „oksim“ potječe iz 19. stoljeća i kombinacija je dviju riječi: „oxygen“ i „imide“. Njemački organski kemičar Victor Meyer je krajem 19. stoljeća s Aloisom Jannyem sintetizirao prvi oksim kao organski spoj s =N-OH skupinom vezanom na ugljikov atom.³²

Oksimi su organski spojevi koji se ubrajaju u imine. Za imine je karakteristično da imaju dvostruku vezu između ugljikovog i dušikovog atoma i oni su zapravo dušikovi analozi karbonilnih spojeva. Imini nastaju reakcijom primarnog amina i karbonilnog spoja uz oslobađanje vode u odgovarajućim uvjetima. Kada je na dušikov atom vezana hidroksilna skupina, tj. kada je $R_3=OH$ spojevi se nazivaju oksimima. Na položajima R_1 i R_2 može biti vezan vodikov atom, alkilna ili arilna skupina. Ako je R_1 alkilna ili arilna skupina, a R_2 vodikov atom oksim je dobiven iz aldehida i naziva se aldoksim, a ako su R_1 i R_2 alkilne ili arilne skupine oksim je dobiven iz ketona i naziva se ketoksim (slika 2.12.).³²⁻³⁴



Slika 2.12. Struktura: a) imina; b) oksima te ujedno i ketoksima; c) aldoksima

Imini su obično nestabilni spojevi i lako se hidroliziraju pa se moraju pripremati metodama koje uključuju uklanjanje vode iz reakcijske smjese (npr. upotreba Dean-Starkove aparature). Oksimi su stabilniji u odnosu na imine jer na dušikovom atomu imaju vezanu elektronegativnu skupinu, tj. hidroksilnu skupinu koja sudjeluje u delokalizaciji elektrona iz dvostruke veze imina (shema 2.14.) Delokalizacijom se smanjuje mali pozitivan naboj ugljikovog atoma iz dvostruke veze imina i time postaje manje podložan nukleofilnom napadu, a samim time i hidrolizi.³⁴

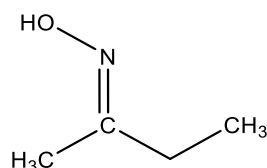


Shema 2.14. Rezonante strukture oksima

Zbog ograničene rotacije oko C=N veze oksimi pokazuju geometrijski izomerizam i mogu postojati kao *syn*- i *anti*-oksimi. Kada se u aldoksimu hidroksilna skupina nalazi s iste strane s koje se nalazi i vodikov atom u odnosu na C=N vezu radi se o *syn*-konfiguraciji, a kada se nalaze na suprotnim stranama C=N veze radi se o *anti*-konfiguraciji (slika 2.13.). Kod ketoksima se pojmovi *syn* i *anti* koriste kako bi se odredio odnos između hidroksilne skupine i skupine koja se prva navodi u imenu. Naprimjer, oksim butan-2-ona (slika 2.14.) može se nazvati *syn*-metil-etil-ketoksim ili *anti*-etil-metil-ketoksim. Stoga se za razlikovanje geometrijskih izomera oksima, posebice ketoksima, preporuča upotreba *E* i *Z* oznaka. *Z*-oksim ima hidroksilnu skupinu i skupinu većeg prioriteta s iste strane C=N veze, dok se kod *E*-oksima one nalaze sa suprotnih strana C=N veze.^{33,35}



Slika 2.13. Struktura: a) *syn*-aldoksima; b) *anti*-aldoksima



Slika 2.14. Struktura oksima butan-2-ona

2.4.2. Oksimi halkona

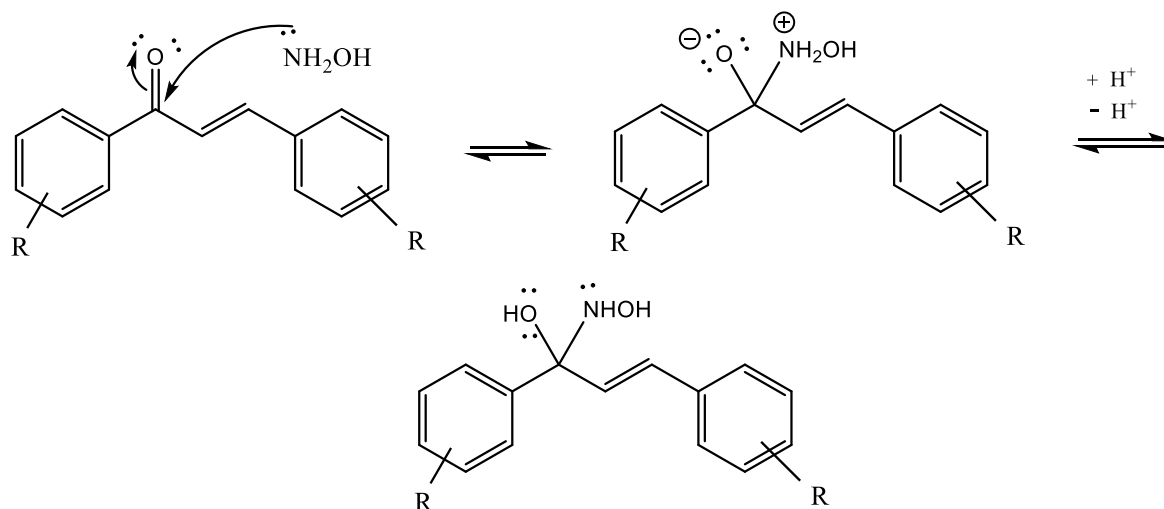
Sinteza oksima halkona provodi se reakcijom halkona i hidroksilamonijevog klorida u različitim eksperimentalnim uvjetima. Kineski znanstvenik Xu i njegovi suradnici su 2011. godine optimizirali metodu za sintezu oksima halkona upotrebljavajući reaktante u različitim molarnim omjerima i uz dodatak bezvodnog natrijevog sulfata.¹⁶ Uočili su da optimalan omjer množina halkona, hidroksilamonijevog klorida i bezvodnog natrijevog sulfata iznosi 1 : 1,5 : 1. Uz taj omjer reagensa i refluksiranje od 3 do 4 sata u etanolnoj otopini iskorištenja iznose 82-94 %. Kada su zamijenili bezvodni natrijev sulfat s bezvodnim bakrovim(II) sulfatom, iskorištenje reakcije smanjilo se na 15 %.

Kineski znanstvenik Luo i njegovi suradnici su 2012. godine sintetizirali derivate oksima halkona uz dodatak piridina kao otapala i baze uz refluksiranje preko noći i iskorištenja 62-68 %.⁹ Sintetizirani spojevi su se pokazali kao potencijalna imunosupresivna sredstva. Imunosupresivna sredstva su skupina kemijskih ili bioloških tvari koje smanjuju oštećenja tkiva inhibicijom staničnog imunološkog odgovora. Ta sredstva mogu inhibirati abnormalni imunološki odgovor organizma te se uglavnom koriste kako bi se izbjeglo odbacivanje organa prilikom transplantacije te kod liječenja autoimunoloških bolesti poput reumatoidnog artritisa, autoimune hemolitičke bolesti, anemije.

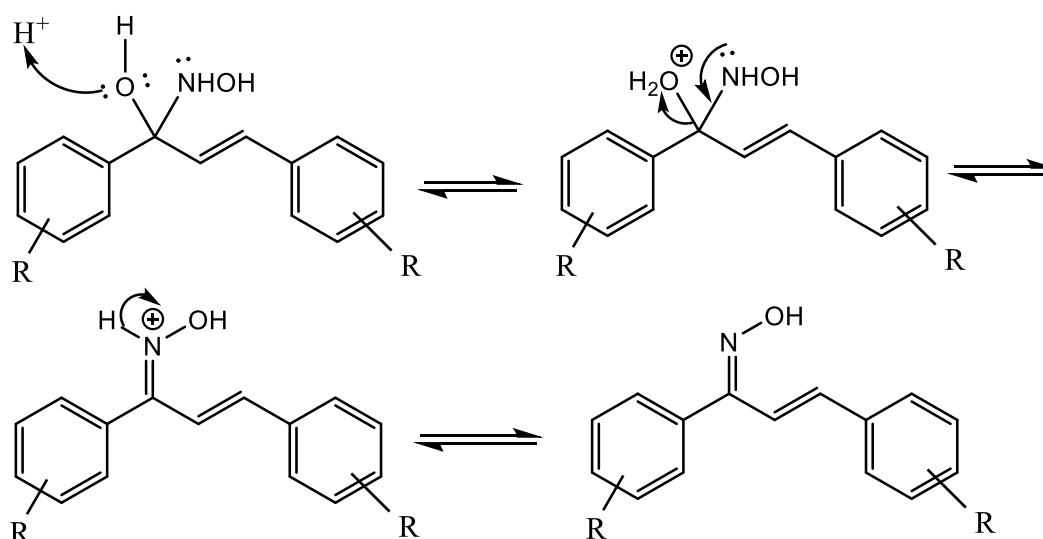
Australski znanstvenici su 2016. godine pripremili nove oksime halkona koji inhibiraju enzim tirozinazu čime se inhibira stvaranje melanina u B16 stanicama.¹⁰ Prekomjerna proizvodnja melanina dovodi do hiperpigmentacije što se očituje u stvaranju tamnih mrlja na koži. Provedena istraživanja i dobiveni rezultati prikazuju oksime halkona kao obećavajuće predstavnike u istraživanju sredstava za depigmentaciju.

2.4.3. Mehanizam sinteze oksima halkona

Reakcija halkona i hidroksilamonijevog klorida ubraja se u nukleofilnu supstituciju na karbonilnoj skupini uz izlazak karbonilnog kisika te se odvija u dva koraka. U prvom koraku dolazi do nukleofilnog napada, tj. adicije dušikovog atoma hidroksilamina na karbonilni ugljikov atom pri čemu trigonski ugljikov atom prelazi u tetraedarski nestabilni međuprodukt poput poluacetal (shema 2.15.). U drugom koraku nestabilan međuprodukt se raspada eliminacijom vode dajući konačan produkt koji se naziva oksim halkona (shema 2.16.).³⁴



Shema 2.15. Mehanizam nukleofilne adicije hidroksilamina na karbonilni ugljikov atom halkona uz nastanak nestabilnog međuprodukta



Shema 2.16. Mehanizam eliminacije vode iz nestabilnog tetraedarskog međuprodukta uz nastanak oksima halkona

2.5. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemija, tj. mehanička sila za provođenje kemijskih reakcija koristi se još od 4. stoljeća prije Krista kada je dobivena elementarna živa mljevenjem cinabara s octenom kiselinom u bakrenoj posudi. Wilhem Ostwald (19. st.) podijelio je kemiju u četiri poddiscipline s obzirom na vrstu energije koja se koristi za pokretanje reakcija. Uz mehanokemiju tu su se našle i termokemija, elektrokemija te fotokemija. Mehanokemija u organskoj sintezi intenzivno se

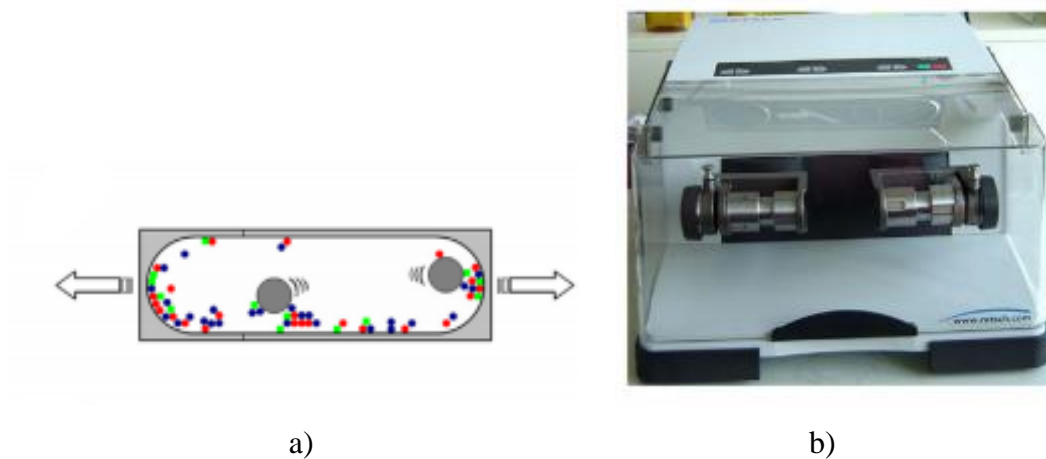
koristi i istražuje zadnjih 15 godina. Neki od razloga okretanju mehanokemiji su visoka učinkovitost te smanjenje upotrebe organskih otapala što ima veliki ekološki značaj.

Mehanokemija u širem smislu označava kemijske reakcije potaknute mehanički, npr. mljevenjem. Pod mljevenjem se podrazumijeva mehaničko djelovanje tvrde površine na materijal pri čemu se materijal usitnjava te mu se smanjuje veličina čestica. Ponekad se kod mehanokemijskih reakcija dodaje mala količina otapala koja povećava pokretljivost molekula i na taj način omogućuje i ubrzava reakciju. Takve reakcije se nazivaju reakcijama potpomognutim otapalom (LAG, eng. *liquid assisted grinding*). Kod LAG reakcija umjesto pojma mljevenja često se koristi pojam gnječnja (od engleske riječi „kneading“).³⁶

Mljevenje se može provoditi ručno (u tarioniku pomoću tučka) ili automatizirano (kugličnim mljevenjem). Prednost automatiziranog mljevenja pred ručnim je precizna kontrola unosa energije odabirom odgovarajuće frekvencije i vremena mljevenja. Kod automatiziranog mljevenja na sam proces mljevanja može se utjecati brojem i veličinom kuglica te ostalim tehnološkim parametrima. Posudice za mljevenje mogu biti različite veličine (1,5-50 mL) i od različitog materijala (nehrđajući čelik, ahat, aluminij, polimetilmetakrilat, teflon, cirkonijev oksid, volframov karbid) (slika 2.15.). Na kugličnom mlinu posudica za mljevenje se učvrsti na nosač u vodoravnom položaju te primjenom odgovarajuće frekvencije dolazi do njezinog pokretanja lijevo-desno i udaranja kuglica na suprotne krajeve posudice (slika 2.16. a)). Uz amplitudu kretanja nosača od 2-5 cm te frekvenciju od 1800 ciklusa u minuti kuglice mogu postignuti velike brzine (do nekoliko m s^{-1}) ovisno o modelu mlina.³⁷



Slika 2.15. Posudice za mljevenje od čelika, aluminija i prozirnog PMMA (polimetilmetakrilata) u različitim veličinama (slika preuzeta iz izvora 37)



Slika 2.16. a) Shematski prikaz principa rada kugličnog mlina; b) Retsch MM 400 kuglični mlin s učvršćenim posudicama za mljevenje (slike preuzete iz izvora 37)

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Upotrijebljene kemikalije i reagensi bili su analitičke čistoće ili su pročišćavani standardnim postupcima opisanim u literaturi.

Tijek reakcija, identifikacija i kontrola čistoće pripremljenih spojeva ispitivana je tankoslojnom kromatografijom (TLC) te spektroskopskim metodama (IR te ^1H i ^{13}C NMR).

Tankoslojna kromatografija je izvedena na aluminijskim pločicama silikagela (HPTLC Kieselgel 60 W), a spojevi su detektirani pomoću UV lampe te reverzibilnom adicijom joda.

^1H i ^{13}C NMR spektri snimani su na NMR spektrometru Bruker Avance III HD pri 400 i 100 MHz u deuteriranom otapalu DMSO- d_6 pri sobnoj temperaturi. Spektri su vizualizirani u programu SpinWorks4. Kemijski pomaci (δ) su izraženi u dijelovima na milijun (ppm) u odnosu na tetrametilsilan (TMS) koji se koristi kao unutarnji standard. Konstane sprege (J) izražene su u Hertzima (Hz). Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, t = triplet, tt = triplet tripleta, td = triplet dubleta, m = multiplet.

IR spektri snimani su na IR spektrometru PerkinElmer Spectrum Two i vizualizirani su u programu SpectraGryph 1.1. Uzorci su pripremljeni u obliku KBr pastile.

Tališta dobivenih spojeva su određena u otvorenim kapilarama na uređaju Büchi Melting Point B-540.

Mehanokemijske reakcije provedene su na kugličnom mlinu IST 500 u posudicama od nehrđajućeg čelika pomoću jedne kuglice uz frekvenciju mljevenja od 30 Hz i vrijeme mljevenja od jednog sata.

3.2. Općeniti postupci pripreme derivata halkona

Derivati halkona pripremljeni su na dva načina: sintezom u otopini uz korištenje ultrazvučnih valova te mehanokemijskom sintezom uz katalitički dodatak otapala (LAG).

3.2.1. Općeniti postupak pripreme derivata halkona u otopini-A (I-7)

Halkon i njegovi derivati (1-7) pripremljeni su otapanjem benzaldehida ili njegovih derivata (1 mmol) i acetofenona ili njegovih derivata (1 mmol) u etanolu (5 mL) uz dodatak usitnjenog krutog NaOH (2 mmol). Reakcijska smjesa je izložena djelovanju ultrazvučnih valova u vodenoj kupelji na temperaturi 35-40 °C tijekom jednog sata. Dobiveni kristali su profiltrirani uz vakuum, isprani destiliranom vodom te su po potrebi pročišćeni prekrizacijom iz etanola.

3.2.2. Općeniti postupak pripreme derivata halkona mehanokemijski-B (I-7)

Halkon i njegovi derivati (1-7) pripremljeni su mljevenjem acetofenona ili njegovih derivata i benzaldehida ili njegovih derivata uz dodatak usitnjenog krutog NaOH (2 mmol) te katalitičke količine etanola (20 µL) na kugličnom mlinu u vremenskom trajanju od jednog sata. Nakon mljevenja nastali prah je sastrugan iz posudica te je ispran destiliranom vodom. Spojevi su po potrebi pročišćeni prekrizacijom iz etanola.

3.3. Priprema i analiza dobivenih derivata halkona

3.3.1. (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on (I)

Postupak A:

Benzaldehid (102 µL, 1 mmol) i acetofenon (117 µL, 1 mmol) se otope u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 115,1 mg ($\eta=55\%$).

Postupak B:

Benzaldehid (102 µL, 1 mmol) i acetofenon (117 µL, 1 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol) i katalitička količina etanola (20 µL). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Nastaje smolasta smjesa te produkt nije izoliran.

Blijedo žuti kristali; $R_f = 0,60$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3086, 3052, 3027 ($\nu =\text{C-H}$); 1664 ($\nu >\text{C=O}$); 1572 ($\nu >\text{C=C}<$); 750, 689 (monosupstituiran benzen)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 7,46-7,48 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-3, H-5); 7,69 (tt, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, H-4); 7,76 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H- α); 7,89-7,91 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,95 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H- β); 8,15-8,18 (m, 2H, H-2, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 122,5 (C- α); 129,0 (C-3', C-5'); 129,3 (C-2', C-6'); 129,4 (C-2, C-3, C-5, C-6); 131,1 (C-4'); 133,6 (C-4); 135,1 (C-1'); 138,0 (C-1); 144,5 (C- β); 189,7 (C=O).

Talište: 53-56 °C

3.3.2. (2E)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on (2)

Postupak A:

4-dimetilaminobenzaldehid (149,5 mg, 1 mmol) i acetofenon (120 μL , 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 111,7 mg ($\eta=44$ %).

Postupak B:

4-dimetilaminobenzaldehid (149,5 mg, 1 mmol) i acetofenon (120 μL , 1 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol) i katalitička količina etanola (20 μL). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobiven je kristalni produkt mase 132,0 mg ($\eta=53$ %).

Narančasti kristali; $R_f = 0,49$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3086, 3053, 3024 ($\nu =\text{C-H}$); 2904, 2852, 2852 ($\nu -\text{C-H}$); 1649 ($\nu >\text{C=O}$); 1560 ($\nu >\text{C=C}<$); 1341 ($\nu C_{\text{aromat-N}}$); 1169 ($\nu \text{N-CH}_3$); 812 (1,4-disupstituirani benzen); 775, 723 (monosupstituirani benzen).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 3,01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6,75 (d, $J = 9,1$, 2H, H-3', H-5'); 7,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-3, H-5); 7,62 (td, $J = 7,6$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, H-4); 7,67 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H, H- α , H- β); 7,71 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,09-8,12 (m, 2H, H-2, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 40,1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 112,2 (C-3', C-5'); 116,5 (C- α); 122,4 (C-1'); 128,7 (C-2, C-6); 129,1 (C-3, C-5); 131,3 (C-2', C-6'); 133,0 (C-4); 138,8 (C-1); 145,7 (C- β); 152,5 (C-4'); 189,1 (C=O).

Talište: 110-114 °C

3.3.3. (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on (3)

Postupak A:

2,4,6-trimetilbenzaldehyd (145 μ L, 1 mmol) i acetofenon (117 μ L, 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 97,8 mg (η =39 %).

Postupak B:

2,4,6-trimetilbenzaldehyd (145 μ L, 1 mmol) i acetofenon (117 μ L, 1 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol) i katalitička količina etanola (20 μ L). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobiven je kristalni produkt mase 210,6 mg (η =84 %).

Bijeli kristali; R_f = 0,61 (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 3083, 3058, 3021 (ν =C-H); 2978, 2913, 2855 (ν -C-H); 1658 (ν >C=O); 1600 (ν >C=C<); 855 (tetrasupstituirani benzen); 778, 760 (monosupstituirani benzen)

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 2,26 (s, 3H, *para'*-CH₃); 2,36 (s, 6H, *ortho'*-CH₃); 6,96 (s, 2H, H-3', H-5'); 7,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H- α); 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H-3, H-5); 7,67 (tt, J = 7,3 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-4); 7,85 (d, J = 16,0 Hz, 1H, H- β); 8,06-8,08 (m, 2H, H-2, H-6).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 21,2 (*para'*-CH₃); 21,4 (*ortho'*-CH₃); 127,4 (C- α); 129,0 (C-3', C-5'); 129,3 (C-2, C-6); 129,6 (C-3, C-5); 131,5 (C-1'); 133,6 (C-4); 137,4 (C-2', C-6'); 138,0 (C-1); 138,6 (C-4'); 142,5 (C- β); 189,8 (C=O).

Talište: 98-100 °C

3.3.4. (2E)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on (4)

Postupak A:

Benzaldehyd (102 μ L, 1 mmol) i 2,4,6-trimetilacetofenon (166 μ L, 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 151,0 mg (η =60 %).

Postupak B:

Benzaldehid (102 μL , 1 mmol) i 2,4,6-trimetilacetofenon (166 μL , 1 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol) i katalitička količina etanola (20 μL). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobiven je kristalni produkt mase 207,8 mg ($\eta=83\%$).

Blijedo-žuti kristali; $R_f = 0,65$ (Ben : DCM : EtOAc 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3086, 3058, 3033 ($\nu =\text{C-H}$); 2966, 2916, 2855 ($\nu -\text{C-H}$); 1643 ($\nu >\text{C=O}$); 1572 ($\nu >\text{C=C}<$); 855 (tetrasupstituirani benzen); 769, 707 (monosupstituirani benzen).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 2,11 (s, 6H, *ortho*-CH₃); 2,29 (s, 3H, *para*-CH₃); 6,94 (s, 2H, H-3, H-5); 7,08 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H- α); 7,17 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H- β); 7,38-7,47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 7,69-7,71 (m, 2H, H-2', H-6').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 19,4 (*ortho*-CH₃); 21,2 (*para*-CH₃); 128,5 (C- α); 128,7 (C-3, C-5); 129,3 (C-3', C-5'); 129,4 (C-2', C-6'); 131,4 (C-4'); 133,9 (C-2, C-6); 134,5 (C-1'); 137,7 (C-1); 138,3 (C-4); 146,5 (C- β); 200,6 (C=O).

Talište: 57-59 °C

3.3.5. (2E)-1-fenil-3-(4-klorfenil)prop-2-en-1-on (5)

Postupak A:

4-klorbenzaldehyd (140,4 mg, 1 mmol) i acetofenon (117 μL , 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 128,9 mg ($\eta=53\%$).

Postupak B:

4-klorbenzaldehyd (100,6 mg, 0,71 mmol) i acetofenon (83 μL , 0,71 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,06 g, 1,4 mmol) i katalitička količina etanola (20 μL). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobiven je kristalni produkt mase 139,9 mg ($\eta=81\%$).

Blijedo zeleni kristali; $R_f = 0,66$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3083, 3058, 3024 ($\nu =\text{C-H}$); 2920, 2852 ($\nu -\text{C-H}$); 1658 ($\nu >\text{C=O}$); 1587 ($\nu >\text{C=C}<$); 821 (1,4-disupstituirani benzen); 772, 710 (monosupstituirani benzen).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm : 7,54 (td, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-3, H-5); 7,69 (tt, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, H-4); 7,74 (d, $J = 15,7$ Hz,

^1H , H- α); 7,95 (td, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 7,98 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H- β); 8,16-8,18 (m, 2H, H-2, H-6).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 123,3 (C- α); 129,1 (C-2', C-6'); 129,4 (C-2, C-6); 129,9 (C-3, C-5); 131,1 (C-3', C-5'); 133,7 (C-4); 134,1 (C-4'); 135,6 (C-1'); 137,9 (C-1); 143,0 (C- β); 189,56 (C=O).

Talište: 112-113 °C

3.3.6. (2E)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on (**6**)

Postupak A:

2,4,6-trimetilbenzalhid (145 μL , 1 mmol) i 2,4,6-trimetilacetofenon (166 μL , 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Ostatak postupka pripreme opisan je u poglavlju 3.2.1. Dobiven je kristalni produkt mase 191,3 mg ($\eta = 65$ %).

Postupak B:

2,4,6-trimetilbenzalhid (145 μL , 1 mmol) i 2,4,6-trimetilacetofenon (166 μL , 1 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol) i katalitička količina etanola (20 μL). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobiven je kristalni produkt mase 173,2 mg ($\eta = 59$ %).

Bijeli kristali; $R_f = 0,64$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} : 2984, 2950, 2916, 2855 (ν -C-H); 1640 (ν >C=O); 1566 (ν >C=C<); 852 (tetrasupstituirani benzen).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,16 (s, 6H, *ortho'*-CH₃); 2,20 (s, 6H, *ortho*-CH₃); 2,25 (s, 3H, *para'*-CH₃); 2,28 (s, 3H, *para*-CH₃); 6,53 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H, H- α); 6,91 (s, 2H, H-3', H-5'); 6,95 (s, 2H, H-3, H-5); 7,27 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H, H- β).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 19,3 (*ortho'*-CH₃); 21,0 (*ortho*-CH₃); 21,1 (*para'*-CH₃); 21,2 (*para*-CH₃); 128,6 (C-3', C-5'); 129,5 (C-3, C-5); 130,7 (C-1'); 133,7 (C- α); 133,8 (C-2', C-6'); 136,8 (C-2, C-6); 137,4 (C-1); 138,3 (C-4'); 138,8 (C-4); 145,6 (C- β); 200,8 (C=O).

Talište: 98-99 °C

3.3.7. (2E)-3-(4-dietilaminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (7)

Postupak A:

4-dietilaminobenzaldehid (178,3 mg, 1 mmol) i acetofenon (117 μ L, 1 mmol) otope se u etanolu (5 mL) te se doda kruti NaOH (0,08 g, 2 mmol). Reakcijska smjesa je izložena djelovanju ultrazvučnih valova tijekom jednog sata. Smjesa je stavljena u ledenu kupelj, a zatim u hladnjak te nakon višetjednog stajanja nije došlo do kristalizacije te produkt nije izoliran.

Postupak B:

4-dietilaminobenzaldehid (100,4 mg, 0,56 mmol) i acetofenon (66 μ L, 0,56 mmol) se stave u posudicu za mljevenje te se doda kruti NaOH (0,04 g, 1 mmol) i katalitička količina etanola (20 μ L). Smjesa se melje po postupku opisanom u poglavlju 3.2.2. Dobivena je smolasta smjesa te produkt nije izoliran.

3.4. Općeniti postupci pripreme derivata oksima halkona

3.4.1. Općeniti postupak pripreme derivata oksima halkona u otopini (8-11)

Smjesi derivata halkona (**1-3**, **6**) (1 mmol), hidroksilamonijevog klorida (1,5 mmol) i bezvodnog natrijevog sulfata (1 mmol) doda se etanol (5 mL). Smjesa se zagrijava pomoću uljne kupelji ($t=70^{\circ}\text{C}$) uz povratno hladilo te uz miješanje. Tijek reakcije prati se pomoću TLC-a, a kao pokretna faza koristi se smjesa otapala: benzen, diklormetan i etil-acetat u volumnim omjerima 5 : 4 : 1,5. Nakon završetka reakcije smjesa se hladi i filtrira. Otapalo se upari pomoću rotacijskog uparivača pod sniženim tlakom. Ostatku nakon uparavanja doda se destilirana voda (10 mL) i etil-acetat (10 mL x 3) za ekstrakciju organskih spojeva. Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu te se smjesa filtrira. Otapalo se upari pod sniženim tlakom, a sirovi produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu. Kao eluens se koristi ista smjesa otapala kao i kod TLC-a.

3.4.2. Pokušaj pripreme oksima halkona (8) mehanokemijskom sintezom uz korištenje organskih baza

U posudicu za mljevenje doda se halkon (100 mg; 0,48 mmol), hidroksilamonijev klorid (0,07g; 0,96 mmol), katalitička količina etanola (20 μ L) te organska baza:

- piridin (77 μ L; 0,96 mmol)
- 4-dimetilaminipiridin (0,12 g; 0,96 mmol)
- 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan (0,11 g; 0,96 mmol)

d) imidazol (0,07 g; 0,96 mmol).

Mljevenje se provodi tri sata. Na TLC pločici uočena je smjesa nastalih spojeva i niti u jednom slučaju nije izoliran produkt.

3.5. Priprava i analiza derivata oksima halkona

3.5.1. (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on-oksim (8)

Smjesa spoja **1** (208,5 mg, 1 mmol), hidroksilamonijevog klorida (0,10 g, 1,5 mmol) i bezvodnog natrijevog sulfata (0,14 g, 1 mmol) refluksira se 3 sata u etanolu (5 mL) uz miješanje. Ostatak postupka pripreme naveden je u poglavlju 3.4.1. Dobiven je produkt u obliku praha mase 101,0 mg ($\eta=45\%$).

Bijeli prah; $R_f = 0,32$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3255 (ν O-H); 3076, 3052, 3021 (ν -C=H); 1621 (ν -C=N-OH); 1572 (ν >C=C<); 950 (ν N-O); 756, 689 (monosupstituirani benzen)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6,74 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, H- α); 7,42-7,58 (m, 10 H, Ar-H); 7,61 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H, H- β); 11,63 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 118,0 (C- α); 127,7 (C-3', C-5'); 128,9 (C-2'); 129,0 (C-4'); 129,2 (C-2, C-6); 129,3 (C-3, C-5); 129,5 (C-4); 135,9 (C-1'); 136,5 (C-1); 137,3 (C- β); 155,8 (C=N).

Talište: 85-93 °C

3.5.2. (2E)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on-oksim (9)

Smjesa spoja **2** (251,7 mg, 1 mmol), hidroksilamonijevog klorida (0,10 g, 1,5 mmol) i bezvodnog natrijevog sulfata (0,14 g, 1 mmol) refluksira se 5 sati u etanolu (5 mL) uz miješanje. Ostatak postupka pripreme naveden je u poglavlju 3.4.1. Produkt nije uspješno pročišćen.

Žuto narančasti prah; $R_f = 0,29$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3258 (ν O-H); 3033, 3003 (ν -C=H); 1606 (ν -C=N-OH); 1526 (ν >C=C<); 1335 (ν C_{aromat}-N); 1184 (ν N-CH₃); 935 (ν N-O); 809 (1,4-disupstituirani benzen); 769, 695 (monosupstituirani benzen)

3.5.3. (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on-oksim (**10**)

Smjesa spoja **3** (250,7 mg, 1 mmol), hidroksilamonijevog klorida (0,10 g, 1,5 mmol) i bezvodnog natrijevog sulfata (0,14 g, 1 mmol) refluksira se 2,5 sati u etanolu (5 mL) uz miješanje. Ostatak postupka pripreme naveden je u poglavlju 3.4.1. Dobiven je produkt u obliku praha mase 105,9 mg ($\eta=40\%$).

Bijeli prah; $R_f = 0,46$ (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5)

IR (KBr) $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$: 3252 (v O-H); 3080, 3058, 3027 (v -C=H); 2956, 2916, 2858 (v -C-H); 1612 (v -C=N-OH); 1563 (v >C=C<); 944 (v N-O); 849 (tetrasupstituirani benzen); 763, 701 (monosupstituirani benzen)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,22 (s, 3H, *para*'-CH₃); 2,24 (s, 6H, *ortho*'-CH₃); 6,72 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, H- α); 6,89 (s, 2H, H-3', H-5'); 7,06 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H, H- β); 7,43-7,49 (m, 3H, H-3, H-4, H-5); 7,53-7,57 (m, 2H, H-2, H-6); 11,51 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 21,0 (*para*'-CH₃); 21,2 (*ortho*'-CH₃); 123,3 (C- α); 128,8 (C-3', C-5'); 129,0 (C-4); 129,2 (C-3, C-5); 129,3 (C-2, C-6); 135,6 (C- β); 135,7 (C-1'); 135,8 (C-4'); 136,0 (C-2', C-6'); 137,0 (C-1), 156,0 (C=N).

Talište: 101-119 °C

3.5.4. (2E)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)prop-2-en-1-on-oksim (**11**)

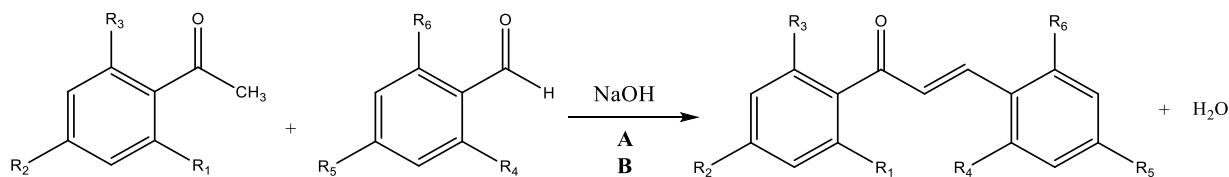
Smjesa spoja **6** (292,4 mg, 1 mmol), hidroksilamonijevog klorida (0,10 g, 1,5 mmol) i bezvodnog natrijevog sulfata (0,14 g, 1 mmol) refluksira se u etanolu (5 mL) uz miješanje. Pomoću TLC-a utvrđeno je da nakon 3 sata i 15 min refluksiranja ne nastaje produkt. Potom je reakcijskoj smjesi dodano još hidrokilamonijevog klorida (0,10 g, 1,5 mmol) i ona je ostavljena preko noći da refluksira. Pomoću TLC-a utvrđeno je da nakon 26 sati refluksiranja i dalje nije nastao produkt.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Priprave derivata halkona (1-7)

4.1.1. Priprava u otopini i mehanokemijska priprava

Prva skupina spojeva koja je pripravljena u ovom diplomskom radu su derivati halkona. Pripravljene su reakcijom benzaldehida ili njegovih derivata i acetofenona ili njegovih derivata uz dodatak natrijevog hidroksida (NaOH). U postupku **A** reakcije su provedene u etanolu (EtOH) uz djelovanje ultrazvučnih valova (UZV), dok je u postupku **B** provedena mehanokemijska sinteza uz katalitički dodatak otapala (LAG) (shema 4.1.). Etanol se kod postupka **A** dodaje kao otapalo, a kod postupka **B** zbog povećanja pokretljivosti molekula prilikom mljevenja. NaOH je jaka baza te je njegova uloga otcjepljenje kiselog α -vodikovog atoma acetofenona i nastanak njegovog enolatnog aniona. Upravo je enolatni anion acetofenona nukleofil u reakciji, dok je benzaldehid elektrofil zahvaljujući elektrofilnosti ugljikovog atoma aldehidne skupine. U ovom radu kao nukleofil najčešće je korišten acetofenon (kod 5 pripremljenih halkona) koji u reakciji s elektrofilima: benzaldehidom, 4-dimetilaminobenzaldehidom, 2,4,6-trimetilbenzaldehydom, 4-klorbenzaldehydom te 4-dietilaminobenzaldehidom redom daje spojeve **1**, **2**, **3**, **5**, dok u reakciji s 4-dietilaminobenzaldehidom spoj **7** nije izoliran. Osim acetofenona kao nukleofil je korišten i 2,4,6-trimetilacetofenon u kombinaciji s benzaldehidom i 2,4,6-trimetilbenzaldehydom redom dajući spojeve **4** i **6**. Mehanizam ove reakcije je poznat i prema njemu prvo nastaje β -hidroksikarbonilni spoj koji spontano eliminacijom vode prelazi u konjugirani α,β -nezasićeni karbonilni spoj. U postupku **A** nakon završetka reakcije dolazi do kristalizacije produkta u otopini, dok je u postupku **B** dobivena praškasta smjesa koja osim nastalog produkta sadrži i praškasti NaOH. U oba slučaja produkti su pročišćeni procesom prekriztalizacije iz etanola pri čemu su odvojeni od nečistoća netopljivih u etanolu koje su se zadržale na naboranom filter papiru prilikom vruće filtracije.



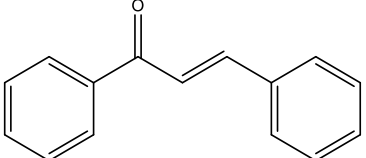
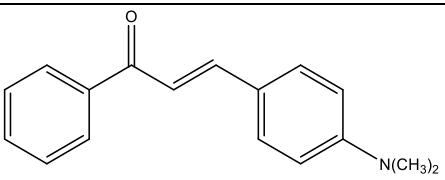
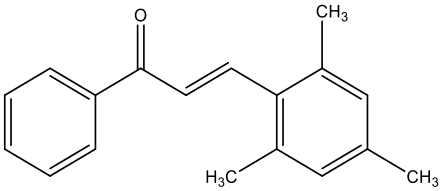
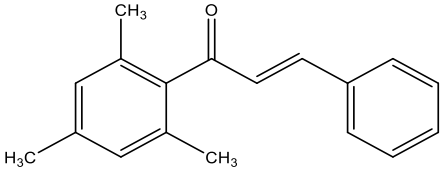
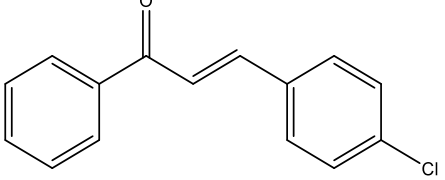
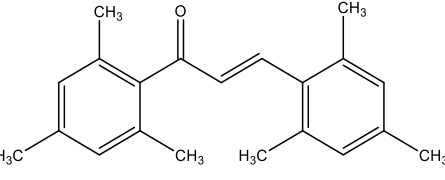
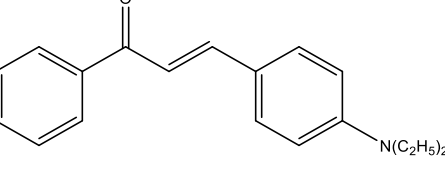
A = EtOH; UZV
 B = LAG (EtOH)

Spoj	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H
3	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
5	H	H	H	H	Cl	H
6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
7	H	H	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H

Shema 4.1. Priprava halkona i njegovih derivata (**1-7**)

Nastalim kristalima određena su tališta te su uspoređena s vrijednostima tališta literaturno poznatih halkona. Kod spoja **1** eksperimentalno određeno talište ima nižu vrijednost (53-56 °C) od literaturno poznate vrijednosti (56-58 °C). Posljedica toga može biti prisutno onečišćenje koje se otapa u etanolu te nije odvojeno prilikom prekrizalizacije. Iskorištenja kod mehanokemijske sinteze pokazala su se veća kod spojeva **2-5**, dok je u sintezi spoja **6** veće iskorištenje postignuto sintezom u otopini. Spoj **1** nije uopće izoliran nakon mehanokemijske sinteze (tablica 4.1.).

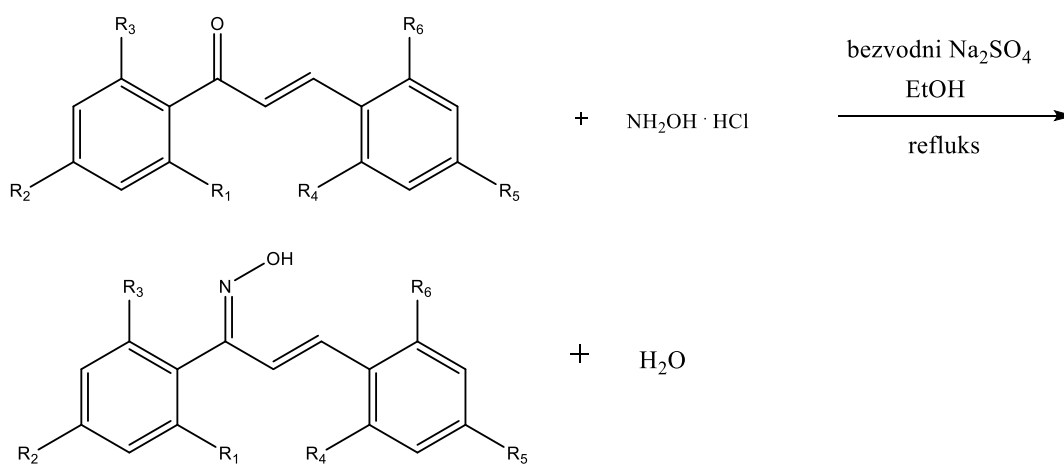
Tablica 4.1. Fizikalna svojstva pripremljenih halkona i iskorištenja reakcija provedenih u otopini uz upotrebu ultrazvuka te mehanokemijskom sintezom

Spoj	Struktura spoja	Talište (lit.) ³⁸ / °C	η / % (otopina)	η / % (mehanokemija)
1		53-56 (56-58)	55	-
2		110-114 (111-113)	44	53
3		98-100 (-)	39	84
4		57-59 (-)	60	83
5		112-113 (112-114)	53	81
6		98-99 (-)	65	59
7		-	-	-

4.2. Pripreve derivata oksima halkona (8-11)

4.2.1. Priprava u otopini

Neki od pripremljenih derivata halkona (**1-3** i **6**) korišteni su za sintezu oksima. Reakcijom derivata halkona i hidroksilamonijevog klorida u etanolu i uz dodatak bezvodnog natrijevog sulfata i uz refluks trebaju se dobiti oksimi halkona (shema 4.2.).



Spoj	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
8	H	H	H	H	H	H
9	H	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H
10	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃

Shema 4.2. Priprava derivata oksima halkona (**8-11**)

Reakcija halkona i hidroksilamonijevog klorida ubraja se u nukleofilnu supstituciju na karbonilnom ugljikovom atomu uz izlazak kisika. Hidroksilamonijev klorid dodaje se u suvišku (1,5 mmol) u odnosu na halkon (1 mmol). Razlog zbog kojeg se u reakciju kreće s navedenim omjerom reaktanata je istraživanje kineskih znanstvenika iz 2011. godine koji su ispitivali odnos različitih omjera reaktanata i iskorištenja reakcije te su uočili da je najveće iskorištenje reakcije kad se množine halkona i hidroksilamonijevog klorida odnose 1 : 1,5. Mehanizam reakcije je dobro poznat i shematski je prikazan u poglavlju 2.4.3. Dušikov atom hidroksilamonijevog klorida nukleofilno napada karbonilni ugljikov atom te nastaje nestabilan međuprodukt sličan poluacetalu. Budući da je taj međuprodukt nestabilan, dolazi do eliminacije

vode i nastanka oksima halkona. Da bi došlo do eliminacije vode u otopini bi trebala biti dovoljna količina vodikovih iona (H^+) za protoniranje hidroksilne skupine i stvaranje dobre izlazne skupine. Osim reaktanata u reakcijsku smjesu je dodan etanol koji se koristi kao otapalo te bezvodni natrijev sulfat. Uloga bezvodnog natrijevog sulfata je vezanje vode koja nastaje u reakciji čime se pomiče ravnoteža prema nastanku oksima halkona. Tijek reakcija je praćen pomoću TLC-a. Kod pripreve spoja **8** reaktant (spoj **1**) je sav izreagirao nakon 3 sata refluksiranja, ali su nastali i nusprodukti zbog kojih je trebalo spoj **8** pročititi. Kod pripreve spoja **9** reaktant (spoj **2**) nakon 5 sati refluksiranja nije sav izreagirao, a nastanak nusprodukata je uočen nakon 1 sata i 45 min. Kod pripreve spoja **10** reaktant (spoj **3**) nije sav izreagirao, ali je uočeno da nakon 2,5 sata refluksiranja nastaju nusprodukti kojih nakon 1,5 sata nije bilo. Kako bi se olakšalo pročišćavanje spoja uz što manji nastanak nusprodukata, refluksiranje je prekinuto nakon 2,5 sata. Kod pripreve spoja **11** njegov nastanak nije uočen.

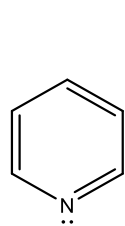
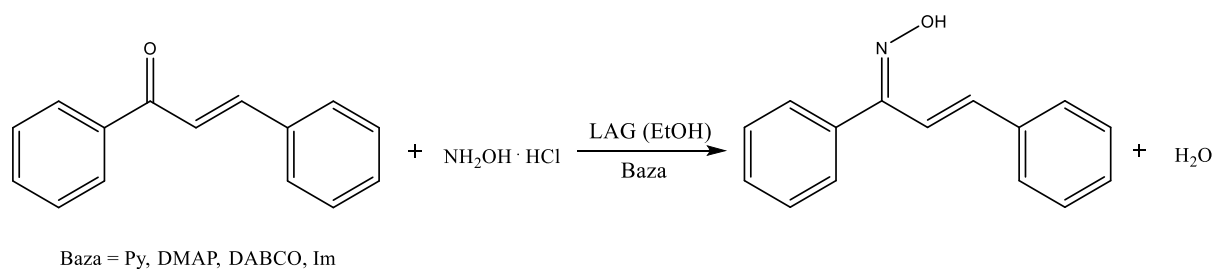
Spojevi **8** i **10** pročišćeni su kromatografijom na stupcu uz sustav otapala Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5; dok pročišćavanje spoja **9** u navedenom sustavu otapala nije uspjelo što je vidljivo i u NMR spektrima. Kao što je već rečeno spoj **11** nije niti nastao, a razlog tome su steričke smetnje. Metilne skupine na položaju 2 i 6 prstena A kod halkona ometaju prilazak molekule hidroksilamina karbonilnoj skupini te ne dolazi do reakcije. Spojevima **8** i **10** određivana su tališta te im je raspon taljenja jako širok što ukazuje na prisustvo još nekih spojeva koje nije bilo moguće odvojiti kromatografijom na stupcu, a kasnije je pomoću 1H NMR spektara utvrđeno da se zapravo radi o smjesi *E*- i *Z*-izomera sintetiziranih oksima s obzirom na iminsku skupinu ($C=N$) koji vjerojatno imaju različita tališta u rasponima taljenja (tablica 4.2.). Iskorištenja spojeva iznose 40-45 %.

Tablica 4.2. Fizikalna svojstva i iskorštenja pripremljenih oksima halkona

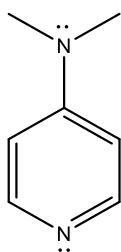
Spoj	Talište (lit.) ¹⁶ / °C	Vrijeme refluksiranja / h	η / %
8	85-93 (90-91)	3	45
10	101-119	2,5	40

4.2.2. Pokušaj mehanokemijske pripreve

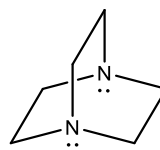
Kod mehanokemijske pripreve provedene su reakcije između halkona (**1**) i hidroksilamonijevog klorida uz katalitičku količinu etanola i različitih organskih baza (shema 4.3.). Od organskih baza korištene su: piridin (Py), 4-dimetilaminopiridin (DMAP), 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan (DABCO) te imidazol (Im).



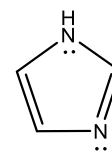
a)



b)



c)



d)

Shema 4.3. Mehanokemijska sinteza oksima halkona uz korištenje organskih baza:
 a) piridina; b) 4-dimetilaminopiridina; c) 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktana; d) imidazola

Baze su korištene za otejepljenje vodikovog iona koji protonira dušikov atom hidroksilamonijevog klorida i na taj način je omogućen nukleofilan napad dušikovog atoma na karbonilni ugljikov atom halkona. Pomoću TLC-a je utvrđeno da nakon tri sata mljevenja halkon nije sav izreagirao, a uz produkt nastaju i drugi spojevi. Zbog bliskih R_f vrijednosti produkta i nusprodukata u korištenom sustavu otapala (Ben : DCM : EtOAc = 5 : 4 : 1,5) nije provedeno njihovo odvajanje kromatografijom na stupcu. Odabirom otapala drugačije polarosti i podešavanjem njihovih volumnih omjera možda bi se dobio optimalan sustav za razdvajanje, međutim i to se ne može tvrditi sa sigurnošću budući da nastaje veći broj nusprodukata.

4.3. Spektroskopska analiza pripremljenih spojeva

Kako bi se potvrdila struktura i čistoća pripremljenih spojeva korištene su i spektroskopske metode: IR spektroskopija te spektroskopija ^1H NMR i ^{13}C NMR.

4.3.1. IR spektroskopija

IR spektroskopija se temelji na vibracijama molekule među kojima se razlikuju istežanje i savijanje. Primjenom infracrvenog zračenja na molekulu dolazi do apsorpcije onog dijela

zračenja čija je frekvencija jednaka frekvenciji vibracije molekule. Ako prilikom vibracije molekule dolazi do promjene njezinog dipolnog momenta, u IR spektru vide se vrpce. Svaka molekula ima karakteristične vibracije, a one ovise o jačini veze i masama atoma u vezi. Pomoću IR spektroskopije mogu se odrediti pojedine funkcionalne skupine prisutne u molekuli. IR spektri za sve pripremljene spojeve snimljeni su u području valnih brojeva $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, a to područje se može podijeliti na dva područja: područje funkcionalnih skupina ($4000 - 1000 \text{ cm}^{-1}$) i područje otiska prsta ($1000 - 400 \text{ cm}^{-1}$).^{26,39}

Karakteristične vibracije molekule halkona u IR spektru su: asimetrična i simetrična vibracija istezanja aromatskih $=\text{C-H}$, vibracija istezanja etilenskog $=\text{C-H}$, vibracija istezanja karbonilne skupine (C=O) enona te vibracija istezanja dvostruke veze (C=C) aromatskog prstena (tablica 4.3.). Ovisno o vrsti supstituenta na benzenskom prstenu prisutne su i druge vibracije. U području iznad 3000 cm^{-1} javljaju se karakteristične vibracije istezanja $=\text{C-H}$ i one su uočene u IR spektrima analiziranih halkona (**1-6**). Simetrična i asimetrična istezanja aromatskih $=\text{C-H}$ uočena su u području $3043-3058 \text{ cm}^{-1}$ odnosno $3083-3086 \text{ cm}^{-1}$ u obliku vrpce slabog intenziteta. Pri nešto nižim vrijednostima valnih brojeva i to u području $3021-3033 \text{ cm}^{-1}$ uočena je vrpca slabog intenziteta koja odgovara vibraciji istezanja etilenskog $=\text{C-H}$. Jedino kod spoja **6** nije uočena vrpca asimetričnog istezanja aromatskog $=\text{C-H}$ i vrpca istezanja etilenskog $=\text{C-H}$. Oštra vrpca jakog intenziteta koja odgovara vibraciji istezanja karbonilne skupine enona kod svih spojeva uočena je u području $1640-1664 \text{ cm}^{-1}$. Te vrijednosti valnih brojeva su niže u odnosu na vrijednosti vrpca koje odgovaraju istezanju nekonjugirane karbonilne skupine ketona. Zbog konjugacije u koju je uključena i karbonilna skupina ona ima manji karakter dvostruke veze, a poznato je da su jednostruke veze slabije u odnosu na dvostruke pa se vrpce njihovog istezanja pojavljuju pri nižim vrijednostima valnih brojeva. Vrpce karakterističnog istezanja aromatskog prstena uočene su u području $1566-1600 \text{ cm}^{-1}$ u obliku oštre vrpce. Također su kod svih halkona uočene vrpce slabog intenziteta u području $1700-2000 \text{ cm}^{-1}$ koje odgovaraju višim tonovima i kombinacijskim vrpcama istezanja aromatskog prstena (IR spektri se nalaze u poglavlju 8.1.)

Tablica 4.3. Karakteristične vrpce pripremljenih halkona (**1-6**)

Spoj	$\tilde{\nu} (\nu =\text{C-H})_{\text{arom}} / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu} (\nu =\text{C-H}) / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu} (\nu \text{ C=O}) / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu} (\nu \text{ C=C})_{\text{arom}} / \text{cm}^{-1}$
1	3086, 3052	3027	1664	1572
2	3086, 3053	3024	1649	1560
3	3083, 3058	3021	1658	1600

4	3086, 3058	3033	1643	1572
5	3083, 3058	3024	1658	1587
6	- , 3043	-	1640	1566

U IR spektru oksima halkona u odnosu na IR spektar halkona nestaje vrpca istezanja karbonilne skupine (C=O) enona te se pojavljuju vibracije istezanja: hidroksilne skupine (OH), iminske skupine (C=N) te dušikovog i kisikovog atoma (N-O) iz oksimskog dijela (tablica 4.4.). Vrpce istezanja hidroksilne skupine nalaze se pri vrijednostima 3252 i 3255 cm^{-1} . U rasponu 2778-3418 cm^{-1} nalazi se široka vrpca koja upućuje na postojanje vodikovih veza u nastalim spojevima. Vrpca istezanja iminske skupine je oštra i nešto slabijeg inteziteta od vrpce istezanja karbonilne skupine i uočava se u području 1612-1621 cm^{-1} . Istezanje N-O uočava se u obliku jako intenzivne i oštre vrpce u području 944-950 cm^{-1} .

Tablica 4.4. Karakteristične vrpce pripremljenih oksima halkona (**8**, **10**)

Spoj	$\tilde{\nu}(\nu \text{ -OH}) / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}(\nu \text{ C=N}) / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}(\nu \text{ N-O}) / \text{cm}^{-1}$
8	3255	1621	950
10	3252	1612	944

4.3.2. Spektroskopija NMR (^1H i ^{13}C)

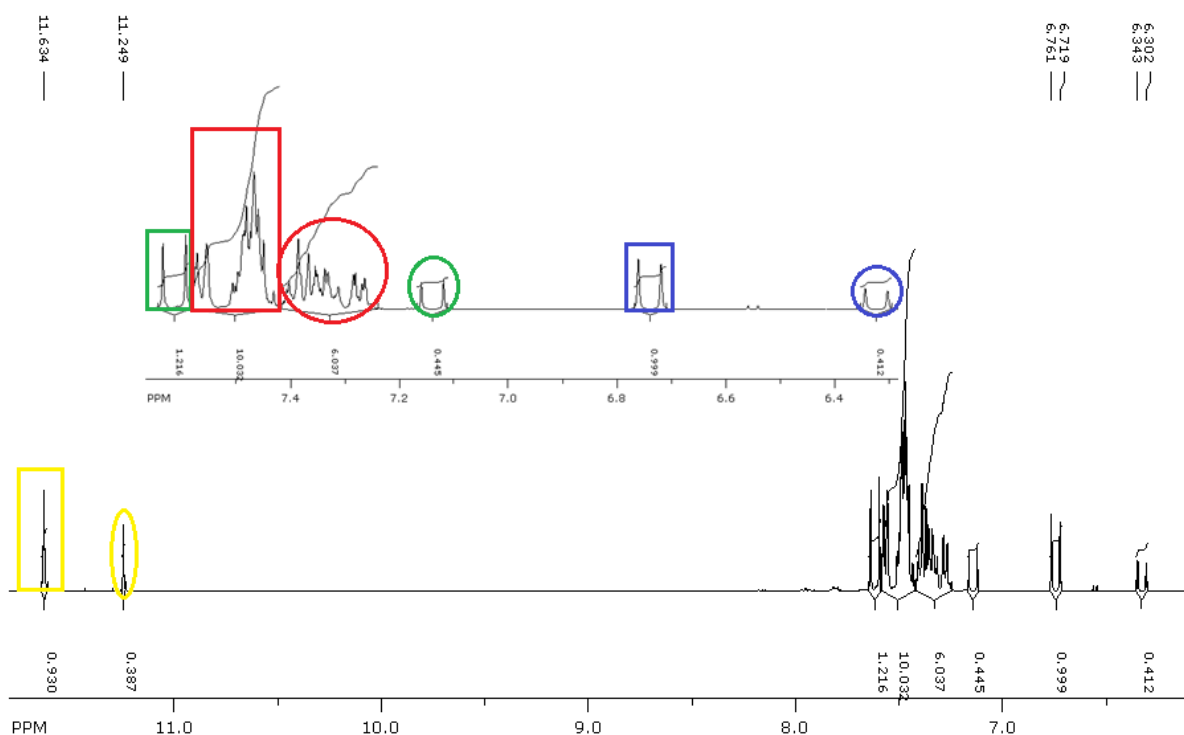
Spektroskopija ^1H NMR i ^{13}C NMR važne su spektroskopske tehnike u određivanju struktura organskih molekula te njihove čistoće.

U ^1H NMR spektrima halkona zanimljivi su etilenski protoni (H_α i H_β) jer se na temelju vrijednosti konstante sprege između njih može odrediti koji izomer s obzirom na C=C vezu nastaje. Kemijski pomaci etilenskih protona nalaze se pri različitim vrijednostima i uočeno je da se signal za H_α nalazi pri nižim vrijednostima kemijskog pomaka u odnosu na signal za H_β . Razlog tome je polarizacija dvostruke veze uzrokovana karbonilnom skupinom pri čemu je veća gustoća elektrona na položaju α pa su H_α zasjenjeni i oni rezoniraju pri jačem magnetnom polju i u polju nižih frekvencija koje odgovaraju i nižim vrijednostima kemijskog pomaka. Signali za etilenske protone se u ^1H NMR spektru uočavaju kao dubleti s konstantama sprege 15,7-16,6 Hz za spojeve **1**, **3-6**, dok kod spoja **2** konstanta sprege iznosi 10,8 Hz (tablica 4.5.). Navedene vrijednosti za spojeve **1**, **3-6** upućuju na to da su pripremljeni *E*-izomeri, dok je spoj **2** pripremljen kao *Z*-izomer.

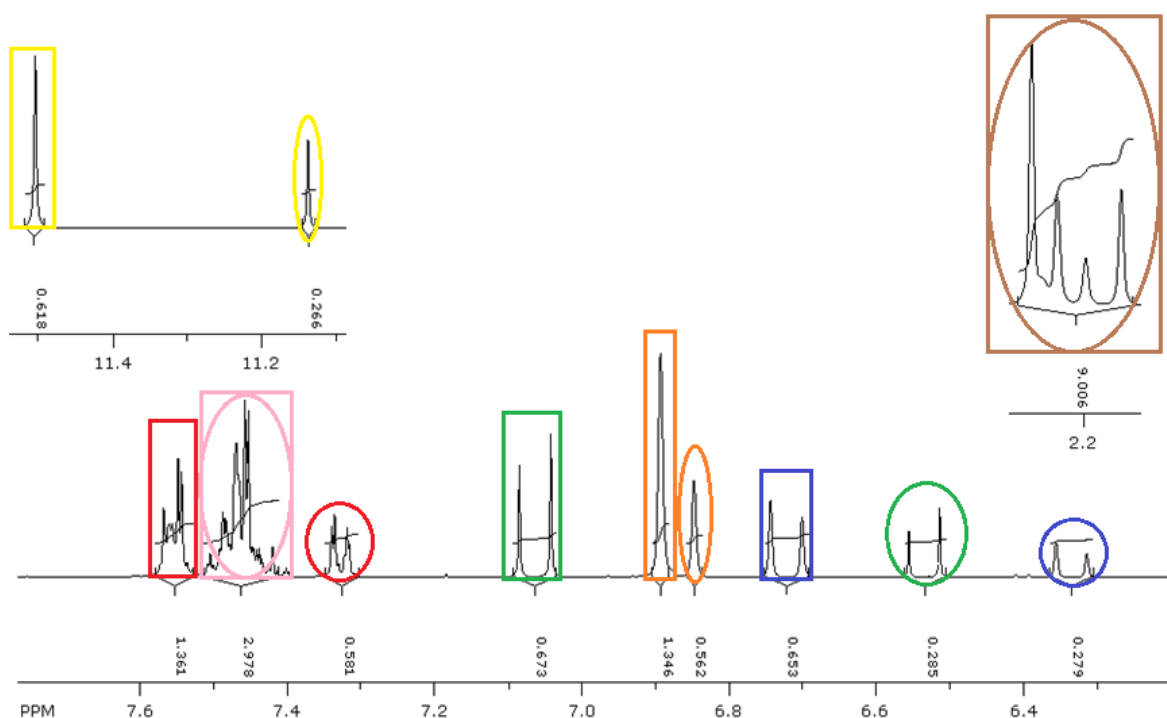
Tablica 4.5. Kemijski pomaci etilenskih protona (H_α i H_β) i njihove konstante sprege pripremljenih halkona (**1-6**)

Spoj	δ / ppm		$J_{H_\alpha-H_\beta}$ / Hz
	H_α	H_β	
1	7,76	7,95	15,7
2	7,67	7,67	10,8
3	7,37	7,85	16,0
4	7,08	7,17	16,3
5	7,74	7,98	15,7
6	6,53	7,27	16,6

Analizirani ^1H NMR spektri spojeva **8** i **10** prikazani su na slikama 4.1. i 4.2. Osim signala pojedinih skupina protona spoja koji prevladava u smjesi pronađeni su i signali koji po multiplicitetu odgovaraju njima, ali imaju drugačije kemijske pomake i iznose integrala.



Slika 4.1. ^1H NMR spektar spoja **8** s uvećanim prikazom aromatskog područja; pravokutnici prikazuju signale izomera koji prevladava, dok ovali prikazuju izomer s manjim udjelom u smjesi; boje označavaju pojedine protone: žuta (OH), zelena (H_β), crvena (Ar-H), plava (H_α).



Slika 4.2. Uvećani prikaz ^1H NMR spektra aromatskog područja spoja **10** s umetnutim spektrima hidroksilne skupine (lijevo) i metilnih skupina (desno); pravokutnici prikazuju signale izomera koji prevladava, dok ovali prikazuju izomer s manjim udjelom u smjesi; boje označavaju pojedine protone: žuta (OH), crvena (H-2, H-6), ružičasta (H-3, H-4, H-5), zelena (H_β), narančasta (H-3', H-5'), plava (H_α), smeđa (CH_3).

U tablici 4.6. nalaze se podaci dobiveni analizom ^1H NMR spektara spojeva **8** i **10**. Na temelju omjera integrala istovrsnih protona čiji se signali nalaze na različitim vrijednostima kemijskog pomaka određen je omjer izomera prisutnih u smjesi. Srednja vrijednost omjera izomera izračunata za svaku skupinu protona za spoj **8** iznosi 69 : 31, dok za spoj **10** iznosi 70 : 30. Najvjerojatnije se radi o smjesi *E*- i *Z*-izomera oksima s obzirom na C=N vezu. Također je utvrđeno da je konstanta sprege etilenskih protona (H_α i H_β) kod izomera koji prevladava veća (16,8 Hz kod spoja **8** i 17,1 Hz kod spoja **10**) u odnosu na izomer kojeg ima manje u smjesi (16,4 Hz kod spoja **8** i 16,7 Hz kod spoja **10**). Nije utvrđeno koji izomer prevladava, ali se pretpostavlja da u smjesi ima više *E*-izomera oksima s obzirom na C=N vezu jer je njegova konfiguracija povoljnija.

Tablica 4.6. Analizirani ^1H NMR spektri spojeva **8** i **10**

Spoj	δ_1 / ppm^1	δ_2 / ppm^1	Broj i skupina protona	Multipletnost; konstanta sprege	Omjer izomera ²
8	6,74	6,32	1 H (H_α)	d; $J_1 = 16,8 \text{ Hz}$; $J_2 = 16,4 \text{ Hz}$	71 : 29
	7,42-7,58	7,25-7,41	10 H (Ar-H)	m	62 : 38
	7,61	7,14	1 H (H_β)	d; $J_1 = 16,8 \text{ Hz}$; $J_2 = 16,4 \text{ Hz}$	73 : 27
	11,63	11,25	1 H (OH)	s	71 : 29
10	2,23-2,24	2,17-2,20	9 H (3 x CH_3)	s	-
	6,72	6,33	1 H (H_α)	d; $J_1 = 17,1 \text{ Hz}$; $J_2 = 16,7 \text{ Hz}$	70 : 30
	6,89	6,85	2 H (H-3', H-5')	s	71 : 29
	7,06	6,53	1 H (H_β)	d; $J_1 = 17,1 \text{ Hz}$; $J_2 = 16,7 \text{ Hz}$	70 : 30
	7,43-7,49	unutar δ_1	3 H (H-3, H-4, H-5)	m	-
	7,53-7,57	7,31-7,34	2 H (H-2, H-6)	m	70 : 30
	11,51	11,14	1 H (OH)	s	70 : 30

¹ δ_1 = kemijski pomak signala s većim integralom (protona izomera kojeg ima više); δ_2 = kemijski pomak signala s manjim integralom

² Omjer intenziteta signala s većim i manjim integralom

§ 5. ZAKLJUČAK

- Halkon i njegovi derivati pripremljeni su Claisen-Schmidtomovom kondenzacijom u baznim uvjetima, pri čemu su spojevi **1-6** pripremljeni u organskom polarnom otapalu uz primjenu ultrazvučnih valova, dok su spojevi **2-6** pripremljeni mehanokemijskom sintezom uz katalitički dodatak otapala (LAG).
- Kod spojeva **2-5** postignuta su bolja iskorištenja mehanokemijskom sintezom, dok je spoj **6** dobiven s boljim iskorištenjem pripravom u otopini.
- Pomoću vrijednosti konstanti sprege etilenskih protona (H_α i H_β) određenih iz ^1H NMR spektara utvrđeno je da su spojevi **1**, **3-6** pripremljeni kao *E*-izomeri, a spoj **2** kao *Z*-izomer.
- Priprava oksima halkona provedena je reakcijom halkona i hidroksilamonijevog klorida u etanolnoj otopini uz dodatak bezvodnog natrijevog sulfata pri čemu su izolirani spojevi **8** i **10** kao smjesa *E*- i *Z*-izomera što je dokazno na temelju omjera integrala istovrsnih protona tih dvaju izomera u ^1H NMR spektru.
- Mehanokemijska priprava oksima halkona uz dodatak organskih baza nije se pokazala dobrom metodom priprave.
- Kao nastavak ovog diplomskog rada mogu se provesti ispitivanja antioksidativnog te antibakterijskog djelovanja spojeva koji do sada nisu pripremljeni od strane drugih istraživača.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ben	benzen
[bmim] BF ₄	1-butil-3-metil-imidazolijev tetrafluorborat
COX	ciklooksigenaza
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan
DCM	diklormetan
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterirani dimetilsulfoksid
EtOAc	etil-acetat
IC ₅₀	koncentracija pri kojoj neka tvar pokazuje polovicu maksimalnog inhibitorskog djelovanja
Im	imidazol
IR	infracrveno (eng. <i>infrared</i>)
LAG	mljevenje potpomognuto tekućinom (engl. <i>liquid assisted grinding</i>)
NMR	nuklerana magnetska rezonancija (eng. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
PLA2	fosfolipaza A2
PMMA	polimetilmetakrilat
Py	piridin
TBAB	tetrabutilamonijev bromid
TBATB	tetrabutilamonijev tribromid
TLC	tankoslojna kromatografija (eng. <i>thin-layer chromatography</i>)
UV	ultraljubičasto (eng. <i>ultraviolet</i>)
UZV	ultrazvučni valovi
5-LO	5-lipoksigenaza

§ 7. LITERATURNI IZVORI

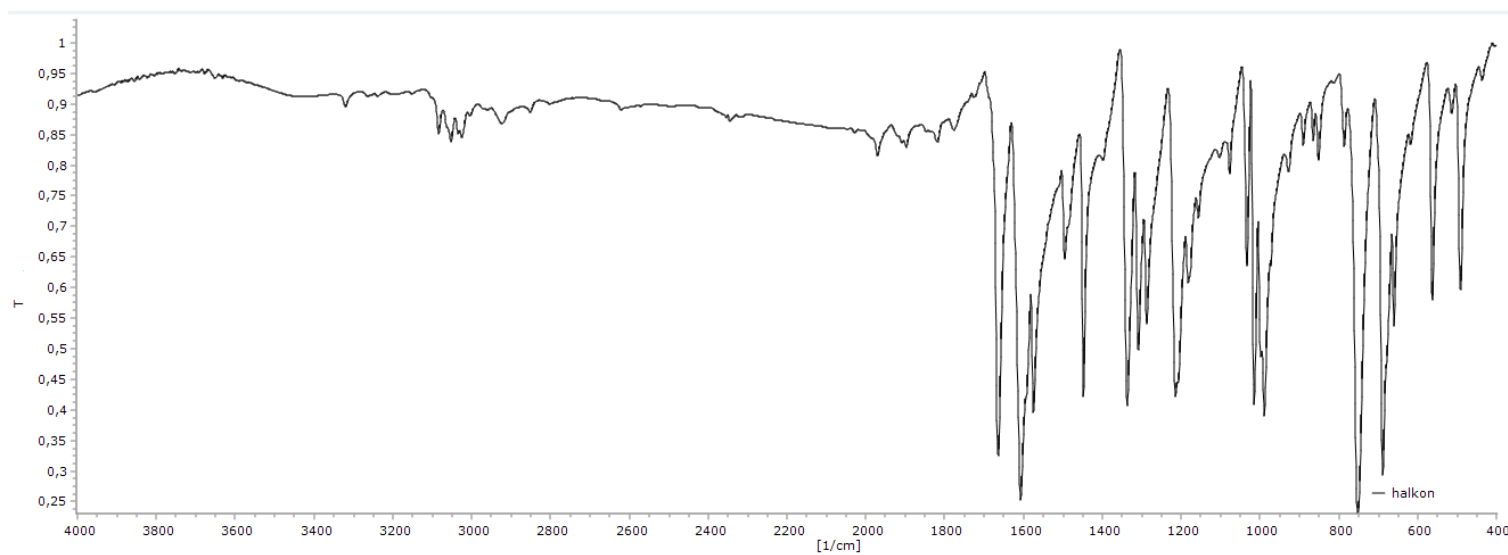
1. V. Yerragunta, T. Kumaraswamy, D. Suman, V. Anusha, P. Patil, T. Samhitha, *PharmaTutor Mag.* **1** (2013) 54-59.
2. C. B. Patil, S. K. Mahajan, S. A. Katti, *J. Pharm. Sci. Res.* **1** (2009) 11-22.
3. Y-Z. Cai, M. Sun, J. Xing, Q. Luo, H. Corke, *Life Sci.* **78** (2006), 2872-2888.
4. N. K. Sahu, S. S. Balbhadra, J. Choudhary, D. V. Kohli, *Curr. Med. Chem.* **19** (2012) 209-225.
5. J. Rojas, J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. M. Lobo, M. Paya, M. L. Ferrandiz, *Eur. J. Med. Chem.* **37** (2002) 699-705.
6. F. Herencia, M. L. Ferrandiz, A. Ubeda, J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. M. Lobo, M. J. Alcaraz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (1998) 1169-1174.
7. D. Batovska, S. Parushev, B. Stamboliyska, I. Tsvetkova, M. Ninova, H. Najdenski, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 2211-2218.
8. T. Hatano, Y. Shintani, Y. Aga, S. Shiota, T. Tsuchiya, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **48** (2010) 1286-1292.
9. Y. Luo, R. Song, Y. Li, S. Zhang, Z.-J. Liu, J. Fu, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012) 3039–3043.
10. S. K. Radhakrishnan, R. G. Shimmon, C. Conn, A. T. Baker, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **349** (2016) 20–29.
11. T. Guo, Q. Jiang, L. Yu, Z. Yu, *Chin. J. Catal.* **36** (2015) 78–85.
12. S. N. A. Bukhari, M. Jasamai, I. Jantan, W. Ahmad, *Mini-Rev. Org. Chem.* **10** (2013) 73-83
13. S. A. Khan, A. M. Asiri, *Arabian J. Chem.* **10** (2017) 2890-2895.
14. V. Calvino, M. Picallo, A. J. Lopez-Peinado, R. M. Martin-Aranda, C. J. Duran-Valle, *Appl. Surf. Sci.* **252** (2006) 6071–6074.
15. A. F. M. M. Rahman, R. Ali, Y. Jahng, A. A. Kadi, *Molecules* **17** (2012) 571-583.
16. X. Xu, J. Li, C. Du, Y. Song, *Chin. J. Chem.* **29** (2011) 2781-2784.
17. S. V. Kostanecki, J. Tambor, *J. Chem. Ber.* **32** (1899) 1921-1926.
18. B. B. Chavan, A. S. Gadekar, P. P. Mehta, P. K. Vawhal, A. K. Kolsure, A. R. Chabukswar, *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* **56** (2016) 1-7.

19. B. E. Aksöz, R. Ertan, *J. Pharm. Sci.* **36** (2011) 223-242.
20. D. Kozłowski, P. Trouillas, C. Calliste, P. Marsal, R. Lazzaroni, J. L. Duroux, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007), 1138-1145.
21. H. M. T. Albuquerque, C. M. M. Santos, J. A. S. Cavaleiro, A. M. S. Silva, *Curr. Org. Chem.* **18** (2014), 1-26.
22. C. A. Mebi, R. P. Nair, B. J. Frost, *Organometallics* **26** (2007) 429-438.
23. A. Mori, T. Mizusaki, Y. Miyakawa, E. Ohashi, T. Haga, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **62** (2006) 11925-11932.
24. B. K. Sarojini, B. Narayana, B. V. Ashalatha, J. Indira, K. G. Lobo, *J. Cryst. Growth* **295** (2006) 54-59.
25. B. E. Aksöz, R. Ertan, *J. Pharm. Sci.* **37** (2012) 205-216.
26. https://www.fkit.unizg.hr/_download/repository/Odredjivanje_struktura_organiskih_spojeva_nastavni_tekst.pdf (datum pristupa 30. studenog 2017.)
27. C. Faggio, A. Sureda, S. Morabito, A. Sanches-Silva, A. Mocan, S. F. Nabavi, S. M. Nabavi, *Eur. J. Pharmacol.* **807** (2017) 91-101.
28. D. K. Mahapatra, S. K. Bharti, V. Asati, *Eur. J. Med. Chem.* **101** (2015) 496-524.
29. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, Oxford University Press, 2012., str. 618-619.
30. R. Kobetić, N. Biliškov, *Kem. Ind.* **56** (2007) 391-402.
31. <http://www.inpharma.hr/index.php/news/33/19/Antioksidansi> (datum pristupa 25. listopada 2017.)
32. V. Meyer, A. Janny, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **15** (1882) 1164-1167.
33. Z. Rappoport, J. F. Liebman (ur.), *The Chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids*, Vol. 6, John Wiley & Sons, Chichester, 2009., str. 164.
34. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, University Press Oxford, Oxford, 2012., str. 229-232.
35. <http://www.adichemistry.com/organic/basics/isomerism/geometrical/geometrical-isomerism.html> (datum pristupa 8. studenog 2017.)
36. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Frisčić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steedk, D. C. Waddelli, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413-447.

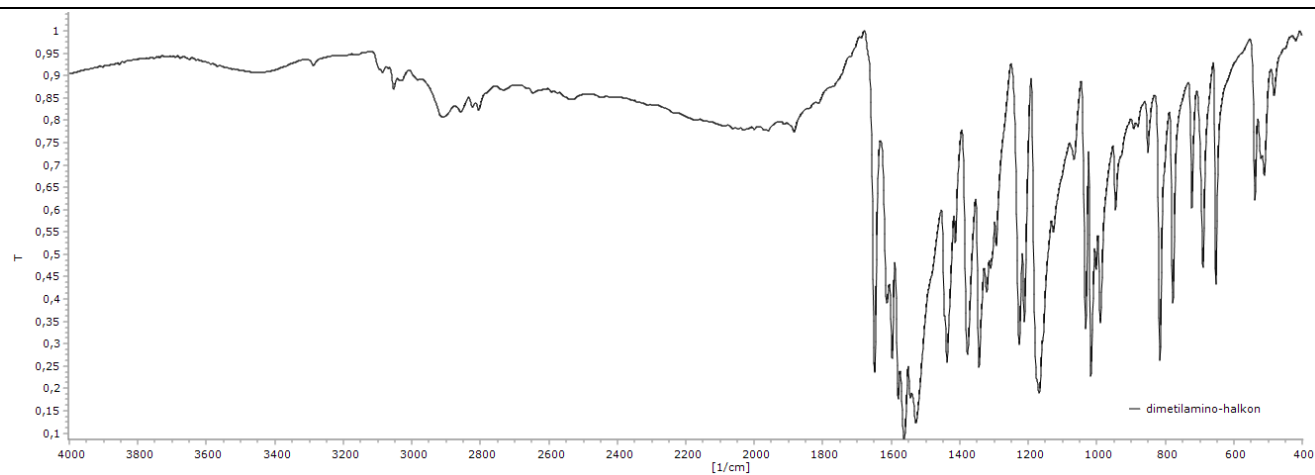
-
37. D. Margetić, V. Štrukil, *Mechanochemical organic synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 2016., str. 12-15; 43.
38. M. F. Mahdi, A. M. R. Raauf, N. M. Mohammed, *Eur. J. Chem.* **6** (2015) 461-467.
39. https://www.fkit.unizg.hr/_download/repository/Nastavni_tekst_Molekulska_spektroskopija.pdf (datum pristupa 13. prosinca 2017.)

§ 8. DODATAK

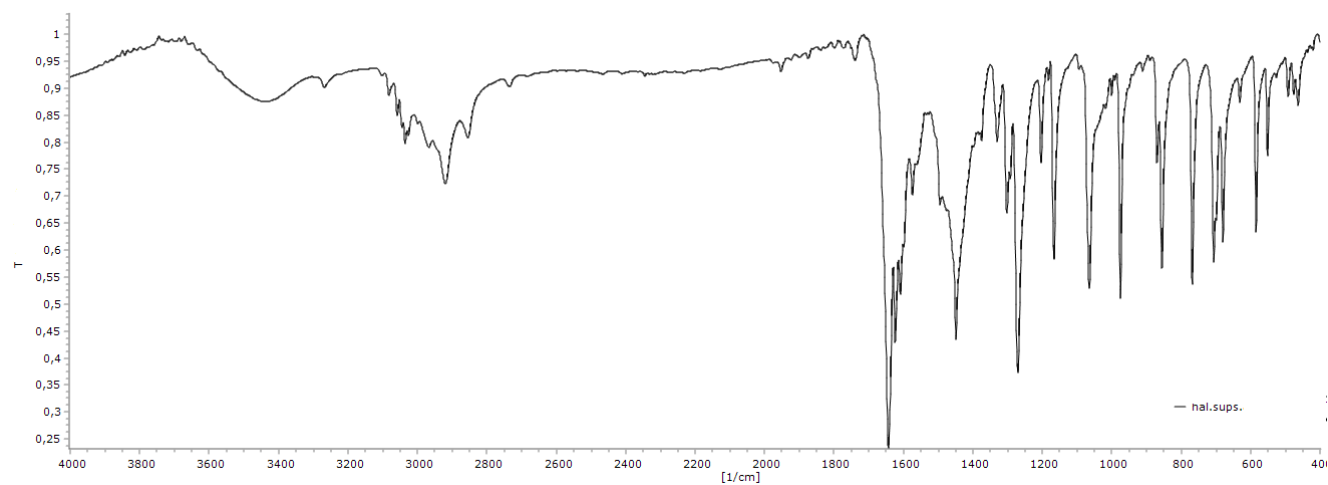
8.1. IR spektri



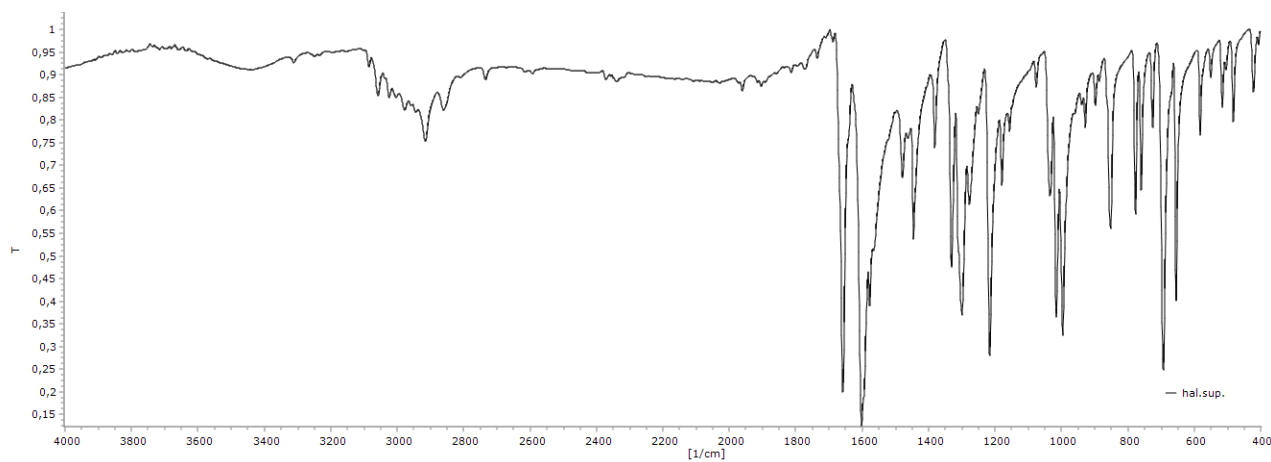
Slika D1. IR spektar (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (1)



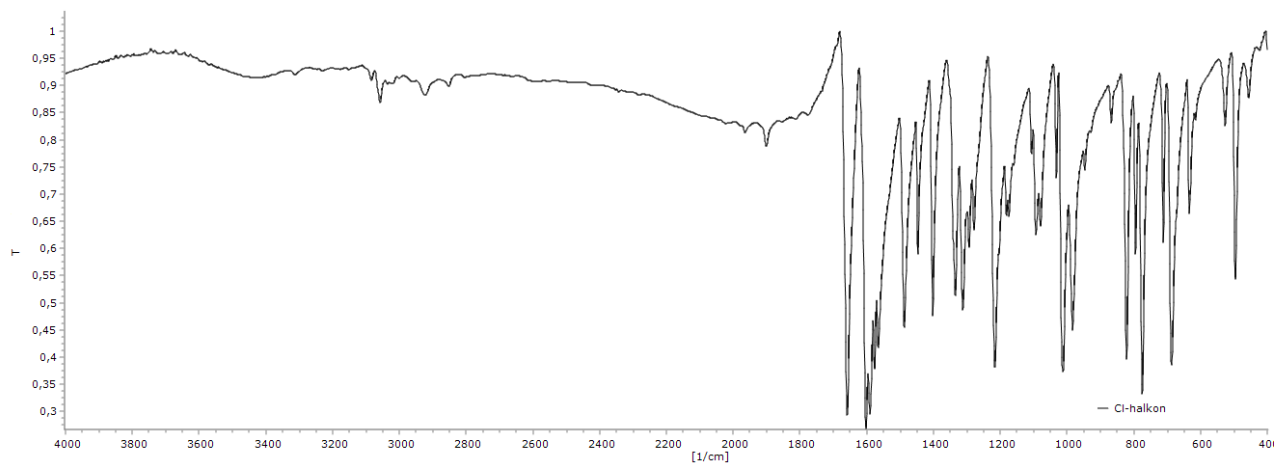
Slika D2. IR spektar (2E)-1-fenil-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (2)



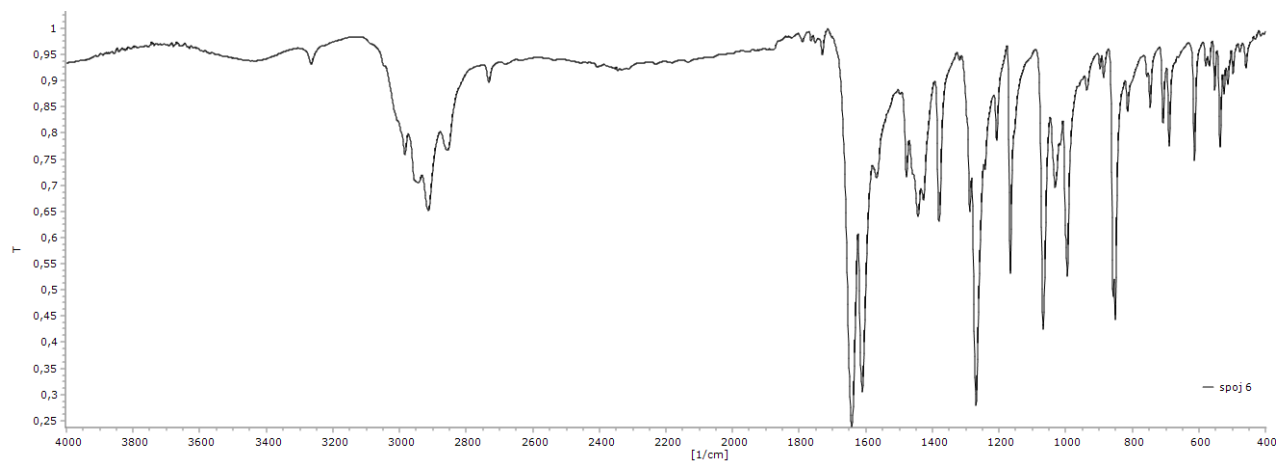
Slika D3. IR spektar (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (3)



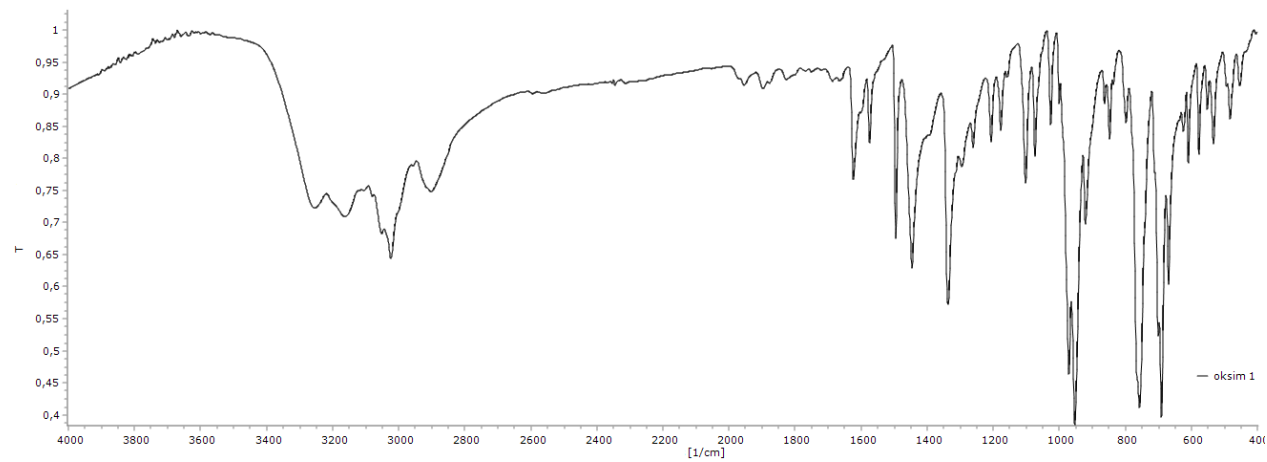
Slika D4. IR spektar (2E)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (4)



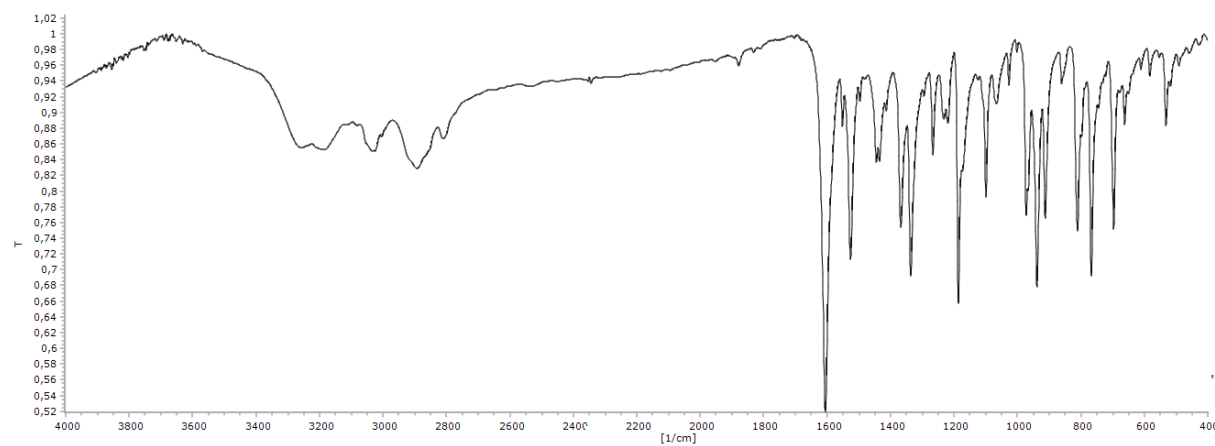
Slika D5. IR spektar (2E)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-ona (5)



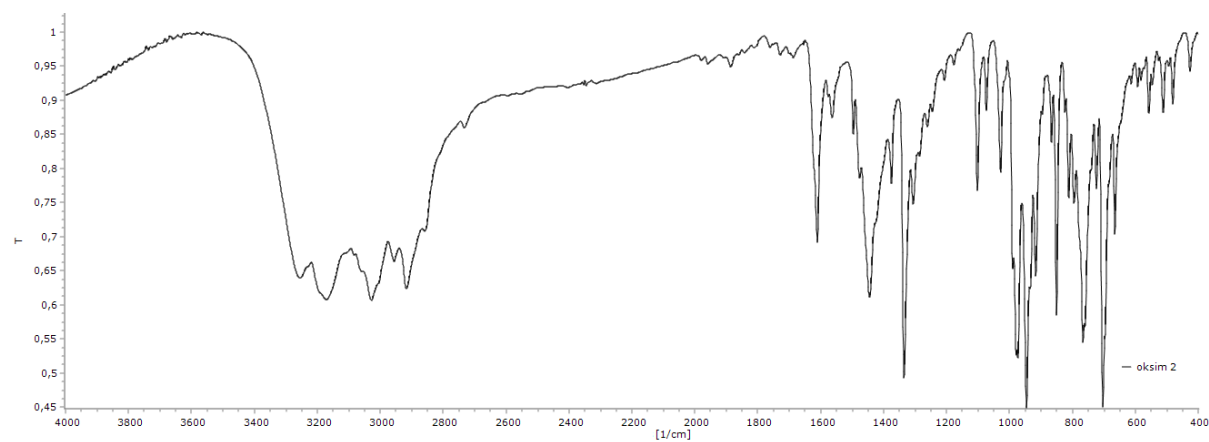
Slika D6. IR spektar (2E)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (6)



Slika D7. IR spektar (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (8)



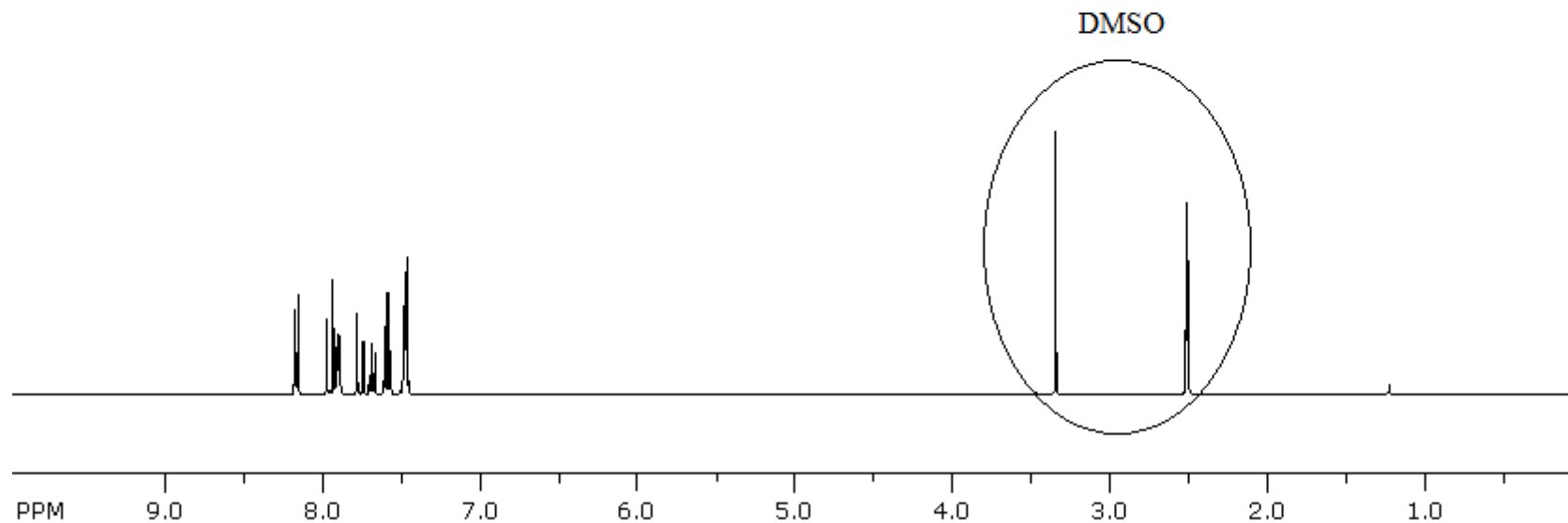
Slika D8. IR spektar (2E)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1on oksima (9)



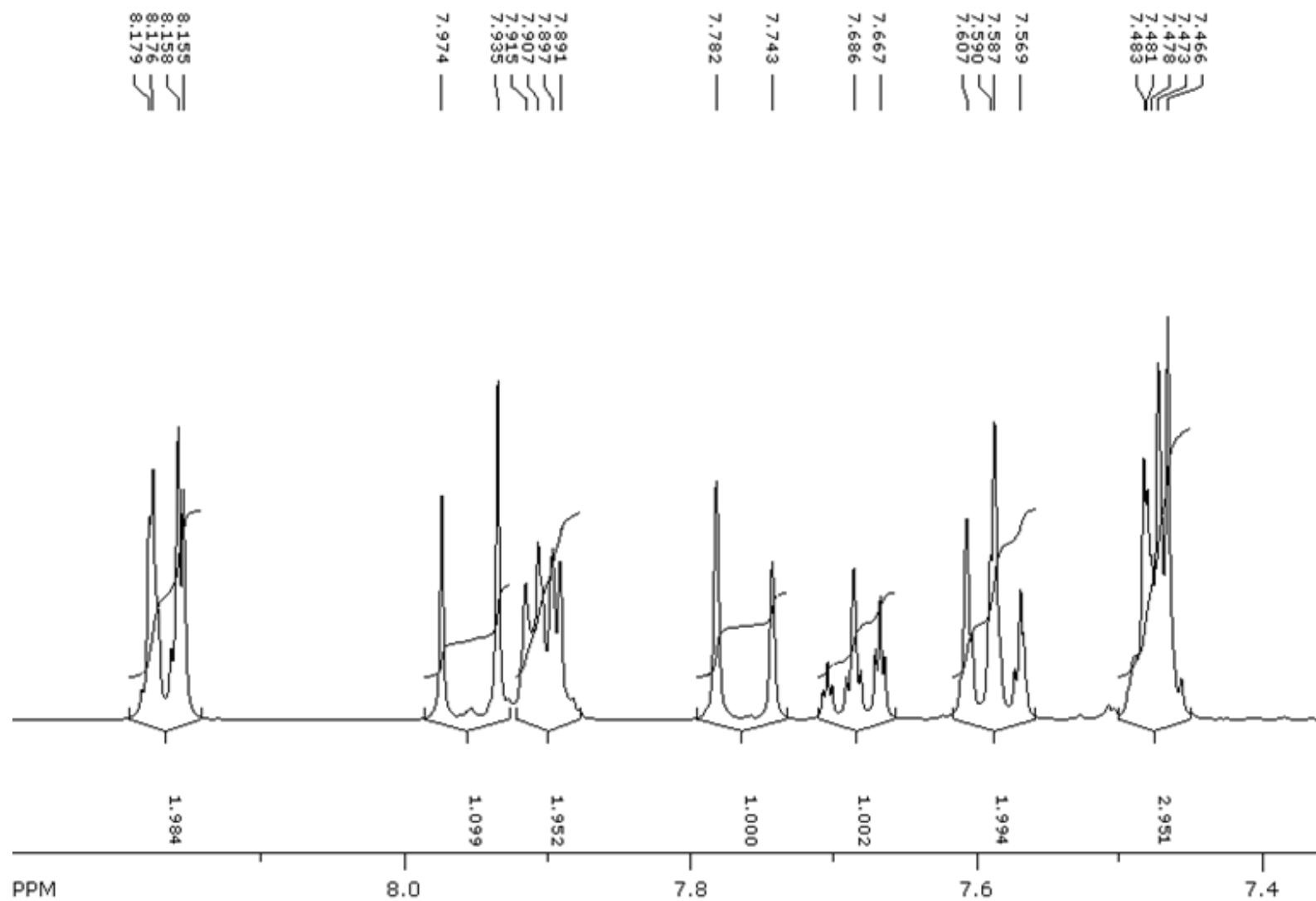
Slika D9. IR spektar (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (10)

8.2. ^1H NMR i ^{13}C NMR spektri

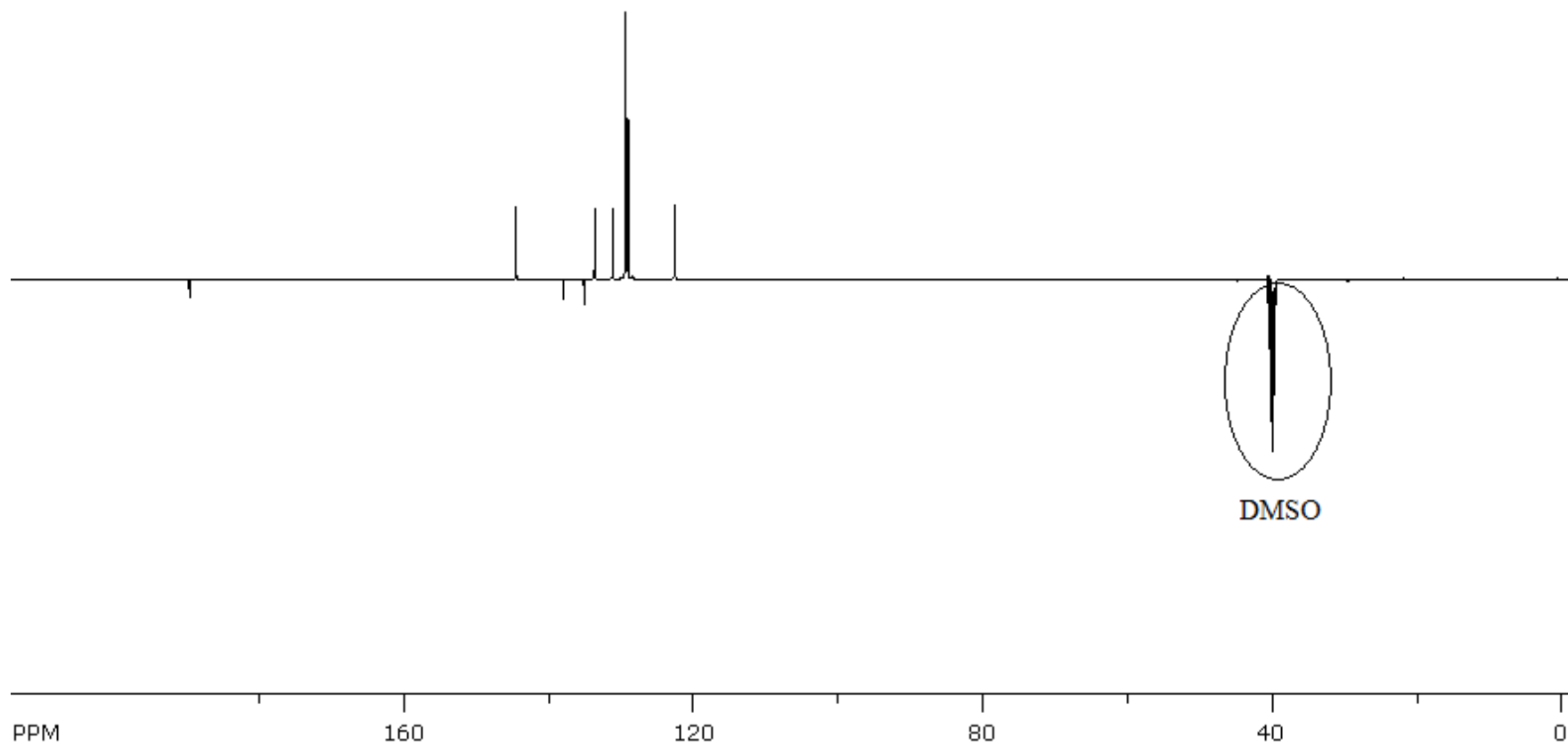
Napomena: kao otapalo se koristi DMSO- d_6 te u protonskom spektru pokazuje kvintet na 2,49 ppm, a u ^{13}C spektru heptet na 39,7 ppm.

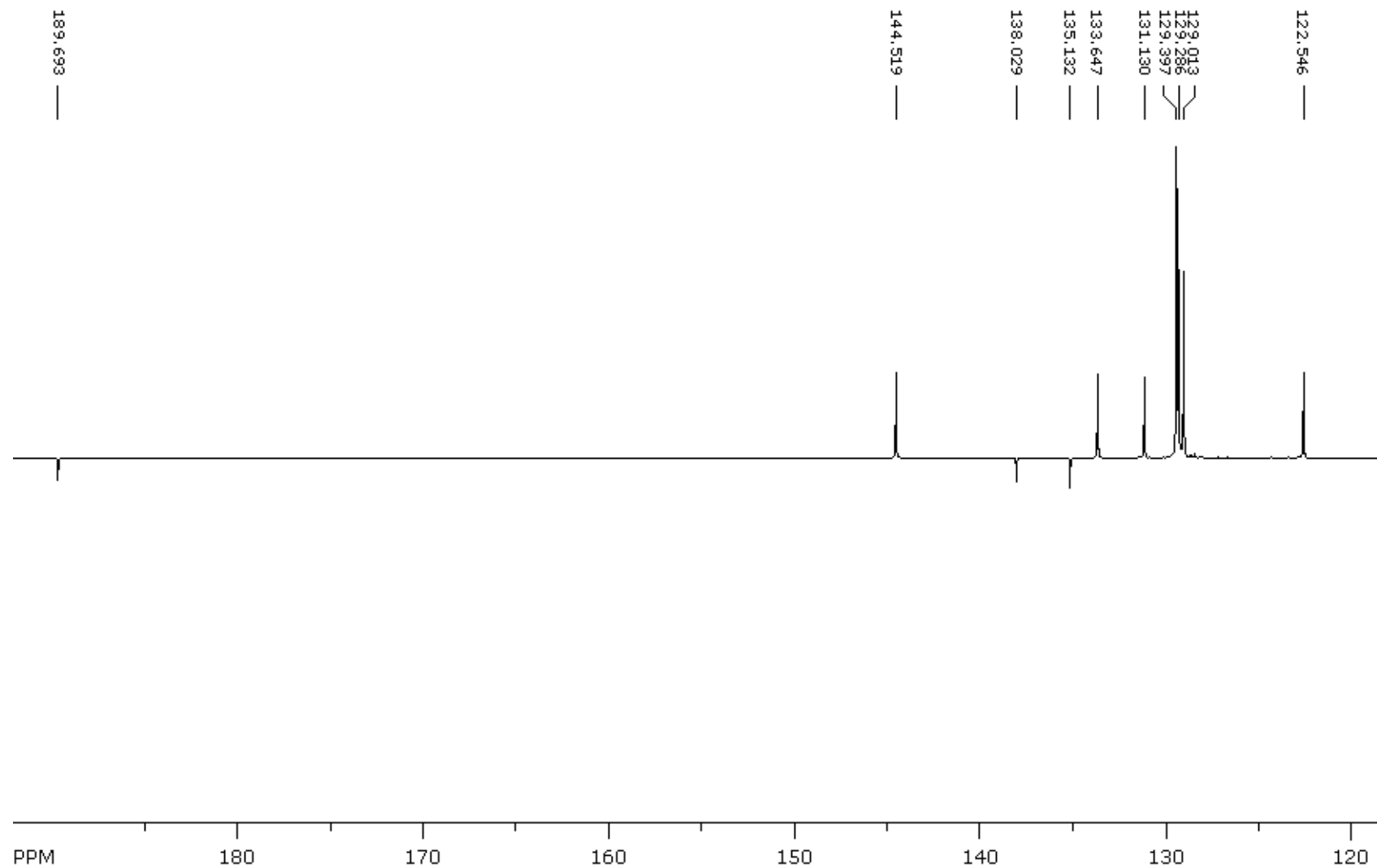


Slika D10. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) spektar (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**1**)

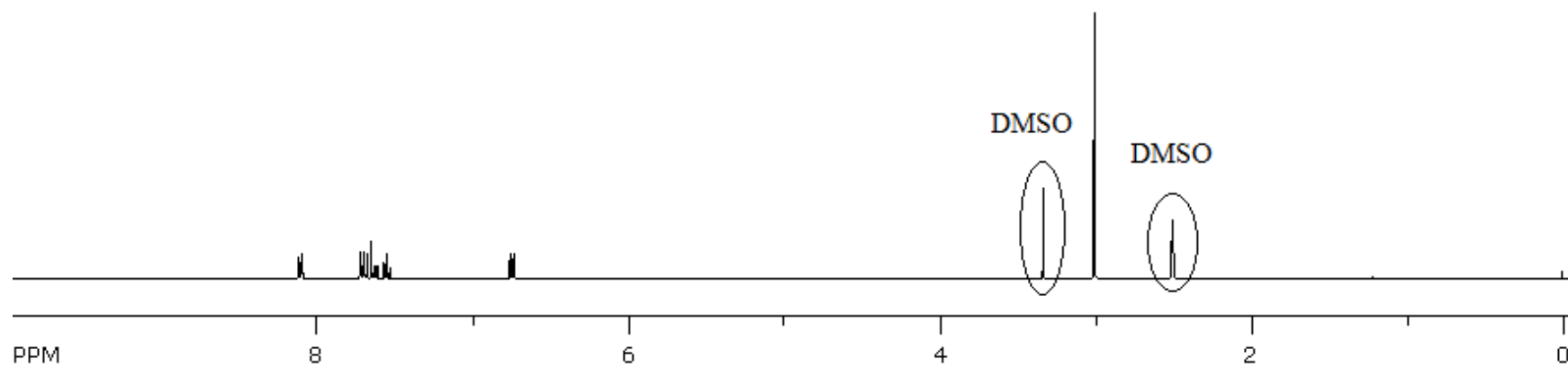


Slika D11. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (1)

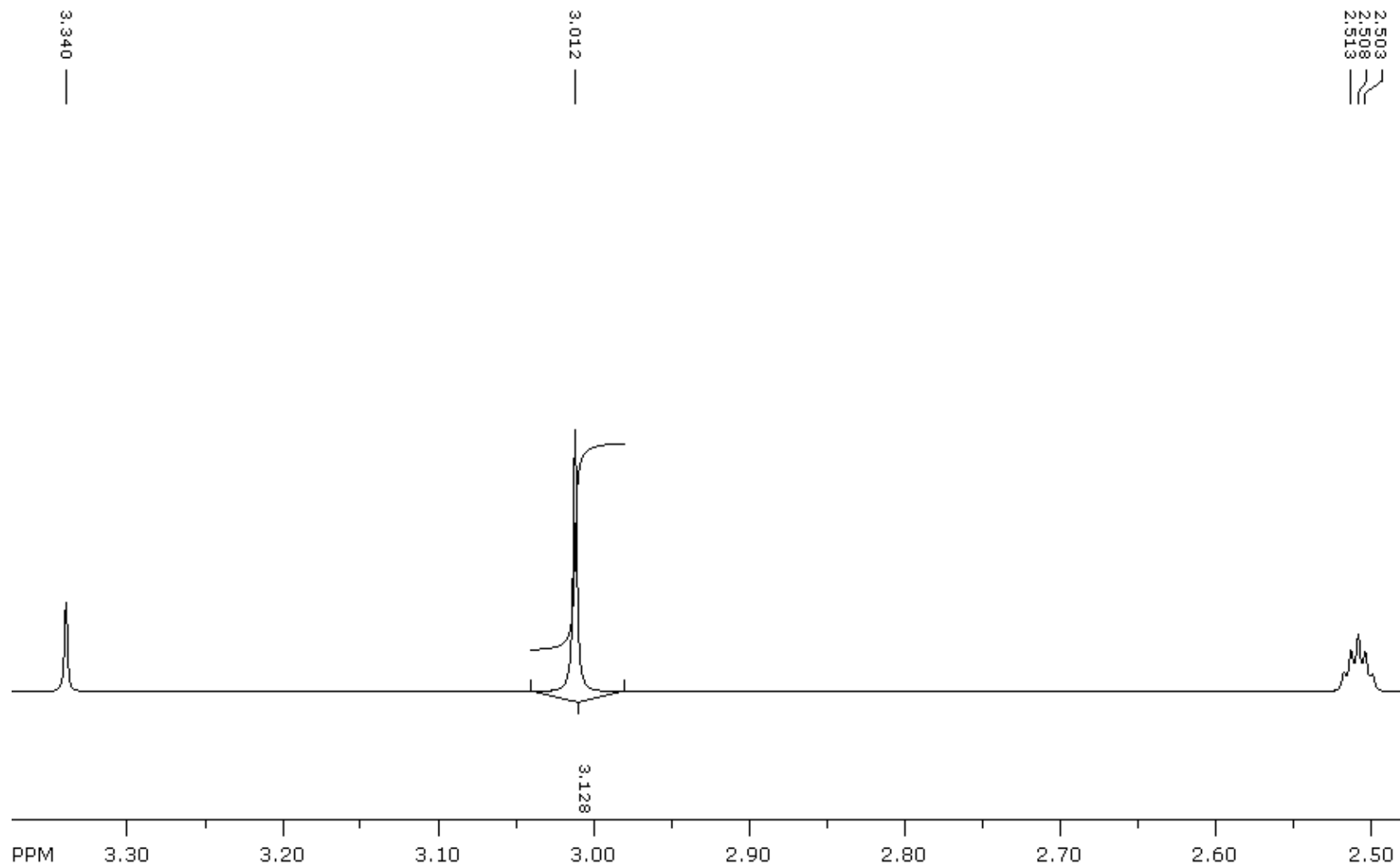
Slika D12. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**1**)



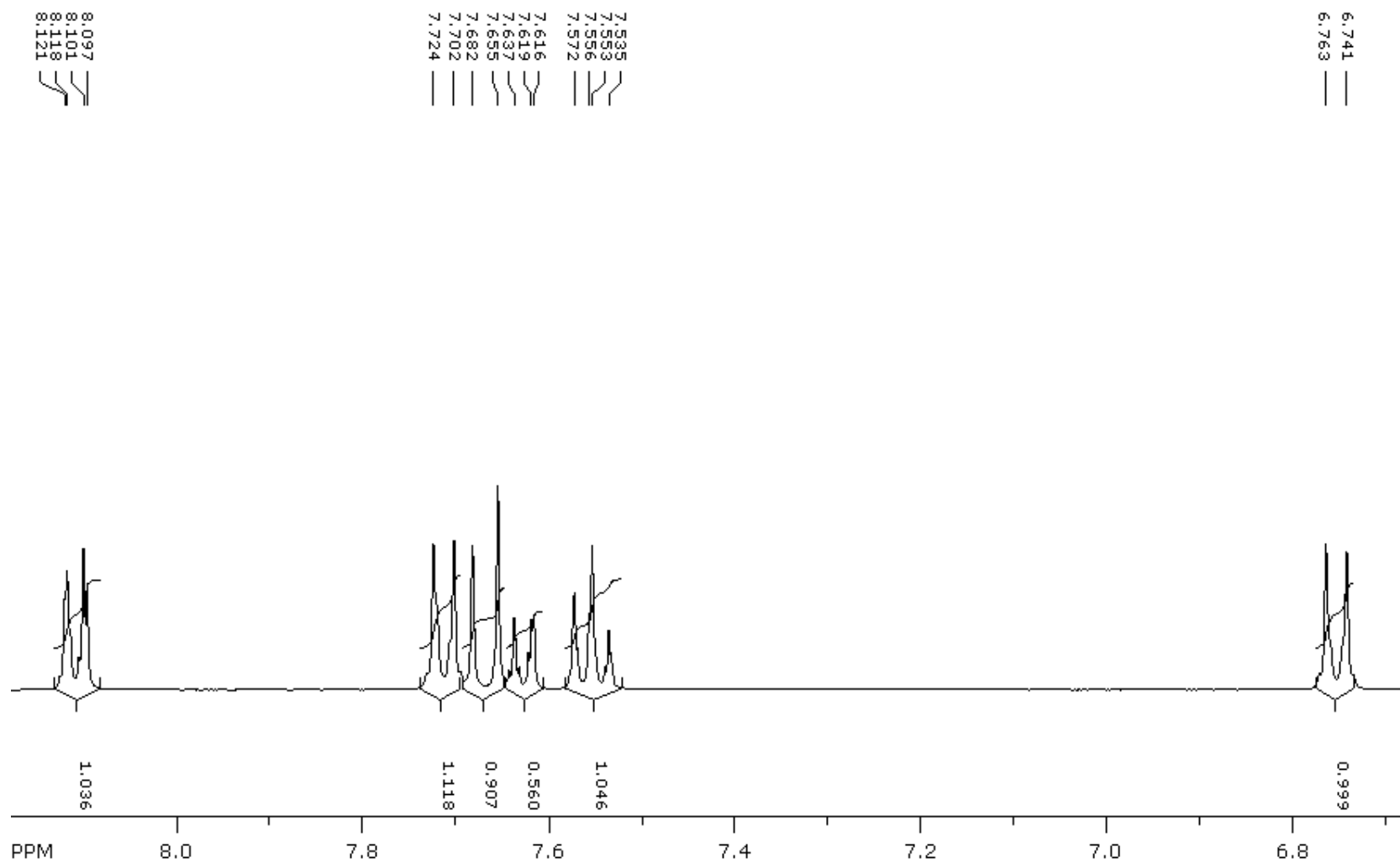
Slika D13. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog i karbonilnog područja (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**1**)

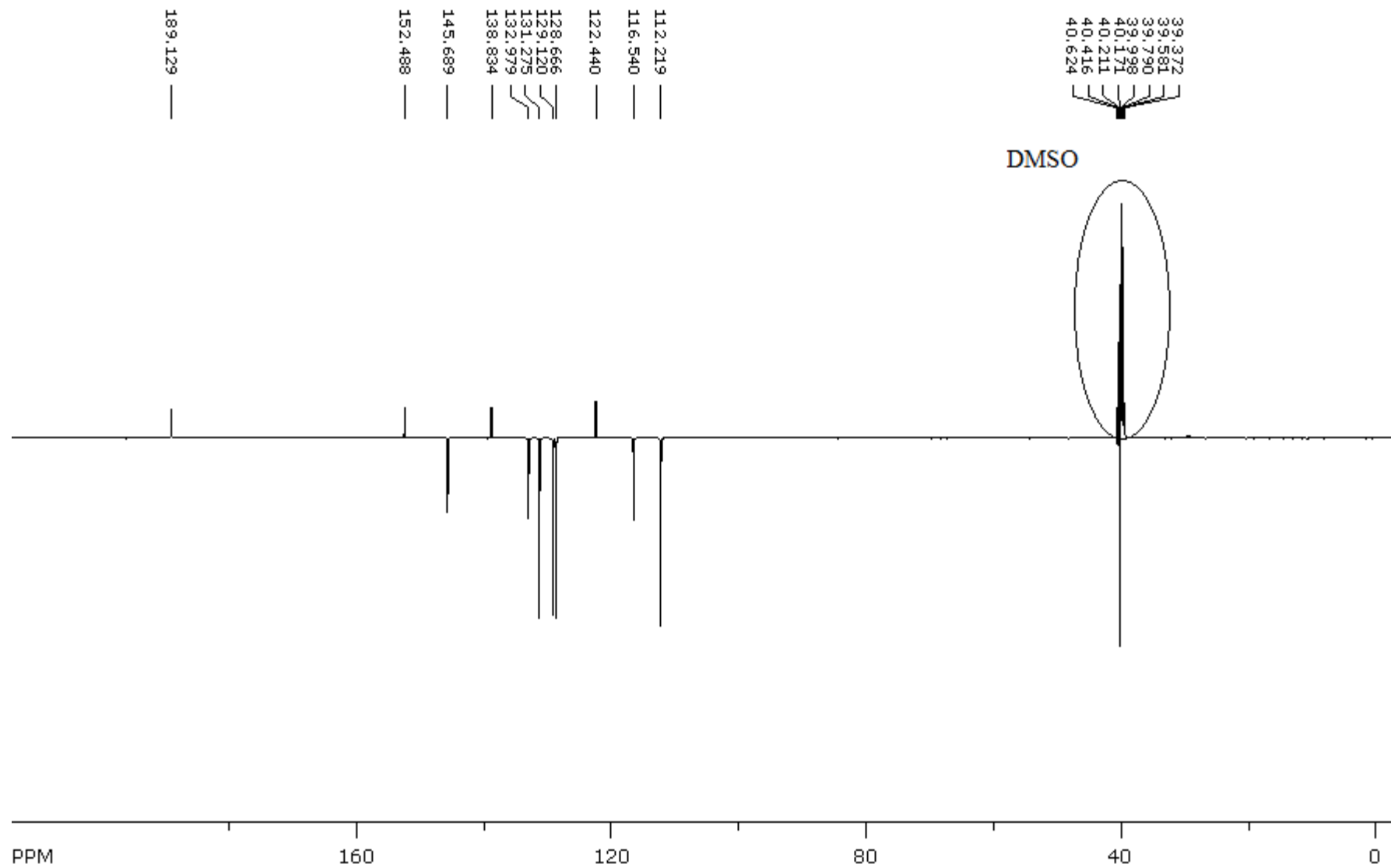


Slika D14. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (2*E*)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**2**)

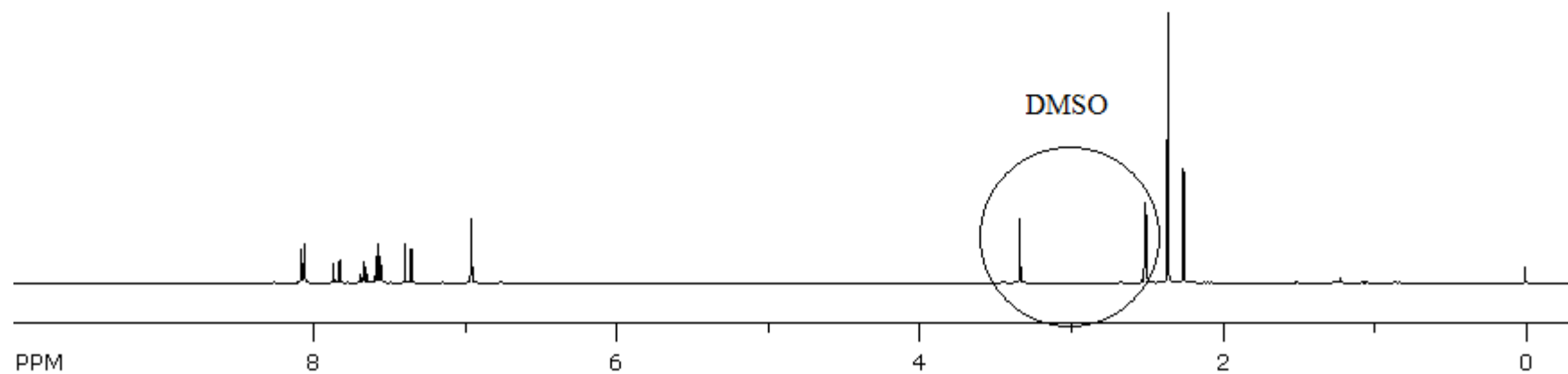


Slika D15. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar N,N -dimetilnih skupina (2*E*)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (**2**)

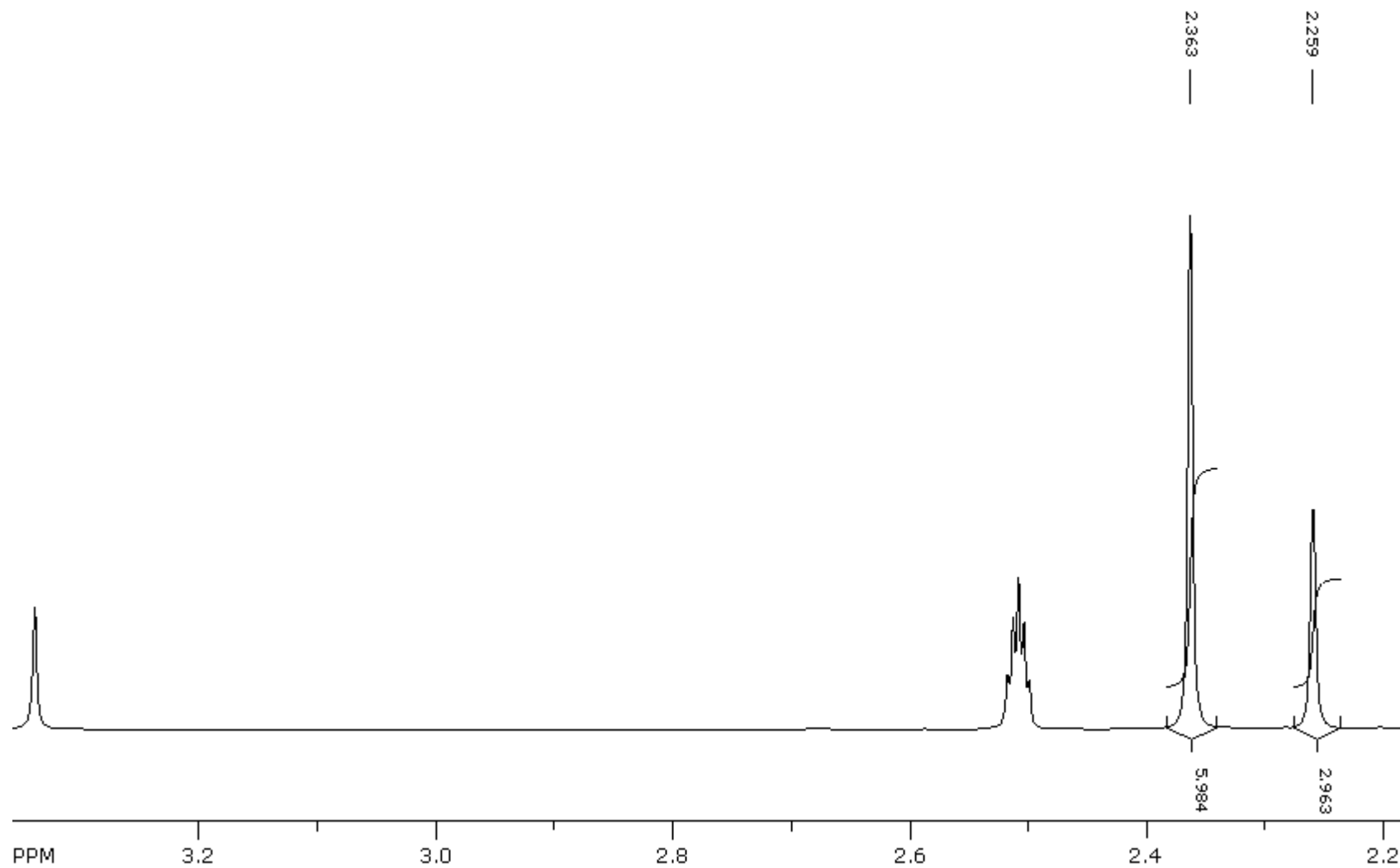
Slika D16. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja $(2E)$ -1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (**2**)



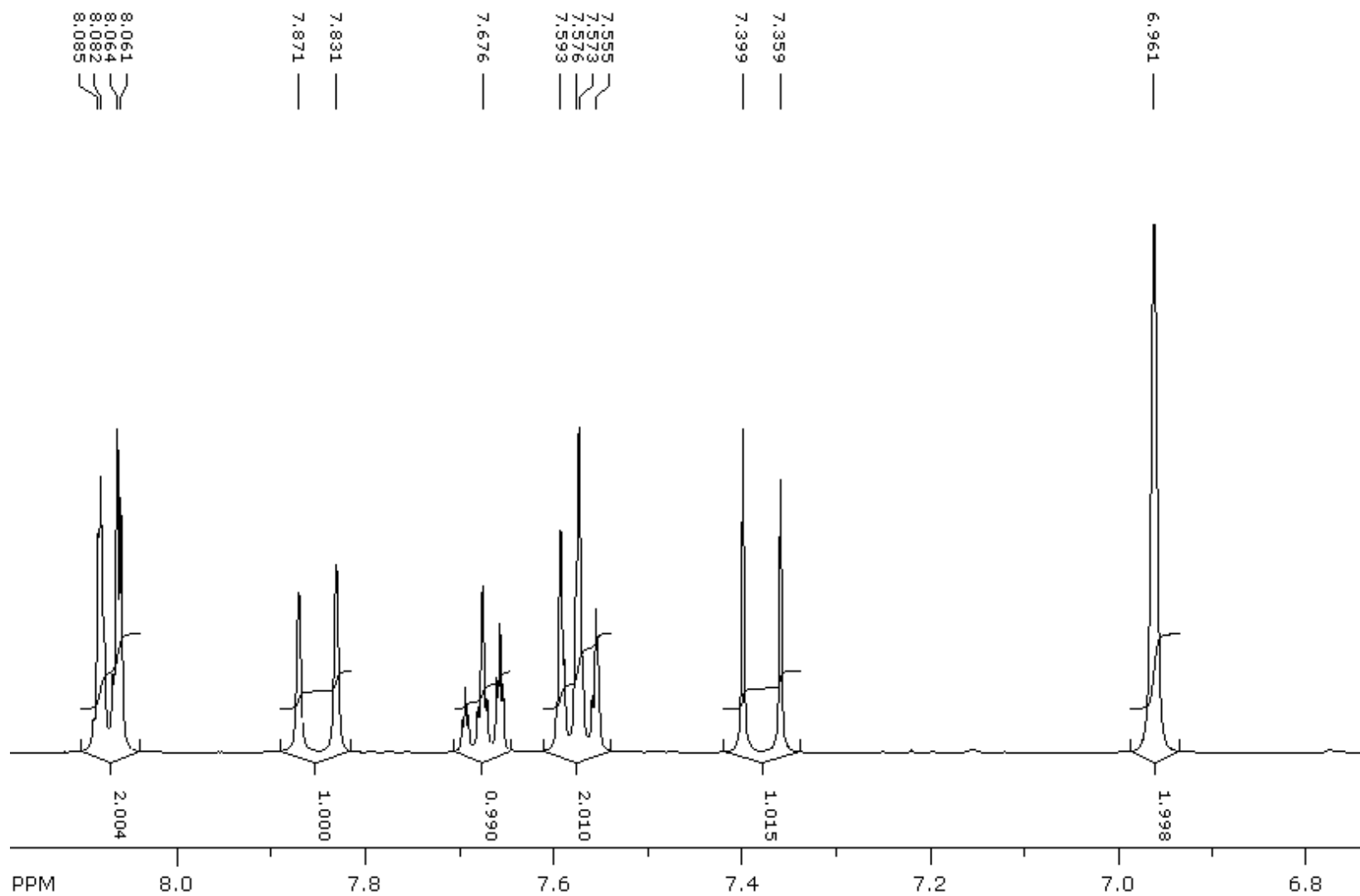
Slika D17. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(4-dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (2)



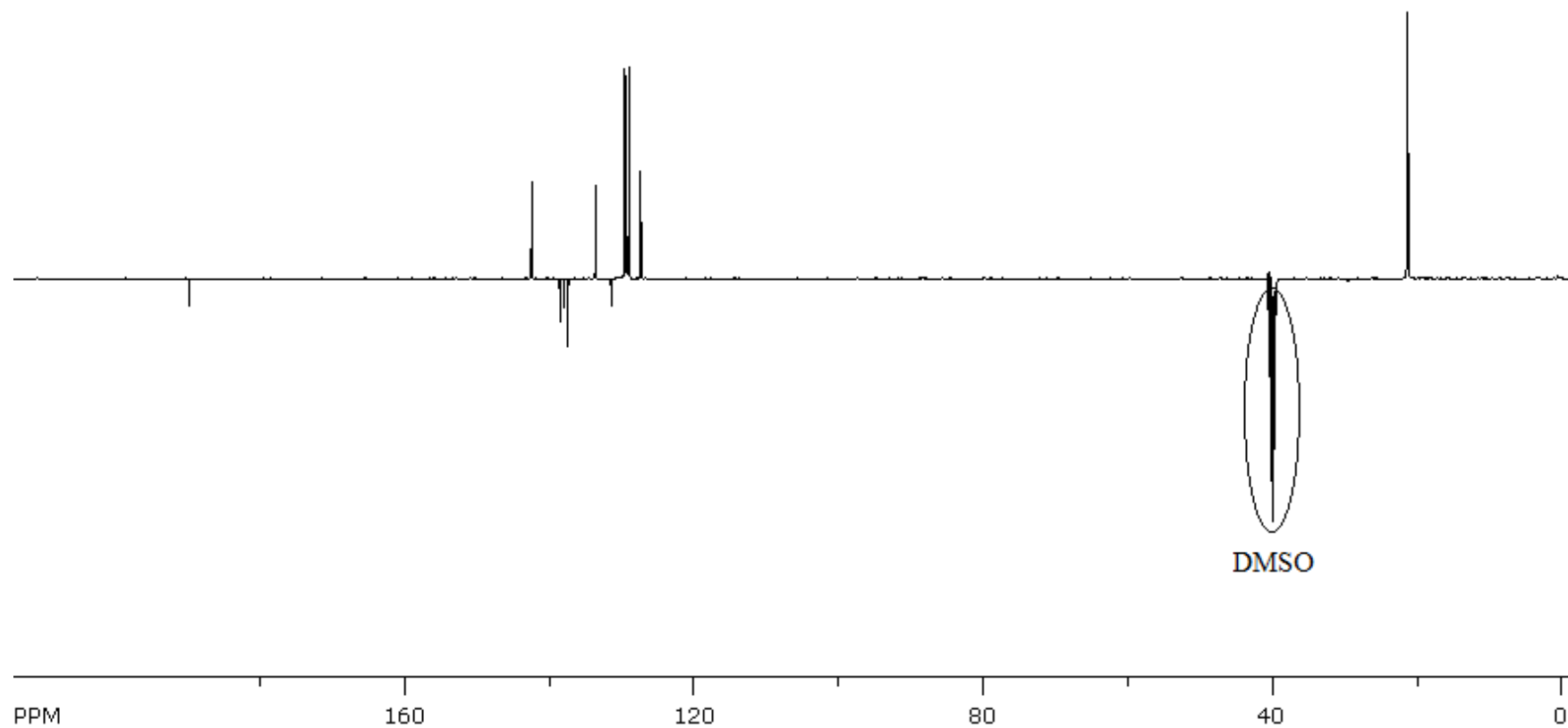
Slika D18. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



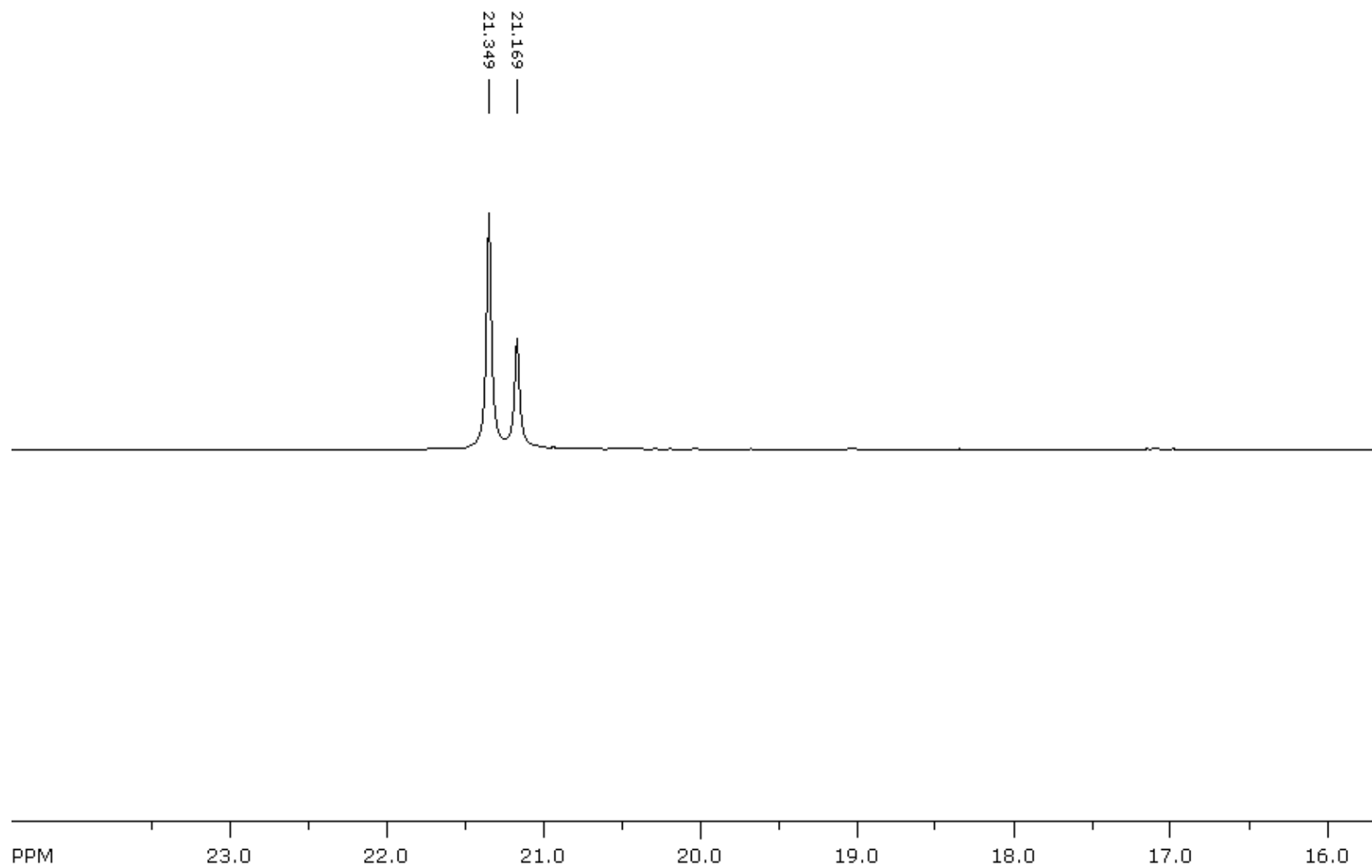
Slika D19. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



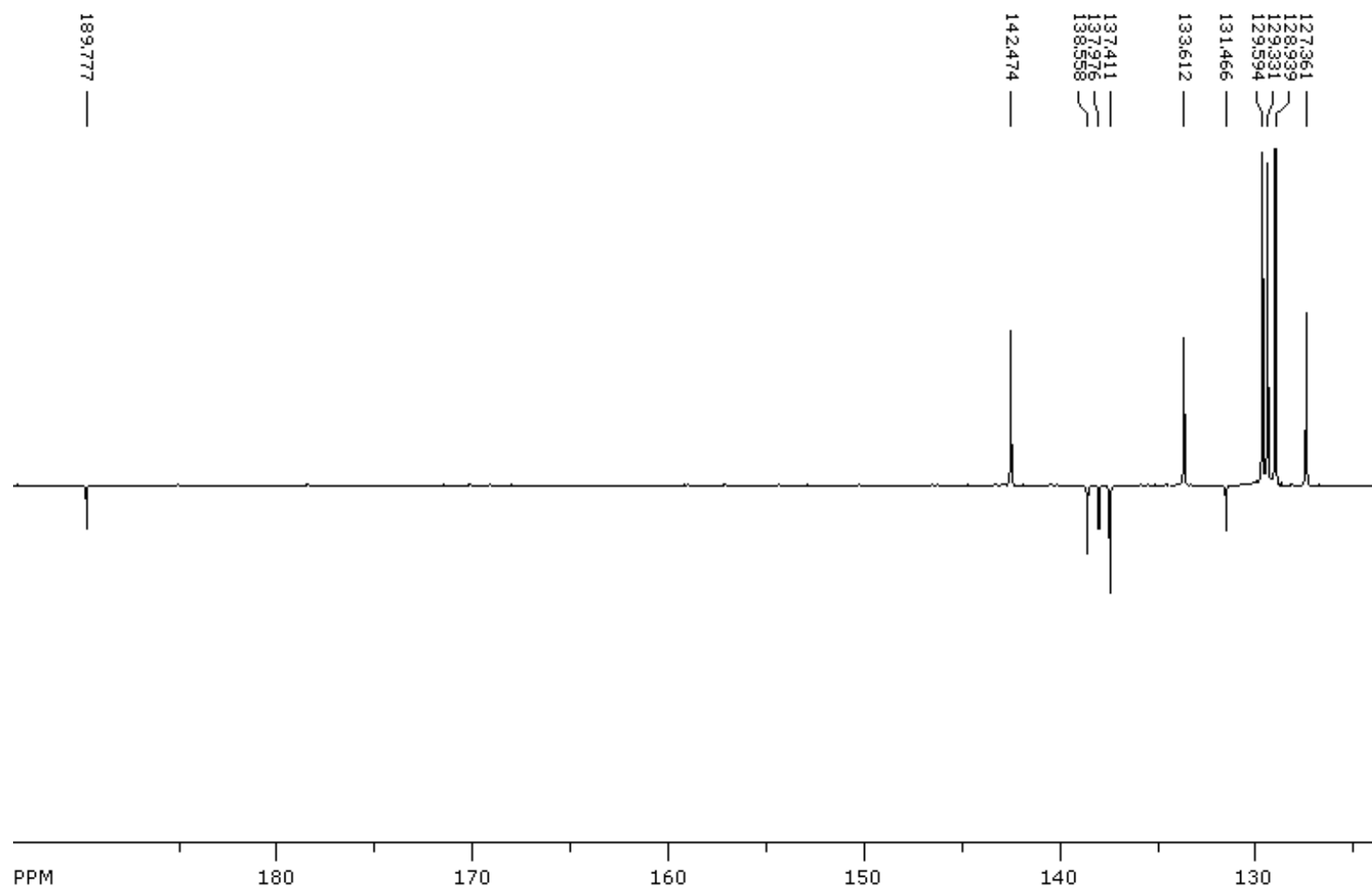
Slika D20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektar aromatskog područja (2E)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



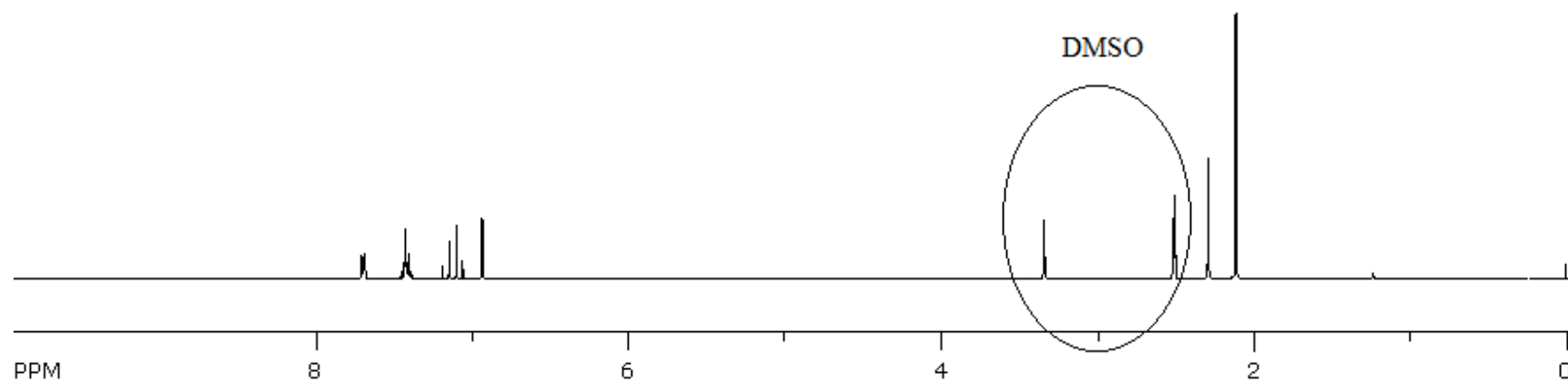
Slika D21. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar $(2E)$ -1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



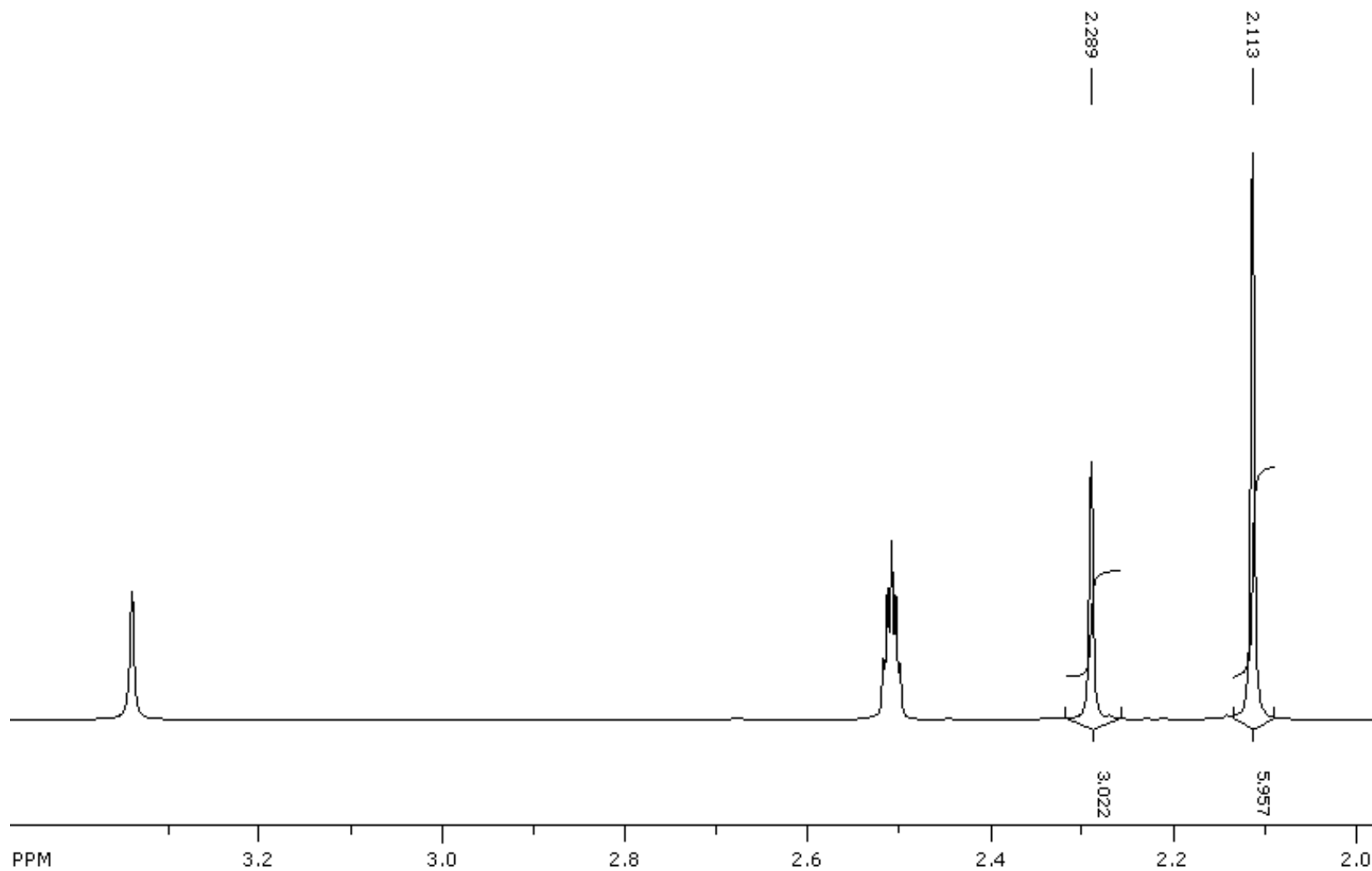
Slika D22. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



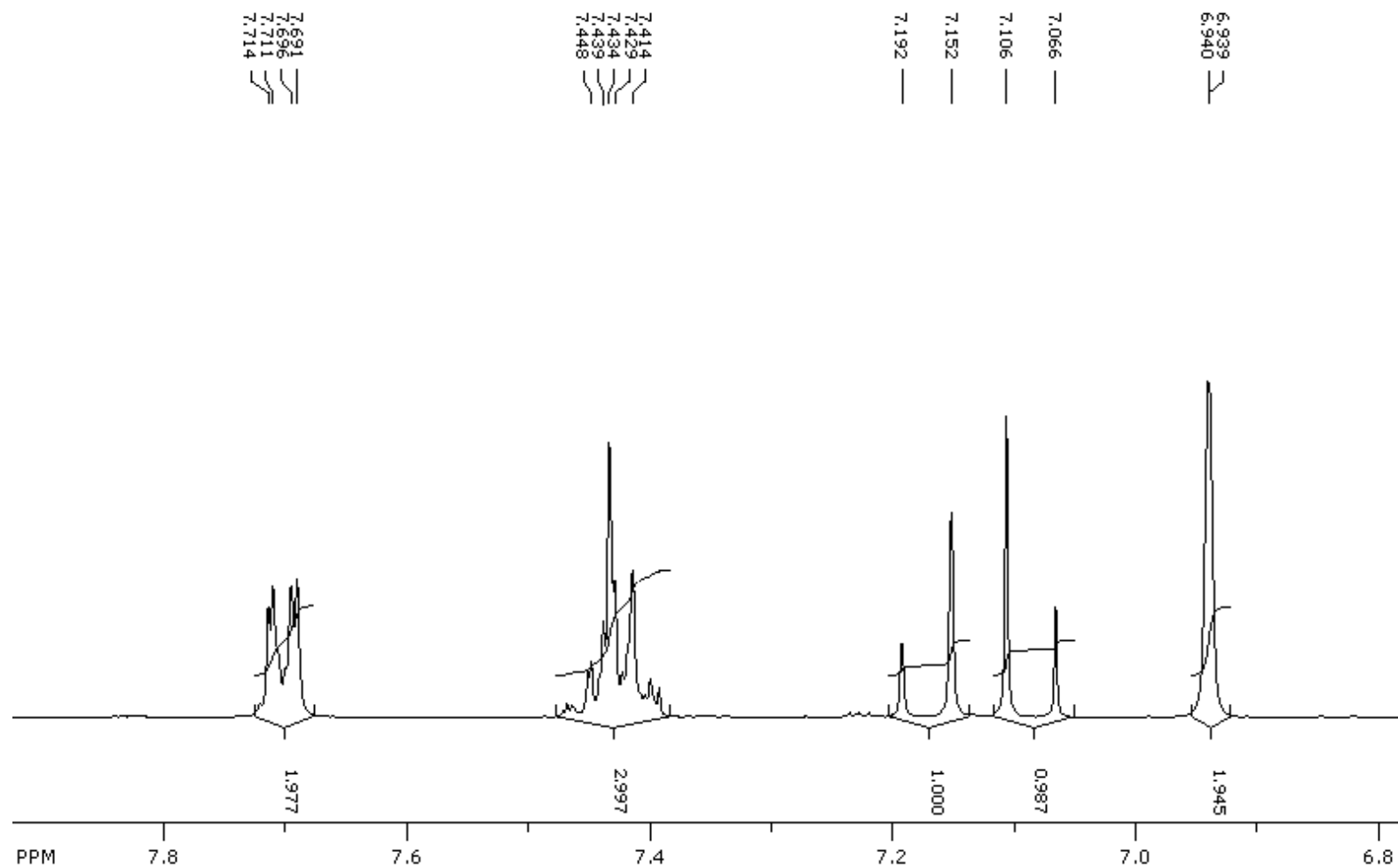
Slika D23. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog i karbonilnog područja (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**3**)



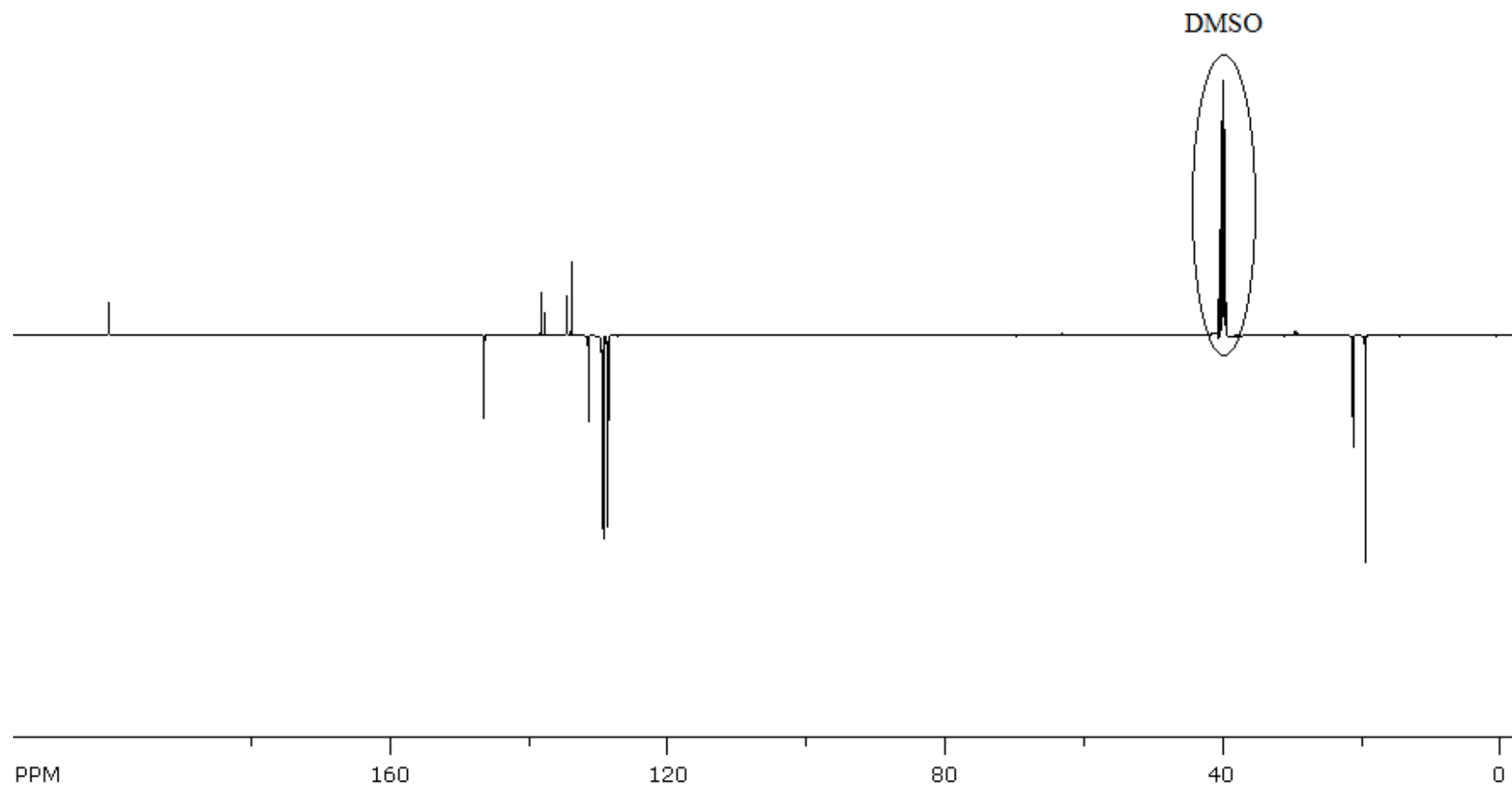
Slika D24. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (4)



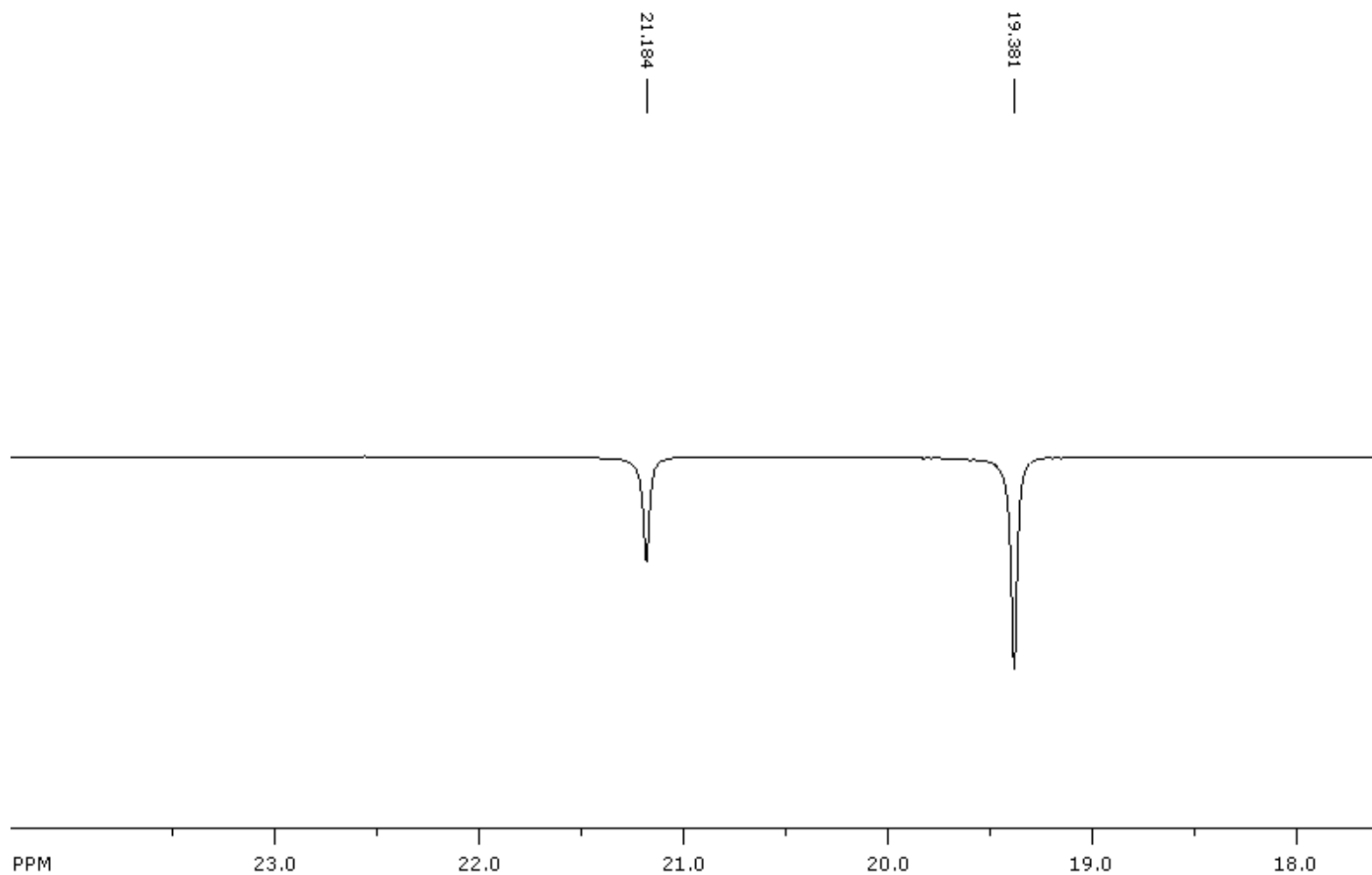
Slika D25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar metilnih skupina (*2E*)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**4**)



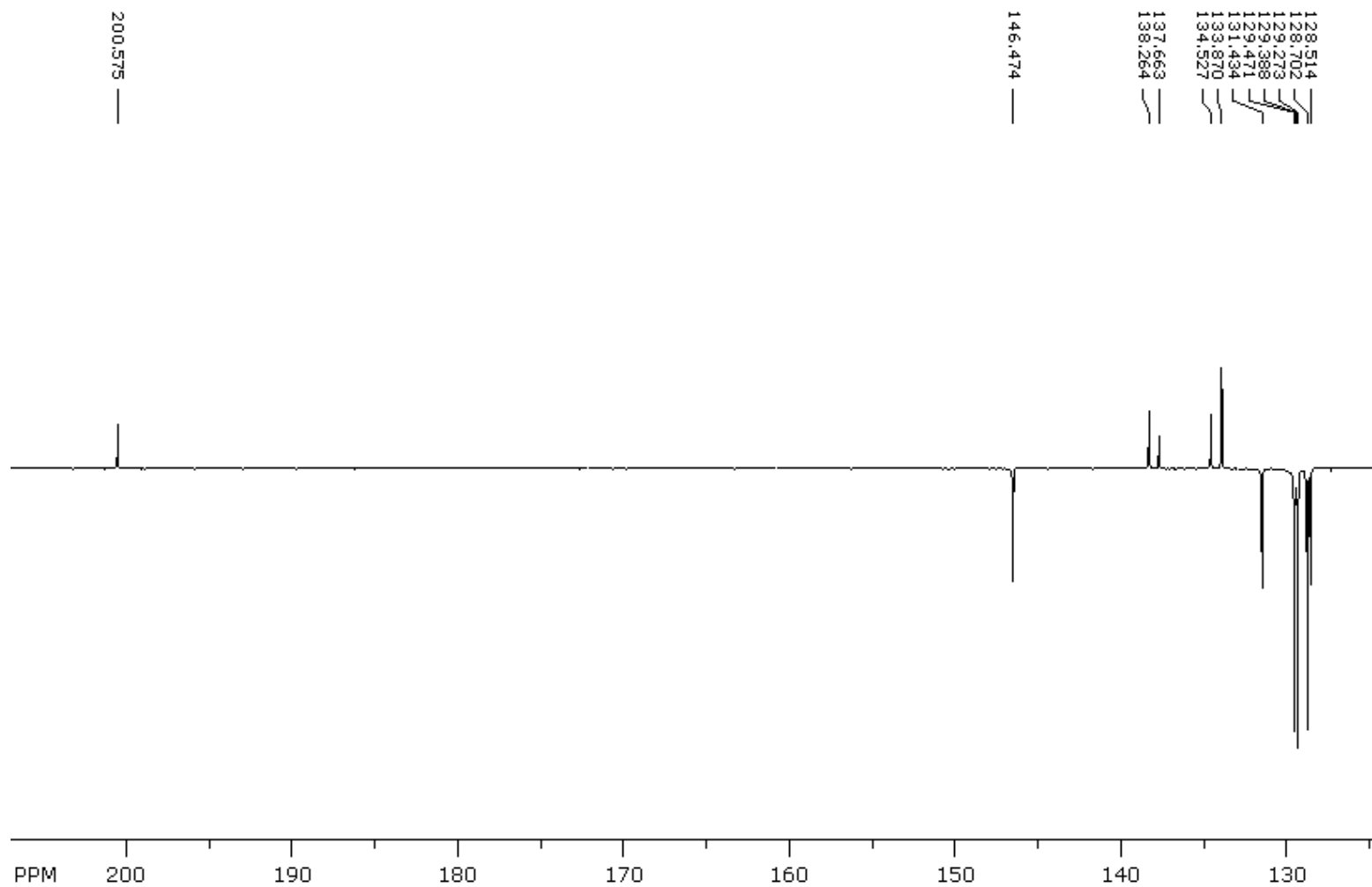
Slika D26. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektar aromatskog područja (2E)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (4)



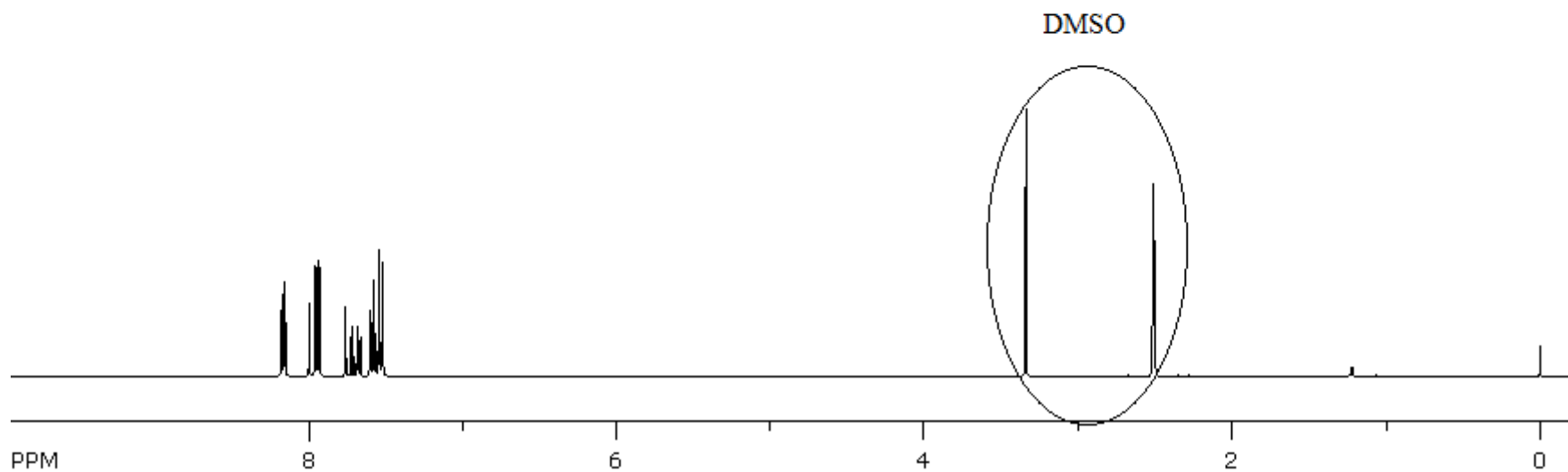
Slika D27. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar (2*E*)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (4)



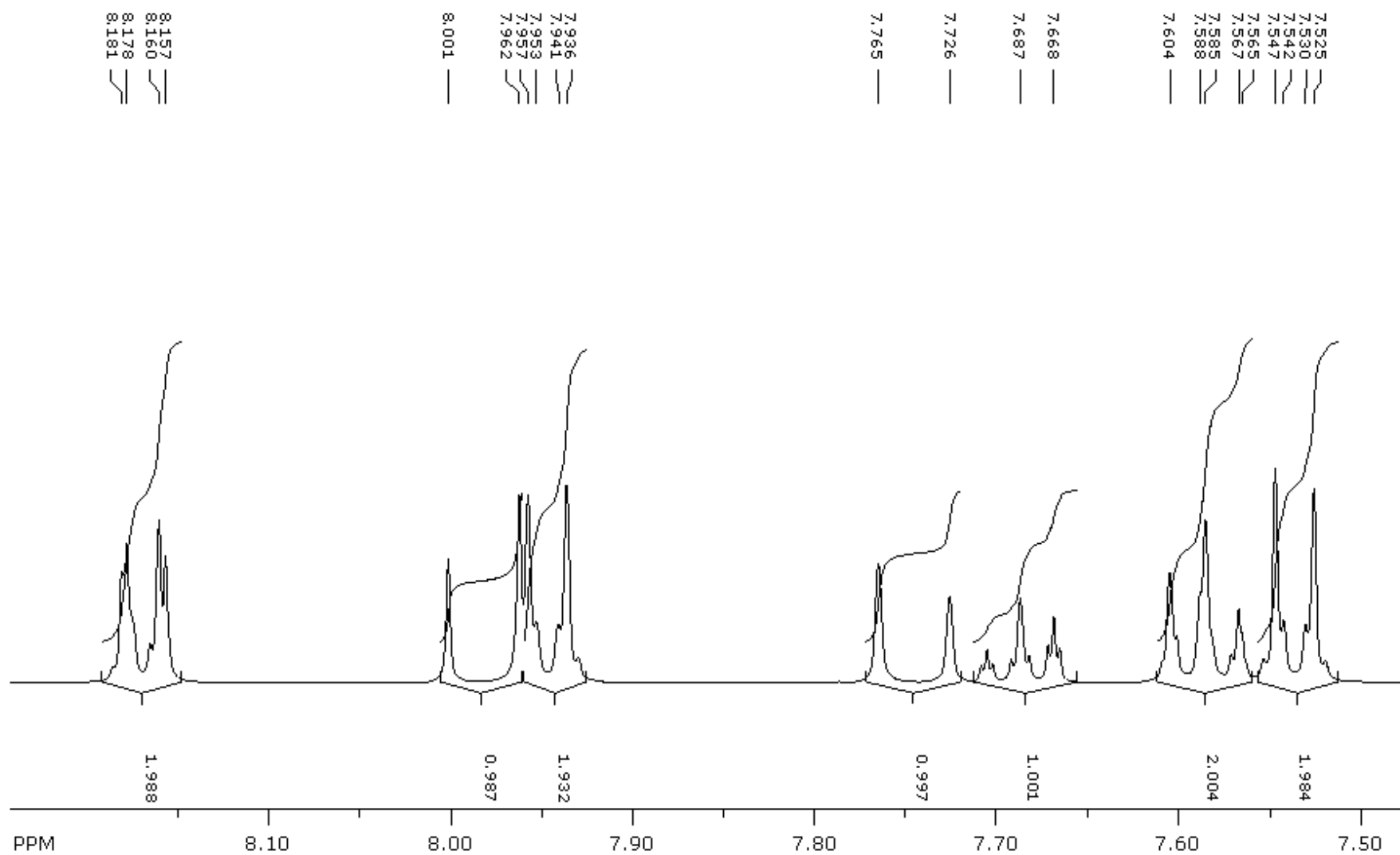
Slika D28. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) spektar metilnih skupina (2*E*)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**4**)

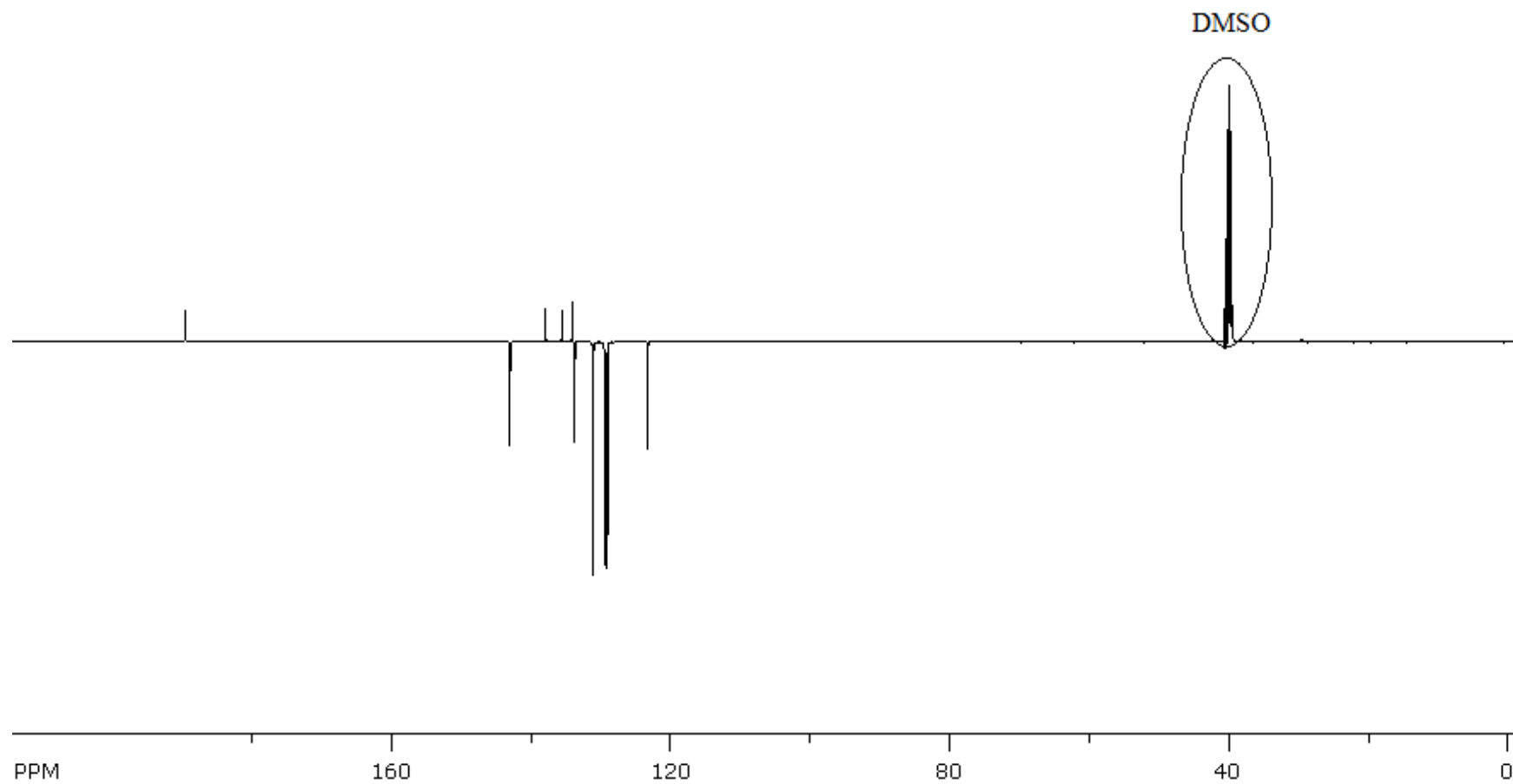
Slika D29. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog i karbonilnog područja (2*E*)-3-fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona

(4)

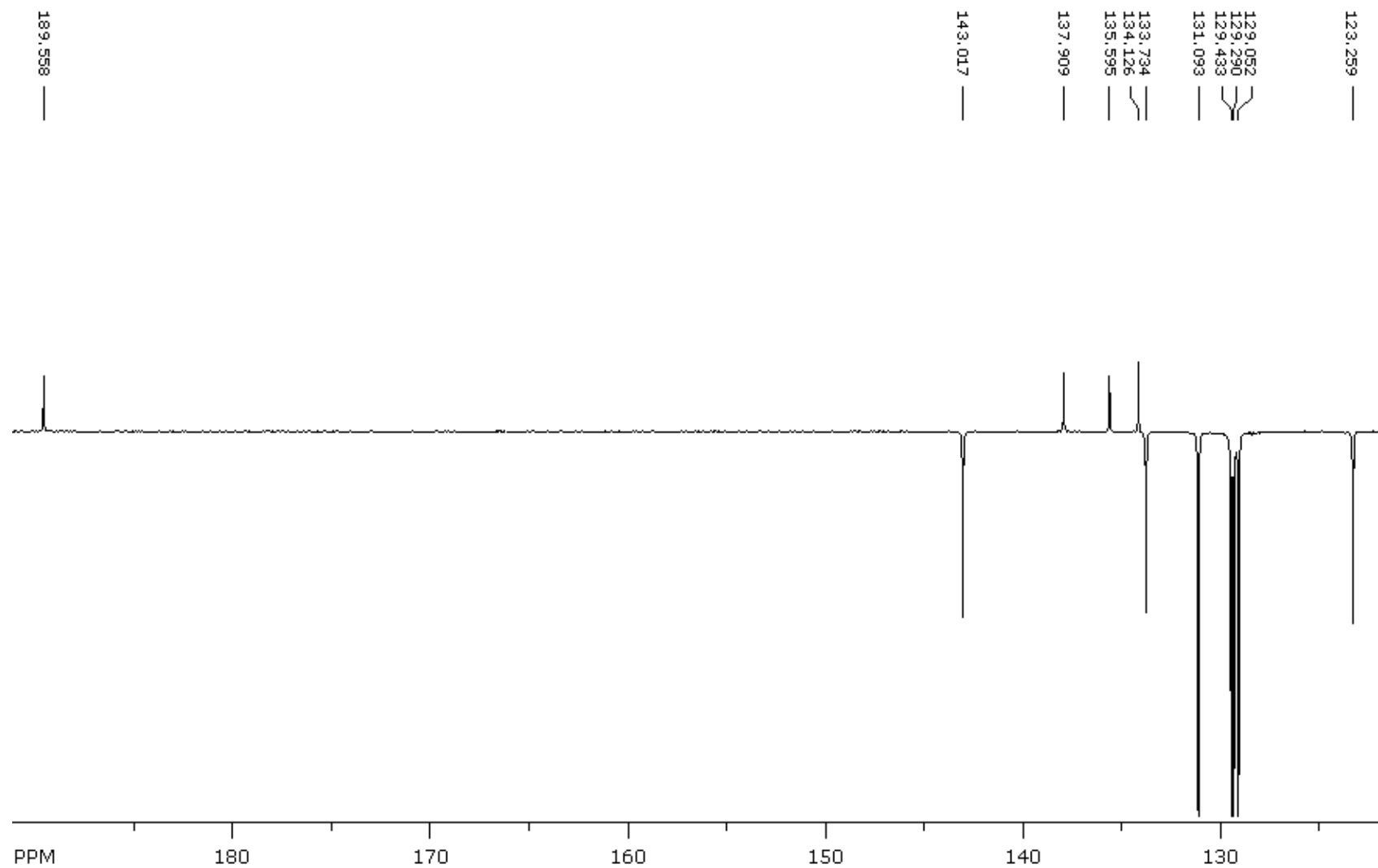


Slika D30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-ona (**5**)

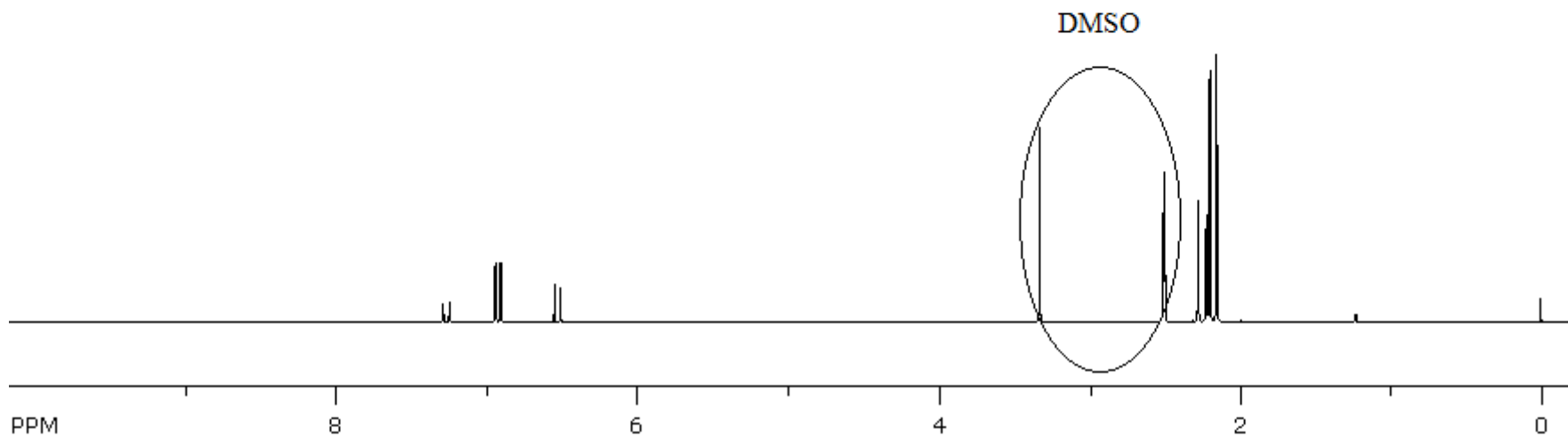
Slika D31. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (2E)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-ona (5)



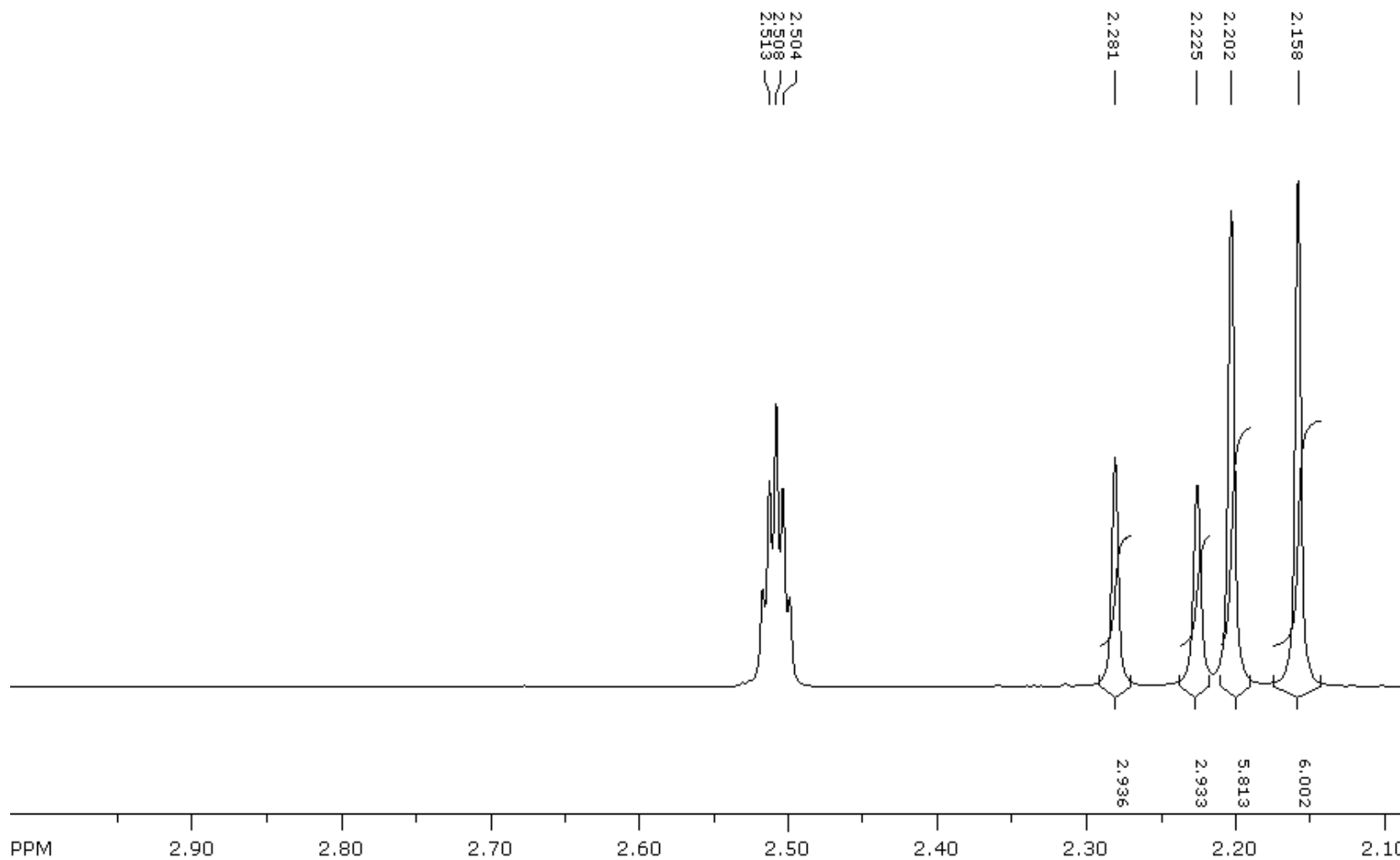
Slika D32. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-ona (**5**)



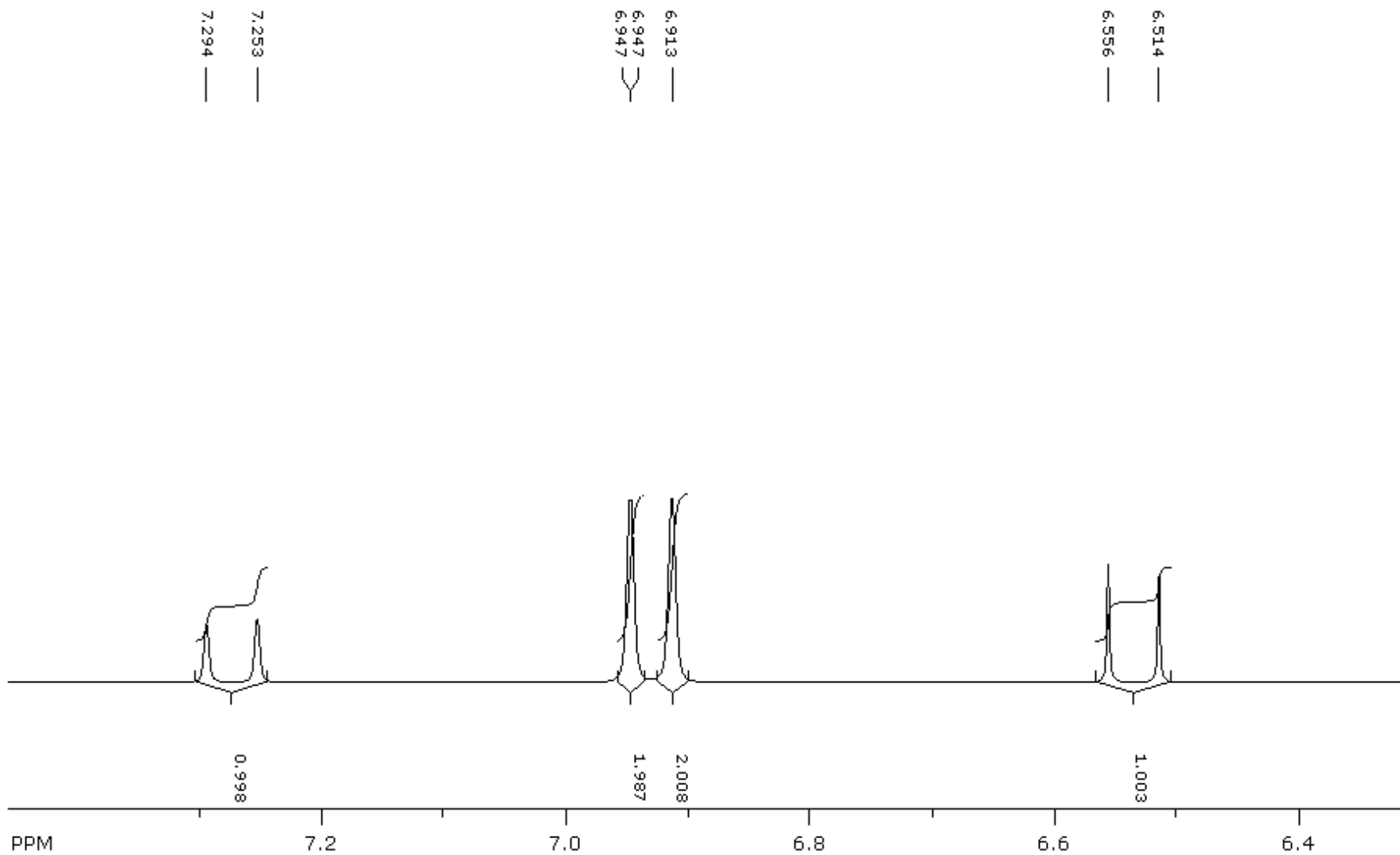
Slika D33. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog i karbonilnog područja (2*E*)-1-fenil-3-(4-klorfenil)-prop-2-en-1-ona (5)



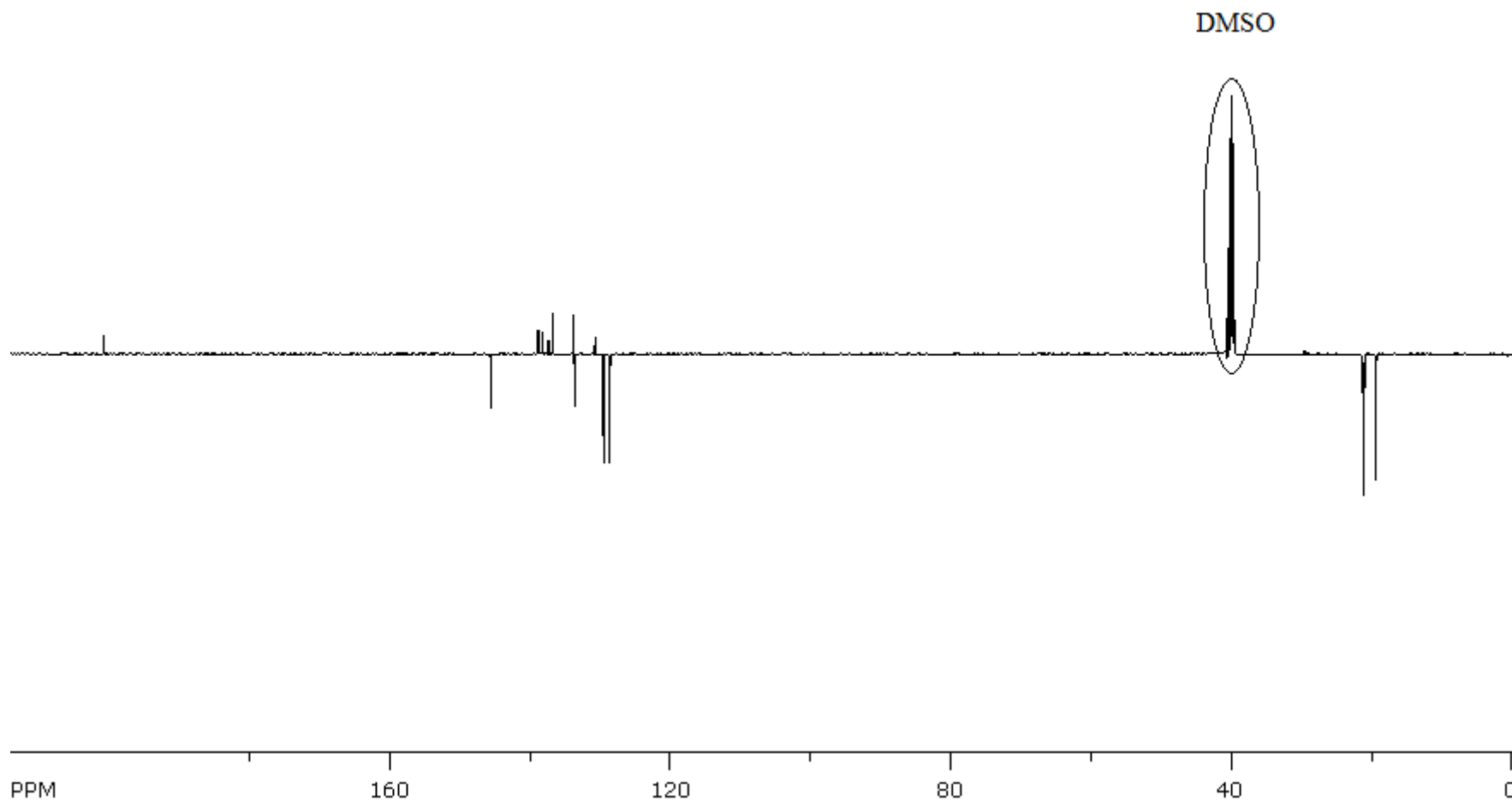
Slika D34. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar $(2E)$ -1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**6**)



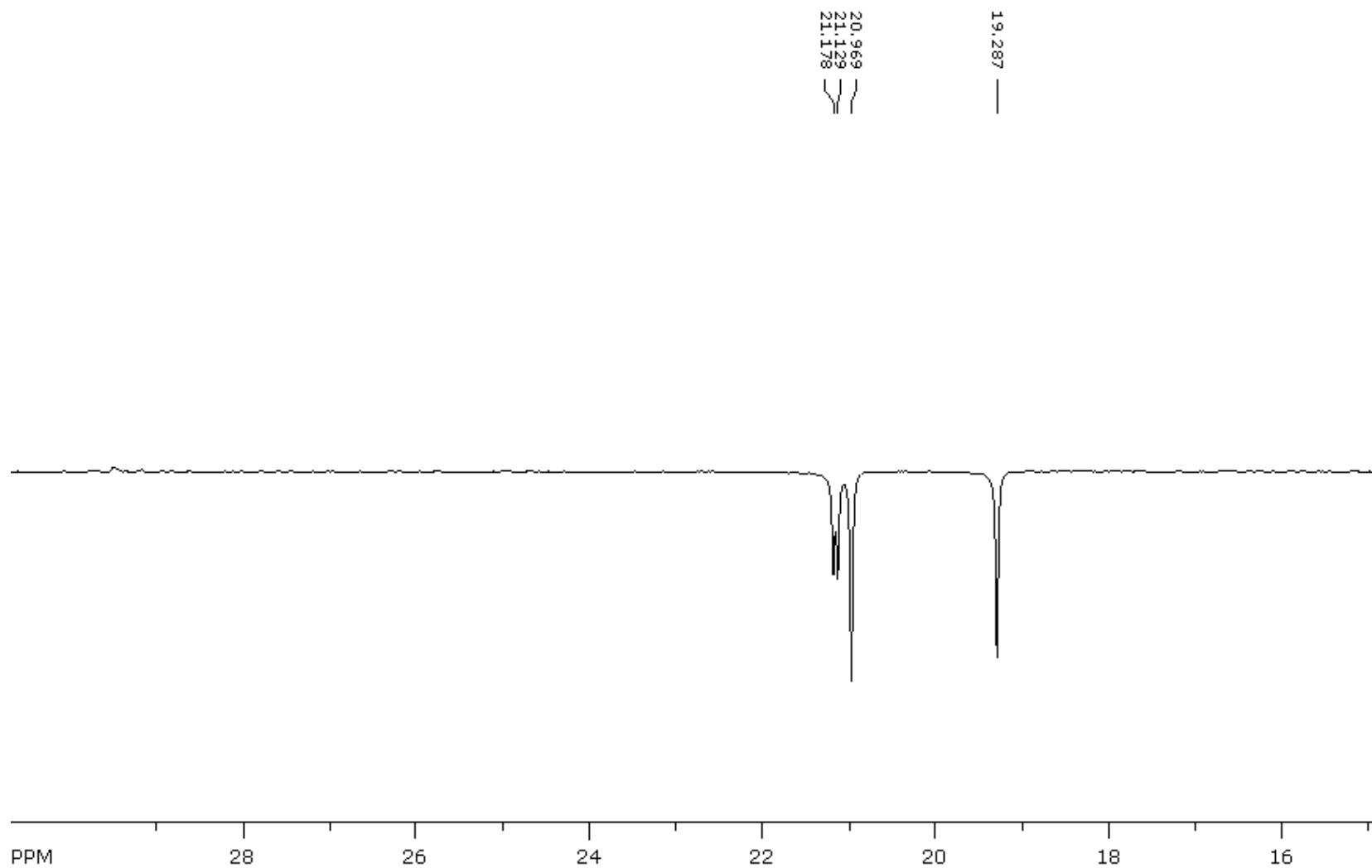
Slika D35. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**6**)

Slika D36. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (*E*)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona

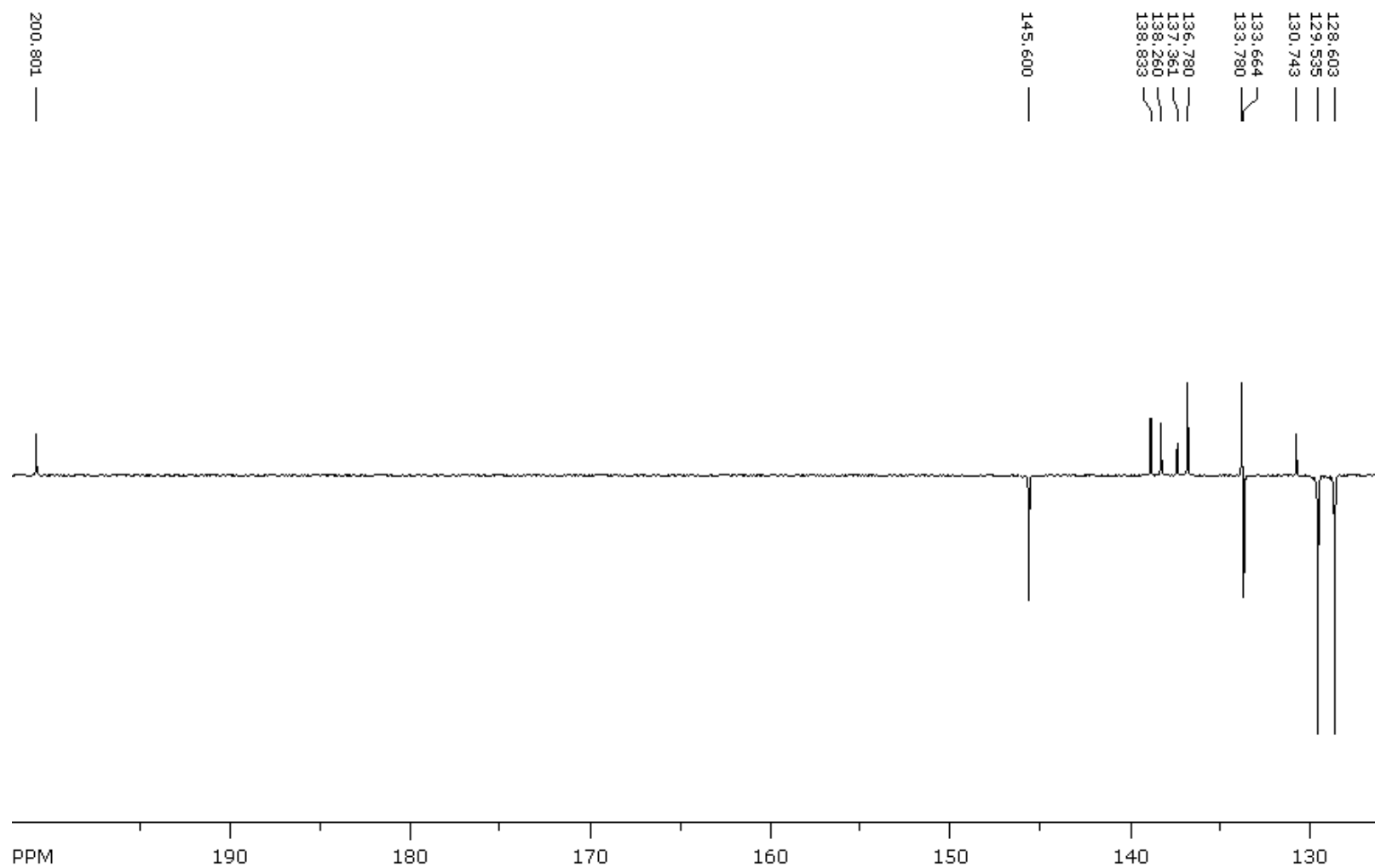
(6)



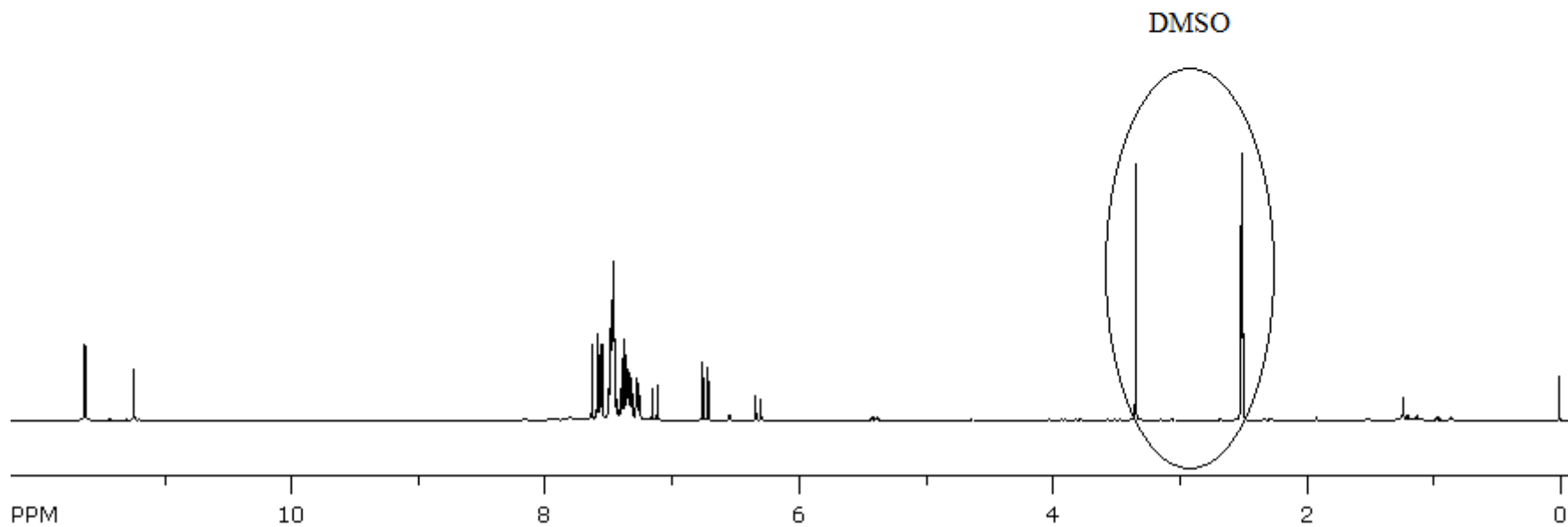
Slika D37. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar (2*E*)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**6**)



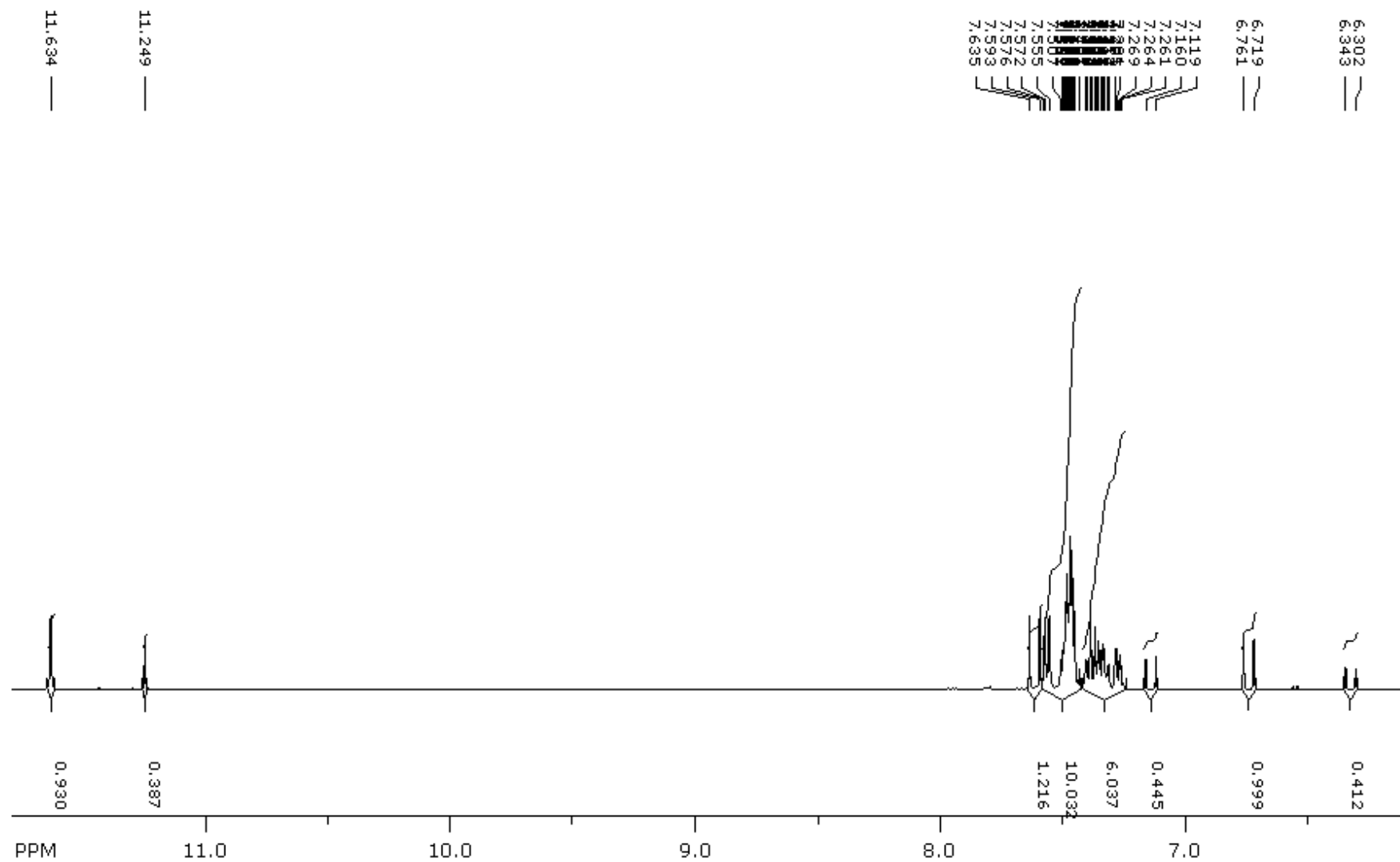
Slika D38. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (6)



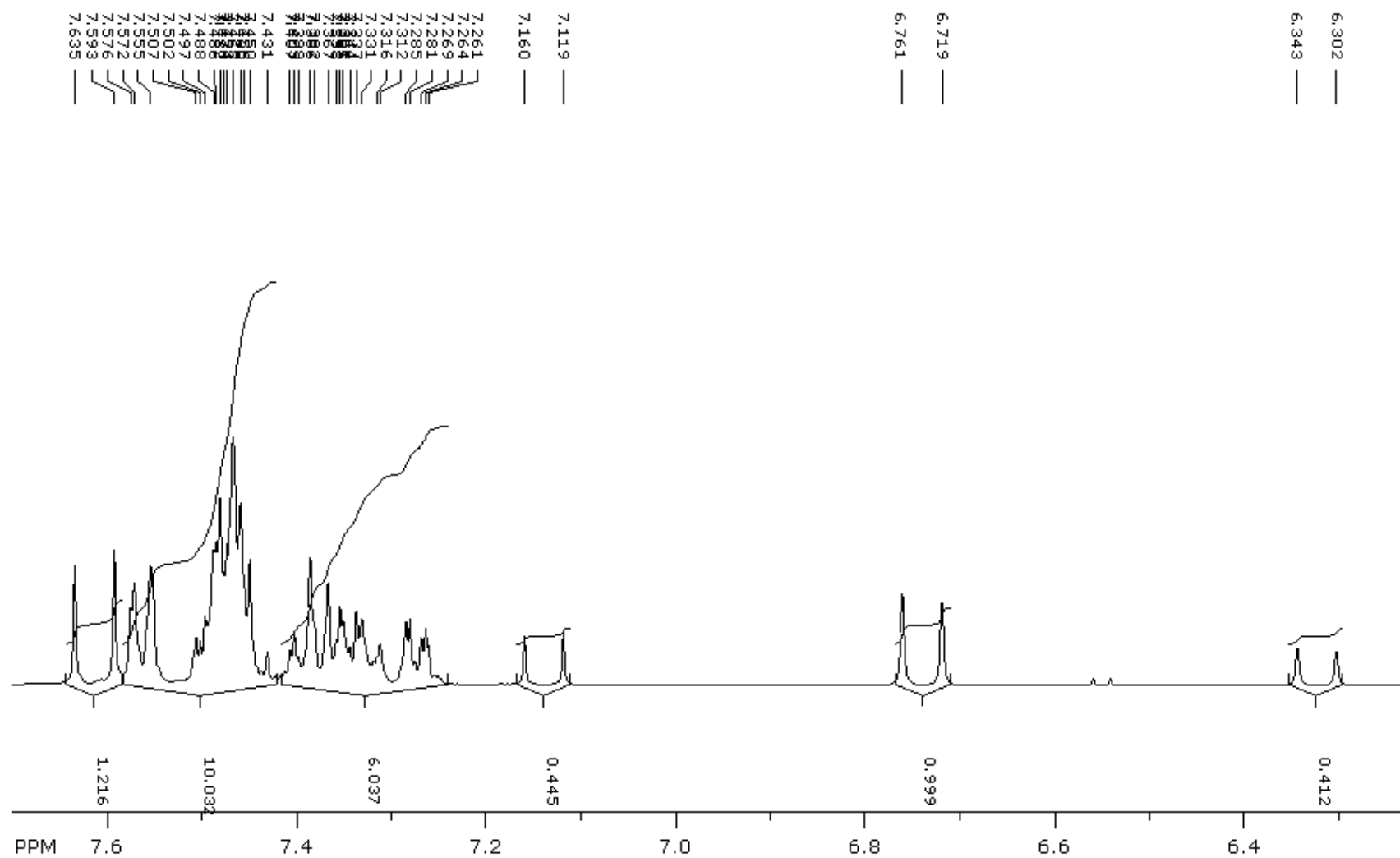
Slika D39. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog i karbonilnog područja (*2E*)-1-(2,4,6-trimetilfenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-ona (**6**)

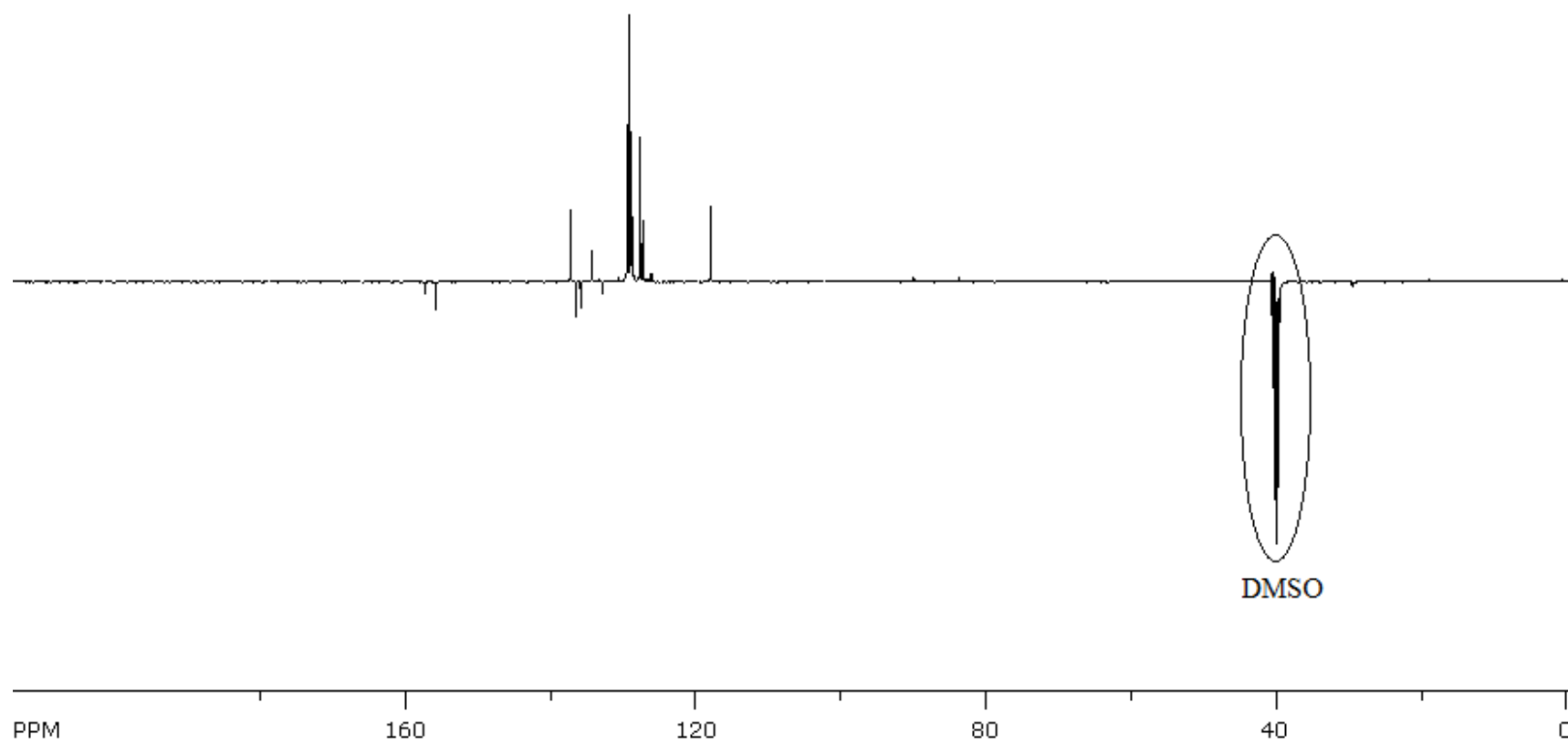


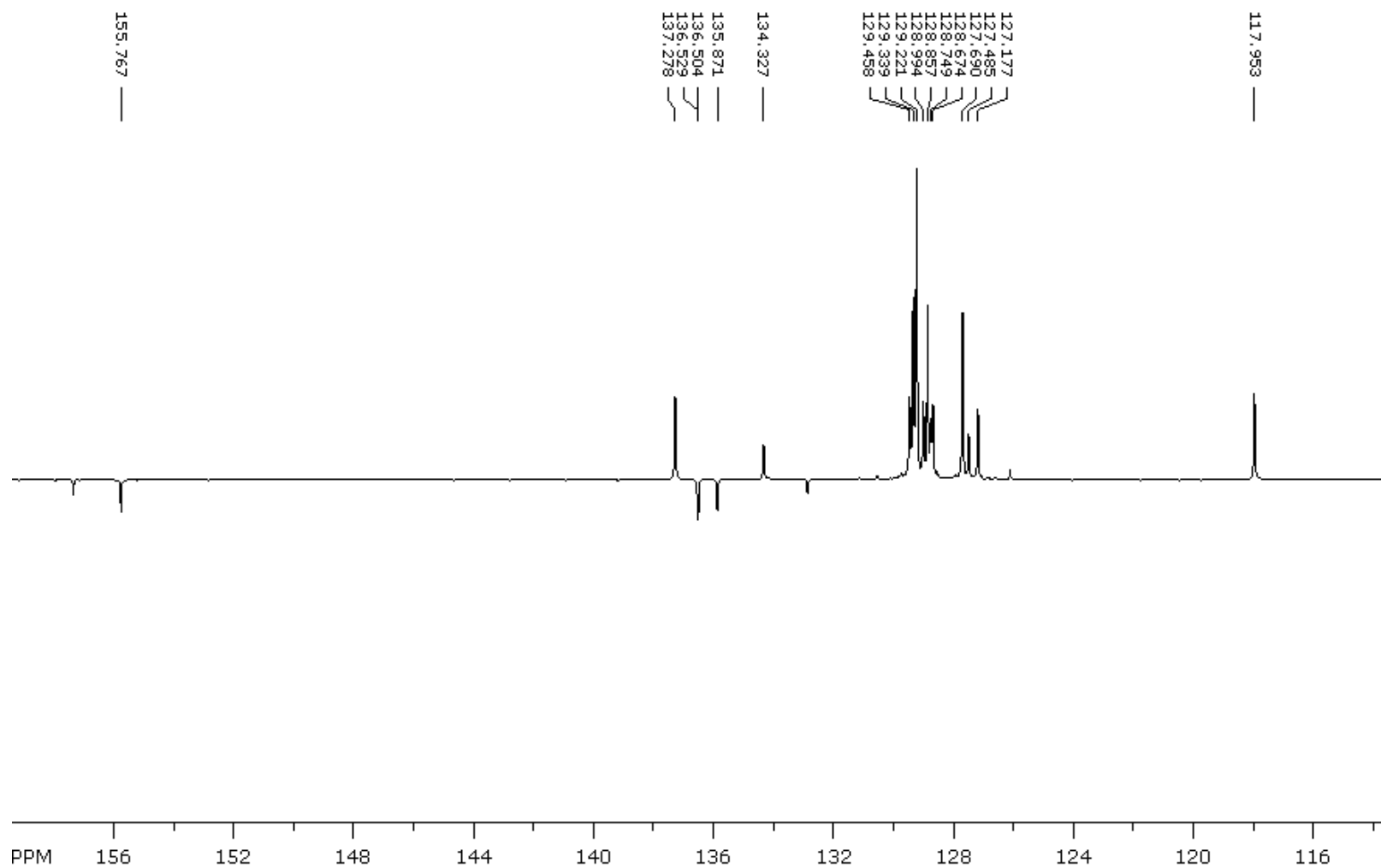
Slika D40. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar $(2E)$ -1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (**8**)



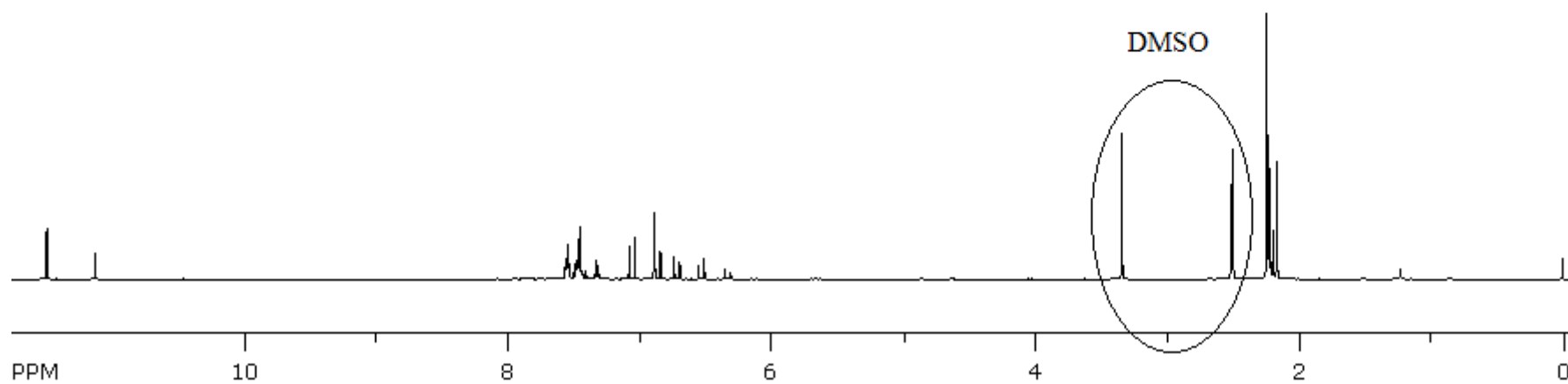
Slika D41. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektar aromatskog i hidroksilnog područja (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (**8**)

Slika D42. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (8)

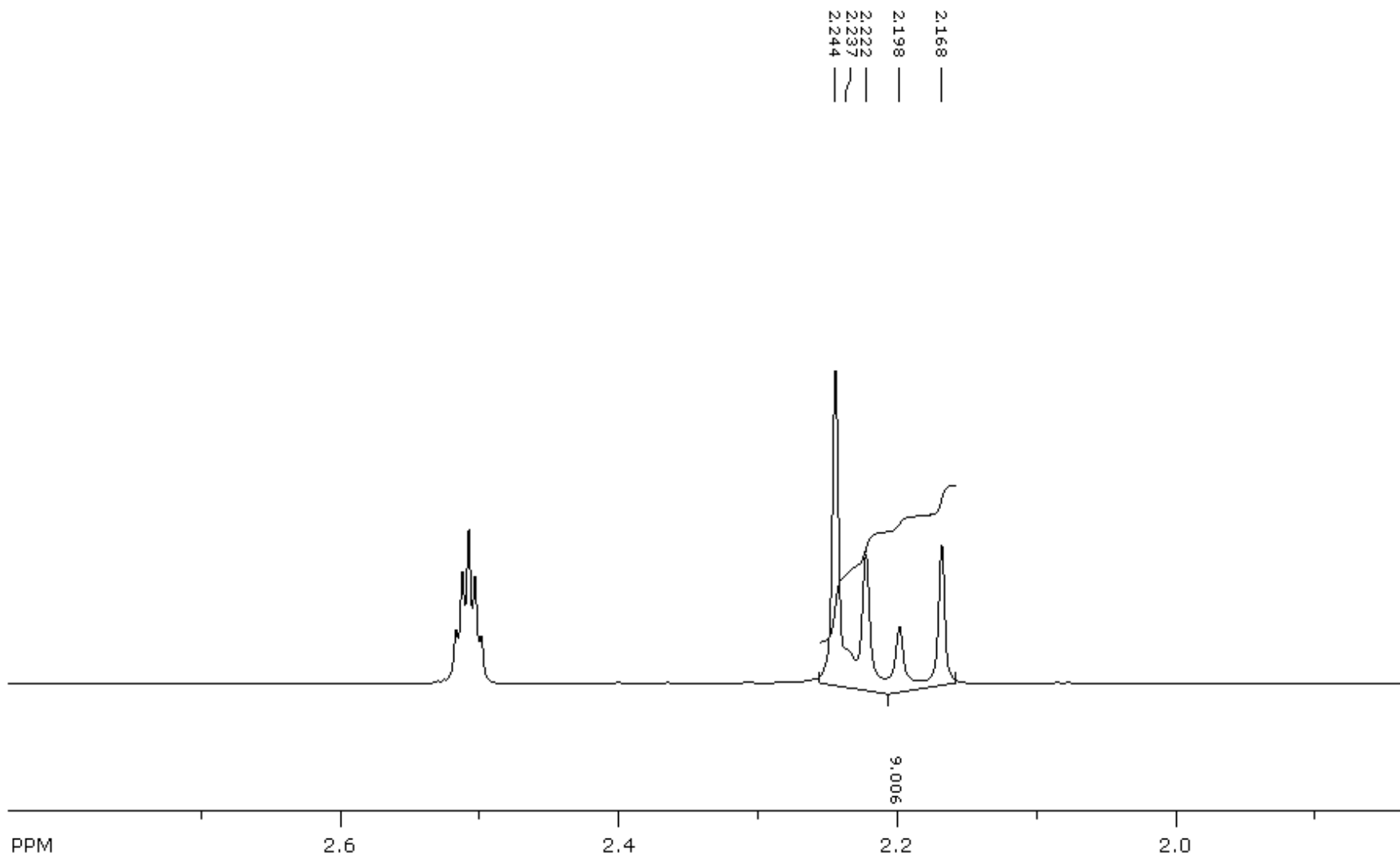
Slika D43. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (**8**)



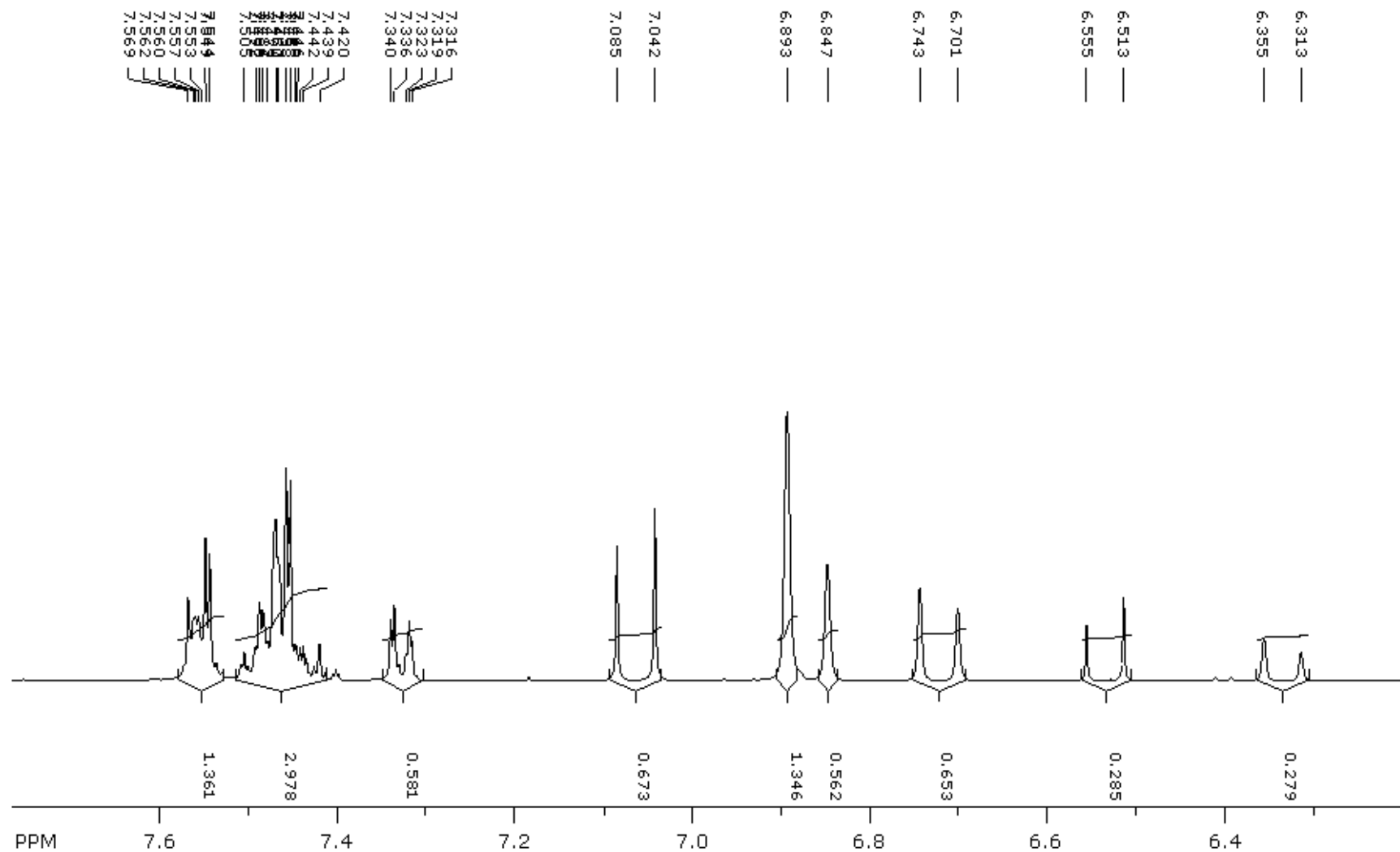
Slika D44. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-on oksima (**8**)



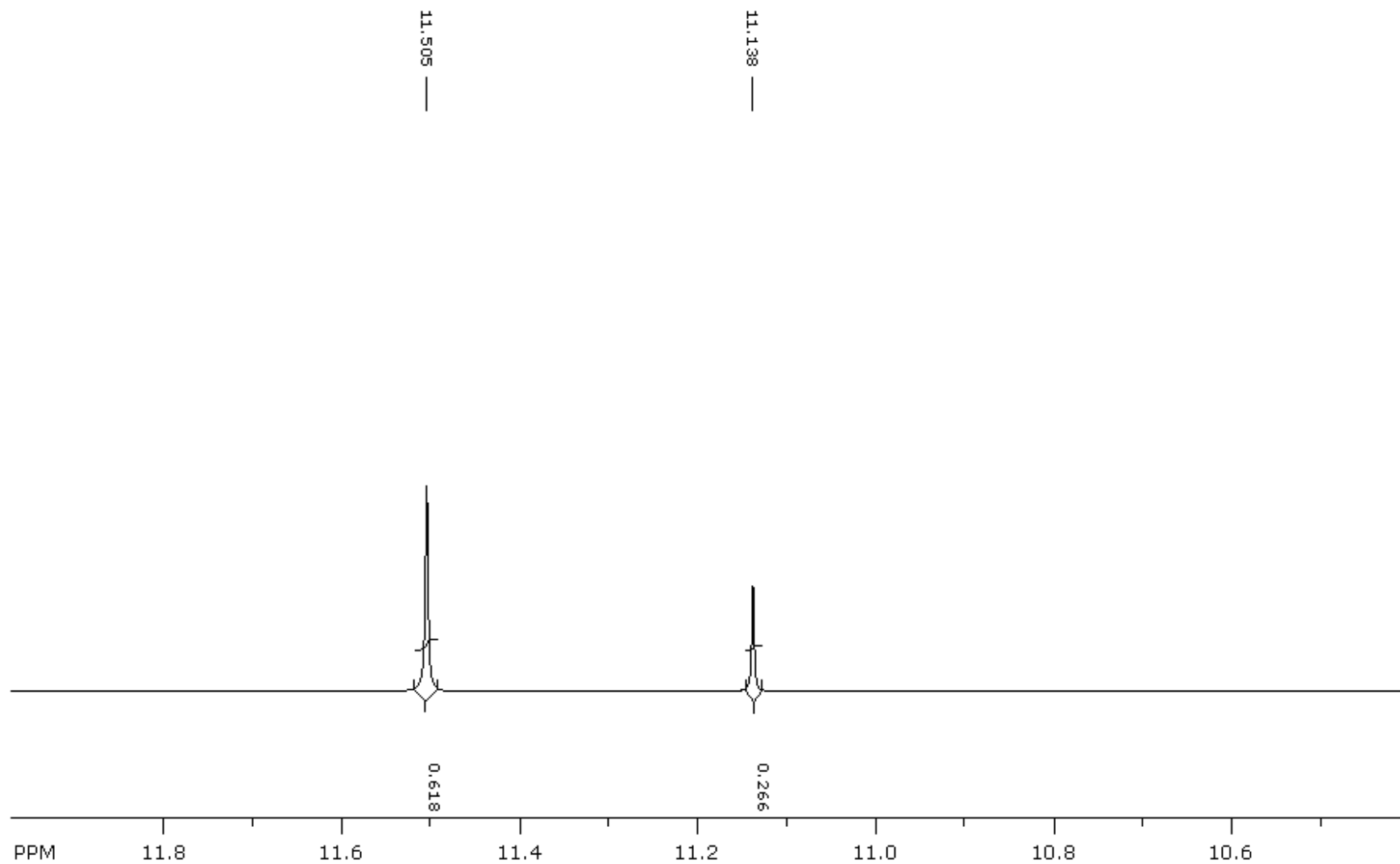
Slika D45. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)



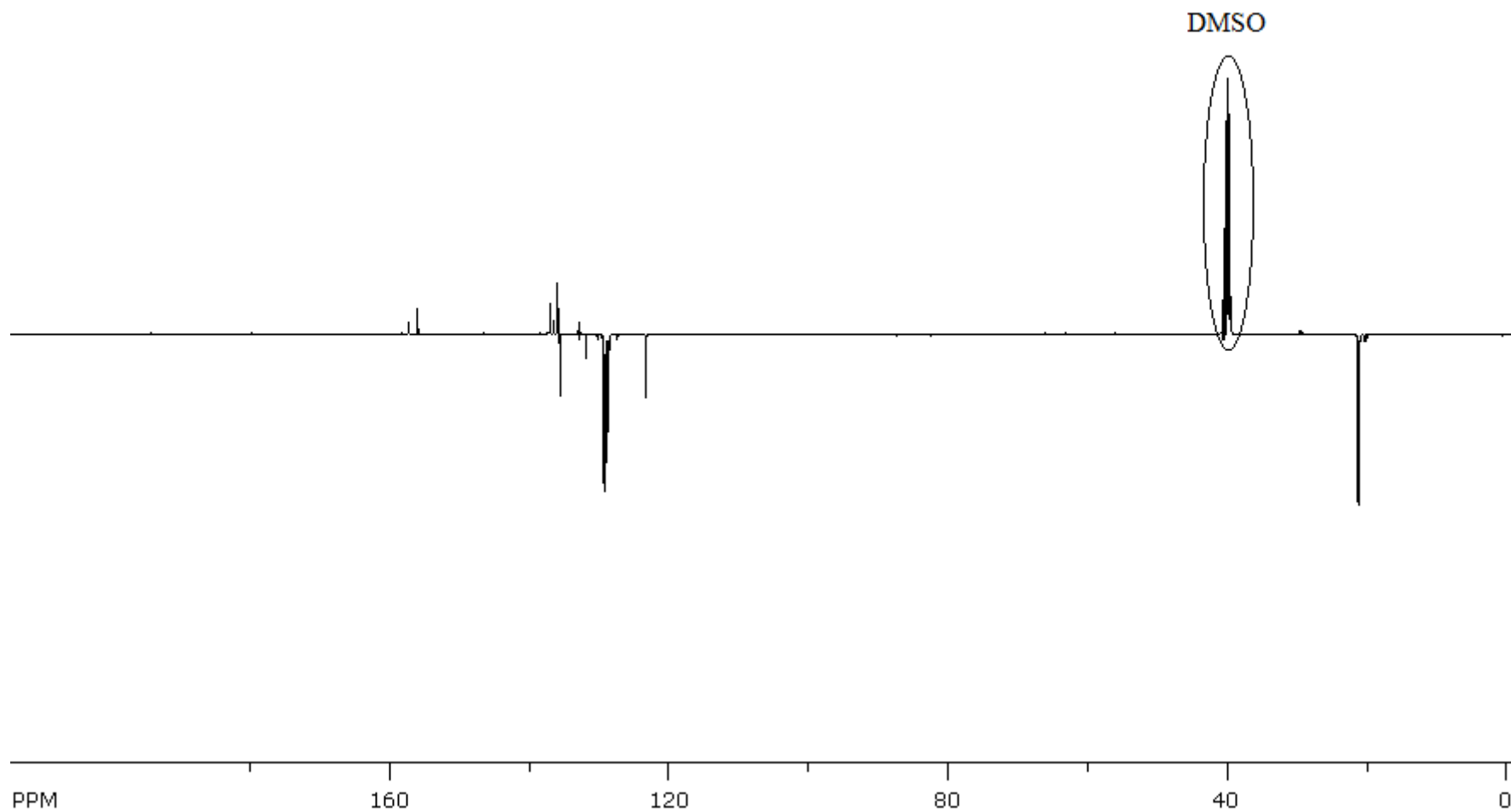
Slika D46. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)



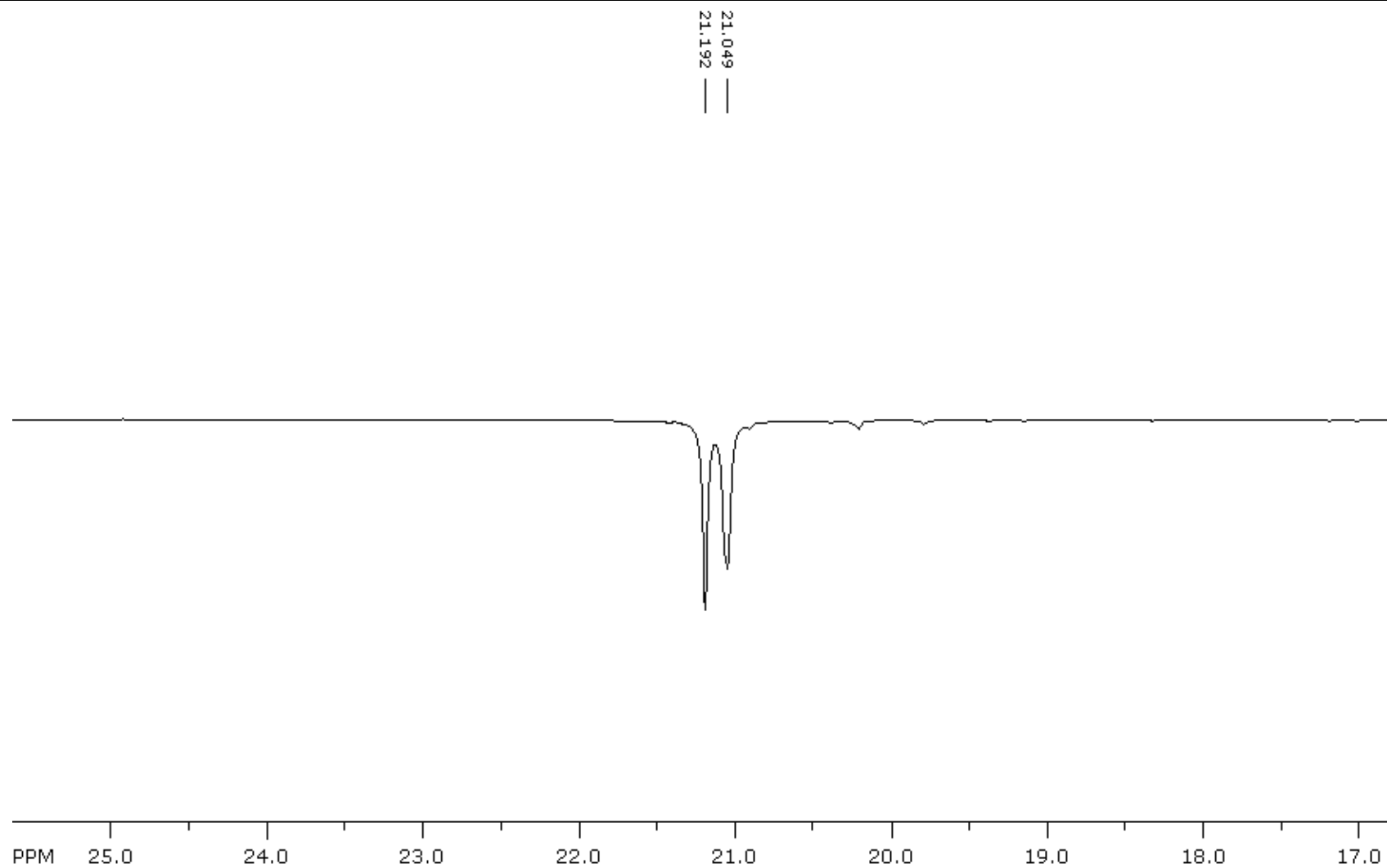
Slika D47. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektar aromatskog područja (*2E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)



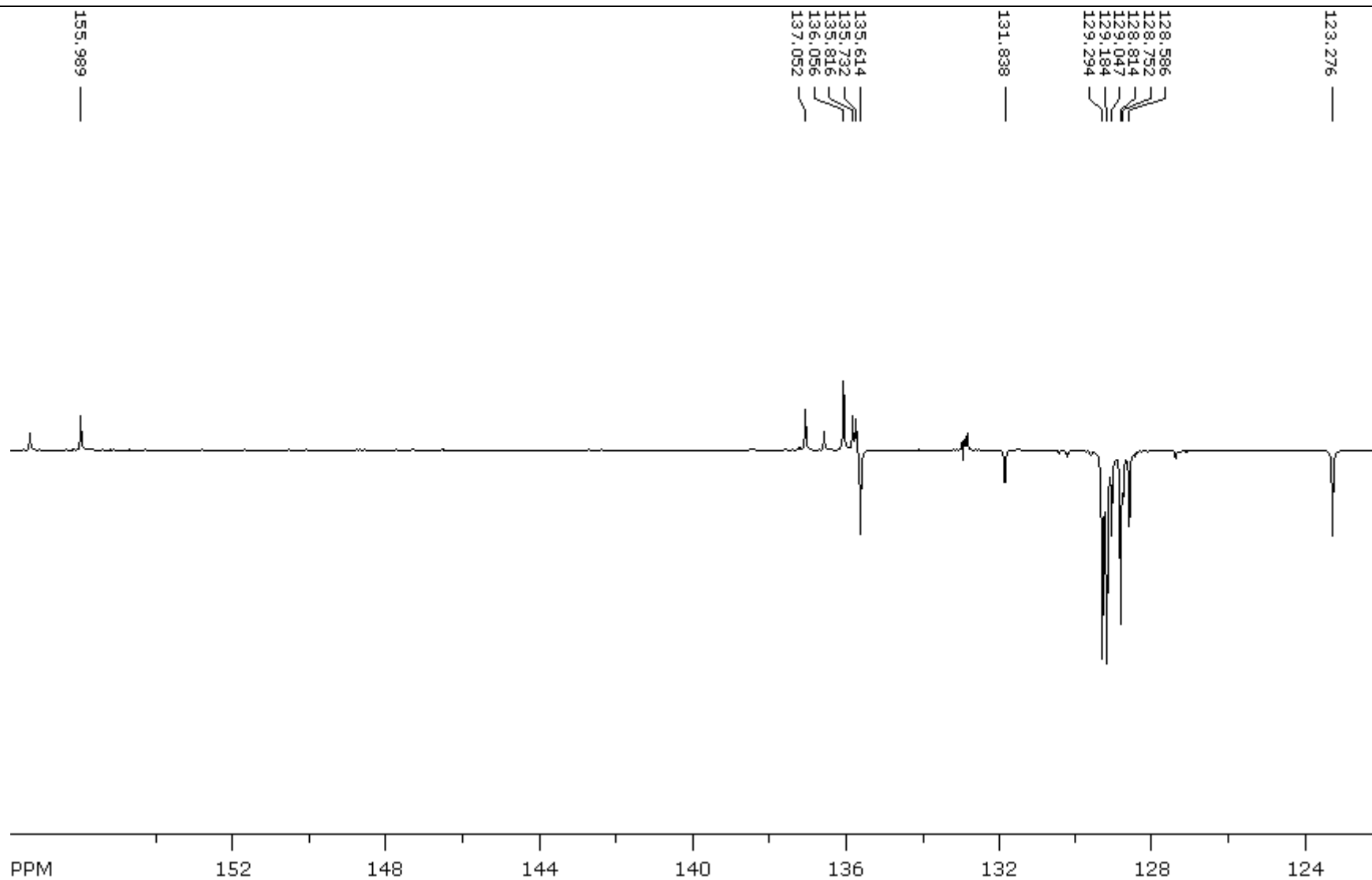
Slika D48. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) spektar hidroksilne skupine (*2E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)



Slika D49. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)



Slika D50. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar metilnih skupina (2*E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)

Slika D51. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) spektar aromatskog područja (*2E*)-1-fenil-3-(2,4,6-trimetilfenil)-prop-2-en-1-on oksima (**10**)

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Ana Bogi

Datum rođenja: 01.09.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2000.–2008. Osnovna škola Belec, Belec

2008.–2012. Zdravstveno učilište, Zagreb; smjer: farmaceutski tehničar

2012.–2015. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

2015.- danas Diplomski studij kemije, smjer: istraživački, grane: analitička i organska kemija, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2017. Smotra Sveučilišta, Zagreb