

Priprava adamantilnih i manoznih derivata novih N-aril supstituiranih 3-hidroksipiridin-4-ona dobivenih iz kojične kiseline

Meglić, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:217:221715>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

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



KARLO MEGLIĆ

**PRIPRAVA ADAMANTILNIH I MANOZNIH DERIVATA NOVIH
N-ARIL SUPSTITUIRANIH 3-HIDROKSIPIRIDIN-4-ONA
DOBIVENIH IZ KOJIČNE KISELINE**

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

KARLO MEGLIĆ

**PRIPRAVA ADAMANTILNIH I MANOZNIH DERIVATA NOVIH
N-ARIL SUPSTITUIRANIH 3-HIDROKSIPIRIDIN-4-ONA
DOBIVENIH IZ KOJIČNE KISELINE**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog stupnja

magistra kemije

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u laboratoriju Zavoda za organsku kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Vesne Petrović Peroković i neposrednim vodstvom dr. sc. Željke Car, u sklopu diplomskog sveučilišnog studija kemije pri Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

ZAHVALE

Prije svega, zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na vodstvu, razumijevanju, savjetima i kritikama tokom cijele izrade ovog diplomskog rada te najvažnije, na stečenom znanju.

Također se zahvaljujem neposrednoj voditeljici dr. sc. Željki Car na uloženom trudu, velikom strpljenju, pruženoj pomoći i ugodnoj radnoj atmosferi tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada te na mnogobrojnim savjetima prilikom pisanja rada.

Veliko hvala svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju i kolegama Ivani, Mariju, Doroteji i Andrei na pruženoj pomoći i ugodnoj radnoj atmosferi.

Hvala svim prijateljima i kolegama na podršci i što ste mi uljepšali dane studiranja.

Hvala Antoniu i Tomislavu na brojnim druženjima i prijateljstvu koje će, nadam se, još dugo potrajati.

Hvala Matei i Emi na ugodnoj atmosferi u plavoj kućici.

Hvala mojoj obitelji i najbližima na svim savjetima, pruženoj potpori i pomoći.

Hvala mojoj sestri Klari na podršci, razumijevanju i brojnim vožnjama iz Čakovca po svim vremenskim uvjetima.

Hvala Ines što si uvijek uz mene, na beskonačnom strpljenju, pomoći i razumijevanju.

Posebno hvala mami i tati na savjetima, pruženoj potpori i pomoći.

Zagreb, prosinac 2016.

Karlo Meglić

SADRŽAJ

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

BASIC DOCUMENTATION CARD

SAŽETAK.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. UVOD	2
1.1. CILJ I SVRHA RADA.....	3
2. LITERATURNI PREGLED	6
2.1. Struktura i svojstva hidroksipiranona.....	6
2.1.1. Kojična kiselina.....	7
2.1.1.1. Biosinteza kojične kiseline	9
2.1.1.2. Jonesova oksidacija	9
2.2. Hidroksipiridinoni (HP)	10
2.2.1. Priprava 3-hidroksipiridin-4-ona (3,4-HP).....	12
2.2.1.1. Mehanizam reakcije sinteze 3,4-HP iz hidroksipiranona i primarnog amina.....	13
2.2.2. Biološka aktivnost 3,4-HP.....	15
2.3. Adamantan i adamantanski derivati 3,4-HP.....	16
2.4. Metode pripreve estera	18
2.4.1. Steglichova reakcija	18
2.5. Manozni derivati 3,4-HP	20
2.5.1. Svojstva i karakteristike manoznih derivata 3,4-HP	20
2.5.2. Sinteza glikozida	21
2.5.2.1. Koenigs-Knorrova reakcija	22
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	25
3.1. Materijali i metode	25
3.2. Priprava <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 1 i 2 iz kojične kiseline.....	26
3.2.1. Priprava 1-fenil-5-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin-4-ona (1)	26
3.2.2. Priprava 5-hidroksi-2-hidroksimetil-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (2)	27

3.3. Priprava adamantilnih derivata 3 i 4 Steglichovom esterifikacijom iz spojeva 1 i 2	28
3.3.1. Priprava 2-{{[(adamantan-1-il)acetoksi]metil}}-1-fenil-5-hidroksipiridin-4-ona (3).....	28
3.3.2. Priprava 2-{{[(adamantan-1-il)acetoksi]metil}}-5-hidroksi-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (4)	29
3.4. Priprava prekursora 6 i 7 za sintezu novih <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9	31
3.4.1. Postupci priprave 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (5).....	31
3.4.2. Oksidacija 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (5).....	32
3.4.2.1. Priprava Jonesovog reagensa.....	32
3.4.2.2. Priprava 5-benziloksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (6)	33
3.4.3. Priprava 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (7).....	33
3.5. Priprava novih <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9 – prekursora za sintezu tetra- <i>O</i> -acetilmanoznih derivata 10 i 11	34
3.5.1. Priprava 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (8)	34
3.5.2. Postupci priprave 3-hidroksi-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (9).....	35
3.6. Priprava acetilmanoznih derivata 10 i 11 Koenigs-Knorrovom metodom glikozidacije iz spojeva 8 i 9	36
3.6.1. Priprava 3-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-ona (10)	36
3.6.2. Priprava 3-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (11)	37
3.7. Priprava manoznih derivata 12 i 13 iz spojeva 10 i 11 uklanjanjem zaštitnih acetatnih skupina Zemplénovim postupkom	39
3.7.1. Priprava 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-ona (12).....	39
3.7.2. Priprava 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (13).....	40
4. REZULTATI I RASPRAVA	42
4.1. Uvod	42
4.2. Priprava <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 1 i 2 iz kojične kiseline	44
4.3. Priprava adamantilnih derivata 3 i 4 Steglichovom esterifikacijom iz spojeva 1 i 2	45
4.4. Priprava prekursora 6 i 7 za sintezu novih <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9	47
4.4.1. Priprava 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (5)	47
4.4.2. Priprava 5-benziloksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (6)	48
4.4.3. Priprava 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (7).....	48

4.5. Priprava novih <i>N</i> -aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9 – prekursora za sintezu tetra- <i>O</i> -acetilmanoznih derivata 10 i 11	49
4.5.1. Priprava 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (8)	49
4.5.2. Priprava 3-hidroksi-1-(<i>p</i> -metoksifenil)piridin-4-ona (9)	49
4.6. Priprava acetylmanoznih derivata 10 i 11 Koenigs-Knorrrovom metodom glikozidacije iz spojeva 8 i 9	50
4.7. Priprava manoznih derivata 12 i 13 iz spojeva 10 i 11 uklonjanjem zaštitnih acetatnih skupina Zemlénovim postupkom	51
5. ZAKLJUČAK	54
6. LITERATURNÁ VRELA.....	57
7. PRILOZI.....	VIII
7.1. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	VIII
7.2. ŽIVOTOPIS	X

SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijски odsjek

Diplomski rad

PRIPRAVA ADAMANTILNIH I MANOZNIH DERIVATA NOVIH N-ARIL SUPSTITUIRANIH 3-HIDROKSIPIRIDIN-4-ONA DOBIVENIH IZ KOJIČNE KISELINE

KARLO MEGLIĆ

Zavod za organsku kemiju, Kemijски odsjek,
Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu,
Horvatovac 102A, 10 000 Zagreb, Hrvatska

U prvom dijelu ovog diplomskog rada opisana je priprava 1-fenil-5-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin-4-ona (**1**) i 5-hidroksi-2-hidroksimetil-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**2**). Spojevi **1** i **2** priređeni su izravnim postupkom iz kojične kiseline i anilina ili *p*-metoksianilina uz dodatak kiselog katalizatora (*p*-TsOH) u zatvorenoj staklenoj cijevi. Iz spojeva **1** i **2** Steglichovom esterifikacijom priređeni su lipofilni piridinonski esteri adamantan-1-iloctene kiseline, spojevi **3** i **4**.

U drugom dijelu rada opisana je priprava novih *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-onkih derivata, 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (**8**) i 3-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**9**). Spojevi **8** i **9** pripremljeni su iz prethodno sintetski modificirane kojične kiseline (**6** i **7**) i odabranih arilamina, anilina i *p*-metoksianilina. Iz spojeva **8** i **9** Koenigs-Knorrovom metodom pripremljeni su najprije acetilirani manozni derivati **10** i **11**, a zatim Zemplénovim postupkom deacetilirani piridinonski manozidi **12** i **13**.

Strukture svih priređenih spojeva određene su NMR spektroskopijom (¹H i ¹³C) i spektrometrijom masa (MS).

(59 + X stranica, 25 slika, 28 shema, 74 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijскоj knjižnici Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102A, 10 000 Zagreb, Hrvatska.

Ključne riječi: adamantan-1-iloctena kiselina, Koenigs-Knorrova metoda glikozidacije, kojična kiselina, manozna, *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-oni, Steglichova esterifikacija

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Ocjenjivači: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Izv. prof. dr. sc. Željka Soldin

Izv. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić

Zamjena: Doc. dr. sc. Ivana Biljan

Rad prihvaćen: 06. prosinca 2016.

ABSTRACT

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma thesis

SYNTHESIS OF ADAMANTYL AND MANNOSYL DERIVATIVES OF NOVEL *N*-ARYL SUBSTITUTED 3-HYDROXYPYRIDIN-4-ONES OBTAINED FROM KOJIC ACID

KARLO MEGLIĆ

Division of Organic Chemistry,
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb,
Horvatovac 102A, 10 000 Zagreb, Croatia

In the first part of this diploma thesis the preparation of 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-1-phenylpyridin-4-one (**1**) and 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-1-(*p*-methoxyphenyl)pyridin-4-one (**2**) is described. Compounds **1** and **2** were prepared by direct approach from kojic acid and aniline or *p*-methoxyaniline with the addition of acid catalyst (*p*-TsOH) in a sealed glass vessel. Lipophilic pyridinone esters of adamantan-1-ylacetic acid, **3** and **4**, were obtained next by Steglich esterification from derivatives **1** and **2**, respectively.

The synthesis of novel *N*-aryl 3-hydroxypyridin-4-ones, 3-hydroxy-1-phenylpyridin-4-one (**8**) and 3-hydroxy-1-(*p*-methoxyphenyl)pyridin-4-one (**9**) was described in the second part of the thesis. Compounds **8** and **9** were prepared from modified kojic acid (derivatives **6** and **7**) and selected arylamines, aniline and *p*-methoxyaniline. Acetylated mannosyl derivatives **10** and **11** were prepared next from pyridinones **8** and **9** by Koenigs-Knorr method followed by subsequent deacetylation using Zemlén procedure which afforded deprotected mannosylated derivatives **12** and **13**, respectively.

The structures of all compounds were elucidated by NMR spectroscopy (¹H, ¹³C) and mass spectrometry (MS).

(59 + X pages, 25 pictures, 28 schemes, 74 references, original in Croatian)

This Diploma thesis is deposited in Central Chemical Library, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102A, 10000 Zagreb, Croatia.

Key words: adamantan-1-ylacetic acid, Koenigs-Knorr glycosylation method, kojic acid, mannose, *N*-aryl-3-hydroxypyridin-4-ones, Steglich esterification

Mentor: Dr. Vesna Petrović Peroković, Assoc. Prof.

Reviewers: Dr. Vesna Petrović Peroković, Assoc. Prof.

Dr. Željka Soldin, Assoc. Prof.

Dr. Iva Juranović Cindrić, Assoc. Prof.

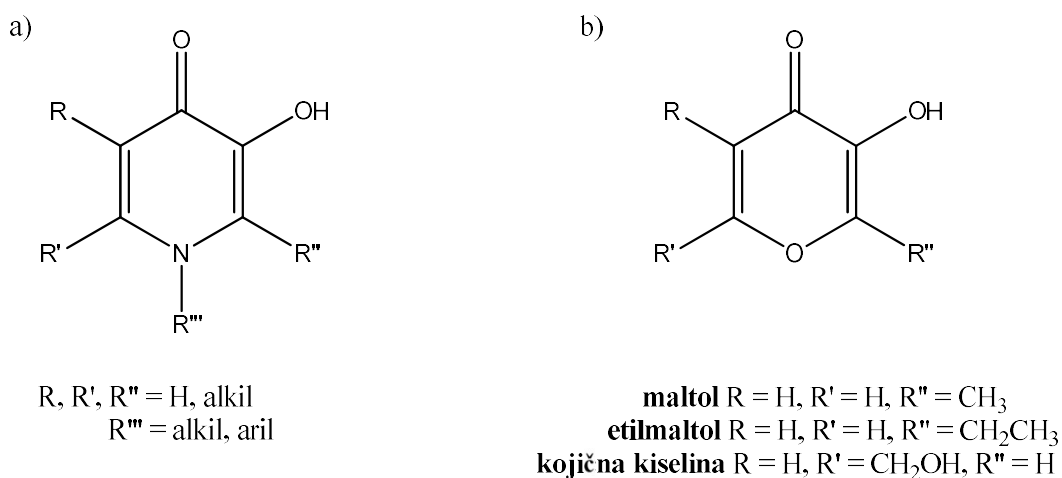
Replacement: Dr. Ivana Biljan, Assist. Prof.

Thesis accepted: 06th December, 2016

1. UVOD

1. UVOD

Hidroksipiridinoni (HP) su heterociklički aromatski spojevi koji se s obzirom na položaj hidroksilne i karbonilne skupine u odnosu na dušikov atom unutar piridinskog prstena mogu podijeliti u tri skupine: 3-hidroksipiridin-4-one (3,4-HP, Slika 1a), 1-hidroksipiridin-2-one (1,2-HP) i 3-hidroksipiridin-2-one (3,2-HP).^{1,2} Dušikov atom HP može biti supstituiran različitim alkilnim ili arilnim skupinama, a hidroksilna i karbonilna skupina međusobno su u *ortho* položaju. Takav međusobni položaj hidroksilne i karbonilne skupine zaslužan je za njihov kelatirajući učinak. Od svih HP najveću sposobnost kelatiranja metalnih iona imaju 3,4-HP koji se, zbog visokog afiniteta prema trovalentnim metalnim ionima, prije svega Fe^{3+} i Al^{3+} , prvenstveno proučavaju kao agensi za uklanjanje iona metala (kelatoterapeutici). Osim toga, poznat je njihov potencijal kod liječenja raznih neurodegenerativnih bolesti poput Alzheimerove, Parkinsonove bolesti te Friedreichove ataksije, a usto pokazuju i antibakterijsku, antitumorsku, antioksidativnu, antimalarijsku i druge aktivnosti.³



Slika 1. Strukturne formule a) 3-hidroksipiridin-4-ona i b) 3-hidroksipiran-4-ona

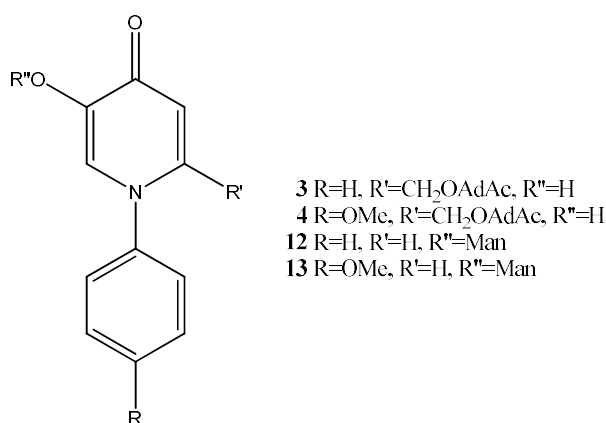
3,4-HP se uobičajeno pripravlja reakcijom amonijaka, alifatskih ili aromatskih amina s odgovarajućim 3-hidroksipiran-4-onima (Slika 1b) poput maltola, etilmaltola ili kojične kiseline. Zbog istog međusobnog položaja hidroksilne i keto-skupine u prstenu, 3-hidroksipiran-4-oni također pokazuju dobra kelatirajuća svojstva i različite vrste bioloških aktivnosti.² Hidroksipiridinonski skelet može se lako strukturno modificirati u svrhu poboljšanja topljivosti i

farmakokinetike.⁴ Vežanje adamantilne i manozne podjedinice na odabrane 3-hidroksipiridin-4-one tema je ovog diplomskog rada i predstavlja nastavak istraživanja koja se provode na Zavodu za organsku kemiju.

1.1. CILJ I SVRHA RADA

Cilj ovog diplomskog rada jest priprava novih derivata 3,4-HP 1-fenil-5-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin-4-ona (**1**), 5-hidroksi-2-hidroksimetil-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**2**), 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (**8**) i 3-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**9**) te iz njih izvedenih adamantilnih (**3** i **4**) i manoznih derivata (**12** i **13**) (Slika 2).

U prvom dijelu ovog diplomskog rada cilj je uvesti adamantilnu skupinu na odabrane derivate 3,4-HP **1** i **2**. Za pripravu spojeva **1** i **2** po prvi će se puta koristiti kojična kiselina kao 3-hidroksipiran-4-onska komponenta te odabrani aromatski amini, anilin i *p*-metoksianilin. Spojevi **1** i **2** prevest će se u estere adamantan-1-iloctene kiseline Steglichovom esterifikacijom, postupkom koji je u dosadašnjim istraživanjima na sličnim sustavima dao najbolje rezultate. Adamantilna skupina uvodi se s ciljem povećanja lipofilnosti polaznih 3,4-HP radi konačnog ispitivanja njihovog antitumorskog učinka. Priprava adamantilnih derivata 3,4-HP nastavak je dosadašnjih istraživanja provedenih u ovom laboratoriju na različitim derivatima *N*-aril supstituiranih 3,4-HP dobivenim iz maltola. Spojevi iz ove serije pokazali su u preliminarnim *in vitro* ispitivanjima značajan antitumorski učinak na nekoliko tumorskih staničnih linija.²



Slika 2. Općenita strukturna formula ciljnih molekula – adamantilnih i manoznih derivata 3,4-HP

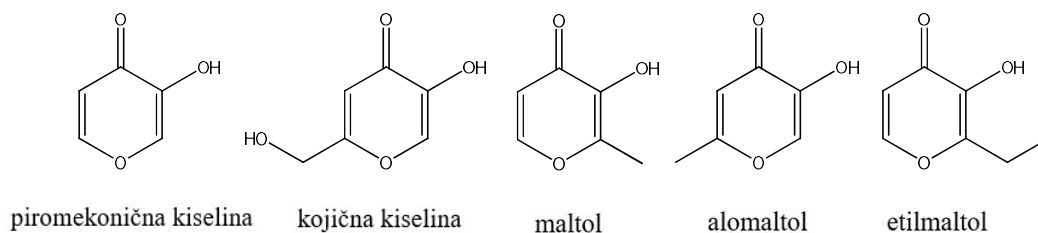
U drugom dijelu ovog diplomskog rada pripremit će se novi *N*-aril supstituirani 3,4-HP **8** i **9** za koje 3-hidroksipiran-4-onska komponenta nije komercijalno dostupna već je sintetizirana u sklopu ovog rada iz kojične kiseline. Daljnja strukturna modifikacija spojeva **8** i **9** bit će usmjerena ka pripravi njihovih manoznih derivata. Naime, prema prethodnim istraživanjima provedenima u laboratoriju Zavoda za organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu uočeno je da *N*-aril supstituirani piridinonski manozidi dobiveni iz maltola pokazuju značajan antiadhezijski učinak koji bi se mogao poboljšati uklanjanjem metilne skupine na položaju 2 maltolnog prstena.⁵ Piranonski sustav bez metilne skupine priredit će se u nekoliko koraka iz kojične kiseline, a zatim ciklizirati s istim aromatskim primarnim aminima (anilin, *p*-metoksianilin) kao i u prvom dijelu ovog rada. Na pripremljene *N*-aril supstituirane 3,4-HP **8** i **9** vezat će se manozna podjedinica Koenigs-Knorrovom metodom glikozidacije u svrhu priprave konačnih piridinonskih manozida **12** i **13**.

2. LITERATURNI PREGLED

2. LITERATURNI PREGLED

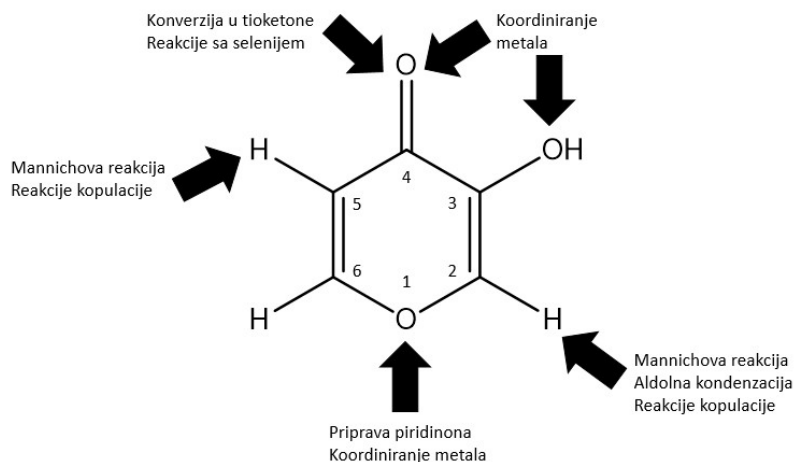
2.1. Struktura i svojstva hidroksipiranona

Hidroksipiranoni pripadaju skupini nezasićenih šesteročlanih heterocikličkih spojeva s kisikovim atomom u prstenu i hidroksilnom te keto-skupinom na različitim mjestima na prstenu. Najproučavaniji hidroksipiranoni su 3-hidroksipiran-4-oni (Slika 1b) koji mogu poslužiti kao dobri kelatirajući reagensi.^{1,6} Imaju visok afinitet prema metalnim ionima i daju komplekse velike stabilnosti.⁷ Najvažniji i najproučavaniji 3,4-hidroksipiranoni su piromekonična kiselina, kojična kiselina, maltol, alomaltol te etilmaltol (Slika 3).² Od navedenih spojeva najviše je proučavan maltol, koji je poznat po svojoj niskoj toksičnosti i velikoj biokompatibilnosti⁸ te korištenju u prehrambenoj industriji kao dodatak prehrani (E636). Može se izolirati iz prženog slada, kore ariša i iglica bora ili prirediti primjerice, iz piromekonične kiseline ili furfuralnog alkohola.²



Slika 3. Strukturne formule najčešćih 3-hidroksipirana

Zbog različite reaktivnosti pojedinih položaja na prstenu (Slika 4) moguće je pripremiti veliki broj ovih vrsta spojeva.^{2,9} Najreaktivniji položaj 3-hidroksipiran-4-ona, položaj 2, sudjeluje u nekim reakcijama poput aldolne kondenzacije¹⁰ (produkti α,β -nezasićeni karbonilni spojevi) i Mannichove reakcije¹¹ (produkti β -aminokarbonilni spojevi).²

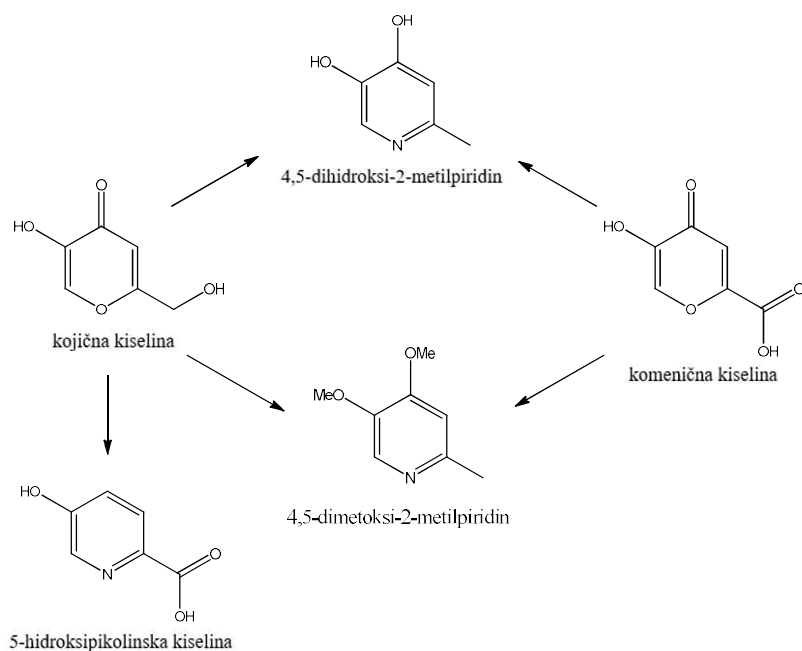


Slika 4. Reaktivni centri 3-hidroksipiran-4-ona

2.1.1. Kojična kiselina

Već od antičkih vremena proces fermentacije fascinira čovječanstvo unatoč činjenici da je do prošlog stoljeća bio čisto empirijski. Kinezi su stoljećima pomoću gljivica fermentacijom riže stvarali alkoholna pića i prehrambene proizvode poput fermentirane soje, umaka i paste od soje. U 7. stoljeću budistički svećenici dovode metode fermentacije u Japan gdje fungalni inokulum, često *Aspergillus oryzae*, postaje poznat pod imenom „koji“.¹² Nakon rasta na riži kuhanoj na pari, nastali „koji“ se koristi kao starter u proizvodnji rižinog vina, slatkih napitaka, destiliranog žestokog pića, umaka i paste od soje.¹³ „Koji“ proces je rani primjer fermentacije na čvrstoj fazi (engl. *Solid-state fermentation*) koji se danas koristi za industrijsku proizvodnju različitih enzima, organskih kiselina, sekundarnih metabolita i biogoriva te za bioremedijaciju.¹³

Prije 110 godina „koji“ proces u Japanu vodi do izolacije kojične kiseline.¹⁴ Prvi ju je izolirao K. Saito 1907. godine, a imenovao Yabuta 1916. godine.¹⁵ Struktura joj je određena pripremom 4,5-dihidroksi-2-metilpiridina, 4,5-dimetoksi-2-metilpiridina iz kojične i komeične kiseline, transformacijom kojične kiseline u 5-hidroksipikolinsku kiselinu (Shema 1) te rješavanjem kristalne strukture difrakcijom rendgenskog zračenja.¹⁶



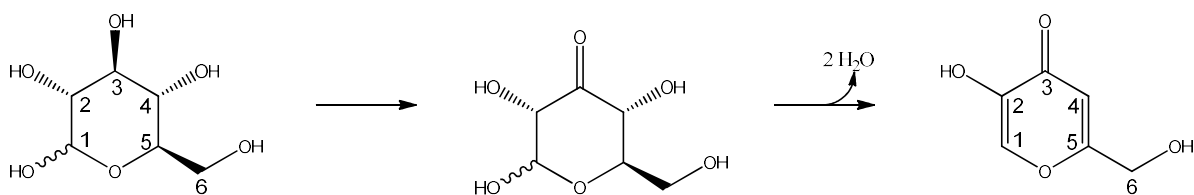
Shema 1. Dokaz strukture kojične kiseline

Osim navedene gljivice *Aspergillus oryzae*, kojična kiselina se može dobiti aerobnom fermentacijom ugljikohidrata pomoću drugih gljivica iz roda *Aspergillus*, *Acetobacter* i *Penicillium*.¹³ Kojična kiselina danas nalazi primjenu u kozmetičkoj, prehrambenoj i kemijskoj industriji te u medicini. Kojična kiselina inhibira enzim tirozinazu kelatiranjem bakrovog iona u enzimu što sprječava sintezu melanina što se koristi u kozmetici za posvjetljivanje kože.¹⁷ U prehrambenoj industriji koristi se za sprječavanje oksidacije voća i povrća¹⁸, a u kemijskoj industriji zbog velikog broja mogućih kemijskih transformacija i stvaranja obojenih kompleksa s metalnim ionima u svrhu spektrofotometrijskog određivanja metala. U medicini se koristi zbog potencijalnih antibakterijskih, antimikrobnih, antileukemijskih i antifungalnih svojstava.⁹

Kojična kiselina sudjeluje u sličnim reakcijama kao i ostali hidroksipiranoni, ali prisutnost dodatne hidroksimetilne skupine na položaju 2 daje još jedan reakcijski centar. Ona se može oksidirati pomoću Jonesovog reagensa u karboksilnu kiselinu ili transformirati u klorkojičnu kiselinu u reakciji s tionil-kloridom. Klorkojična kiselina može reagirati s različitim nukleofilima poput azida, amina, tiolata, fenolata, itd. Osim toga, moguće su druge modifikacije poput aldolne kondenzacije i Mannichove reakcije kada su položaji 2 i 5 supstituirani.^{2,9}

2.1.1.1. Biosinteza kojične kiseline

Kojična kiselina se često priređuje fermentacijom ugljikohidrata, najčešće glukoze. Mehanizam biosinteze kojične kiseline fermentacijom glukoze nije u potpunosti poznat, a prema istraživanju Arnesteina i Bentleya¹⁹ moguće je zaključiti da se kojična kiselina formira izravno iz glukoze bez promjene u osnovnoj strukturi šesteročlanog prstena. Jedan od literaturno poznatih puteva biosinteze kojične kiseline iz glukoze uključuje oksidaciju hidroksilne skupine na C-3 atomu u prvom koraku i gubitak dvije molekule vode u drugom koraku, pri čemu se formira kojična kiselina (Shema 2).



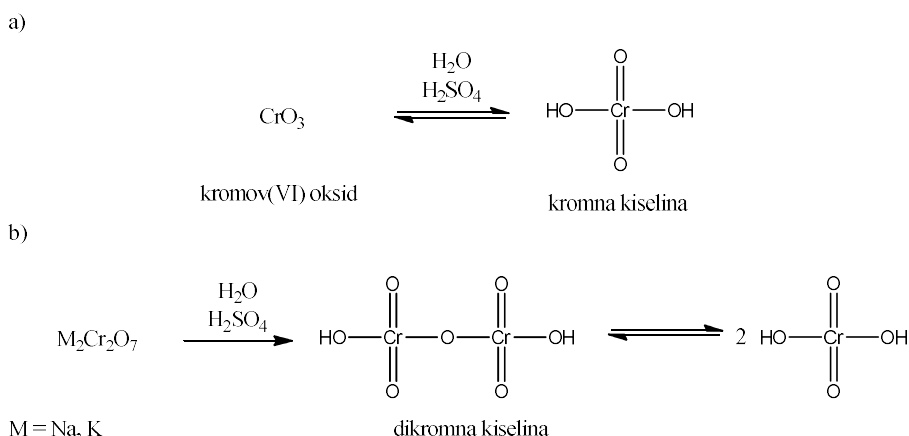
Shema 2. Biosinteza kojične kiseline iz glukoze

Osim navedenog mehanizma, predloženi su i mnogi drugi bazirani na činjenici da se kojična kiselina može pripremiti i iz drugih izvora ugljika.^{20, 21}

2.1.1.2. Jonesova oksidacija

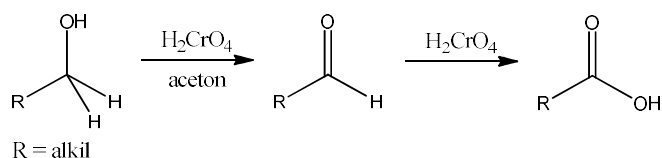
Od svih prijelaznih metala za oksidaciju alkohola najčešće se koriste spojevi kroma. Tijekom oksidacije narančasto obojeni spojevi kroma(VI) prelaze u zeleno obojane koji sadrže krom(III). Postoji velik broj oksidansa baziranih na kromu(VI) od kojih su najpoznatiji Collinsov reagens, piridinijev dikromat (PDC), piridinijev klorkromat (PCC) te Jonesov reagens.²³

Istraživanja Sir Ewarta Raya Herberta Jonesa dovela su do pronalaska jakog oksidacijskog sredstva koje je njemu u čast dobilo ime Jonesov reagens.²⁴ Otkriće Jonesovog reagensa vrlo je važan događaj za organsku kemiju jer je upravo to otkriće označilo početak korištenja kroma u organskoj sintezi.²² Jonesov reagens je otopina kromovog(VI) oksida (CrO₃) (Shema 3a), natrijeva ili kalijeve dikromata (Na₂Cr₂O₇, K₂Cr₂O₇) u razrijeđenoj sumpornoj kiselini (H₂SO₄) (Shema 3b). Nakon što se spoj kroma(VI) otopi, nastaje kromna kiselina koja djeluje kao oksidans.

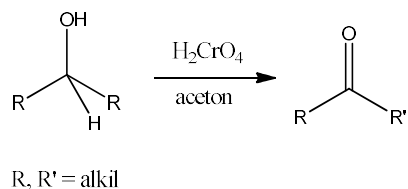


Shema 3. Nastanak kromne kiseline iz a) kromova(VI) oksida i b) dikromata

Kromna kiselina u reakciji s primarnim alkoholom daje aldehid, koji se zatim oksidira u karboksilnu kiselinu (Shema 4), a sa sekundarnim alkoholom keton (Shema 5).^{24,25}



Shema 4. Oksidacija primarnog alkohola Jonesovim reagensom



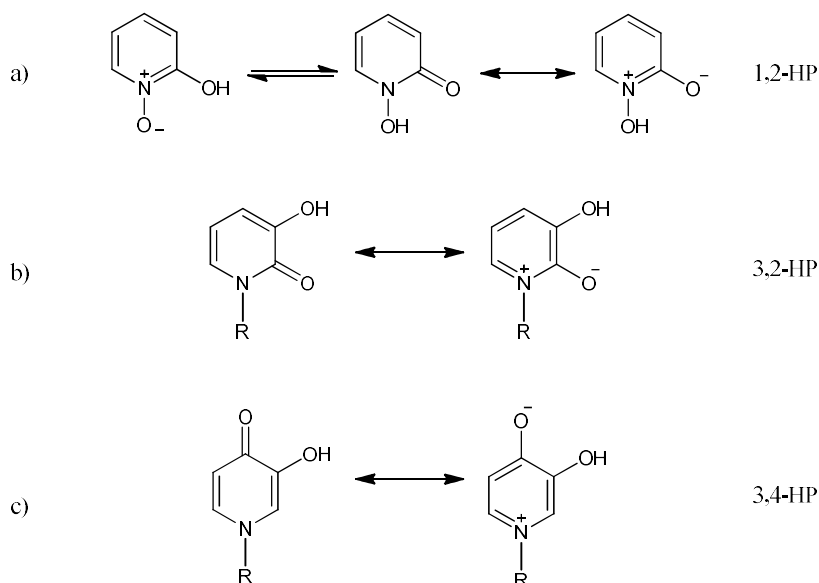
Shema 5. Oksidacija sekundarnog alkohola Jonesovim reagensom

U ovom istraživanju korišten je Jonesov reagens za oksidaciju kojične kiseline benzilirane na položaju 2 pri čemu je dobivena zaštićena kromenična kiselina koja služi kao prekursor u pripravi odabranih 3,4-HP derivata piromekonične kiseline.

2.2. Hidroksipiridinoni (HP)

Hidroksipiridinoni (HP) su šesteročlani heterociklički spojevi koji sadrže dušikov atom u prstenu i hidroksilnu skupinu u *ortho* položaju u odnosu na keto-skupinu. Postoje tri glavne skupine HP s obzirom na položaj hidroksilne i keto-skupine u odnosu na dušikov atom:

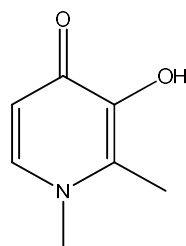
1-hidroksipiridin-2-oni (1,2-HP), 3-hidroksipiridin-2-oni (3,2-HP) i 3-hidroksipiridin-4-oni (3,4-HP) (Shema 6).^{1,2} 3,4-HP su najproučavaniji hidroksipiridinoni zbog najveće bazičnosti hidroksilne skupine (pK_a 9-9,5) i najveće elektronske gustoće na koordinirajućim atomima.^{1, 26}



Shema 6. Tautomerni oblici i rezonantne strukture tri glavne skupine hidroksipiridinona:

a) 1,2-HP, b) 3,2-HP, c) 3,4-HP

U fiziološkim uvjetima su neutralni, stabilni i otporni na enzimsku katalizu te imaju veliki afinitet prema trovalentnim ionima poput Al^{3+} i Fe^{3+} , a manji prema dvovalentnim (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}).²⁷ Zbog toga se koriste u terapijske svrhe za uklanjanje metala kod bolesti uzrokovanih trovanjem metalima i bolesti koje uzrokuju nakupljanje metala. Ozbiljan problem predstavlja nakupljanje željeza kod nasljednih bolesti poput primjerice, talasemije i intermedijarne talasemije.²⁸ Jedno od sredstava za kelatiranje željeza u kliničkoj upotrebi je Deferipron (Slika 5) koji pripada skupini 3,4-HP. Šesteročlani prsten hidroksipiridinona nudi mnogo mogućnosti funkcionalizacije na različitim položajima što omogućuje modulaciju njihove bioraspoloživosti i interakciju s različitim biološkim metama. Zbog toga se derivati hidroksipiridinona, posebice 3,4-HP, pojavljuju u strukturi mnogih biološki aktivnih spojeva s potencijalnim ljekovitim učinkom i smatraju se privilegiranim strukturnim motivom u dizajnu kelatirajućih lijekova.²⁶

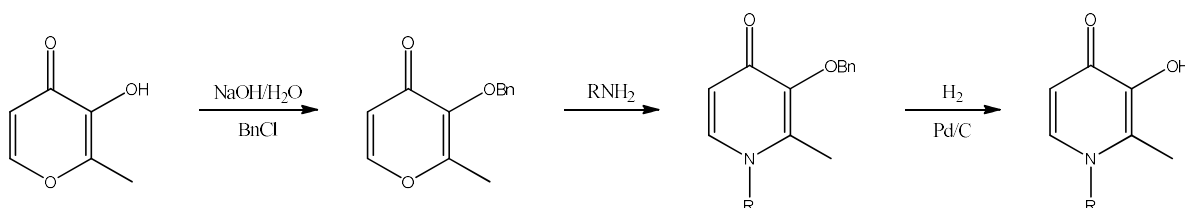


Slika 5. Strukturna formula Deferiprona

2.2.1. Priprava 3-hidroksipiridin-4-ona (3,4-HP)

3-hidroksipiridin-4-oni se mogu prirediti iz odgovarajućih hidroksipiranona reakcijom s amonijakom ili primarnim aminom. Kao polazni reagensi mogu se koristiti komercijalno dostupni 3-hidroksipiran-4-oni poput maltola, etilmaltola, kojične kiseline i dr.² Literaturno su poznate dvije metode dobivanja 3,4-HP iz odgovarajućih 3-hidroksipiran-4-ona, a to su metoda po Harrisu²⁹ i izravna metoda³⁰.

Harrisovom metodom priređuju se *N*-alkil- i *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-oni u tri koraka (Shema 7).^{2,29} U prvom koraku zaštićuje se hidroksilna skupina 3-hidroksipiran-4-ona benzilnom eterskom zaštitom. Reakcijom zaštićenog hidroksipiranona i primarnog amina (ili amonijaka) nastaje benzilom zaštićeni piridinon. Uklanjanjem benzilne zaštite katalitičkom hidrogenolizom nastaje konačan *N*-supstituirani 3,4-HP.³¹ Svaki korak se može modificirati mijenjanjem temperature, korištenjem druge zaštitne skupine (primjerice, metilne skupine) ili podešavanjem pH vrijednosti smjese s ciljem dobivanja željenih produkata u što boljem prinosu.³²



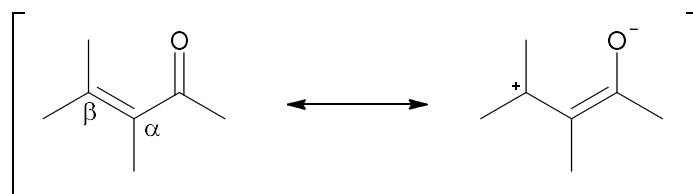
Shema 7. Harrisova metoda priprave 3,4-HP iz maltola i primarnog amina

Osim Harrisove metode *N*-aril supstituirani 3,4-HP mogu se prirediti i izravnom metodom. Reakcija se odvija u jednom koraku bez zaštite hidroksilne skupine polaznog spoja. Priprava piridinona izvodi se pri visokim temperaturama zagrijavanjem vodene otopine odgovarajućeg hidroksipiranona i amina u zatvorenoj staklenoj posudi ili uz povratno hlađenje otapala (refluks)

sa ili bez dodatka kiselog katalizatora (*p*-TsOH ili HCl). U kiselim reakcijskim uvjetima ne dolazi do deprotoniranja pa je i manje vjerojatno da će se formirati nusprodukt napadom nezaštićene hidroksilne skupine na međuproducte reakcije. S druge strane, kiseli uvjeti mogu stvoriti probleme jer se pri niskom pH dušikov atom amina protonira. Protonirani dušikov atom nije nukleofilan i kao takav ne može sudjelovati u reakciji Michaelove adicije. Dušikovi atomi arilamina, za razliku od alkilamina, nisu u potpunosti protonirani pa se mogu primijeniti u ovakvim uvjetima.³¹

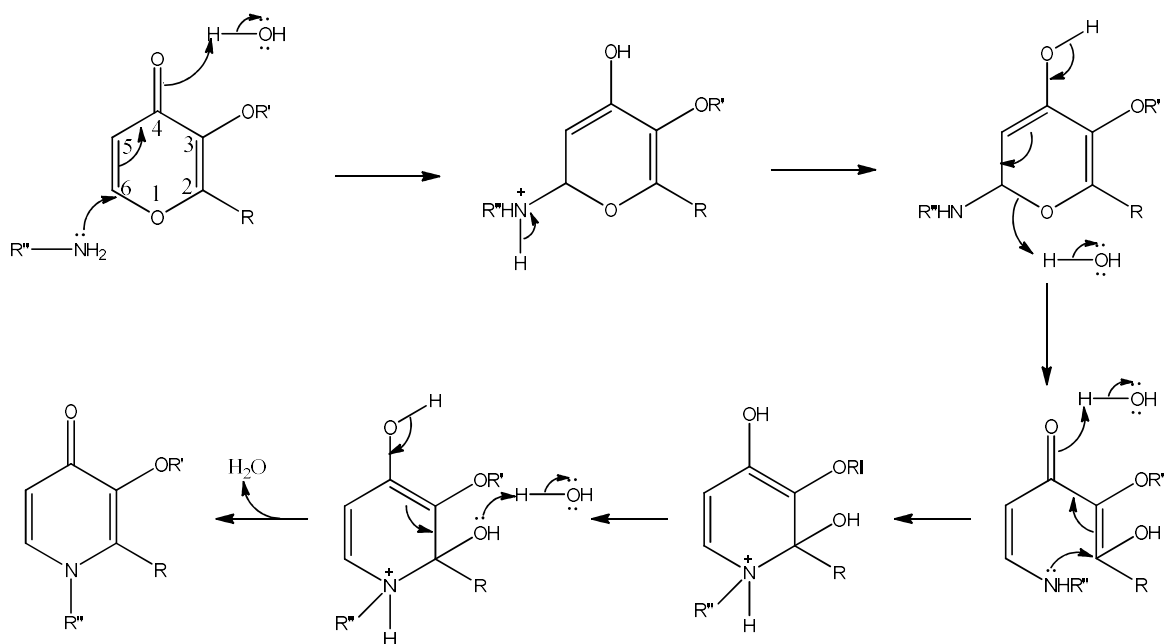
2.2.1.1. Mehanizam reakcije sinteze 3,4-HP iz hidroksipiranona i primarnog amina

Primarni amin i hidroksipiranon sudjeluju u konjugiranoj adiciji Michaelovog tipa gdje je Michaelov donator (nukleofil) primarni amin, a Michaelov akceptor (elektrofil) α,β -nezasićeni sustav hidroksipiranona. Uslijed rezonantne stabilizacije β -ugljikov atom piranona postaje siromašan elektronima (Shema 8) i podliježe nukleofilnom napadu.^{1, 31}



Shema 8. Rezonantne strukture α,β -nezasićenog karbonilnog spoja

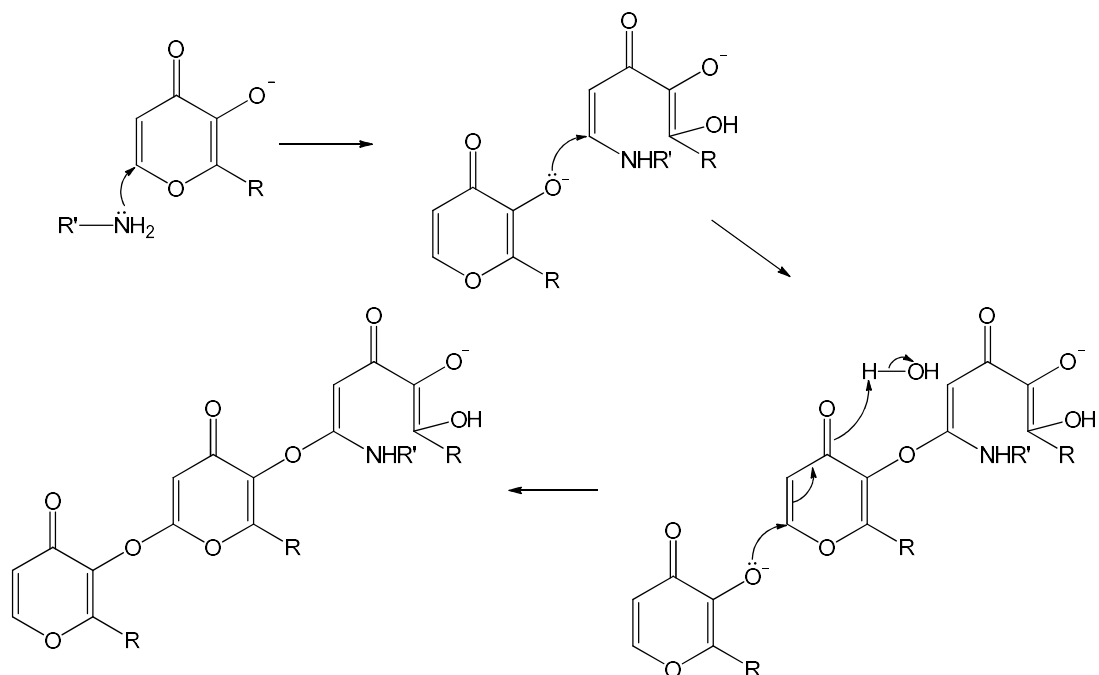
3,4-HP ima dva α,β -nezasićena strukturalna motiva pa u slučaju reakcije s primarnim aminom može doći do dvostruke konjugirane adicije Michaelovog tipa na položajima 2 i 6. U prvom koraku reakcije dolazi do nukleofilnog napada na položaj 6 i otvaranja prstena. Nakon otvaranja prstena dolazi do drugog nukleofilnog napada na položaj 2 i zatvaranja prstena uz gubitak molekule vode (Shema 9).³¹



R, R' = H, alkil ; R'' = alkil, aril

Shema 9. Mehanizam sinteze 3,4-HP Michaelovom adicijom iz 3-hidroksipiran-4-ona i primarnog amina

Sterički zahtjevnim i deaktiviranim aminima potrebno je zaštititi hidroksilnu skupinu piranona. U prisutnosti baze dolazi do deprotoniranja nezaštićene hidroksilne skupine i nastajanja anionskog oblika. Anionski oblik piranona dobar je nukleofil koji može sudjelovati u konjugiranoj adiciji Michaelovog tipa na međuprodukt nastao u aminacijskom koraku (Shema 10) što smanjuje prinos zbog trošenja polaznih spojeva.³³ Osim pH vrijednosti, na prinos može utjecati i struktura amina. Općenito, što je amin voluminozniji, prinos je manji,²⁹ a ako se koriste sterički manje zahtjevni amini zaštita često nije ni potrebna.^{31,33} Kod primarnih amina kratkog lanca prinosi se kreću oko 40 %, dok su kod amina s dužim i razgranatijim lancima prinosi manji od 10 %.³⁴



R = H, alkil ; R' = alkil, aril

Shema 10. Mogući sporedni kondenzacijski nusprodukti u reakciji sinteze 3,4-HP

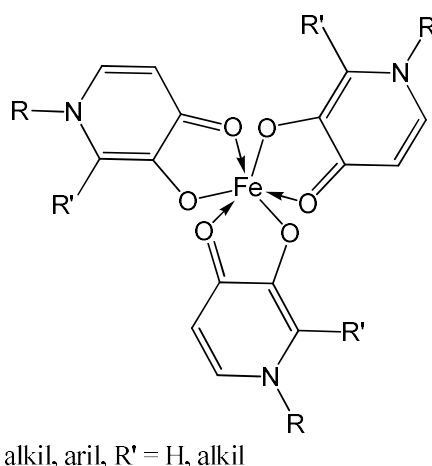
2.2.2. Biološka aktivnost 3,4-HP

Željezo je esencijalni element za sve žive organizme, ponajprije zahvaljujući njegovom velikom afinitetu za kisik. Razina željeza u organizmu se strogo kontrolira (normalna granica je 40-50 mg/kg tjelesne mase) jer u suvišku postaje izrazito toksično. Primjerice, povišena razina željeza može dovesti do zasićenja transferina, proteina koji služi za prijenos iona željeza ili feritina, proteina za skladištenje željeza u organizmu, u krvnoj plazmi ili unutar stanica što vodi do povećanja koncentracije nevezanog željeza. Posljedica toga je nakupljanje željeza u jetri, štitnjači, hipofizi, hipotalamusu, srcu, gušterači i zglobovima. Osim hemosideroze i hemokromatoze, suvišak željeza u organizmu može dovesti i do neurodegenerativnih poremećaja kao što su primjerice, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest i Friedreichova ataksija.²

Aluminij akumulacijom u organizmu također postaje toksičan. Unijeti se može putem hrane ili izlaganjem okolišu. Budući da ne postoje djelotvorni mehanizmi izlučivanja aluminija iz organizma, dolazi do njegovog nakupljanja u određenim tkivima što može dovesti do encefalopatije, omekšavanja kostiju (osteomalacija) i Alzheimerove bolesti.¹³ Kao posljedica

kompeticije Fe^{3+} i Al^{3+} za iste bioligande, aluminij također može sudjelovati i u oksidativnom napadu neurona inducirano željezom.³⁵

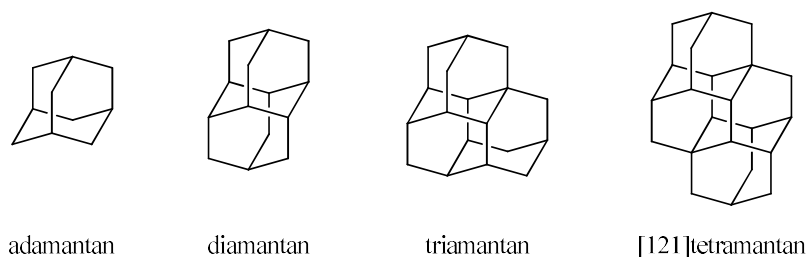
Razvoj i istraživanje sredstava za kelatiranje metala u kliničke svrhe poprima sve važniju ulogu u istraživanjima. Mogu se koristiti kao kelatirajući reagensi za ciljane metalne ione u tijelu ili kao nosači metala u terapijske svrhe. 3-hidroksipiridin-4-oni pripadaju skupini oralno aktivnih terapijskih ionskih kelatora koji vežu metal u omjeru 3 : 1 (Slika 6). Na značaju dobivaju nakon otkrića deferiprona³⁶ koji postaje alternativa desferioksaminu, do tada jedinom kelatirajućem terapijsku, u liječenju bolesti povezanih s prekomjernim nakupljanjem željeza. Do danas je razvijen velik broj didentatnih i polidentatnih kelatora koji se većinom koriste za uklanjanje toksičnih količina željeza.^{37,38} Neki analozi su također iskorišteni za uklanjanje drugih tvrdih iona metala poput aluminija^{26,27} i plutonija³⁹.



Slika 6. Strukturna formula kompleksa Fe^{3+} iona i 3-hidroksipiridin-4-ona

2.3. Adamantan i adamantanski derivati 3,4-HP

Najmanja strukturalna jedinica u dijamantu ima deset ugljikovih atoma, a pripadajući ugljikovodik takve strukture ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$) T_d simetrije upravo je molekula adamantana. Adamantan je najjednostavniji primjer dijamantoidnih strukturala. Nadogradnjom adamantanskog skeleta dolazi se do strukturala viših homologa poput dijamantana, triamantana, tetramantana, itd. (Slika 7).⁴⁰

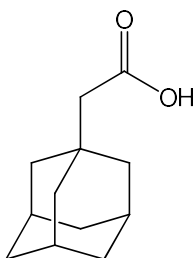


Slika 7. Strukture četiri najmanja diamantoidna homologa

Zahvaljujući posebnim svojstvima (mala napetost u molekuli, visoka termička stabilnost, velika lipofilnost, mogućnost selektivne funkcionalizacije s donorskim ili akceptorskim skupinama), adamantan konstantno privlači pažnju kemičara. Derivati adamantana među najproučavanijim su molekulama u organskoj kemiji, a našli su primjenu u industriji lijekova i kozmetičkih preparata, polimera, katalizatora i površinski aktivnih supstancija te fotosenzitivnih materijala i tekućih kristala.⁴⁰

Adamantan kao lipofilan supstituent olakšava molekulama prolazak kroz stanične membrane, pa se zbog toga može očekivati i jače biološko djelovanje spojeva s adamantilnom skupinom. Osim povećanja lipofilnosti, adamantilna skupina zbog svoje veličine može smanjiti reaktivnost i spriječiti pristup hidrolitičkih enzima potencijalnoj molekuli lijeka te time povećavati njegovu stabilnost. Danas su poznati potencijalni lijekovi koji sadrže adamantilnu jedinicu, a koriste se za liječenje prekomjernog nakupljanja željeza, malarije, dijabetesa tipa 2, upalnih procesa, tuberkuloze, neuroloških stanja i raka.⁴¹

Jedan od ciljeva ovog diplomskog rada bio je prirediti ester adamantan-1-il octene kiseline (Slika 8) i odabranih piridinonskih alkohola s ciljem ispitivanja njihove biološke aktivnosti, prije svega anitumorskog učinka.



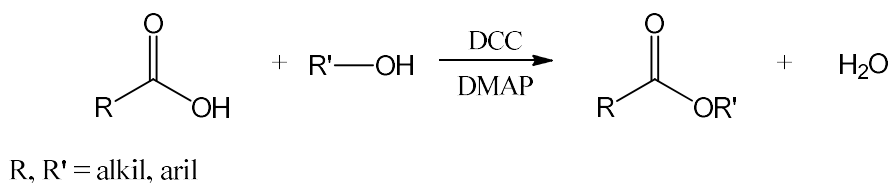
Slika 8. Strukturna formula adamantan-1-iloctene kiseline

2.4. Metode priprave estera

Esteri pripadaju derivatima karboksilnih kiselina kod kojih je hidroksilna skupina (-OH) karboksilne kiseline zamijenjena alkoksi-skupinom (-OR) estera. Najjednostavnija reakcija kojom se mogu pripremiti je Fischerova reakcija, kiselinom katalizirana reakcija karboksilne kiseline s alkoholom. Osim Fischerove esterifikacije poznat je velik broj drugih reakcija za pripremu estera poput Yamaguchijeve, Mitsunobu, Tishchenkove, Baeyer Villigerove, Steglichove esterifikacije i dr..⁴² U ovom istraživanju korištena je Steglichova esterifikacija za pripremu adamantilnih derivata 3,4-HP dobivenih iz kojične kiseline.

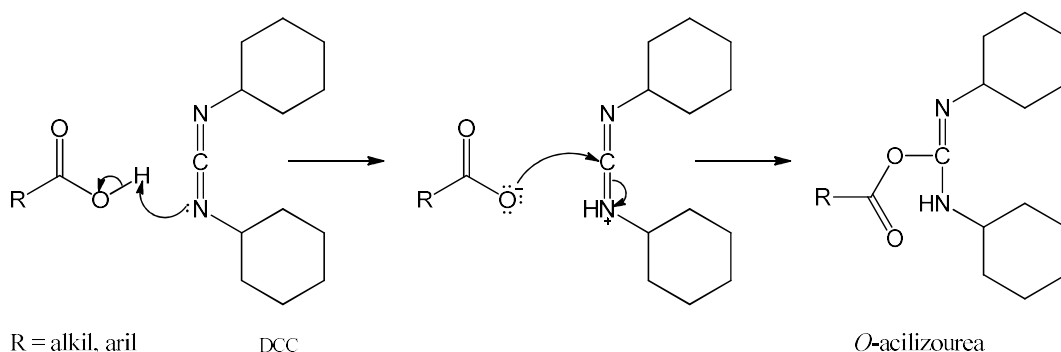
2.4.1. Steglichova reakcija

Reakciju između karboksilne kiseline i alkohola u prisutnosti karbodiimidnog reagensa, najčešće *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimida (DCC) te 4-dimetilaminopiridina (DMAP) kao nukleofilnog katalizatora prvi put je opisao Wolfgang Steglich 1978. godine (Shema 11).⁴³



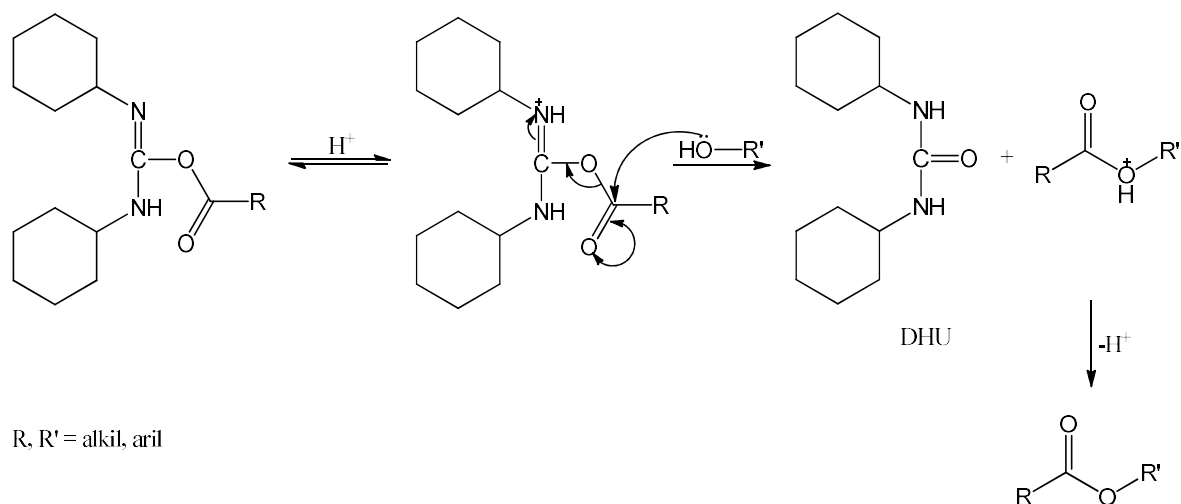
Shema 11. Steglichova esterifikacija

Reakcija započinje reakcijom karboksilne kiseline i karbodiimidnog reagensa, u ovom slučaju DCC, pri čemu dolazi do nastanka *O*-acilizouree (Shema 12), međuprodukta čija je reaktivnost usporediva s reaktivnošću anhidrida karboksilne kiseline.



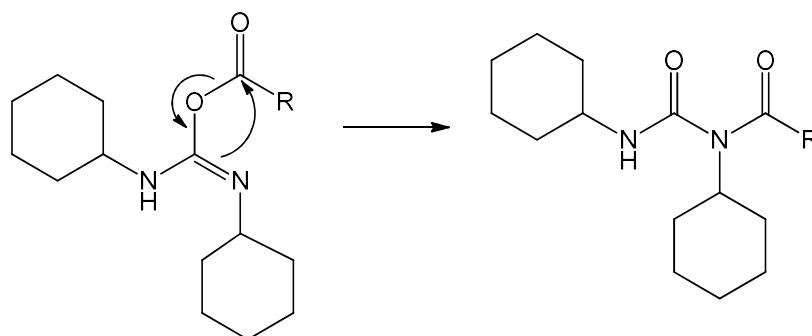
Shema 12. Stvaranje aktiviranog oblika kiseline pomoću karbodiimidnog reagensa

U sljedećem koraku dolazi do adicije alkohola na aktivirani međuprodukt pri čemu nastaje ester i dicikloheksilurea (DHU) kao nusprodukt (Shema 13).



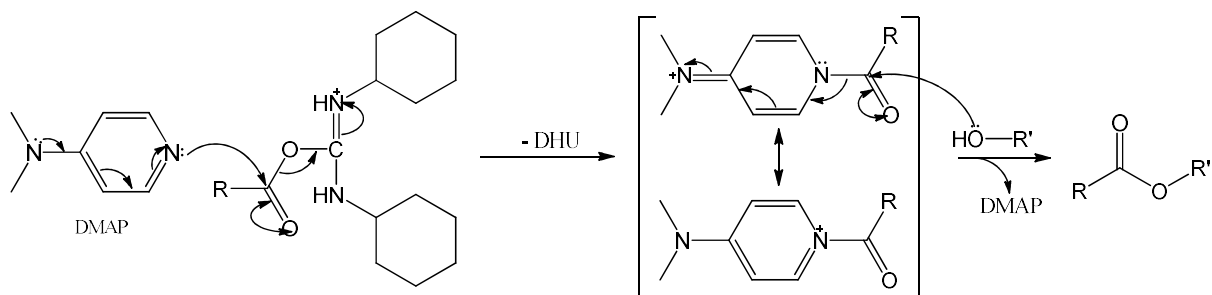
Shema 13. Adicija alkohola na aktivirani oblik karboksilne kiseline

Kod sporijih reakcija esterifikacije dolazi do pregrađivanja *O*-acilizouree u stabilniju *N*-acilureu (Shema 14) koja ne reagira s alkoholom. *N*-acilurea može biti izolirana u odsutnosti nukleofila jer nastaje sporom migracijom acilne skupine.



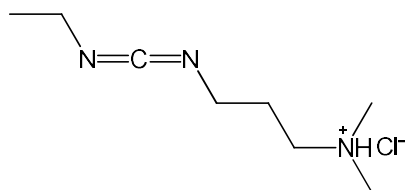
Shema 14. Pregradnja *O*-acilizouree u *N*-acilureu

Jaki nukleofil poput DMAP odmah reagira s *O*-acilizouream dajući amid koji reagira s alkoholom (Shema 15) prije nego se *O*-acilizourea pregradi u nereaktivnu *N*-acilureu. Za DMAP se može reći u ovom slučaju da je prenositelj acilne skupine.⁴⁴



Shema 15. Katalitičko djelovanje DMAP-a

Kao karbodiimidni reagens često se koristi DCC koji, unatoč uspješnoj upotrebi u sintezi derivata nekih šećera i aminokiselina, pokazuje velike nedostatke. Prinosi reakcija su zadovoljavajući samo kod fenola i tiofenola, a produkt esterifikacije je *N,N'*-dicikloheksilurea (DHU) koja se dobro otapa u većini organskih otapala pa se teško uklanja iz reakcijske smjese. Kao karbodiimidni reagens se zbog toga često koristi *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorid (EDC × HCl) (Slika 9) koji kao nusprodukt stvara ureu koja je topljiva u vodi i lako se uklanja iz reakcijske smjese ekstrakcijom.⁴³



Slika 9. Strukturna formula *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid hidroklorida

2.5. Manozni derivati 3,4-HP

2.5.1. Svojstva i karakteristike manoznih derivata 3,4-HP

Adhezija bakterija na stanice domaćina česti je uzrok upala. Zbog činjenice da je bakterijska adhezija posredovana interakcijom s ugljikohidratima na površini stanice, javlja se ideja za razvoj lijekova s antiadhezijskim djelovanjem kao alternativa antibioticima. Istraživanja su usmjerena prema prevenciji adhezije bakterije na stanice domaćina pomoću prikladnih ugljikohidratnih antagonista lektina. Lektini su ugljikohidrat-kompleksirajući proteini i posjeduju svojstvo aglutinacije eritrocita i drugih tipova stanica. Najbolje okarakterizirani lektin prisutan na površini *E. coli* i ostalih bakterija u porodici *Enterobacteriaceae* je manozno-specifičan protein FimH lociran na vrhu tip 1 fimbrije.^{45,46}

Rješavanjem kristalne strukture D-manoze⁴⁷, *n*-butil manozida⁴⁸ i oligomanoze-3⁴⁹ vezane na FimH omogućen je smisleni dizajn odgovarajućih FimH inhibitora. Strukturna svojstva FimH pokazuju da se α -D-manozilirani spojevi savršeno smještaju u aktivno mjesto FimH.^{50,51} Uz to, određene strukture pokazuju da na ulazu u vezno mjesto FimH postoje dva aromatska aminokiselinska ostataka Tyr48 i Tyr137 (tzv. „tirozinska vrata“). Tirozinska vrata su bitna zbog toga što mogu stvoriti π - π interakcije s manozidima s aromatskom aglikonskom podjedinicom. Literaturno je poznato da su manozidi s aromatskim aglikonom poput *p*-nitrofenil- α -D-manozida (*p*NPMan) i 5-metilumbeliferil- α -D-manozida (MeUmbMan) izvrsni inhibitori hemaglutinacije.⁵² Iz istraživanja kristalne strukture *n*-butil-manozida vezanog na FimH zaključeno je da aglikonski dio inhibitora s dva arilna sustava, poput bifenilnih manozida, povećava afinitet aromatskog manozida prema FimH u odnosu na jedan arilni sustav.^{53,54}

U dosadašnjim istraživanjima pokazano je da su monovalentni manozidi s *N*-aril-3,4-HP aglikonom inhibitori procesa hemaglutinacije *E.coli*. i eritrocita. Velik broj mogućih strukturnih modifikacija i sve potrebne strukturne karakteristike⁵⁵ čine piridinonske manozide dobrim potencijalnim inhibitorima hemaglutinacije. Istraživanja provedena na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu pokazuju da pripremljeni piridinonski manozidi pokazuju bolji potencijal inhibicije hemaglutinacije od referentnog spoja metil- α -D-manopiranozida (MeMan). Također je utvrđeno da uz hidrofobne interakcije s Tyr48 i Tyr137 dolazi do nastanka dodatnih vodikovih veza između hidroksilne skupine Tyr137 s *p*-NO₂ i *p*-OMe skupinama na fenilnom dijelu 3,4-HP što daje dobre smjernice za dodatne kemijske modifikacije 3,4-HP aglikonskog dijela s ciljem poboljšanja inhibitorских svojstava.⁵

Jedan od ciljeva ovog diplomskog rada bila je priprava manoziliranih derivata odabranih *N*-aril supstituiranih 3,4-HP s ciljem ispitivanja njihovog antiadhezijskog učinka.

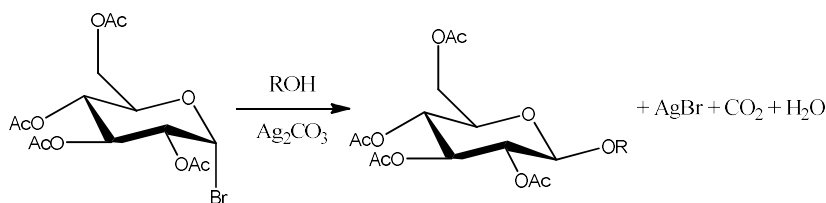
2.5.2. Sinteza glikozida

Glikozidi se mogu pripremiti na razne načine. Manji alkilni glikozidi najčešće se pripremaju Fischerovom metodom glikozidacije. Slobodni šećer u Fischerovoj glikozidaciji reagira s alkoholom u prisutnosti kiselog katalizatora. Reakcijom nastaje smjesa anomera različite veličine prstena (piranozida i furanozida) u omjeru koji ovisi o reakcijskim uvjetima i stabilnosti izomera.^{56,57} U ostalim načinima pripreme glikozida koriste se već zaštićeni šećeri, a tri najčešće

korištene metode su: Koenigs-Knorrova, trikloracetimidatna i izravna metoda. Izravna metoda glikozilacije provodi se s peracetiliranim šećerom kao glikozilnim donorom, uz Lewisovu kiselinu kao katalizator, najčešće borov trifluorid dietil-eterat, $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$. Trikloracetimidatna metoda temelji se na korištenju trikloracetimidatnog glikozida dobivenog iz trikloracetoni-trila i zaštićenog šećera u prisutnosti baze. Trikloracetimidatni glikozidi su izvrsni glikozilni donori zbog dobre izlazne skupine na anomernom ugljikovom atomu koja se aktivira u prisutnosti Lewisovih kiselina ($\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf). Zbog participacije zaštitnih skupina na ugljikovom atomu na položaju 2, osobito acetatnih skupina, ovom metodom nastaju većinom 1,2-*trans* glikozidi.⁵⁸

2.5.2.1. Koenigs-Knorrova reakcija

Michael je 1879. godine prvi uspješno priredio glikozid reakcijom tetra-*O*-acetil- α -D-glukopiranozil-klorida s kalijevim fenoksidom u vodenoj otopini.⁵⁹ Nakon skidanja zaštitnih skupina nastao je odgovarajući β -D-glukopiranozid. Koenigs i Knorr su priredili alkil tetra-*O*-acetil- β -D-glukopiranozid iz odgovarajućeg bromida u prisutnosti srebrovog karbonata, srebrovog nitrata ili piridina (Shema 16).⁶⁰ U reakciji često dolazi do inverzije konfiguracije na anomernom ugljikovom atomu.



Shema 16. Priprava glikozida Koenigs-Knorrovom reakcijom.

Ova metoda se primjenjuje za pripremu aril- i alkil-glikozida koji na anomernom ugljikovom atomu imaju vezanu kompleksnu skupinu. Općenito, radi se o reakciji *O*-acetiliranog glikozil-halogenida s alkoholom u prisutnosti soli teških metala ili organske baze. Nakon reakcije potrebno je skinuti zaštitne skupine što se radi katalitičkom količinom natrijeva metoksida u metanolu, poznatim Zemplénovim postupkom. Zbog toga se ova metoda često naziva Koenigs-Knorr-Zemplénova metoda. Glikopiranozil-halogenidi na anomernom ugljikovom atomu imaju halogeni atom u aksijalnom položaju što je termodinamički stabilnije zbog anomernog efekta. Manje stabilniji anomeri mogu se prirediti samo kinetički kontroliranim reakcijama. Što se same reaktivnosti tiče, *O*-acetilirani glikozil-bromidi reagiraju brže nego odgovarajući kloridi,

glikozil-fluoridi ne reagiraju u uvjetima Koenigs-Knorrove reakcije, a glikozil-jodidi se rijetko upotrebljavaju zbog svoje nestabilnosti. Kao jedna od najšire korištenih metoda *O*-glikozilacije, Koenigs-Knorrova reakcija je modificirana upotrebom različiti promotora (Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgOTf , CdCO_3 , $\text{Hg}(\text{CN})_2$), različitih otapala smanjene polarnosti (diklormetan, cikloheksan, petroleter) i različitih tvari za sušenje (Na_2SO_4 , CuSO_4 , CaCl_2).^{61,62,63} Modificiranim Koenigs-Knorrovim sintezama *O*-glikozida najčešće se dobiju β -*O*-glikozidi, a u određenim uvjetima, kada se koriste živine soli kao promotori, mogu se dobiti i α -*O*-glikozidi. Kada se kao aglikoni koriste monosaharidi, primarna hidroksilna skupina reaktivnija je od sekundarnih hidroksilnih skupina, a reaktivnost se smanjuje u nizu 6-OH>>3-OH>4-OH>2-OH.⁶⁴

Jedan od ciljeva ovog rada je Koenigs-Knorrovom metodom selektivno uvesti manoznu skupinu na odabrane *N*-aril supstituirane 3,4-HP koristeći 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-brom- α -D-manopiranozu kao donor glikozilne jedinice i srebrov triflat (AgOTf) kao promotor i ukloniti acetilne zaštite Zemlénovim postupkom.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U sintezama su korišteni komercijalno dostupni polazni spojevi, reagensi i otapala: 5-hidroksi-2-hidroksimetilpiran-4-on (kojična kiselina; *Sigma-Aldrich*), anilin (*Kemika*), *p*-metoksianilin (*Sigma-Aldrich*), *p*-toluensulfonska kiselina (*p*-TsOH, *Merck*), adamantan-1-iloctena kiselina (*Sigma-Aldrich*), 4-dimetilaminopiridin (DMAP, *Merck*), benzil-klorid (*Sigma-Aldrich*), natrijev hidrogenkarbonat (*Fluka*), natrijev hidroksid (*Merck*), kromov(VI) oksid (*Kemika*), sumporna kiselina (*Sigma-Aldrich*), klorovodična kiselina (*Sigma-Aldrich*), anhidrid octene kiseline (*Sigma-Aldrich*), D-(+)-manoza (*Sigma-Aldrich*), 33 %-tna otopina HBr/HOAc (*Fluka*), kolidin (*Fluka*), srebrov triflat (AgOTf, *Fluka*), natrijev metoksid u metanolu (NaOMe/MeOH; 25 %, *Sigma-Aldrich*), bezvodni natrijev sulfat (*Merck*), diklormetan (DCM, *Lach-Ner*), 1,4-dioksan (*Sigma-Aldrich*), *N,N*-dimetilformamid (DMF, *Merck*), etil-acetat (*Fluka*), kloroform (*Lach-Ner*), aceton (*Sigma-Aldrich*), metanol (*Fluka*). Sva korištena otapala pročišćavana su i sušena prema uobičajenim postupcima.⁶⁵

Za pročišćavanje spojeva korišteni su postupci kolonske kromatografije sa silikagelom kao stacionarnom fazom (0,063-0,200 mm, *Sigma-Aldrich*) i/ili prekrizacije iz odgovarajućeg otapala uz dodatak aktivnog ugljena. Za praćenje tijeka reakcija, kontrolu čistoće spojeva i preliminarnu identifikaciju produkata korištena je tankoslojna kromatografija na pločicama silikagela (60 F 254, 0,25 mm, *Fluka*) uz detekciju UV svjetlom ($\lambda = 254$ nm), reverzibilnom adicijom joda i 10 % sumpornom kiselinom uz zagrijavanje. Za kromatografiju na stupcu i tankoslojnu kromatografiju korišteni su sljedeći sustavi otapala:

Sustav A: acetonitril/voda, 5:1, v/v

Sustav B: etil-acetat/metanol, 5:1, v/v

Sustav C: etil-acetat/metanol, 10:1, v/v

Sustav D: etil-acetat/metanol, 5:2, v/v

Sustav E: acetonitril/voda, 5:2, v/v

Sustav F: acetonitril/metanol/voda, 5:1:1, v/v/v

^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentima Bruker AV 600 na sobnoj temperaturi pri 600 MHz i 150 MHz te Bruker Avance III HD pri 400 MHz te 100 MHz u deuteriranom dimetilsulfoksidu (DMSO- d_6), deuteriranom kloroformu (CDCl_3) i deuteriranom metanolu (CD_3OD).

Kemijski pomaci izraženi su prema tetrametilsilanu ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, TMS) kao unutarnjem standardu u ppm vrijednostima.

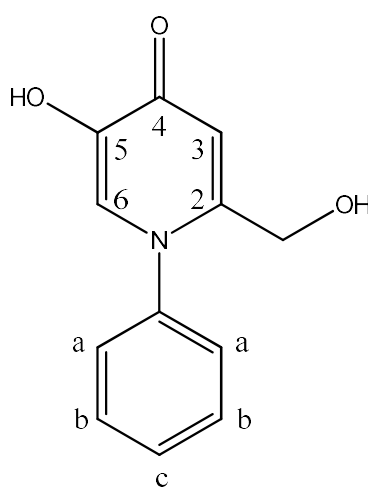
Spektri masa snimani su na spektrometru masa Agilent 6410 uz tehniku ionizacije elektroraspršenjem (ESI).

Optičko skretanje mjereno je u polarimetru Schmidt + Haensch Polartronic NH8 pri sobnoj temperaturi.

3.2. Priprava *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **1** i **2** iz kojične kiseline

3.2.1. Priprava 1-fenil-5-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin-4-ona (**1**)

U staklenu cijev dodani su kojična kiselina (1 g, 7 mmol), anilin (641 μL , 7 mmol), *p*-TsOH (121 mg, 0,7 mmol) i voda (20 mL). Staklena cijev je zatvorena i prebačena u metalni nosač te grijana 48 h pri temperaturi od 150 $^\circ\text{C}$. U vruću reakcijsku smjesu doda se aktivni ugljen te se ona profiltrira kroz naborani filter papir. Hlađenjem matičnice dolazi do kristalizacije, a nastali talog se odfiltrira preko Büchnerovog lijevka. Dobiven je zlatnožuti kristalni produkt **1** (717,6 mg, 48 %); *t.t.* 222-228 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0,51$ (sustav otapala A) (Slika 10).



Slika 10. Strukturna formula spoja **1**

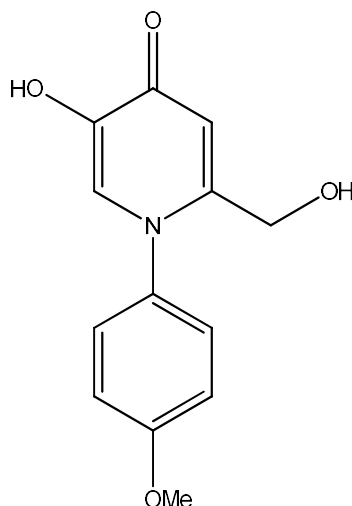
¹H NMR spoj 1 (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,54 (m, 5H, H-Ar), 7,29 (s, 1H, H-6), 6,41 (s, 1H, H-3), 4,01 (s, 2H, CH₂-O).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 171,23 (C=O), 147,99 (C-2), 146,19 (C-5), 140,6 (C-N), 129,56, 129,19, 126,82 (CH-Ar), 123,30 (C-6), 110,91 (C-3), 59,04 (CH₂-O).

ESI-MS: *m/z* 218,1 [M+H]⁺.

3.2.2. Priprava 5-hidroksi-2-hidroksimetil-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (2)

Postupkom opisanim u poglavlju 3.2.1. iz kojične kiseline (1 g, 7 mmol) i *p*-metoksianilina (866 mg, 7 mmol) uz dodatak *p*-TsOH (121 mg, 0,07 mmol) i vode (20 mL) dobiven je crvenosmeđi kristalni produkt 2 (614,5 mg, 42 %); *t.t.* 227-233 °C; *R_f* = 0,61 (sustav otapala A) (Slika 11).



Slika 11. Strukturna formula spoja 2

¹H NMR spoj 2 (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,37 (d, 2H, *J*_{Ha,Hb} = 8,83 Hz, H-b), 7,25 (s, 1H, H-6), 7,37 (d, 2H, *J*_{Ha,Hb} = 8,85 Hz, H-a), 6,40 (s, 1H, H-3), 4,01 (s, 2H, CH₂-O), 3,82 (s, 3H, CH₃-O).

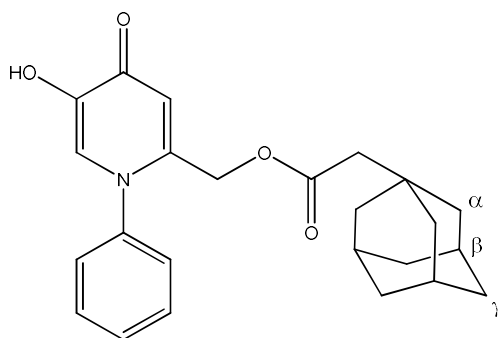
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 171,16 (C=O), 159,3 (C-O), 148,42 (C-2), 146,07 (C-5), 133,41 (C-N), 127,99 (C-b), 123,64 (C-6), 114,48 (C-a), 110,72 (C-3), 59,03 (CH₂-O), 55,04 (CH₃-O).

ESI-MS: *m/z* 248,1 [M+H]⁺.

3.3. Priprava adamantilnih derivata 3 i 4 Steglichovom esterifikacijom iz spojeva 1 i 2

3.3.1. Priprava 2-[[adamantan-1-il)acetoksi]metil]-1-fenil-5-hidroksipiridin-4-ona (3)

Spoj 1 (200 mg, 0,92 mmol) otopi se u suhom DCM (4 mL) i suhom 1,4-dioksanu (4 mL). Otopini su dodani adamantan-1-iloctena kiselina (179,4 mg, 0,92 mmol) i DMAP (11,3 mg, 0,09 mmol). Reakcijska smjesa se ohladi na ledenoj kupelji uz miješanje na magnetskoj miješalici. U ohlađenu reakcijsku smjesu dodan je EDC \times HCl (194,6 mg, 1,02 mmol). Reakcijska smjesa se nastavlja miješati najprije na ledenoj kupelji sat vremena, a zatim pri sobnoj temperaturi 24 h. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala B) uz UV detekciju. Nakon 24 h otapalo se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Upareni sirovi produkt otopi se u DCM (20 mL) i ekstrahira dva puta s vodenom otopinom klorovodične kiseline (20 mL, 0,5 mol dm⁻³), dva puta sa zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (20 mL) i jednom s destiliranom vodom (20 mL). Organski slojevi se spoje i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja sredstva za sušenje, DCM se upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala B), dobiven je svijetložuti kristalni produkt 3 (52,2 mg, 14 %); *t.t.* 139-150 °C (raspad) ; R_f = 0,58 (sustav otapala B) (Slika 12). Uz produkt 3 izoliran je blijedožuti kristalni nusprodukt 3a, 5-[(adamantan-1-il)acetoksi]-2-[[adamantan-1-il)acetoksi]metil]-1-fenilpiridin-4-on (148,5 mg, 28 %); *t.t.* 176-180 °C (raspad); R_f = 0,85 (sustav otapala B) (Slika 13).

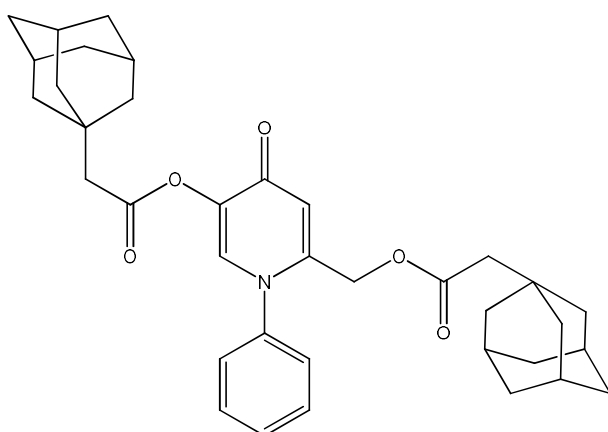


Slika 12. Strukturna formula spoja 3

¹H NMR spoj **3** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,83 (s, 1H, H-6), 7,60-7,40 (m, 5H, H-Ar), 6,47 (s, 1H, H-3), 4,03 (s, 2H, CH₂-O), 2,23 (s, 2H, CH₂-Ad), 1,95 (s, 3H, 3 H- β), 1,60-1,69 (m, 12H, 6 H- α , 6 H- γ).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,63, 168,07 (C=O), 150,82 (C-2), 139,79 (C-N), 139,47 (C-5), 129,61 (C-a), 127,03 (C-b), 123,24 (C-6), 110,89 (C-3), 59,02 (CH₂-O), 47,63 (CH₂-Ad), 41,39 (C- α), 36,24 (C- γ), 32,23 (C-Ad), 27,33 (C- β).

ESI-MS: *m/z* 394,2 [M+H]⁺.



Slika 13. Strukturna formula nusprodukta **3a**

¹H NMR spoj **3a** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,95 (s, 1H, H-6), 7,56 (m, 5H, H-Ar), 6,51 (s, 1H, H-3), 4,71 (s, 2H, CH₂-O), 2,31 (m, 4H, 2 CH₂-Ad), 1,98 (m, 6H, 6 H- β), 1,68-1,59 (m, 24H, 12 H- α , 12 H- γ).

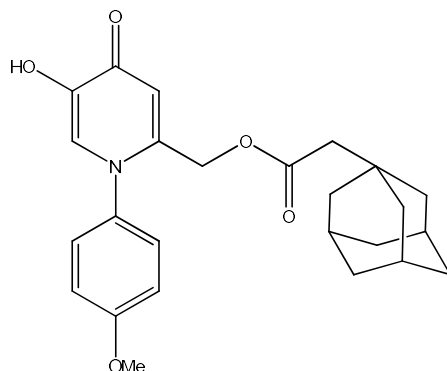
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,41, 169,60, 167,97 (C=O), 144,84 (C-2), 139,92 (C-5), 139,82 (C-N), 135,23 (C-6), 129,63 (C-a), 127,00 (C-c), 123,02 (C-b), 117,78 (C-3), 60,72 (CH₂-O), 47,57, 47,30 (2 CH₂-Ad), 41,44, 41,37 (2 C- α), 36,10, 36,05 (2 C- γ), 32,34, 32,11 (2 C-Ad), 27,92, 27,77 (2 C- β).

ESI-MS: *m/z* 570,3 [M+H]⁺.

3.3.2. Priprava 2-**{[(adamantan-1-il)acetoksi]metil}**-5-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**4**)

Postupkom opisanim u poglavlju 3.3.1. iz spoja **2** (200 mg, 0,8 mmol) i adamantan-1-iloctene kiseline (157,2 mg, 0,8 mmol) uz dodatak DMAP (9,9 mg, 0,8 mmol) i EDC × HCl

(170,7 mg, 0,9 mmol) dobiven je produkt **4** (65,5 mg, 20 %); *t.t.* 150,9-154,9 °C (raspad) ; $R_f = 0,5$ (sustav otapala B). Uz produkt **4** izoliran je blijedožuti kristalni nusprodukt **4b**, 5-[(adamantan-1-il)acetoksi]-2-{[(adamantan-1-il)acetoksi]metil}-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on, (156,7 mg, 32 %), *t.t.* 164-171 °C (raspad) ; $R_f = 0,81$ (sustav otapala B) (Slika 14).

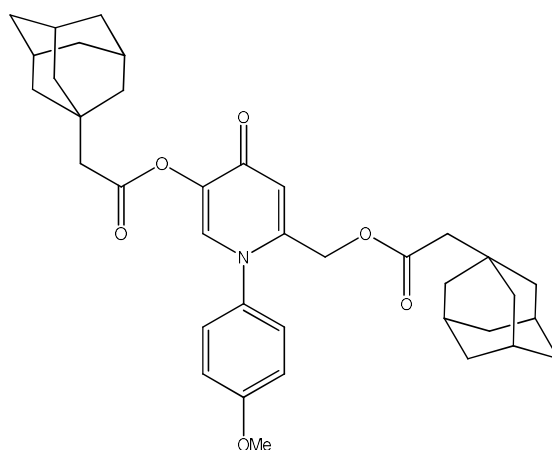


Slika 14. Strukturna formula spoja **4**

¹H NMR spoj **4** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,76 (s, 1H, H-6), 6,43 (s, 1H, H-3), 7,44-7,04 (m, 4H, H-Ar), 4,02 (s, 2H, CH₂-O), 3,82 (s, 3H, CH₃-O), 2,22 (s, 2H, CH₂-Ad), 1,93 (s, 3H, 3 H- β), 1,60-1,68 (m, 12H, 6 H- α , 6 H- γ).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,56, 159,51 (C-O), 168,06 (C=O), 151,25 (C-2), 139,35 (C-5), 134,81 (C-6), 132,58 (C-N), 128,18 (C-b), 114,68 (C-3), 114,53 (C-a), 58,92 (CH₂-O), 55,46 (CH₃-O), 47,63 (CH₂-Ad), 41,39 (C- α), 36,11 (C- γ), 32,33 (C-Ad), 27,93 (C- β).

ESI-MS: m/z 424,3 [M+H]⁺.



Slika 15. Strukturna formula nusprodukta **4a**

¹H NMR spoj **4a** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,87 (s, 1H, H-6), 7,48-7,05 (m, 4H, H-Ar), 6,48 (s, 1H, H-3), 4,69 (s, 2H, CH₂-O), 3,81 (s, 3H, CH₃-O), 2,23, 2,01 (s, 4H, 2 CH₂-Ad), 1,93, 1,89 (m, 6H, 6 H- β). 1,60-1,68 (m, 24H, 12 H- α , 12 H- γ).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,39, 169,04, 159,62 (C-O), 167,97 (C=O), 145,26 (C-2), 139,82 (C-N), 135,6 (C-6), 132,61 (C-5), 128,29 (C-b), 117,53 (C-3), 114,54 (C-a), 60,72 (CH₂-O), 55,45 (CH₃-O), 47,57, 47,29 (2 CH₂-Ad), 41,44, 41,37 (2 C- α), 36,10, 36,06 (2 C- γ), 32,34, 32,10 (2 C-Ad), 27,92, 27,78 (2 C- β).

ESI-MS: *m/z* 600,5 [M+H]⁺.

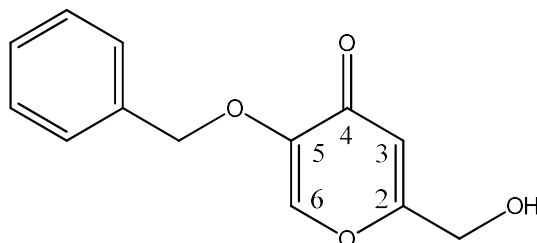
3.4. Priprava prekursora 6 i 7 za sintezu novih *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9

3.4.1. Postupci pripreve 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (5)

a) Bezvodni kalijev karbonat (1,95 g, 14 mmol) suspendira se u otopini kojične kiseline (1 g, 7 mmol) i benzil-klorida (1,65 mL, 15 mmol) u suhom DMF (5 mL) pri sobnoj temperaturi. Temperatura reakcijske smjese se zatim podigne na 100-120 °C i reakcija se provodi 3 sata. Tamna reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, doda se voda (15 mL) i etil-acetat (15 mL). Na granici slojeva dolazi do formiranja smeđeg kristalnog produkta koji se izolira filtriranjem preko Büchnerovog lijevka. Prekristalizacijom smeđeg produkta iz kloroforma uz dodatak aktivnog ugljena dobiven je bijeli kristalni produkt **5** (688,9 mg, 42 %); *t.t.* 124,0-126,2 °C; *R_f* = 0,52 (sustav otapala C) (Slika 16). Matičnica je uparena do suha te pročišćena kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala C) pri čemu je dodatno izoliran i uljasti nusprodukt **5a** (356,9 mg, 16 %) *R_f* = 0,64 (Slika 17).

b) Osim navedenog postupka, spoj **5** je dobiven na još jedan način. Vodena otopina natrijeva hidroksida (703,6 μ L, 11 mol dm⁻³) doda se u otopinu kojične kiseline (1 g, 7 mmol) u metanolu (7 mL). Dobivena otopina se zagrije do temperature povratnog hlađenja otapala (refluks). U vruću smjesu se dokapa benzil-klorid (900 μ L, 7,8 mmol). Dobivena reakcijska smjesa se ostavi refluksirati kroz 24 h. Otapalo se upari do suha i dobiveni tamnožuti kristali se otope u kloroformu (150 mL) uz zagrijavanje. Otopina se ohladi i ekstrahira vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL, 5 %). Nakon odjeljivanja organskog i vodenog sloja, vodeni sloj se

ekstrahira tri puta s kloroformom (50 mL). Organski slojevi se spoje, suše bezvodnim natrijevim sulfatom i upare do suha. Dobiveni spoj **5** je bijele boje (1,134 g, 66 %).

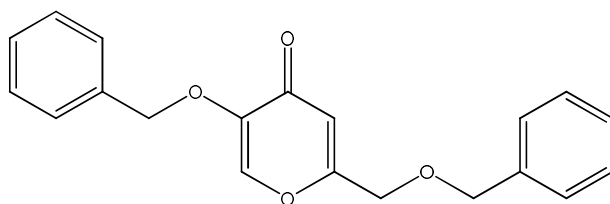


Slika 16. Strukturna formula spoja **5**

$^1\text{H NMR}$ spoj **5** (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,16 (s, 1H, H-6), 7,34-7,41 (m, 5H, H-Ar), 6,32 (s, 1H, H-3), 5,66 (s, 1H, OH), 4,96 (s, 2H, CH₂-Ar), 4,29 (s, 2H, CH₂-O).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 173,08 (C=O), 167,88 (C-2), 146,48 (C-5), 141,20 (C-6), 136,05-127,95 (C₆H₅), 111,07 (C-3), 70,49 (CH₂-Ar), 59,20 (CH₂-O).

ESI-MS: m/z 225,1 [M+Na]⁺.



Slika 17. Strukturna formula spoja **5a**

$^1\text{H NMR}$ spoj **5a** (600 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 8,23 (s, 1H, H-6), 7,31-7,42 (m, 10H, 10 H-Ar), 6,42 (s, 1H, H-3), 4,95 (s, 2H, CH₂-Ar), 4,57 (s, 2H, CH₂-Ar), 4,40 (s, 2H, CH₂-OBn).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 172,91 (C=O), 163,85 (C-2), 146,68 (C-5), 141,42 (C-6), 136,00-127,58 (2 C₆H₅), 113,09 (C-3), 72,01, 70,45 (2 CH₂-Ar), 67,27 (CH₂-OBn).

ESI-MS: m/z 345,1 [M+Na]⁺.

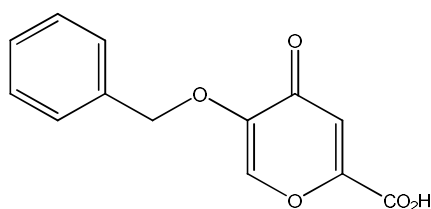
3.4.2. Oksidacija 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (**5**)

3.4.2.1. Priprava Jonesovog reagensa

Kromov(VI) oksid (6,7 g) se otopi u destiliranoj vodi (12,5 mL). U otopinu se dokapa koncentrirana sumporna kiselina (5,8 mL). Nastali tamnocrveni kristali se otope minimalnim dodatkom destilirane vode (4,8 mL). Dobivena tamnocrvena otopina se koristi za pripremu spoja **6**.

3.4.2.2. Priprava 5-benziloksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (6)

Spoj **5** (1 g, 4,3 mmol) je otopljen u acetonu (50 mL). Nakon potpunog otapanja, otopina se ohladi na ledenoj kupelji te se dokapa Jonesov reagens (2,5 mL). Reakcijska smjesa se miješa na magnetskoj miješalici 4 sata uz održavanje temperature. Dobiveni su blijedo zeleni kristali koji se izoliraju filtracijom preko Büchnerovog lijevka. Čisti spoj **6** je dobiven prekrizacijom iz metanola u obliku bijelih igličastih kristala (863,2 mg, 81 %); *t.t.* 195-197 °C, lit.⁶⁸ 129-130 °C ; $R_f = 0,21$ (sustav otapala D) (Slika 18).



Slika 18. Strukturna formula spoja **6**

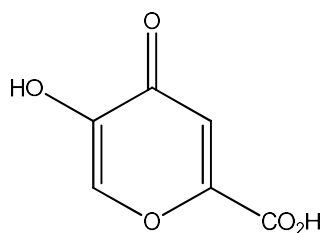
¹H NMR spoj **6** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 8,37 (s, 1H, H-6), 7,35-7,43 (m, 5H, H-Ar), 6,95 (s, 1H, H-3), 4,99 (s, 2H, CH₂-OBn).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 172,92 (C=O), 160,69 (C=O, CO₂H), 152,44 (C-2), 148,14 (C-5), 141,39 (C-6), 135,72 (C-Ar), 128,15, 128,23, 128,4 (CH-Ar), 117,07 (C-3), 70,57 (CH₂-OBn).

ESI-MS: m/z 269,1 [M+Na]⁺.

3.4.3. Priprava 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (7)

Spoj **6** (400 mg, 1,6 mmol) se otopi u anhidridu octene kiseline (4 mL) pri 100 °C. Nakon što se sav reaktant otopi, doda se klorovodična kiselina (0,1 mL, 36 %) i reakcija se nastavi miješati pri istoj temperaturi 4 sata. Nakon završene reakcije otapalo se upari pod sniženim tlakom i produkt prekrizira iz vode. Nastali kristalni produkt **7** je blijedožute boje (168,1 mg, 45 %); *t.t.* 206,6-215,9 °C (raspad), lit.⁶⁹ 260-261 °C (raspad); $R_f = 0,53$ (sustav otapala E) (slika 19). Prema dobivenim spektrima, spoj **7** je izoliran uz jednu molekulu octene kiseline.



Slika 19. Strukturna formula spoja 7

¹H NMR spoj 7 (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 8,62 (s, 1H, H-6), 7,06 (s, 1H, H-3), 2,28 (s, 3H, CH₃, CH₃CO₂H).

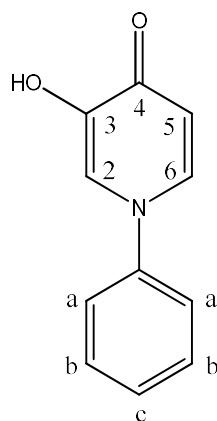
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 171,88 (C=O), 167,35 (C=O, CH₃CO₂H), 160,32 (C=O, CO₂H), 153,81 (C-2), 149,65 (C-6), 141,52 (C-5), 118,22 (C-3), 19,95 (CH₃, CH₃CO₂H).

ESI-MS: *m/z* 157,1 [M+H]⁺.

3.5. Priprava novih *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9 – prekursora za sintezu tetra-*O*-acetilmanoznih derivata 10 i 11

3.5.1. Priprava 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (8)

Spoju 6 (400 mg, 1,62 mmol) dodani su anilin (148,2 μ L, 1,62 mmol), *p*-TsOH (28 mg, 0,162 mmol) i voda (7 mL). Reakcija je provedena u zatvorenoj teflonskoj posudi tijekom 48 h pri temperaturi od 150 °C. Reakcijska smjesa je profiltrirana i ekstrahirana tri puta s kloroformom (3 \times 10 mL). Kloroformski slojevi se spoje i ekstrahiraju dva puta s vodenom otopinom natrijeva hidroksida (pH 11). Vodenoj otopini se podesi vrijednost pH klorovodičnom kiselinom na 3. Kisela vodena otopina se ekstrahira pomoću kloroforma (3 \times 20 mL). Narančasti kristalni produkt 8 dobiven je uparivanjem kloroforma do suha (234,3 mg, 77 %); *t.t.* 159-162 °C; *R*_f = 0,31 (sustav otapala B).



Slika 20. Strukturna formula spoja **8**

¹H NMR spoj **8** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,89 (br s, 1H, H-6), 7,74 (s, 1H, H-2), 7,56-7,31 (m, 5H, H-Ar), 6,32 (br s, 1H, H-5).

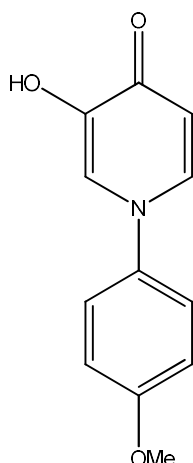
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,86 (C=O), 147,93 (C-3), 142,10 (C-N), 136,20 (C-6), 129,80 (C-a), 127,64 (C-2), 122,55 (C-b), 120,71 (C-c), 113,15 (C-5).

ESI-MS: *m/z* 188,2 [M+H]⁺.

3.5.2. Postupci priprave 3-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**9**)

a) Spoju **6** (400 mg, 1,62 mmol) dodani su *p*-metoksianilin (200, 1,62 mmol), *p*-TsOH (28 mg, 0,162 mmol) i voda (7 mL). Reakcija je provedena u zatvorenoj teflonskoj posudi tijekom 48 h pri temperaturi od 150 °C. Reakcijska smjesa se upari, produkt otopi u etil-acetatu te pročisti prekrizacijom iz vode. Čisti produkt se izolira u obliku smeđih kristala (179,8 mg, 50 %), *t.t.* 198,3-203,2 °C; *R*_f = 0,38 (sustav otapala B).

b) Osim navedenog postupka, spoj **9** dobiven je i izravnom metodom iz spoja **7**. U vodi se otope spoj **7** (110 mg, 0,509 mmol), *p*-metoksianilin (62,8 mg, 0,509 mmol) i *p*-TsOH (8,8 mg, 0,051 mmol). Čisti produkt **9** dobiven je prekrizacijom iz vode u obliku smeđih kristala (77,4 mg, 70 %).



Slika 21. Strukturna formula spoja 9

¹H NMR spoj 9 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 7,79 (dd, 1H, $J_{5,6} = 7,30$ Hz, $J_{6,2} = 2,43$ Hz, H-6), 7,65 (d, 1H, $J_{2,6} = 2,42$ Hz, H-2), 7,52-7,46 (m, 2H, H-Ar), 7,10-7,05 (m, 2H, H-Ar), 6,29 (d, 1H, $J_{5,6} = 7,30$ Hz, H-5), 3,81 (s, 3H, CH₃-O)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 170,55 (C=O), 158,50 (C-O), 147,80 (C-3), 136,43 (C-6), 136,32 (C-N), 124,06 (C-b), 121,11 (C-2), 114,75 (C-a), 112,84 (C-5), 55,47 (CH₃-O)

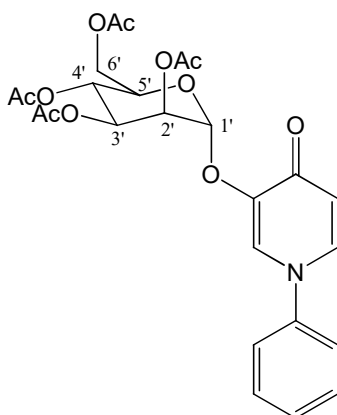
ESI-MS: m/z 218,1 [M+H]⁺.

3.6. Priprava acetilmanoznih derivata 10 i 11 Koenigs-Knorrovom metodom glikozidacije iz spojeva 8 i 9

3.6.1. Priprava 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-ona (10)

Spoj 8 (160 mg, 0,855 mmol) otopi se u smjesi bezvodnog metanola (3 mL) i acetona (3 mL). Otopini se doda kolidin (132,6 μ L, 1 mmol) i srebrov triflat (AgOTf) (256,4 mg, 1 mmol). Reakcijska smjesa se miješa hlađenjem u suhom ledu na magnetskoj miješalici 5 minuta. U ohlađenu reakcijsku smjesu dokapa se 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-brom- α -D-manopiranoza (702,9 mg, 1,71 mmol), prethodno otopljena u bezvodnom DCM (2 mL). Reakcijska smjesa se ostavi miješati 24 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala D) uz UV detekciju i prskanje 10 % sumpornom kiselinom te zagrijavanjem. Nakon 24 h reakcijska smjesa se profiltrira preko sinter lijevka u koji se prethodno stavi celit te se ispere

s diklormetanom. Filtrat se ekstrahira ledenom destiliranom vodom (2×40 mL) i klorovodičnom kiselinom (2×50 mL, $1,00 \text{ mol dm}^{-3}$). Nakon sušenja organske faze na bezvodnom natrijevom sulfatu dobivena smjesa se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala D). Dobiven je spoj **10** u obliku žućkastog ulja (58,3 mg, 14 %). $R_f = 0,34$ (sustav otapala D).



Slika 22. Strukturna formula spoja **10**

$^1\text{H NMR}$ spoj **10** (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm: 7,74 (d, 1H, $J = 2,32$ Hz, H-2), 7,59-7,59 (m, 3H, H-Ar), 7,50-7,46 (m, 2H, H-Ar), 7,27 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6,32$ Hz, $J_{2,6} = 2,37$ Hz, H-6), 7,15 (d, 1H, $J_{5,6} = 6,4$ Hz, H-5), 6,23 (d, 1H, $J_{1',2'} = 1,30$ Hz, H-1'), 5,71 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3,55$ Hz, $J_{3',4'} = 9,98$ Hz, H-3'), 5,65 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 1,83$ Hz, $J_{2',3'} = 3,53$ Hz, H-2'), 5,42 (app t, 1H, $J = 10,01$, H-4'), 4,29 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 4,49$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,14$ Hz, H-6'a), 4,24 (ddd, 1H, $J_{5',6'b} = 2,09$ Hz, $J_{5',6'a} = 4,43$ Hz, $J_{4',5} = 6,57$ Hz, H-5'), 4,10 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 2,25$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,13$ Hz, H-6'b), 2,21, 2,06, 2,02 (s, 12 H, 4 Ac).

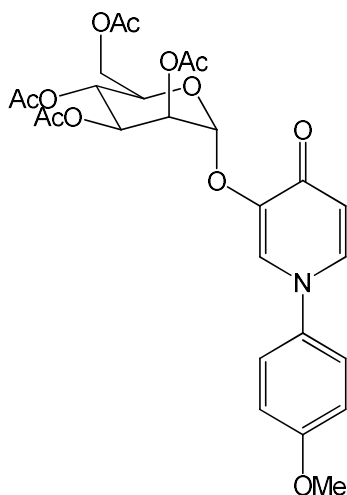
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ / ppm: 170,5, 169,78, 169,75, 169,69 (4 C=O, Ac), 160,66 (C=O), 159,22 (C-3), 143,50 (C-N), 133,70 (C-6), 130,44 (C-b), 130,29 (C-c), 123,50 (C-a), 122,47 (C-2), 112,19 (C-5), 122,47 (C-2), 95,60 (C-1'), 69,79, 68,98, 68,72, 65,84 (C-2'-C-5'), 62,03 (CH_2 , C-6'), 20,84, 20,69, 20,64 (4 CH_3 , Ac).

ESI-MS: m/z 517,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 539,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.6.2. Priprava 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**11**)

Spoj **8** (160 mg, 0,74 mmol) se otopi u smjesi bezvodnog metanola (3 mL) i acetona (3 mL). Otopini se doda kolidin (114,3 μL , 0,86 mmol) i AgOTf (0,221 mg, 0,86 mmol).

Reakcijska smjesa se miješa hlađenjem u suhom ledu, na magnetskoj miješalici 5 minuta. U ohlađenu reakcijsku smjesu dokapa se 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-brom- α -D-manopiranoza (605,8 mg, 1,48 mmol) prethodno otopljena u bezvodnom DCM (3 mL). Reakcijska smjesa se obradi prema postupku opisanom u poglavlju 3.6.1. Dobiven je spoj **11** u obliku žućkastog ulja (33,4 mg, 8 %). $R_f = 0,38$ (sustav otapala D).



Slika 23. Strukturna formula spoja **11**

^1H NMR spoj **11** (400 MHz, CDCl_3) δ / ppm: 7,65 (d, 1H, $J_{2,6} = 2,09$ Hz, H-2), 7,40-7,32 (m, 2H, H-Ar), 7,19 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6,27$ Hz, $J_{2,6} = 2,17$, H-6), 7,10 (d, 1H, $J_{5,6} = 6,33$, H-5), 7,05-7,01 (m, 2H, H-Ar), 6,29 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1,27$ Hz, H-1'), 5,68 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 3,56$ Hz, $J_{3,4'} = 9,92$ Hz, H-3'), 5,65 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 1,77$ Hz, $J_{2,3'} = 3,54$ Hz, H-2'), 5,40 (app t, 1H, $J = 9,94$, H-4'), 4,27 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 4,50$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,04$ Hz, H-6'a), 4,24 (ddd, 1H, $J_{5',6'b} = 1,96$ Hz, $J_{5',6'a} = 4,51$ Hz, $J_{4',5'} = 6,50$ Hz, H-5'), 4,10 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 2,06$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,00$ Hz, H-6'b), 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 2,19, 2,05, 2,01 (s, 12 H, 4 Ac).

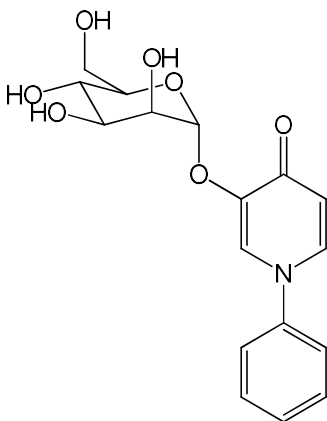
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ / ppm: 170,5, 169,78, 169,68, (4 C=O, Ac), 160,34 (C=O, C-3), 158,85 (C-O), 136,68 (C-N), 134,64 (C-6), 124,63 (C-a), 122,81 (C-2), 115,21 (C-b), 112,50 (C-5), 95,57 (C-1'), 69,99, 68,72, 68,74, 65,89 (C-2'-C-5'), 62,03 (CH_2 , C-6'), 55,76 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 20,85, 20,69, 20,64 (4 CH_3 , Ac).

ESI-MS: m/z 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.7. Priprava manoznih derivata **12** i **13** iz spojeva **10** i **11** uklanjanjem zaštitnih acetatnih skupina Zemlénovim postupkom

3.7.1. Priprava 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-ona (**12**)

Spoj **10** (46,3 mg, 0,06 mmol) otopi se u suhom metanolu (3 mL). Otopini se doda natrijev metoksid u metanolu (10,2 μ L, 25 %). Reakcijska smjesa se ostavi miješati na magnetskoj miješalici u atmosferi argona 15 minuta. Tijek reakcije se prati tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala F) uz UV detekciju i prskanjem s 10 % sumpornom kiselinom uz zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se profiltrira preko sinter lijevka u kojem se nalazi silikagel. Produkt se ispere sa silikagela pomoću bezvodnog metanola, dodatno pročisti kromatografijom na stupcu silikagela (sustav otapala F) nakon čega se dobije bijeli kristalni produkt **12** (25 mg, 80 %); $R_f = 0,08$ (sustav otapala F); $[\alpha]_D^{25} = +69$ ($c = 0,54$, MeOH).



Slika 24. Strukturna formula spoja **12**

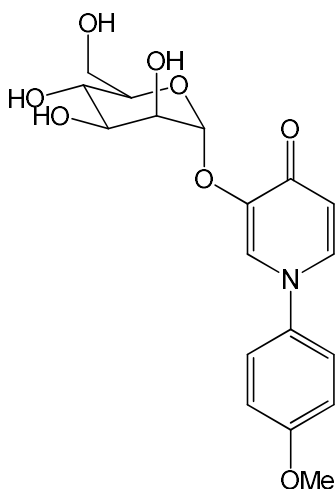
$^1\text{H NMR}$ spoj **12** (400 MHz, CD_3OD) δ / ppm: 7,85 (dd, 1H, $J_{2,6} = 2,05$ Hz, $J_{5,6} = 6,59$ Hz, H-6), 7,77 (d, 1H, $J_{2,6} = 2,05$ Hz, H-2), 7,64 (s, 5H, H-Ar), 7,56 (d, 1H, $J_{5,6} = 6,65$ Hz, H-5), 5,79 (s, 1H, H-1'), 4,19 (br s, 1H, H-2'), 4,13 (dd, 1H, $J_{2',3'} = 3,36$ Hz, $J_{3',4'} = 9,41$ Hz, H-3'), 3,83 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 1,97$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,03$ Hz, H-6'b), 3,72 (m, 2H, H-4', H-6'a), 3,55 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ / ppm: 162,31 (C=O), 159,70 (C-3), 145,03 (C-N), 132,48 (C-6), 131,54 (C-c), 131,43 (C-a), 130,13 (C-2), 125,00 (C-b), 112,01 (C-5), 100,59 (C-1'), 76,62-68,29 (C-2'-C-5'), 62,76 (CH_2 , C-6').

ESI-MS: m/z 371,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.7.2. Priprava 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**13**)

Spoj **11** (30 mg, 0,055 mmol) otopi se u suhom metanolu (1,5 mL). Otopini se doda natrijev metoksid u metanolu (6,3 μ L, 25 %). Reakcijska smjesa se ostavi miješati na magnetskoj miješalici u atmosferi argona 15 minuta. Postupak pročišćavanja je isti kao u poglavlju 3.7.1. Dobiven je bijeli kristalni produkt **13** (17,4 mg, 84 %); $R_f = 1,9$ (sustav otapala F); $[\alpha]_D^{25} = +64$ ($c = 0,85$, MeOH).



Slika 25. Strukturna formula spoja **13**

$^1\text{H NMR}$ spoj **13** (400 MHz, CD_3OD) δ / ppm: 7,82 (dd, 1H, $J_{2,6} = 2,22$ Hz, $J_{5,6} = 6,62$ Hz, H-6), 7,72 (d, 1H, $J_{2,6} = 2,21$ Hz, H-2), 7,57-7,53 (m, 3H, H-5, H-Ar), 7,16-7,12 (m, 2H, H-Ar), 5,77 (d, 1H, $J_{1,2'} = 1,53$ Hz, H-1'), 4,18 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 1,89$ Hz, $J_{2,3} = 3,34$ Hz, H-2'), 4,13 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 3,45$ Hz, $J_{3,4'} = 9,41$ Hz, H-3'), 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3,81 (dd, 1H, $J_{5',6'b} = 2,26$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 12,04$ Hz, H-6'b), 3,75-3,69 (m, 2H, H-4', H-6'a), 3,52-3,57 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ / ppm: 162,49 (C=O), 161,95 (C-3), 159,61 (C-O), 138,05 (C-N), 132,70 (C-6), 130,19 (C-2), 126,16 (C-a), 116,29 (C-b), 111,96 (C-5), 100,53 (C-1'), 76,58, 71,95, 71,39, 68,30 (C-2'-C-5'), 62,76 (CH_2 , C-6'), 56,35 ($\text{CH}_3\text{-O}$).

ESI-MS: m/z 401,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

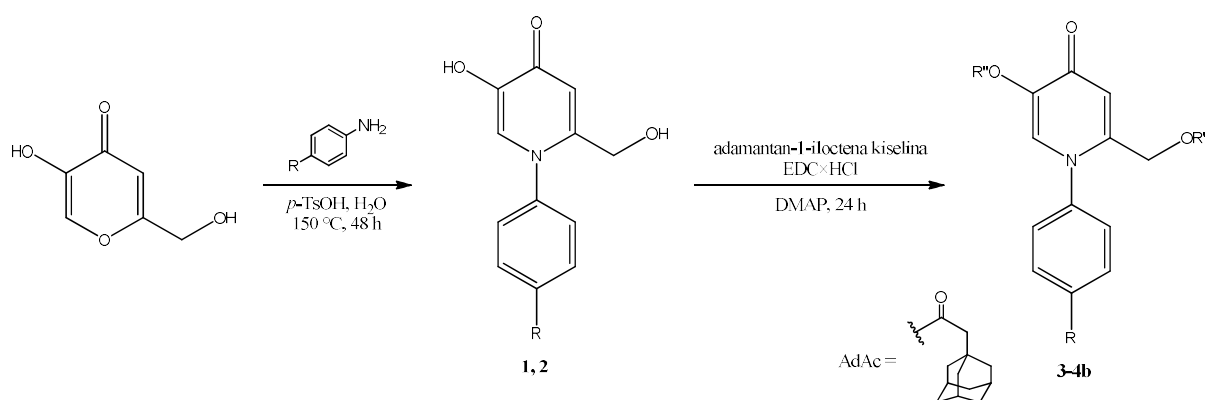
4. REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

Kojična kiselina, 5-hidroksi-2-hidroksimetilpiran-4-on, spoj iz skupine 3-hidroksipiran-4-ona, može se iskoristiti za pripravu velikog broja derivata s različitom biološkom primjenom. Među njima su i *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-oni koji se mogu dobiti ciklizacijom kojične kiseline i aromatskih primarnih amina.¹

U prvom dijelu ovog diplomskog rada Steglichovom esterifikacijom iz *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **1** i **2** i adamantan-1-iloctene kiseline pripremljena su dva lipofilna *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona, spojevi **3** i **4**. Sinteza spojeva **1** i **2** provedena je prema literaturno opisanom postupku³² koji je modificiran upotrebom *p*-toluensulfonske kiseline (*p*-TsOH) kao kiselog katalizatora. Uvođenje adamantilne jedinice moguće je na obje hidroksilne skupine što može rezultirati nastankom tri različita estera: dva monoestera (**3** i **3b**, odnosno **4**, i **4b**) i jednog diestera (**3a** odnosno **4a**) (Shema 17). Monoesterski i diesterski derivati pripremljeni su s ciljem ispitivanja biološke aktivnosti, prije svega *in vitro* antitumorskog učinka.

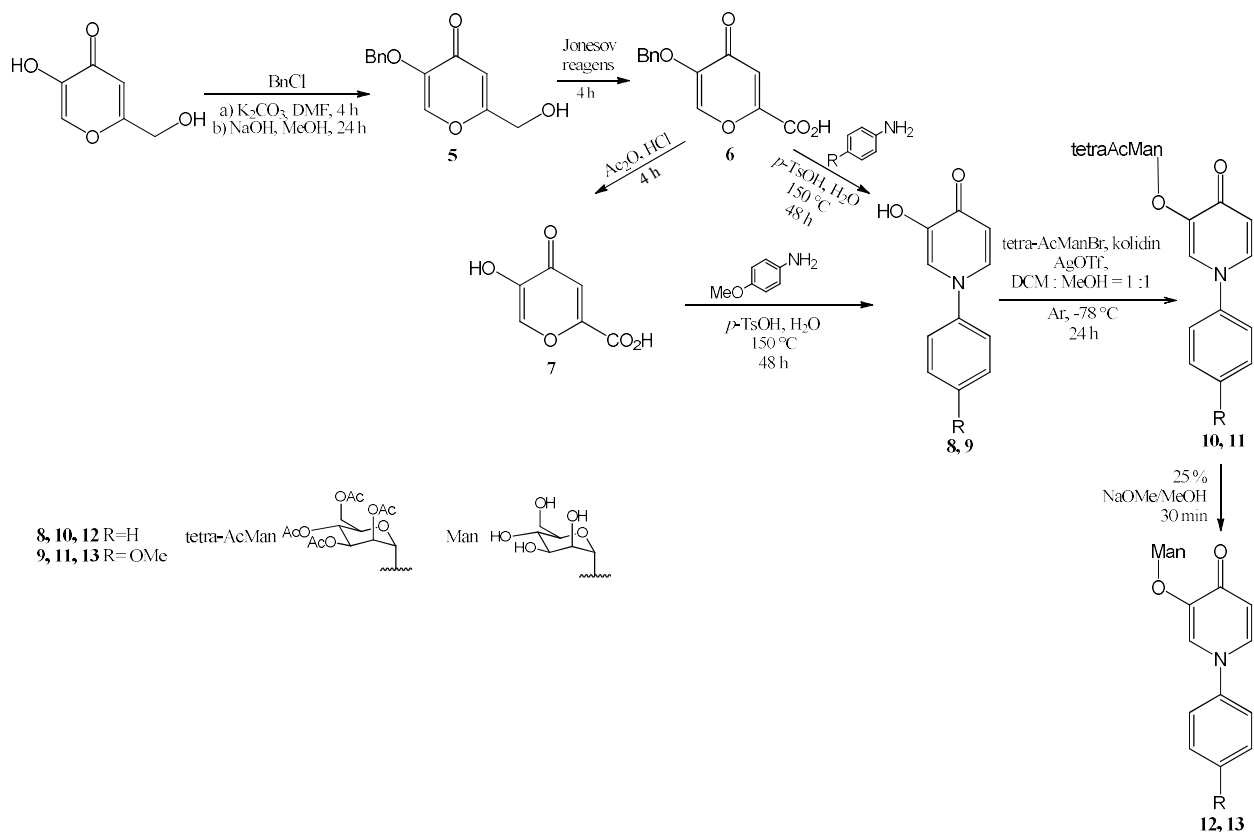


1 R=H, **2** R=OMe, **3** R=H, R'=AdAc, R''=H, **3a** R=H, R'=AdAc, R''=AdAc, **3b** R=H, R'=H, R''=AdAc, **4** R=OMe, R'=AdAc, R''=H, **4a** R=OMe, R'=AdAc, R''=AdAc, **4b** R=OMe, R'=H, R''=AdAc.

Shema 17. Pripreve *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **1** i **2** i njihovih lipofilnih adamantilnih derivata **3** i **4**

Prema prethodnim istraživanjima pokazano je da 3-hidroksi-2-metilpiridinonski α -manozidi pokazuju znatan antiadhezijski učinak koji bi se mogao poboljšati uklanjanjem metilne skupine na položaju 2.⁵ *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-oni bez metilne skupine (**8** i **9**) pripremljeni su iz spojeva **6** ili **7** i primarnih aromatskih amina, anilina ili *p*-metoksianilina, prema istom modificiranom postupku kao i spojevi **1** i **2**. Spojevi **8** i **9** služe kao prekursori u sintezi manozida **12** i **13**. Koenigs - Knorrovom metodom glikozidacije, uz srebrov triflat

(AgOTf) kao promotor i kolidin kao sredstvo za neutralizaciju nastale kiseline, pripremljeni su tetraacetilirani manozidi **10** i **11**, a konačni spojevi **12** i **13** dobiveni su uklanjanjem acetatne zaštite Zemplénovim postupkom (Shema 18). Manozni derivati pripremljeni su s ciljem istraživanja inhibitorskog učinka α -manozida s *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-onom u procesu adhezije *E. coli* na stanice eritrocita.

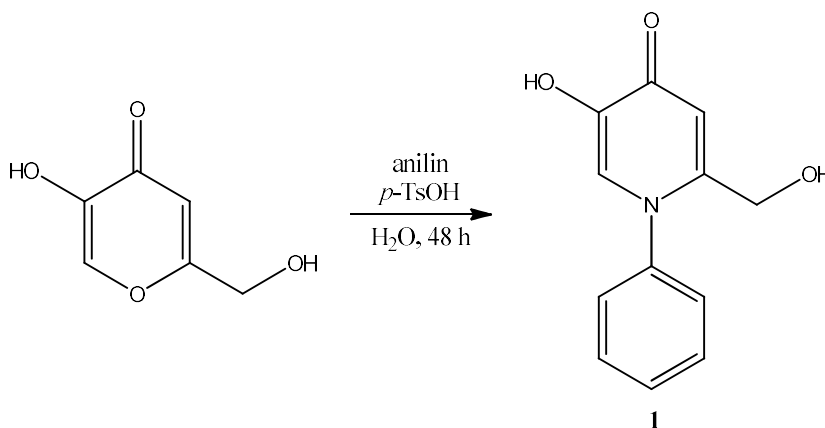


Shema 18. Priprava manoznih derivata *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **12** i **13**.

4.2. Priprava *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **1** i **2** iz kojične kiseline

Literaturno je poznato da priprava 3-hidroksipiridin-4-ona izravnom metodom iz maltola, spoja srodnog kojičnoj kiselinu, i odgovarajućih primarnih amina rezultira umjerenim do niskim prinosima.^{1,32} Prinosi se mogu donekle povećati modifikacijom izravne metode upotrebom kiselog katalizatora poput *p*-TsOH. Na taj način se izbjegava stvaranje kondenzacijskih produkata koji nastaju reakcijom nezaštićene hidroksilne skupine polaznog hidroksipiranona i međuprodukata koji nastaju tijekom aminacijskog koraka (Shema 10). Razlog manjoj vjerojatnosti nastanka nusprodukata leži u činjenici da je u kiselim reakcijskim uvjetima onemogućeno deprotoniranje hidroksilne skupine hidroksipiranona što joj smanjuje nukleofilnost. Uz smanjenu nukleofilnost, arilamini, poput anilina ili *p*-metoksianilina koji su korišteni u kondenzacijskim reakcijama, nisu u potpunosti protonirani za razliku od alkilamina. Mali udio deprotoniranog oblika omogućuje nukleofilni napad arilamina na C-2 ili C-6 atome 3-hidroksipiran-4-ona.^{1,33}

Spoj **1** pripremljen je u jednom reakcijskom koraku zagrijavanjem ekvimolarnih količina kojične kiseline i anilina u vodi uz *p*-TsOH u zatvorenoj staklenoj cijevi pri 150 °C (Shema 19) tijekom dva dana. Nastali produkt izoliran je u prihvatljivom prinosu (48 %).

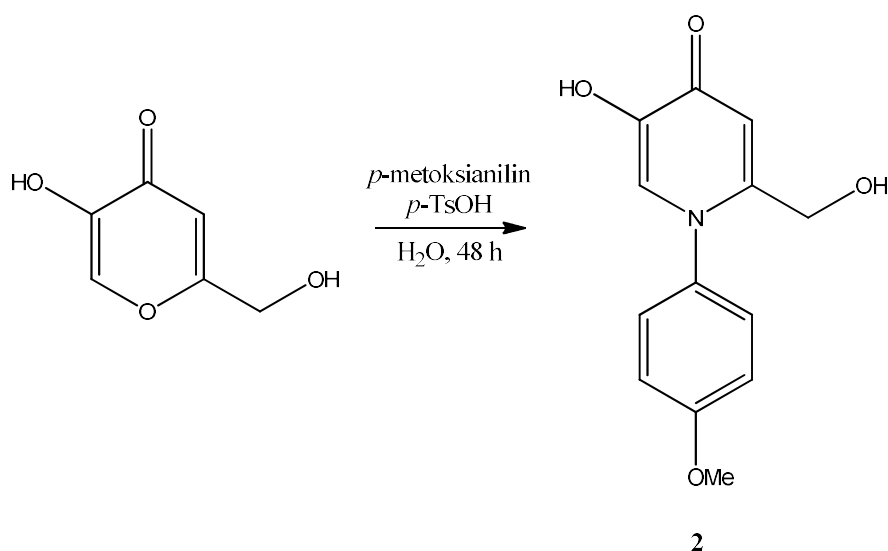


Shema 19. Priprava spoja **1**

Prinos reakcije bi se mogao povećati zaštićivanjem hidroksilnih skupina u reaktantu. Hidroksilne skupine su nukleofilne i kao takve mogu sudjelovati u napadu na međuprodukte u aminacijskom koraku. No s druge strane, to bi rezultiralo uvođenjem dodatnog koraka u sintezi ovog derivata.

Spoj **2** pripremljen je istim postupkom kao i spoj **1** (Shema 20) iz kojične kiseline i *p*-metoksianilina. Metoksi-skupina u *para* položaju u odnosu na amino-skupinu

p-metoksianilina ima induktivni elektron-odvlačeći efekt i rezonantni elektron-donirajući efekt. Elektron-donirajući efekt prevladava što rezultira povećanjem elektronske gustoće na dušikovom atomu. Posljedica toga je bolja nukleofilnost dušikovitog atoma *p*-metoksianilina u odnosu na anilin.⁴⁴ Zbog te činjenice očekivan je veći prinos reakcije u odnosu na prethodnu reakciju. Spoj **2** je izoliran u manjem postotku (42 %) od spoja **1**. Razlog nižeg prinosa se može tražiti u lošijoj topljivosti spoja **2** pri njegovoj izolaciji.



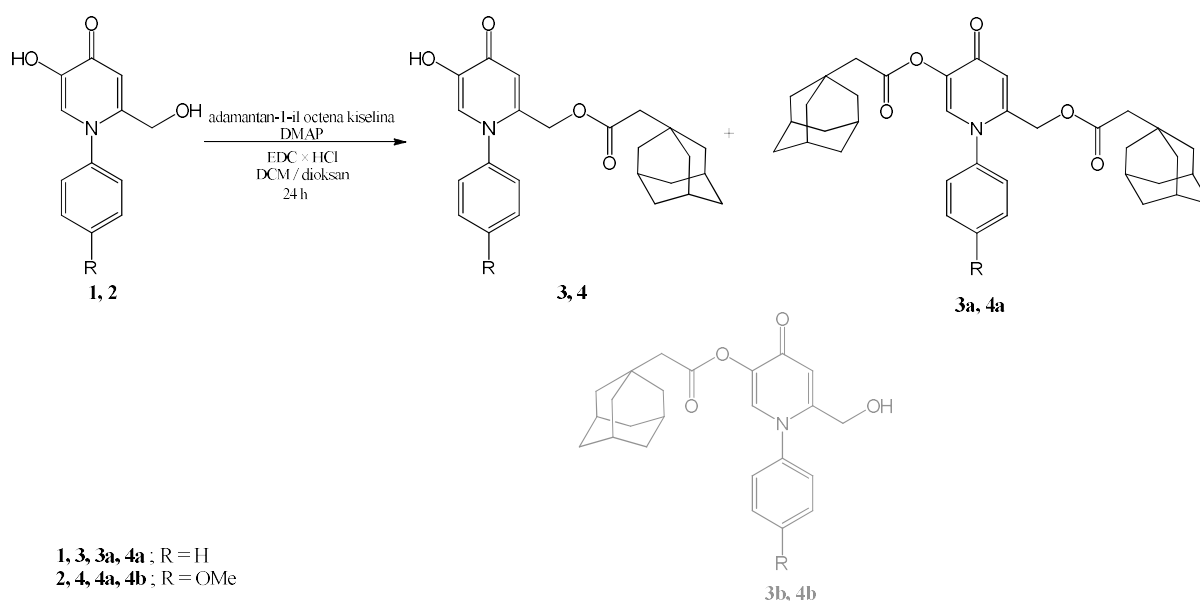
Shema 20. Priprava spoja **2**

4.3. Priprava adamantilnih derivata **3** i **4** Steglichovom esterifikacijom iz spojeva **1** i **2**

Povećana lipofilnost biološki aktivnog spoja omogućava lakši prolazak kroz lipofilnu staničnu membranu. U ovome radu spojevima **1** i **2** povećana je lipofilnost uvođenjem adamantilne podjedinice metodom Steglichove esterifikacije.⁴³ U ovom se postupku uz piridinonske alkohole **1** i **2** i adamantan-1-iloctenu kiselinu, koja služi kao izvor adamantilne podjedinice, dodaju EDC × HCl kao aktivator karboksilne skupine te DMAP kao nukleofilni katalizator. Adamantan-1-iloctena kiselina stvara s EDC × HCl međuprodukt, *O*-acilizoureu (Shema 12), koja dalje reagira s DMAP (Shema 15). Na nastali međuprodukt adira se 3,4-HP (**1** ili **2**) pri čemu nastaje ester i derivat uree kao nusprodukt (Shema 13). Korištenjem EDC × HCl izbjegnuto je nastajanje *N,N'*-dicikloheksiluree (DHU) koja nastaje kao nusprodukt kad se koristi DCC kao karbodiimidni reagens. Urea nastala iz EDC kao karbodiimidnog reagensa topljiva je u vodi te se iz reakcijske smjese uklanja ekstrakcijom.

Spoj **3**, 2-[[adamantan-1-il)acetoksi]metil]-1-fenil-5-hidroksipiridin-4-on, priređen je reakcijom adamantan-1-iloctene kiseline i spoja **1** metodom Steglichove esterifikacije (Shema 21). Nastali spoj **3** odvojen je od derivata uree ekstrakcijom i pročišćen na kromatografskoj koloni uz prinos od 14 %. Prinos se može objasniti time što spoj **1** ima dvije slobodne hidroksilne skupine koje mogu sudjelovati u nukleofilnom napadu na aktiviranu karboksilnu kiselinu. Zbog toga mogu, uz spoj **3**, nastati i nusprodukti **3a** i **3b**. Od dva moguća nusprodukta nastao je samo **3a** u iskorištenju od 33 %. Činjenica da je nastao samo produkt **3**, a ne i nusprodukt **3b** može se objasniti time što je primarna hidroksilna skupina jači nukleofil od hidroksilne skupine na C-4 atomu.

Spoj **4**, 2-[[adamantan-1-il)acetoksi]metil]-5-hidroksi-1-(4-metoksifenil)piridin-4-on, priređen je reakcijom adamantan-1-iloctene kiseline i spoja **2** istim postupkom Steglichove esterifikacije kao i spoj **3**. Nastali spoj odvojen je od derivata uree ekstrakcijom, a od nusprodukta **4a** kromatografskim pročišćavanjem. Prinos reakcije nastanka diestera **4a** je 32 %, a prinos nastanka monoestera **4** 20 %. Iz istog razloga kao i kod spoja **3** spoj **4b** nije izoliran.



Shema 21. Priprava adamantilnih derivata **3** i **4** Steglichovom esterifikacijom

Nastalim produktima **3** i **4** te nusproduktima **3a** i **4a** ispitat će se *in vitro* antitumorska aktivnost na nekoliko staničnih linija.

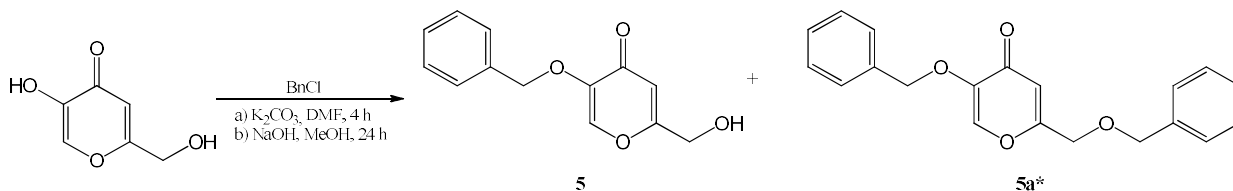
4.4. Priprava prekursora 6 i 7 za sintezu novih *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9

U prijašnjim istraživanjima na Zavodu za organsku kemiju osmišljeni su α -manozidni derivati s *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-onskim aglikonom koji je dobiven iz maltola.⁵ Prema tim istraživanjima piridinonski α -manozidi pokazuju znatan antiadhezijski učinak koji bi se mogao poboljšati uklanjanjem metilne skupine na položaju 2 maltolnog prstena.⁵ U ovom diplomskom radu pripravljena su dva *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona 8 i 9 bez metilne skupine (Shema 18). Spojevi 8 i 9 pripremljeni su modificiranom Harrisovom metodom iz 3-hidroksipiran-4-ona 6 i 7 te odgovarajućih primarnih aromatskih amina, anilina i *p*-metoksianilina. Spojevi 8 i 9 poslužit će za uvođenje manozne podjedinice i pripravu konačnih ciljnih molekula 12 i 13.

4.4.1. Priprava 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona (5)

Spoj 5 priređen je Williamsonovom sintezom na dva literaturno poznata načina.^{68,69} U prvom sintetskom putu koristi se kojična kiselina, benzil-klorid i kalijev karbonat u omjeru 1 : 2 : 2, a kao otapalo DMF. Reakcija se izvodi 3 sata pri temperaturi od 100-120 °C. Očekivan je nastanak monobenziliranog produkta 5, 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-ona, budući da je vodikov atom hidroksilne skupine na položaju C-5 kiseliji od onog na hidroksimetilnoj skupini na položaju C-2. Uz spoj 5 nastaje i dibenzilirani nusprodukt 5a, 5-benziloksi-2-benziloksimetilpiran-4-on, u manjem prinosu (Shema 22).

Nastajanje dibenziliranog nusprodukta 5a izbjegnuto je korištenjem drugog postupka novijeg datuma.⁶⁹ Kojična kiselina i benzil-klorid reagiraju u ekvimolarnom omjeru pri temperaturi povratnog hlađenja metanola kroz 24 h uz prinos od 66 %. Umjesto kalijeva karbonata kao baza je korišten natrijev hidroksid, a kao otapalo metanol.

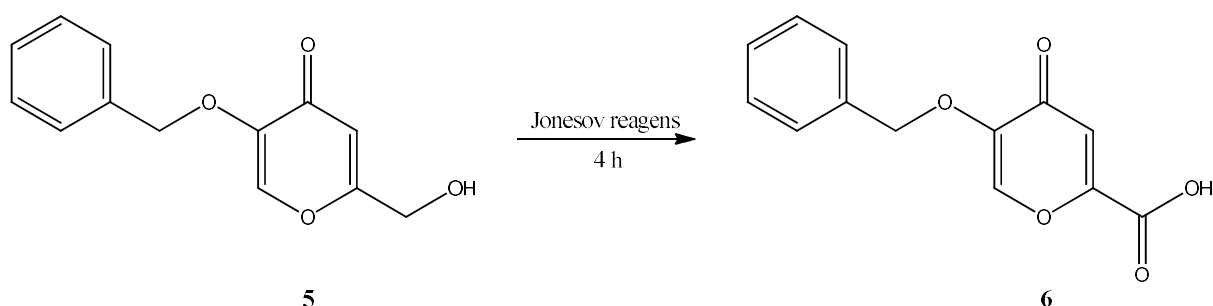


* samo postupku a)

Shema 22. Priprava spoja 5

4.4.2. Priprava 5-benziloksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (6)

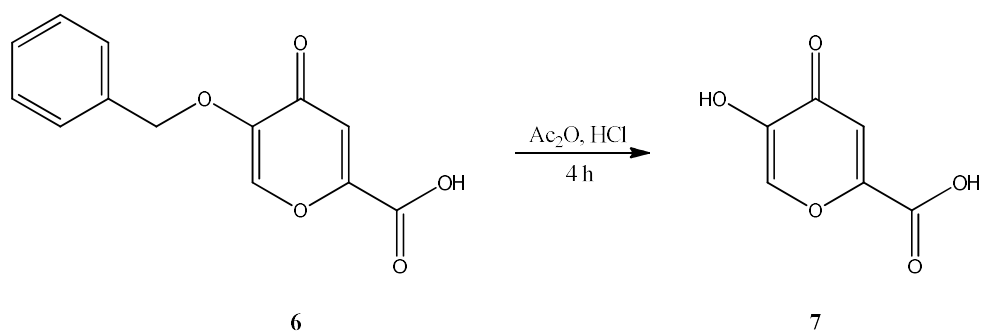
Spoj 6 priređen je oksidacijom benzilkojične kiseline 5 (Shema 23) prema literaturno opisanom postupku⁶⁸ u visokom prinosu (81 %). Reakcija je izvedena u acetonu na ledenoj kupelji u trajanju od 4 sata. Korišten Jonesov reagens svježe je pripremljen iz kromovog(VI) oksida i razrijeđene sumporne kiseline prema literaturi.⁷⁰



Shema 23. Priprava spoja 6

4.4.3. Priprava 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline (7)

Benzilna zaštita se najčešće uklanja hidrogenolizom uz Pd/C,⁷¹ ali zbog problema otapanja spoja 6 u uobičajenim otapalima za hidrogenolizu (metanol, diklormetan) korištena je također literaturno opisana metoda kisele hidrolize pomoću anhidrida octene kiseline i klorovodične kiseline (Shema 24).⁷² Nakon što je tankoslojnom kromatografijom potvrđen nastanak 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilne kiseline 7, ona je izolirana prekrizacijom iz vode (45 %). Prema spektrima dobivenim NMR spektroskopijom može se zaključiti da po jednoj molekuli spoja 7 dolazi jedna molekula octene kiseline koja se ne može ukloniti višestrukim ispiranjem s vodom.

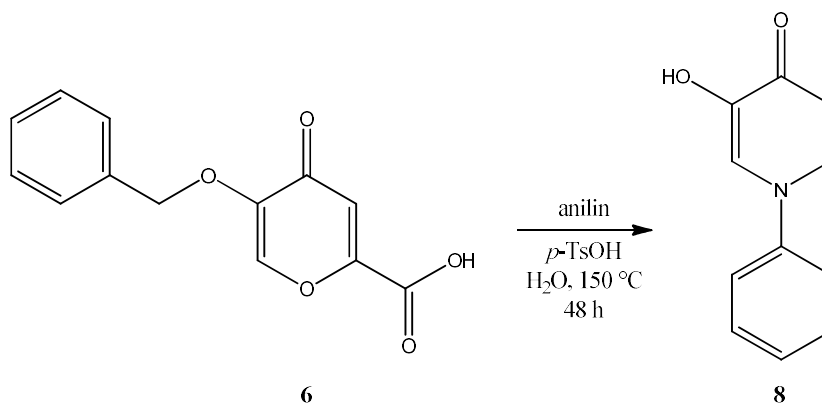


Shema 24. Priprava spoja 14

4.5. Priprava novih *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **8** i **9** – prekursora za sintezu tetra-*O*-acetilmanoznih derivata **10** i **11**

4.5.1. Priprava 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-ona (**8**)

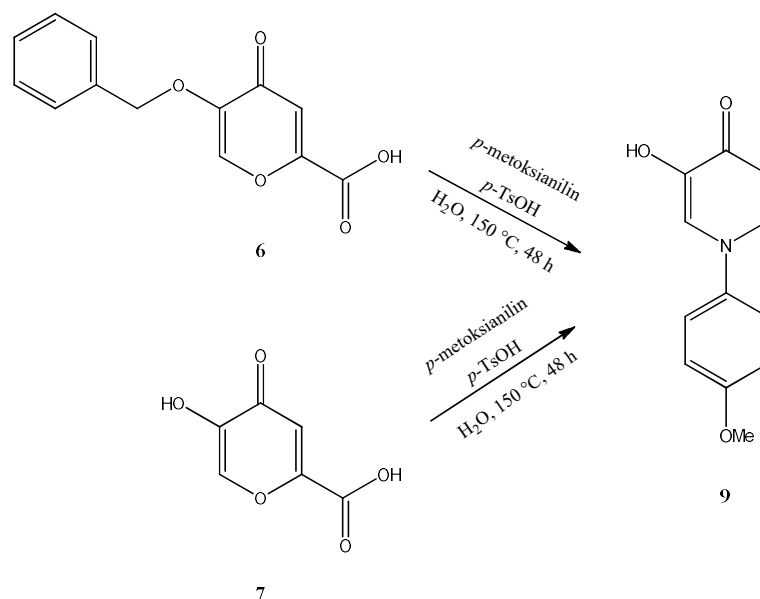
Spoj **8** priređen je iz piranona **6** i anilina uz dodatak *p*-TsOH kao katalizatora (Shema 25) u omjeru 1 : 1 : 0,1 u vodi pri 150 °C u zatvorenoj teflonskoj posudi kroz 48 h. Produkt je odvojen od nečistoća kiselo-baznom ekstrakcijom. Baznom ekstrakcijom spoj **8** preveden je u natrijevu sol koja ostaje otopljena u vodi, a onečišćenja veće *R_f* vrijednosti zaostaju u kloroformu. Zakiseljavanjem vodene otopine spoj **8** se neutralizira i kao neutralna vrsta se ekstrahira u kloroform. Produkt **8** dobiven je nakon uparivanja kloroforma (77 %). pH vrijednosti korištene u kiselo-baznoj ekstrakciji odabrane su prema istraživanju izvedenom na srodnom spoju.⁷³



Shema 25. Priprava spoja **8**

4.5.2. Priprava 3-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-ona (**9**)

Spoj **9** priređen je iz benziliranog (**6**) i debenziliranog (**7**) piridona modificiranom Harrisovom i izravnom metodom (Shema 26). Izolacija spoja **9** nastalog iz benziliranog i debenziliranog piridona provedena je prekrizacijom iz vode (50 % i 70 %).

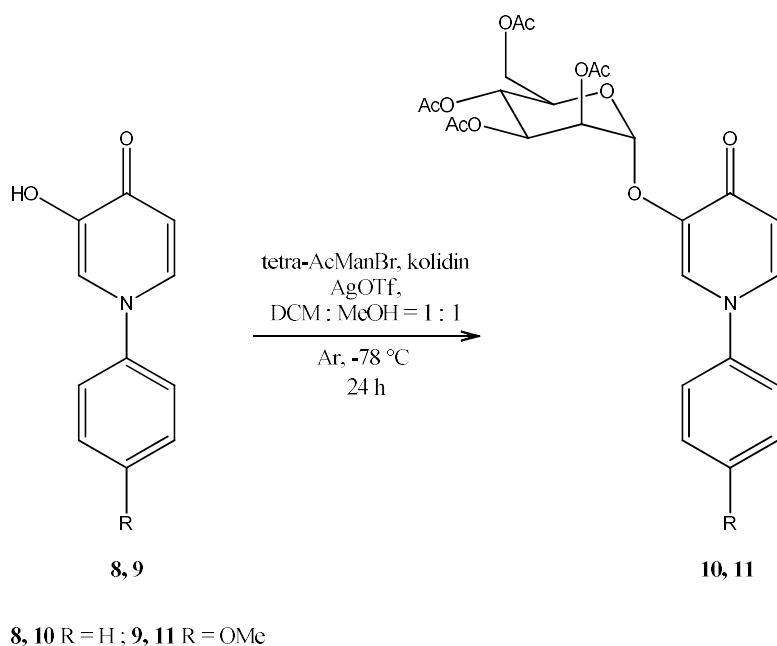


Shema 26. Priprava spoja **9**

Od dva navedena sintetska puta prvi ima prednost jer dolazi do uklanjanja benzilne eterske zaštite i dekarboksilacije u jednom koraku što smanjuje broj mogućih sintetskih koraka.

4.6. Priprava acetilmanoznih derivata **10** i **11** Koenigs-Knorrovom metodom glikozidacije iz spojeva **8** i **9**

Postoji nekoliko metoda pripreme *O*-glikozida, no Koenigs-Knorrova metoda (Shema 16) pokazala se kao najuspješnija u prijašnjim istraživanjima za ovu vrstu spojeva.⁵ Općenito, ta reakcija uključuje *O*-acetilirani glikozil-halogenid (2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-brom- α -D-manopiranoza, tetra-AcManBr) kao glikozilni donor i alkohol kao glikozilni akceptor (ovdje spojevi **8** i **9**) u prisutnosti soli teških metala (primjerice, AgOTf) i organske baze za neutralizaciju nastale kiseline (kolidin).⁷⁴ U ovom radu korišteni su molarni omjeri reaktanata: n (**8** ili **9**) : n (tetra-AcManBr) : n (AgOTf) : n (kolidin) = 1 : 2 : 1,17 : 1,17. Nakon kromatografskog pročišćavanja izolirane su male količine spojeva **10** (14 %) i **11** (8 %). Spoj **9** se slabije otapa u korištenom sustavu otapala u odnosu na spoj **8** što može objasniti niži prinos reakcije. Navedeni sustav otapala nužan je za otapanje druge komponente reakcijske smjese, tetra-AcManBr. Uporaba polarnijih protonskih otapala, poput MeOH, nije moguća jer bi moglo doći do njihove reakcije s glikozilnim donorom. Stoga je u daljnjim istraživanjima potrebno istražiti druge načine i uvjete glikozidacije kako bi se poboljšali prinosi.



Shema 27. Priprava spojeva **10** i **11**

4.7. Priprava manoznih derivata **12** i **13** iz spojeva **10** i **11** uklanjanjem zaštitnih acetatnih skupina Zemplénovim postupkom

Deacetyliranje α -D-manozida *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **10** i **11** provodi se u jednom koraku uz dodatak 25 %-tne otopine natrijevog metoksida u metanolu (Shema 28) u omjeru n (**10**, **11**) : n (NaOMe) = 1 : 0,5. Uklanjanje zaštitnih skupina ima za cilj povećanje topljivosti pripremljenih α -D-manoznih glikokonjugata **12** i **13** za biološka testiranja koja se provode u puferiranim otopinama. Otopine reaktanata u metanolu miješane su 30 minuta na sobnoj temperaturi, a reakcijska smjesa je pročišćena propuštanjem kroz sinter lijevak ispunjen silikagelom. Zbog nukleofilnosti metoksidnog aniona, osim uklanjanja acetatnih zaštita, može doći do napada metoksidnog aniona na anomerni ugljikov atom i razaranja glikozidne veze. To je spriječeno dodavanjem male količine 25 % otopine NaOMe/MeOH i kratkim vremenom reakcije. Spojevi **12** i **13** dobiveni su u visokim prinosima (80 % i 84 %).

5. ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

- U jednom reakcijskom koraku, iz polazne kojične kiseline i anilina te *p*-metoksianilina uz dodatak kiselog katalizatora u zatvorenoj staklenoj cijevi priređeni su 1-fenil-5-hidroksi-2-hidroksimetilpiridin-4-on (**1**) i 5-hidroksi-2-hidroksimetil-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on (**2**).
- Priređeni su lipofilni monoesterski 2-{{(adamantan-1-il)acetoksi}metil}-1-fenil-5-hidroksipiridin-4-on (**3**) i 2-{{(adamantan-1-il)acetoksi}metil}-5-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on (**4**) i diesterski 5-[(adamantan-1-il)acetoksi]-2-{{(adamantan-1-il)acetoksi}metil}-1-fenilpiridin-4-on (**3b**) i 5-[(adamantan-1-il)acetoksi]-2-{{(adamantan-1-il)acetoksi}metil}-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on (**4b**) derivati *N*-aril-3-hidroksipiridin-4-ona **1** i **2** i adamantan-1-iloctene kiseline metodom Steglichove esterifikacije. Priprema monoesterskih derivata ovom metodom nije selektivna i rezultirala je niskim prinosom, pa je potrebno istražiti druge sintetske puteve i metode u pripravi ovih spojeva.
- Iz kojične kiseline i benzil-klorida Williamsonovom sintezom pripremljen je spoj **5**, 5-benziloksi-2-hidroksimetilpiran-4-on, na dva načina. Prvi način pripreme traje kraće (4 h), ali rezultira niskim prinosom produkta **5** zbog nastanka dibenziliranog nusprodukta 5-benziloksi-2-(benziloksimetil)piran-4-ona **5a**. Drugim duljim putem (24 h) dobije se veći prinos i zanemariva količina debenziliranog nusprodukta.
- Jonesova oksidacija uspješno je primijenjena za oksidaciju spoja **5** u 5-benziloksi-4-piran-4-on-2-karboksilnu kiselinu **6** uz visok prinos (81 %).
- Benzilna eterska zaštita sa spoja **6** uspješno je uklonjena kiselom hidrolizom pomoću anhidrida octene kiseline i klorovodične kiseline pri čemu je dobiven spoj **7**, 5-hidroksipiran-4-on-2-karboksilna kiselina.

- Izravnim metodom iz spoja **6** i anilina te kiselog katalizatora *p*-TsOH uspješno je pripremljen 1-fenil-3-hidroksipiridin-4-on (**8**). Spoj **9**, 3-hidroksi-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on, pripremljen je na isti način iz *p*-metoksianilina i zaštićenog (**6**) odnosno nezaštićenog (**7**) piranona.
- Iz glikozilnih piridinonskih akceptora **8** i **9** i glikozilnog donora 2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-brom- α -D-manopiranoze uz srebrov triflat i kolidin pripremljeni su 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-on (**10**) i 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on (**11**). Prinosi obje reakcije su niski te je ubuduće potrebno istražiti druge učinkovitije postupke glikozilacije za pripravu ovih derivata.
- Spojevi **12**, 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-fenilpiridin-4-on, i **13**, 3-(α -D-manopiranoziloksi)-1-(*p*-metoksifenil)piridin-4-on, uspješno su pripremljeni uklanjanjem acetatne zaštite sa spojeva **10** i **11** 25 %-tnim natrijevim metoksidom u metanolu (Zemplénovi uvjeti).
- Strukture svih pripremljenih derivata određene su NMR spektroskopijom (^1H , ^{13}C) i spektrometrijom masa (MS).
- Pripremljeni adamantilni esteri **3**, **3a**, **4** i **4a** poslužit će za ispitivanje biološke aktivnosti, s naglaskom na njihovo antitumorsko djelovanje.
- Pripremljeni manozidi **12** i **13** testirat će se kao potencijalni FimH antagonisti.

6. LITERATURNÁ VRELA

6. LITERATURNI VRELA

1. Ž. Car, V. Petrović Peroković, S. Tomić Pisarović, *Kem. Ind.* **65** (2016) 595–604.
2. W. Kandioller, A. Kurzwernhart, M. Hanif, S. M. Meier, H. Henke, B. K. Keppler, C. G. Hartinger, *J. Organomet. Chem.* **696** (2011) 999–1010.
3. M. A. Santos, S. Chaves, *Future Med. Chem.* **7** (2015) 383–410.
4. V. Petrović Peroković, B. Prugovečki, Ž. Car, *Croat. Chem. Acta.* **86** (3) (2013) 317–323.
5. Ž. Car, T. Hrenar, V. Petrović Peroković, R. Ribić, M. Seničar, S. Tomić, *Chem. Biol. Drug. Des.* **84** (2014) 393–401.
6. P. H. Bhatia, G. Kociok-Köhn, K. C. Molloy, *Transit. Met. Chem.* **40** (2015) 459–470.
7. R. Sabet, A. Fassihi, *Int. J. Mol. Sci.* **9** (2008) 2407–2423.
8. E.J. Gralla, R.B. Stebbins, G.L. Coleman, C.S. Delahunt, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **15** (1969) 604–613.
9. M. Zirak, B. Eftekhani-sis, *Turk. J. Chem.* **39** (2015) 439–496.
10. Zu D. Liu, Hicham H. Khodr, Ding Y. Liu, Shu L. Lu, and Robert C. Hider, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 4814–4823.
11. M. D. Aytemir, B. Özçelik, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 4089–4095.
12. C. Krishna, *Crit. Rev. Biotechnol.* **25** (2005) 1–30.
13. G. A. Burdock, M. G. Soni, I. G. Carabin, *Regul. Toxicol. Pharm.* **33** (2001) 80–101.
14. K. Saito, *Bot. Mag.* **21** (1907) 7–11.
15. T. Yabuta, *J. Chem. Soc.* **37** (1916) 1185–1269.
16. R. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **23** (2006) 1046–1062.
17. Y. Mishima, S. Hatta, Y. Ohyama, M. Inazu, *Pigment. Cell Res.* **1** (1988) 367–374.
18. S. M. Son, K. D. Moon, C. Y. Lee, *Food Chem.* **73** (2001) 23–30.
19. H. R. V. Arnstein, R. Bentley, *Biochem J.* **54** (1953) 517–522.
20. A. Beélik, *Adv. Carbohydr. Chem.* **11** (1956) 145–183.
21. H. N. Barham, B. L. Smits, *Trans. Kansas Acad. Sci.* **37** (1934) 91–113.
22. G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science & Business Media, Inc., New York, 2006.
23. K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **0** (1946) 39–45.
24. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 2007.
25. <http://www.organic-chemistry.org/chemicals/oxidations/jones-reagent.shtm> (01. prosinca 2016.)

26. M. A. Santos, *Coord. Chem. Rev.* **228** (2002) 187–203.
27. M. A. Santos, S. M. Marques, S. Chaves, *Coord. Chem. Rev.* **256** (2012) 240–259.
28. D. J. Weatherall, J. B. Clegg, *The thalassaemia syndromes*, Blackwell scientific publications, Oxford, 1981.
29. R. I. N. Harris, *Aust. J. Chem.* **29** (1976) 1329–1334.
30. K. Jakopčić, B. Tamhina, F. Zorko, M. J. Herak, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **39** (1977) 1201–1203.
31. L. Saghaie, M. Mirmohammad-Sadeghi, A. Nikazma, *Res. Pharm. Sci.* **1** (2006) 40–48.
32. L. S. Dehkorid, Z. D. Liu, R. C. Hider, *Eur. J. Med. Chem.* **43** (2008) 1035–1047.
33. L. Saghaie, R.C. Hider, *Res. Pharm. Sci.* **3** (1) (2008) 21–30.
34. K. Imafuku, Takahashi, H. Matsumurg, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2** (1979) 111–113.
35. M. Oftadeha, L. Saghaie, S. Pirialama, *Iran. Chem. Commun.* **2** (2014) 82–92.
36. R.C. Hider, G. Kontoghiorghes, J. Silver, M.A. Stockham, UK Patent 2117766 (1982).
37. Z.D. Liu, R.C. Hider, *Med. Res. Rev.* **22** (2002) 26–64.
38. R.C. Hider, Z.D. Liu, *Curr. Med. Chem.* **10** (2003) 1051–1064.
39. S. Fukuda, *Curr. Med. Chem.* **12** (2005) 2765–2770.
40. K. Mlinarić-Majerski, M. Šekutor, I. Škorić, *Kem. Ind.* **60** (2011) 619–631.
41. J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd, *Eur. J. Med. Chem.* **46** (2011) 1949–1963.
42. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford 2000.
43. B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 522–524.
44. www.organic-chemistry.org/namedreactions/steglich-esterification.shtm (15. srpnja 2016.)
45. D. Choudhury, A. Thompson, V. Stojanoff, S. Langermann, J. Pinker, S. J. Hultgren, S. D. Knight, *Science* **285** (1999) 1061–1066.
46. P. Aprikian, V. Tchesnokova, B. Kidd, O. Yakovenko, V. Yarov-Yarovoy, E. Trinchina, V. Vogel, W. Thomas, E. Sokurenko, *J. Biol. Chem.* **282** (2007) 23437–23446.
47. C. S. Hung, J. Bouckaert, D. Hung, J. Pinkner, C. Widberg, A. DeFusco, C. G. Auguste, R. Strouse, S. Langermann, G. Waksman, S. Hultgren, *Mol. Microbiol.* **44** (2002) 903–915.
48. J. Bouckaert, J. Berglund, M. Schembri, E. De Genst, L. Cools, M. Wuhrer, C. S. Hung, *Mol. Microbiol.* **55** (2005) 441–455.
49. A. Wellens, C. Garofalo, H. Nguyen, N. Van Gerven, R. Slattegrd, J. P. Hernalsteens, L. Wyns, S. Oscarson, H. De Greve, S. Hultgren, J. Bouckaert, *PLoS One* **3** (2008) e2040.
50. I. Ofek, D. I. Hasty, N. Sharon, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **38** (2003) 181–191.
51. A. Schierholt, M. Hartmann, T. K. Lindhorst, *Carbohydr. Res.* **346** (2011) 1519–1526.

52. T. K. Lindhorst, S. Kotter, J. Kubisch, U. Krallmann-Wenzel, S. Ehlers, V. Kren, *Eur. J. Org. Chem.* **1998** (1998) 1669–1674.
53. T. Klein, D. Abgottspon, M. Wittwer, S. Rabbani, J. Herold, X. Jiang, S. Kleeb, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 8627–8641.
54. M. D. Diaz, M. del Carmen Fernandez - Alonso, G. Cuevas, F. J. Canada, J. Jimenez – Barbero, *Pure Appl. Chem.* **80** (2008) 1827–1835.
55. D. E. Green, M. L. Bowen, L. E. Scoot, T. Storr, M. Merkel, K. Bohmerle, K. H. Thompson, B. O. Patrick, H. J. Schugar, C. Orvig, *Dalton Trans.* **39** (2010) 1604–1615.
56. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **26** (1893) 2400–2412.
57. M. Izumi, K. Fukase, S. Kusumoto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **66** (2002) 211–214.
58. L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 497–510.
59. A. Michael, *Am. Chem. J.* **1** (1879) 305–312.
60. W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34** (1901) 957–981.
61. S. Bernstein, R. B. Conrow, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 863–870.
62. P. A. Levene, M. L. Wolfrom, *J. Biol. Chem.* **78** (1928) 525–533.
63. B. Helferich, E. Bohm, S. Winkler, *Chem. Ber.* **63** (1930) 989–996.
64. A. M. Bills, The Reactivity of the Hydroxyl Groups of Methyl β -D-Glucopyranoside in the Koenigs-Knorr Reaction, Ph. D. dissertation, Institute of Paper Chemistry, Appleton, Wisconsin, USA, 1967.
65. A. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S. Furnis, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, *Vogel's Textbook of practical Organic Chemistry*, Longman, London 1989.
66. L. Saghaie, M. Pourfarzam, A. Fassihi, B. Sartippour, *Res. Pharm. Sci.* **8** (2013) 233–242.
67. S. Nonomura, C. Tatsumi, *Bull. Agr. Chem. Soc. Jap.* **24** (1960) 741–742.
68. L. E. Hare, M. C. Lu, C. B. Sullivan, P. T. Sullivan, R. E. Counsell, P. A. Weinhold, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 1–5.
69. J. I. Lachowicz, V. M. Nurchi, G. Crisponi, M. G. Jaraquemada-Pelaez, M. Arca, A. Pintus, M. A. Santos, C. Quintanova, L. Gano, Z. Szewczuk, M. A. Zoroddu, M. Peana, A. Dominguez-Martin, D. Choquesillo-Lazarte, *Dalton Trans.* **45** (2016) 6517–6528.
70. E. J. Eisenbraun, E. J. Corey, E. Hamanaka, *Org. Synth.* **45** (1965) 28–30.
71. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
72. M. Tsuchia, K. Kohata, T. Odashima, H. Ishii, *Anal. Sci.* **11** (1995) 343–347.
73. A. Gojmerac Ivšić V. Tomišić, Ž. Car, B. Prugovečki, S. Tomić, *J. Mol. Struct.* **990** (2011) 237–243.
74. D. E. Levi, P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press, Boca Raton, 2005.

7. PRILOZI

7. PRILOZI

7.1. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac	acetil
Ac ₂ O	acetanhidrid
Ad	adamantil
AdAc	adamantan-1-iloctena kiselina
AgOTf	srebrov(I) triflat (srebrov(I) trifluorometansulfonat)
app t	prividni triplet (engl. <i>apparent triplet</i>)
Bn	benzil
BnCl	benzil-klorid
BF ₃ ×Et ₂ O	borov trifluorid dietil-eterat
br s	široki singlet (engl. <i>broad singlet</i>)
CDCl ₃	deuterirani kloroform
CD ₃ OD	deuterirani metanol
d	dublet
DCC	<i>N,N'</i> -dicikloheksilkarbodiimid
DCM	diklormetan
dd	dublet dubleta
DHU	<i>N,N'</i> -dicikloheksilurea
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetiformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	deuterirani dimetilsulfoksid
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDC × HCl	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilkarbodiimid hidroklorid
ESI	elektroaspršenje (engl. <i>electrospray ionization</i>)
<i>gem</i>	geminalan (engl. <i>geminal</i>)
HP	hidroksipiridinoni
1,2-HP	1-hidroksipiridin-2-oni
3,2-HP	3-hidroksipiridin-2-oni
3,4-HP	3-hidroksipiridin-4-oni
m	multiplet
MeOH	metanol
MeUmbMan	5-metilumbeliferil- α -D-manozid

MS	spektrometrija masa
NaOMe/MeOH	natrijev metoksid u metanolu
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
<i>p</i>	grč. <i>para</i>
PCC	piridinijev klorkromat
Pd/C	paladij na ugljiku
PDC	piridinijev dikromat
pNPMAN	<i>p</i> -nitrofenil- α -D-manozid
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluensulfonska kiselina
ppm	dijelovi na milijun (engl. <i>parts per million</i>)
R_f	faktor zaostajanja
s	singlet
t	triplet
<i>t.t.</i>	temperatura taljenja
tetra-AcManBr	2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetil-1-brom- α -D-manopiranoza
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	tetrametilsilan
Tyr	tirozin (engl. <i>tyrosine</i>)
UV	ultraljubičasto (engl. <i>ultraviolet</i>)

7.2. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Karlo Meglič
Datum i mjesto rođenja: 03. lipnja 1992., Čakovec, Hrvatska

Obrazovanje:

1999. – 2007. Osnovna škola Ivan Goran Kovačić, Sveti Juraj na Bregu
2007. – 2011. Gimnazija Čakovec, jezični smjer, Čakovec
2011. – 2014. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet
2014. – 2016. Diplomski studij kemije na Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, istraživački smjer, grane: analitička i organska kemija

Ostalo:

Travanj 2013. Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka
Travanj 2014. Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka
Rujan 2014.-Veljača 2015. Suradnik na projektu popularizacije znanosti za učenike osnovne i srednje škole „Ljepota kristalnih ploha“ u organizaciji Hrvatske udruge kristalografa
Studeni 2014.-Veljača 2015. Volonterski rad na Zavodu za analitičku kemiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Snežane Miljanić
Travanj 2015. Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka
Travanj 2015. Sudjelovanje na 24. Skupu kemičara i kemijskih inženjera 2015.
Travanj 2016. Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka
Lipanj 2016.-Listopad 2016. Studentski rad u TAPI Hrvatska, Istraživanje i razvoj, TAPI Unapređenje tehnoloških procesa i podrška proizvodnji (UTPPP)
Rujan 2016. – Suradnik na projektu popularizacije znanosti za učenike osnovne i srednje škole „Ljepota kristalnih ploha“ u organizaciji Hrvatske udruge kristalografa

Publikacije:

S. Miljanić, M. Ratkaj, I. Avdejev, K. Meglič, A. Kendel, *Croat. Chem. Acta* **88** (2015) 387 – 396.

Nagrade

13. lipnja 2013. Posebna Rektorova nagrada za projekt „Otvoreni dan“ Kemijskog odsjeka.