

# Sinteza novih heterocikličih beta-D-galaktokonjugata kao potencijalnih inhibitora butirilkinolinesteraza. Homogena kataliza i nastava kemije.

---

Kordić, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:217:939161>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
KEMIJSKI ODSJEK

Lorena Kordić

**SINTEZA NOVIH HETEROCIKLIČKIH  $\beta$ -D-  
GALAKTOKONJUGATA KAO POTENCIJALNIH  
INHIBITORA BUTIRILKOLINESETERAZA**

Diplomski rad

**Zagreb, 2017.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju pod vodstvom prof. dr. sc. Srđanke Tomić-Pisarović i neposrednim vodstvom dr. sc. Krešimira Baumanna te na Zavodu za opću i anorgansku kemiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nenada Judaša. Predložen je Kemijskom odsjeku Prirodoslovnog-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja magistra edukacije kemije i biologije.

*Veliku zahvalu dugujem mentorici prof. dr. sc. Srđanki Tomić-Pisarović na iskazanom povjerenju, stručnom vodstvu i pomoći te prilici za stjecanjem novih znanja tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala i mentoru metodičkog dijela diplomskog rada, izv. prof. dr. sc. Nenadu Judašu, na uloženom trudu i vremenu te mnogim savjetima tijekom izrade ovog rada, ali i tijekom metodike nastave kemije.*

*Posebno zahvaljujem neposrednom voditelju dr. sc. Krešimiru Baumannu na nesebičnoj pomoći i velikoj susretljivosti, svim sugestijama i savjetima te ugodnoj radnoj atmosferi.*

*Zahvaljujem i ostalim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju i kolegi Dariu Dugandžiji na pomoći i savjetima tijekom izrade ovog rada i ugodnoj atmosferi i motivaciji pri radu u laboratoriju.*

*Svim kolegama i kolegicama, prijateljima i cimericama također hvala na pomoći i savjetima, druženjima i provodima. Posebno hvala Mariji i Mirti na svim kavama, kolačima, i što su uvijek bile uz mene.*

*Hvala im što su mi svojim prisustvom uljepšali i obogatili studentske dane.*

*Hvala Ivanu na riječima ohrabrenja i motivacije i podršci koju mi je pružao.*

*Najveća zahvala mojoj obitelji, što su uvijek vjerovali u mene i što su mi omogućili da ostvarim svoje ciljeve. Hvala im na bezuvjetnoj potpori i ljubavi koju su mi pružili.*

*Lorena Kordić*

# POPIS KRATICA I OZNAKA

Ac <sub>2</sub> O	anhidrid octene kiseline
ACh	acetilkolin
AChE	acetilkolinesteraza
ADP	adenozin difosfat
ATP	adenozin trifosfat
BChE	butirilkolinesteraza
BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	borov trifluorid dietil eterat
DBTO	dibutilkositrov oksid
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamid
DMAP	4-( <i>N, N</i> -dimetilamino)piridin
DMSO	dimetilsulfoksid
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
MeOH	metanol
NaOMe	natrijev metoksid
RNK	ribonukleinska kiselina
TMSOTf	trimetilsilil-trifluormetansulfonat

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 . UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	<b>4</b>
2.1. Galaktoza – struktura i svojstva.....	4
2.2. Zaštitne skupine u kemiji ugljikohidrata .....	11
2.2.1. Esterska (acilna) zaštita .....	11
2.3. Priprava <i>O</i> -glikozida.....	15
2.3.1. Stereokemija sinteze glikozida .....	17
2.3.2. Metode priprave <i>O</i> -glikozida.....	19
2.3.2.1. Izravna metoda .....	19
2.3.2.2. Koenigs-Knorr metoda .....	20
2.3.2.3. Trikloracetimidatna metoda.....	20
2.4. Heterociklički spojevi .....	21
2.4.1. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost piridina.....	22
2.4.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost imidazola .....	26
2.4.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost benzimidazola .....	30
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>33</b>
3.1. Metode i materijali.....	33
3.2. Priprava heterocikličkih $\beta$ -D-galaktokonjugata .....	35
3.2.1. Priprava 1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -acetyl- $\alpha$ -D-galaktopiranozida (1).....	35
3.2.2. Priprava (2-brometil)-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozida (2) .....	36
3.2.3. Priprava <i>N</i> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]piridinijevog bromida (3) .....	37
3.2.4. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazola (4) .....	38
3.2.5. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -metil- <i>N</i> <sup>3</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil] imidazolijeva bromida (5) .....	39
3.2.6. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -benzil- <i>N</i> <sup>3</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil] imidazolijeva bromida (6) .....	40
3.2.7. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]benzimidazola (7).....	41
3.2.8. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -metil- <i>N</i> <sup>3</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil] benzimidazolijeva bromida (8) .....	42
3.2.9. Priprava <i>N</i> <sup>1</sup> -benzil- <i>N</i> <sup>3</sup> -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil] benzimidazolijeva bromida (9).....	43

<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>44</b>
4.1. Uvod.....	44
4.2. Acetiliranje galaktoze .....	45
4.3. Priprava <i>O</i> -glikozida.....	47
4.4. Priprava heterocikličkih galaktokonjugata .....	48
4.5. Deacetiliranje .....	51
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>54</b>
<b>6. HOMOGENA KATALIZA I NASTAVA KEMIJE.....</b>	<b>55</b>
6.1. Brzina kemijske reakcije.....	56
6.2. Kataliza .....	58
6.3. Homogena i heterogena kataliza.....	60
6.4. Razvoj i značaj homogene katalize.....	61
6.5. Kataliza u nastavi kemije.....	63
6.6. Prijedlog nastavnog sata .....	67
6.7. Tijek nastavnog sata.....	69
<b>7. LITERATURNI VRELA.....</b>	<b>71</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>73</b>
8.1. Slike MS-ova pripremljenih spojeva 3-9 .....	73
8.2. Radni listić za nastavni sat.....	77
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>82</b>

# SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Kemijski odsjek

Diplomski rad

## SINTEZA NOVIH HETEROCIKLIČKIH $\beta$ -D-GALAKTOKONJUGATA KAO POTENCIJALNIH INHIBITORA BUTIRILKOLINESETERAZA

LORENA KORDIĆ

Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Kemijski odsjek, Zavod za organsku kemiju, Zavod za opću i anorgansku kemiju  
Horvatovac 102a, Zagreb, Hrvatska

U okviru istraživačkog dijela ovog diplomskog rada pripremljeni su novi heterociklički  $\beta$ -D-galaktokonjugati kao potencijalni inhibitori butirilkolinesteraza. U prvom koraku slobodne hidroksilne skupine D-galaktopiranoze zaštićene su acetiliranjem. Potom je na anomerni C-atom peracetilirane D-galaktopiranoze direktnom metodom *O*-glikozidacije uz  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  kao aktivator vezan 2-brometanol do nastanka 1,2-*trans* galaktozida ( $\beta$ -anomer). Heterociklički spojevi (piridin, imidazol, benzimidazol te njihovi metilni i benzilni derivati) povezani su sa prethodno pripremljenim peracetiliranim  $\beta$ -D-galaktozidom i zatim su u posljednjem koraku uklonjene zaštitne skupine metodom po Zemplénu, natrijevim metoksidom u metanolu. Struktura i čistoća svih pripremljenih spojeva okarakterizirana je standardnim spektroskopskim analitičkim postupcima (IR, MS, NMR) te mjerenjem optičkog skretanja.

U metodičkom dijelu rada osmišljen je prijedlog nastavnog sata na temu „Homogena kataliza“. Glavni i najčešći problem nastave na ovu temu je da se katalitička uloga tvari često pripisuje tvrdnjom, a ne prepoznaje se na temelju mjerenih podataka. Prijedlog nastavnog sata temelji se na strategiji učenja otkrivanjem i sadrži niz pokusa, kojima se omogućuje da učenici uz pomoć nastavnika, obave mjerenja, otkriju zakonitosti i prepoznaju katalitičku ulogu pojedinih tvari.

(90 stranica, 41 slika, 29 shema, 2 tablice, 44 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

**Ključne riječi:**  $\beta$ -D-galaktokonjugati, heterociklički spojevi, inhibitori butirilkolinesteraza, učenje otkrivanjem, homogena kataliza

**Mentori:** prof. dr. sc. Srđanka Tomić-Pisarović  
izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš

**Ocjenjivači:** prof. dr. sc. Srđanka Tomić-Pisarović  
izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš  
izv. prof. dr. sc. Perica Mustafić

**Zamjena:** prof. dr. sc. Božena Mitić

**Rad prihvaćen:** 30. studenog 2016.



# ABSTRACT

University of Zagreb  
Faculty of science  
Department of Chemistry

Diploma thesis

## SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC $\beta$ -D-GALACTOCONJUGATES AS POTENTIAL BUTYRYLCHOLINESTERASE INHIBITORS

LORENA KORDIĆ

Faculty of science, University of Zagreb  
Department of Chemistry, Division of Organic Chemistry, Division of General and Inorganic Chemistry, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia

The scope of the thesis research part was the preparation of seven novel heterocyclic  $\beta$ -D-galactoconjugates as potential butyrylcholinesterase inhibitors. In the first step, all hydroxyl groups of D-galactopyranose were protected by acetylation. Then 2-bromoethanol was attached to the anomeric C-atom of peracetylated D-galactopyranose, using the direct method of *O*-glycosylation, in the presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  as an activator, to form 1,2-*trans* galactoside ( $\beta$ -anomer). The heterocyclic compounds (pyridine, imidazole, benzimidazole and their 1-methyl and 1-benzyl derivatives) were attached to the previously synthesised acetylated  $\beta$ -D-galactoside and then, in the last step, the products were deacetylated following the Zemlén method, by adding sodium methoxide in methanol. The structures and purity of all obtained compounds were characterised by standard analytical procedures (IR, MS, NMR) and by optical rotation measurements.

In the methodical part of the thesis, a proposition of a teaching lesson, on the subject matter of homogeneous catalysis, was designed. The main and the most common problem with teaching this subject matter is the practice of determining the catalytic properties of a compound by statements and not by the measurement data. The proposition of the teaching lesson is based on the strategy of inquiry learning with special emphasis on the use of experiments which allow students to collect the measurement data, discover the science laws and recognise the catalytic role of certain compounds.

(90 pages, 41 figures, 29 schemes, 2 tables, 44 references, original in Croatian)

This work is deposited in the Central Chemical Library, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Croatia

**Key words:**  $\beta$ -D-galactoconjugates, heterocycles, butyrylcholinesterase inhibitors, homogeneous catalysis, inquiry-based learning

**Supervisors:** dr. sc. Srđanka Tomić-Pisarović, Full Professor  
dr. sc. Nenad Judaš, Associate Professor

**Reviewers:** dr. sc. Srđanka Tomić-Pisarović, Full Professor  
dr. sc. Nenad Judaš, Associate Professor  
dr. sc. Perica Mustafić, Associate Professor

**Substitute:** dr. sc. Božena Mitić, Full Professor

**Thesis accepted:** November 30<sup>th</sup>, 2016

## **1 . UVOD**

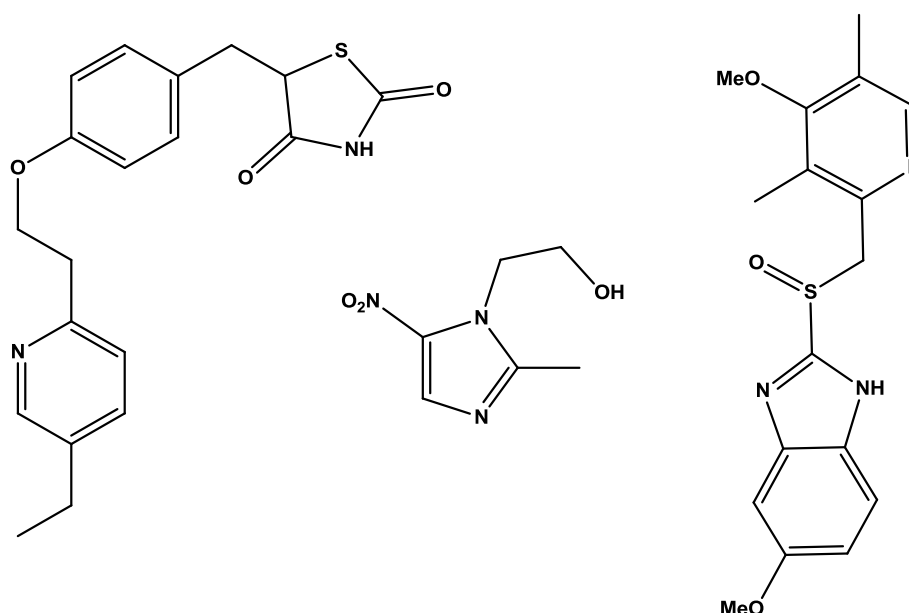
Ugljikohidrati su jedna od četiri velike skupine biomolekula, uz proteine, nukleinske kiseline i lipide. Oni su i najzastupljenija skupina u prirodi, čine većinu organske tvari na Zemlji i imaju značajne uloge u svim oblicima života. Služe kao skladišta energije, goriva i metabolički posrednici. Ribosa i deoksiribosa sastavni su dio strukture molekula RNK i DNK, a polisaharidi su strukturni elementi u staničnim stijenkama bakterija i biljaka. Posebno je značajna celuloza koja je najzastupljeniji polisaharid u čitavoj biosferi. Osim toga brojni ugljikohidrati su vezani za lipide i proteine u fosolipidnom dvosloju stanične membrane, gdje imaju ključnu ulogu u staničnoj komunikaciji.<sup>1</sup>

Svojstvo ugljikohidrata koje im omogućuje sve ove uloge je velika mogućnost strukturne raznolikosti. Ugljikohidrate možemo podijeliti u četiri skupine, monosaharide, disaharide, oligosaharide i polisaharide. Disaharidi su dimeri dvaju monosaharida, oligosaharidi sadrže do deset monosaharidnih jedinica, a polisaharidi su polimeri sastavljeni od većeg broja monosaharida. Upravo velik broj mogućih kombinacija, odnosno mogućih polisaharida, čini ih bogatima informacijama. Vezani na proteine, koji su i sami veoma raznoliki, donose dodatno povećanje raznolikosti i potencijala nastalih molekula.<sup>1</sup>

Ugljikohidrati koji su kovalentnom vezom vezani za druge molekule poput spomenutih proteina i lipida nazivaju se glikokonjugati. Uloge glikokonjugata u prirodi potaknule su znanstvenike na istraživanje mogućnosti manipulacije istima i sintezu novih glikokonjugata. Istraživanja pokazuju da glikokonjugacija (ili glikozidacija) spojeva poznate biološke aktivnosti može povećati ili promijeniti njihovu aktivnost. Primjerice reaktivnost antidiuretika arginin–vasopresina se gotovo udvostručila galaktozilacijom, a poznat je i slučaj lijeka koji se upotrebljava u kemoterapiji, doksorubicina, čija se učinkovitost također značajno povećava galaktozidacijom.<sup>2,3</sup> Mnogi glikokonjugati pokazuju biološku aktivnost, primjerice antibakterijsku, antivirusnu, antiinflamatornu itd.

Cilj ovog rada bio je priprava novih heterocikličkih  $\beta$ -D-galaktokonjugata čije će potencijalno inhibitorno djelovanje na butirilkolinesteraze biti ispitano u daljnjim istraživanjima.

Heterociklički spojevi su prepoznati kao biološki vrlo aktivni i osim u prirodnim organskim spojevima, često su u sastavu sintentskih spojeva poglavito lijekova. Pokazuju značajan raspon farmakološke aktivnosti poput antibakterijske, antivirusne, antifugicidne, antiinflamatorne i analgetičke aktivnosti, a koriste se i u liječenju karcinoma, te gastrointestinalnih i kardiovaskularnih bolesti. Među njima se posebno širokim spektrom aktivnosti ističe benzimidazol, no značajni su i imidazol te piridin.<sup>2,3,4,5</sup> Piridin je primjerice sastavni dio lijeka komercijalnog naziva Actos<sup>®</sup>, koji se koristi u liječenju dijabetesa tipa 2, imidazol je, između ostalog, sastavni dio antibakterijskog protuupalnog lijeka Metronidazola<sup>®</sup>, a benzimidazol je često u sastavu lijekova za liječenje gastrointestinalnih bolesti poput Nexiuma<sup>®</sup> i Aciphexa<sup>®</sup>, koji su inhibitori protonskih pumpi i koriste se u liječenju žgaravice (Slika 1.).<sup>6,7</sup>



**Slika 1.** Strukturne formule lijekova koji u strukturi sadrže piridin, imidazol i benzimidazol. S lijeva prema desno: Actos<sup>®</sup> (sadrži piridin), Metronidazol<sup>®</sup> (sadrži imidazol), Nexium<sup>®</sup> (sadrži benzimidazol i piridin)<sup>6,7</sup>

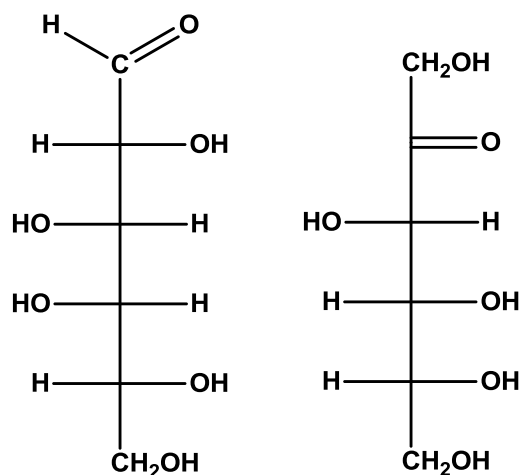
Pretpostavlja se da su navedeni heterociklički aromatski spojevi i potencijalni inhibitori butirilkolinesteraze. Zajedničko strukturno obilježje svih potencijalnih inhibitora kolinesteraza je prisutnost pozitivnog naboja i/ili aromatskih ili hidrofobnih supstituenata, što olakšava ulazak i smještanje inhibitora u aktivno mjesto enzima. U ljudskom tijelu, a i u organizmima drugih viših životinja (posebice kralježnjaka) prisutne su dvije vrste kolinesteraza: acetilkolinesteraza (AChE) i butirilkolinesteraza (BChE). Strukturno su homologne, no razlikuju se prema katalitičkoj aktivnosti odnosno specifičnosti prema supstratima koje mogu hidrolizirati, a time i prema inhibitorima. AChE hidrolizira acetilkolin, jedan od prijenosnika živčanih impulsa i time kontrolira njihov prijenos. BChE također ima sposobnost hidrolize acetilkolina (ACh) no njezina prava uloga u organizmu još nije razjašnjena. Poznato je da sudjeluje u metabolizmu lipida i lipoproteina, u rastu i diferencijaciji živčanog tkiva, a sudjeluje i u aktivaciji (bambuterol, heroin) i deaktivaciji (sukcinildikolin, aspirin, kokain, amitriptilin) nekoliko farmakološki važnih spojeva. Inhibicijom AChE dolazi do nakupljanja ACh u sinapsama, do desenzibilizacije receptora te do kolinergičke krize i u konačnici smrti. Inhibicija BChE ne utječe na vitalne funkcije organizma i stoga BChE u organizmu djeluje kao prirodno čistilo od spojeva koji inhibiraju AChE. Zbog specifičnosti veznog mjesta AChE i BChE, njihova inhibicija istim spojem može se značajno razlikovati i posebna pažnja posvećena je istraživanju i pronalasku selektivnih inhibitora pojedinih kolinesteraza. Inhibicijom BChE moguće je liječiti bolesti kod kojih dolazi do smanjenja koncentracije ACh, poput Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti i drugih neurodegenerativnih bolesti.<sup>5,8</sup>

Stoga su upravo za galaktozidaciju u ovom diplomskom odabrani benzimidazol, imidazol, piridin i njihovi *N*-metilni i *N*-benzilni derivati koji bi potencijalno mogli pokazati inhibiciju BChE i biti korisni u liječenju neurodegenerativnih bolesti.

## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Galaktoza – struktura i svojstva

Galaktoza spada u najzastupljeniju skupinu organskih spojeva u prirodi – ugljikohidrate. Ugljikohidrate možemo podijeliti na monosaharide, disaharide, oligosaharide i polisaharide ovisno o tome od koliko se podjedinica (monomera) sastoje. Polisaharidi su polimeri koje možemo hidrolizirati na mnoštvo monosaharida, a disaharidi su dimeri koje možemo hidrolizirati na dva monosaharida. Monosaharide ne možemo hidrolizirati na jednostavnije spojeve, oni su takozvani jednostavni šećeri. Njima pripada i galaktoza. Galaktoza je polihidroksialdehid, odnosno aldoza (prefiks *ald-* naznačuje aldehidnu skupinu i sufiks *-oza* koji naznačuje da se radi o šećeru), a monosaharidi mogu biti i polihidroksiketoni i tada ih nazivamo ketozama (*ket-* naznačuje da sadrži keto skupinu i sufiks *-oza* jer se radi o šećeru).<sup>9</sup> Primjer ketoze je fruktoza.



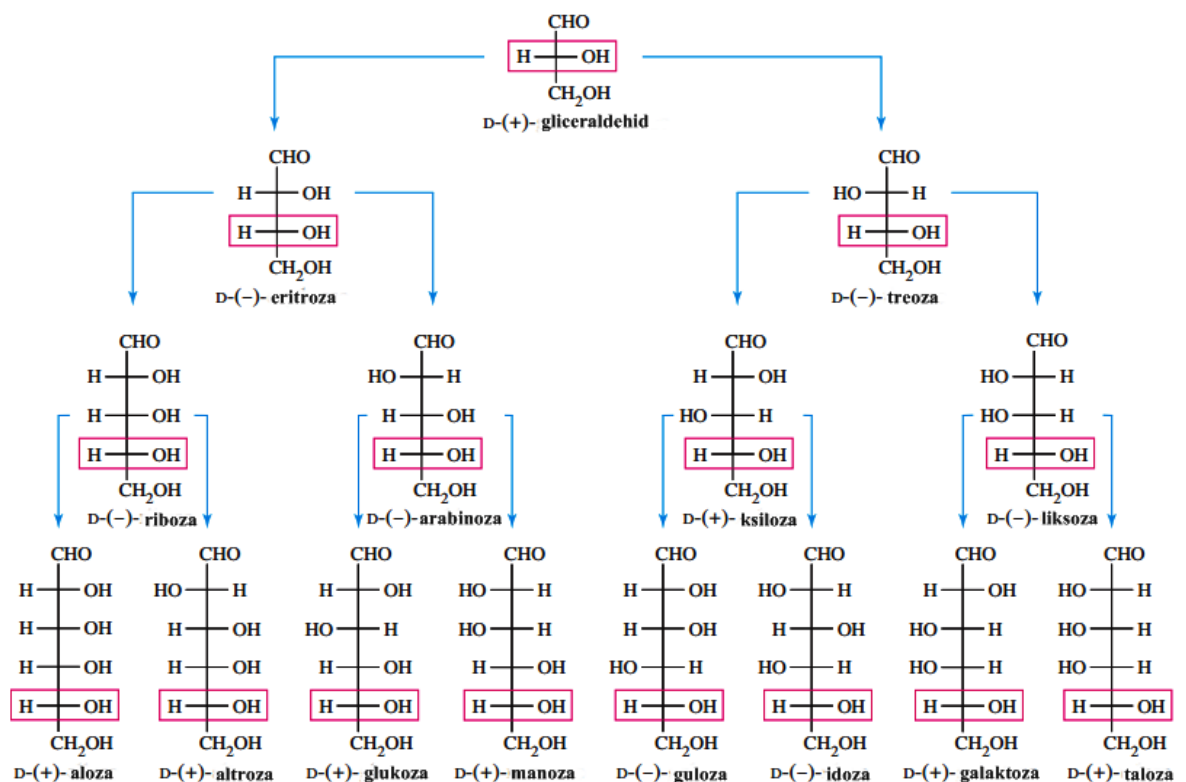
**Slika 2.** Fischerove projekcijske formule galaktoze (lijevo) i fruktoze (desno).

Monosaharide klasificiramo i prema broju ugljikovih atoma u ugljikovodičnom lancu koji većinom varira od tri do sedam pa stoga imamo trioze, tetraze, pentoze, heksoze i heptoze. Galaktoza pripada heksozama, što znači da sadrži šest ugljikovih atoma u

## 2. Literaturni pregled

ugljikovodičnom lancu. Galaktoza je aldoza i heksoza pa je često korišten i naziv koji uključuje oba svojstva – aldoheksoza. U prirodi se najčešće pojavljuju aldoheksoze i aldopentoze. Molekule monosaharida obično se prikazuju Fischerovim projekcijskim formulama u kojima je ugljikovodični lanac prikazan vertikalnom linijom na koju su okomite horizontalne linije, a njihova križanja predstavljaju asimetrične ugljikove atome. Ugljikov atom s najvišim oksidacijskim stanjem (karbonilna skupina) uvijek se nalazi prvi na verikalnoj liniji ili što bliže.<sup>9,10,11</sup>

Treći kriterij klasifikacije monosaharida je stereokemija asimetričnog ugljikovog atoma najudaljenijeg od karbonilne skupine. Svaka aldoza i ketoza ima dva enantiomera, a kako bi ih razlikovali označavamo ih slovima D i L. Promatrajući Fischerovu projekcijsku formulu gliceraldehida, trioze, najudaljeniji asimetrični ugljikov atom u vertikalno prikazanom ugljikovodičkom lancu može imati hidroksilnu skupinu s lijeve strane ili s desne strane. Ukoliko se hidroksilna skupina (OH) nalazi s lijeve strane, molekula je L-enantiomer, odnosno L-gliceraldehid, a ako se nalazi s desne strane onda je D-enantiomer, odnosno D-gliceraldehid. Istim principom, prema položaju OH skupine asimetričnog ugljikovog atoma najudaljenijeg od karbonilne skupine određuju se i enantiomeri ostalih monosaharida, pa tako i galaktoze (Slika 3.).<sup>9,10,11</sup>

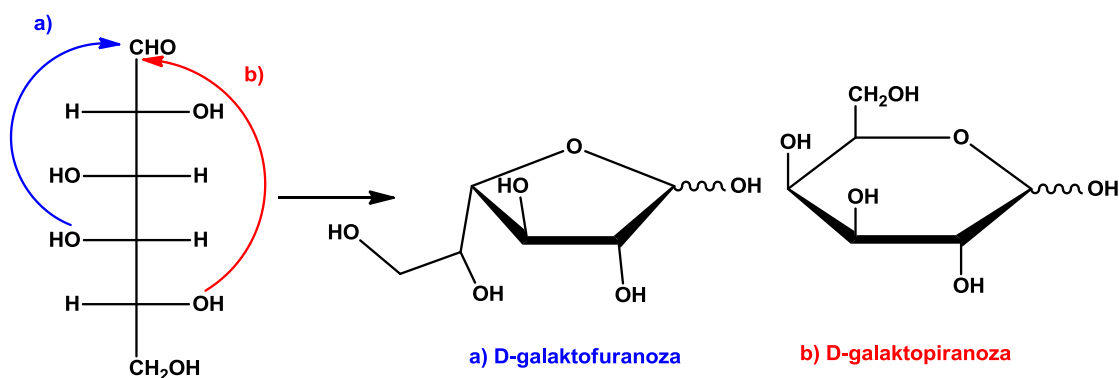


Slika 3. Serija D-aldoza nacrtanih Fischerovim projekcijskim formulama<sup>11</sup>

## 2. Literaturni pregled

Kao što vidimo na prikazanoj slici 3., osim oznaka D i L, ugljikohidrati su određeni i znakom optičkog zakretanja, + ili -, koji, važno je spomenuti, nije povezan s njihovom D odnosno L konfiguracijom. U prirodi se uvijek pojavljuju D-(+)-enantiomeri monosaharida.<sup>10</sup>

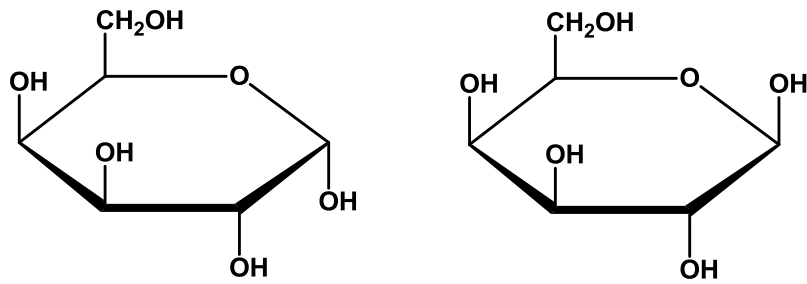
Monosaharidi nisu najstabilniji u obliku otvorenih lanaca već kao ciklički poluacetali i poluketali. Poluacetali nastaju reakcijom molekule aldehida i jedne molekule alkohola i nestabilni su, no peteročlani i šesteročlani ciklički poluacetali su stabilniji od analognih otvorenih lančanih oblika. Ciklizacija lančane molekule šećera započinje intramolekulskim nukleofilnim napadom kisika hidroksilne skupine na ugljikov atom karbonilne skupine. Ovisno o tome koja hidroksilna skupina reagira s karbonilnom skupinom, nastaju peteročlani ili šesteročlani prstenovi koji se nazivaju furanoze, u slučaju peteročlanog prstena, i piranoze, u slučaju šesteročlanog prstena. Za većinu aldoheksosa, pa tako i galaktozu, energijski najpovoljnija struktura je šesteročlani ciklički poluacetal, piranoza.<sup>9</sup>



**Shema 1.** Ciklizacija monosaharida na primjeru D-galaktoze.<sup>9</sup>

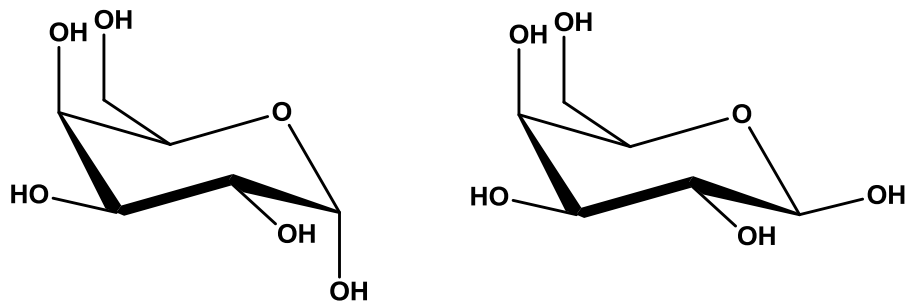
Cikličke strukture se često prikazuju Haworthovim projekcijskim formulama koje pretpostavljaju planaranost ugljikohidratnog prstena i hidroksilne skupine su raspoređene iznad i ispod ravnine prstena (Slika 4.).

## 2. Literaturni pregled



**Slika 4.** Haworthove projekcijske formule: lijevo  $\alpha$ - i desno  $\beta$ -D-galaktopiranoze

Kako u stvarnosti šesteročlani prsten monosaharida nije planaran, najrealniji prikaz molekula je konformacijska stolica. U takvom prikazu razlikujemo aksijalno i ekvatorijalno raspoređene veze na prstenu što je od velike važnosti u kemiji ugljikohidrata (Slika 5.).<sup>9</sup>



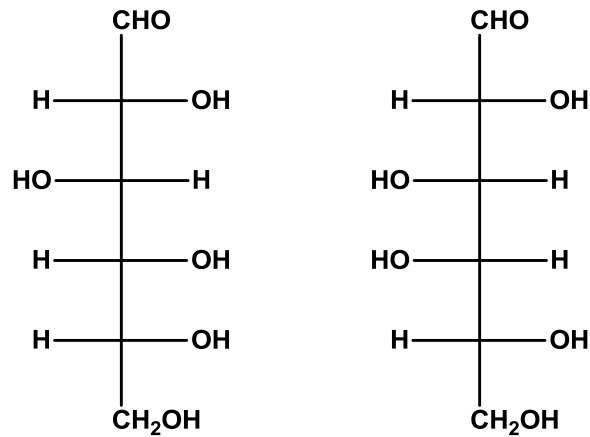
**Slika 5.** Usporedba konformacijskog prikaza  $\alpha$ - i  $\beta$ -anamera galaktopiranoze. Kod prikazanog  $\alpha$ -anamera (lijevo) hidroksilna skupina se nalazi u aksijalnom položaju, a kod  $\beta$ -anamera (desno), se nalazi u ekvatorijalnom položaju

Novi stereogeni centar nastao formiranjem poluacetal naziva se anomerni centar, odnosno anomerni ugljikov atom. Svi monosaharidi imaju dva moguća anomera,  $\alpha$  i  $\beta$  ovisno o položaju hidroksilne skupine vezane na anomerni ugljikov atom (Slika 5.).

Šećeri koji se razlikuju u stereokemiji samo jednog ugljikovog atoma nazivaju se epimeri. Galaktoza je C-4 epimer najpoznatijeg monosaharida – glukoze (Slika 6.).<sup>9,10</sup>



## 2. Literaturni pregled

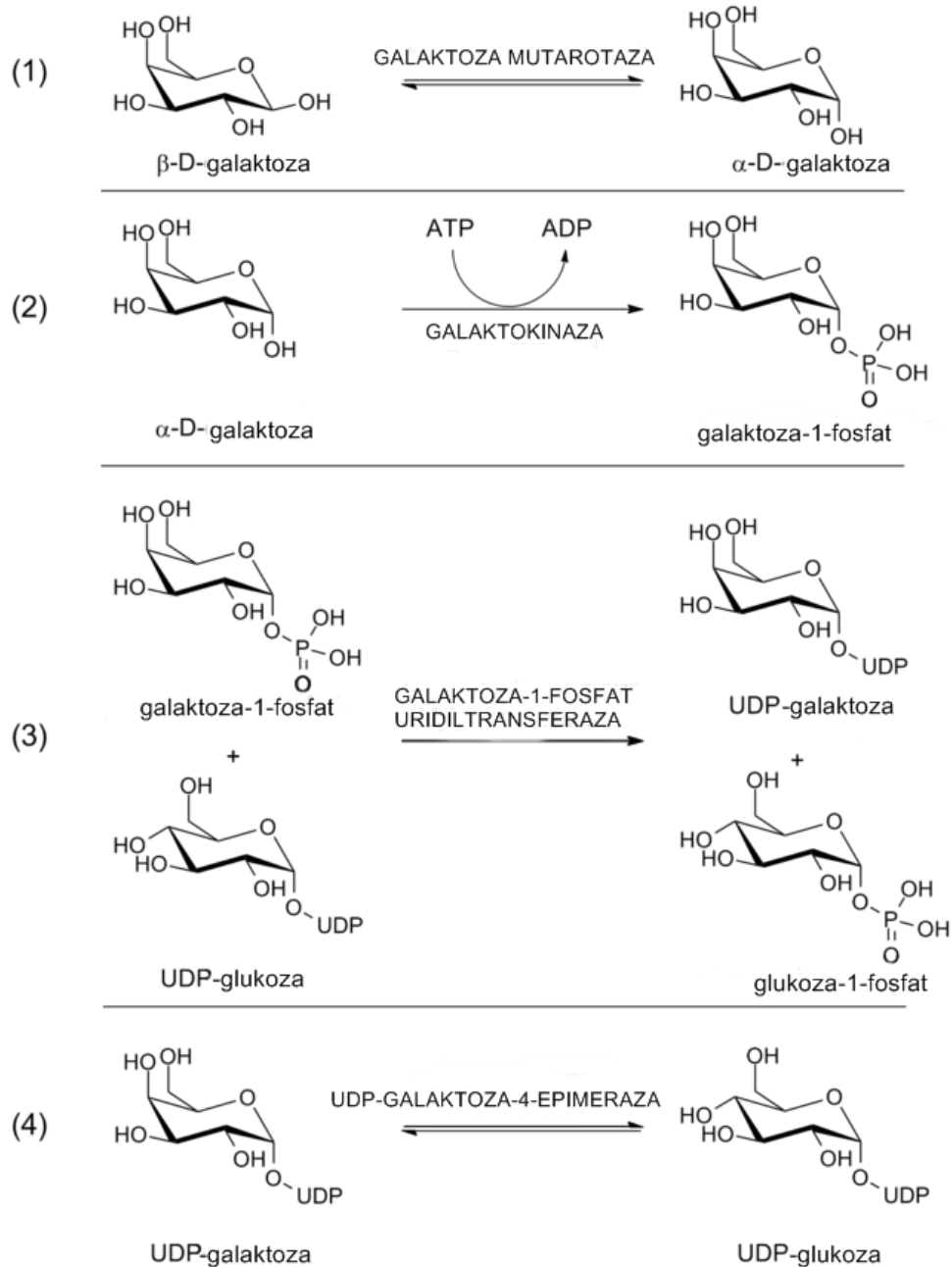


**Slika 6.** Fischerove projekcijske formule glukoze (lijevo) i galaktoze (desno)

Zajedno s glukozom galaktoza je u sastavu laktoze, disaharida koji je jedan od glavnih sastojaka mlijeka. Galaktoza je prvotno nazvana laktoza kada ju je Louis Pasteur izolirao 1856. godine kao jedan od osnovnih sastojaka mlijeka. Kasnije joj je francuski znanstvenik Berthelot promijenio ime u galaktoza koje i danas koristimo.<sup>9,10,11</sup>

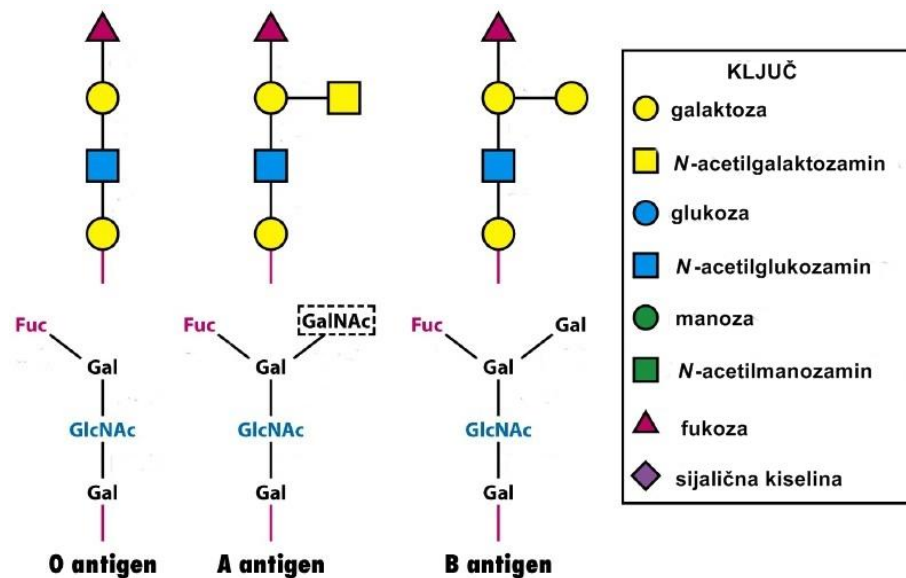
Metabolički put galaktoze se svodi na prevođenje u glukozu koja daje glikolizom sudjeluje u metabolizmu kao glavni izvor energije. Navedeni metabolički put katabolizma galaktoze naziva se Leloirov put (Shema 2.) prema argentinskom znanstveniku Luisu Federicu Leloiru. Galaktoza se epimerizira u glukozu uz pomoć enzima galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaze čija odsutnost uzrokuje povišenu koncentraciju galaktoze u organizmu odnosno ozbiljnu autosomalno recesivno nasljednu bolest – galaktozemiju. Oboljela novorođenčad ne napreduje, javljaju se probavne smetnje nakon konzumacije mlijeka, povećanje jetre, žutica, a mnogi oboljeli su i mentalno zaostali. Bolest se tretira izostavljanjem galaktoze iz prehrane. Najčešća namirnica koja sadržava galaktozu je mlijeko. Mlijeko sadrži disaharid laktozu čijom hidrolizom dobivamo monosaharide galaktozu i glukozu. Prestankom konzumacije mliječnih proizvoda odnosno općenitom kontrolom prehrane dolazi do povlačenja svih simptoma galaktozemije osim mentalne zaostalosti. Nastavljanje uzimanja galaktoze može dovesti do nastanka očne mrežnice i pogoršanja stanja organizma, a u konačnici i do smrti pacijenata.<sup>1</sup>

## 2. Literaturni pregled



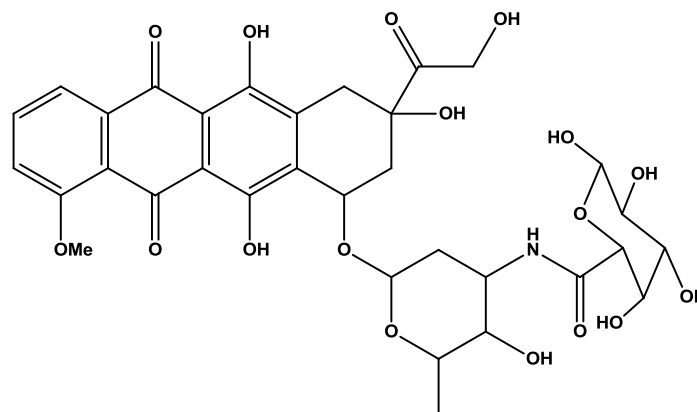
**Shema 2.** Prikaz koraka Leloirova puta odnosno katabolizma galaktoze<sup>12</sup>

Određena koncentracija galaktoze u organizmu je uvijek potrebna, posebno primjerice kod ženki sisavaca u fazi laktacije. Tada se, u potrebi za sintezom laktoze, određeni dio molekula glukoze prevodi u galaktozu. Galaktoza ima i važnu ulogu u prenošenju informacija jer se nalazi u sastavu raznih glikolipida i glikoproteina, a komponenta je i u sastavu antigena na površini krvnih stanica koji određuju krvne grupe prema ABO sustavu. O i A antigeni sadrže dva monomera galaktoze, a B sadrži tri monomera galaktoze (Slika 7.).<sup>1</sup>



**Slika 7.** Simbolički prikazani sastavi antigena O, A i B. O i A antigeni sadrže dva monomera galaktoze, a B sadrži tri monomera galaktoze<sup>1</sup>

Mnoga istraživanja usmjerena su na proučavanje uloge galaktoze i njenih derivata u prenošenju lijekova u željene stanice. Primjerice dobre rezultate pokazuje u istraživanjima prenošenja doksorubicina, lijeka koji se koristi u kemoterapiji pri liječenju raznih vrsta karcinoma (Slika 8.). Galaktoza se nalazi u sastavu glikopolimera na koje je vezan lijek i koji se spontano oblikuju u micelle i pokazuju znatno veću specifičnost i ciljanu citotoksičnost koju omogućuje vezanje galaktoze na specifične receptore na oboljelim stanicama jetre.<sup>13</sup>



**Slika 8.** Doksorubicin vezan na galaktozu

Kod nekih organizama poput miševa, štakora i mušica roda *Drosophila* je zamijećeno ubrzano starenje kod trajne izloženosti određenim koncentracijama galaktoze, a neka istraživanja pokazivala su povezanost galaktoze u mlijeku s karcinomom jajnika no druga tu povezanost opovrgavaju.<sup>14</sup> Galaktoza ima značajnu biološku aktivnost, a time i široke mogućnosti primjene u području medicine i farmacije.

### 2.2. Zaštitne skupine u kemiji ugljikohidrata

Molekule ugljikohidrata sadrže različite funkcionalne skupine poput hidroksilne skupine, karbonilne skupine, a ponekad i amino skupine te razne druge. Navedene funkcionalne skupine mogu se pojaviti u većem broju, a naročito je istaknuta brojnost hidroksilnih skupina unutar pojedine molekule šećera. Stoga se u reakcijama sinteze javlja problem regioselektivnosti. Rješenje kemičari pronalaze u zaštitnim skupinama i možemo reći da su zaštitne skupine i pripadne strategije korištenja zaštitnih skupina od velike važnosti u kemiji ugljikohidrata. Korištenje zaštitnih skupina pri sintezi omogućuje razlikovanje istih kako bi isključivo odabrane među njima sudjelovale u reakciji.<sup>9</sup>

Osim navedenog, zaštitne skupine mogu utjecati i na ukupnu reaktivnost, a u nekim primjerima i sudjeluju u reakcijama te utječu na stereokemijski ishod reakcije. Zbog toga je odabir odgovarajuće zaštitne skupine sa širokom fleksibilnošću za planirani sintetski put od velike važnosti i još uvijek predstavlja veliki izazov.<sup>15</sup> Funkcionalne skupine za koje je najčešće potrebna zaštita su hidroksilne skupine, a najčešće korištene zaštitne skupine su esterska, eterska i acetalna. Koriste se još i ortoeseteri, fotosenzibilne zaštitne skupine te *N*-zaštitne skupine kod amino šećera.<sup>9</sup>

#### 2.2.1. Esterska (acilna) zaštita

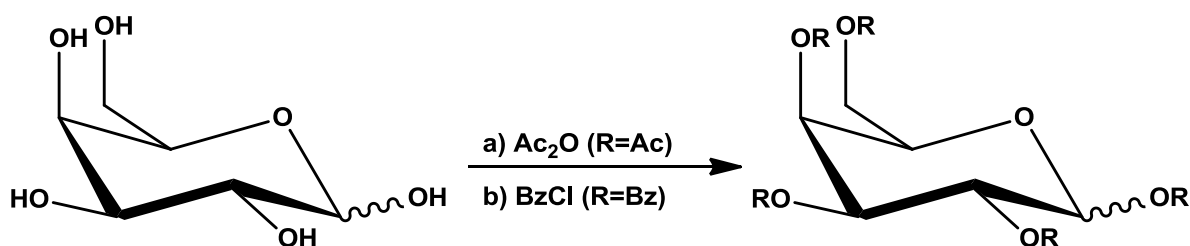
Esterske zaštitne skupine se često koriste u kemiji ugljikohidrata zbog jednostavnosti uvođenja, ali i uklanjanja. Potpuna acilacija šećera je često prva reakcija u sintetskom nizu ka željenom spoju. Među esterskim zaštitnim skupinama najučestalije korištena je acetatna, a zatim i benzoatna te nešto rjeđe su korištene pivaloatne zaštitne skupine.

## 2. Literaturni pregled

Kod peracetilacije većih količina prethodno nezaštićenih mono- i disaharida uobičajeni postupak je zagrijavanje šećera u acetanhidridu, uz dodatak natrijeva acetata u uložni pufera i baze. Pri navedenim uvjetima dolazi do formiranja većinskog udjela jednog od anomera. Kod nestabilnih šećera i kod regioselektivnih acetilacija kod kojih je ciljana acetilacija samo jedne ili nekolicine hidroksilnih skupina, acetilacija se provodi pri sobnoj temperaturi, a kao otapalo i baza se koristi piridin.<sup>9</sup>

Sve veća svijest o ugljikohidratima kao središnjim molekulama u velikom broju bioloških procesa donosi i potragu za što praktičnijom sintezom. Kemičari su otišli i korak dalje jeftinijim i učinkovitim postupkom peracetilacije šećera bez otapala. U suspenziju šećera i acetanhidrida dodaje se elementarni jod koji omogućuje završetak reakcije unutar nekoliko minuta s gotovo kvantitativnim iskorištenjem od 90-99 %. Kod navedene reakcije produkt je u većini slučajeva smjesa peracetiliranih anomera šećera.<sup>16,17</sup>

Ukoliko je potrebna regioselektivna reakcija pogodnija je benzoilacija. Benzoilacija se uobičajeno provodi uz benzoil klorid u piridinu pri sobnoj temperaturi, odnosno pri nižim temperaturama ukoliko je potrebna regioselektivnost. (Pri nižim temperaturama ekvatorijalne hidroksilne skupine pokazuju prednost pri benzoilaciji od aksijalnih.)<sup>9</sup>

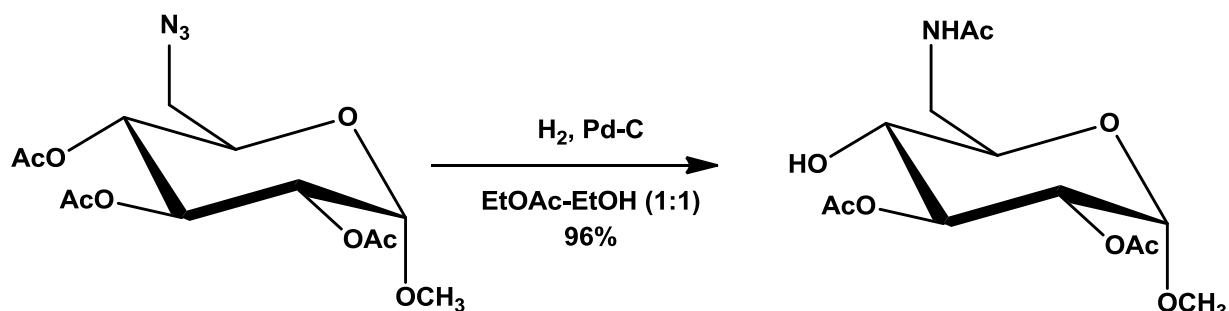


**Shema 3.** Acilacija galaktopiranoze: a) acetilacija; b) benzoilacija

Benzoatna zaštitna skupina se pokazala pogodnijom i u problemu takozvane migracije zaštitnih skupina. Acetatna skupina ima tendenciju ka mijenjaju položaja na ugljikovodičnom prstenu. Transesterifikacijom acetatna skupina migrira na susjednu hidroksilnu skupinu (Shema 4.). Osim navedenih intramolekulskih procesa, poznata je i migracija na drugu molekulu u intermolekulskim procesima. Oba procesa katalizirana su i bazičnim i kiselim uvjetima.<sup>9</sup>

## 2. Literaturni pregled

Migracije se, zbog steričkih razloga, rjeđe događaju kod benzoatne zaštite, a potpuno izostaju kod pivaloatnih zaštitnih skupina.



**Shema 4.** Migracije acetatnih zaštitnih skupina često predstavljaju ozbiljan problem u sintezama gdje se azidna skupina katalitičkim hidrogeniranjem reducira u amino skupinu. Nastala amino skupina se *in situ* acetilira migracijom acetilne skupine sa susjedne hidroksilne skupine. Deacetilacija je moguća samo u jako bazičnim uvjetima.<sup>9</sup>

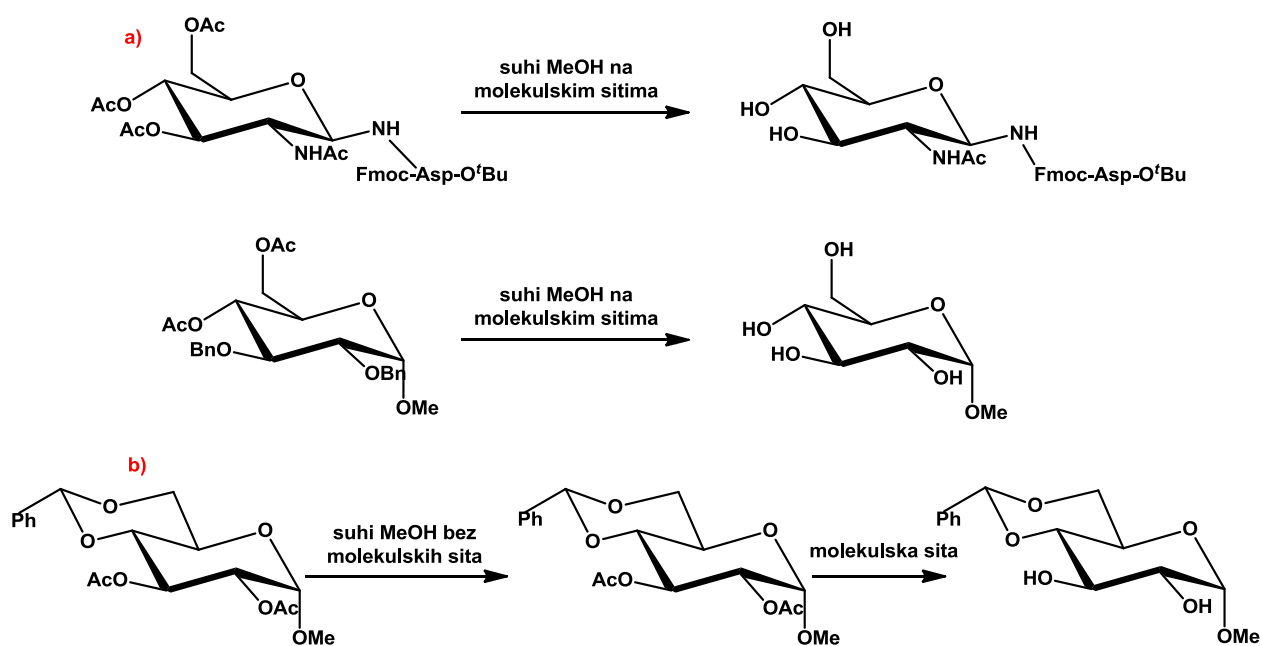
Acilne zaštitne skupine osim zaštite funkcionalnih skupina imaju i aktivnu ulogu u reakciji glikozidacije. Acilna skupina susjedna izlaznoj skupini na anomernom ugljikovom atomu pogoduje izlasku izlazne skupine odnosno formira stabilni acetiloksonijev ion, a time određuje i stereokemiju produkta omogućujući prilaz glikozil akceptoru samo sa stražnje strane i formaciju 1,2-*trans* glikozida. U ovakvom slučaju gluko-tip donora daje  $\beta$ -glikozide, a mano-tip donora daje  $\alpha$ -glikozide. Opisanu ulogu u glikozidaciji imaju mnoge esterske zaštitne skupine, uključujući acetatne, benzoatne i pivaloatne.<sup>9,15</sup>

Esterska zaštitna skupina se jednostavno uklanja u bazičnom mediju transesterifikacijom prema Zemplénovom postupku. U navedenom postupku u potpunosti se uklanja esterska zaštita kroz desetak minuta uz dodatak katalitičke količine natrijevog metoksida u suhom metanolu. Reakcija može trajati duže kod uklanjanja benzoatne zaštite jer se uobičajeno ona teže uklanja.<sup>9</sup>

Znanstvenici Noguchi instituta u Japanu uočili su neobičnu pojavu koja je pobudila njihovo zanimanje i rezultirala još jednim postupkom deacetilacije. Pri otapanju peracetiliranih spojeva u suhom metanolu, dolazilo je do deacetilacije bez dodatka reagensa, natrijeva metoksida. Znanstvenici su u namjeri da otkriju otkud dolazi

## 2. Literaturni pregled

reagirajuća vrsta, pretpostavljeni natrijev metoksid, otapali nekoliko spojeva i uvijek dobivali iste rezultate, potpunu deacetilaciju. To ih je navelo na zaključak da metoksid dolazi od molekulskih sita na kojima je sušen metanol koji je upotrijebljen kao otapalo. Molekulska sita građena su od aluminisilikatnih soli alklijskih i zemnoalkalijskih metala i koriste za sušenje raznih organski otapala, a osim toga korištena su i kao aktivatori i katalizatori u reakcijama organske sinteze. Daljnim istraživanjem utvrđeno je da su molekulska sita 3A zaista izvor natrijeva metoksida te da jednake rezultate daje i upotreba sita 4A, ali ne i 5A. Tako je opisan jednostavan postupak deacetilacije dodatkom otapala, metanola koji je prethodno sušen na molekulskom situ 3A minimalno 24 sata.<sup>18</sup>

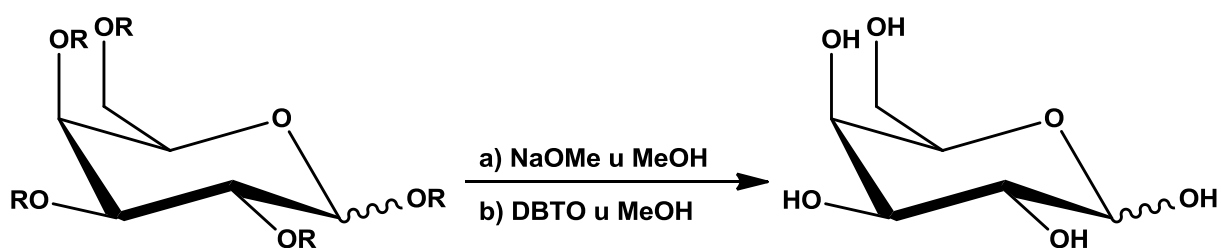


**Shema 5.** Prikaz istraživanja kojima je zaključeno da reagirajuća vrsta u deacetilaciji spojeva dolazi od molekulskih sita: a) više spojeva je otopljeno u metanolu (MeOH) koji je sušen na 3A molekulskim sitima i svi spojevi su deacetilirani; b) otapanjem acetiliranih spojeva u MeOH koji nije sušen na molekulskim sitima nije došlo do deacetilacije (naknadnim dodatkom molekulskih sita u otopinu dolazi do deacetilacije)<sup>18</sup>

Reakcija deacetilacije natrijevim metoksidom u metanolu s vrlo malim količinama reagensa, u kratkom vremenu, daje dobre rezultate, no ima i svojih nedostataka. U nekim slučajevima takvi uvjeti su se pokazali preagresivnima, mogu prouzročiti

## 2. Literaturni pregled

neželjeno cijepanje glikozidne veze ili drugih funkcionalnih skupina koje sadrži molekula ukoliko su osjetljive na kisele ili lužnate uvjete. Tada je deacetilaciju prikladnije provesti uz dibutilkositrov (IV) oksid (DBTO) u suhom metanolu. Ova reakcija traje nekoliko sati što je značajno duže od prethodno opisane, no prinos reakcije je jednako dobar, a blaži uvjeti osiguravaju da će spoj ostati sačuvan. Dodatna prednost upotrebe blaže metode uz DBTO je selektivnost. Utvrđeno je da pri deacetilaciji diterpenskih i steroidnih glikozida dolazi do deacetilacije na glikozidnom dijelu molekule dok su acilne skupine na ostatku molekule ostale postojane.<sup>19,20,21</sup>



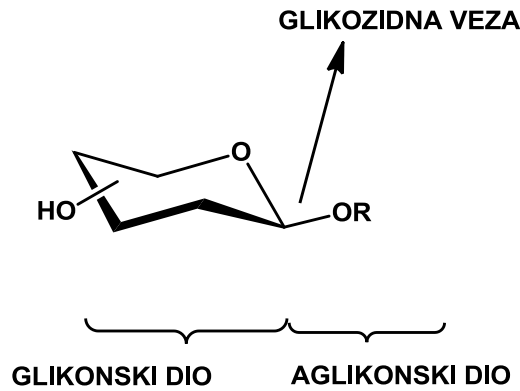
**Shema 6.** Deacetilacija galaktopiranoze (R=Ac ili Bz): a) Zemlenov postupak; b) blaži postupak s DBTO

Za regioselektivnu deacetilaciju anomernog centra mono- ili disaharida dobre rezultate pokazuje upotreba hidrazin acetata ili hidrazin hidrata u dimetilformamidu (DMF-u), piperidina, 2-aminoetanola i etilendiamina u kombinaciji s octenom kiselinom.<sup>9</sup>

### 2.3. Priprava *O*-glikozida

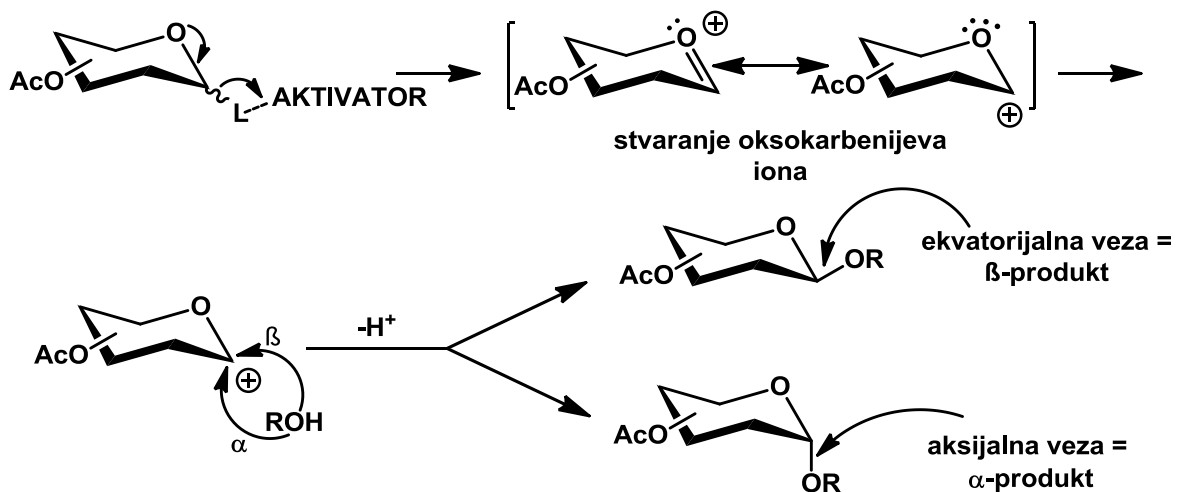
Glikozidi su acetali ili ketali cikličkih aldoza ili ketoza. Naziv glikozid se uobičajeno odnosi na *O*-glikozid, no razlikujemo i *S*-, *N*- i *C*- glikozide. Sastoje se od dva dijela – glikona i aglikona. Ugljikohidratni dio glikozida je glikon i glikozidnom vezom je preko anomernog ugljikovog atoma povezan s neugljikohidratnim dijelom – aglikonom (Slika 9.).<sup>9</sup>





Slika 9. Općenita struktura *O*-glikozida: glikonski i aglikonski dio

Sinteza glikozida zahtijeva aktivaciju šećera (ugljikohidrata, glikona) u prikladni glikozid-donor s dobrom izlaznom skupinom na anomernom ugljikovom atomu. Glikozid-donor mora biti učinkovito i stereoselektivno povezan s glikozid-akceptorom. Najčešće sve olakšava i aktivator, koji potpomaže odlasku izlazne skupine s anomernog C-atoma glikozid-donora. Kao glikozid donori se najčešće koriste glikozil-halogenidi, tioglikozidi, glikozil-imidati, a kao glikozid-akceptori alkoholi ili druge molekule koje najčešće sadrže samo jednu slobodnu hidroksilnu skupinu.<sup>7,9</sup>

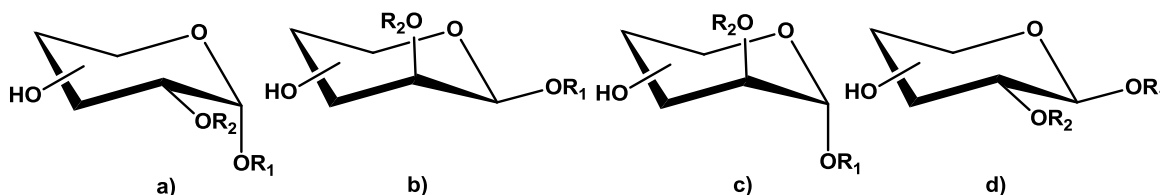


Shema 7. Mehanizam glikozidacije: aktivacija izlazne skupine, nastajanje oksokarbenijeva iona, nukleofilni napad alkohola

Glikozil-donori, a u nekim slučajevima i akceptori, moraju biti učinkovito zaštićeni prije glikozilacije kako ne bi došlo do neželjenih reakcija.

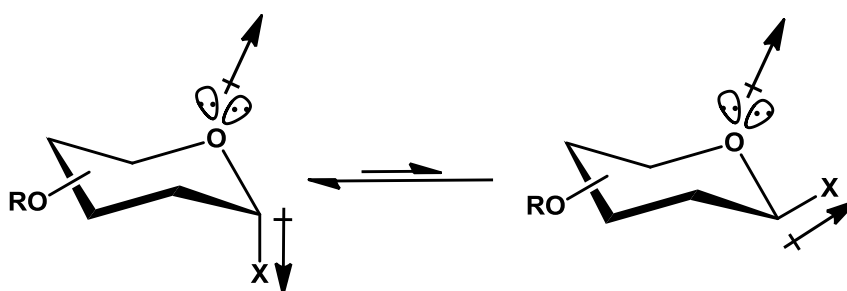
## 2.3.1. Stereokemija sinteze glikozida

Ovisno o relativnoj konfiguraciji anomernog ugljikovog atoma glikona razlikujemo  $\alpha$ - i  $\beta$ -glikozidnu vezu. Stereokemijski možemo izdvojiti četiri glavna tipa glikozida: 1,2-*cis*  $\alpha$ - i  $\beta$ - te 1,2-*trans*  $\alpha$ - i  $\beta$ -glikozide (Slika 10.).<sup>7</sup>



**Slika 10.** Tipovi glikozida prema položaju glikozidne veze: a) *cis*- $\alpha$ ; b) *cis*- $\beta$ ; c) *trans*- $\alpha$ ; d) *trans*- $\beta$

Ekvatorijalno pozicionirani supstituenti ugljikovodičnog prstena u konformaciji stolice su energijski povoljniji za razliku od aksijalnih, a razlog tome su steričke smetnje. Ipak, kod supstituenata vezanih za anomerni ugljikov atom D-piranoza i D-piranozida, aksijalni položaj odnosno  $\alpha$ -konfiguracija je stabilnija od očekivanog. Tu pojavu nazivamo anomerni efekt. Anomerni efekt možemo objasniti dipol-dipol interakcijama unutar molekule. Dipolni efekt u jednom dijelu molekule čine dva para nevezujućih elektrona na kisiku koji se nalazi u sastavu ugljikohidratnog prstena. Drugi dipol usmjeren je uzduž polarizirane veze između anomernog ugljikovog atoma i atoma koji je vezan na njega. Anomerne konfiguracije u kojima se dva dipola međusobno poništavaju su povoljnije od slučaja kada se zbog položaja supstituenta dva dipola međusobno zbrajaju (Slika 11.).<sup>9</sup>

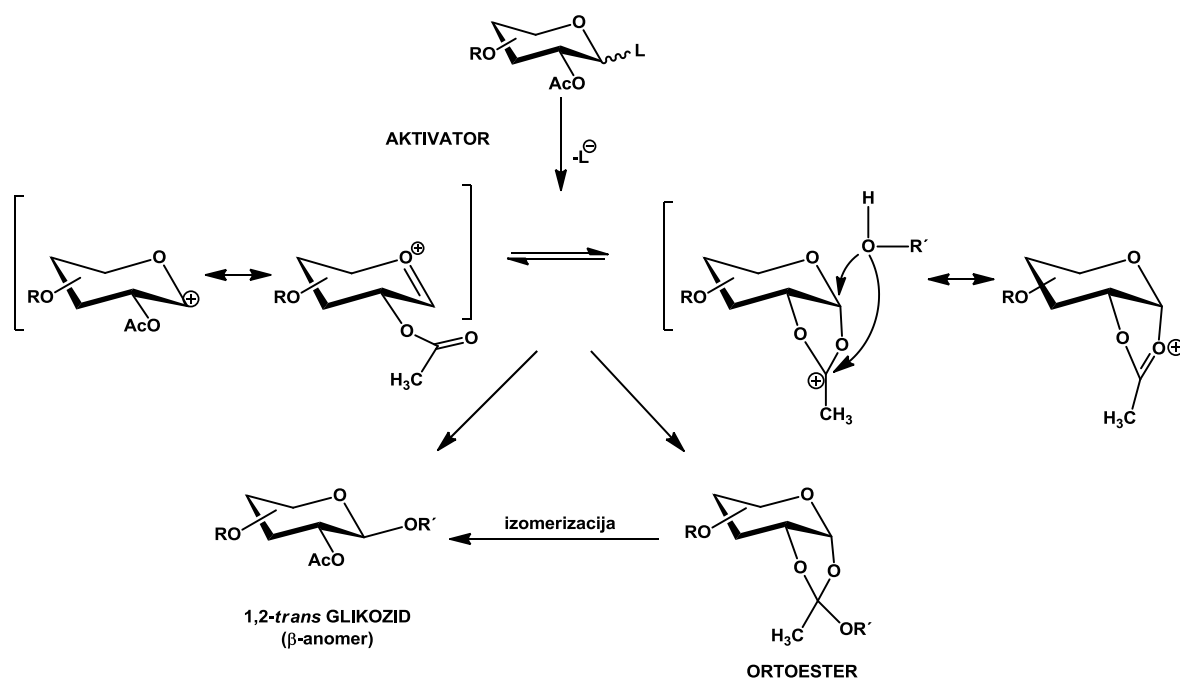


**Slika 11.** Anomerni efekt

## 2. Literaturni pregled

Jačina anomenog efekta proporcionalno ovisi o elektronegativnosti supstituenta vezanog na anomerni ugljikov atom te o odabiru otapala, što je otapalo polarnije, anomerni efekt je slabiji. Na anomerni efekt jako utječe i supstituent na C-2 položaju u ugljikovodičnom prstenu. Ako je njegov položaj ekvatorijalan, kao kod glukoze i galaktoze, anomerni efekt je slabiji i obrnuto.<sup>9</sup>

Supstituent na položaju C-2 u piranoznom sustavu utječe i na formiranje *cis*- odnosno *trans*-izomera ovisno o tome participira li zaštitna skupina vezana na C-2 atom u reakciji glikozidacije ili ne. Ukoliko je zaštitna skupina participirajuća nastaju 1,2-*trans* glikozidi, a ukoliko nije nastaje mješavina 1,2-*trans* i 1,2-*cis* glikozida. U reakciji glikozidacije, nakon izlaska izlazne skupine, koji je posredovan aktivatorom, formira se oksokarbenijev ion. Ukoliko je zaštitna skupina participirajuća, primjerice acetilna, dolazi do nastanka acetiloksonijevog iona. Nukleofilni napad hidroksilne skupine alkohola, odnosno glikozil-akceptora, sterički je ograničen na napad s "gornje" strane i formira se 1,2-*trans* glikozid. Može doći i do stvaranja ortoestera, koji izomerizacijom prelaze u odgovarajući glikozid (Shema 8.). U ovakvim slučajevima stereoselektivne 1,2-*trans* glikozidacije galakto- i gluco- tip glikozid donora daju  $\beta$ -glikozide, a mano- tip donora daje  $\alpha$ -glikozide.<sup>9,15</sup>



**Shema 8.** Mehanizam glikozidacije s participirajućom ekvatorijalnom skupinom na C-2 položaju piranoze.

## 2. Literaturni pregled

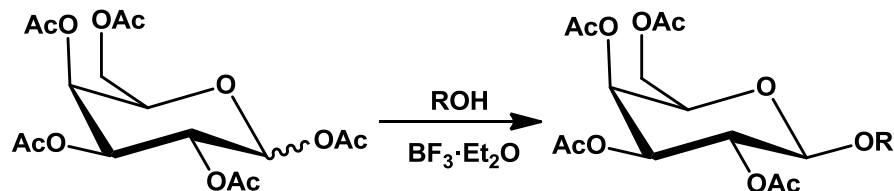
Za razliku od 1,2-*trans* glikozidacije, 1,2-*cis* glikozidaciju mnogo je teže postići. Prvo je važno da nemamo participirajuću skupinu na C-2 položaju. Tada najveći utjecaj ima anomerni efekt i potrebne su specifične metode ovisno o tipu glikozil-donora. Učinkovito se pokazala takozvana *in situ* anomerizacija koja se temelji na dodatku odgovarajućih soli u reakcijsku smjesu. U slučaju glikozidacije  $\alpha$ -glikozil bromida, uvođenjem tetraalkilamonijeva bromida dobivamo  $\beta$ -glikozil bromide i obrnuto. U slučaju kada je glikozil-donor galaktoza, *in situ* anomerizacija je značajno učinkovitija nego kada je glikozil-donor glukoza. Kod sinteze  $\beta$ -manopiranozida jednak učinak ima uvođenje srebrovih soli.<sup>9,15</sup>

### 2.3.2. Metode pripreve O-glikozida

Danas je razvijeno mnoštvo različitih metoda sinteze O-glikozida, no tri najčeće korištene su izravna metoda, Koenigs-Knorr metoda i trikloracetimidatna metoda.<sup>9</sup>

#### 2.3.2.1. Izravna metoda

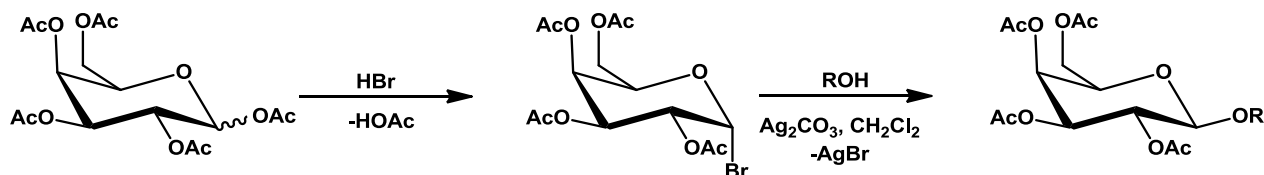
Kod izravne metode glikozidacije glikozil-donori su peracetilirani šećeri koji, uz dodatak Lewisove kiseline kao aktivatora i željeni glikozil-akceptor, daju jednostavne glikozide. Acetilna zaštitna skupina je participirajuća pa nastaju isključivo 1,2-*trans* glikozidi.<sup>9</sup>



**Shema 9.** Izravna metoda uz  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  kao aktivator na primjeru galaktopiranoze

### 2.3.2.2. Koenigs-Knorr metoda

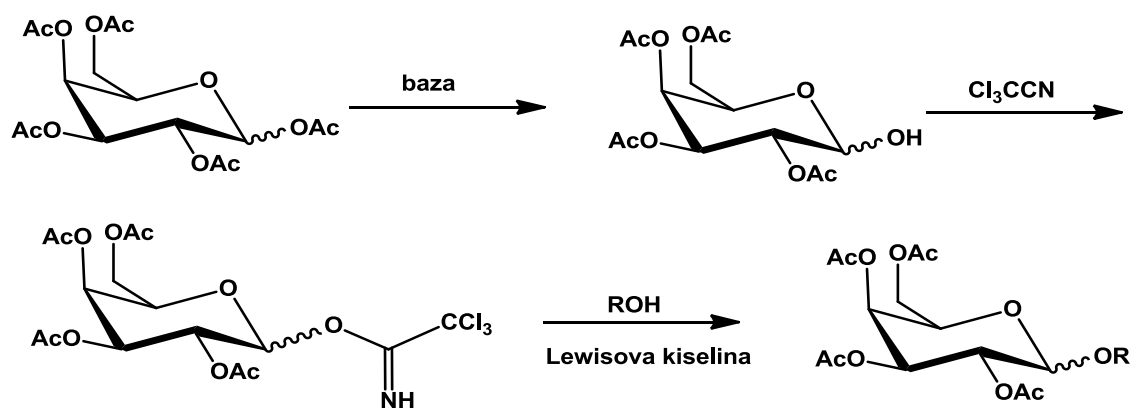
Ovu metodu predstavili su 1901. godine Wilhelm Koenigs i Eduard Knorr sa Sveučilišta u Münchenu. To je najstarija metoda koja je dugo vremena bila i jedina metoda glikozidacije, a i danas je najučestalija metoda pripreme 1,2-*trans* glikozida. Klasični glikozil-donori u ovoj metodi su glikozil bromidi i glikozil kloridi, a u posljednje vrijeme i glikozil fluoridi koji su najstabilniji od svih navedenih. Kao aktivatori se u ovoj metodi koriste srebrove soli te u nekim modificiranim verzijama metode i živine soli. Upravo upotreba soli teških metala u ekvimolarnim količinama jedan je od dva glavna nedostatka ove metode. Drugi nedostatak je nestabilnost glikozil halogenida, odnosno nestabilnost  $\beta$ -glikozil halogenida kao posljedica prethodno opisanog anomernog efekta. No, velika prednost ove metode je dostupnost potrebnih glikozil-donora. Glikozil halidi se vrlo jednostavno sintetiziraju, primjerice glikozil bromid se dobiva jednim korakom reakcijom peracetiliranog šećera s HBr u octenoj kiselini.<sup>9</sup>



**Shema 10.** Koenigs-Knorr metoda na primjeru D-galaktopiranoze

### 2.3.2.3. Trikloracetimidatna metoda

Ovu metodu su razvili R. R. Schmidt i njegovi suradnici i pokazala se boljom od Koenigs-Knorrrove metode. Glikozid-donori u ovoj metodi su glikozil trikloracetimidati koji su stabilniji od glikozil bromida i pri niskim temperaturama mogu biti skladišteni mjesecima. Sinteza glikozil trikloracetimidata zahtjeva jedan korak više od sinteze glikozil bromida. Peracetilirani šećer je prvo potrebno selektivno deacetilirati kako bi anomerna OH skupina bila nezaštićena. U bazičnim uvjetima nastali oksoanion reagira s trikloracetonirom i nastaje odgovarajući imidat. Kada se u reakciji koriste slabe baze, primjerice kalijev karbonat, nastat će  $\beta$ -trikloracetimidat, a ako se koriste jače baze, primjerice natrijev hidrid, nastat će  $\alpha$ -trikloroacetimidat.<sup>9</sup>



Shema 11. Trikloracetimidatna metoda na primjeru D-galaktopiranoze

Najveća prednost *O*-glikozil trikloracetimidata je u tome što su jaki glikozil-donori uz relativno blage kiselinkse uvjete. Katalizatori koji se pritom koriste su Lewisove kiseline, poput *p*-toluensulfonske kiseline, trimetilsilil-trifluormetansulfonata (TMSOTf) i borova trifluorid dietil eterata ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ). Jačina Lewisove kiseline, polarnost otapala i temperatura pri kojoj se događa reakcija određuju stereoselektivnost ove metode glikozidacije.<sup>9</sup>

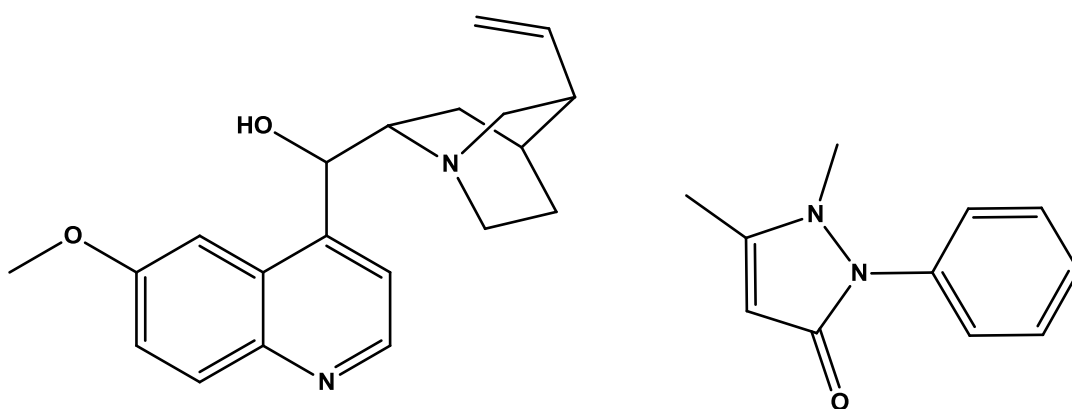
Zbog visoke razine reaktivnosti trikloracetimidata česte su i neželjene reakcije ili čak raspad donora prije reakcije s akceptorom što smanjuje iskorištenje reakcije. Kako bi se povećalo iskorištenje koristi se takozvana inverzna glikozilacija. U prvotnom postupku katalizator se dodavao otopini glikozil-donora i glikozil-akceptora. Dodatkom glikozil-donora otopini u kojoj su prethodno otopljeni katalizator i glikozil-akceptor iskorištenje reakcije se povećava jer je izbjegnuta raspad glikozil-donora pod utjecajem katalizatora.<sup>9</sup>

## 2.4. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi su ciklički aromatski spojevi koji u sastavu prstena u svojoj strukturi sadrže najmanje jedan atom koji nije ugljikov atom. Taj atom se naziva heteroatom i najčešće se radi o atomu/atomima dušika, kisika ili sumpora. Oko dvije trećine organskih spojeva odgovara ovom opisu odnosno pripada skupini heterocikličkih spojeva.<sup>11</sup> Među njima se nalaze i neki od najvažnijih spojeva za živi

## 2. Literaturni pregled

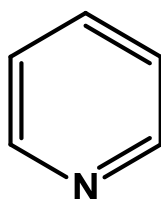
svijet, kao npr. purinske i pirimidinske baze nukleinskih kiselina, alkaloidi i drugi. Mnogi biološki aktivni spojevi i lijekovi pripadaju heterocikličkim spojevima. Od kinina koji je u 16. stoljeću korišten u prevenciji i liječenju malarije, prvog sintetskog lijeka antipirina (1887.) koji je bio namijenjen liječenju vrućice (Slika 11.) do cimetidina odnosno Tagameta<sup>®</sup> (1970.) (Slika 12.) koji je namijenjen liječenju čira želuca i mnoštvu drugih lijekova koji su danas u upotrebi.<sup>4</sup> Dijelimo ih prema vrsti heteroatoma ili prema broju prstenova u strukturi. S obzirom na broj prstenova postoje monocikli kojima primjerice pripadaju piridin i imidazol i policikle kojima pripada primjerice benzimidazol.



**Slika 12.** Strukturne formule povijesnih lijekova kinina (lijevo) i antipirina (desno).

### 2.4.1. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost piridina

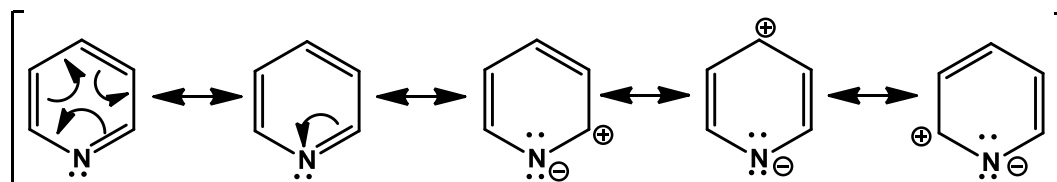
Piridin je analog benzena, koji umjesto jednog ugljikovog atoma u šesteročlanom prstenu ima dušikov atom. Bezbojna je tekućina intenzivnog mirisa i lako zapaljiva zbog čega dobiva ime od grčkog πύρ (pyr) što znači vatra. Prvi ga je izolirao škotski kemičar Thomas Anderson iz ulja nastalog zagrijavanjem životinjskih kostiju. Topljiv je u vodi i u svim organskim otapalima. Piridin je baza sa kemijskim svojstvima sličnim tercijarnim aminima, a vrijednost  $pK_a$  njegove konjugirane kiseline iznosi  $\sim 5,2$ .<sup>4</sup>



**Slika 13.** Struktura molekule piridina

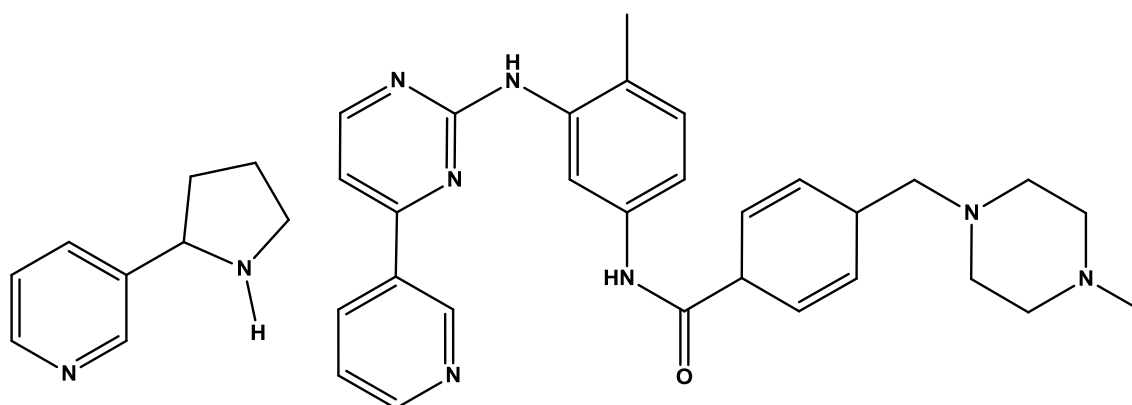
## 2. Literaturni pregled

Kao i ostali aromatski spojevi, vrlo je stabilan. Molekula piridina je planarna, sa šest delokaliziranih elektrona u cikličkom  $\pi$  sustavu kojeg čine nehibridizirane  $p$  orbitale. Nevezni par elektrona atoma dušika se nalazi njegovoj u  $sp^2$  orbitali koja je u ravnini prstena i ne sudjeluje u  $\pi$  sustavu. Rezonancija dodatno objašnjava stabilnost piridina (Shema 12.).<sup>10</sup>



Shema 12. Rezonantne strukture piridina

Udisanje para, gutanje tekućine ili apsorpcija piridina preko kože mogu uzrokovati ozbiljne zdravstvene posljedice stoga je preporučeno oprez pri rukovanju. Unatoč tome piridin je često korišten u ulozi otapala, a koristi se i kao prekursor u proizvodnji herbicida, fungicida, insekticida, antiseptika itd. U prirodi dolazi u sastavu biološki aktivnih spojeva poput nukleotida (citozin, timin), nekih vitamina ( $B_6$ ) i alkaloida, a često je i u sastavu sintetskih spojeva, posebno lijekova i herbicida (Slika 14.)<sup>4,10</sup>



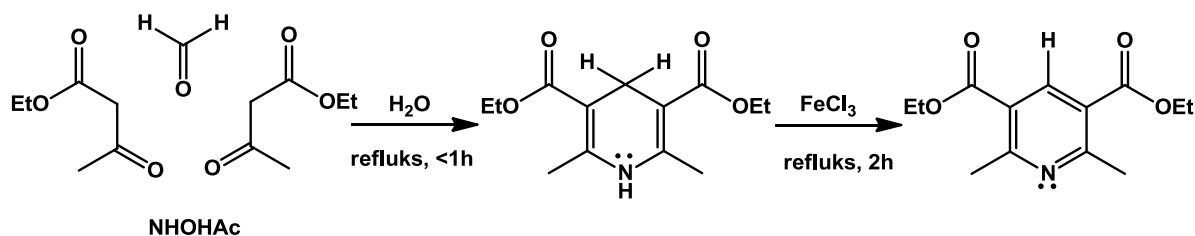
Slika 14. Strukturne formule spojeva koji sadrže piridin: alkaloida prisutnog u duhanu – nikotina (lijevo) i sintetskog lijeka komercijalnog imena Gleevec<sup>®</sup> (desno) koji se koristi u liječenju kronične mijeloične leukemije<sup>6</sup>

Reakcije sinteze piridina možemo podijeliti u tri skupine reakcija: ciklokondenzacije, cikloadicije i transformacije prstena drugih heterocikala. Reakcijom ciklokondenzacije



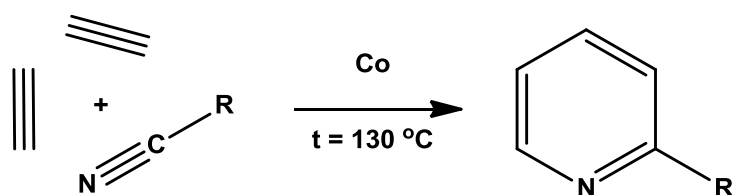
## 2. Literaturni pregled

piridin se sintetizira na više načina, a najpoznatija je Hantzchova sinteza piridina (Shema 13.) pri kojoj kondenzacijom četiri spoja, dviju molekula  $\beta$ -dikarbonila, molekule aldehida i amonijaka dobivamo 1,4 dihidropiridin, čijom daljnjom dehidrogenacijom dobivamo piridin. Reakcija je korisna za sintezu simetričnih derivata piridina.<sup>4</sup>



Shema 13. Hantzchova sinteza piridina<sup>4</sup>

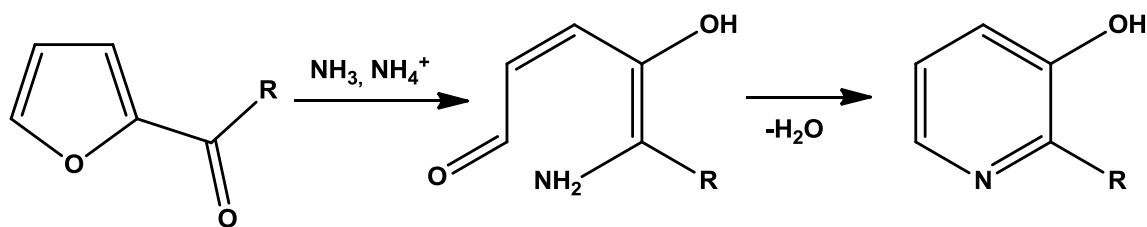
Od sinteza cikloadicijom značajna je reakcija nitrila i alkina, u kojoj dvije molekule etina i nitril cikliziraju u 2-supstituirani piridin (Shema 14.) te (4+2) cikloadicija u kojoj dien (1- ili 2-azadien, oksazol) i takozvani dienofil (imin ili nitril), Diels-Alder-ovom reakcijom cikloadicije, daju derivat piridina.<sup>4</sup>



Shema 14. Sinteza 2-supstituiranog piridina reakcijom cikloadicije<sup>4</sup>

Pridin možemo, kako je navedeno, sintetizirati i transformacijom prstena drugih heterocikala. Primerice furani s acilnom funkcionalnom skupinom na položaju 2 se transformiraju u 3-hidroksipiridine, uz amonijak i amonijeve soli. Pretpostavlja se da su međuprodukti 5-aminodienoni (Shema 15.).<sup>4</sup>

## 2. Literaturni pregled

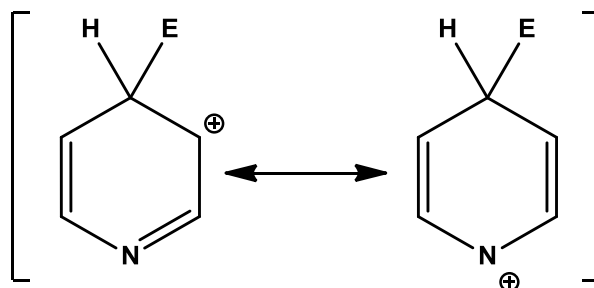


**Shema 15.** Sinteza 3-hidroksipiridina reakcijom transformacije prstena furana<sup>4</sup>

S obzirom na njegovu elektronsku strukturu, mogu se predvidjeti tri stvari vezane uz reaktivnost piridina:

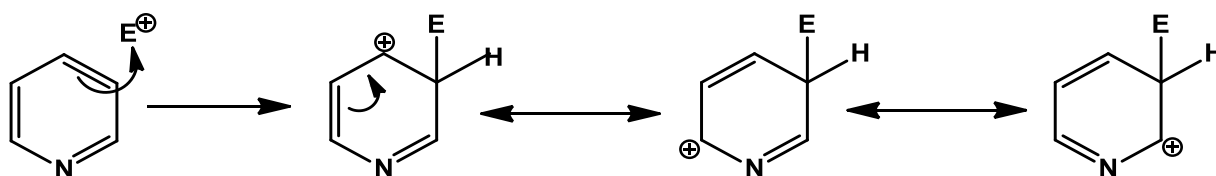
- 1) elektrofilni preferiraju napad na dušikov atom i na ugljikove atome na C-3 (meta-) položaju dok nukleofili preferiraju napad na ugljikove atome na C-2 (orto-) i C-4 (para-) položaju
- 2) piridin slabije podliježe reakcijama elektrofilne supstitucije od benzena, no situacija je obrnuta kod reakcija nukleofilne supstitucije
- 3) piridin podliježe reakcijama termo- i fotokemijske izomerizacije analogno benzenu

Tvrdnje 1 i 2 možemo potkrijepiti prikazom rezonancije međuprodukata u reakciji (Shema 16.) Kod elektrofilne supstitucije prisutnost dušikova atoma destabilizira kation koji je mogući međuprodukt, posebno na položajima C-2 (orto-) i C-4 (para-). Ipak, moguća je elektrofilna supstitucija na C-3 (meta-) položaju (Shema 17.).<sup>10</sup>



**Shema 16.** Rezonantne strukture intermedijarnog kationa u slučaju elektrofilne supstitucije na položaju C-3 piridinskog prstena<sup>4</sup>

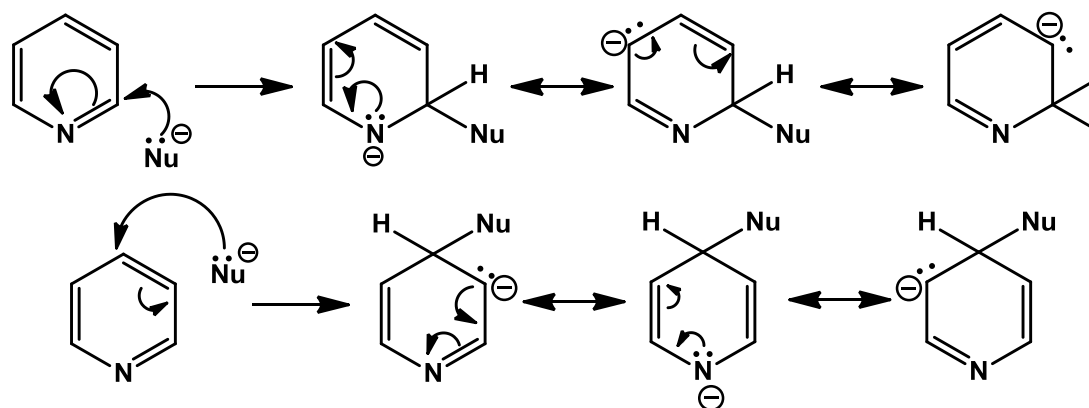
## 2. Literaturni pregled



**Shema 17.** Mehanizam elektrofilne supstitucije na meta-položaju piridinskog prstena<sup>10</sup>

U slučaju napada elektrofila na dušikov atom dodatno se smanjuje reaktivnost piridina.

Kod nukleofilne supstitucije dušikov atom čini piridin reaktivnijim od benzena. Intermedijarni anion je stabiliziran elektonegativnim dušikom i delokalizacijom na prstenu (Shema 18.). Piridin podliježe nukleofilnim supstytucijama na orto- i para-položajima, a rijetko na meta-položaju jer tada izostaju stabilne rezonancijske strukture s negativnim nabojem na dušikovom atomu.<sup>10</sup>



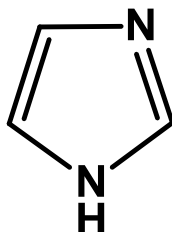
**Shema 18.** Mehanizam nukleofilne supstitucije na orto- i para-položajima piridinskog prstena<sup>10</sup>

### 2.4.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost imidazola

Imidazol je aromatski heterociklički spoj. Peteročlani prsten imidazola sadrži dva heteroatoma - dva atoma dušika. Atom dušika na položaju 1 je pirolnog tipa, a atom dušika na položaju 3 je piridinskog tipa. Njegov naziv prema IUPAC-u je i 1,3-diazol. Na sobnoj temperaturi je u obliku bezbojnih kristala, topljiv je u vodi (kada se otopi

## 2. Literaturni pregled

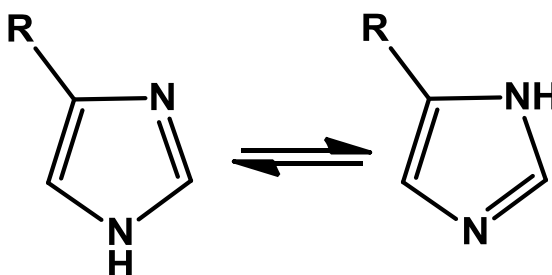
vodikove veze između molekula imidazola se zamjenjuju vodikovim vezama s molekulama vode) i protičnim otapalima, a samo djelomično u aprotičnim otapalima.<sup>4</sup>



Slika 15. Struktura molekule imidazola

Molekula imidazola je planarna i gotovo je pravilan pentagon. Šest elektrona čini ciklički  $\pi$  sustav nehibridiziranih orbitala u kojem sudjeluje nevezni elektronski par na pirolnom dušikovom atomu (N-1). Nevezni elektronski par na piridinskom dušikovom atomu (N-3) nalazi se u  $sp^2$  orbitali koja je u ravnini prstena i ne sudjeluje u  $\pi$  sustavu.<sup>4</sup>

Imidazol egzistira u dvije tautomerne forme (Slika 16.), a kada je protoniran dva dušikova atoma postaju kemijski ekvivalentna.<sup>11</sup>

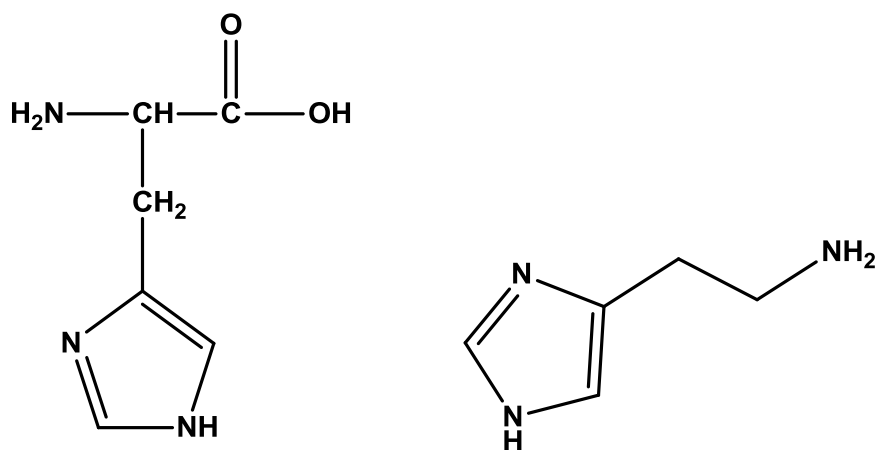


Slika 16. Anularna tautomerija imidazola

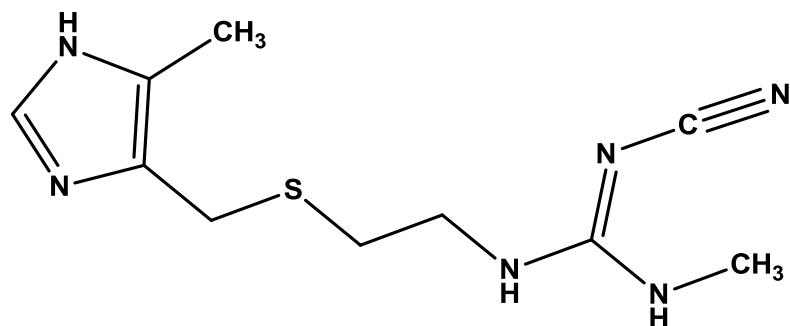
Imidazol je amfoteran,  $pK_a$  baze iznosi 6,8 što ga čini 60 puta bazičnijim od piridina. Kao kiselina, imidazol ima  $pK_a$  vrijednost 14,5, što ga pak čini kiselijim od alkohola, ali manje kiselim od karboksilnih kiselina, fenola i imida. Pri fiziološkom pH imidazol postoji u obje forme, protoniranoj i deprotoniranoj.<sup>5</sup>

## 2. Literaturni pregled

Imidazol se nalazi u sastavu mnogih prirodnih spojeva od kojih je možda najvažnija aminokiselina histidin (Slika 17.). Histidin ima važnu ulogu u aktivnim mjestima mnogih enzima koju mu omogućuju kiselo-bazna i kompleksirajuća svojstva imidazola. Enzimskom dekarboksilacijom histidina nastaje histamin (Slika 17.). Histamin je također biološki važna molekula koja je vazodilatator, kontraktor glatkog mišićnog tkiva, i regulator lučenja želučane kiseline. Visoke koncentracije histamina u krvi uzrokuju alergijske reakcije. Takve reakcije moguće je zaustaviti antihistaminicima koji blokiraju receptore histamina. Imidazol je sastavni dio već spomenutog lijeka cimetidina koji regulira lučenje želučane kiseline (Slika 18.).<sup>4</sup>



**Slika 17.** Strukturne formule histidina (lijevo) i histamina (desno)

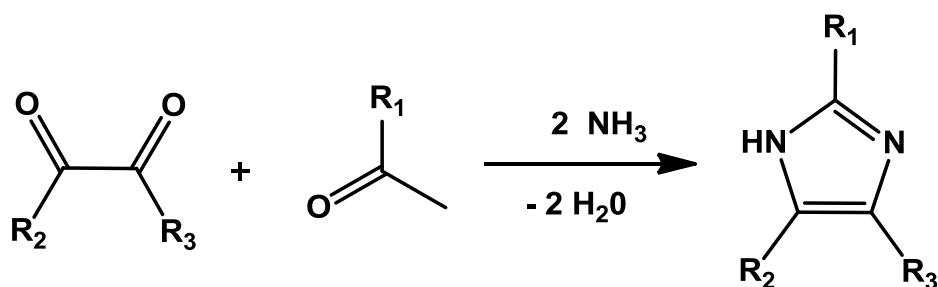


**Slika 18.** Strukturna formula cimetidina

Imidazol je prvi put sintetiziran sredinom 19. stoljeća iz 1,2-diketona, formaldehida i amonijaka. Učinio je to njemački kemičar Heinrich Debus i odredio mu opću formulu,

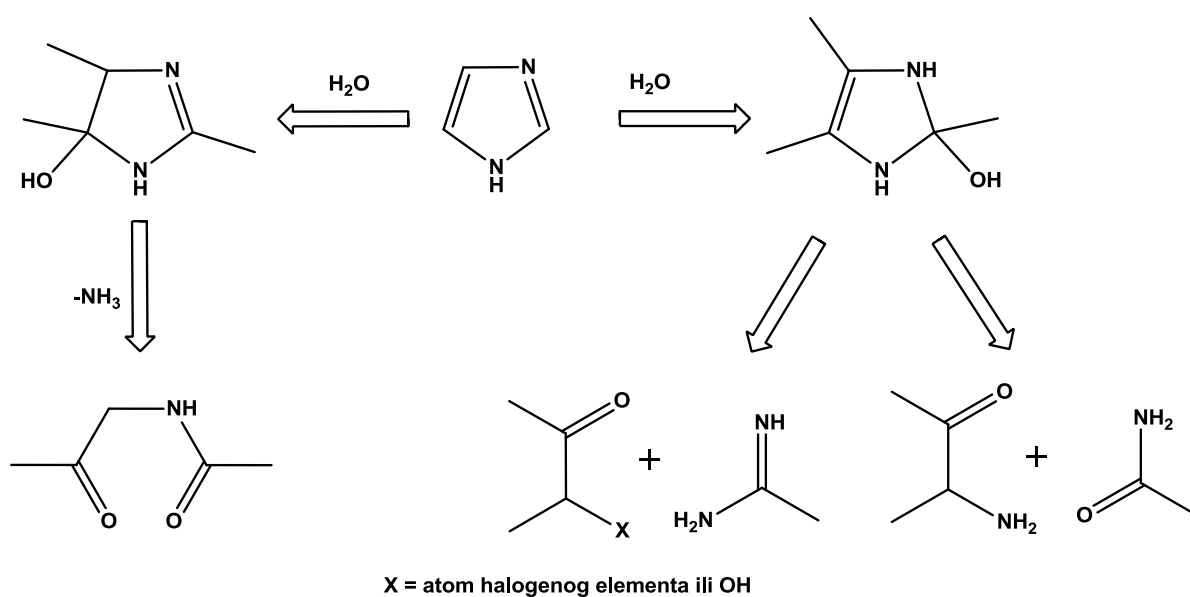
## 2. Literaturni pregled

$C_3N_2H_4$ . Poljski kemičar Brønislav Leonard Radziszewski odredio mu je strukturnu formulu i nastavio istraživanje njegove sinteze. Danas korištena reakcija sinteze imidazola iz  $\alpha$ -diketona ili  $\alpha$ -ketoaldehida, aldehida i amonijaka nazvana je Debus-Radziszewski sinteza.<sup>4</sup>



Shema 19. Debus-Radziszewski sinteza imidazola

Mogućnosti sinteze imidazola možemo podijeliti na dvije skupine. Prva skupina su reakcije  $\alpha$ -aminoacil karbonilnog sustava s amonijakom ili primarnim aminom, a drugu skupinu možemo podijeliti na dvije podskupine. U prvoj od njih derivat imidazola je produkt reakcije  $\alpha$ -halogeno- ili  $\alpha$ -hidroksikarbonil spoja i amidina, a u drugoj je derivat imidazola produkt reakcije  $\alpha$ -amino ketona i amida ili nitrila (Shema 20.).<sup>4</sup>



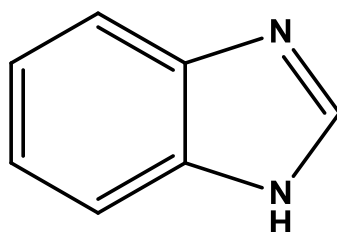
Shema 20. Retrosinteza imidazola<sup>4</sup>

## 2. Literaturni pregled

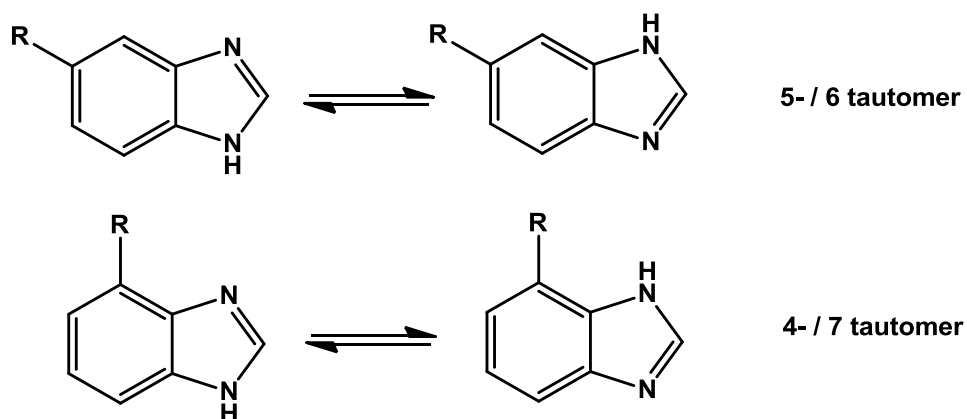
Kod imidazola je moguća supstitucija na svih 5 položaja u prstenu. U slučaju supstitucije oba dušikova atoma imidazol postoji u obliku kvaterne soli s delokaliziranim pozitivnim nabojem.<sup>5</sup> Nukleofilnim i elektrofilnim supstitucijama na ugljikovim atomima najčešće se sintetiziraju halogeno- i sulfo- derivati imidazola.<sup>4</sup>

### 2.4.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost benzimidazola

Benzimidazol je, za razliku od piridina i imidazola, biciklički spoj (Slika 19.). Sastoji se od sjedinjena dva prstena - benzena i imidazola. Bezbojan je kristaliničan spoj, relativno slabo topljiv u vodi, ali vrlo dobro topljiv u etanolu. S  $pK_a$  baze vrijednosti od 5,68 manje je bazičan od imidazola, no s  $pK_a$  kiseline 12,75, više je „NH-kiseo“. Kao i imidazoli, supstituirani benzimidazoli pokazuju anularnu tautomerizaciju (Shema 20.).<sup>4</sup>



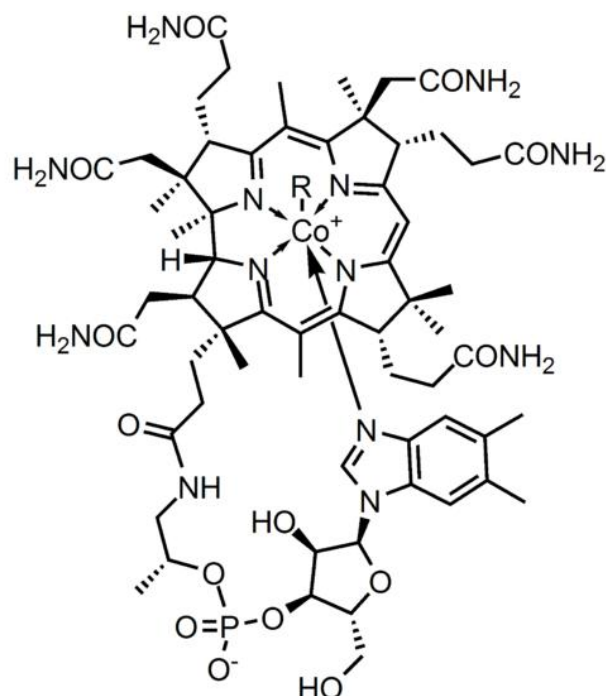
Slika 19. Struktura molekule benzimidazola



Shema 20. Anularna tautomerizacija benzimidazola

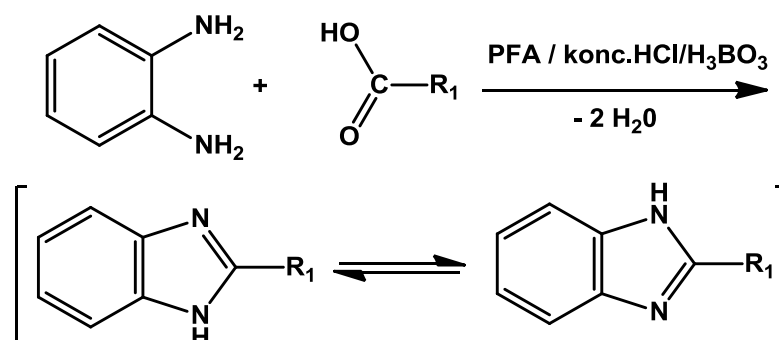
## 2. Literaturni pregled

Benzimidazol je u sastavu mnogih prirodnih spojeva od kojih se možda najviše ističe u *N*-ribozildimetilbenzimidazolu gdje služi kao aksijalni ligand atomu kobalta u vitaminu B<sub>12</sub> (Slika 20.). Benzimidazol i njegovi derivati igraju veliku ulogu u medicini i farmaciji pokazujući antiparazitsku, antimikrobijalnu, antiviralnu i antitumorsku aktivnost.<sup>2</sup>



Slika 20. Struktura vitamina B<sub>12</sub>

Standardna sinteza benzimidazola je ciklokondenzacija *o*-fenilendiamina ili supstituiranih *o*-fenilendiamina s karboksilnim kiselinama i njihovim derivatima.<sup>4</sup>

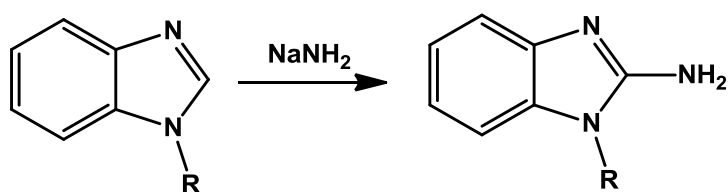


Shema 21. Primjer standardne sinteze benzimidazola iz derivata 1,2-diaminobenzena uz Lewisovu kiselinu kao katalizator, produkt je 2-supstituirani benzimidazol



## 2. Literaturni pregled

Reaktivnost benzimidazola slična je onoj imidazola. U slučaju N-1 supstituiranog benzimidazola u reakciji s n-butilitijem dolazi do nastanka kovalentne veze između atoma litija i ugljikova atoma imidazola na položaju 2. U neutralnom i bazičnom mediju s halogenalkanima daje 1-alkilbenzimidazole. Elektrofilne supstitucije na ugljikovom atomu zbivaju se prvo na položaju 5, zatim na položaju 6 ili 7 benzenskog dijela molekule. Nukleofili reaguju brže s ugljikovim atomom na položaju 2 benzimidazola nego imidazola. Primjerice u Čičibabinovoj reakciji nastaje 2-amino produkt reakcijom 1-alkilbenzimidazola s natrijevim amidom (Shema 22.).<sup>4</sup>



**Shema 22.** Čičibabinova reakcija

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Metode i materijali

Sve kemikalije upotrijebljene u pripravi konačnih spojeva bile su analitičke čistoće. Spojevi benzimidazol (98 %, Fluka), imidazol (99,5 %, Fluka), piridin (Kemika), D-galaktoza (99 %, Sigma-Aldrich), acetanhidrid (Merck), 2-brometanol (95 %, Aldrich), bortrifluor dietileterat ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , Aldrich), jod (Kemika), 25 % otopina natrijeva metoksida u metanolu (Sigma-Aldrich) su komercijalno dostupni. Otapala su po potrebi sušena i pročišćavana uobičajenim postupcima opisanim u literaturi.<sup>24</sup>

Tijek reakcija, identifikacija i kontrola čistoće pripremljenih spojeva ispitivane su uzlaznom tankoslojnom kromatografijom (TSK), infracrvenom spektroskopijom (IR), mjerenjem optičkog skretanja,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR) te masenom spektroskopijom (MS).

Uzlazna tankoslojna kromatografija je rađena na pločicama silikagela (DC-Fertigplatten SIL G-25 / UV<sub>254</sub>, Macherey-Nagel), a spojevi su detektirani UV-lampom koja zrači valnom duljinom od 254 nm, reverzibilnom adicijom joda ili zagrijavanjem nakon prskanja sulfatnom kiselinom (w = 10 %). Frakcije su uparavane na rotacijskom uparivaču uz podtlak vakuum pumpe (Büchi). Sustavi otapala upotrebljavani za TSK i kromatografiju na stupcu silikagela te neutralnog alumijevog oksida bili su:

<b>A</b>	heksan ( $\text{C}_6\text{H}_{14}$ ) : etil-acetat ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ )	(1 : 1)
<b>B</b>	kloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) : acetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )	(3 : 1)
<b>C</b>	etil-acetat ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ) : petroleter ( $\text{C}_6\text{H}_{14}$ )	(1 : 1)
<b>D</b>	kloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) : metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )	(9 : 1)

### 3. Eksperimentalni dio

IR spektri su snimani na *FTIR Perkin –Elmer Spectrum Two* spektrometru kao pastile kalijeva bromida u području 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  uz spektralno razlučenje 4  $\text{cm}^{-1}$ . Vrijednosti valnih brojeva su izražene u  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR spektri ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ) su snimljeni na spektrometru Bruker AV300 i/ili AV600 i Bruker Advance III HD 400MHz/54mm Ascend u deuteriranim otapalima na sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) su izraženi u dijelovima na milijun (ppm) prema tetrametilsilanu (TMS,  $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$ ) kao unutrašnjem standardu ( $\delta = 0,00$  ppm), a konstante sprezanja ( $J$ ) su izražene u hercima (Hz). Multiplicitet signala označen je slovima s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet). Atomi glikonskog dijela glikozida označeni su brojevima 1-6, atomi u aglikonskom dijelu koji povezuju glikon s heterociklom označeni su s apostrofom ( ' ) i numerirani s 1 ili 2 (npr. H'-1 ili C'-1) dok su atomi heterocikla označeni odgovarajućim indeksom (Py, Im i BIm) i numerirani (npr. H<sub>im</sub>-1 ili C<sub>im</sub>-4). Ukoliko je primjećeno postojanje dijastereotopnih protona, dodana im je oznaka a, b, c itd.

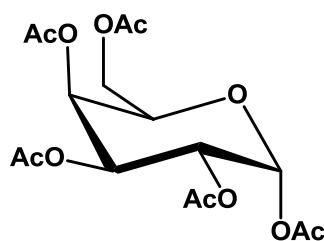
Određivanje molekulskog iona provedeno je na HPLC Agilent 1200 Series s DAD detektorom i spektrometrom mase s trostrukim kvadrupolom Agilent 6410. Kao način ionizacije korištena je ionizacija raspršenim elektronima (engl. *Electrospray Ionisation* - ESI).

Optička skretanja određena su na polarimetru SCHMIDT-HAENSCH Polartronic NH8 (589 nm) na sobnoj temperaturi (25 °C) u kvarcnoj ćeliji dugoj 1 dm. Koncentracija otopine izražena je kao masa otopljenog uzorka u gramima u 100 mL otopine (g/100 mL).

## 3.2. Priprava heterocikličkih $\beta$ -D-galaktokonjugata

### 3.2.1. Priprava 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-galaktopiranozida (1)

D-(+)-galaktoza (3,03 g, 0,0168 mol) je suspendirana u suhom anhidridu octene kiseline (15 mL, 0,1589 mol, 1,082 g cm<sup>-3</sup>) te je u suspenziju dodan jod (150 mg, 0,591 mmol) uz snažno miješanje (do 1200 rpm) pri sobnoj temperaturi. Nakon nekoliko minuta dolazi do zagrijavanja reakcijske smjese (egzotermni skok do 90 °C), što ukazuje na početak acetilacije. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **A** ( $R_f = 0,53$ ). Po završetku reakcije, hladna reakcijska smjesa prebačena je u lijevak za odjeljivanje u kojem se nalazio diklormetan (50 mL), vodena otopina Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) i usitnjeni led. Nakon ekstrakcije organski sloj je odvojen, a preostali vodeni sloj je dodatno dva puta ekstrahiran sa po 20 mL diklormetana. Organski ekstrakti su spojeni i isprani zasićenom vodenom otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x30 mL) do pH~7 te potom osušen na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Otopina je profiltrirana, a otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Žuti sirupasti produkt je dodatno pročišćen kromatografijom na stupcu u sustavu otapala **B** ( $R_f = 0,64$ ). Dobiven je blijedo žućkasti produkt, spoj **1** (6,0280 g, 92 %,  $[\alpha]_D^{25} = +85^\circ$  ( $c$  2, CHCl<sub>3</sub>)) koji kristalizira stajanjem u ledenici.



Slika 21. Strukturna formula spoja **1**

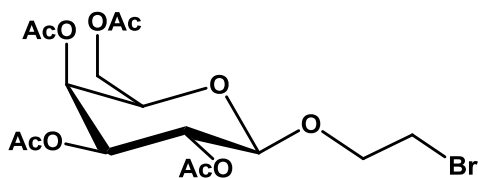
**IR** (KBr)  $\nu$ /cm<sup>-1</sup>: 2962-2913 (C-H), 1748 (C=O)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 6,38 (d, 1H,  $J=1,72$  Hz, H<sub>Gal-1</sub>), 5,5-5,31 (m, 3H, H<sub>Gal-2,3,4</sub>), 4,35 (dt, 2H,  $J_1=6,6$  Hz,  $J_2=6,8$  Hz, H<sub>Gal-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-OAc), 4,06-4,15 (m, 1H, H<sub>Gal-5</sub>), 2,2-2,0 (5 s, 15H, 5 CH<sub>3</sub>C=O)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 170,3-168,9 (5 C=O), 89,7 (C<sub>Gal-1</sub>), 68,7, 67,4, 67,3, 66,4, (C<sub>Gal-2,3,4,5</sub>), 61,2 (C<sub>Gal-6</sub>), 20,9-20,6 (5 CH<sub>3</sub>C=O)

### 3.2.2. Priprava (2-brometil)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozida (2)

Otopina spoja **1** (4,90 g, 0,013 mol) i 2-brometanol (1 mL, 0,0141 mol, 1,763 g cm<sup>-3</sup>) u suhom diklometanu (50 mL) miješana je pri temperaturi od 0 °C uz postupno dokapavanje BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (10 mL, 0,0789 mol, 1,120 g cm<sup>-3</sup>) kroz 10 minuta u inertnoj atmosferi argona zaštićena od svjetla. Pri dokapavanju dolazi do promjene boje reakcijske smjese iz narančaste u smeđu. Miješanje je nastavljeno još 1 sat pri temperaturi od 0 °C, a zatim 12 sati pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela, u sustavu otapala **C**. Reakcijska smjesa je razrijeđena diklometanom (10 mL) i prelivena u smjesu leda i vode (100 mL) uz miješanje. Zatim je prebačena u lijevak za odjeljivanje, odvojen je organski sloj te redom ispran vodom, zasićenom vodenom otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i zasićenom otopinom NaCl. Organski ekstrakt je sušen na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirovi produkt je dodatno kromatografiran na stupcu silikagela u sustavu otapala **B** (*R<sub>f</sub>* = 0,62). Dobiven je produkt, spoj **2** (5,49 g, 96 %, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +17 ° (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)), bijeli kristali.



Slika 22. Strukturna formula spoja **2**

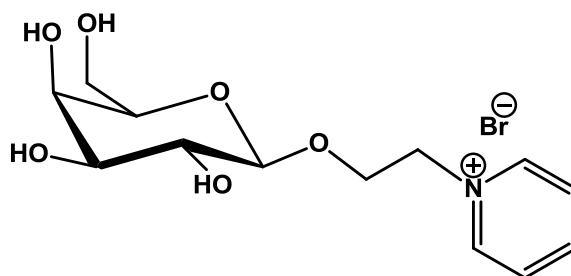
**IR** (KBr)  $\nu$ /cm<sup>-1</sup>: 2958-2932 (C-H), 1741 (C=O)

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 5,4-5,3 (m, 1H, H<sub>Gal-2</sub>), 5,25-5,19 (m, 1H, H<sub>Gal-3</sub>), 5,02-5,01 (2 d, 2H, *J*<sub>1</sub>=3,4 Hz, *J*<sub>2</sub>=3,4 Hz, H<sub>Gal-6</sub>), 4,55 (d, 1H, *J*=7,92 Hz, H<sub>Gal-1</sub>), 4,22-4,08 (m, 2H, H<sub>Gal-4,5</sub>), 3,96-3,78 (m, 2H, H'-1, CH<sub>2</sub>-O-), 3,5-3,45 (m, 2H, H'-2, CH<sub>2</sub>-Br), 2,15, 2,08, 2,05, 1,98 (4 s, 12 H, 4 CH<sub>3</sub>C=O)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 170,2, 170,1, 170,0, 169,4 (4 C=O), 101,4 (C<sub>Gal-1</sub>), 70,7 (C<sub>Gal-5</sub>), 70,6 (C<sub>Gal-3</sub>), 69,7 (C<sub>Gal-6</sub>), 68,5 (C<sub>Gal-2</sub>), 66,9 (C<sub>Gal-4</sub>), 61,2 (C'-1), 30,0 (C'-2), 20,8-20,5 (4 CH<sub>3</sub>C=O)

### 3.2.3. Priprava *N*-[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]piridinijevog bromida (**3**)

Spoj **2** (0,1582 g, 0,3357 mol) i suhi piridin (2 mL, 0,0248 mol) zagrijavani su na 110 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici slikagela u sustavu otapala **D**. Nakon 48 sati reakcija je prekinuta, ostatak piridina je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je sirupasti tamnocrveni produkt. Produkt je zatim pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz gradijentnu promjenu otapala od sustava otapala **D** do čistog metanola koji je eluirao željeni produkt ( $R_f = 0,00$ ). Metanol je uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveni sirupasti produkt je zatim otopljen u suhom metanolu (10 mL). Otopini je dodana katalitička količina natrijeva metoksida u metanolu (w=25%, 10  $\mu$ L, 0,044 mmol) do konačne koncentracije 4,4 mM u ukupnom volumenu reakcijske smjese. Tijek reakcije praćen je IR spektroskopijom. Nakon 20-ak minuta uočen je potpuni izostanak vibracije karbonilne skupine na oko 1730-1750  $\text{cm}^{-1}$  i reakcija je prekinuta. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i produkt je ponovno kromatografiran prethodno opisanim postupkom. Dobiven je sirupasti produkt, kvaterna sol, spoj **3** (0,0849 g, 69 %,  $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).



Slika 23. Strukturna formula ciljanog spoja **3**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3401 (O-H), 2950-2919 (C-H), 1629 (C=N), 1488, 1383, 1088

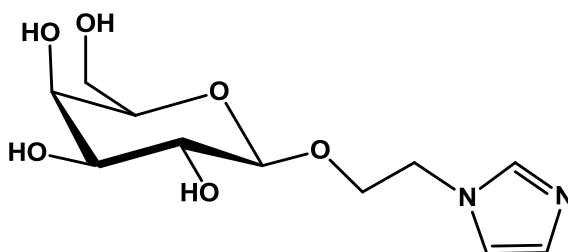
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 9,11 (d, 2H,  $J=5,79$  Hz,  $\text{H}_{\text{Py}-2,6}$ ), 8,65 (t, 2H,  $J_1=7,73$  Hz,  $J_2=7,73$  Hz,  $\text{H}_{\text{Py}-3,5}$ ), 8,15 (t, 2H,  $J_1=7,24$  Hz,  $J_2=7,24$  Hz,  $\text{H}_{\text{Py}-4}$ ), 4,97-4,88 (m, 2H), 4,38-3,32 (m, 2H), 3,26-4,21 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,85 (d, 1H,  $J=1,88$  Hz,  $\text{H}_{\text{Gal}-1}$ ), 3,7-3,69 (d, 2H), 3,6-3,46 (m, 3H)

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 145,7 ( $\text{C}_{\text{Py}-2,4,6}$ ), 127,85 ( $\text{C}_{\text{Py}-3,5}$ ), 103,8 ( $\text{C}_{\text{Gal}-1}$ ), 75,4, 73,3, 70,8, 68,8 ( $\text{C}_{\text{Gal}-2,3,4,5}$ ), 67,9 ( $\text{C}_{\text{Gal}-6}$ ), 61,6 ( $\text{C}'-2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 61,1 ( $\text{C}'-1$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}^+$ )

**ESI-MS** ( $\text{M}^+$ ) :  $m/z$  (izračunato 286,1) dobiveno 286,1

3.2.4. Priprava  $N^1$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazola (4)

Otopina spoja **2** (0,2118 g, 0,465 mmol) i imidazola (0,2777 g, 4,079 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijava se na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je žućkasti sirupasti međuprodukt. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala **D** ( $R_f=0,43$ ) te potom deacetiliran NaOMe u MeOH prema postupku opisanom u 3.2.3. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala **D**. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču, a produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala **D** ( $R_f = 0,00$ ). Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, terciarni amin, spoj **4** (0,1258 g, 98 %  $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).

Slika 24. Strukturna formula ciljanog spoja **4**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3353 (O-H), 2938-2870 (C-H), 1631 (C=N), 1463, 1080

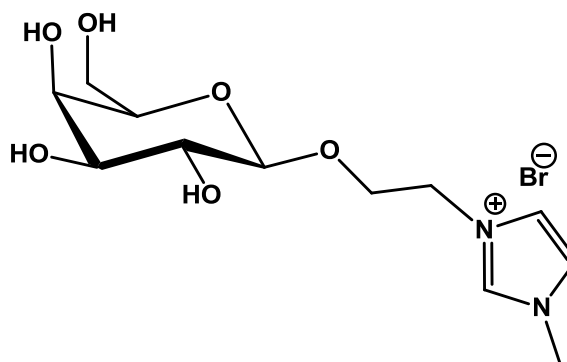
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,75 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Im}-2}$ ), 7,7 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,07 (d, 2H,  $J = 0,96$  Hz,  $\text{H}_{\text{Im}-4,5}$ ), 6,95 (t, 1H), 4,28-4,24 (m, 3H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,9-3,84 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,58-3,47 (m, 3H)

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 137,6 ( $\text{C}_{\text{Im}-2}$ ) 127,2 ( $\text{C}_{\text{Im}-4}$ ), 119,9 ( $\text{C}_{\text{Im}-5}$ ) 103,8 ( $\text{C}_{\text{Gal}-1}$ ), 75,4 ( $\text{C}_{\text{Gal}-5}$ ), 73,5 ( $\text{C}_{\text{Gal}-3}$ ), 71,1 ( $\text{C}_{\text{Gal}-2}$ ), 68,9 ( $\text{C}_{\text{Gal}-4}$ ), 68,6 ( $\text{C}_{\text{Gal}-6}$ ), 61,4 ( $\text{C}^1-2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 46,9 ( $\text{C}^1-1$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}^+$ )

**ESI-MS ( $\text{M-H}^+$ )** :  $m/z$  (izračunato 274,1) dobiveno 275,1

### 3.2.5. Priprava $N^1$ -metil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazolijeva bromida (**5**)

Otopina spoja **2** (0,5040 g, 1,108 mmol) i 1-metilimidazola (89  $\mu$ L, 1,108 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijava se na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je žućkasti sirupasti produkt. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz gradijentnu promjenu otapala od sustava otapala **D** do metanola koji je eluirao željeni produkt ( $R_f = 0,00$ ), a zatim je deacetiliran NaOMe u MeOH prema postupku opisanom u 3.2.3. Tijek reakcije praćen je IR spektroskopijom. Nakon 20-ak minuta uočen je potpuni izostanak vibracije karbonilne skupine na oko 1730-1750  $\text{cm}^{-1}$  i reakcija je prekinuta. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču i produkt je ponovno kromatografiran prethodno opisanim postupkom. Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, kvaternarna sol, spoj **5** (0,0779 g, 19 % ,  $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).



Slika 25. Strukturna formula ciljanog spoja **5**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3368 (O-H), 2948-2833 (C-H), 1628 (C=N), 1575, 1474, 1454, 1383, 1087, 1033

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 8,02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Im}}-2$ ), 7,73 (d, 1H,  $J=1,97$  Hz,  $\text{H}_{\text{Im}}-4$ ), 7,64 (d, 1H,  $J=1,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Im}}-5$ ), 4,85 (d, 1H,  $J=1,59$  Hz,  $\text{H}_{\text{Gal}}-1$ ), 4,55-4,52 (m, 2H,  $\text{H}'-2$ ,  $\text{CH}_2-\text{N}^+$ ), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,01 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{N}$ ), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,66-3,62 (t, 2H,  $J_1=9,5$  Hz,  $J_2=9,57$  Hz,  $\text{H}'-1$ ), 3,36 (s, 1H), 3,24-3,2 (m, 3H)

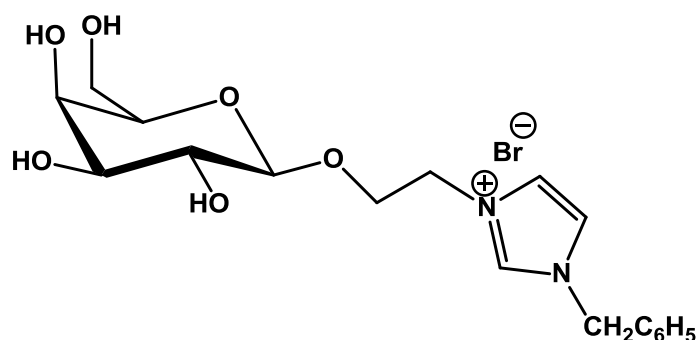
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 137,5 ( $\text{C}_{\text{Im}}-2$ ), 127,2 ( $\text{C}_{\text{Im}}-5$ ), 119,8 ( $\text{C}_{\text{Im}}-4$ ), 103,8 ( $\text{C}_{\text{Gal}}-1$ ), 75,4, 73,5, 71,0, 68,9 ( $\text{C}_{\text{Gal}}-2-5$ ), 68,6 ( $\text{C}_{\text{Gal}}-6$ ), 61,1 ( $\text{C}'-1$ ,  $\text{CH}_2-\text{N}^+$ ), 48,4 ( $\text{CH}_3-\text{N}$ ), 46,9 ( $\text{C}'-2$ ,  $\text{CH}_2-\text{O}$ )

**ESI-MS** ( $\text{M}^+$ ) :  $m/z$  (izračunato 289,1) dobiveno 353,3 (289,1 + 2MeOH)



### 3.2.6. Priprava $N^1$ -benzil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -Dgalaktopiranoziloksi)etil]imidazolijeva bromida (**6**)

Otopina spoja **2** (0,2176 g, 0,4781 mmol) i 1-benzilimidazola (0,2099 g, 1,3504 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijavana je na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je sirupasti žućkasti produkt. Produkt je pročišćen i deacetiliran prema postupku opisanom u 3.2.3. ( $R_f = 0,00$ ). Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, kvaterna sol, spoj **6** (0,0117 g, 25 %,  $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).



Slika 26. Strukturna formula ciljanog spoja **6**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3391 (O-H), 2928-2890 (C-H), 1638 (C=N), 1562, 1455, 1155, 1072

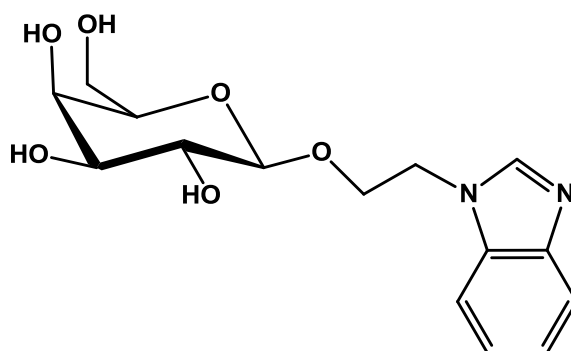
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,76 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52-7,4 (m, 6H), 5,49 (s, 2H), 4,58-4,48 (m, 3H), 4,37-4,35 (d, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 3H)

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 136,8 ( $\text{C}_{\text{Im-2}}$ ), 134,0 ( $\text{C}_{\text{Bn-1}}$ ), 129,1 ( $\text{C}_{\text{Bn-3,5}}$ ), 128,9 ( $\text{C}_{\text{Bn-4}}$ ), 128,4 ( $\text{C}_{\text{Bn-2,6}}$ ), 123,3 ( $\text{C}_{\text{Im-5}}$ ), 121,8 ( $\text{C}_{\text{Im-4}}$ ), 103,7 ( $\text{C}_{\text{Gal-1}}$ ), 75,4 ( $\text{C}_{\text{Gal-5}}$ ), 73,4 ( $\text{C}_{\text{Gal-3}}$ ), 70,9 ( $\text{C}_{\text{Gal-2}}$ ), 68,9 ( $\text{C}_{\text{Gal-4}}$ ), 67,4 ( $\text{C}_{\text{Gal-6}}$ ), 61,2 ( $\text{C}'\text{-2, CH}_2\text{-O}$ ), 52,7 ( $\text{C}'\text{-1, CH}_2\text{-N}^+$ ), 49,88 ( $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$ )

**ESI-MS ( $\text{M}^+$ )** :  $m/z$  (izračunato 365,1) dobiveno 365,2

3.2.7. Priprava  $N^1$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]benzimidazola (7)

Otopina spoja **2** (0,5049 g, 1,1095 mmol) i 1-benzimidazola (0,5304 g, 4,489 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijevana je na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je žućkasti sirupasti produkt. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala **D** ( $R_f = 0,69$ ) te potom bez prethodne karakterizacije, deacetiliran NaOMe u MeOH prema postupku opisanom u 3.2.3. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala **D** ( $R_f = 0,00$ ). Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, tercijarni amin, spoj **7** (0,0641g, 18 %,  $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$  ( $c = 0,1$ , MeOH)).

Slika 27. Strukturna formula ciljanog spoja **7**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3380 (O-H), 2926 (C-H), 1655 (C=N), 1499, 1292, 1075

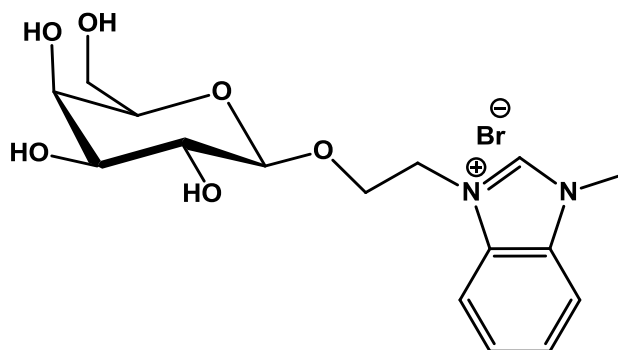
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,75 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Bim-2}}$ ), 7,691 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 4,90 (m, 2H,  $\text{C}'\text{-1}$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4,28-4,26 (m, 3H), 4,17-4,12 (m, 3H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H)

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 137,57 ( $\text{C}_{\text{Bim-2}}$ ), 134,93 ( $\text{C}_{\text{Bim-8,9}}$ ), 127,73 ( $\text{C}_{\text{Bim-5,6}}$ ), 119,86 ( $\text{C}_{\text{Bim-4,7}}$ ), 103,8 ( $\text{C}_{\text{Gal-1}}$ ), 75,4, 73,5, 71,0, 68,9, ( $\text{C}_{\text{Gal-2,3,4,5}}$ ), 68,6 ( $\text{C}_{\text{Gal-6}}$ ), 61,2 ( $\text{C}'\text{-2}$ ,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 48,4 ( $\text{C}'\text{-1}$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}$ )

**ESI-MS ( $\text{M-H}^+$ )** :  $m/z$  (izračunato 324,1) dobiveno 325,2

### 3.2.8. Priprava $N^1$ -metil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil] benzimidazolijeva bromida (**8**)

Otopina spoja **2** (0,5877 g, 1,291 mmol) i 1-metilbenzimidazola (0,3401 g, 2,535 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijavana je na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je žućkasti sirupasti produkt. Produkt je pročišćen i deacetiliran prema postupku opisanom u 3.2.3. ( $R_f = 0,00$ ). Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, kvaterna sol, spoj **8** (0,1051 g, 20 %,  $[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).



Slika 28. Strukturna formula ciljanog spoja **8**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3413 (O-H), 2926-2860 (C-H), 1642 (C=N), 1572, 1384, 1073

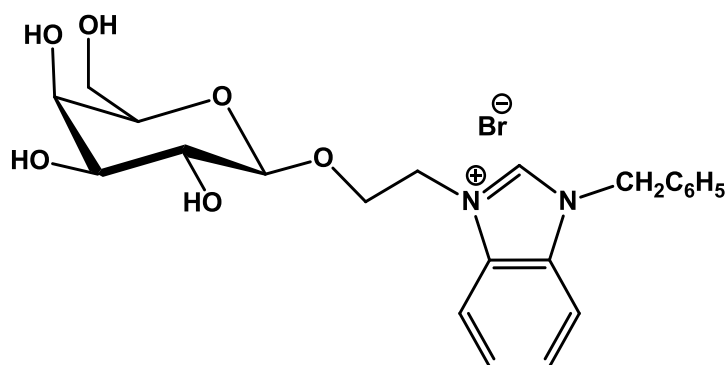
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 8,33 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Bim-2}}$ ), 8,1-8,07 (m, 1H), 8,0-7,99 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,3-6,69 (m, 1H), 4,86 (t, 2H,  $\text{H}'-1$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}^+$ ), 4,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 4,20 (m,  $\text{H}'-2$ ), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,83-3,56 (m, 5H)

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 144,7 ( $\text{C}_{\text{Bim-2}}$ ), 129,6 ( $\text{C}_{\text{Bim-9}}$ ), 128,2 ( $\text{C}_{\text{Bim-8}}$ ), 127,3, 126,7 ( $\text{C}_{\text{Bim-5,6}}$ ), 116,7, 111,9 ( $\text{C}_{\text{Bim-4,7}}$ ), 103,7 ( $\text{C}_{\text{Gal-1}}$ ), 75,2 ( $\text{C}_{\text{Bim-5}}$ ), 73,5 ( $\text{C}_{\text{Bim-3}}$ ), 71,7 ( $\text{C}_{\text{Bim-2}}$ ), 96,0 ( $\text{C}_{\text{Bim-4}}$ ), 67,4 ( $\text{C}_{\text{Bim-6}}$ ), 61,1 ( $\text{C}'-1$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}^+$ ), 48,5 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 42,8 ( $\text{C}'-2$ ,  $\text{CH}_2\text{-O}$ )

**ESI-MS** ( $\text{M}^+$ ) :  $m/z$  (izračunato 339,1) dobiveno 339,2

### 3.2.9. Priprava $N^1$ -benzil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -Dgalaktopiranoziloksi)etil] benzimidazolijeva bromida (**9**)

Otopina spoja **2** (0,5143 g, 1,130 mmol) i 1-benzilbenzimidazola (0,2585 g, 1,242 mmol) u suhom DMF (0,5 mL) zagrijavana je na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TSK (silikagel/staklo) u sustavu otapala **D**. Nakon 24 sata reakcija je prekinuta, ostatak otapala je uparen na rotacijskom uparivaču i dobiven je žućkasti sirupasti produkt. Produkt je pročišćen i deacetiliran prema postupku opisanom u 3.2.3. ( $R_f = 0,00$ ). Dobiven je žućkasti sirupasti produkt, kvaterna sol, spoj **9** (0,1726 g, 31 %,  $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$  ( $c$  0,1, MeOH)).



Slika 29. Strukturna formula ciljanog spoja **9**

**IR** (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3416 (O-H), 3054-2951 (C-H), 1629 (C=N), 1563, 1478, 1456, 1384, 1077

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 8,1-8,08 (d, 2H,  $J=7,83$  Hz,  $\text{H}_{\text{Bim}}$ ), 7,87-7,84 (d, 2H,  $J=8,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Bim}}$ ), 7,38-7,7 (m, 7H, 5  $\text{H}_{\text{Bn}}$ ), 5,83 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -N), 4,39 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (d, 1H,  $J=1,93$  Hz,  $\text{H}_{\text{Gal-1}}$ ), 3,83-3,55 (m, 6H), 3,36 (m, 4H)

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 133,37 ( $\text{C}_{\text{Bim-2}}$ ,  $\text{C}_{\text{Bn-1}}$ ), 131,7, 131,13 ( $\text{C}_{\text{Bim-8,9}}$ ), 129,06, 128,7, 128,08, 126,8, 126,7 ( $\text{C}_{\text{Bn-2,3,4,5,6}}$ ), 113,16, 113,5 ( $\text{C}_{\text{Bim-4,7}}$ ), 103,7 ( $\text{C}_{\text{Gal-1}}$ ), 75,2, 73,3, 70,9, 68,8 ( $\text{C}_{\text{Gal-2,3,4,5}}$ ), 66,4 ( $\text{C}_{\text{Gal-6}}$ ), 61,0 ( $\text{C}'-2$ ,  $\text{CH}_2$ -O), 50,6 ( $\text{C}'-1$ ,  $\text{CH}_2$ - $\text{N}^+$ ), 47,7 ( $\text{N-CH}_2$ -Ph)

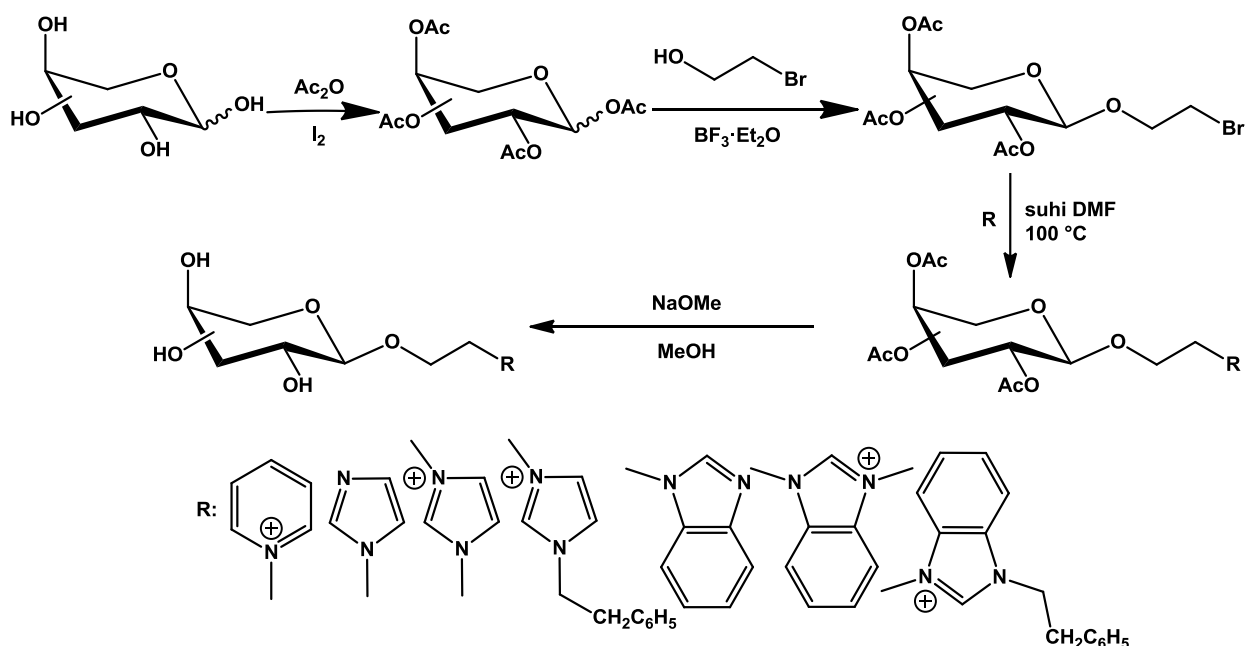
**ESI-MS** ( $\text{M}^+$ ) :  $m/z$  (izračunato 415,2) dobiveno 415,2

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Uvod

Prema dostupnim podacima u literaturi opisana je sedam novih galaktokonjugata kao potencijalnih inhibitora butirilkinolinesteraze, a time i potencijalnih lijekova u liječenju neuregenerativnih bolesti. Zajedničko strukturno obilježje svih inhibitora kolinesteraza je prisutnost pozitivnog naboja i/ili aromatskih ili hidrofobnih supstituenata.<sup>8</sup> Svih sedam sintetiziranih spojeva su aromatski heterociklički galaktokonjugati, a spojevi **3**, **5**, **6**, **8**, i **9** su i kvaterne soli koje sadrže pozitivni naboj u heterocikličkom dijelu molekule, čime zadovoljavaju kriterij potencijalnih inhibitora kolinesteraza.

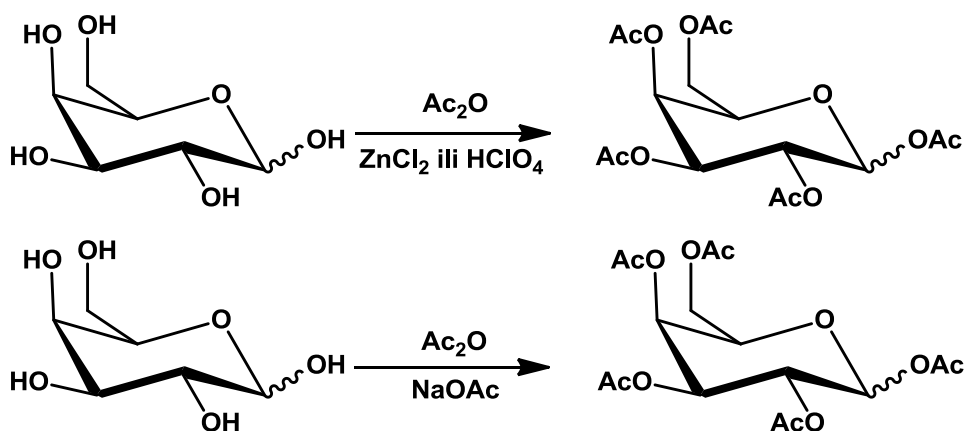
Spojevi **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** predviđeni za testiranje inhibicije butirilkinolinesteraze pripremljeni su reakcijom u četiri koraka. Sintetski put započinje uvođenjem zaštitnih skupina tj. acetiliranjem D-galaktoze, zatim slijedi sinteza O-glikozida pa sinteza heterocikličkih galaktokonjugata i konačno uklanjanje zaštite tj. deacetiliranje (Shema 23.).



**Shema 23.** Sintetski put pripreve  $\beta$ -D-galaktokonjugata: acetiliranje galaktoze, priprava glikozida, priprava heterocikličkih galaktokonjugata, deacetiliranje

## 4.2. Acetiliranje galaktoze

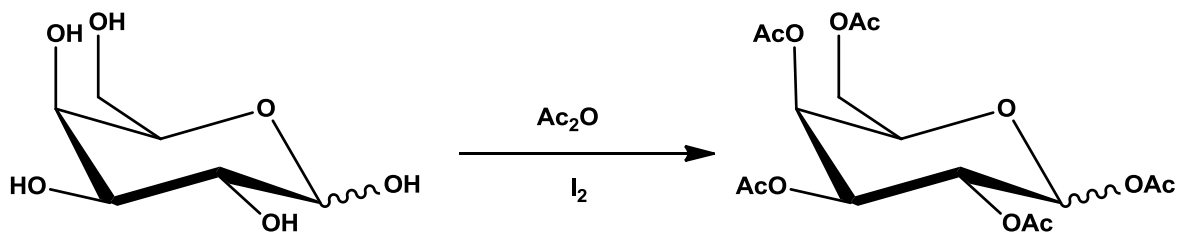
Acetatna skupina je jedna od najčešće korištenih zaštitnih skupina u kemiji ugljikohidrata, a razlog tome je jednostavnost i učinkovitost acetiliranja. U dostupnoj literaturi je opisan velik broj spojeva koji se koriste kao katalizatori pri acetiliranju ugljikohidrata (većinom monosaharida). Kod „osjetljivijih” šećera i selektivnog acetiliranja samo jedne ili nekolicine OH skupina, najčešće je korišten piridin, koji je u takvim reakcijama i katalizator i otapalo. Pri per-*O*-acetiliranju većih količina šećera koriste se i natrijev acetat, cinkov klorid ili perklorna kiselina kao katalizatori u refluksirajućem anhidridu octene kiseline (Shema 24.).<sup>24</sup> Nedostaci navedenih metoda su upotreba velikih količina piridina ili acetanhidrida i slabo iskorištenje reakcija.<sup>9</sup>



Shema 24. Metode acetiliranja D-galaktopiranoze uz razne katalizatore<sup>24</sup>

U ovom radu acetiliranje je provedeno metodom „bez otapala” reakcijom D-galaktoze u anhidridu, uz elementarni jod kao katalizator (Shema 25.). U literaturi je ova metoda opisana kao jednostavna i sigurna, a iskorištenje reakcija je u rasponu od 90-99 %, ovisno o šećeru koji se acetilira. Za D-galaktozu je naveden podatak o 98 %-tnom iskorištenju kemijske reakcije u trajanju od dva sata, uz nastanak anomerne smjese u omjeru 19:1 u korist  $\alpha$ -anomera. Omjer acetanhidrida i galaktoze je 2:1 uz katalitičku količinu elementarnog joda. Istraživanjima je uvrđeno da brzina, stereoselektivnost u korist  $\alpha$ -anomera te egzotermnost acetilacije proporcionalno ovise o koncentraciji elementarnog joda u reakcijskoj smjesi.<sup>16,17</sup>

#### 4. Rezultati i rasprava

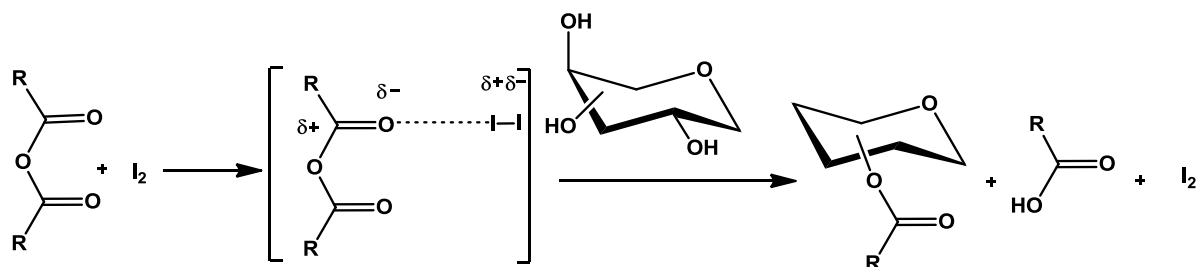


**Shema 25.** Acetiliranje D-galaktopiranoze metodom „bez otapala” u anhidridu uz elementarni jod kao katalizator

**Tablica 1.** Ovisnost brzine i stereoselektivnosti reakcije acetiliranja D-galaktoze u acetanhidridu o količini dodanog elementarnog joda (katalizatora)<sup>14</sup>

ŠEĆER	I <sub>2</sub> (mg/g šećera)	Reakcijsko vrijeme	Iskorištenje (%)	Produkt	Omjer anomera $\alpha : \beta$
D-galaktoza	25	45 min	>98	penta-O-acetat	10:1
D-galaktoza	50	8 min	>98	penta-O-acetat	19:1

Jod, kao Lewisova kiselina, ulazi u interakciju s elektronski bogatim centrima molekula otapala i reagensa. Iako je bezvodni željezov (III) klorid okarakteriziran kao jača Lewisova kiselina, u praksi se jod pokazao učinkovitijim katalizatorom.<sup>16,17</sup> U ovom slučaju jod djeluje tako da polarizira karbonilnu skupinu anhidrida octene kiseline čime povećava elektrofilnost C-atoma navedene skupine (Shema 26.)



**Shema 26.** Polarizacija karbonilne skupine acetanhidrida uz jod u acetilaciji galaktoze<sup>16</sup>

Opisanom metodom pripravljena je per-*O*-acetilirana D-galaktopiranoza, spoj **1**, prema postupku opisanom u 3.2.1., u kemijskoj reakciji u trajanju od nekoliko minuta i uz iskorištenje od 92 %. Prema literaurnim podacima zaključeno je da je produkt većinski  $\alpha$ -anomer.

Nakon završetka reakcije jod je uklonjen dodatkom natrijeva tiosulfata koji ga reducira u jodid. Octena kiselina, koja je nusprodukt u ovoj reakciji, je neutralizirana zasićenom otopinom natrijeva karbonata. Nastali jodid i natrijev acetat odvojeni su ekstrakcijom u vodenom sloju. Organski sloj sadržavao je tragove neizreagiranog, djelomično acetiliranog i acetiliranog šećera. Sva tri spoja u smjesi imaju različitu  $R_f$  vrijednost u sustavu otapala **A** te je spoj **1** uspješno odvojen od ostatka smjese kromatografijom na stupcu silikagela.

### 4.3. Priprava *O*-glikozida

Sinteza glikozida se sastoji od dva ključna koraka: aktivacije šećera prevođenjem u pogodni glikozil-donor s dobrom izlaznom skupinom na anomernom centru i učinkovito i stereoselektivno vezanje za glikozilni akceptor potpomognuto pogodnim aktivatorom. U prvom koraku aktivacije šećera kao katalizatori se koriste Lewisove kiseline. U reakcijama s peracetiliranim šećerima preporuča se korištenje bortrifluor eterata ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), trimetilsilil-triflata (TMSOTf) ili kositrova (IV) klorida ( $\text{SnCl}_4$ ). Upotrebom bortrifluor eterata produkti su preferirano 1,2-*trans* glikozidi.<sup>9</sup>

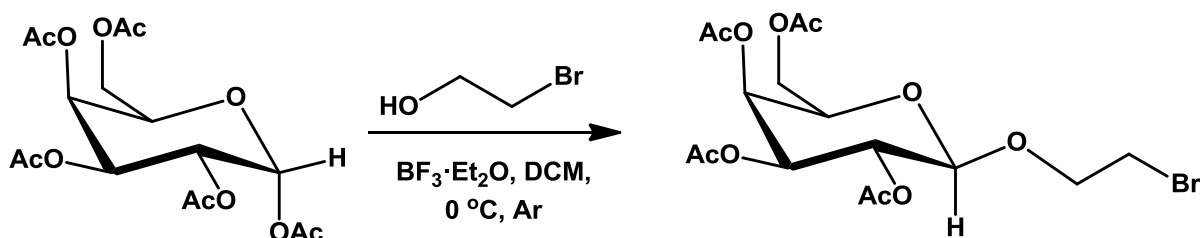
Na stereoselektivnost glikozidacije utječe i participirajuća acetilna skupina na C-2 položaju galaktopiranozida. U slučaju ekvatorijalne orijentacije acetilne skupine na C-2 položaju (kao u D-galaktozi), međuprodukt (acetoksonijev ion) posebno je favoriziran i stabiliziran zbog reverznog anomernog efekta i formiranja ortoestera što u konačnici rezultira 1,2-*trans* glikozidom odnosno  $\beta$ -anomerom.<sup>9</sup>

Glikozidacija prethodno pripravljene per-*O*-acetilirane D-galaktopiranoze je provedena izravnom metodom uz bortrifluor dietileterat kao aktivator i rezultati su u skladu s literaurnim navodima.



## 4. Rezultati i rasprava

Kao glikozil–akceptor korišten je 2-brometanol u svrhu uvođenja razmaknice od dva C atoma koja će u konačnim produktima odjeljivati glikonski dio glikozida od heterocikla i time smanjiti moguće steričke smetnje. Nukleofilnim napadom hidroksilne skupine 2-brometanela nastala je *O*-glikozidna veza odnosno ciljani glikozid (Shema 27.) s iskorištenjem reakcije 96 %.



Shema 27. Priprava 1,2-*trans* galaktozida ( $\beta$ -anomer) s C-2 razmaknicom

### 4.4. Priprava heterocikličkih galaktokonjugata

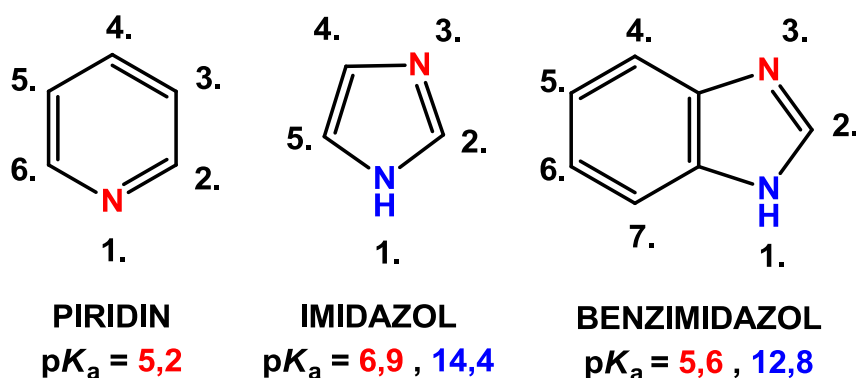
Kemijska reakcija priprave heterocikličkih konjugata iz spoja **2** i odabranih heterocikličkih spojeva slijedi S<sub>N</sub>2 mehanizam, koji jako ovisi o otapalu. Peracetilirani galaktopiranozid (spoj **2**) i piridin, imidazol te benzimidazol neutralne su molekule, a očekivani produkti su kvaterni amonijev kation i bromidni anion kao protuion. Stoga, u prijelaznom stanju mora doći do odvajanja naboja koju bi stabiliziralo aprotosko otapalo velike dielektrične konstante. U literaturi su preporučena otapala 1,4-dioksan (nepolaro) i DMF (polaro aprotosko), no zbog veće brzine reakcije i boljeg iskorištenja je odabran DMF.

Jedini nedostatak korištenja DMF-a je njegovo visoko vrelište ( $t_v = 153$  °C) zbog čega se javljaju teškoće pri njegovom uklanjanju iz reakcijske smjese nakon završetka reakcije. Kao rješenje se pokazala upotreba vrlo malih količina DMF-a ili dodatak kootapala prilikom uparavanja, primjerice heptana (azeotrop). Mogući zaostali tragovi DMF-a uklonjeni su kromatografijom na stupcu silikagela.

Piridin, imidazol i benzimidazol sadrže  $sp^2$  hibridizirane atome dušika i očekivan je S<sub>N</sub>2 mehanizam uz nukleofilni napad piridinskog tipa N-atoma u heterocikličkom sustavu te

#### 4. Rezultati i rasprava

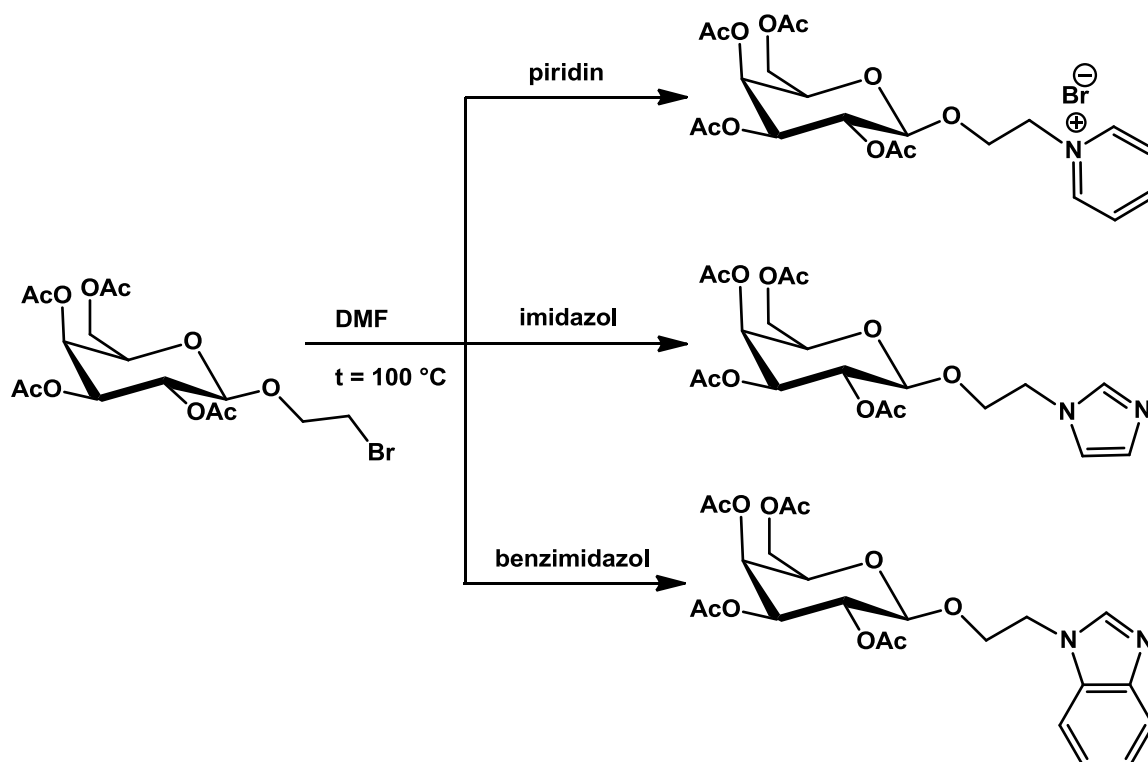
nastanak kvaternih amonijevih soli. Ako usporedimo  $pK_a$  vrijednosti N-atoma u heterocikličkim sustavima imidazola i benzimidazola (Slika 30.) vrijednosti su znatno niže za N-atome piridinskog tipa nego pirolnog tipa i time je piridinski tip bazičniji i nukleofilniji od pirolnog.<sup>4,5,10</sup>



**Slika 30.** Strukture korištenih heterocikličkih spojeva s pripadnim  $pK_a$  vrijednostima

Analizom reakcijske smjese tankoslojnom kromatografijom uvrđeno je da rezultati potvrđuju pretpostavke samo u slučaju reakcije s piridinom. Piridin ima samo jedan dušikov atom u heterocikličkom sustavu i stoga je ishod reakcije s piridinom jednoznačan.

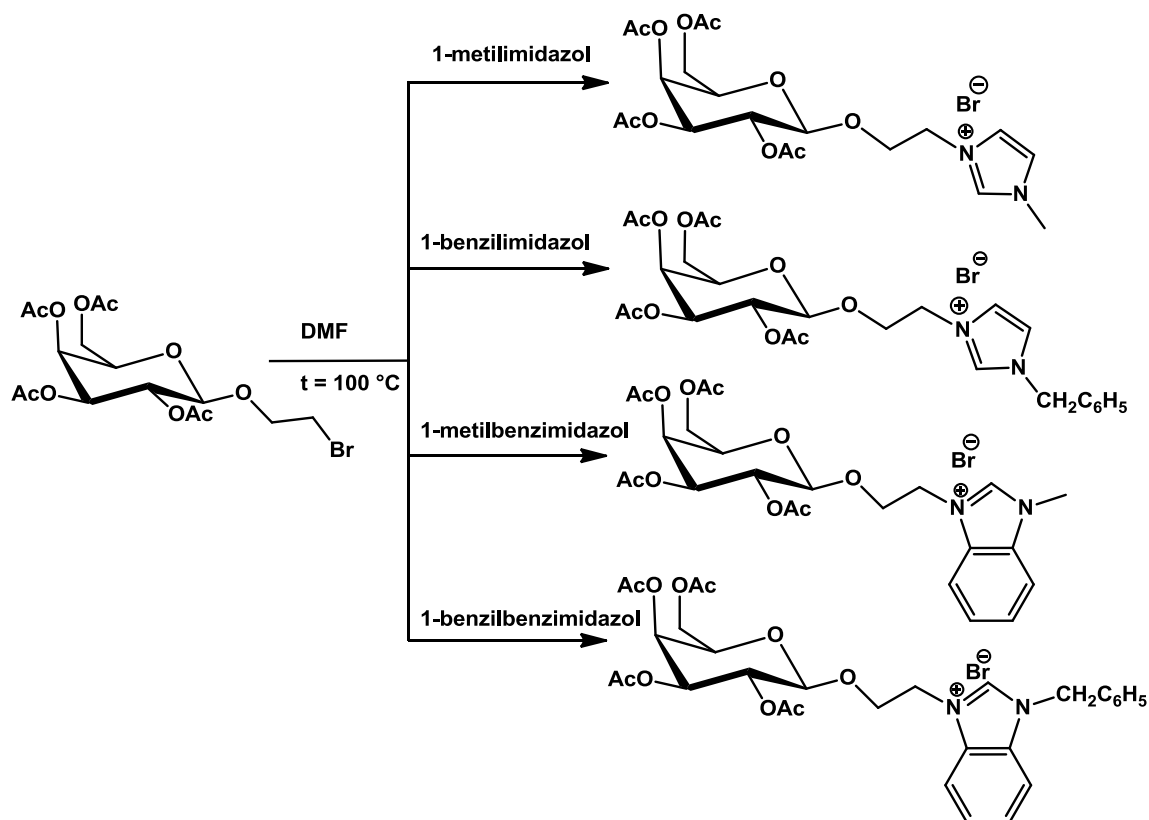
I imidazol i benzimidazol u svojoj strukturi imaju dva N-atoma, piridinski i pirolni, a s obzirom na  $pK_a$  vrijednosti očekivani ishod je bio nastanak kvaternih amonijevih, imidazolijevih i benzimidazolijevih, soli. No, ishodi reakcija nisu bili u skladu s pretpostavkama, nisu nastale kvatne amonijeve soli, već su produkti okarakterizirani kao tercijarni amini, što je posljedica tautomerije (Shema 28.).



**Shema 28.** Sinteza galaktokonjugata s piridinom, imidazolom i benzimidazolom

U literaturi je opisano moguće rješenje na primjeru sinteze benzimidazolijevih deoksi-ribonukleotida. Navedeno je da dodatak vanjske baze poput KOH, NaH ili  $\text{K}_2\text{CO}_3$  u suhom acetonitrilu doprinosi većoj nukleofilnosti pirolnog N-atoma i rezultira većim iskorištenjem u korist terciarnog amina u reakcijama šećera i C-supstituiranih benzimidazola. Ovi reakcijski uvjeti se ipak nisu pokazali uspješnim u reakcijama sa spojem **2**.

Zatim su pretpostavke reaktivnosti ispitane provođenjem reakcija s N-supstituiranim derivatima imidazola i benzimidazola. Spojevi u kojima je pirolni atom dušika bio zaštićen metilnom odnosno benzilnom skupinom, reagirali su sa spojem **2**, očekivano  $\text{S}_{\text{N}}2$  mehanizmom, uz nukleofilni napad piridinskog tipa dušikova atoma do nastanka kvaternih amonijevih soli (Shema 29.).



**Shema 29.** Sinteza galaktokonjugata s *N*-supstituiranim derivatima imidazola i benzimidazola

## 4.5. Deacetiliranje

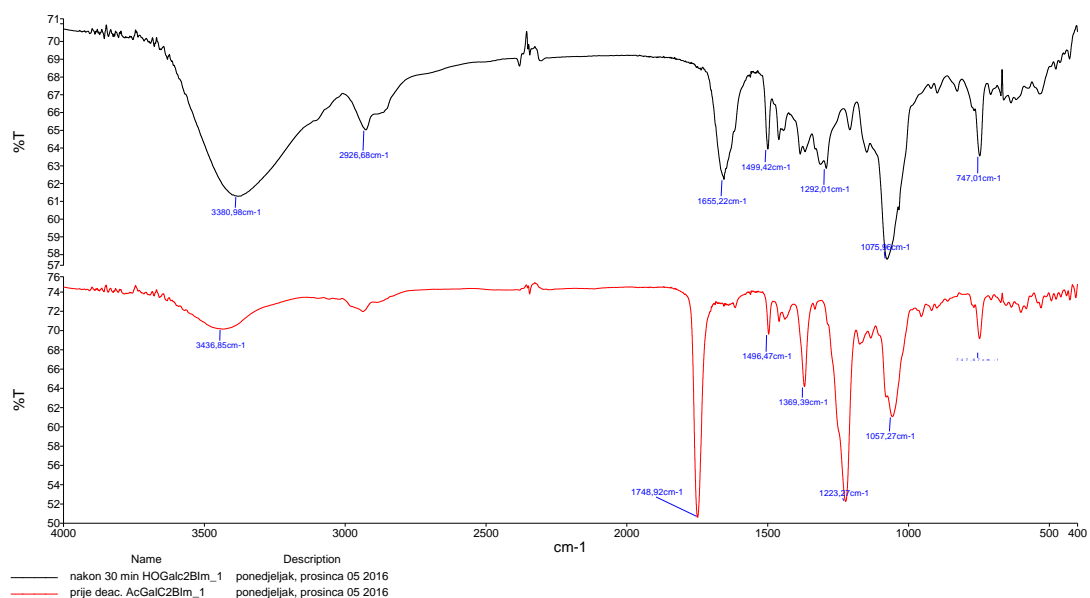
Jedna od prednosti esterskih zaštitnih skupina, poput acetatne, je njezino lako uklanjanje u bazičnom mediju. U literaturi je opisana reakcija po Zemplénu, jednostavna i brza reakcija transesterifikacije u kojoj se koristi katalitička količina natrijeva metoksida u metanolu.<sup>9</sup> Ostale metode deacetiliranja, opisane u literaturi, poput blage selektivne metode uz dibutilkositrov (IV) oksid (DBTO), donose više nusprodukata, a njihovo trajanje i iskorištenje reakcija znatno ovise o količini dodanog reagensa. Reakcija po Zemplénu se stoga činila najprikladnijom, a jedini nedostatak je njena agresivnost. Uz veće količine dodanog metoksida, koji je vrlo jak nukleofil, postoji mogućnost pucanja glikozidne veze i nastajanja neželjenih nusprodukata.

Acetilirani heterociklički galaktokonjugati, međuprodukti spojeva **3-9**, su podvrgnuti reakciji deacetiliranja po Zemplénu, a reakcije su u prosjeku trajale 10-40 minuta. Deacetiliranje međuprodukata tercijarnih amina **4** i **7** praćeno je tankoslojnom

## 4. Rezultati i rasprava

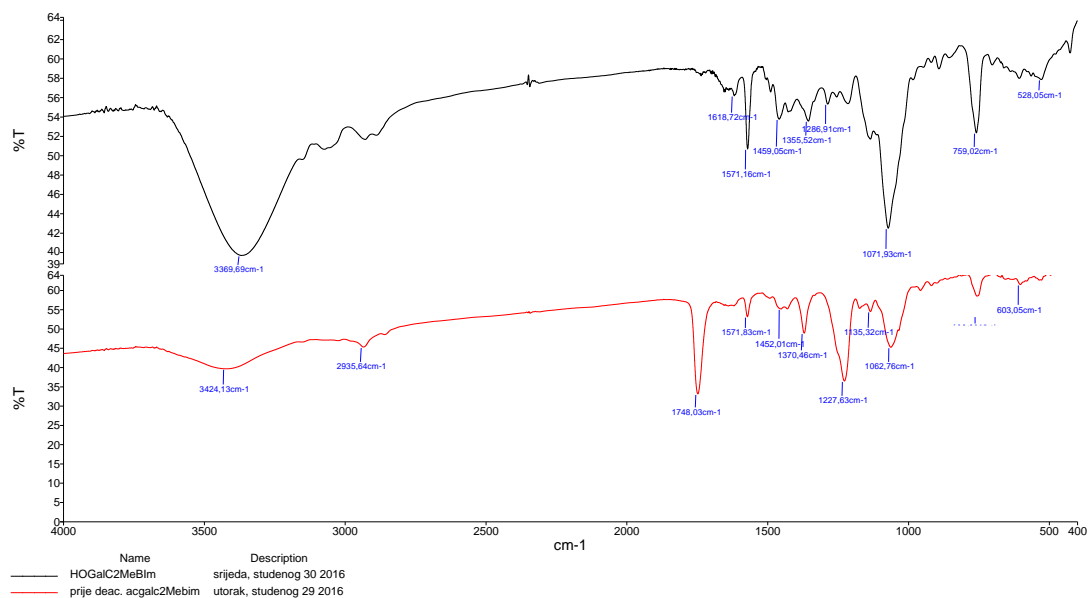
kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala **D** zbog razlike u polarosti acetilirane ( $R_f = 0,69; 0,43$ ) i deacetilirane molekule ( $R_f = 0$ ).

Kod međuprodukata kvaternih amonijevih soli **3**, **5**, **6**, **8**, **9** zbog velike polarosti početnih, acetiliranih spojeva, deacetiliranje nije bilo moguće pratiti tankoslojnom kromatografijom ( $R_f = 0$ ). Reakcije su stoga praćene IR spektroskopijom. IR spektri acetiliranih spojeva sadrže apsorpcijske vrpce pri  $1750\text{ cm}^{-1}$  koje su posljedica istežne vibracije karbonilne skupine koja je prisutna u acetilnim skupinama. Nakon uklanjanja acetatne zaštite navedene vrpce potpuno izostaju u IR spektrima, a intenzitet i širine vrpce u području  $3200\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$  se povećaju. To ukazuje na prisutnost hidroksilnih skupina u spoju i završetak deacetiliranja (Slike 31. i 32.).



**Slika 31.** Praćenje tijekom reakcije deacetilacije spoja **7** IR spektroskopijom. Crvenom bojom prikazan je spektar acetiliranog međuprodukta, a crnom deacetiliranog produkta, ciljani spoj **7**.

## 4. Rezultati i rasprava



**Slika 32.** Praćenje tijeka reakcije deacetilacije spoja **8** IR spektroskopijom. Crvenom bojom prikazan je spektar acetiliranog međuprodukta, a crnom deacetiliranog produkta, ciljani spoj **8**.

Svi ciljani spojevi (**3-9**) uspješno su deacetilirani i njihova struktura potvrđena je prvo masenom spektroskopijom, a zatim i <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR-om.

**Tablica 2.** Iskorištenja sinteze spojeva **3-9**

SPOJ	η / %
<b>3</b>	69
<b>4</b>	98
<b>5</b>	19
<b>6</b>	25
<b>7</b>	18
<b>8</b>	20
<b>9</b>	31

## 5. ZAKLJUČAK

- Acetiliranjem D-galaktoze uz acetanhidrid i elementarni jod kao aktivator pripremljen je 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- $\alpha$ -D-galaktopiranozid, spoj **1**.
- Iz spoja **1**, uz 2-brometanol i borov trifluorid eterat kao aktivator, u jednom koraku je pripremljen (2-brometil)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-galaktopiranozid.
- Reakcijom piridina i spoja **2** pripremljena je kvaterna amonijeva sol, međuprodukt spoja **3**.
- U reakcijama spoja **2** i imidazola te benzimidazola očekivan je nastanak kvaternih amonijevih soli, no bez obzira na veću nukleofilnost piridinskog atoma dušika, nastali su tercijarni amini. Nastanak tercijarnih amina objašnjen je tautomerijom.
- U reakciji derivata imidazola i benzimidazola sa zaštićenim pirolnim dušikovim atomom nastale su kvaterne amonijeve soli, međuprodukti spojeva **5**, **6**, **8** i **9**, što potvrđuje pretpostavku nukleofilnog napada bazičnijeg piridinskog atoma dušika.
- Dobiveni međuprodukti u reakcijama s heterocikličkim spojevima su direktno deacetilirani u jednom koraku, metodom po Zemplénu, uz natrijev metoksid u metanolu. Zatim su pročišćeni i izolirani konačni produkti, ciljani spojevi **3-9**:  $N^1$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]piridinijev bromid (**3**),  $N^1$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazol (**4**),  $N^1$ -metil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazolijev bromid (**5**),  $N^1$ -benzil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]imidazolijev bromid (**6**),  $N^1$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]benzimidazol (**7**),  $N^1$ -metil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]benzimidazolijev bromid (**8**) i  $N^1$ -benzil- $N^3$ -[2-( $\beta$ -D-galaktopiranoziloksi)etil]benzimidazolijev bromid (**9**).

# **HOMOGENA KATALIZA I NASTAVA KEMIJE**

Metodički dio diplomskog rada



### 6.1. Brzina kemijske reakcije

Brzinom kemijske reakcije izražavamo koliko reaktanata je utrošeno, odnosno koliko produkata je nastalo, u jedinici vremena tijekom određene kemijske reakcije. Za općenitu jednadžbu kemijske reakcije:



izraz za brzinu kemijske reakcije  $v$  (ili  $r$  od eng. "reaction rate") ako je volumen sustava stalan, je:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{dc(A)}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{dc(B)}{dt} = \frac{1}{p} \frac{dc(P)}{dt}$$

U navedenom izrazu  $a$ ,  $b$  i  $p$  su stehiometrijski koeficijenti,  $c(A)$  i  $c(B)$  su množinske koncentracije reaktanata, a  $c(P)$  je množinska koncentracija produkta. Mjerna jedinica brzine kemijske reakcije je  $\text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$ .

Neke kemijske reakcije su vrlo brze, primjerice eksplozija 2,4,6-trinitrotoluena, poznatijeg kao TNT. Nakon detonacije, dolazi do snažne eksplozije, odnosno kemijskog raspada TNT-a, u djeliću sekunde. Druge promjene, poput prijelaza dijamanta u grafit, znatno su sporije. Vrijednost promjene Gibbsove energije za prijelaz dijamanta u grafit ukazuje na to da je termodinamički povoljna, napredovat će spontano pri normalnim uvjetima, no toliko je spora da promjenu ne možemo uočiti godinama.

Brzina određene kemijske reakcije njezina je značajna karakteristika. Primjerice u industrijskoj proizvodnji, brzina kemijske reakcije jedan je od odlučujućih faktora. Ako kemijska reakcija nije dovoljno brza, proizvodnja je neisplativa. Brzine kemijskih reakcija koje se svakodnevno zbivaju u našem organizmu savršeno su usklađene i ako dođe do neravnoteže, doći će do narušavanja našeg zdravlja, a takve posljedice mogu biti i opasne po život. Proučavanjem brzina kemijskih reakcija, uvjeta koji na njih utječu i mehanizama kemijskih reakcija bavi se kemijska kinetika, grana fizikalne kemije. Da bismo dokučili kako utjecati na brzinu kemijske reakcije, moramo razumjeti što se događa na atomsko-molekularnoj razini tijekom kemijske promjene.

Njemački kemičar Max Trautz (1916. godine) i engleski kemičar William Lewis (1918. godine) su predstavili, neovisno jedan o drugome, *teoriju sudara* kojom su objasnili kako dolazi do kemijskih reakcija i zašto se njihove brzine razlikuju. Jedan od uvjeta da

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

bi došlo do kemijske reakcije je sudar kemijskih jedinki i to sudar u međusobno povoljnoj orijentaciji. Što je više sudara jedinki, veća je vjerojatnost da će oni biti uspješni, a time je i veća brzina kemijske reakcije. Stoga, povećanjem broja sudara možemo povećati brzinu kemijske reakcije. Broj sudara proporcionalan je koncentraciji reaktanata – što je više jedinki u sustavu, veća je vjerojatnost njihovog međusobnog sudaranja. Nameće se zaključak da brzinu kemijske reakcije možemo povećati povećanjem koncentracije reaktanata, što je vidljivo i iz prethodno napisane jednadžbe. Kemijske jedinice moraju imati i dovoljno veliku kinetičku energiju jer je potrebno prevladati energijsku barijeru, koja je posljedica odbojnih sila između elektronskih oblaka kada se jedinice međusobno jako približe. Minimalan iznos kinetičke energije koji je jedinkama u određenoj reakciji potreban za uspješan sudar je takozvana energija aktivacije ( $E_a$ ).<sup>25</sup>

Kako bismo povećali kinetičku energiju jedinki moramo sustavu dovesti energiju, a to možemo učiniti zagrijavanjem. Povećanjem temperature, odnosno dovođenjem topline, povećava se prosječna kinetička energija jedinki, a time i broj uspješnih sudara te time i brzina kemijske reakcije. Brzina kemijske reakcije povećava se zadovoljavanjem steričkih i energijskih zahtjeva te povećanjem broja sudara, a sve to sadržano je u koeficijentu brzine kemijske reakcije,  $k$ . Jednadžba za izračunavanje brzine kemijske reakcije (za prethodno navedenu opću reakciju) je:

$$v = k c(A)^m c(B)^n$$

U navedenom izrazu  $v$  je brzina kemijske reakcije,  $c(A)$  i  $c(B)$  su početne množinske koncentracije reaktanata, a eksponenti  $m$  i  $n$  su redovi reakcije koji ovise o mehanizmu reakcije i određuju se eksperimentalno. Reakcija je  $m$ -tog reda s obzirom na reaktant A,  $n$ -tog reda s obzirom na reaktant B i ukupno  $(m + n)$ -tog reda. Iz izraza je direktno vidljiva ovisnost brzine kemijske reakcije o množinskoj koncentraciji dok su ostali čimbenici koji utječu na brzinu kemijske reakcije sadržani u koeficijentu  $k$ . Švedski znanstvenik Svante Arrhenius predložio je jednadžbu koja izražava koeficijent brzine kemijske reakcije:

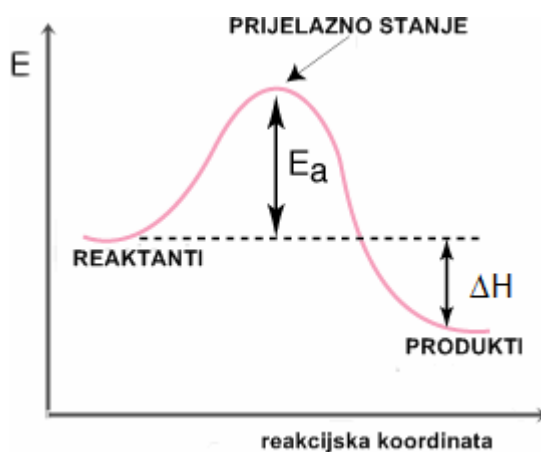
$$k = Ae^{-E_a/(RT)}$$

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

U navedenoj Arrheniusovoj jednadžbi  $A$  označava predeksponencijalni faktor, koji je karakterističan za pojedinu kemijsku reakciju i predstavlja učestalost sudara u pravilnoj međusobnoj orijentaciji. U eksponentu su  $E_a$ , energija aktivacije,  $R$ , opća plinska konstanta i  $T$ , termodinamička temperatura. Brzina kemijske reakcije proporcionalna je konstanti brzine kemijske reakcije, a samim time i temperaturi i obrnuto proporcionalna energiji aktivacije.<sup>25</sup> Smanjenje energije aktivacije znači povećanje brzine kemijske reakcije, stoga pronalazak drugih mehanizama kemijskih reakcija, za koje su potrebne niže energije aktivacije, omogućuje upravljanje brzinama kemijskih reakcija. Tu ideju prati pojava katalize i upotreba katalizatora.

### 6.2. Kataliza

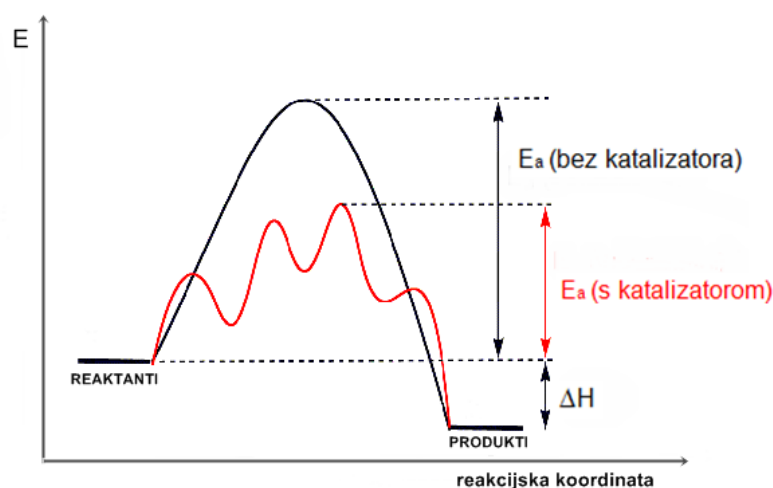
Katalizator je tvar koja svojim sudjelovanjem u kemijskoj reakciji povećava njezinu brzinu. Povećanje brzine kemijske reakcije zbog sudjelovanja katalizatora naziva se kataliza. U većini slučajeva, katalizator omogućuje novi (drugačiji) tijek kemijske reakcije koji ima manju aktivacijsku energiju. Kod prvotne reakcije, bez katalizatora, dolazi do sudara čestica reaktanata i ako su svi uvjeti ispunjeni, nastaje aktivirani kompleks odnosno prijelazno stanje. Prijelazno stanje je vrlo nestabilno, kratkotrajno i ima vrlo veliku potencijalnu energiju.<sup>25</sup> Nakon toga dolazi do nastajanja novih kemijskih veza i raspada prijelaznog stanja te nastajanja produkata koji su stabilniji i imaju znatno niže potencijalne energije u odnosu na prijelazno stanje (Slika 33.).



Slika 33. Tijek reakcije prikazan energijskim dijagramom<sup>26</sup>

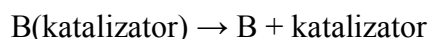
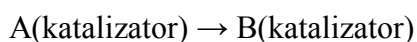
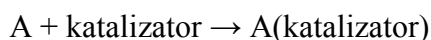
## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

Reaktanti moraju prijeći energijsku barijeru, dakle postići energiju aktivacije, kako bi nastao aktivirani kompleks, a zatim i produkti. Smanjenje aktivacijske energije omogućuje katalizator. Katalizator interakcijom s reaktantima – slabijim međumolekulskim interakcijama poput van der Waalsovih ili nastajanjem novih kemijskih veza, tvori međuprodukte (takozvane katalizator-reaktant aktivirane komplekse) koji omogućuju lakše nastajanje produkata (Slika 34.). Na taj način promjenom mehanizma kemijske reakcije smanjuje se energija aktivacije.



**Slika 34.** Usporedba energijskog dijagrama tijekom reakcije s katalizatorom (crveno) i bez katalizatora (crno)<sup>27</sup>

Shema tijekom reakcije uz prisutnost katalizatora za jednostavnu reakciju (koju možemo prikazati općom jednadžbom kemijske reakcije  $A \rightarrow B$ ):



Katalizatori su često prijelazni metali, spojevi poput oksida, halida, sulfida, a mogu biti i smjese spojeva, no više o konkretnim primjerima kasnije. Važno svojstvo katalizatora je njegova aktivnost koja se očituje u obrtajnom broju, u frekvenciji i selektivnosti. Obrtajni broj (TON od eng. *turnover number*)<sup>25</sup> je broj formulskih jedinica produkta sintetiziranih po formulskoj jedinici katalizatora. Frekvencija je obrtajni broj po jedinici vremena. Selektivnost je najvažnije svojstvo pri odabiru katalizatora. To je sposobnost katalizatora da ubrza samo ciljanu kemijsku reakciju unatoč svim drugim mogućim

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

kemijskim reakcijama i uključuje kemoselektivnost, regioselektivnost i stereoselektivnost.

Vjerojatno najvažniji katalizatori, a ujedno i najselektivniji, su oni koje ćemo pronaći u živim organizmima. Velika skupina bioloških katalizatora koje nazivamo enzimi svakodnevno ubrzava tisuće reakcija u živim organizmima. Enzimi su velike molekule proteina koje sadrže aktivno mjesto na koje se veže supstrat. Prvi otkriveni enzimi bili su pepsin (1835. godine) i ptijalin (1845. godine). Pepsin je izoliran iz želučanog soka, a ptijalin iz sline i oba su probavni enzimi. To su samo dva od nešto više od 3000 do danas opisanih enzima.<sup>28</sup>

### 6.3. Homogena i heterogena kataliza

Općenito prema agregacijskom stanju katalizatora i reaktanata katalizu dijelimo na heterogenu i homogenu. Heterogena kataliza obuhvaća procese u kojima je katalizator u različitom agregacijskom stanju u odnosu na reaktante. Heterogeni katalizatori često su krutine velike površine, primjerice metali (platina, paladij, željezo) i oksidi u prahu, dok su reaktanti u plinovitoj fazi ili u otopini. Kod homogene katalize katalizator je u istom agregacijskom stanju kao i reaktanti, a najčešće su to plinovita ili tekućinska stanja. Homogeni katalizatori jednostavne su jedinke poput HF, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Mn<sup>2+</sup>, ali i složenije kemijske vrste poput organometalnih kompleksa, makrocikličkih spojeva ili velikih molekula proteina.<sup>29</sup>

Neke od prednosti homogenih katalizatora su velika selektivnost i mogućnost upravljanja mehanizmom kemijske reakcije odabirom molekula kompleksnih spojeva ili promjenom uvjeta u kojima se promjena zbiva. Zbog jednostavnije identifikacije molekulskih vrsta te praćenja mehanizma reakcije spektroskopskim i drugim metodama, homogena kataliza je detaljnije istražena na atomsko–molekulskoj razini.<sup>29</sup> Više podataka o reakcijskim mehanizmima daje više mogućnosti za istraživanje i prilagodbu homogenih kataliza. Također, jedinke katalizatora kod homogene katalize ravnomjerno su raspoređene u fluidu, kao i jedinke reaktanata pa difuzija ne predstavlja problem kao kod heterogene katalize. Ipak, iz istog razloga javlja se problem kasnijeg izdvajanja

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

produkata (ili katalizatora) iz reakcijske smjese. Homogeni katalizator je nakon reakcije teže izdvojiti iz reakcijske smjese te su procesi zahtjevniji i skuplji, a heterogeni katalizatori, koji su najčešće čvrstog agregatnog stanja, jednostavno se uklanjaju filtracijom i dekantacijom. Još jedan nedostatak homogene katalize je nestabilnost katalizatora pri ekstremnijim uvjetima. Gornja granica temperature za homogenu katalizu je oko 250 °C, dok su heterogeni katalizatori aktivni i pri mnogo višim temperaturama.<sup>29,30</sup>

Heterogena kataliza, zbog svojih prednosti, čini 85 % svih katalitičkih procesa u kemijskoj industriji, no zbog svoje selektivnosti i homogena kataliza se sve više primjenjuje posebno u području farmacije, a njezina popularnost raste i u proizvodnji polimera.<sup>29</sup>

### 6.4. Razvoj i značaj homogene katalize

Katalitički procesi korišteni su stoljećima u proizvodnji vina, mliječnih proizvoda, octa i sapuna. Prvi „moderni” industrijski proces predstavljen je 1746. godine u Engleskoj. Znanstvenik John Roebuck započeo je proizvodnju sumporne kiseline u komorama obloženim olovom. Proces je davao mnogo veće prinose kada je reaktantima sumporovom dioksidu i kisiku pridodan i dušikov dioksid. Znanstvenici Charles Desormes i Nicholas Clement dali su objašnjenje takvoj pojavi, 1806. godine. Dušikov dioksid „prenosi” kisik na sumporov dioksid, a predložen je i nestabilan međuprodukt. Sve to je u skladu s današnjom katalitičkom teorijom.<sup>28</sup>

Pojam *kataliza* prvi puta je uporabio Jöns Jakob Berzelius 1836. godine kako bi izdvojio skupinu kataliziranih kemijskih reakcija. Za svaku od tih kemijskih reakcija bila je potrebna prisutnost tvari koja u konačnici nije bila u sastavu produkata, a bila je nužna za uspješnost kemijske reakcije. Berzelius je tvar nazvao „katalitičkom silom”. Tijekom 1880-ih godina znanstvenik Wilhelm Ostwald počeo je proučavati brzinu kiselinom kataliziranih reakcija i katalize koje se zbivaju na čvrstim površinama. Uočio je da katalizator ubrzava reakcije ne utječući na energijske razlike između reaktanata i produkata. Godine 1909. dobio je i Nobelovu nagradu za kemiju, uvelike zbog istraživanja u području katalize.<sup>28</sup>

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

Jedan od prvih opisanih komercijalno važnih homogeno kataliziranih procesa je hidroformiliranje, kojeg je opisao Otto Roehlen 1938. godine. Uz pomoć katalizatora  $\text{Co}(\text{CO})_8$  alkeni se adicijom  $\text{H}_2$  i  $\text{CO}$  prevode u aldehide, koji se potom reduciraju u alkohole. Mehanizam ove homogeno katalizirane reakcije opisali su 1960-ih godina znanstvenici Richard Frederic Heck i Ronald Breslow.<sup>31</sup> Danas se u reakcijama hidroformiliranja kao katalizatori koriste kompleksni spojevi rodija ili kobalta. Produkti su linearni i razgranati aldehidi. Linearni aldehidi su vrijednije sirovine u proizvodnji plastike i linearnih alkohola stoga se reakcije hidroformiliranja modificiraju kako bi produkti bili većinom linearne molekule.<sup>29</sup>

Kod reakcija kataliziranih kobaltovim kompleksima selektivnost katalizatora se značajno povećava vezivanjem tercijarnih alkil-fosfina kao liganada. Kada se koriste kompleksi rodija oni sadrže trifenil-fosfinske ligande i pokazuju veliku aktivnost te su prikladniji od kobaltovih kompleksa pri hidroformiliranju manjih molekula alkena. Značajna je i upotreba rodijevih i kobaltovih kompleksa u proizvodnji octene kiseline karboniliranjem metanola, a octena kiselina je nužna sirovina za proizvodnju vinil acetata, acetilirane celuloze, acetanhidrida, acetil klorida i drugih industrijski važnih spojeva.<sup>29</sup>

Raniji primjeri homogene katalize su i korištenje živinog sulfata za prevođenje acetilena u acetaldehide, te Pd/Cu-sustava u takozvanom Wackerovom procesu selektivne oksidacije etilena.<sup>31</sup> Homogeni katalizatori koriste se u mnogim industrijskim procesima oksidacije, a kao katalizatori najčešće se koriste već navedeni paladijevi te kobaltovi i manganovi ioni.<sup>29</sup>

Paralelno s razvojem organometalne kemije sve više se razvija i upotreba koordinacijskih kompleksa kao homogenih katalizatora. Ključni trenutak bio je otkriće Ziegler–Natta katalizatora koji se primjenjuje u procesima polimerizacije etilena i propilena još od 1950-ih godina. Njemački znanstvenik Karl Ziegler otkrio je katalizator temeljen na titaniju, a talijanski znanstvenik Giulio Natta primjenio ga je u polimerizaciji za što su zajedno dobili Nobelovu nagradu za kemiju 1963. godine.<sup>31</sup> Njihov izum i danas se koristi u industrijskoj proizvodnji – više od 100 milijuna tona

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

plastike, gume i elastomera proizvedeno je 2010. godine uz pomoć navedenih i srodnih katalizatora.

U razvoju homogene katalize, važan korak bio je i otkriće *homogeno katalizirano hidrogeniranje* 1965. godine. Za otkriće je zaslužan britanski znanstvenik Geoffrey Wilkinson, također dobitnik Nobelove nagrade za kemiju, a katalizator se prema njemu naziva Wilkinsonovim katalizatorom. Kemijska formula katalizatora je  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ . Možemo reći da je to zapravo rodijev(I) klorid u kojem je rodijev(I) ion stabiliziran trifenilfosfinskim ligandima. Navedena otkrića temelj su nekolicini najznačajnijih industrijskih procesa masovne proizvodnje uz homogenu katalizu.<sup>29,30,31</sup>

Homogeno katalizirano hidrogeniranje manjeg je industrijskog značaja od heterogeno kataliziranog hidrogeniranja. Ipak, raste interes za homogeno kataliziranim hidrogeniranjem, posebno u području takozvanog asimetričnog hidrogeniranja, gdje dolazi do izražaja superiornost homogene katalize u selektivnosti. U farmaceutskoj industriji asimetrično hidrogeniranje koristi se u proizvodnji enantiomerno čistih spojeva. Velika selektivnost eliminira neželjene produkte, tj. neželjene enantiomere, koji ne pokazuju biološku aktivnost ili mogu prouzrokovati neželjene nuspojave. Primjer takve homogeno katalizirane sinteze je proizvodnja L-DOPA (L-3,4-dihidroksifenilalanina), aminokiseline koja se koristi kao lijek za Parkinsonovu bolest. Američki kemičar William Standish Knowles dobitnik je Nobelove nagrade za kemiju 2001. godine za svoj doprinos razvoju homogeno kataliziranih reakcija hidrogeniranja koje se koriste u proizvodnji L-DOPA. U ulozi katalizatora koristi se organometalni kompleks rodija čiji asimetrični ligand (difosfin) omogućuje stereoselektivnost. Posebno područje interesa i razvoja homogene katalize je izdvajanje katalizatora od produkata nakon reakcije. Razvijaju se specifične metode primjerice dvofazni sustavi i membranski reaktori.<sup>29,30,31</sup>

### 6.5. Kataliza u nastavi kemije

Homogena kataliza proces je čijim se proučavanjem i usavršavanjem bavi kemijska kinetika s kojom se učenici, prema nastavnom programu<sup>34</sup>, prvi put susreću na kraju 7.



## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

razreda osnovne škole u nastavnoj cjelini *Brzina kemijske reakcije*. Tada se proučavanje kinetike svodi na osnovne principe i otkrivanje čimbenika koji utječu na brzinu kemijske reakcije, a pojava katalize se proučava na primjerima iz svakodnevnog života i jednostavnim pokusima. Pregledom udžbenika<sup>35,36,37</sup> za 7. razred nije pronađen pojam homogene katalize ili homogenog katalizatora što je u redu s obzirom na uzrast – uvođenje klasifikacija katalize nepotrebno bi dodatno opteretilo učenike, a ne bi pridonijelo njihovom usvajanju temeljnih kemijskih koncepata.

Nakon svladavanja osnova kemijske kinetike, u 2. razredu srednje škole u nastavnoj cjelini *Brzina kemijske pretvorbe*, u većini udžbenika nazvanoj *Kemijska kinetika*, učenici se ponovno susreću s katalizom.<sup>38</sup> Katalizi je posvećena zasebna nastavna tema čiji naziv varira (*Brzina kemijske reakcije i katalizatori* ili *Kako katalizator ubrzava kemijsku reakciju* ili slično). U navedenim nastavnim temama u većini udžbenika<sup>39,40,41</sup> navedena je podjela katalize na homogenu i heterogenu, a pojmovi su ukratko i definirani. Učenici na toj razini obrazovanja neće imati problema sa shvaćanjem navedenih pojmova, ako su usvojili obrazovne ishode vezane uz agregacijska stanja, otopine (odnosno otapanje čvrstih tvari) te brzinu kemijske reakcije, posebno one vezane uz energiju aktivacije. S obzirom na sadržaje koje je potrebno usvojiti prije obrade ove nastavne jedinice, ona je smisleno smještena u propisani plan i program. Jedini nedostatak može biti kasnije obrađivanje redukcijско-oksidacijskih procesa kojima se detaljno objašnjava i zaokružuje većina pokusa predloženih u nastavnoj temi o katalizi.

U svim pregledanim udžbenicima, osim jednog<sup>39</sup>, predložen je pokus katalize raspada vodikova peroksida uz katalizator manganov(IV) oksid, što je primjer heterogene katalize. Heterogena kataliza značajno je zastupljenija i u industrijskim procesima, a pokus je praktičan pa ne iznenađuje ovaj izbor. Varijacijama navedenog pokusa, biranjem katalizatora koji također ubrzava raspad vodikova peroksida, ali se nalazi u istoj fazi, u istoj otopini, poput vodene otopine kalijeva jodida, bromida, soli željeza i slično, moguće je prikazati homogenu katalizu. Dodatnim uvođenjem stehiometrijskog računa, mjerenja te crtanjem grafova u sklopu pokusa usavršavaju se i primjenjuju prethodno usvojene vještine i znanja i prolaze procesi analogni onima u znanosti.

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

Značajni nedostatak svih pokusa koji su predloženih u udžbenicima<sup>39,40,41</sup> je zanemarivanje empirijskog dokaza najvažnijeg svojstva katalizatora, a to je da se katalizator ne troši tijekom kemijske reakcije. Osim toga, u mnogim navedenim primjerima nekatalizirane reakcije su toliko spore da promjena nije uočljiva (u za nastavni sat razumnom vremenu) pa kemijsku promjenu opažamo tek uz dodatak katalizatora. Time se, zajedno sa zanemarivanjem empirijskog dokaza, prije stječe dojam da je dodana tvar reaktant, a ne katalizator. Katalizator mijenja mehanizam i povećava brzinu kemijske reakcije no on je u reakcijskoj smjesi prisutan u jednakoj množini prije i nakon kemijske reakcije. To svojstvo katalizatora omogućuje njegovu ponovnu upotrebu (ako ga izdvojimo iz reakcijske smjese) i čini ga financijski isplativim, ali i ekološki prihvatljivim, rješenjem u industriji. Upravo izolacija katalizatora jedan je od glavnih nedostataka homogene katalize i razlog veće primjene heterogene katalize. U praksi nastave kemije izdvajanje katalizatora ne provodi se ni u pokusima heterogene katalize, gdje se ono svodi na jednostavnu filtraciju ili dekantaciju jer su katalizatori u gotovo svim slučajevima jedini u čvrstom agregacijskom stanju. Dodatni korak primjene izdvajanja sastojaka smjese doprinosi razvijanju vještina rukovanja kemijskim posuđem i izvođenja kemijskih pokusa. Vaganjem katalizatora prije i nakon kemijske reakcije dokazalo bi se upravo da je upotrijebljena tvar zaista katalizator jer posjeduje to jedinstveno svojstvo očuvanja nakon kemijske reakcije.

Kod pokusa homogene katalize postupak izdvajanja je nešto kompliciraniji, ali dokaz očuvanosti katalizatora u prvobitnom obliku je nužan. Možemo odrediti množinsku koncentraciju jedinki katalizatora nakon reakcije pojednostavljenom titracijom ili ih možemo izdvojiti iz otopine taloženjem i filtracijom pa odrediti količinu vaganjem. O promjenama tijekom kemijske reakcije i o očuvanju katalizatora možemo zaključiti i usporedbom boje reakcijske smjese u slučaju karakteristično obojenih otopina jedinki katalizatora. Bez dokaza, dijelovi pokusa postaju vjerovanje na riječ nastavnika, što nije u skladu s načelima učenja otkrivanjem, koje se pokazalo najproduktivnijim i dugoročno isplativijim oblikom nastave.

Odmicanje od znanstvene metodologije javlja se i kod načina usporedbe reakcijskih smjesa bez katalizatora i s katalizatorom. Najčešće je u svrhe prikaza kemijske katalize u nastavi korištena, već spomenuta, kemijska reakcija raspada vodikova peroksida na vodu i kisik. Nastanak kisika, odnosno mjehurića plina koji se burno izdižu iz otopine u

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

prisustvu katalizatora daje vizualnu potvrdu kemijskoj reakciji i djelovanju katalizatora. No, u odsustvu katalizatora izostaju i mjehurići plina što promatrača (učenika) u trenutku usporedbe navodi na zaključak da se bez katalizatora ništa ne događa u otopini. Ostaje vjerovanje na riječ nastavnika da se nekatalizirana kemijska reakcija raspada vodikova peroksida zaista događa, no vrlo sporo. Mjerenjem količine nastalog kisika u oba slučaja daje empirijsku potvrdu ovoj izjavi. Ukoliko mjerenje količine nastalog kisika u nekataliziranoj kemijskoj reakciji raspada vodikova peroksida traje dovoljno dugo (nekoliko dana) vidljivo je da izvjesna količina kisika zaista nastaje i moguća je usporedba. Usporedbom potrebnog vremena da nastane određena količina kisika možemo usporediti brzine katalizirane i nekatalizirane kemijske reakcije.

Druga mogućnost je i oslanjanje na primjere pokusa u kojima je kemijska promjena vidljiva unutar nekoliko minuta u oba slučaja. Jedan takav pokus je i obezbojenje vodene otopine kalijeva permanganata u koju su u jednom slučaju dodani cink i sumporna kiselina, a u drugom cink, sumporna kiselina i katalizator kalijev nitrat. Obezbojenje je kod katalizirane kemijske reakcije znatno brže, no ono je za razumno dulje vrijeme vidljivo i kod nekatalizirane reakcije (razumno u smislu trajanja nastavnog sata).

Kako izdvajanje homogene katalize u zasebnu nastavnu jedinicu nije potrebno, ali su znanja i vještine stečene njezinim proučavanjem vrijedni, učenicima bi u dodatnoj nastavi trebalo omogućiti detaljnije proučavanje homogeno kataliziranih reakcija koje se primjenjuju u industriji, ali i koje se događaju u prirodi. Nekolicina udžbenika<sup>39,40,41</sup>, za kraj nastavne cjeline o kemijskoj kinetici, kao dodatni sadržaj učenicima predstavlja primjer homogene katalize na raspadu ozonskog omotača u atmosferi. Posljednjih nekoliko desetljeća svjedoci smo porasta oboljenja poput raka kože ili katarakte oka, a aktualne su i teme narušavanja ekološke ravnoteže. Tema uništavanja ozona objedinjuje znanja geografije (slojevi atmosfere), biologije (oštećenja molekule DNA, genetika), fizike (UV-zračenje, valna duljina) i naravno kemije (kemijske veze, radikali, kataliza). Osim što je interdisciplinarna, tema je i dio opće kulture, svakodnevnog života te podiže razinu svijesti o utjecaju čovjeka na okoliš. Zbog toga je odličan primjer homogene katalize.

## **6.6. Prijedlog nastavnog sata**

**Pokus:** Miješanje vodenih otopina vodikova peroksida i kalijeva natrijeva tartarata u epruvetama 1-4. Određivanje pH-vrijednosti dobivene otopine. Zagrijavanje epruveta 1 i 2 u vodenoj kupelji. Određivanje pH-vrijednosti vodene otopine kobaltova(II) nitrata, a zatim dodatak navedene otopine u epruvete 1 i 3. Ispitivanje gorivih svojstava plina koji nastaje u reakciji i određivanje pH-vrijednosti reakcijske smjese nakon kemijske promjene.

**Pribor:** epruveta, 3 plastične bočice za dokapavanje, triješčica, satno stakalce, čaša od 200 mL, kuhalo za vodu

**Kemikalije:** 10 %-tna vodena otopina vodikova peroksida, vodena otopina kalijeva natrijeva tartarata ( $c = 0,33 \text{ mol dm}^{-3}$ ), vodena otopina kobaltova(II) nitrata ( $c = 0,19 \text{ mol dm}^{-3}$ ), univerzalni inidiktorski papir ( $6 < \text{pH} < 8$ ), voda za kupelj

### **Ključna opažanja tijekom pokusa:**

Kemijska reakcija je ubrzana dodatkom vodene otopine kobaltova(II) nitrata i zagrijavanjem.

### **Glavni nastavni cilj:**

Učenici trebaju analizirati utjecaj homogenog katalizatora i temperature na brzinu kemijske reakcije.

**Razred:** II. razred srednje škole, gimnazija, opći smjer

**Oblik rada:** grupni rad

**Nastavna cjelina:** Kemijska kataliza

**Nastavna tema:** Homogena kataliza

### **Prethodno potrebna znanja, vještine i sposobnosti:**

**Definirati** pojmove agregacijsko stanje, energija aktivacije, katalizator, pH-vrijednost.

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

**Napisati** jednadžbu kemijske reakcije na temelju uočenih promjena.

**Odrediti** pH-vrijednost otopine univerzalnim indikatorskim papirom.

**Ispitati** goriva svojstva plina.

**Svrstati** smjesu u homogenu ili heterogenu.

**Objasniti** zakon očuvanja mase, 2. zakon termodinamike i teoriju sudara.

**Razlikovati** endotermne i egzotermne procese.

**Nacrtati** energijski dijagram.

**Definirati** soli kao ionske spojeve građene od metalnog kationa i kiselinskog ostatka.

**Nacrtati** strukturne formule aniona karboksilnih kiselina na temelju zadanog sistemskog naziva kiseline.

**Identificirati** jednostavnije karboksilne kiseline na temelju opisanih karakteristika.

**Povezati** boju otopine s njezinim sastavom.

### Kemija i svakodnevni život

Domaća zadaća u kojoj će učenici proučiti uzroke nastanka ozonskih rupa i pronaći dodatne primjere homogene katalize u svakodnevnom životu.

### Što slijedi u nastavi nakon ovog pokusa (ili nastavne jedinice)?

Nakon pokusa može slijediti komentiranje industrijske primjene homogene katalize i prednosti koje ona donosi (npr. upoznavanje s pojmom zelena kemija<sup>42</sup>, i kako homogena kataliza može pridonijeti održivom razvoju) te nedostatke koji ju ograničavaju (rasprava o mogućim rješenjima).

U daljnjem školovanju, na ovaj pokus se nadovezuju i teme u nastavnoj cjelini *Oksidacijski i redukcijski procesi*, koji su često ključni u kemijskim reakcijama homogene katalize. U cjelini *Metali* u nastavnoj jedinici *Kompleksni spojevi prijelaznih metala i njihova primjena*, učenici se ponovno susreću s homogenom katalizom kao jednom od najvažnijih primjena.<sup>38</sup> Na homogenu katalizu u primjeru uništavanja ozonskog omotača nadovezuje se i gradivo biologije odnosno ekologije u četvrtom razredu.

## 6.7. Tijek nastavnog sata

Učenici su podijeljeni u grupe. Svaka grupa ima četiri epruvete označene brojevima od 1 do 4. U sve epruvete učenici dodaju vodenu otopine vodikova peroksida (petnaest kapi) i vodenu otopine kalijeva natrijeva tartarata (četrdeset kapi) te mjere pH-vrijednost dobivene otopine. Slijedi zagrijavanje epruveta 1 i 2 u vodenoj kupelji. Nastavnik prethodno zagrije vodu u kuhalu, koju učenici ulijevaju u čaše te uranjaju epruvete i promatraju njihov sadržaj jednu minutu. Zatim mjere pH-vrijednost vodene otopine kobaltova(II) nitrata i dodaju je (šest kapi) u epruvete 1 i 3. Nakon svakog koraka bilježe opažanja i te trebaju primijetiti da je ovo prvi korak u kojem dolazi do vidljive kemijske promjene (promjena boje reakcijske smjese i razvijanje mjehurića plina). Plin koji se razvija tijekom kemijske reakcije je ugljikov dioksid. Učenici bi ga trebali prepoznati na temelju ispitivanih gorivih svojstava (ne gori i ne podržava gorenje) i usporedbe s gustoćom zraka, koja je navedena u radnom listu. Goriva svojstva plina učenici ispituju unošenjem tinjajuće triješčice u epruvetu 1.

Zatim slijedi promatranje sadržaja u epruvetama jednakog sastava, prvo epruvete 1 i 3, a u kasnijem koraku i epruvete 2 i 4, kako bi uočili da je kemijska reakcija uvijek brža u zagrijavanoj epruveti. Rješavajući radni list, trebaju povezati navedeno opažanje s prethodnim znanjima o utjecaju temperature na brzinu kemijske reakcije.

Nakon završetka kemijske reakcije u epruveti 1, učenici mjere pH-vrijednost reakcijske smjese. Usporedbom dobivenih podataka s prethodnim mjerenjima pH-vrijednosti u početku sata, trebali bi zaključiti da su jedni od produkata ove kemijske reakcije hidroksidni ioni.

Učenici se upoznaju i sa strukturom jednog od reaktanata, kalijeva natrijeva tartarata, rješavajući zadatak u kojem crtaju strukturnu formulu tartaratnog dianiona na temelju sistemskog naziva i molekulske formule tartarne kiseline.

Zatim na temelju opažanja promjene boje reakcijske smjese, od ružičaste u zelenu i na kraju opet u ružičastu, trebaju zaključiti o promjeni oksidacijskog stanja kromovih iona te o njihovom sudjelovanju u promatranoj kemijskoj reakciji.

Usporedbom boje reakcijske smjese prije i nakon kemijske reakcije, trebali bi zaključiti da je množinska koncentracija heksaakvakobaltovih(II) iona u otopini ostala ista.

## 6. Homogena kataliza i nastava kemije

Promatranjem sadržaja epruveta u prvoj polovici sata, zaključuju da se reakcija događa u svim epruветama, no znatno je brža u epruветama u kojoj su prisutni heksaakvakobaltovi(II) ioni. Povezivanjem navedenih zaključaka, u ključnom dijelu sata trebali bi prepoznati da su heksaakvakobaltovi(II) ioni katalizatori ove kemijske reakcije.

Učenici sada mogu opisati sustav na atomsko-molekulskoj razini prije kemijske reakcije. Rješavajući pitanja u radnom listu, dolaze i do saznanja o još jednom produktu ove kemijske reakcije – formijatu te mogu opisati sustav na atomsko-molekulskoj razini i nakon kemijske reakcije. Nakon toga trebaju napisati jednadžbu kemijske reakcije i izjednačiti je ion-naboj metodom. Sumiranjem svih napisanih jednadžbi kemijskih reakcija primjetit će da u sumarnoj jednadžbi kemijske reakcije nema kobaltovih(II) iona (kako i priliči kemijskoj vrsti koja ima katalitičku ulogu).

Opipanjem epruveta 3 i 4 u području reakcijske smjese, nakon kemijske reakcije, trebaju primijetiti da su se epruветe zagrijale po čemu mogu zaključiti da je promatrana kemijska reakcija egzotermna. Zatim crtaju energijski dijagram na kojem uspoređuju energijski profil katalizirane i nekatalizirane reakcije.

Za kraj sata učenici određuju je li kataliza u ovom slučaju homogena ili heterogena i razgovaraju s nastavnikom o prednostima i nedostacima homogene katalize.

## 7. LITERATURNA VRELA

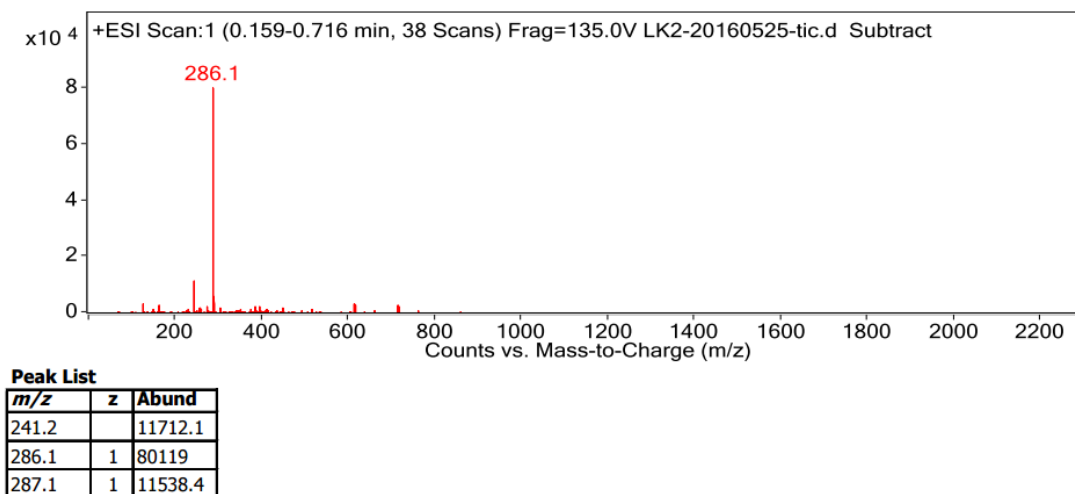
1. L. Stryer, Jeremy M. Berg, John. L. Tymoczko, *Biochemistry*, 6<sup>th</sup> Edt., New York, 2007.
2. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumer, *Arabian Journal of Chemistry*, (2012).
3. B. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1999) 3215-3237.
4. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>nd</sup> Edt., Wiley-Vch Verlag GmbH & Co, KgaA, 2003.
5. K. Baumann, *Priprava novih heterocikličkih oksima i njihova učinkovitost pri reaktivaciji fosforiliranih kolinesteraza*, Doktorski rad, 2014.
6. E. F. V. Scriven, *Pyridines: from lab to production*, 1<sup>st</sup> Edt., Oxford, 2013.
7. K. Florey, *Analytical profiles of drug substances*, Academic press, New Brunswick, 1976.
8. A. Bosak, M. Katalinić, Z. Kovarnik, *Arh Hig Rada Toksikol* **62** (2011) 175-190.
9. T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 2<sup>nd</sup> Edt., Wiley-Vch, Weinheim, 2003.
10. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*, 2<sup>nd</sup> Edt., Oxford, 2012.
11. L. G. Wade, Jr., *Organic chemistry*, 8<sup>th</sup> Edt., Boston, Pearson, 2013.
12. H. M. Holden, I. Rayment, J. B. Thoden, *J. Biol. Chem.* **278** (2003) 43885-43888.
13. Y. Ma, H. Chen, S. Su, T. Wang, C. Zhang, G. Fida, S. Cui, J. Zhao, Y. Gu, *Journal of cancer* **7** (2015) 658-670.
14. D. Cramer, B. Harlow, W. Willett, W. Welch, D. Bell, R. Scully, N. Wong, R. Knapp, *The Lancet* **2** (1989) 66-71.
15. J. Guo, X. S. Ye, *Molecules* **15** (2010) 7235-7265.
16. K. P. R. Kartha, R.A. Field, *Tetrahedron* **53** (1997) 11753-11766.
17. B. Mukhopadhyay, K. P: Ravindranathan Kartha, D. A. Russell, R. A. Field, *J. Org. Chem.* **69** (2004)7758-7760.
18. M. Mizuno, K. Kobayashi, H. Nakajima, M. Koya, T. Inazu, *Synthetic communications* **32** (2002) 1665-1670.
19. S. M. Wang, W. Z. Ge, H. M. Liu, D. P. Zou, X. B. Yan, *Steroids* **69** (2004) 599-604.
20. Hong-Min Liu, X. Yan, W. Li, C. Huang, *Carbohydrate research* **337** (2002) 1763-1767.
21. Z. Zhang, C. H. Wong, *Tetrahedron* **58** (2002) 6513-6519.
22. R. U. Lemieux, J. W. Lown, *Canadian Journal of Chemistry* **41** (1963) 889-896
23. L. W. Seymour, K. Ulbrich, S. R. Wedge, I. C. Hume, J. Strohaln, R. Duncan, *Br. J. Cancer* **63** (1991) 859-866.
24. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5. Izd., Longman Scientific & Technical, Harlow, 1989.
25. .W. Atkins, *Atkins' Physical chemistry*, 8<sup>th</sup> Edt., Oxford University Press, Oxford, 2006.



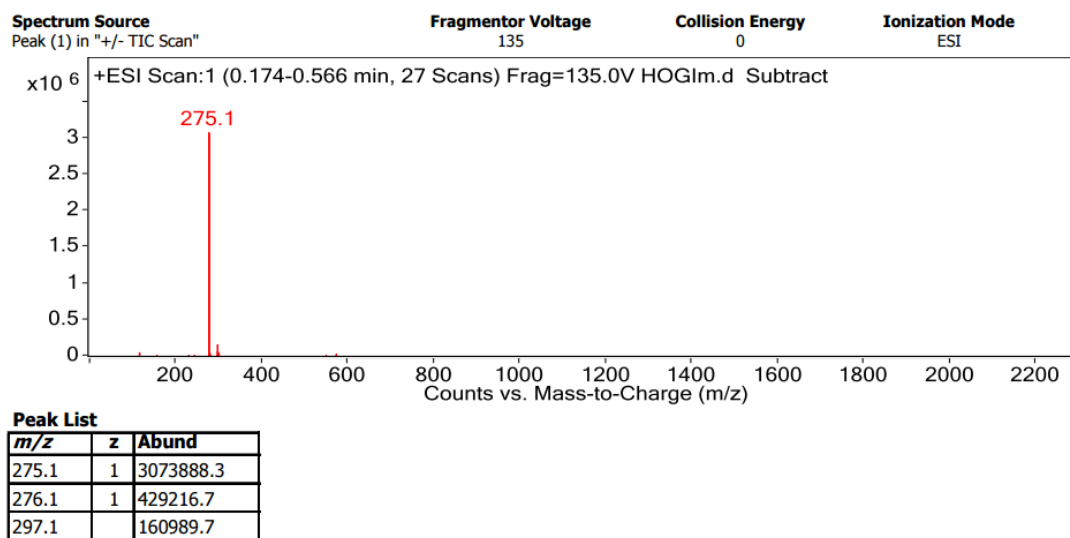
26. <http://www2.johnabbott.qc.ca/webpages/murray.bronet/RateMechanisms.html>, 17.01.2017.
27. [https://www.wikiwand.com/en/Energy\\_profile\\_\(chemistry\)](https://www.wikiwand.com/en/Energy_profile_(chemistry)), 17.01. 2017.
28. D. Kolb, *J. Chem. Educ.* **56(11)** (1979) 743-747.
29. S. Bhaduri, D. Mukesh, *Homogeneous catalysis: Mechanisms and industrial applications*, 1<sup>st</sup> Edt., New York, 2000.
30. <http://nptel.ac.in/courses/103101004/>, 17.01.2017.
31. M. Beller, A. Renken, R. A. van Santen, *Catalysis: From Principles to Applications*, New York, 2012.
32. S. W. Polichnowski, *J. Chem. Educ.* **63(3)** (1986) 206-209.
33. M. A. Martin Luengo i P. A. Sermon, *J. Chem. Educ.* **68(3)** (1991) 251-253.
34. Ministastvo znanosti, obrazovanja i športa, *Nastavni plan i program za osnovnu školu*, Zagreb, 2006.
35. M. Sikirica, K. Holenda, *Kemija istraživanjem 7*, udžbenik za 7. razred osnovne škole, Školska knjiga, Zagreb 2006.
36. E. Kovač-Andrić, N. Štiglić, A. Lopac-Groš, *Kemija 7*, udžbenik kemije za sedmi razred osnovne škole, PROFIL-Klett, Zagreb, 2013.
37. Lukić, M. Varga, N. Trenčevska, D. Volarević, I. Dujmovič, *Kemija 7*, udžbenik kemije u sedmom razredu osnovne škole, Školska knjiga, Zagreb 2014.
38. [http://dokumenti.ncvvo.hr/Nastavni\\_plan/gimnazije/obvezni/kemija.pdf](http://dokumenti.ncvvo.hr/Nastavni_plan/gimnazije/obvezni/kemija.pdf) 21.02.2017.
39. G. Pavlović, Lj. Kovačević, *Kemija 2*, udžbenik iz kemije za drugi razred gimnazije, Alfa d. d., Zagreb, 2010.
40. A. Habuš, D. Stričević, S. Liber: *Opća kemija 2*, udžbenik za drugi razred gimnazije, Profil, Zagreb, 2009.
41. D. Nöthig Hus, M. Herak, F. Novosel: *Opća kemija 2*, udžbenik za drugi razred gimnazije, Školska knjiga, Zagreb, 2014.
42. B. A. Harper, J. C. Rainwater, K. Birdwhistell, D. A. Knight, *J. Chem. Educ.* **79(6)** (2002) 729-731.
43. <http://www.rsc.org/learn-chemistry/resource/res00001736/involvement-of-catalysts-in-reactions?cmpid=CMPO0006604>, 21.02.2017.
44. M. Sikirica: *Zbirka kemijskih pokusa*, Školska knjiga, Zagreb, 2003.

## 8. PRILOZI

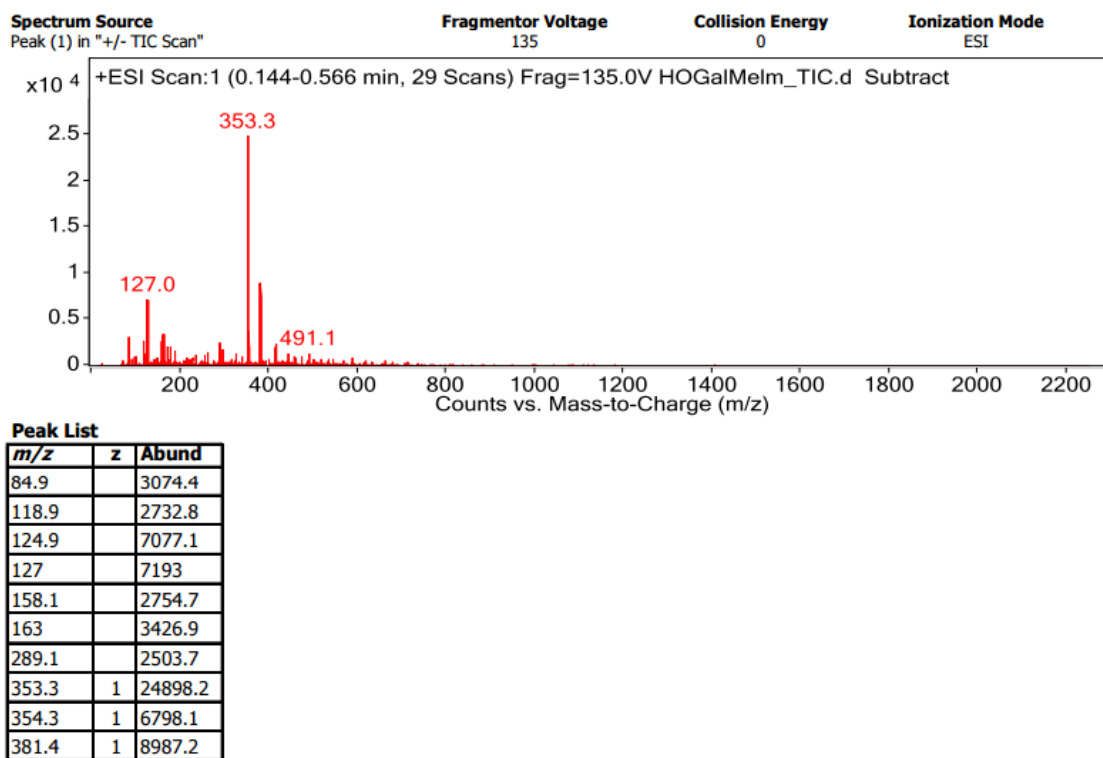
### 8.1. Slike MS-ova pripravljenih spojeva 3-9



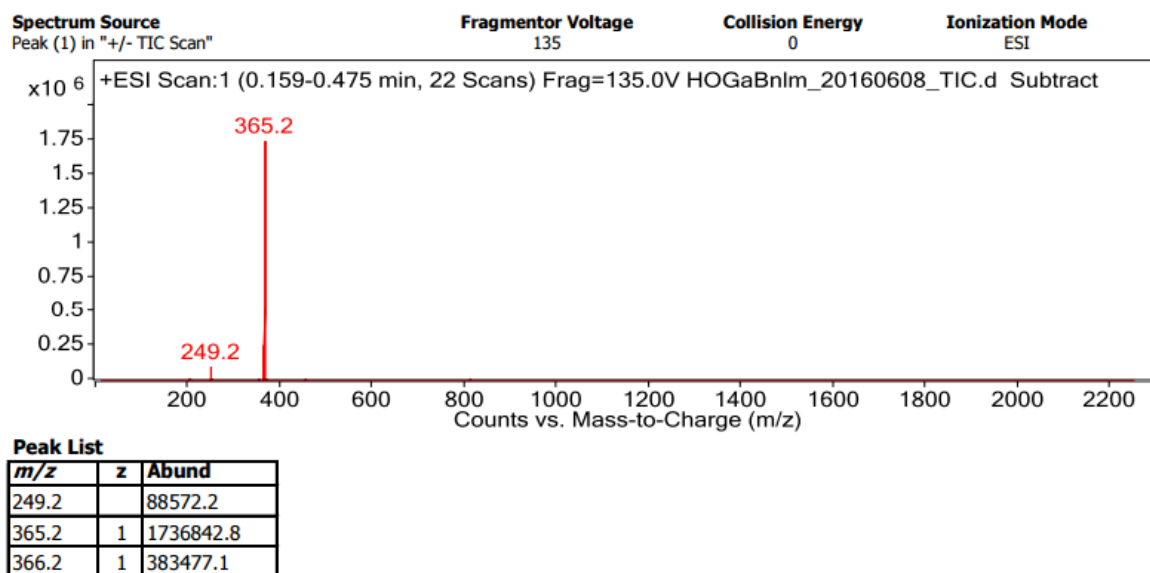
Slika 35. MS spoja 3



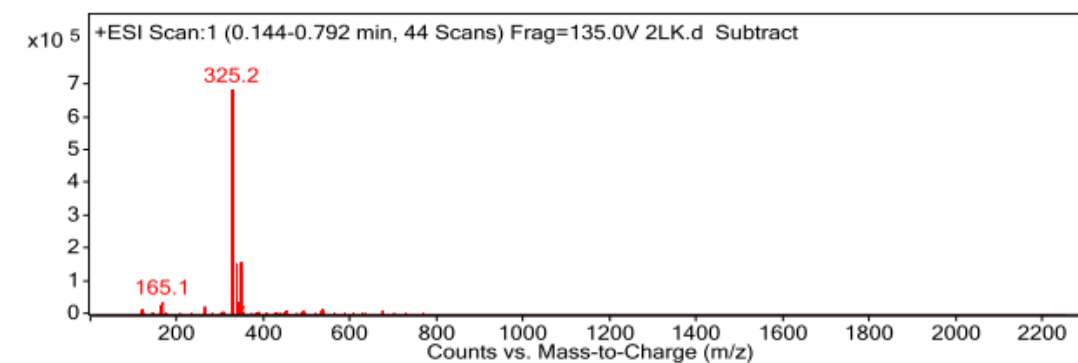
Slika 36. MS spoja 4



Slika 37. MS spoja 5 (izračunato 289,1 + 2MeOH)



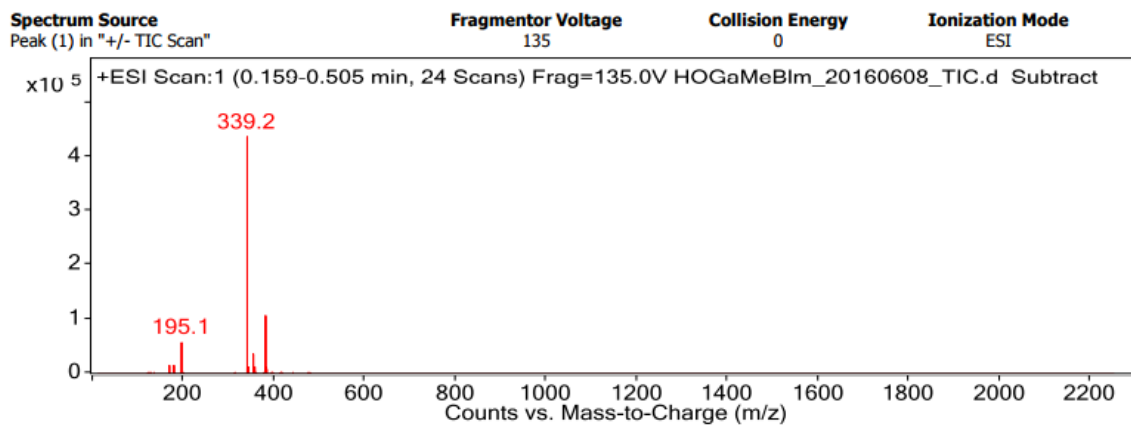
Slika 38. MS spoja 6



## Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund
165.1		37694.3
325.2	1	685796.9
326.2	1	106635.1
337.2	1	155880.2
338.2	1	36443.5
347.2		161167

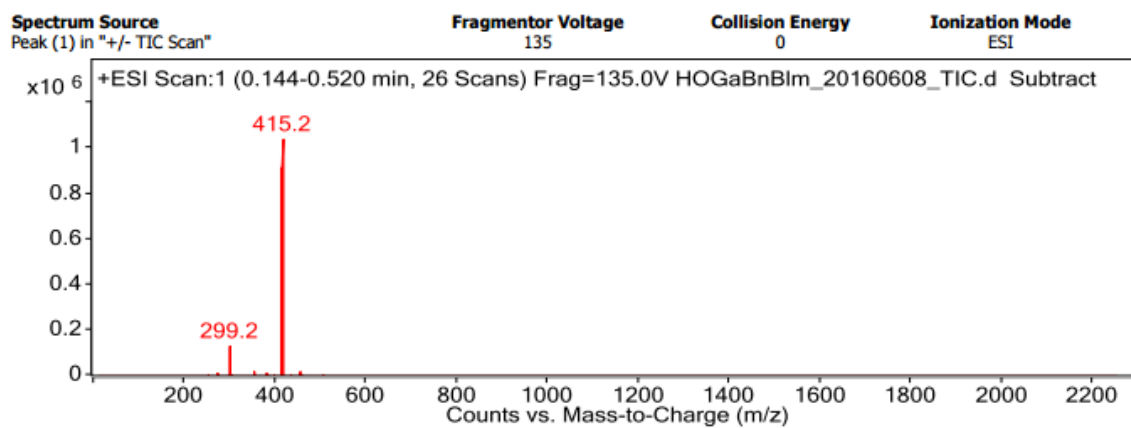
Slika 39. MS spoja 7



## Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund
195.1		57810
339.2	1	436851.3
340.2	1	81291.1
353.3		35387.8
379.2		107385.7

Slika 40. MS spoja 8

**Peak List**

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund
299.2		129364.1
415.2	1	1041528.5
416.2	1	244571.2

Slika 41. MS spoja 9

## 8.2. Radni listić za nastavni sat

### POKUS 1. Crveno-zeleno

**Pribor:** epruveta, 3 plastične bočice za dokapavanje, triješčica, satno stakalce, čaša od 200 mL, kuhalo za vodu

**Kemikalije:** 10 %-tna vodena otopina vodikova peroksida, vodena otopina kalijeva natrijeva tartarata ( $c = 0,33 \text{ mol dm}^{-3}$ ), vodena otopina kobaltova(II) nitrata ( $c = 0,19 \text{ mol dm}^{-3}$ ), univerzalni inidikatorski papir ( $6 < \text{pH} > 8$ ), voda za kupelj

**KORAK 1** U epruvete 1, 2, 3 i 4 dokapaj po 40 kapi vodene otopine kalijeva natrijeva tartarata i po 15 kapi vodene otopine vodikova peroksida. Promatraj sadržaj epruveta jednu minutu i zabilježi opažanja.

---

Vodene otopine vodikova peroksida i kalijeva natrijeva tartarata su bezbojne i bistre. Nakon miješanja, tijekom jedne minute ne dolazi do vidljive kemijske promjene.

**KORAK 2** Stavi epruvete 1 i 2 u čašu s vrućom vodom i promatraj njihov sadržaj jednu minutu. Zabilježi opažanja.

---

Tijekom jedne minute ne dolazi do vidljive kemijske promjene.

**KORAK 3** Izmjeri pH-vrijednost otopine u epruveti 1.    pH = \_\_\_\_\_                      pH = 6,4

**KORAK 4** Dokapaj u epruvete 1 i 3 po šest kapi vodene otopine kobaltova(II) nitrata. Pri tome ispitaj i pH-vrijednost vodene otopine kobaltova(II) nitrata. Zabilježi opažanja.

E1: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

E3: \_\_\_\_\_

---

Vodena otopina kobaltova(II) nitrata je blago kisela, bistra i crvena pa oboji reakcijsku smjesu. U epruveti 1, koja je u toploj kupelji, brzo počinje razvijanje mjehurića bezbojnoga plina. Reakcijska smjesa postaje tamno zelena. Plin se sve brže razvija. Na kraju prestaje razvijanje plina, a otopini se polako vraća početna ružičasta boja. U epruveti 3 zbivaju se jednake promjene kao i u epruveti 1, ali su one bitno sporije i manjeg intenziteta.

**KORAK 5** Ispitaj goriva svojstva plina koji je nastao u epruveti 1. Zabilježi opažanja.

---

Plin ne gori i ne podržava gorenje.

**KORAK 6** Kolika je pH-vrijednost reakcijske smjese u **epruveti 1** na kraju pokusa.

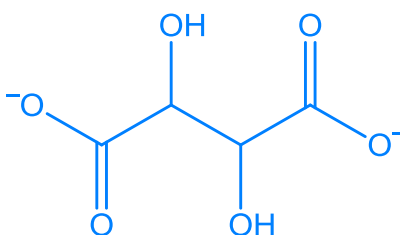
pH = \_\_\_\_\_      pH = 6,7

**KORAK 7** Usporedi sadržaje u **epruvetama 2 i 4**. Zabilježi opažanja.

---

U obje epruvete otopine su bistre i bezbojne te se polako razvijaju mjehurići bezbojnog plina. Zbivaju se jednake promjene, ali su one u epruveti 4 bitno sporije i manjeg intenziteta.

**PITANJE 1** Tartarska kiselina (2,3-dihidroksibutanska dikiselina), poznata i kao vinska kiselina, nalazi se u sastavu soka grožđa. Njezina molekulska formula je  $C_4H_6O_6$ . Nacrtaj strukturnu formulu tartaratnog dianiona.



**PITANJE 2** Napiši kemijske simbole (formule) vrsta koje izgrađuju kalijev natrijev tartarat.

---

$K^+$ ,  $Na^+$ ,  $C_4H_4O_6^{2-}$

**PITANJE 3** Što zaključuješ na temelju opažanja iz KORAKU 5 i činjenice da je plin koji nastaje tijekom reakcije gušći od zraka?

---

S obzirom na to da plin koji nastaje ne gori i ne podržava gorenje i da je gušći od zraka to je ugljikov(IV) oksid.

**PITANJE 4** Što zaključuješ na temelju opažanja u KORACIMA 3 i 6?

---

Nakon kemijske promjene povećala se pH-vrijednost otopine što znači da tijekom kemijske reakcije nastaju hidroksidni ioni.

**PITANJE 5** Koje kemijske vrste uzrokuju obojenje reakcijske smjese u epruveti tijekom kemijske reakcije?

---

U početku ružičasto obojenje uzrokuju heksaakvakobaltovi(II) ioni,  $[Co(H_2O)_6]^{2+}$  ioni, zatim zeleno obojenje upućuje na pojavu  $Co^{3+}$  iona, a na kraju, kada je otopina ponovno ružičasta, opet su prisutni početni heksaakvakobaltovi(II) ioni.

**PITANJE 6** Usporedi boju reakcijske smjese neposredno nakon dodatka vodene otopine kobaltova(II) nitrata i na kraju pokusa.

a) Što na temelju toga zaključuješ o množinskoj koncentraciji heksaakvakobaltovih(II) iona?

Množinska koncentracija  $\text{Co}^{2+}$  iona u reakcijskoj smjesi je nakon kemijske reakcije jednaka početnoj.

b) Sudjeluju li navedene kemijske jedinice u kemijskoj reakciji? Na temelju čega to zaključuješ?

S obzirom na promjenu boje reakcijske smjese tijekom reakcije, zaključujem da sudjeluju.

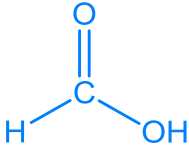
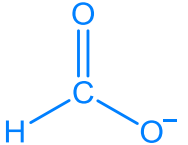
**PITANJE 7** Koja je uloga kobaltovih iona u reakcijskoj smjesi? Objasni.

Kobaltovi ioni kataliziraju ovu kemijsku reakciju. Nakon dodatka  $\text{Co}^{2+}$  iona u reakcijsku smjesu razvijanje plina se ubrzava te razvijanje plina postaje intenzivnije. Nakon kemijske reakcije, njihova množinska koncentracija u otopini je jednaka početnoj.

**PITANJE 8** Navedi kemijske jedinice prisutne u otopini u **eproveti 1** prije kemijske promjene. Napiši njihove kemijske formule.

$\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$

**PITANJE 9** Jedan od produkata kemijske reakcije je i anion najjednostavnije karboksilne kiseline. Brojne životinje je koriste u samoobrani (mravi, pčele, meduze, leptiri u stadiju gusjenice i druge), a i neke biljke poput koprive. Nalazi se i u znoju i mokraći. Latinski naziv te kiseline je *acidum formicum*. Ispuni tablicu.

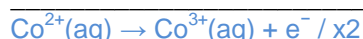
	KARBOKSILNA KISELINA	KISELINSKI OSTATAK
KEMIJSKA NAZIV	metanska kiselina (mravlja kiselina)	metanoat (formijat)
STRUKTURNA FORMULA		
MOLEKULSKA FORMULA	$\text{CH}_2\text{O}_2$	$\text{CHO}_2^-$

**PITANJE 10** Navedi kemijske vrste koje su prisutne u otopini u **eproveti 1** nakon kemijske promjene ili tijekom nje nastaju.

$\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CHO}_2^-$



**PITANJE 11** Napiši jednadžbe kemijskih reakcija kojima ćeš opisati promjenu koja se dogodila u **epruveti 1** i izjednači ih ion-naboj metodom. Napiši i sumarnu jednadžbu kemijske reakcije za tu kemijsku promjenu.



Konačna JKR:



**PITANJE 12** Što zaključuješ na temelju opažanja u KORACIMA 4 i 7?

---

U oba slučaja je kemijska reakcija bila brža u epruveti koja je zagrijavana u vodenoj kupelji. Stoga, zaključujem da zagrijavanje reakcijske smjese ubrzava kemijsku reakciju.

**PITANJE 13** Kako temperatura utječe na brzinu kemijske reakcije? Objasni.

---



---



---



---

Brzina kemijske reakcije proporcionalno ovisi o temperaturi sustava. Prema teoriji sudara, da bi došlo do kemijske reakcije, jedinice reaktanata se moraju sudariti u međusobno povoljnom položaju i moraju imati dovoljno veliku kinetičku energiju. Dovođenje topline u sustav povećava prosječnu kinetičku energiju jedinici u sustavu i time povećava broj uspješnih sudara, tj. povećava brzinu kemijske reakcije.

**KORAK 8** Opipaj **epruvete 3 i 4** u području gdje se nalazi reakcijska smjesa. **Zabilježi opažanja.**

---

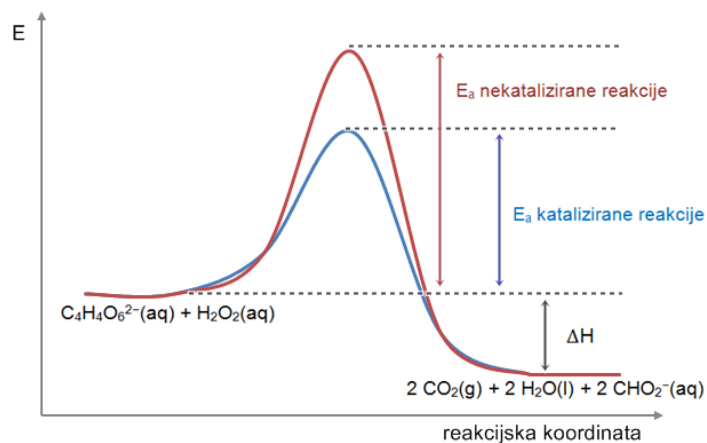
Obje epruvete su se zagrijale tijekom kemijske reakcije.

**PITANJE 14** Što zaključuješ na temelju opažanja u KORAKU 8?

---

Zaključujem da je ova reakcija egzotermna, neovisno o tome je li katalizirana ili nije.

**PITANJE 15** Nacrtaj energijski dijagram koji sadrži energijske profile katalizirane i nekatalizirane reakcije.



**PITANJE 16** Je li kataliza u ovom slučaju homogena ili heterogena? Objasni.

---

U ovom slučaju kataliza je homogena jer se katalizator, heksaakvakobaltovi(II) ioni, i reaktanti, vodikov peroksid i tartaratni ion, nalaze u istom, tekućinskom agregacijskom stanju.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rodena sam 10. veljače 1993. godine u Rijeci. Pohadala sam Osnovnu školu Ivana Rabljanina na Rabu, a nakon završetka, 2007. godine, sam upisala Srednju školu Markantuna de Dominisa na Rabu, gimnazijski program. Maturirala sam 2011. godine i zatim upisala Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer integrirani preddiplomski i diplomski studij biologije i kemije. Sudjelovala sam u manifestacijama za popularizaciju znanosti među djecom i mladima, *Noć biologije* 2012., 2013, 2014, 2015. i 2016., a 2015. i 2016. godine sam bila aktivan član udruge studenata biologije, BIUS. 2016. godine sam sudjelovala u međunarodnom programu razmjene studenata, *Work and travel, USA*.