

# Priprava lipofilnih triazolnih derivata propargilamina klik-reakcijama ; Kemija alkina u novom nastavnom programu kemije

---

Hamer, Dominik

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:217:036634>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Dominik Hamer

**PRIPRAVA LIPOFILNIH TRIAZOLNIH DERIVATA  
PROPARGILAMINA KLIK-REAKCIJAMA**

**KEMIJA ALKINA U NOVOM NASTAVNOM  
PROGRAMU KEMIJE**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra edukacije biologije i kemije

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Vesne Petrović Peroković i neposrednim vodstvom Danijele Mihelec, mag. chem. Metodički dio rada izrađen je u Zavodu za opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Nenada Judaša.

Diplomski rad izrađen je u okviru potpore pod nazivom *Sinteza i strukturna analiza biološki aktivnih peptida, heterocikličkih spojeva i njihovih glikokonjugata* (potpora 20284511, izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković).

## Zahvale

*Od srca želim zahvaliti mentorici izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na povjerenju i pruženoj prilici za izradu ovog diplomskog rada, ugodnoj i poticajnoj radnoj atmosferi, uloženom vremenu, stručnosti, sugestijama, razgovorima, ohrabrivanju te što je u meni potaknula interes za organskom sintezom i naposljetku svemu što me naučila iz organske kemije. Vielen Dank noch einmal!*

*Veliko hvala i drugom mentoru ovog diplomskog rada izv. prof. dr. sc. Nenadu Judašu na uloženom trudu i vremenu, motivaciji, korisnim savjetima te prvenstveno na svemu što me naučio o metodici nastave kemije i kvalitetnoj nastavi kemije. Hvala Vam za svaki izvedeni pokus, nezaboravne razgovore, sve ispravljene radne listiće, seminar koji ću pamtit i do kraja života (!), zanimljiva predavanja te stečena stručna znanja i vještine iz kemije.*

*Posebno bih želio zahvaliti neposrednoj voditeljici ovog diplomskog rada Danijeli Mihelec, mag. chem. Hvala na strpljenju, savjetima, nesebičnoj pomoći, obradi reakcijskih smjesa kada mene nije bilo, zajedničkim kavama i razgovorima na balkonu, odlaske na NMR i ugodnoj radnoj atmosferi u 306. Isprike za sve, na vrijeme ne izvađene, pločice i, naravno, ako treba napuniti koji balon stojim na raspolaganju. :) Hvala Vam što ste bili uz mene od samih početaka.*

*Hvala svim zaposlenicima Zavoda za organsku kemiju koji su na bilo koji način pripomogli u izradi ovog diplomskog rada. Hvala kolegicama Doroteji i Lauri s kojima sam proveo većinu vremena u laboratoriju i dijelio čari organske sinteze. Zahvalio bih dr. sc. Željki Car na pomoći prilikom odabira kolona, Barbari Panić, mag. chem. na postavljenoj reakciji i druženju prilikom snimanja IR spektara te tehničarkama Andreji i Marini.*

*Veliko hvala kolegicama i kolegama s kojima sam proveo pet predivnih godina na relaciji Rooseveltov trg – Horvatovac (i još ponekoj). Posebno moram zahvaliti mojoj ELITI! Hvala Danieli što je svojim dolaskom uljepšala naše studentske dane, na svim bilješkama s predavanja, smijehu u prikladnim (ali i neprikladnim) situacijama te na svim korisnim, dubokoumnim i dugotrajnim razgovorima. Hvala Katarini, birb i doggo loveru, na svim lijepim trenucima, veselju i što je uvijek imala postelju i konzervu tune za mene. Hvala i Antoniji, mladoj nadi nastavnika, za nezaboravan seminar iz pedagogije, sve pive koje su prethodile Algama, smijeh i provode. Hvala im za sva druženja, smijeh, razumijevanje, podršku, pomoć te što su sa mnom dijelili sve dobre i one teške trenutke. Hvala mojoj prvoj i doživotnoj prijateljici Maji za sve nezaboravne trenutke prilikom odrastanja, smijehu, razumijevanju kada ne mogu*

*na kavu jer učim i što i dalje pronalazi vrijeme za druženja sa mnom. Iskreno hvala i svim prijateljicama i prijateljima koje nisam izričito naveo imenom i prezimenom, ali kažu da zahvala ne bi smjela biti dulja od samog diplomskog rada... Također, hvala svim mojim odbojkaškim sudačkim kolegama s kojima provodim nezaboravne dane u dvoranama.*

*Ipak, najveću i najiskreniju zahvalnost dugujem svojoj obitelji bez koje se većina toga ne bi ostvarila. Prvenstveno mojim roditeljima koji su vjerovali u mene od samih početaka. Mama hvala ti na bezuvjetnoj ljubavi, podršci, odricanju, savjetima, što si me trpila kada sam bio nemoguć i beskrajnom trudu koji si ulagala kako bih ja danas mogao sve što poželim. Dragi tata, tebe nažalost više nema, ali hvala ti za što si me naučio i za sve lijepe trenutke koje smo proveli zajedno. Znaj da nedostaješ i vidimo se...nekada. Za kraj posebno hvala mojem bratu Tomislavu, najboljem bratu ikada. Hvala ti što si uvijek tu kada zatreba, za sve što sam naučio od tebe, što si mi omogućio mnogo toga, na hrabrenju tijekom školskih i faklutetskih dana te na predivnom odrastanju i godinama koje tek dolaze.*

# Sadržaj

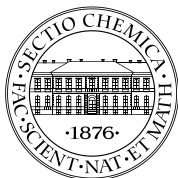
SAŽETAK.....	VIII
ABSTRACT .....	IX
<b>1. ISTRAŽIVAČKI DIO.....</b>	<b>1</b>
1.1. UVOD.....	2
1.1.1. Cilj rada.....	3
1.2. LITERATURNI PREGLED .....	5
1.2.1. 1,2,3-triazoli .....	5
1.2.1.1. Struktura, sinteza i reaktivnost 1,2,3-triazola.....	5
1.2.1.2. Triazolni strukturni motiv u biološki važnim spojevima .....	10
1.2.2. Zaštitne skupine u organskoj sintezi.....	13
1.2.2.1. Uretanski tip zaštite amino-skupine.....	13
1.2.2.1.1. tert-butiloksikarbonilna zaštitna skupina (Boc) .....	14
1.2.2.1.2. benziloksikarbonilna zaštitna skupina (Z ili Cbz) .....	16
1.2.2.1.3. 9-fluorenilmetoksikarbonilna zaštitna skupina (Fmoc).....	17
1.2.3. Klik-kemija.....	19
1.2.3.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija .....	20
1.2.3.2. Bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija (CuAAC) .....	21
1.3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	24
1.3.1. Materijali i metode .....	24
1.3.2. Priprava dugolančastih azida.....	25
1.3.2.1. Priprava dodecil-azida (1).....	25
1.3.2.2. Priprava heksadecil-azida (2).....	26
1.3.3. Priprava 1,4-disupstituiranih alifatskih i 2-(adamantan-1-il)etilnog 1,2,3-triazola.....	27
1.3.3.1. Općeniti postupak pripreve zaštićenih alifatskih i 2-(adamantan-1-il)etilnog 1,2,3-triazola .....	27
1.3.3.1.1. t-butil-((1-(dodeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (3) .....	27
1.3.3.1.2. t-butil-((1-(heksadeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (4) .....	28
1.3.3.1.3. t-butil-((1-(2-(adamantan-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (5).....	29
1.3.3.2. Općeniti postupak uklanjanja Boc zaštitne skupine.....	30
1.3.3.2.1. (1-(dodeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (6) .....	31
1.3.3.2.2. (1-(heksadeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (7) .....	32
1.3.3.2.3. 1-(2-(adamantan-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (8) .....	32

1.3.4. Priprava kolesterol-azida (10) .....	33
1.3.4.1. Pokušaj mehanokemijske priprave kolesterol-azida (10) iz kolesterola .....	33
1.3.4.2. Pokušaj priprave kolesterol-azida (10) iz kolesterola u otopini .....	34
1.3.4.3. Pokušaj priprave kolesterol-azida (10) iz kolesterol-tosilata i kolesterol-mesilata .....	34
1.3.4.3.1. Priprava iz kolesterol-tosilata .....	34
1.3.4.3.2. Priprava iz kolesterol-mesilata .....	35
(i) Priprava kolesterol-mesilata (9) .....	35
1.3.4.3.3. Priprava kolesterol-azida (10) iz spoja 9 .....	37
1.3.5. Priprava kolesterol-triazola (12) .....	38
1.3.5.1. Priprava <i>t</i> -butil-((1-(kolesterol-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamata (11) .....	38
1.3.5.2. Priprava (1-(kolesterol-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metilamonijevog trifluoracetata (12) .....	40
1.4. REZULTATI I RASPRAVA .....	42
1.4.1. Uvod .....	42
1.4.2. Priprava azidnih prekursora (1, 2, 10) za sintezu 1,2,3-triazola .....	43
1.4.2.1. Priprava ravnolančastih azida (1 i 2) .....	43
1.4.2.2. Priprava kolesterol-azida (10) .....	45
1.4.2.2.1. Mehanokemijska priprava kolesterol-azida (10) .....	45
1.4.2.2.2. Otopinska priprava kolesterol-azida (10) .....	46
(i) Priprava kolesterol-azida (10) iz kolesterola .....	46
(ii) Priprava kolesterol-azida (10) iz aktiviranih derivata kolesterola .....	46
1.4.3. Priprava Boc-zaštićenih međuprodukata u sintezi triazolnih derivata (3, 4, 5, 11) .....	49
1.4.4. Priprava triazolnih derivata propargilamina (6, 7, 8, 12) .....	51
1.5. ZAKLJUČAK ISTRAŽIVAČKOG DIJELA .....	53
<b>2. METODIČKI DIO .....</b>	<b>54</b>
2.1. UKRATKO O KEMIJI ALKINA I VAŽNOSTI NJEZINA POUČAVANJA .....	55
2.2. KEMIJA ALKINA U NOVOM I STAROM NASTAVNOM PROGRAMU KEMIJE .....	58
2.2.1. Kemija alkina u osnovnoj školi .....	58
2.2.1.1. Stari nastavni program .....	58
2.2.1.2. Novi nastavni program .....	58
2.2.2. Kemija alkina u srednjoj školi .....	59
2.2.2.1. Stari nastavni program .....	60
2.2.2.2. Novi nastavni program .....	60
2.3. NASTAVNI SADRŽAJI KEMIJE ALKINA U UDŽBENICIMA .....	62
2.3.1. Osnovnoškolski udžbenici .....	62

---

2.3.1.1. Stari nastavni program .....	62
2.3.1.2. Novi nastavni program.....	62
2.3.2. <i>Srednjoškolski udžbenici</i> .....	62
2.3.2.1. Stari nastavni program .....	62
2.3.2.2. Novi nastavni program.....	63
2.4. PRIJEDLOG NASTAVNOG SATA .....	65
2.4.1. <i>Objašnjenje nastavnog sata</i> .....	65
2.4.2. <i>Tijek nastavnog sata</i> .....	66
2.5. ZAKLJUČAK METODIČKOG DIJELA DIPLOMSKOG RADA .....	69
<b>3. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....</b>	<b>71</b>
<b>4. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>74</b>
<b>5. DODATAK .....</b>	<b>IX</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>XIV</b>





## SAŽETAK

### PRIPRAVA LIPOFILNIH TRIAZOLNIH DERIVATA PROPARGILAMINA KLIK-REAKCIJAMA

#### KEMIJA ALKINA U NOVOM NASTAVNOM PROGRAMU KEMIJE

Dominik Hamer

U okviru istraživačkog dijela diplomskog rada opisana je priprava lipofilnih alifatskih azida (dodecil, heksadecil) te kolesterol-azida potrebnih za sintezu 1,4-disupstituiranih triazolnih derivata. Alifatski azidi pripremljeni su reakcijom supstitucije iz odgovarajućih alkil-bromida i natrijevog azida, dok je kolesterol-azid pripremljen iz kolesterol-mesilata. Sva tri azida te prethodno pripremljeni 2-(adamantan-1-il)etil-azid u reakciji s propargilaminom prevedeni su u nove 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazole bakrom(I) kataliziranom azid-alkinskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom (CuAAC). Klik-reakcija provedena je u prisutnosti di-*tert*-butil-dikarbonata (Boc<sub>2</sub>O) pri čemu je istodobno zaštićena amino-skupina propargilamina. Uklanjanjem Boc zaštite u prisutnosti trifluoroctene kiseline pripremljeni su triazolni derivati propargilamina, ciljne molekule ovog rada. Struktura svih pripremljenih spojeva potvrđena je uobičajenim analitičkim metodama – spektroskopijom NMR (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C), infracrvenom spektroskopijom (IR) i spektrometrijom masa (MS).

U metodičkom dijelu rada prikazana je usporedba nastavnih sadržaja i udžbenika pisanih prema novom i starom kurikulumu vezanih uz kemiju alkina u osnovnoj i srednjoj školi. Osmišljen je 90-minutni nastavni sat koji se temelji na pokusu i metodi učenja otkrivanjem u kojoj učenici uz nastavnikovu pomoć i pripadajuće nastavne materijale usvajaju nova znanja o kemiji alkina.

(107 (79 + XXVIII) stranica, 50 slika, 1 tablica, 56 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

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

Ključne riječi: azidi, 1,3-dipolarna cikloadicija, kemija alkina, klik-reakcije, nastavni kurikulum, propargilamin, 1,2,3-triazoli, učenje otkrivanjem

Mentori: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković  
izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš  
Neposredni voditelj: Danijela Mihelec, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
  2. izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš
  3. doc. dr. sc. Mirela Sertić Perić
- Zamjena: prof. dr. sc. Ivana Maguire

Datum diplomskog ispita: 30. rujna 2020.



## ABSTRACT

### PREPARATION OF LIPOPHILIC TRIAZOLE DERIVATIVES OF PROPARGYLAMINE BY CLICK REACTIONS

### ALKYNE CHEMISTRY IN NEW CHEMISTRY SYLLABUS

Dominik Hamer

In this diploma thesis preparation of lipophilic aliphatic azides (dodecyl, hexadecyl) and cholesterol azide was described. Prepared azides were further used as precursors in synthesis of 1,4-disubstituted triazole derivatives. Aliphatic azides were prepared by substitution from the corresponding alkyl bromides and sodium azide. Cholesterol azide was prepared from mesylate derivative. All azides as well as previously prepared 2-(adamantan-1-yl)ethyl azide were transformed into 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using copper(I) catalyzed azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) with commercially available propargylamine. di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc<sub>2</sub>O) was also used in click reaction in order to protect amino group of propargylamine in the same step. Boc group removal with trifluoroacetic acid was carried out next and target molecules, the triazole derivatives of propargylamine, were obtained. The structures of all prepared compounds were confirmed using standard analytical methods - NMR spectroscopy (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C), infrared spectroscopy (IR) and mass spectrometry (MS).

In methodical part was given the comparison of old and new chemistry syllabus and textbooks concerning alkyne chemistry in elementary and high school. A 90-minute lesson based on experiment and inquiry learning was proposed in which students, with help from teacher and accompanying teaching materials, acquire new knowledge about alkyne chemistry.

(107 (79 + XXVIII) pages, 50 figures, 1 table, 56 references, original in Croatian)

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

Keywords: alkyne chemistry, azides, click reactions, 1,3-dipolar cycloaddition, inquiry learning, propargylamine, teaching curriculum, 1,2,3-triazoles

Mentors: Dr. sc. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

Dr. sc. Nenad Judaš, Associate Professor

Assistant mentor: Danijela Mihelec, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. sc. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

2. Dr. sc. Nenad Judaš, Associate Professor

3. Dr. sc. Mirela Sertić Perić, Assistant Professor

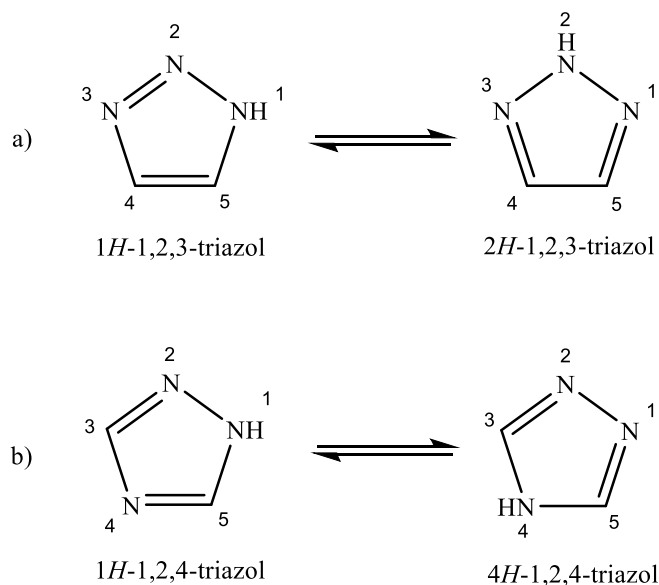
Substitute: Dr. sc. Ivana Maguire, Full Professor

Date of exam: September 30<sup>th</sup> 2020

## **1. ISTRAŽIVAČKI DIO**

## 1.1. UVOD

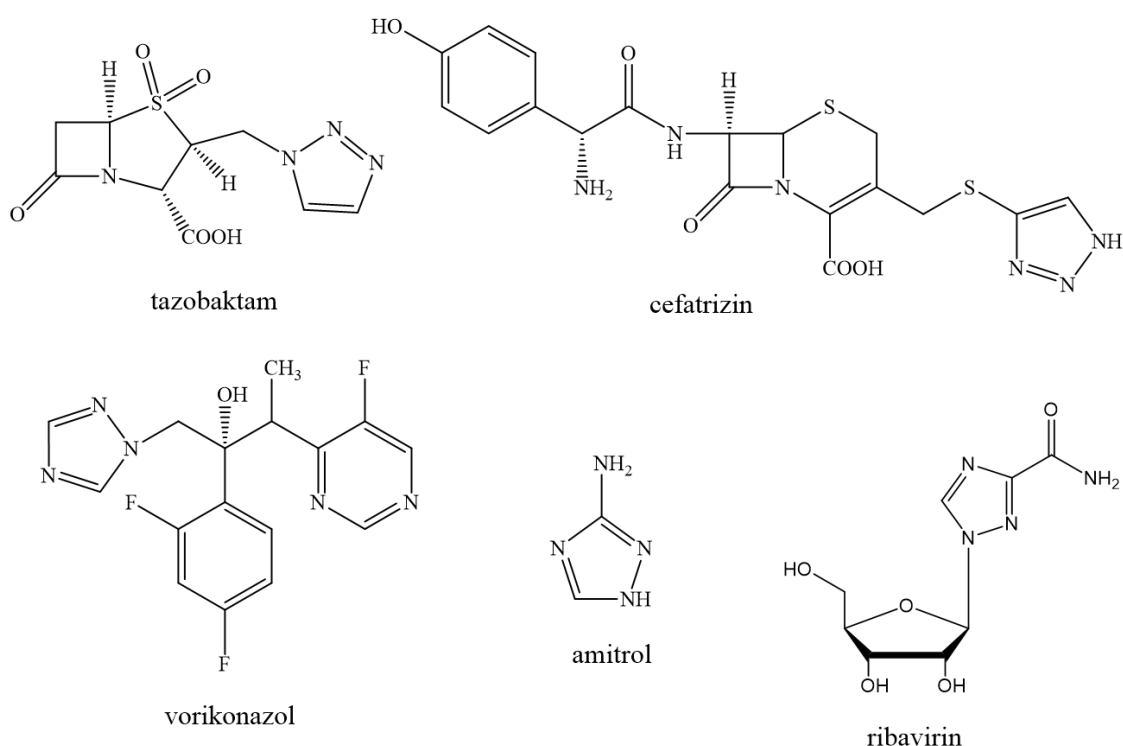
Triazoli su skupina peteročlanih heterocikličkih aromatskih spojeva koji unutar prstena sadrže tri atoma dušika i dva atoma ugljika. Obzirom na položaj dušikovih atoma u prstenu razlikujemo dva konstitucijska izomera triazola: 1,2,3-triazol te 1,2,4-triazol. Pojedini konstitucijski izomeri triazola dodatno mogu tvoriti dva tautomerna oblika pa tako razlikujemo *1H* i *2H* tautomere 1,2,3-triazola te *1H* i *4H* tautomere 1,2,4-triazola (slika 1).<sup>1</sup>



**Slika 1.** Strukturne formule tautomernih oblika: a) 1,2,3-triazola i b) 1,2,4-triazola

Tvari izolirane iz prirodnog materijala često sadrže razne heterocikličke spojeve koji pokazuju korisno, ali i štetno biološko djelovanje. Ipak, spojevi koji u svojoj strukturi sadrže triazolni uzorak zasada još nisu izolirani iz prirodnog materijala.<sup>2</sup> Od otkrića triazola i njihovih derivata, koji su se pokazali kao potencijalne biološki aktivne tvari (antitumorska, antivirusna, antibakterijska i antifungalna aktivnost),<sup>3</sup> sve je veći interes za njihovim proučavanjem. Ovisno o reakcijskim uvjetima, u laboratoriju se mogu relativno jednostavno sintetizirati 1,4- ili 1,5-disupstituirani derivati 1,2,3-triazola od kojih su derivati 1,4- usmjerenja češće pripremljeni. Derivati triazola svoju su primjenu pronašli u industriji boja, agronomiji, kemijskoj sintezi, a posebno u farmaceutskoj industriji kao lijekovi koji sadrže djelatnu tvar (engl. *active pharmaceutical ingredients*, API) u čijoj se strukturi može uočiti triazolni motiv. Relativno jednostavna i ekonomična sinteza te dobri rezultati bioloških ispitivanja dovode kemiju triazola u središte moderne sintetske organske kemije. Tako se, primjerice, kao  $\beta$ -laktamski antibiotik protiv infekcije patogenom bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* koristi Tazocin<sup>®</sup> koji sadrži

djelatnu tvar tazobaktam i cefalosporinski antibiotik Cefatrizine<sup>®</sup> čija je djelatna tvar cefatrizin u čijim se strukturama nalazi 1,2,3-triazolni prsten (slika 2). Od važnijih spojeva koji sadrže 1,2,4-triazolni prsten treba spomenuti amitrol koji se koristi kao neselektivni herbicid u obliku pripravka Maxata<sup>®</sup>, vorikonazol koji se koristi kao antifungalni lijek komercijalno dostupan pod nazivom Vorikonazol<sup>®</sup> te antiviralni lijek ribavirin istoimenog komercijalnog naziva (slika 2).<sup>1,2</sup>

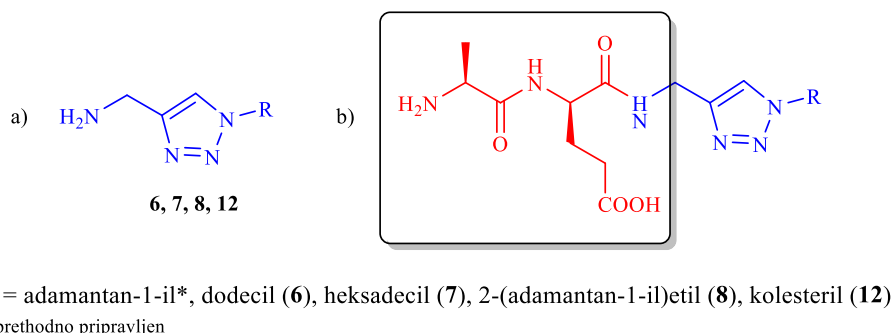


**Slika 2.** Strukturne formule nekih spojeva koji u svojoj strukturi sadrže triazolni prsten

### 1.1.1. Cilj rada

Cilj eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada jest priprava lipofilnih derivata 1,2,3-triazola (spojevi **6**, **7**, **8**, **12**, slika 3a) koji će u nastavku istraživanja poslužiti kao prekursori za sintezu triazolnih derivata desmuramil-dipeptida po uzoru na dosad pripremljeni adamantil-triazolni derivat (slika 3b). Desmuramil-dipeptid (L-alanil-D-izoglutamin, L-Ala-D-isoGln) najmanja je jedinica peptidoglikan-monomera koja pokazuje adjuvantsku aktivnost čijom se modifikacijom bavi skupina na Zavodu za organski kemiju, a u svrhu pripreme još učinkovitijih adjuvanata. Triazolni derivati propargilamina pripravit će se klik-reakcijom, bakrom(I)

kataliziranom azid-alkinskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom, poznatom pod kraticom CuAAC (engl. *copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) iz propargilamina i odgovarajućih azida (spojevi **1**, **2**, **10** i 2-(adamantan-1-il)etil-azid). Kao izvor bakra(I) u klik-reakciji koristit će se otopina bakrova(II) sulfata u prisutnosti otopine natrijevog L-askorbata. Alifatski azidi (spojevi **1** i **2**) pripravit se supstitucijskim reakcijama iz komercijalno dostupnih alkil-halogenida, dodecil-bromida i heksadecil-bromida, i natrijevog azida, dok je 2-(adamantan-1-il)etil-azid prethodno pripravljen u našem laboratoriju sličnim postupkom. Kolesterol-azid (spoj **10**) pokušat će se sintetizirati u otopini iz kolesterola i aktiviranih derivata kolesterola (kolesterol-mesilat i kolesterol-tosilat) također supstitucijom azidnim anionom. Osim otopinske sinteze pokušat će se provesti i mehanosinteza kolesterol-azida iz kolesterola i kolesterol-tosilata. Ovisno o količini i čistoći dobivenog kolesterol-azida nastojat će se provesti klik-reakcija s propargilaminom u svrhu pripreve kolesterolskog triazolnog derivata.



**Slika 3.** Općenita strukturna formula a) triazolnih derivata propargilamina – ciljnih molekula diplomskoga rada i b) triazolnih derivata desmuramil-dipeptida

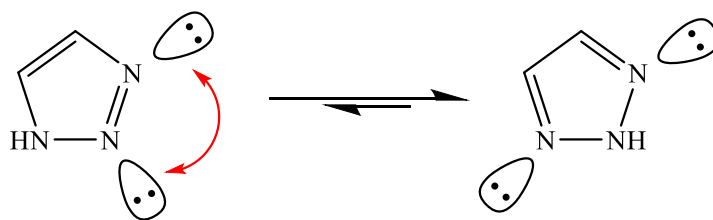
## 1.2. LITERATURNI PREGLED

### 1.2.1. 1,2,3-triazoli

Otkriće mnoštva ljekovitih tvari koje se i danas koriste u liječenju bolesti temelji se na njihovoj izolaciji iz prirodnog materijala. Ekstrakcijskim tehnikama te tehnikama pročišćavanja moguće je dobiti čiste spojeve koji pokazuju pozitivne biološke učinke. Problem kod ovakvog postupka dobivanja tvari jest taj što prirodni materijal, prvenstveno biljni, sadrži veoma nizak udio spojeva koji se mogu koristiti kao djelatne tvari u liječenju bolesti. Porastom ljudske populacije povećava se i potreba za lijekovima koja se ne može zadovoljiti prethodno spomenutim postupkom. Upravo zato razvoj laboratorijskih postupaka sinteze koji u konačnici rezultiraju industrijskom proizvodnjom lijekova jedini su način zadovoljavanja sve većih potreba tržišta. Ova praksa se pogotovo koristi u kemiji triazola jer, kako je već spomenuto u uvodu, spojevi s takvim strukturnim motivom još nisu izolirani iz prirodnog materijala.

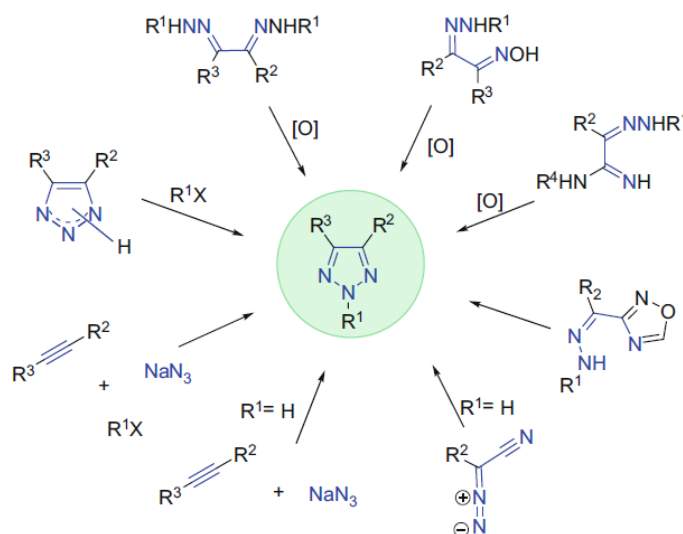
#### 1.2.1.1. Struktura, sinteza i reaktivnost 1,2,3-triazola

Triazoli su heterociklički aromatski spojevi planarne strukture. Prema nazivu ove klase spojeva može se zaključiti kako se unutar njihove peteročlane prstenaste strukture nalaze tri dušikova atoma (franc. *azote* - dušik) u položaju 1, 2 i 3, dok druga dva atoma čine ugljikovi atomi. U literaturi su 1,2,3-triazoli poznati i pod nazivom *v*-triazoli (vicinalni triazoli) što ih razlikuje od 1,2,4-triazola koji se još nazivaju *s*-triazoli (simetrični triazoli). Obzirom na položaj dvostruke veze i vodikovog atoma vezanog na dušikov atom unutar prstena razlikujemo *1H* i *2H* tautomerne oblike, od kojih je *2H* tautomer stabilniji. Razlog manje stabilnosti *1H* tautomera je veće elektrostatsko odbijanje dvaju nepodijeljenih elektronskih parova koji se nalaze na susjednim dušikovim atomima (slika 4).<sup>4</sup> Triazolni prsten pokazuje i svojstvo aromatičnosti što ga čini iznimno stabilnim sustavom. Kako bi spoj mogao biti okarakteriziran kao aromatičan mora zadovoljavati određene kriterije: ciklička i planarna struktura, sustav konjugiranih veza (svaki atom u prstenu mora imati nehibridiziranu *p*-orbitalu koje se moraju prekrivati) te mora zadovoljavati Hückelovo pravilo – broj  $\pi$ -elektrona mora zadovoljavati izraz  $(4N + 2)$ , za  $N = 0, 1, 2, 3 \dots$ <sup>5</sup> Kako 1,2,3-triazoli ispunjavaju navedene kriterije pripadaju u skupinu aromatskih spojeva.



**Slika 4.** Tautomerni oblici 1,2,3-triazola (crvenom strelicom prikazano je elektrostatsko odbijanje nepodijeljenih elektronskih parova u manje stabilnom 1*H* tautomeru)

Sinteza triazolnih derivata od velikog je značaja budući da se svakodnevno pripravljaju novi spojevi zanimljivog i korisnog djelovanja. Postoji mnogo laboratorijskih metoda pripreve triazola koje pokazuju stereospecifičnost, ne zahtijevaju ekstremne reakcijske uvjete te imaju dobre prinose uz male ili nikakve nusprodukte (slika 5). Određene metode sinteze triazola pokazale su se isplativije i ekonomičnije pa ih valja pomnije razmotriti. Najčešće korištena metoda sinteze triazola je bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija (CuAAC) koja će biti iscrpno opisana u podnaslovu 1.2.3.2.

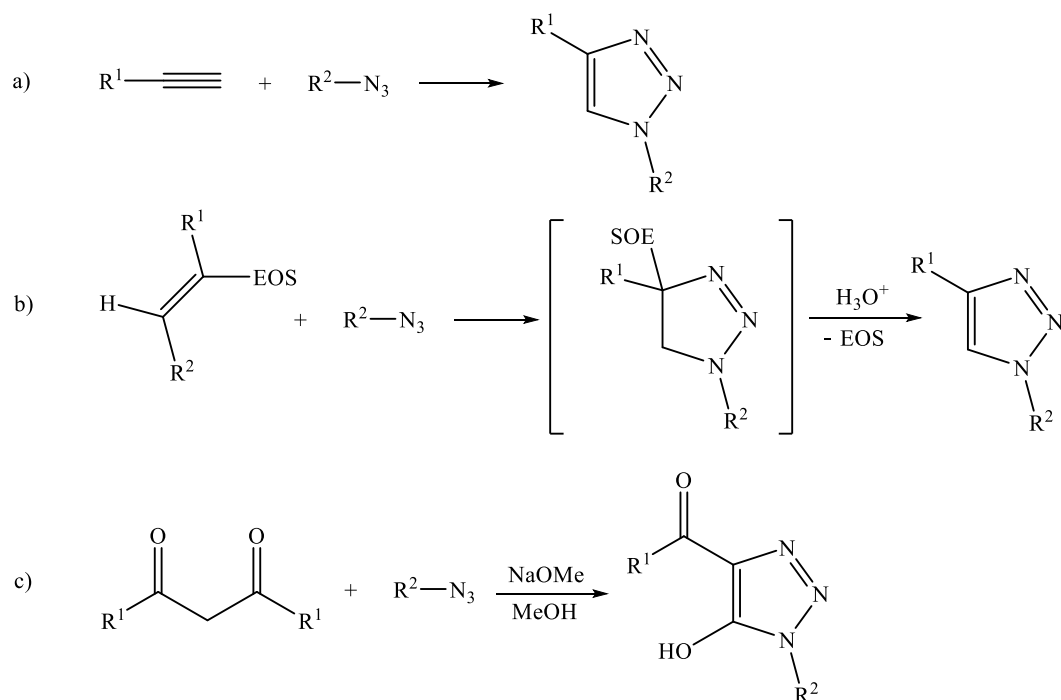


**Slika 5.** Općeniti prikaz metoda sinteze 1,2,3-triazola<sup>6</sup>

Prvu poznatu reakciju pripreve nesupstituiranog triazola, koja pripada u skupinu reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije, predložili su Dimroth i Fester upotrijebivši etin i nestabilnu hidrazoičnu (dušikovodičnu) kiselinu. Nakon ove sinteze uslijedile su brojne njezine modifikacije pa se danas umjesto nestabilne hidrazoične kiseline kao izvor azida koriste razni drugi azidi: alkil-, aril-, heteroaril-, acil-, sulfonil-, trimetilsilil- te natrijev azid. Oni mogu

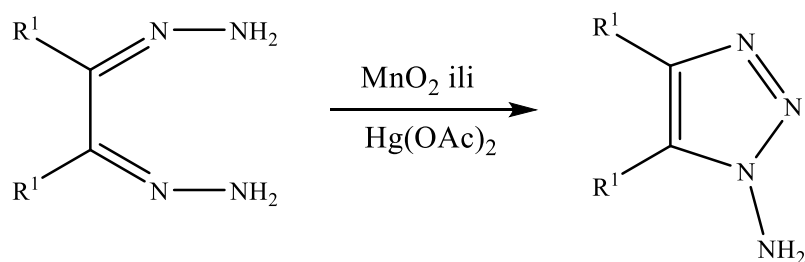


reagirati s unutarnjim ili, češće, terminalnim alkinima, aktiviranim alkenima koji imaju vezanu barem jednu elektron-odvlačeću skupinu (EOS) pa čak i aktivnim metilenskim spojevima (Dimrothova reakcija) dajući pritom 1,2,3-triazole (slika 6). Uobičajeno je spojeve koji sadrže azidni anion zvati 1,3-dipolima, dok se spojevi koji s njima reagiraju nazivaju dipolarofilima.<sup>1,6</sup>



**Slika 6.** Shematski prikaz nastajanja triazola reakcijom azida s: a) terminalnim alkinom, b) aktiviranim alkenom, c) aktivnim metilenskim spojem

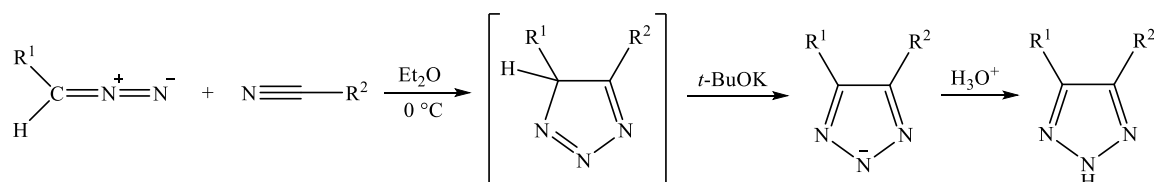
Sljedeća velika skupina metoda pripreve triazola je oksidativna ciklizacija bishidrazona pri čemu nastaju 1-amino-1,2,3-triazoli (slika 7). Prilikom ciklizacije simetričnih bishidrazona opaža se samo jedan produkt, dok različito supstituirani bishidrazoni daju dva regioizomera kao produkte.



**Slika 7.** Shematski prikaz sinteze 1-amino-1,2,3-triazola oksidativnom ciklizacijom bishidrazona

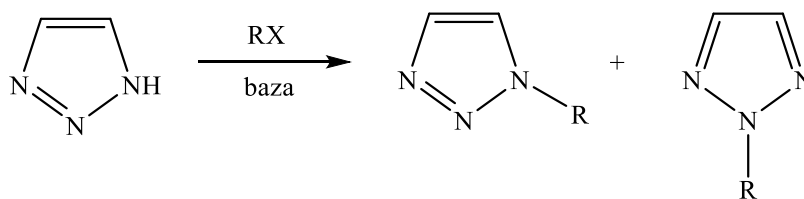
Kao sredstva za oksidaciju najčešće se koriste manganov(II) oksid i živin(II) acetat. Osim bishidrazona moguće je ciklizirati i druge derivate hidrazona s ciljem pripreve triazola pa se tako, primjerice, koriste iminohidrazoni,  $\alpha$ -hidroksiminohidrazoni,  $\alpha$ -hidrazono-oksimi...<sup>1,4,6,7</sup>

Zadnji način sinteze triazola koji valja spomenuti je reakcija diazo-spojeva s nitrilima uz prisutnost baze. Ovim reakcijama nastaju 4,5-disupstituirani triazoli (slika 8).<sup>6</sup>



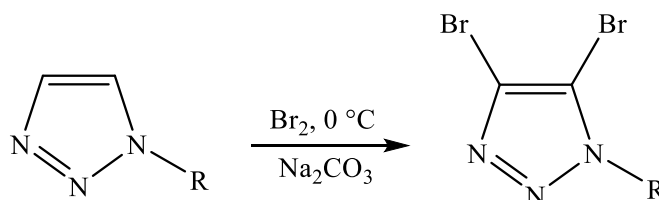
**Slika 8.** Shematski prikaz sinteze 4,5-disupstituiranih 1,2,3-triazola iz diazoalkana i nitrila

Kako je već spomenuto, triazoli pokazuju iznimnu stabilnost zbog svoje aromatičnosti, no ipak postoji nekoliko vrsta reakcija kojima triazoli podliježu. Prva skupina reakcija koja je karakteristična za triazole jesu kiselinsko-bazne reakcije. Triazoli pokazuju svojstvo amfoternosti te se smatraju slabim Brønsted-Lowryjevim kiselinama i bazama.  $pK_a$  vrijednost otpuštanja protona vezanog za dušikov atom prstena triazola iznosi 9,3 te je usporediva s kiselosti cijanovodične kiseline ( $pK_a = 9,2$ ). Isto tako bazičnost triazola nije značajna s  $pK_a$  vrijednosti 1,17. Dodatno se bazičnost triazola smanjuje uvođenjem supstituenta na ugljikovu atomu u položaju 2 (C-2) unutar prstena.<sup>2,8</sup> Triazolni prsten izrazito je otporan prema oksidacijsko-redukcijskim procesima te pokazuje stabilnost prema hidrolizi u kiselom i baznom mediju. Jedna od važnijih reakcija u kojima triazolni prsten reagira kao nukleofil jest alkiliranje. Bazom potaknuto deprotoniranje generira karbanion koji napada elektrofilno središte dajući pritom supstitucijski produkt. Koji izomer će nastati i u kojem postotku ovisi o prirodi alkilirajućeg reagensa, reakcijskim uvjetima i stereokemiji reakcije. *N*-alkiliranje provodi se uz prisutnost baze (natrijev alkoksid, hidrid ili hidroksid), a kao alkilirajući reagensi najčešće se koriste odgovarajući alkil-halogenidi pri čemu nastaje smjesa 1- i 2-alkiliranih produkata (slika 9).



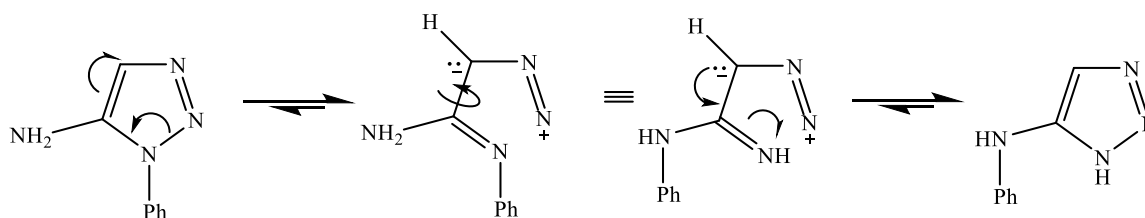
**Slika 9.** Shematski prikaz *N*-alkiliranja 1,2,3-triazola (X = Cl, Br, I)

Selektivno alkiliranje na dušikovu atomu u poziciji 1 (N-1) može se provesti uporabom srebrovih ili talijevih soli.<sup>1</sup> Od ostalih reagensa za alkiliranje u uporabi su dialkil-sulfati, diazoalkani i *p*-toluensulfonati. Reakcije aciliranja provode se u sličnim reakcijskim uvjetima, dok se kao reagensi koriste acil-halogenidi ili anhidridi. U ovim reakcijama nastaje produkt s acilnom skupinom na položaju 1, ali je primijećena migracija acilne skupine s položaja 1 na položaj 2 na temperaturi od 120 °C.<sup>4,9</sup> Iz aciliranih derivata triazola moguće je pripraviti sulfonil-triazole reakcijom sa sulfuril-kloridom (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Karakteristična reakcija za triazolni prsten jest elektrofilna aromatska supstitucija uz zadržavanje aromatičnosti sustava. Od reakcija elektrofilne aromatske supstitucije koje zahvaćaju ugljikove atome valja spomenuti halogeniranje. Često korišteno halogeniranje je upravo s bromom pri čemu nastaju 4,5-dibromirani derivati 1,2,3-triazola (slika 10).



**Slika 10.** Shematski prikaz pripreve 4,5-dibromiranih derivata 1,2,3-triazola

S triazolima je moguće provesti i reakcije nukleofilne supstitucije, ali takve reakcije su iznimno rijetke, zahtijevaju posebne reakcijske uvjete i reagense te rezultiraju otvaranjem prstena. Do otvaranja triazolnog prstena dolazi i kod reakcija pregradnje od kojih valja spomenutu Dimrothovu pregradnju. U pogodnom otapalu uz zagrijavanje dolazi do otvaranja prstena prilikom čega nastaje međuprodukt diazoimin koji novom ciklizacijom daje novi izomer. Ovom pregradnjom zapravo dolazi do zamjene položaja egzocikličkog i endocikličkog dušikova atoma. Primjer Dimrothove pregradnje je reakcija 5-amino-1-fenil-1,2,3-triazola pri čemu u vrijućem piridinu nastaje 5-fenilamino-1,2,3-triazol (slika 11).<sup>1,2,4</sup>

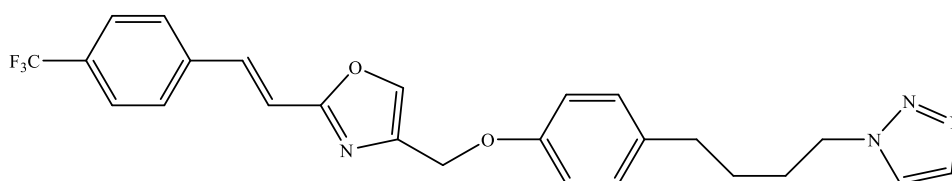


Slika 11. Shematski prikaz Dimrothove pregradnje

### 1.2.1.2. Triazolni strukturni motiv u biološki važnim spojevima

Triazoli kao i njihovi derivati pokazuju široki spektar biološkog djelovanja te je njihova sinteza u fokusu brojnih istraživanja. Sve više se govori o reakcijama pripreve triazola u smislu povezivanja dviju molekula s farmakoforima (dio molekule koji je zaslužan za farmakološko djelovanje) s ciljem pripreve lijekova koji bi imali dvojno djelovanje. Dodatno, takvi lijekovi koji sadrže triazolni prsten pokazuju otpornost na različite metaboličke modifikacije što osigurava dostavu strukturno nepromijenjene aktivne tvari.<sup>10</sup> Jedan od velikih problema današnjice jest prevelika, nepromišljena i neopravdana uporaba antibiotika koje je dovela do sve veće pojave rezistentnih sojeva bakterija. U prilog ovom problemu ide i činjenica teškog pronalaska novih djelotvornih antibiotika koje čekaju duga klinička istraživanja. Triazoli su pronašli svoju primjenu i u ovoj skupini lijekova. Nekoliko je antibiotika koji sadrže triazolni prsten, a djelotvorno suzbijaju bakterijske infekcije. Jedan od već spomenutih antibakterijskih lijekova je tazobaktam (slika 2) koji pripada skupini inhibitora  $\beta$ -laktamaze, enzima prisutnog u Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija koji je zaslužan za rezistenciju bakterija na antibiotike  $\beta$ -laktamskog tipa. Kako tazobaktam sam ne može zaustaviti rast bakterija, daje se kao terapija u kombinaciji s antibiotikom  $\beta$ -laktamskog tipa, najčešće piperacilinom, za liječenje infekcija uzrokovane bakterijama *S. aureus*, *P. aeruginosa* i *H. influenzae*.<sup>11</sup> Od antibiotika širokog spektra djelovanja, koji sadrži triazolni prsten, valja spomenuti i cefatrizin (slika 2), koji pripada u cefalosporinski tip antibiotika. Cefalosporini općenito djeluju inhibitorno na rast bakterija tako što interferiraju sintezu stanične stijenke bakterija na način da se vežu za enzim transpeptidazu koja katalizira sintezu peptidoglikana. Ovaj tip antibiotika posebno je koristan u liječenju infekcija bakterijama *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* i *E. coli*.<sup>12</sup> Osim spomenutih antibiotika treba naglasiti kako je sintetizirano još mnoštvo 1,2,3-triazolnih derivata za koje se vjeruje kako bi mogli imati antibakterijski učinak te se intenzivno provode *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Određeni spojevi pokazali su se dobrim u ispitivanjima vezanim

uz abnormalnu i nekontroliranu proliferaciju stanica, odnosno pojavu tumora. Danas je poznato da su u uskoj korelaciji razvitak tumora i velika skupina enzima koji se nazivaju kinazama, budući da upravo ti enzimi sudjeluju u procesu stanične diobe, ali i u brojnim drugim biokemijskim reakcijama. Dobra strategija u traženju lijeka protiv tumora jest pronalazak inhibitora pojedinih protein-kinaza za koje se zna da pretjeranom aktivnošću mogu dovesti do nastanka tumora. Jedan od lijekova iz skupine 1,2,3-triazola koji se koristi u terapiji liječenja tumora dojke, mokraćnog mjehura, bubrega i prostate je mubritinib (slika 12). Za njega je otkriveno kako djeluje kao inhibitor protein-kinaze koja je zaslužna za nastajanje navedenih tumora.<sup>6,13</sup>



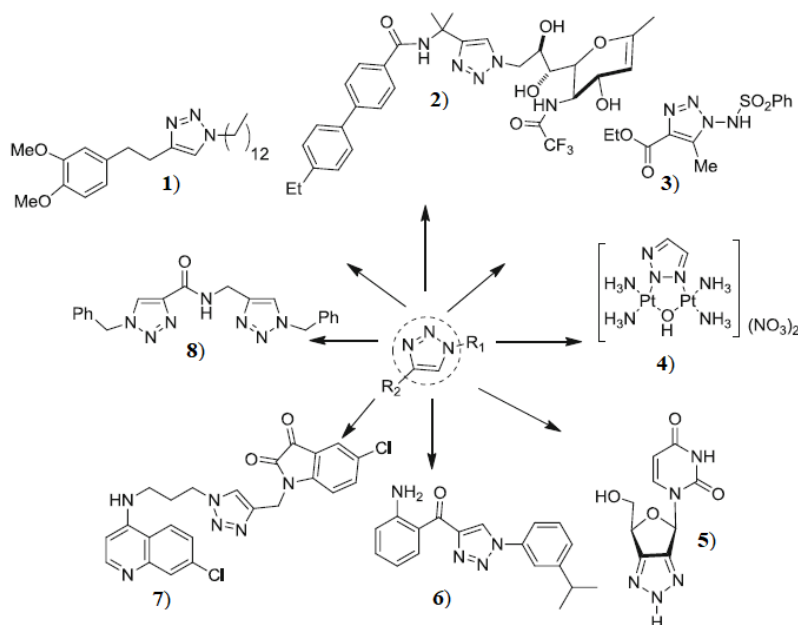
**Slika 12.** Strukturna formula antitumorskog lijeka mubritiniba

Neki spojevi s triazolnim strukturnim motivom pokazali su se kao potencijali lijekovi protiv HIV-a. Ovi spojevi inhibiraju aktivnost enzima HIV-1 reverzne transkriptaze (RT) koji ima presudnu važnost prilikom replikacije retrovirusnih čestica.<sup>14,15</sup> Osim inhibicije HIV-1 RT istraživanja pokazuju kako bi triazolni derivati mogli djelovati i na još jedan važan enzim u replikacijskom ciklusu retrovirusa HIV-a, a to je HIV-1 proteaza. Ovaj enzim sudjeluje u procesiranju katalitički inaktivnih oblika enzima (enzimski prekursori) u katalitički aktivne (integraza, reverzna transkriptaza i RNaza H) koji imaju važnu ulogu u replikaciji virusnih čestica.<sup>16,17</sup> Nova i zanimljiva primjena triazolnih derivata je u liječenju metaboličkih poremećaja. Pojedini spojevi djeluju kao agonisti humanog  $\beta_3$ -adrenergičnog receptora koji se nalazi na površini stanične membrane masnih stanica (adipocita). Vezanjem triazolnog derivata za navedeni receptor dolazi do povećanja metaboličke aktivnosti unutar adipocita te se za ovakav pozitivan učinak smatra kako bi svoju primjenu mogao pronaći u liječenju pretilosti.<sup>18</sup> Slični spojevi pokazali su analgetski i protuupalni učinak. Za razvitak upalnih procesa najznačajniji su lipidi prostaglandini u čijoj sintezi sudjeluje enzim ciklooksigenaza (COX), glavna meta protuupalnih lijekova. Tako su pojedini derivati pokazali inhibitorni učinak na ciklooksigenaznu aktivnost.<sup>19</sup>

Pojavom multirezistentnih sojeva bakterija dolazi do teškoća u njihovom suzbijanju klasičnom terapijom. Tako se danas razvijaju brojni pripravci i cjepiva koja sadrže pomoćne

tvori – adjuvante, odnosno spojeve koji pojačavaju imunski odgovor organizma nakon cijepljenja. Pronađeno je da triazolni derivati mogu djelovati kao adjuvanti, stimulirajući imunski sustav u borbi protiv zaraze bakterijom *Mycobacterium smegmatis*.<sup>20</sup>

Relativno jednostavna i ekonomična sinteza, velika mogućnost modificiranja uvođenjem raznih funkcijskih skupina dovodi triazole u fokus istraživanja, a svestranost njihovog biološkog djelovanja zorno je prikazana na slici 13: 1) antibiotik za liječenje infekcije bakterijom *M. tuberculosis*, 2) inhibitor neuraminidaze bakterije *V. cholerae* 3) inhibitor proteolize uzrokovane otrovom zmiје *B. jararaca* 4) lijek protiv akutne limfoblastične leukemije, 5) HIV-inhibitor, 6) inhibitor estrogenom povezanog receptora alfa (ERR $\alpha$ ), 7) antimalarik, 8) inhibitor rasta stanica melanoma.<sup>6</sup>



Slika 13. Strukturne formule odabranih biološki aktivnih derivata 1,2,3-triazola<sup>6</sup>

Uz cijeli spektar biološkog djelovanja, triazoli pokazuju i veliku industrijsku primjenu: agrokemikalije, primjerice herbicidi, fungicidi i biljni antibiotici, zatim boje i izbjeljivači za vlakna, zaštita od korozije za brojne metale i legure, kemosenzori koji se koriste u analitičkoj kemiji, kao stabilizatori i inicijatori polimerizacije polimernih gelova i brojne druge.<sup>1,21</sup>

### 1.2.2. Zaštitne skupine u organskoj sintezi

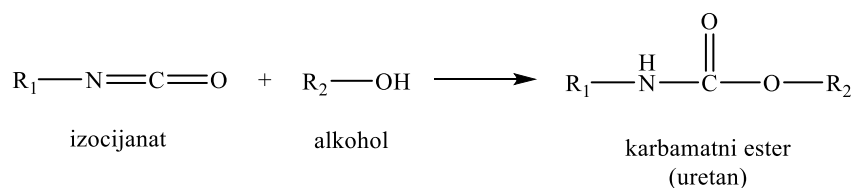
Kod organskih molekula s više različitih funkcijskih skupina slične reaktivnosti ili s više istovrsnih funkcijskih skupina razvijen je koncept uvođenja zaštitnih skupina koji omogućava kemo- i regioselektivno provođenje kemijskih transformacija. On osobito dolazi do izražaja prilikom dizajniranja složene višestupanjske sinteze gdje je važno izbjeći nastajanje neželjenih produkata, odnosno usmjeriti reakciju prema ciljnoj molekuli. Danas je opisano mnoštvo skupina za zaštitu različitih funkcijskih skupina unutar molekule pa je tako prilikom sinteze moguće zaštititi hidroksilnu, amino-, karbonilnu, karboksilnu skupinu i druge. Odabir ispravne zaštitne skupine prilikom kompleksne sinteze nije uvijek lagan posao. Prilikom odabira dobre zaštitne skupine valja imati na umu nekoliko pravila: zaštitna skupina trebala bi se moći jednostavno uvesti i, nakon provedene sinteze, ukloniti s molekule, reagens za uvođenje zaštitne skupine trebao bi biti lako dostupan i jeftin, uvedena zaštitna skupina trebala bi se moći jednostavno karakterizirati, zaštitna skupina trebala bi biti stabilna prilikom separacijskih metoda (najčešće kromatografija), trebala bi biti stabilna u različitim reakcijskim uvjetima te se nusprodukti nakon uklanjanja trebaju lako odvojiti od ciljne molekule. Još jedan problem prilikom uvođenja zaštitnih skupina je mogućnost formiranja novog stereogenog centra pa se takve zaštitne skupine ne koriste često u sintezi. Pogotovo su korisne zaštitne skupine koje se mogu selektivno uklanjati s molekule, najčešće varirajući kiselost medija.<sup>22,23,24</sup> Kako praktički ne postoji zaštitna skupina koja bi zadovoljavala sve prethodno navedene uvjete, istraživanja i priprava novih zaštitnih skupina se i dalje provode. Zasižno najveći doprinos u istraživanju i razvitku zaštitnih skupina pripisuje se organskim kemičarima koji su se bavili problemima sinteze biološki važnih molekula – ugljikohidrata i peptida. I danas zaštitne skupine svoju najveću primjenu pronalaze upravo u ovom području organske kemije.<sup>22</sup>

U sklopu ovog diplomskog rada zaštićivana je amino-skupina te će u nastavku biti riječi o najčešćem načinu njezina zaštićivanja.

#### 1.2.2.1. Uretanski tip zaštite amino-skupine

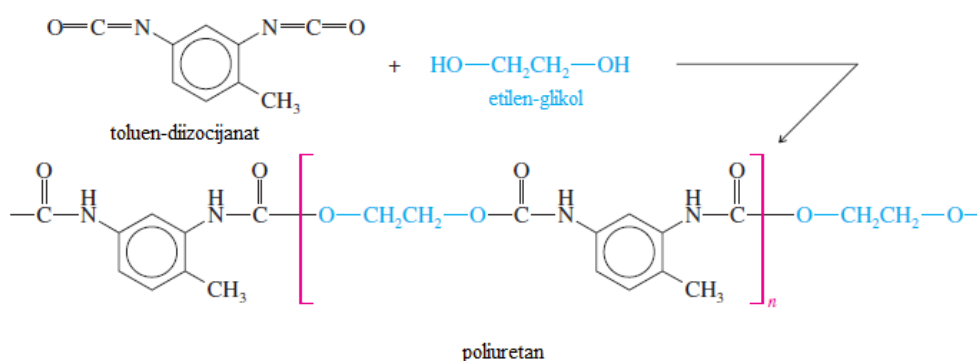
Amino-skupina najčešće se zaštićuje prevođenjem u karbamate ili uretane. Karbamati (uretani) stabilni su esteri karbaminske kiseline. Karbaminska kiseline nestabilna je karboksilna kiselina i može se smatrati monoamidom ugljične kiseline. Stajanjem dolazi do njezinog raspada na ugljikov(IV) oksid i odgovarajući amin. Pripravu karbamata moguće je provesti obradom alkohola izocijanatom (slika 14). Osim zaštitne uloge u sintezi, karbamati vrlo lako formiraju

polimerizacijske produkte, poliuretane koji su pronašli veliku primjenu u svakodnevnom životu.



Slika 14. Shematski prikaz reakcije nastajanja uretana

Poliuretanski polimeri koriste se kao toplinska i zvučna izolacija, kao punilo za šupljine (pupjena), u izradi madraca, sportske obuće i opreme...<sup>25</sup> Jedan primjer dobivanja poliuretanskog polimera je reakcija diola s diizocijanatima (slika 15).<sup>5</sup> Iako postoje brojne zaštitne skupine za amino-skupinu (prevođenje u imide, imine, enamine, amide, *N*-alkil- i *N*-arilamine...), u praksi se najviše koriste zaštitne skupine uretanskog tipa – Z, Boc i Fmoc.



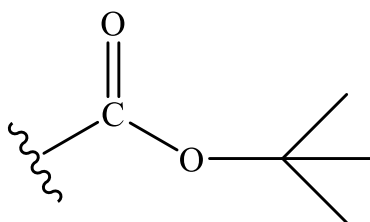
Slika 15. Shematski prikaz nastajanja poliuretana reakcijom toluen-diizocijanata i etilen-glikola<sup>5</sup>

#### 1.2.2.1.1 *tert*-butiloksikarbonilna zaštitna skupina (*Boc*)

Najčešće korišteni primjer uretanskog tipa zaštite amino-skupine jest *tert*-butiloksikarbonilna skupina (*t*-Boc ili Boc) (slika 16). Najviše se koristi za zaštitu amino-skupine aminokiselina prilikom sinteze peptida i u sintezama gdje se koriste heterociklički spojevi. Inertnost prema nukleofilima i katalitičkom hidrogeniranju te stabilnost u bazičnom mediju čini je izvrsnom zaštitnom skupinom.<sup>24</sup> Nekoliko je reagensa kojima se uvodi Boc zaštitna skupina, a njihova stabilnost, cijena i sigurnost određuju učestalost uporabe. Prvotno korišteni reagensi za uvođenje Boc skupine, uz dodatak baze TEA, su: *tert*-butil-klorformijat, *tert*-butil-fluorformijat

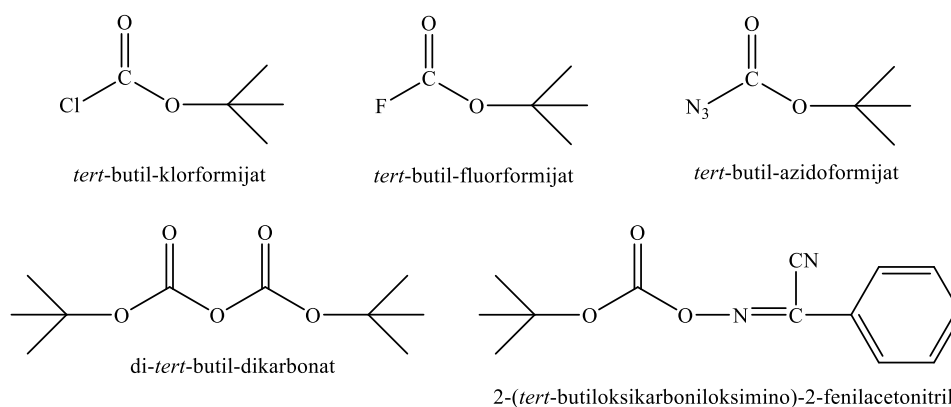


i *tert*-butil-azidoformijat (slika 16). Prva dva od tri reagensa nisu stabilni, otrovni su te nisu komercijalno dostupni.



**Slika 16.** Strukturna formula *tert*-butiloksikarbonilne zaštitne skupine (Boc)

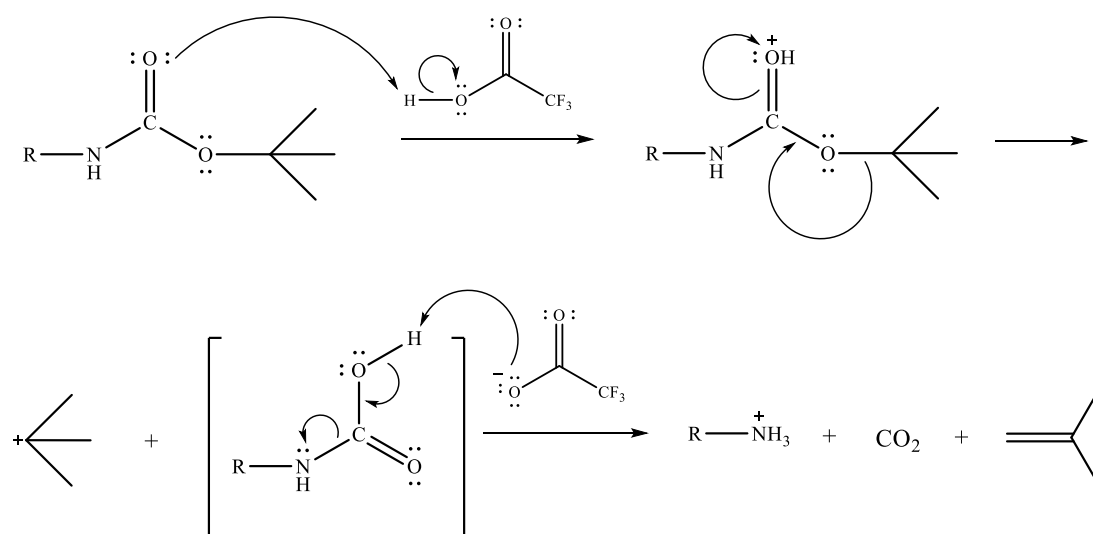
*tert*-butil-klorformijat moguće je pripremiti *in situ* reakcijom *tert*-butanola i fosgena koji je otrovan i karcinogen. Prilikom uporabe *tert*-butil-azidoformijata treba biti posebno na oprezu budući da je eksplozivan.<sup>26,27</sup> Puno bolje rješenje za uvođenje Boc zaštitne skupine nude spojevi di-*tert*-butil-dikarbonat (Boc anhidrid ili *tert*-butil-pirokarbonat) – Boc<sub>2</sub>O i 2-(*tert*-butiloksikarboniloksimino)-2-fenilacetonitril – Boc-ON (slika 17).<sup>24</sup> Di-*tert*-butil-dikarbonat jeftin je reagens za uvođenje Boc zaštite, a reakcija se provodi u prisutnosti baze.



**Slika 17.** Strukturne formule spojeva za uvođenje Boc zaštitne skupine

Uklanjanje Boc zaštitne skupine provodi se u kiselom mediju, najčešće dodatkom trifluoroctene kiseline (TFA) u suvišku, na sobnoj temperaturi. Mehanizam uklanjanja Boc zaštitne skupine započinje protoniranjem kisikova atoma karbonilne skupine čime dolazi do oslobađanja *tert*-butilnog kationa i nastanka nestabilne karbaminske kiseline. Karbaminska kiselina dalje se raspada dajući pritom amin uz oslobađanje ugljikova(IV) oksida u procesu dekarboksilacije te dolazi do formiranja izobutena iz *tert*-butilnog kationa. Kako se reakcija

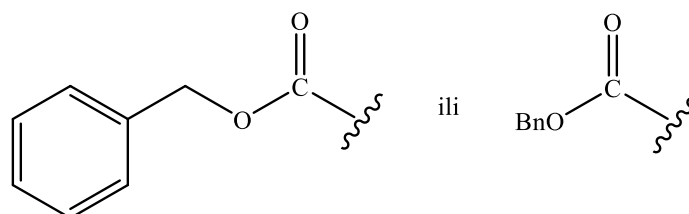
provodi u kiselom mediju, završni korak je protoniranje amino-skupine te dobivanje finalnog produkta u obliku TFA soli (slika 18).<sup>23</sup>



**Slika 18.** Mehanizam uklanjanja Boc zaštitne skupine pomoću TFA

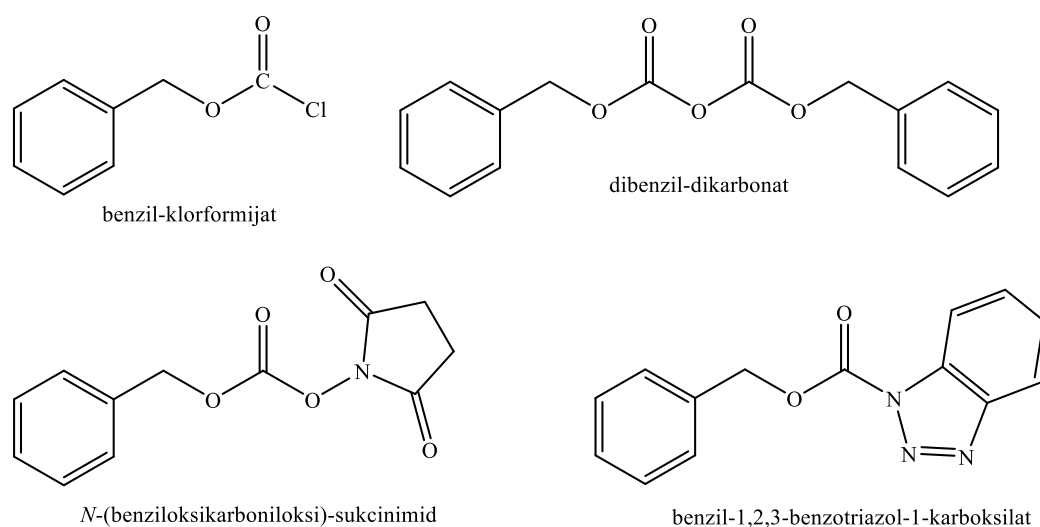
#### 1.2.2.1.2 benziloksikarbonilna zaštitna skupina (Z ili Cbz)

Za otkriće benziloksikarbonilne zaštitne skupine 1932. godine zaslužni su Bergmann i Zervas. Ona predstavlja začetak ere sinteze peptida i razvoja novih zaštitnih skupina.<sup>23</sup> Pokratak Cbz dolazi od prethodnog naziva ove zaštitne skupine – karboksibenzil, a danas se još koristi i slovo Z za njezino označavanje (slika 19).<sup>26</sup> Uvođenje ove skupine provodi se dodatkom benzil-klorformijata uz prisutnost baze, najčešće TEA. Problem kod ove reakcije je prisutnost nečistoća u otopini reagensa koje se ne mogu ukloniti destilacijom zbog termičke nestabilnosti benzil-klorformijata.



**Slika 19.** Strukturna formula benziloksikarbonilne zaštitne skupine (Z ili Cbz)

Moguće je provesti njegovu izravnu sintezu iz fosgena i benzilnog alkohola ili upotrijebiti nešto skuplje reagense – dibenzil-dikarbonat (Cbz anhidrid, Cbz<sub>2</sub>O), *N*-(benziloksikarboniloksi)-sukcinimid i benzil-1,2,3-benzotriazol-1-karboksilat (slika 20).

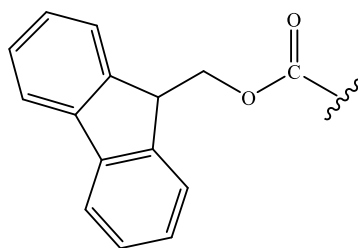


**Slika 20.** Strukturne formule spojeva za uvođenje Cbz zaštitne skupine

Uklanjanje benziloksikarbonilne skupine može se provoditi na više načina nego što je slučaj kod uklanjanja Boc zaštitne skupine. Mogućnost izbora metode uklanjanja Cbz zaštitne skupine naročito je korisna u prisutnosti drugih zaštitnih skupina jer je tada moguće po želji ukloniti pojedinu zaštitnu skupinu (tzv. ortogonalne zaštitne skupine).<sup>23,26</sup> Isto kao i Boc, Cbz je moguće ukloniti dodatkom Lewisove ili Brønsted-Lowryjeve kiseline. Od uklanjanja u kiselom mediju primjer koji se najčešće koristi je smjesa bezvodnog HBr u octenoj kiselini. Drugi način uklanjanja Cbz zaštitne skupine je redukcija metalom, od čega se najviše koristi natrij otopljen u amonijaku uz acetamid kao pufer. Najviše primjenjivana metoda za uklanjanje Cbz zaštitne skupine je katalitičko hidrogeniranje koje je iznimno korisno jer najmanje utječe na ostatak molekule. Katalitičko hidrogeniranje provodi se uvođenjem vodika u reakcijsku smjesu u koju je dodan paladij vezan na ugljiku (H<sub>2</sub>, Pd/C).<sup>23,24,27</sup>

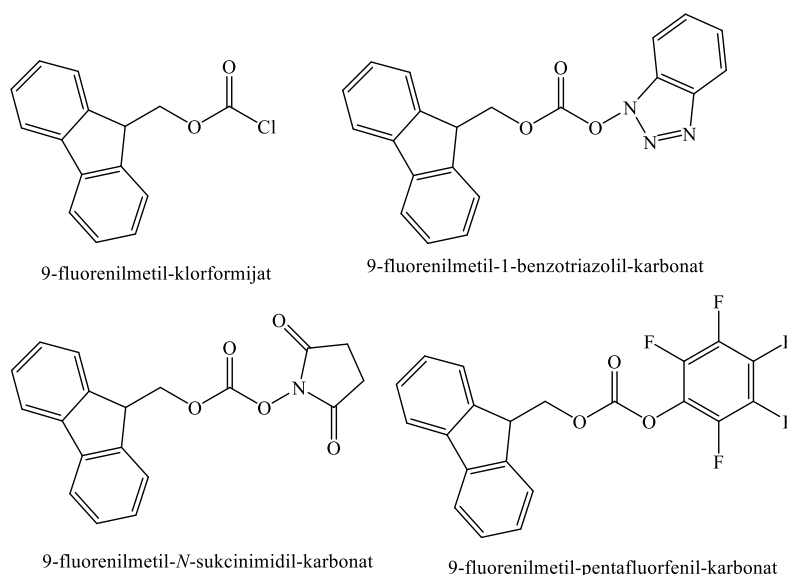
### 1.2.2.1.3 9-fluorenilmetoksikarbonilna zaštitna skupina (Fmoc)

Zadnja zaštitna skupina karbamatnog tipa o kojoj će biti riječi je 9-fluorenilmetoksikarbonilna skupina, Fmoc (slika 21). Ova zaštitna skupina svoju primjenu je pronašla u sintezi peptida u otopini kao i u sintezi peptida u čvrstom stanju.<sup>23</sup> Jedan od problema uvođenja Fmoc zaštitne skupine je slaba topljivost zaštićenih aminokiselina, ali već su pripremljeni neki derivati Fmoc zaštitne skupine koji uspješno rješavaju navedeni problem.



Slika 21. Strukturna formula 9-fluorenilmetoksikarbonilne zaštitne skupine (Fmoc)

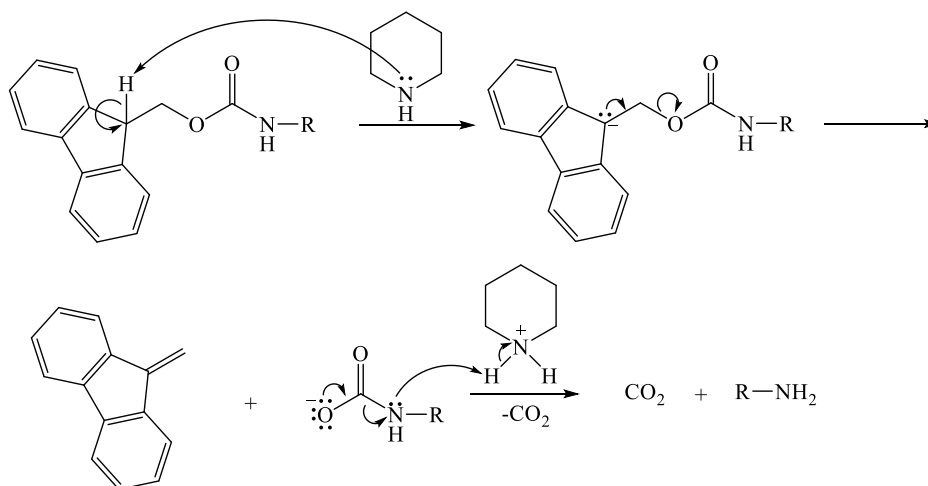
Tipično se za uvođenje koriste tzv. Schotten-Baumannovi reakcijski uvjeti. U reakcijskoj smjesi nalaze se dvije faze – vodena i organska. U organskoj fazi se nalaze otopljeni organski reagensi (spoj koji sadrži amino-skupinu koju treba zaštititi i Fmoc reagens), dok je vodena faza baznog karaktera s ciljem neutralizacije nastale kiseline. Nastankom kiseline protonira se amino-skupina i prekida željena reakcija.<sup>28</sup> Reagensi za uvođenje Fmoc skupine su razni, kao primjerice 9-fluorenilmetil-klorformijat koji se pripravlja reakcijom 9-fluorenilmetanola i fosgena pa nije često u uporabi. Manje opasni reagensi koji se koriste su 9-fluorenilmetil-*N*-sukcinimidil-karbonat, 9-fluorenilmetil-1-benzotriazolil-karbonat i 9-fluorenilmetil-pentafluorfenil-karbonat (slika 22).<sup>23</sup>



Slika 22. Strukturne formule spojeva za uvođenje Fmoc zaštitne skupine

Obzirom da je Fmoc zaštitna skupina iznimno stabilna prema kiselim reakcijskim uvjetima, njezino uklanjanje se odvija dodatkom slabih baza poput amonijaka, morfolina,

piperidina... Slaba baza uklanja proton te  $\beta$ -eliminacijom dolazi do uklanjanja Fmoc zaštitne skupine (slika 23).<sup>23,24</sup>

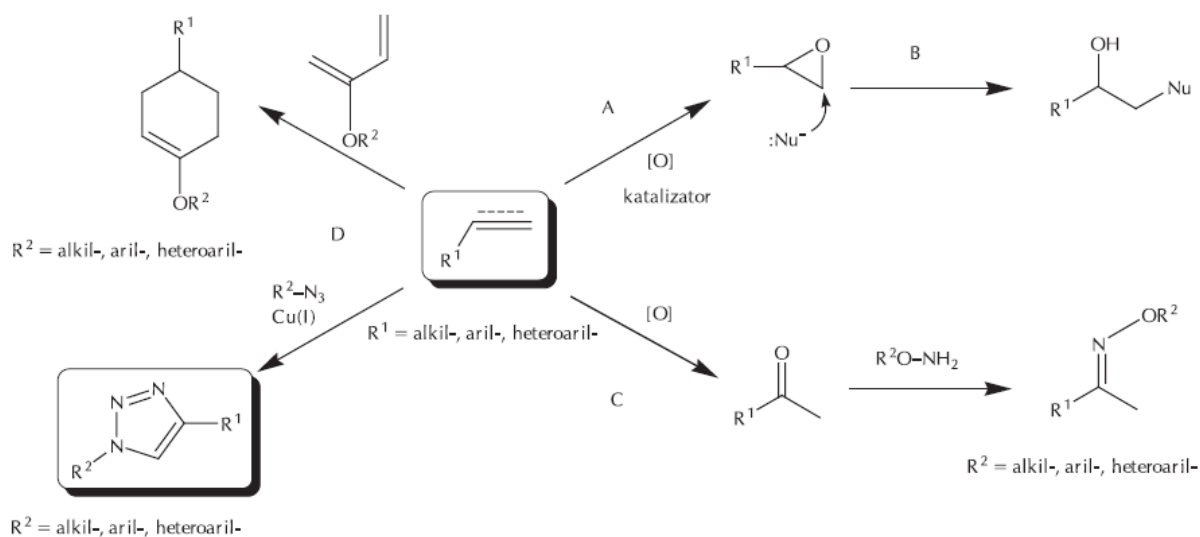


Slika 23. Shematski prikaz mehanizam uklanjanja Fmoc zaštitne skupine  $\beta$ -eliminacijom

### 1.2.3. Klik-kemija

Početak 21. stoljeća dolazi do afirmacije novog pristupa unutar moderne organske sinteze poznatog pod imenom klik-kemija, odnosno klik-reakcije. Kompleksna i nespecifična organska sinteza biomakromolekula potaknula je istraživanja o novoj, efikasnijoj, manje štetnoj i bržoj sintezi. Tako su 2001. godine Sharpless, Kolb i Finn uveli novi koncept, već spomenutu klik-kemiju, koja se pokazala kao vrlo dobar sintetski pristup. Ove reakcije uključuju nastajanje novih ugljik-heteroatom veza, a da bi se određena reakcija mogla smatrati klik-reakcijom mora zadovoljavati nekoliko kriterija. Za početak klik-reakcije podrazumijevaju širok raspon primjene, brz i stereospecifičan nastanak produkta u visokom iskorištenju, nusprodukti koji nastaju moraju biti neškodljivi i lako uklonjivi te provođenje reakcije u jednostavnim uvjetima. Reagensi moraju biti pristupačni, neosjetljivi na kisik i vodu, dok se dobiven produkt treba moći pročistiti nekromatografskim metodama, primjerice filtracijom, destilacijom ili prekrizacijom. Poželjna je uporaba neškodljivih otapala kao što je voda.<sup>3,29,30</sup> Iako ovakav niz kriterija implicira veoma malen broj reakcija, danas je poznato mnogo reakcija klik-tipa, odnosno one koje zadovoljavaju navedene uvjete (adicije na nezasićenu vezu ugljik-ugljik, reakcije nukleofilnog otvaranja prstena, karbonilna kemija nealdolnog tipa, cikloadicijske reakcije...) (slika 24).<sup>31</sup> Osim primjene u sintetskoj organskoj kemiji, ove reakcije koriste se za sintezu novih spojeva u kemiji materijala te u medicinskoj kemiji. Tako su, primjerice, već

provedene modifikacije nukleinskih kiselina uvođenjem triazolnog strukturnog motiva u domeni dušične baze i šećernoj komponenti. Takve modificirane DNA i RNA molekule pokazale su se kao izvrsne biološki aktivne tvari s ciljem inhibicije replikacije virusa te kao potencijalni citostatici.<sup>3</sup>



**Slika 24.** Shematski prikaz odabranih reakcija klik-tipa – A) adicije na nezasićenu vezu ugljik-ugljik, B) reakcije nukleofilnog otvaranja prstena, C) karbonylna kemija nealdolnog tipa i D) cikloadicijske reakcije<sup>31</sup>

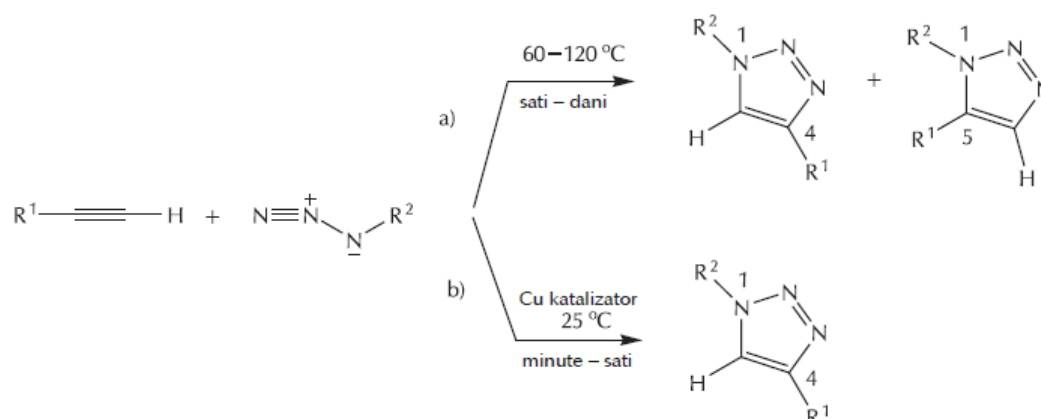
### 1.2.3.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija poznata pod kraticom CuAAC (engl. *copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) jedna je od korištenijih klik-reakcija. Temelj za ovu reakciju predstavlja Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija. Ona se pokazala vrlo učinkovitom metodom sinteze velikog broja peteročlanih ili šesteročlanih heterocikličkih spojeva reakcijom dvaju nezasićenih spojeva bez primjene katalizatora. Međutim, ova reakcija ima nekoliko praktičnih problema koji su se pokazali teško riješivima. Provođenje reakcije zahtjeva zagrijavanje na visokim temperaturama (preko 100 °C), a reakcija može potrajati i nekoliko dana. Pritom nastaju dva regioizomerna 1,2,3-triazola, 1,4- i 1,5-regioizomer (slika 25), koji se teško odvajaju kromatografskim metodama. Navedena reakcija u početku nije pobudila velik interes kemičara pogotovo zbog korištenja eksplozivnih azida, no upravo su se oni pokazali kao veoma dobri reagensi za ovaj tip reakcije. Navedeni razlozi potaknuli su

kemičare za unaprijeđenjem postojeće reakcije te od 2001. godine dodatkom katalizatora reakcija postaje iznimno povoljna.<sup>32,33,34</sup>

### 1.2.3.2. Bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija (CuAAC)

Meldal i Sharpless 2001. godine modificiraju Huisgenovu 1,3-dipolarnu cikloadiciju uvođenjem bakra u oksidacijskom stanju +I te uspješno rješavaju sve probleme nekatalizirane reakcije. Tako se vrijeme reakcije značajno ubrzava (iz dana u sate), reakcijsku smjesu nije potrebno previše zagrijavati (temperature do 40 °C) te reakcija postaje regioselektivna dajući samo produkt 1,4-usmjerenja (slika 25).<sup>3</sup> Ovakvom reakcijom dobivaju se 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli u visokom iskorištenju uz minimalne potrebe pročišćavanja. Ovakve reakcije, koje su kompatibilne s mnogim funkcijskim skupinama, provode se u blagim reakcijskim uvjetima i manje štetnim otapalima (primjerice voda) te podnose širok raspon pH, idealne su za sintezu biomakromolekula.



**Slika 25.** Usporedba nekatalizirane Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije (a) i bakrom(I) katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije (b)<sup>31</sup>

CuAAC reakcija primjer je reakcije koje udovoljavaju određenim kriterijima „zelene kemije.“<sup>3,33</sup> Mehanistički gledano CuAAC reakcije nešto su složenije, nego što je to slučaj kod ostalih cikloadicijskih reakcija (slika 26). Reakcija započinje koordiniranjem  $\pi$ -elektrona trostruke veze terminalnog alikna na bakar(I) (A) čime slabi veza s terminalnim protonom, odnosno smanjuje se njegova  $pK_a$  vrijednost te baza odcjepljuje proton i dolazi do formiranja bakrova acetilida (B). Tako formirani bakrov acetilid koordinira azid preko istog bakrova atoma (C). Sljedeći korak je nukleofilni napad  $\pi$ -elektrona trostruke veze na terminalni dušikov atom azida pri čemu nastaje šesteročlani metalaciklički prsten (D). Pregradnjom šesteročlanog





iona bakra i time ga štite od oksidacije. Kao primjer zaštite bakra(I) ligandom koristi se tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]amin, TBTA. Nedvojbeno najčešća uporaba bakra(I) kao katalizatora je njegova *in situ* priprava. Njega je moguće pripremiti uporabom anorganskih spojeva bakra(II) uz dodatak sredstva za redukciju. Jedan takav sustav sastoji se od vodene otopine bakrova(II) sulfata pentahidrata i natrijevog L-askorbata kao sredstva za redukciju. Od drugih spojeva u uporabi je bakrov(II) acetat u metanolu. Pritom dolazi do oksidacije metanola u metanal te paralelno do redukcije bakrovih(II) iona u bakrove(I) ione. Unazad nekoliko godina provode se istraživanja u kojima bi kao katalitički aktivan oblik bakra mogle poslužiti nanočestice bakra, CuNPs (engl. *copper nanoparticles*).<sup>31,32</sup>

## 1.3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 1.3.1. Materijali i metode

Za pripravu i pročišćavanje spojeva korištene su komercijalno dostupne kemikalije: dodecil-bromid (*Sigma-Aldrich*), heksadecil-bromid (*Fluka*), natrijev azid (*Merck*), 2-(adamantan-1-il)etil-azid (pripravljen u laboratoriju) trietilamin (TEA, *Merck*), natrijev sulfat (*Carlo Erba Reagents*), magnezijev sulfat (*Sigma-Aldrich*), bakrov(II) sulfat pentahidrat (*Kemika*), natrijev L-askorbat (*Sigma-Aldrich*), propargilamin (*Sigma-Aldrich*), di-*tert*-butil-dikarbonat (*Fluka*), trifluorocetna kiselina (*Merck*), kolesterol (*Sigma-Aldrich*), kolesterol-tosilat (pripravljen u laboratoriju), metansulfonil-klorid (*Fluka*), trifenilfosfin (*Sigma-Aldrich*), borov trifluorid eterat (*Sigma-Aldrich*), trimetilsilil-azid (*Fluka*), jod (*Kemika*), imidazol (*Sigma-Aldrich*) silikagel (*Sigma-Aldrich*).

Otapala korištena u sintezama komercijalno su dostupna te su prema potrebi predestilirana i sušena prema uobičajenim literaturnim postupcima. Korištena organska otapala u sintezi i pročišćavanju spojeva su: diklormetan (DCM, *Carlo Erba Reagents*), etil-acetat (*Carlo Erba Reagents*), kloroform (*Carlo Erba Reagents*), metanol (*Kemika*), 1,4-dioksan (*Kemika*), dietil-eter (*Sigma-Aldrich*), *n*-heksan (*Scharlau*), toluen (*Kemika*), *N,N*-dimetilformamid (DMF, *Sigma-Aldrich*).

Pročišćavanje spojeva provedeno je prekristalizacijom iz odgovarajućeg otapala ili kromatografijom na koloni u kojoj je za stacionarnu fazu korišten silikagel (0,063-200 mm, *Sigma-Aldrich*), dok su kao eluensi korišteni različiti sustavi otapala. Za praćenje napredovanja reakcije, čistoće sintetiziranih spojeva te primarnu identifikaciju spojeva korištena je uzlazna tankoslojna kromatografija (TLC) na pločicama silikagela (60 F 254, 0,25 mm, *Fluka*). Za detekciju je korištena UV svjetlost ( $\lambda = 254$  nm), prskanje vodenom otopinom sumporne kiseline ( $w = 10$  %) uz žarenje ili prskanje otopinom ninhidrina uz žarenje.

Za identifikaciju pripremljenih spojeva korištene su standardne analitičke metode: infracrvena spektroskopija (IR), spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR) te spektrometrija masa (MS).  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  DEPTQ NMR spektri snimljeni su na uređaju *Bruker Avance III HD* pri 400 MHz u deuteriranim otapalima na sobnoj temperaturi. Za otapanje spojeva korišteni su deuterirani dimetil-sulfoksid (DMSO- $d_6$ ) i deuterirani kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ). Kemijski pomaci ( $\delta$ ) u  $^1\text{H}$  NMR spektrima prikazani su kao dijelovi na milijun (ppm) prema referentnom tetrametilsilanu ( $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , TMS) kao unutarnjem standardu čiji se kemijski pomak

definira kao nula ( $\delta = 0$ ).  $^{13}\text{C}$  DEPTQ NMR spektri kalibrirani su prema srednjem signalu otapala. Multipliciteti signala u asignaciji spektara navedeni su kao: s-singlet, d-dublet, t-triplet, q-kvartet i m-multiplet. Izračunate konstante sprezanja ( $J$ ) izražene su u hercima (Hz).

IR spektri su snimljeni na uređaju *FT-IR Perkin-Elmer Spectrum Two* u području od 4000 do 400  $\text{cm}^{-1}$  uz razlučivanje od 4  $\text{cm}^{-1}$ . Tekući uzorci snimljeni su metodom nanošenja uzorka između NaCl pločica, dok su kruti uzorci snimljeni metodom KBr pastile. Valni brojevi izraženi su recipročnim centimetrima ( $\text{cm}^{-1}$ ). Prilikom analiziranja IR spektara korištene su skraćenice za vibracije istežanja i deformacije:  $\nu_{\text{as}}$  – asimetrično istežanje,  $\nu_{\text{s}}$  – simetrično istežanje,  $\delta_{\text{rc}}$  – deformacija njihanjem (engl. *rocking*),  $\delta_{\text{sc}}$  – strižna deformacija (engl. *scissoring*),  $\delta_{\text{tw}}$  – deformacija uvijanjem (engl. *twisting*),  $\delta_{\text{wg}}$  – deformacija mahanjem (engl. *wagging*). Deformacija koja se događa u ravnini dobiva deskriptor ip (engl. *in plane*) ili oop ako je deformacija izvan ravnine (engl. *out of plane*).

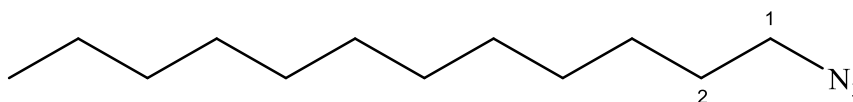
Spektri masa (MS) snimljeni su na uređaju *Agilent 6410* uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI).

Interval tališta krutih spojeva određen je pomoću uređaja *Büchi Melting Point B-540*.

### 1.3.2. Priprava dugolančastih azida

#### 1.3.2.1. Priprava dodecil-azida (**1**)

Natrijev azid (260,0 mg, 4,00 mmol) otopi se u metanolu (30 mL). U bistru i bezbojnu otopinu doda se dodecil-bromid (0,98 mL, 4,00 mmol) te se reakcijska smjesa miješa 24 sata na uljnoj kupelji na temperaturi od 60 °C. Reakcijska smjesa se upari pri čemu nastaje talog natrijevog bromida iznad kojeg zaostaje bistra i bezbojna uljasta tekućina produkta. Reakcijska smjesa se filtrira te se talog ispere s kloroformom ( $3 \times 10$  mL). Nakon uparavanja matičnice u tikvici zaostaje spoj **1** u obliku bezbojnog ulja (639,7 mg,  $\eta = 75\%$ , slika 27) čija je struktura potvrđena spektroskopijom NMR i IR spektroskopijom.



Slika 27. Strukturna formula spoja **1**

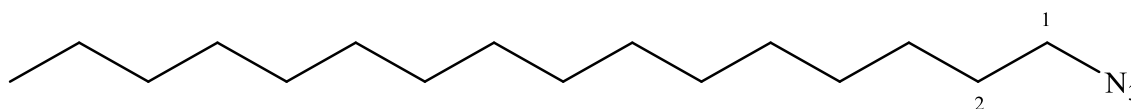
**IR** (NaCl pločica)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2926 ( $\nu_{\text{as}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 2855 ( $\nu_{\text{s}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 2096 ( $\nu$  N≡N); 1467 ( $\delta_{\text{sc}}$  CH<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 3,30 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 1,55-1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 1,32-1,24 (m, 18H, 9 × CH<sub>2</sub>); 0,86 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 50,5 (C1); 31,21 (C2); 28,92; 28,85; 28,83; 28,62; 28,44; 28,14; 26,04 (C3-C10); 22,01 (C11); 13,85 (C12).

### 1.3.2.2. Priprava heksadecil-azida (2)

U okrugloj tikvici otopi se natrijev azid (180,0 mg, 2,72 mmol) u suhom DMF-u (4,0 mL) te se doda heksadecil-bromid (1,0 mL, 3,28 mmol) pri čemu nastaje bistra narančasta otopina. Reakcijska smjesa miješa se na uljnoj kupelji na temperaturi od 60 °C 24 sata. Nastali talog natrijevog bromida otopi se u vodi (10 mL) te se reakcijska smjesa ekstrahira DCM-om (3 × 10 mL). Organski slojevi se spoje, isperu vodom (3 × 30 mL) i ostave sušiti nad magnezijevim sulfatom. Sredstvo za sušenje filtrira se preko vate, a otapalo upari. Dobiven je spoj **2** u obliku narančastog ulja (586,6 mg,  $\eta = 80$  %, slika 28) čija je struktura potvrđena spektroskopijom NMR i IR spektroskopijom.



Slika 28. Strukturna formula spoja **2**

**IR** (NaCl pločica)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2925 ( $\nu_{\text{as}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 2854 ( $\nu_{\text{s}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 2096 ( $\nu$  N≡N); 1467 ( $\delta_{\text{sc}}$  CH<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 3,30 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 1,55-1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 1,27-1,24 (s, 26H, 13 × CH<sub>2</sub>); 0,85 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 50,53 (C1); 31,21 (C2); 28,93; 28,82; 28,83; 28,62; 28,43; 28,14; 26,04 (C3-C14); 22,02 (C15); 13,87 (C16).

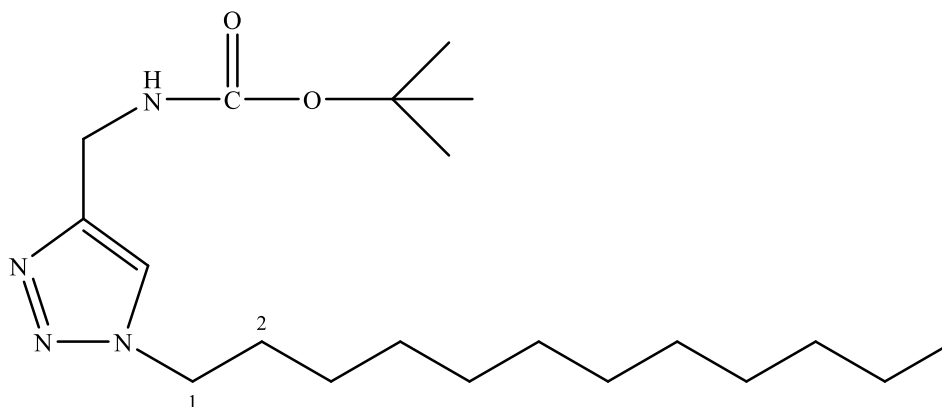
### 1.3.3. Priprava 1,4-disupstituiranih alifatskih i 2-(adamantan-1-il)etilnog 1,2,3-triazola

#### 1.3.3.1. Općeniti postupak pripreve zaštićenih alifatskih i 2-(adamantan-1-il)etilnog 1,2,3-triazola

Svježe predestilirani propargilamin otopi se u smjesi vode i dioksana ( $V(\text{dioksan}) : V(\text{voda}) = 4 : 3$ ). Bistra, blago narančasta otopina ohladi se na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  u smjesi vode i leda te se u nju dodaju  $\text{Boc}_2\text{O}$  i TEA. Reakcijska smjesa se miješa pomoću magnetske miješalice 90 minuta na sobnoj temperaturi nakon čega se doda odgovarajući alkil-azid, svježe pripremljena vodena otopina natrijevog L-askorbata ( $c = 1\text{ mol dm}^{-3}$ ) i vodena otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata ( $c = 1\text{ mol dm}^{-3}$ ) pri čemu se boja reakcijske smjese promijeni u zelenu. Reakcijska smjesa zagrijava se u atmosferi argona 24 sata u uljnoj kupelji na temperaturi od  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nakon 24 sata u reakcijsku smjesu se doda određena količina reducensa (natrijev L-askorbat) i katalizatora (otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata) te se nastavi miješati 3-24 sata na uljnoj kupelji na temperaturi od  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakcijska smjesa upari se do suha, talog se suspendira u vodi (25 mL) i ekstrahira etil-acetatom ( $3 \times 25\text{ mL}$ ). Organski slojevi se spoje, isperu vodom (50 mL) i suše nad natrijevim sulfatom. Nakon filtriranja, otapalo se upari na rotacijskom uparivaču, a dobiveni Boc-triazol prema potrebi se pročisti kromatografijom na stupcu silikagela uz gradijentno eluiranje (DCM : etil-acetat = 3 : 1  $\rightarrow$  DCM : etil-acetat = 1 : 1). Sam se triazolni produkt eluira s kolone sustavom DCM : MeOH = 10 : 1.

##### 1.3.3.1.1 *t*-butil-((1-(dodeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (**3**)

U smjesu dioksana i vode (3,5 mL, 4 : 3) doda se propargilamin (66  $\mu\text{L}$ , 1,00 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (320,0 mg, 1,50 mmol) i TEA (216  $\mu\text{L}$ , 1,50 mmol). Nakon 90 minuta miješanja, u otopinu nastalog zaštićenog propargilamina doda se spoj **1** (200 mg, 0,95 mmol), otopina natrijevog L-askorbata (425  $\mu\text{L}$ ) i otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata (142  $\mu\text{L}$ ). Nakon 24 sata u reakcijsku smjesu ponovno se doda otopina natrijevog L-askorbata (213  $\mu\text{L}$ ) i bakrova(II) sulfata pentahidrata (71  $\mu\text{L}$ ), te se ostavi miješati 24 sata na  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakcijska smjesa je obrađena i pročišćena prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.1. Spoj **3** dobiven je u obliku smeđih kristala (204,3 mg,  $\eta = 58\%$ , slika 29) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).



Slika 29. Strukturna formula spoja 3

$R_f = 0,25$  (DCM : etil-acetat = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3402 ( $\nu$  N–H); 3071 ( $\nu$  =C–H); 2977 ( $\nu_{\text{as}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 2955 ( $\nu_{\text{as}}$  C–H (CH<sub>3</sub>)); 2850 ( $\nu_{\text{s}}$  C–H (CH<sub>2</sub>)); 1690 ( $\nu$  C=O); 1428 ( $\nu$  N=N).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,53 (s, 1H, CH, triazol); 5,16 (s, 1H, NH); 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NHBoc); 4,31 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>N); 1,90-1,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 1,43 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>, Boc); 1,30-1,24 (m, 18H, 9 × CH<sub>2</sub>); 0,87 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>).

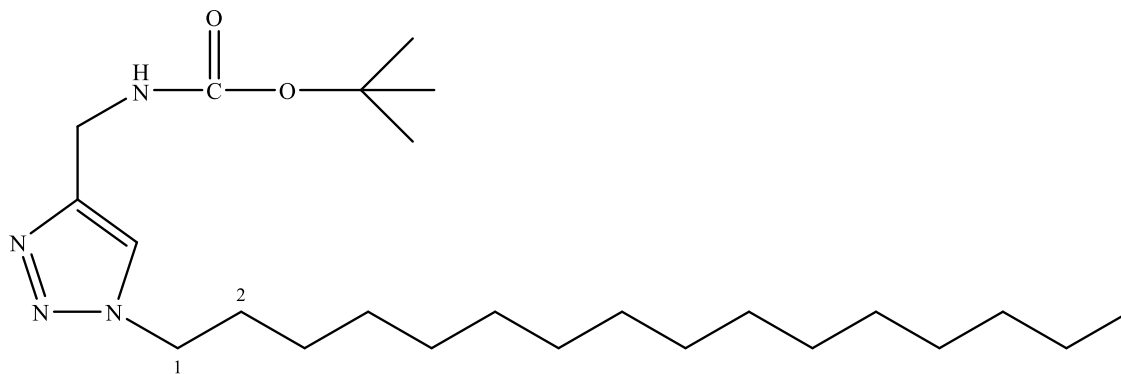
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 155,85 (C, triazol); 79,62 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 50,43 (C1); 36,09 (CH<sub>2</sub>NH); 31,91 (C2); 30,24, 29,66, 29,64, 29,58, 29,50, 29,37, 29,34, 28,99, 26,49 (C3-C14); 28,36 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 22,64 (C11); 14,08 (C12).

**ESI-MS**:  $m/z$  367,3 [M+H]<sup>+</sup>

**interval taljenja** ( $\theta/^\circ\text{C}$ ): 72,9-74,7

#### 1.3.3.1.2 t-butyl-((1-(heksadeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (4)

U smjesu dioksana i vode (3,5 mL, 4 : 3) doda se propargilamin (27  $\mu\text{L}$ , 0,41 mmol), Boc<sub>2</sub>O (130,0 mg, 0,59 mmol) i TEA (85  $\mu\text{L}$ , 0,61 mmol). Nakon 90 minuta miješanja, u otopinu nastalog zaštićenog propargilamina doda se spoj **2** (100,0 mg, 0,37 mmol), otopina natrijevog L-askorbata (167  $\mu\text{L}$ ) i otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata (56  $\mu\text{L}$ ). Nakon 24 sata u reakcijsku smjesu doda se otopina natrijevog L-askorbata (84  $\mu\text{L}$ ) i bakrova(II) sulfata pentahidrata (28  $\mu\text{L}$ ) te se ostavi miješati 24 sata na 35 °C. Reakcijska smjesa je obrađena i pročišćena prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.1. Nakon uparavanja u tikvici zaostaje kruti, narančasti spoj **4** (90,2 mg,  $\eta = 57$  %, slika 30) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).



Slika 30. Strukturna formula spoja 4

$R_f = 0,28$  (DCM : etil-acetat = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3364 ( $\nu$  N-H); 3090 ( $\nu$  C-H, triazol); 2977 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H ( $\text{CH}_2$ )); 2957 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H ( $\text{CH}_3$ )); 2851 ( $\nu_{\text{s}}$  C-H ( $\text{CH}_2$ )); 1684 ( $\nu$  C=O); 1446 ( $\nu$  N=N).

**$^1\text{H}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,55 (s, 1H, CH, triazol); 5,12 (br s, 1H, NH); 4,38 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ); 4,31 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,89-1,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,43 (s, 9H, 3  $\times$   $\text{CH}_3$ , Boc); 1,30-1,24 (m, 26H, 13  $\times$   $\text{CH}_2$ ); 0,87 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

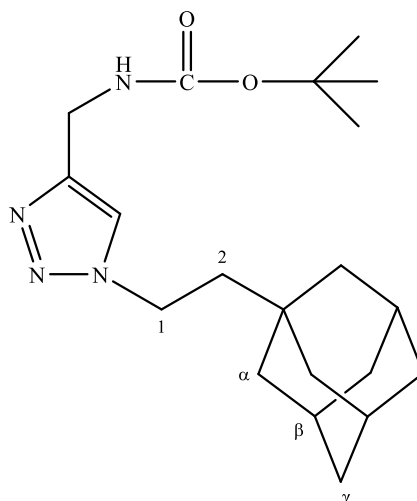
**$^{13}\text{C}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 155,82 (C, triazol); 79,64 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 50,40 (C1); 36,22 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 31,91 (C2); 30,24, 29,64, 29,59, 29,50, 29,37, 29,34, 28,99, 26,49 (C3-C10); 28,36 ( $(\text{CH}_3)_3$ ); 22,68 (C15); 14,11 (C16).

**ESI-MS**:  $m/z$  423,3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

**interval taljenja** ( $\vartheta/\text{°C}$ ): 76,5-78,4

#### 1.3.3.1.3 t-butyl-((1-(2-(adamantan-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (5)

U smjesu dioksana i vode (3,5 mL, 4 : 3) doda se propargilamin (34  $\mu\text{L}$ , 0,53 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,17 g, 0,76 mmol) i TEA (110  $\mu\text{L}$ , 0,79 mmol). Nakon 90 minuta, u pripremljenu otopinu zaštićenog propargilamina doda se 2-(adamantan-1-il)etil-azid (100,0 mg, 0,48 mmol), otopina natrijevog L-askorbata (325  $\mu\text{L}$ ) i otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata (108  $\mu\text{L}$ ). Nakon 24 sata u reakcijsku smjesu doda se otopina natrijevog L-askorbata (217  $\mu\text{L}$ ) i bakrova(II) sulfata pentahidrata (72  $\mu\text{L}$ ) te se ostavi miješati 3 sata na 35  $^{\circ}\text{C}$ . Nakon obrade i pročišćavanja prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.1. u tikvici zaostaje spoj 5 u obliku zelene krutine (90,2 mg,  $\eta = 53$  %, slika 31) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).



Slika 31. Strukturna formula spoja 5

$R_f = 0,29$  (DCM : etil-acetat = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3348 ( $\nu$  N-H); 3078 ( $\nu$  C-H, triazol); 2977 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H ( $\text{CH}_2$ )); 2905 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H ( $\text{CH}_3$ )); 2848 ( $\nu_{\text{s}}$  C-H ( $\text{CH}_2$ )); 1698 ( $\nu$  C=O); 1451 ( $\nu$  N=N).

**$^1\text{H}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,52 (s, 1H, CH, triazol); 5,19 (s, 1H, NH); 4,39 (d, 2H,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ); 4,36-4,32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,99 (br s, 3H, H- $\beta$ ); 1,74-1,63 (m, 8H, 6H- $\gamma$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,54 (d, 6H,  $J = 2,2$  Hz, H- $\alpha$ ); 1,43 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ , Boc).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 155,89 (C, triazol); 79,62 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 45,80, 44,35 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 42,12 ( $\text{CH}_2$ ,  $\gamma$ ); 36,85 ( $\text{CH}_2$ ,  $\alpha$ ); 36,07 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 28,42 (CH,  $\beta$ ); 28,37 ( $(\text{CH}_3)_3$ ).

**ESI-MS**:  $m/z$  361,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

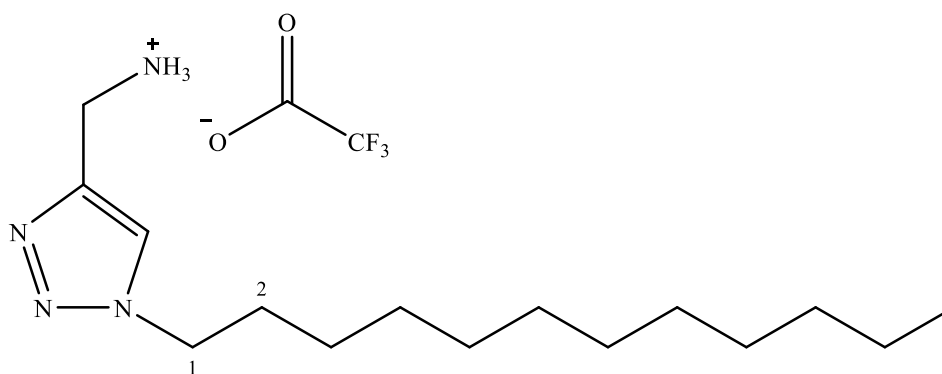
### 1.3.3.2. Općeniti postupak uklanjanja Boc zaštitne skupine

Odgovarajući zaštićeni triazolni spoj **3-5** otopi se u suhom DCM-u te se stavi miješati na magnetsku miješalicu. Na tikvicu se stavi klor-kalcijeva cjevčica. U reakcijsku smjesu doda se trifluoroctena kiselina (TFA, 15-21 molarnih ekvivalenata) i pusti miješati 2 do 5 sati na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se uzlaznom tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala kloroform : metanol = 3 : 1 uz detekciju ninhidrinom i žarenjem. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se upari do suha, doda se eter ( $2 \times 15$  mL) te isto upari do suha. Nastali produkt u obliku TFA soli po potrebi se pročistiti gradijentnom kromatografijom na koloni silikagela (kloroform : metanol = 3 : 1  $\rightarrow$  kloroform : metanol = 1 : 1).



## 1.3.3.2.1 (1-(dodeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (6)

Spoj **3** (166 mg, 0,45 mmol) otopi se u suhom DCM-u (4,0 mL) i u otopinu se doda trifluoroctena kiselina (725  $\mu$ L, 9,59 mmol). Nakon 4 sata miješanja reakcijska smjesa se obradi i pročisti prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.2. U tikvici zaostaje bijela gumasta masa spoja **6** u obliku TFA soli (166,6 mg,  $\eta = 96\%$ , slika 32) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).

Slika 32. Strukturna formula spoja **6**

$R_f = 0,55$  (kloroform : MeOH = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3426 ( $\nu$  N-H); 3083 ( $\nu$  =C-H); 3001 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 2959 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>3</sub>)); 2849 ( $\nu_{\text{s}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 1683 ( $\nu$  C=O, TFA); 1438 ( $\nu$  N=N).

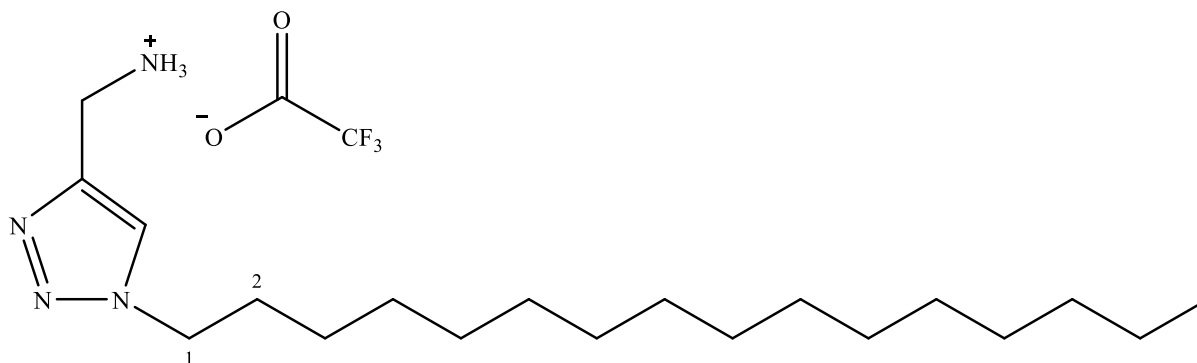
**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,14 (s, 1H, CH, triazol); 4,37 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>2</sub>N); 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,82- 1,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 1,23 (s, 18H, 9  $\times$  CH<sub>2</sub>); 0,85 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 124,05 (CH, triazol); 49,37 (C1); 31,20 (C2); 29,70, 28,92, 28,87, 28,79, 28,62, 28,31, 25,70 (C3-C10); 22,00 (C11); 13,87 (C12); signal CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ispod signala DMSO- *d*<sub>6</sub>.

**ESI-MS**:  $m/z$  267,2 [M+H]<sup>+</sup>

## 1.3.3.2.2 (1-(heksadeka-1-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoroacetat (7)

Spoj 4 (70,0 mg, 0,16 mmol) otopi se u suhom DCM-u (2 mL) i u otopinu se doda trifluoroctena kiselina (190  $\mu$ L, 2,48 mmol). Nakon 2 sata miješanja reakcijska smjesa se obradi i pročisti prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.2. U tikvici zaostaje bijela gumasta masa spoja 7 u obliku TFA soli (78,6 mg,  $\eta = 99\%$ , slika 33) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).



Slika 33. Strukturna formula spoja 7

$R_f = 0,57$  (kloroform : MeOH = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3422 ( $\nu$  N-H); 3126 ( $\nu$  =C-H; triazol); 3000 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 2959 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>3</sub>)); 2849 ( $\nu_{\text{s}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 1687 ( $\nu$  C=O, TFA); 1468 ( $\nu$  N=N).

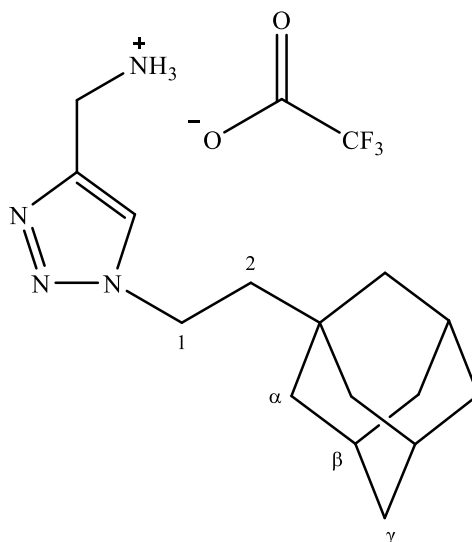
**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,13 (s, 1H, CH, triazol); 4,37 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz, H-1); 4,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,82-1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,23 (s, 26H, 13  $\times$  CH<sub>2</sub>); 0,85 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz, CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 123,91 (CH, triazol); 49,35 (C1); 34,10 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 31,22 (C2); 29,72, 28,96, 28,81, 28,62, 28,33, 25,72 (C3-C14); 22,02 (C15); 13,88 (C16).

**ESI-MS**:  $m/z$  323,3 [M+H]<sup>+</sup>

## 1.3.3.2.3 1-(2-adamantan-1-il)etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoroacetat (8)

Spoj 5 (90,2 mg, 0,25 mmol) otopi se u suhom DCM-u (4 mL) te se u reakcijsku smjesu doda trifluoroctena kiselina (290  $\mu$ L, 3,74 mmol). Nakon 3 sata miješanja reakcijska smjesa se obradi i pročisti prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.2. U tikvici zaostaje bijela gumasta masa spoja 8 u obliku TFA soli (99,3 mg,  $\eta = 99\%$ , slika 34) čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR) te spektrometrijom masa (MS).

Slika 34. Strukturna formula spoja **8**

$R_f = 0,49$  (kloroform : MeOH = 3 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3429 ( $\nu$  N-H); 3079 ( $\nu$  =C-H, triazol); 3007 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 2904 ( $\nu_{\text{as}}$  C-H (CH<sub>3</sub>)); 2849 ( $\nu_{\text{s}}$  C-H (CH<sub>2</sub>)); 1681 ( $\nu$  C=O, TFA); 1437 ( $\nu$  N=N).

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,33 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,16 (s, 1H, CH, triazol); 4,42-4,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 4,11-4,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 1,94 (br s, 3H, H- $\beta$ ); 1,70-1,58 (m, 8H, 6H- $\gamma$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 1,52 (d, 6H,  $J = 2,2$  Hz, H- $\alpha$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 124,05 (CH, triazol); 44,95, 43,99 (2  $\times$  CH<sub>2</sub>); 41,32 (CH<sub>2</sub>,  $\gamma$ ); 36,32 (CH<sub>2</sub>,  $\alpha$ ); 33,85 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 27,79 (CH,  $\beta$ ).

**ESI-MS**:  $m/z$  261,2 [M+H]<sup>+</sup>

### 1.3.4. Priprava kolesterol-azida (**10**)

#### 1.3.4.1. Pokušaj mehanokemijske priprave kolesterol-azida (**10**) iz kolesterola

##### Metoda I<sup>38</sup>

Smjesa kolesterola (300 mg, 0,78 mmol), joda (240 mg, 0,93 mmol) i trifenilfosfina (240 mg, 0,93 mmol) melje se u tarioniku u trajanju od 10 minuta. Nastala pasta prebaci se iz tarionika dodatkom DMSO-a (6  $\times$  1 mL) u prethodno pripremljenu otopinu natrijevog azida (200 mg, 3,1 mmol) u DMSO-u (2 mL) u okrugloj tikvici. Otopina poprima crvenosmeđu boju. Reakcija se miješa 45 minuta na sobnoj temperaturi, a zatim se ohladi na ledu i u nju doda otopina

natrijevog tiosulfata (13 mL,  $c = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$ ) pri čemu dolazi do razvijanja plina i promjene boje iz crvenosmeđe u mutnu žutobijelu. Nakon ekstrakcije eterom ( $3 \times 15 \text{ mL}$ ) spojeni eterski ekstrakti isperu se zasićenom otopinom natrijevog klorida ( $2 \times 15 \text{ mL}$ ). Organski sloj se suši nad natrijevim sulfatom, filtrira preko vate i upari do suha. U tikvici zastaje žutobijeli prah. IR spektroskopijom je potvrđeno da nastali prah nije željeni produkt.

### Metoda II<sup>38</sup>

Kolesterol (50 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfin (41 mg, 0,16 mmol) i jod (40 mg, 0,16 mmol) kratko se samelju u tarioniku do nastanka homogene smjese u koju se doda imidazol (11,0 mg, 0,16 mmol) i nastavi mljeti 10 minuta. Nastaje narančasta pasta koja se zalijepi uz stijenke tarionika. U okrugloj tikvici otopi se natrijev azid (34 mg, 0,52 mmol) u DMSO-u (1,0 mL) te se u nju doda pasta otopljena u DMSO-u ( $4 \times 1,0 \text{ mL}$ ) i stavi grijati na uljnu kupelj na temperaturu od  $45 \text{ }^\circ\text{C}$  u trajanju od 45 minuta. Reakcijska smjesa se ohladi na sobnu temperaturu te se u nju doda otopina natrijevog tiosulfata (2,2 mL,  $c = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$ ). Obrada reakcijske smjese jednaka je kao u **Metodi I**. Dobiven je žutobijeli prah. IR spektroskopijom je potvrđeno da nastali dobiveni prah nije željeni produkt.

#### 1.3.4.2. Pokušaj priprave kolesterol-azida (**10**) iz kolesterola u otopini

U smjesi kloroforma i DMF-a (2 mL, 1 : 4) otope se kolesterol (50 mg, 0,13 mmol), natrijev azid (10,0 mg, 0,16 mmol) i trifenilfosfin (35 mg, 0,13 mmol). Smjesa se zagrijava na uljnoj kupelji na temperaturi od  $90 \text{ }^\circ\text{C}$ , a tijek reakcije prati se pomoću TLC u sustavu etil-acetat : *n*-heksan = 1 : 1. Nakon 6 sati reakcijska smjesa sadrži dosta početnog kolesterola te je dodano još natrijevog azida (10,0 mg, 0,16 mmol) i reakcija nastavljena miješati preko noći. Iz reakcijske smjese nije uspješno izoliran kolesterol-azid.

#### 1.3.4.3. Pokušaj priprava kolesterol-azida (**10**) iz kolesterol-tosilata i kolesterol-mesilata

##### 1.3.4.3.1 Priprava iz kolesterol-tosilata

### Metoda I<sup>41</sup>

U dvogrloj tikvici otopi se kolesterol-tosilat (50,0 mg, 0,09 mmol) u suhom toluenu (1,0 mL) u što se doda natrijev azid (20,0 mg, 0,31 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 24 sata uz refluks

u atmosferi dušika, a tijekom reakcije prati se pomoću TLC u sustavu otapala *n*-heksan : etil-acetat = 20 : 1. Nakon 24 sata reakcijska smjesa se filtrira i matičnica upari do suha. Nečisti produkt pročišćen je kromatografijom na koloni uz gradijentno eluiranje (*n*-heksan → 2,5 % etil-acetat u *n*-heksanu). Frakcije koje sadrže produkt upare se do suha te se dodatno pročišće na sinter lijevku sa silikagelom uz eluiranje *n*-heksanom. Nakon uparavanja masa dobivenog produkta bila je premala (6 mg) za potvrdu strukture standardnim analitičkim metodama (IR i NMR).

#### Metoda II<sup>42</sup>

U suhom DCM-u (1,5 mL) otopi se kolesterol-tosilat (50,0 mg, 0,09 mmol), zatim se doda trimetilsilil-azid (TMSN<sub>3</sub>, 15 μL, 0,10 mmol), borov trifluorid eterat (BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O, 23 μL, 0,18 mmol) i reakcija se ostavi miješati na sobnoj temperaturi. Nakon 3 sata u reakcijskoj smjesi ima još početnog spoja (kontrola TLC, sustav *n*-heksan : etil-acetat = 20 : 1), pa se doda novi ekvivalent TMSN<sub>3</sub> (15 μL, 0,10 mmol) i BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (23 μL, 0,18 mmol) i ostavi miješati preko noći. U reakcijskoj smjesi ni nakon 24 sata nije primijećeno nastajanje produkta.

#### Metoda III<sup>42</sup>

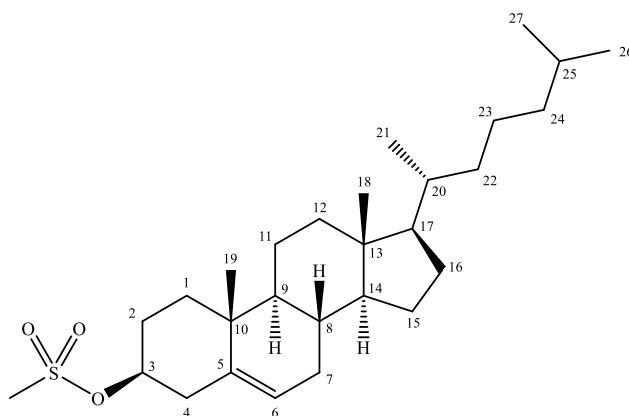
Kolesterol-tosilat (50,0 mg, 0,09 mmol) otopi se u suhom DCM-u (1,5 mL) te se otopina ohladi na 0 °C. U ohlađenu otopinu doda se TMSN<sub>3</sub> (30 μL, 0,20 mmol) i BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (46 μL, 0,36 mmol) i ostavi miješati 15 minuta na 0 °C, a zatim na sobnoj temperaturi u atmosferi dušika. Nakon 7 sati reakcija se zaustavi dodatkom otopine natrijevog hidroksida (2 mL, *c* = 2 mol dm<sup>-3</sup>) i ostavi miješati 5 minuta. Reakcijska smjesa se prebaci u lijevak za odjeljivanje i odvoje se organski i vodeni sloj. Vodeni sloj se ekstrahira DCM-om (2 × 7 mL) i spoji se s prethodnim organskim slojem. Organski sloj se ispere zasićenom otopinom natrijevog klorida (15 mL), suši nad natrijevim sulfatom, filtrira i upari do suha. Nečisti produkt pročisti se propuštanjem preko sinter lijevka napunjenog silikagelom, a kao eluens se koristi čisti *n*-heksan. Uparavanjem do suha dobiven je produkt mase 1,2 mg što je premalo za potvrdu strukture standardnim analitičkim metodama (IR i NMR).

#### 1.3.4.3.2 Priprava iz kolesterol-mesilata

##### (i) Priprava kolesterol-mesilata (9)

U suhom DCM-u (3,0 mL) otopi se kolesterol (100 mg, 0,26 mmol), a u tako pripremljenu otopinu ohlađenu na 0 °C dodaju se TEA (50 μL, 0,39 mmol) i metansulfonil-klorid (MsCl; 21

$\mu\text{L}$ , 0,27 mmol) otopljeni u suhom DCM-u (1,0 mL). Reakcija se ostavi miješati 15 minuta u ledenoj kupelji, a potom preko noći na sobnoj temperaturi. Sutradan, u reakcijsku smjesu doda se TEA (25  $\mu\text{L}$ , 0,20 mmol) i MsCl (11  $\mu\text{L}$ , 0,14 mmol) uz hlađenje te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi 4 sata. Tijek reakcije praćen je pomoću TLC-a u sustavu *n*-heksan : etil-acetat = 5 : 1. Sadržaj tikvice upari se do suha te se otopi u DCM-u (1 mL). Uz hlađenje u otopinu se doda metanol ( $4 \times 5$  mL), no pritom ne dolazi do očekivanog taloženja. Sadržaj tikvice upari se do 1/3 početnog volumena uz taloženje bijelih kristala koji se filtriraju preko Büchnerovog lijevka i suše 30 minuta pri sniženom tlaku. Dobiven je spoj **9** (85 mg,  $\eta = 70\%$  , slika 35) u obliku bijelih kristala čija je struktura potvrđena spektroskopski (NMR i IR).



Slika 35. Strukturna formula spoja **9**

$R_f = 0,49$  (*n*-heksan : etil-acetat = 5 : 1)

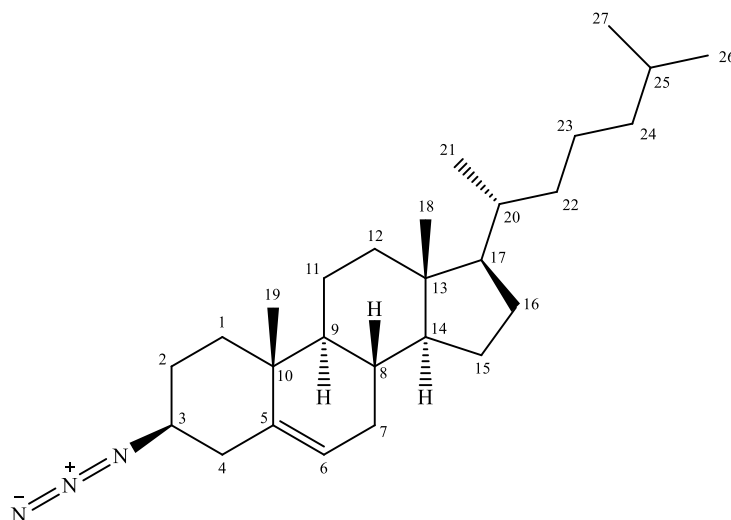
**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3030 ( $\nu=\text{C-H}$ ); 2954 ( $\nu_{\text{as}} \text{C-H (CH}_2\text{)}$ ); 2868 ( $\nu_{\text{s}} \text{C-H (CH}_3\text{)}$ ); 1639 ( $\nu \text{C=C}$ ).

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 5,42 (s, 1H, H6); 4,56-4,48 (m, 1H, H3); 3,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , Ms); 2,57-2,45 (m, 2H, H4); 2,02-1,04 (m, 26H, kolesterol); 1,02 (s, 3H, H19); 0,91 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, H-21); 0,87 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H-26); 0,86 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H-27); 0,68 (s, 3H, H-18).

**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 138,65 (C5); 123,82 (C6); 82,06 (C8); 55,62, 56,11 (C14, C17); 49,93 (C9); 39,65, 39,50, 39,16, 38,76, 36,90, 36,37, 36,16, 35,76, 31,87, 31,78, 28,98, 28,19, 28,00, 24,25, 23,81, 22,80, 22,55, 21,02, 19,19, 18,70 (20C, kolesterol); 11,84 (C18).

1.3.4.3.3 Priprava kolesterol-azida (**10**) iz spoja **9**

U suhom DCM-u (2 mL) otopi se spoj **9** (72 mg, 0,15 mmol), doda se TMSN<sub>3</sub> (22 μL, 0,16 mmol) i BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (39 μL, 0,30 mmol) te se reakcija miješa preko noći u zatvorenoj tikvici na sobnoj temperaturi. Sutradan je dodano 0,5 ekv. TMSN<sub>3</sub> (11 μL, 0,08 mmol) i BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (20 μL, 0,15 mmol) i nastavljeno miješanje na sobnoj temperaturi. Nakon 3 sata u reakcijsku smjesu doda se otopina natrijevog hidroksida (3 mL,  $c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$ ). Nakon 5 minuta miješanja sadržaj tikvice prebaci se u lijevak za odjeljivanje te se organski sloj odvoji od vodenog. Vodeni sloj ekstrahira se DCM-om ( $2 \times 10 \text{ mL}$ ) i spoji s prethodnim organskim slojem. Organski sloj se ispere zasićenom otopinom natrijevog klorida (15 mL) te se suši nad natrijevim sulfatom, filtrira preko vate i upari do suha. U tikvici zaostaje bijela krutina koja se pročisti preko sinter lijevka napunjenog silikagelom u sustavu *n*-heksan : etil-acetat = 5 : 1. Dobiven je spoj **10** u obliku bijelih kristala (29 mg,  $\eta = 47 \%$ , slika 36) čija je struktura potvrđena NMR i IR spektroskopijom.

Slika 36. Strukturna formula spoja **10**

$R_f = 0,76$  (*n*-heksan : etil-acetat = 5 : 1)

**IR** (KBr pastila)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3030 ( $\nu=\text{C}-\text{H}$ ); 2933 ( $\nu_{\text{as}} \text{C}-\text{H}$  (CH<sub>2</sub>)); 2867 ( $\nu_{\text{s}} \text{C}-\text{H}$  (CH<sub>3</sub>)); 2100 ( $\nu \text{N}=\text{N}$ ); 1637 ( $\nu \text{C}=\text{C}$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 5,39 (d, 1H,  $J = 4,7 \text{ Hz}$ , H6); 3,24-3,16 (m, 1H, H3); 2,29 (d, 2H,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , H4); 2,04-1,78 (m, 5H, kolesterol); 1,62-1,02 (m, 23H, kolesterol); 1,00 (s, 3H, H19);

0,92 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, H21); 0,87 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H26); 0,86 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H27); 0,68 (s, 3H, H18).

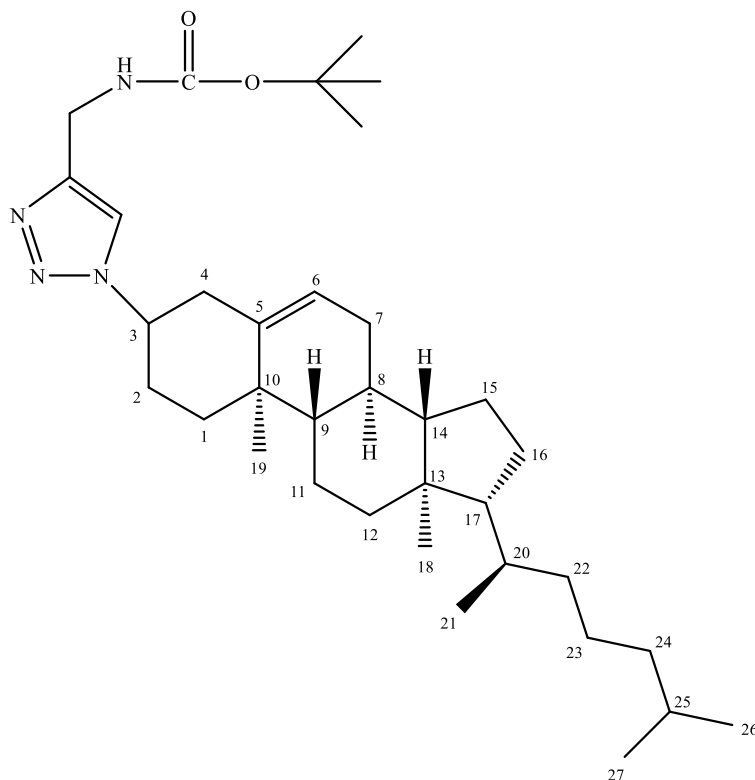
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 139,83 (C5); 122,53 (C6); 61,17 (C8); 56,72, 56,15 (C14, C17); 50,10 (C9); 39,72, 39,51, 38,15, 37,57, 36,61, 36,18, 35,78, 31,87, 31,81, 28,22, 28,02, 27,94, 24,27, 23,83, 22,82, 22,56, 20,99, 19,28, 18,72 (20 C, kolesterol), 11,56 (C18).

### 1.3.5. Priprava kolesterol-triazola (12)

#### 1.3.5.1. Priprava *t*-butil-((1-(kolesterol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamata (11)

Priprava spoja **11** opisana je u podnaslovu 1.3.3.1. U smjesu dioksana i vode (2 mL, 4 : 3) doda se propargilamin (6,3  $\mu\text{L}$ , 0,10 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,03 g, 0,14 mmol) i TEA (21  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol). Nakon 90 minuta, u pripremljenu otopinu zaštićenog propargilamina doda se spoj **10** (37,3 mg, 0,09 mmol) (u otopini nastaje bijelo zamućenje), svježe pripremljena otopina natrijevog L-askorbata (41  $\mu\text{L}$ ) i otopina bakrova(II) sulfata pentahidrata (15  $\mu\text{L}$ ). Reakcija se ostavi miješati preko noći na 35 °C. Sutradan se doda još otopine natrijevog L-askorbata (41  $\mu\text{L}$ ) i bakrova(II) sulfata pentahidrata (15  $\mu\text{L}$ ) te se ostavi miješati 24 sata na 35 °C. Reakcijska smjesa sadrži narančasti talog i bistru maslinasto-zelenu otopinu. Nakon obrade i pročišćavanja prema protokolu opisanom u podnaslovu 1.3.3.1. u tikvici zaostaje spoj **11** u obliku žućkaste krutine (30,0 mg,  $\eta = 61$  %, slika 37) čija je struktura potvrđena spektroskopijom NMR te spektrometrijom masa (MS).





Slika 37. Strukturna formula spoja 11

$R_f = 0,61$  (DCM : etil-acetat = 3 : 1)

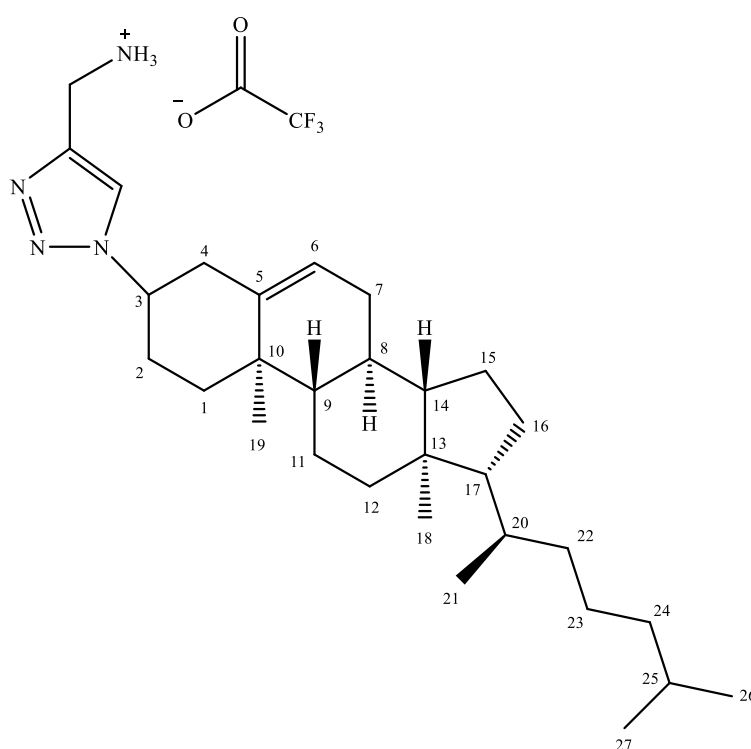
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 7,55 (s, 1H, CH, triazol); 5,45 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H6); 5,14 (s, 1H, NH); 4,40 (d, 2H,  $J = 3,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ); 2,77-2,50 (m, 2H, H4); 2,09-2,00 (m, 5H, kolesterol); 1,90-1,80 (m, 1H, H3); 1,68-1,47 (m, 8H, kolesterol); 1,43 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ , Boc); 1,40-1,12 (m, 11H, kolesterol); 1,09 (s, 3H, H19); 1,07-0,99 (m, 4H, kolesterol); 0,93 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz, H21); 0,88 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H26); 0,86 (d, 3H,  $J = 1,7$  Hz, H27); 0,70 (s, 3H, H-18).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 155,89 (C, triazol); 139,19 (C5); 123,26 (C6); 79,65 (C, Boc); 60,96 (C8); 56,67, 56,14 (C14, C17); 50,05 (C9); 42,31, 39,68, 39,51, 37,81, 36,72, 36,17, 35,77, 31,85, 31,79, 29,27, 28,21, 28,00, 24,26, 23,82, 22,81, 22,55, 20,99, 19,36, 18,71 (21C: 20C-kolesterol,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ); 28,38 ( $(\text{CH}_3)_3$ ); 11,85 (C18).

ESI-MS:  $m/z$  567,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1.3.5.2. Priprava (1-(kolesterol-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijevog trifluoracetata (12)

Uklanjanje Boc zaštitne skupine sa spoja **11** jednaka je proceduri opisanoj u podnaslovu 1.3.3.2. Spoj **11** (26,0 mg, 0,05 mmol) otopi se u suhom DCM-u (2,0 mL), u otopinu se doda trifluoroctena kiselina (51  $\mu$ L, 0,69 mmol) i reakcija se ostavi miješati 5 sati na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa obrađena je i pročišćena prema protokolu u podnaslovu 1.3.3.2. U tikvici zaostaje bijela gumasta masa spoja **12** u obliku TFA soli (12 mg,  $\eta$  = 47 %, slika 38) čija je struktura potvrđena spektroskopijom NMR te spektrometrijom masa (MS).



Slika 38. Strukturna formula spoja **12**

$R_f$  = 0,64 (kloroform : MeOH = 3 : 1)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm: 8,30 (s, 1H, CH, triazol; br s, 2H,  $\text{NH}_3^+$  amin sol); 5,45 (d, 1H,  $J$  = 4,7 Hz, H6); 4,46-4,40 (m, 1H, H3); 4,09 (br s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ); 2,78-2,67 i 2,44-2,33 (m, 2H, H4); 2,10-1,95 (m, 5H, kolesterol); 1,85-1,76 (m, 1H, kolesterol); 1,59-1,11 (m, 18H, kolesterol); 1,07 (s, 3H, H19); 1,00-0,96 (m, 2H, kolesterol); 0,91 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz, H-21); 0,86 (d, 3H,  $J$  = 1,8 Hz, H-26); 0,84 (d, 3H,  $J$  = 1,8 Hz, H-27); 0,67 (s, 3H, H18).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 139,34 (C5); 122,45, 122,22 (C6, CH, triazol); 59,90 (C8); 56,07, 55,93 (C14, C17); 49,39 (C9); 55,50, 48,50, 41,79, 37,13, 36,12, 35,58, 35,12, 33,40 31,27, 31,22, 28,62, 27,71, 27,32, 23,79, 23,11, 22,59, 22,32, 20,47, 18,93, 18,48 (21C: 20C-kolesterol,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ); 11,61 (C18).

ESI-MS:  $m/z$  467,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

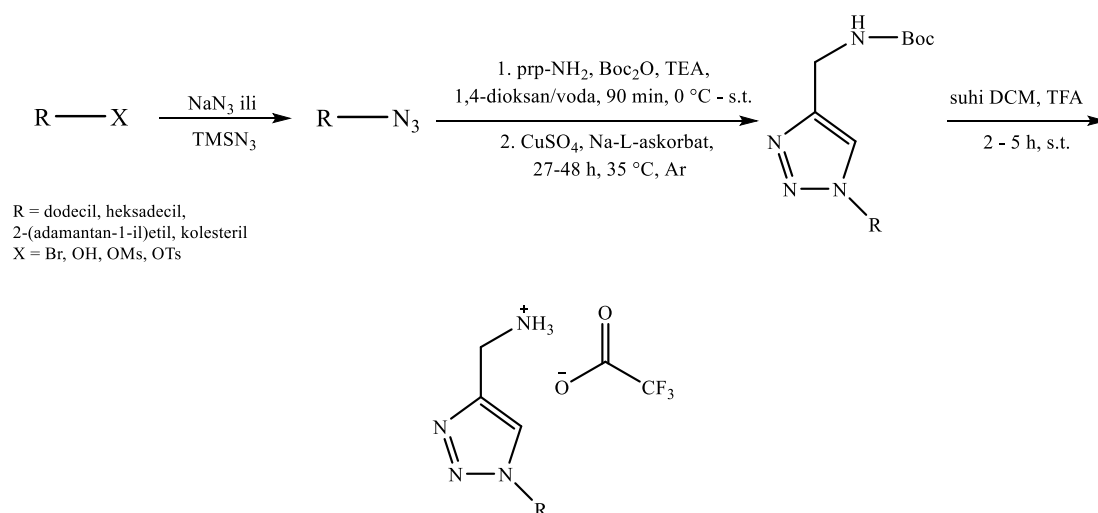
## 1.4. REZULTATI I RASPRAVA

### 1.4.1. Uvod

Derivati 1,2,3-triazola svestrane su biološki aktivne molekule čija je priprava i istraživanje unazad nekoliko godina u porastu. Efikasna metoda priprave triazola, koja uključuje nastanak produkta u dobrom iskorištenju, jeftine i lako nabavljive reagense, sigurna otapala te ne zahtijeva ekstremne reakcijske uvjete, je bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija (CuAAC). Do sada su sintetizirani brojni spojevi s triazolnom podjedinicom koji su se pokazali kao iznimno korisne tvari u medicini, farmaceutskoj industriji, kemijskoj industriji, agronomiji i ostalim područjima. Tako se određeni triazolni derivati koriste kao citostatici, antibiotici, antivirusni lijekovi, fungicidi, herbicidi, izbjeljivači vlakana i u mnoge druge svrhe. Jedan od važnijih fizioloških učinaka triazola je moguća imunostimulirajuća aktivnost, odnosno adjuvantska aktivnost. Imunostimulatori ili adjuvanti su tvari koje se dodaju cjepivu kako bi pojačala, ubrzala ili produljila specifičnu imunost na određeni antigen. Jedan od primjera je muramil-dipeptid koji je sastavni dio peptidoglikanskog sloja u staničnoj stijenci bakterija. Već su istraženi određeni derivati muramil-dipeptida (MurNAc-L-Ala-D-isoGln) kao i desmuramil-dipeptida (muramil-dipeptida bez *N*-acetilmuraminske kiseline, L-Ala-D-isoGln, slika 3) koji su se pokazali kao dobri adjuvanti.<sup>37</sup> Istraživanja na Zavodu za organsku kemiju usmjerena su na uvođenje supstituirane triazolne podjedinice u strukturu desmuramil-dipeptida i ispitivanje utjecaja različito supstituiranog triazolnog prstena na adjuvantsku aktivnost.

U ovom radu prikazana je sinteza 1,2,3-triazolnih derivata propargilamina (**6**, **7**, **8**, **12**, slika 39). Navedeni spojevi pripremljeni su bakrom(I) kataliziranom azid-alkinskom 1,3-dipolarnom cikloadicijom (CuAAC) iz komercijalno dostupnog propargilamina i odabranih azida. Za pripravu ravnolančastih azida (**1** i **2**) korišteni su odgovarajući alifatski alkil-halogenidi – dodecil-bromid i heksadecil-bromid, dok je kolesterol-azid (**10**) pripremljen iz kolesterol-mesilata (**9**). Kolesterol-azid pokušalo se pripremiti i mehanokemijskom sintezom te sintezom u otopini iz polaznog kolesterola i kolesterol-tosilata, no neuspješno. U diplomskom radu za pripravu triazolnog derivata propargilamina korišten je i prethodno pripremljeni 2-(adamanan-1-il)etil-azid. Triazolni derivati propargilamina najprije su pripremljeni u zaštićenom obliku (spojevi **3**, **4**, **5** i **11**) jer je prije same klik-reakcije amino-skupina propargilamina zaštićena Boc zaštitom. Klik-reakcije provedene su bez izolacije zaštićenog propargilamina (tzv. *one-pot* sinteza). Uklanjanjem Boc zaštite dobivene su konačne ciljne

molekule ovog diplomskog rada (**6**, **7**, **8** i **12**) koje će u nastavku istraživanja poslužiti za sintezu triazolnih derivata desmuramil-dipeptida kojima će se ispitati adjuvantska aktivnost.

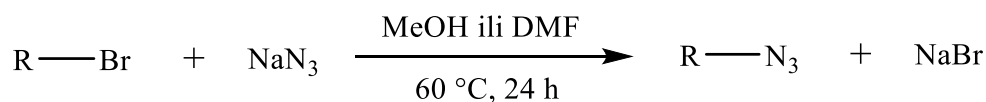


**Slika 39.** Općeniti prikaz sintetskog puta za pripremu 1,2,3-triazolnih derivata propargilamina

## 1.4.2. Priprava azidnih prekursora (**1**, **2**, **10**) za sintezu 1,2,3-triazola

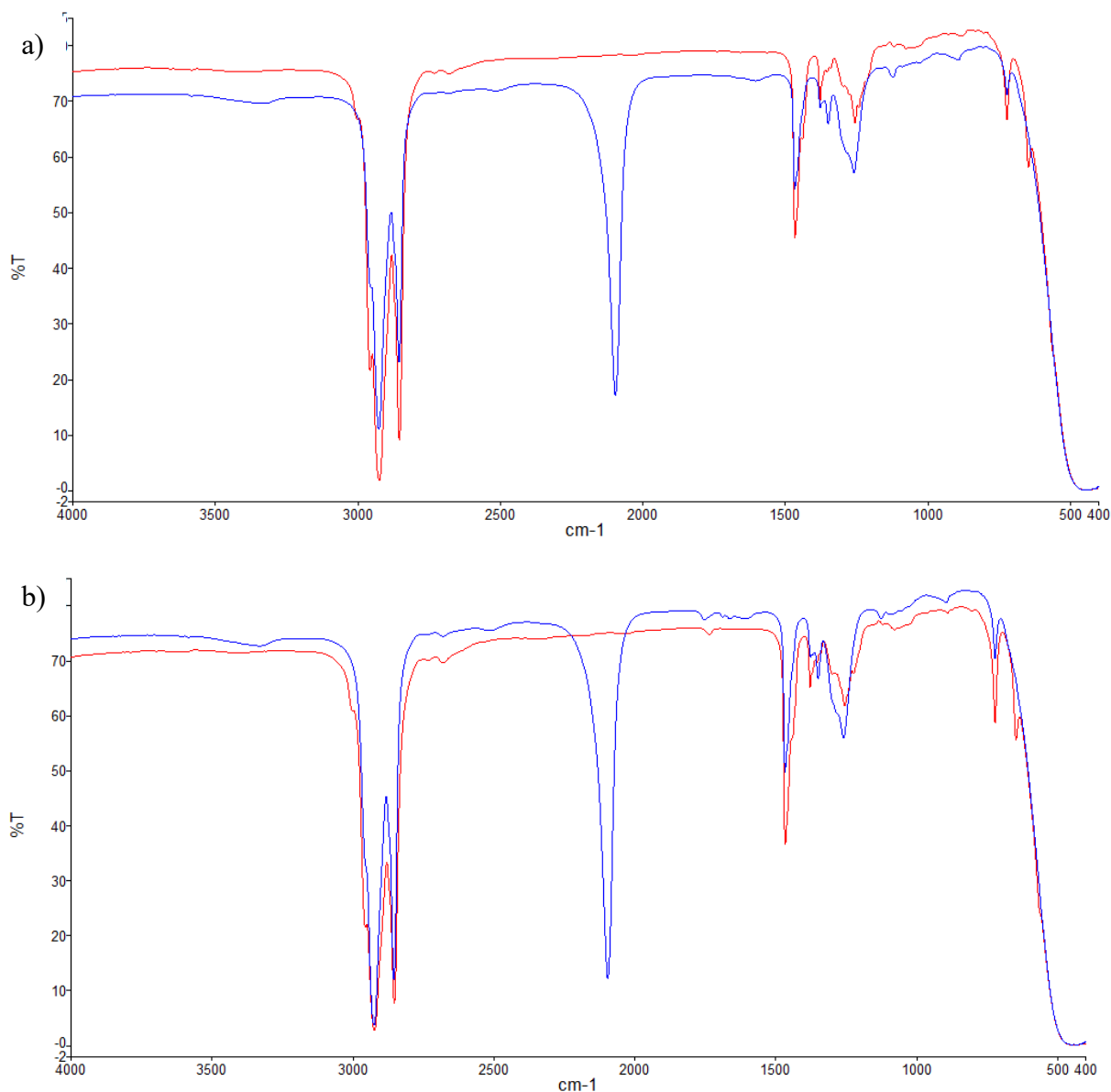
### 1.4.2.1. Priprava ravnolančastih azida (**1** i **2**)

Dodecil-azid (**1**) i heksadecil-azid (**2**) pripremljeni su supstitucijskom reakcijom iz odgovarajućih alkil-bromida i natrijevog azida. Obje reakcije provedene su uz zagrijavanje 24 sata, a razlika je bila ta da je reakcija pripreme dodecil-azida (**1**) provedena u metanolu dok je heksadecil-azid (**2**) pripremljen u DMF-u (slika 40). Iz reakcijskih smjesa azidi (**1** i **2**) izolirani su ekstrakcijom kao uljasti produkti u vrlo dobrom prinosu (75 % za spoj **1**; 80 % za spoj **2**). Nastanak dodecil-azida (**1**) i heksadecil-azida (**2**) praćen je IR spektroskopijom gdje je pojava karakteristične vrpce za azide na  $2100\text{ cm}^{-1}$  značila uspješno provedenu reakciju (slika 41).



R = dodecil (**1**) i heksadecil (**2**)

**Slika 40.** Shematski prikaz sinteze spojeva **1** i **2**



**Slika 41.** Usporedbe IR spektara spojeva **1** (a) i **2** (b) s IR spektrima polaznih alkil-bromida (crvene krivulje - IR spektri alkil-bromida, plave krivulje – IR spektri alkil-azida)

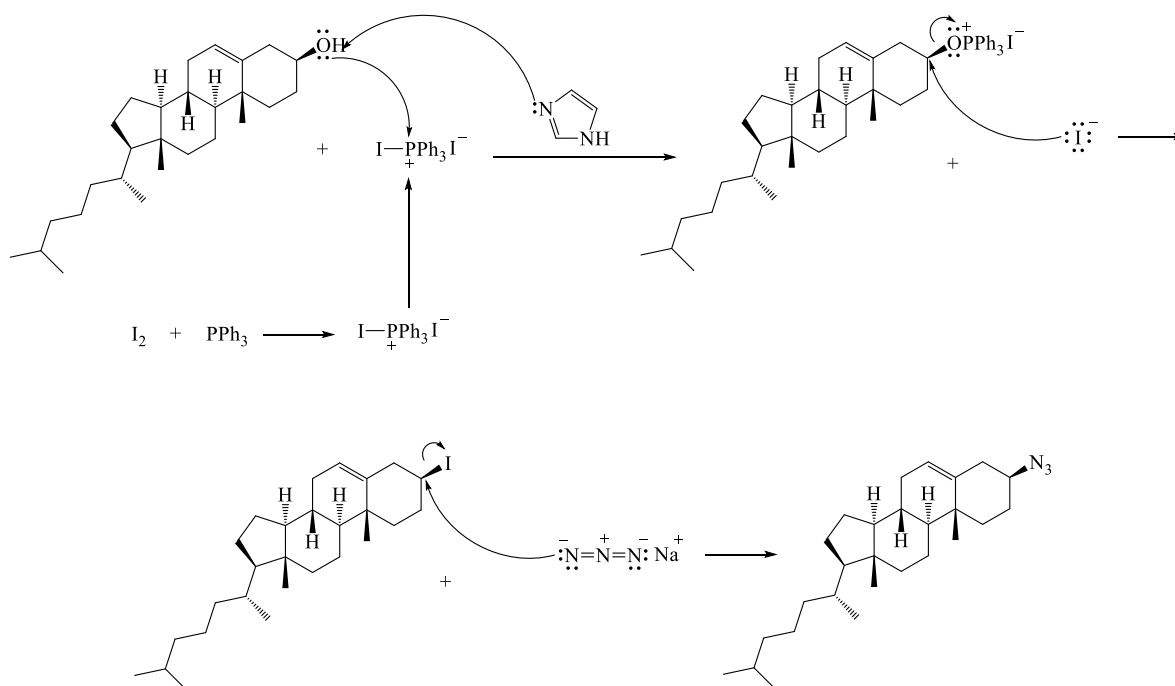
Priprava navedenih azida odvija se  $S_N2$  supstitucijskim mehanizmom. Kako je u reakciji korišten natrijev azid, njegovim otapanjem u organskom otapalu dolazi do generiranja azidnog aniona koji je jak nukleofil. Budući da su ugljikovi atoma dodecil-bromida i heksadecil-bromida, na koje su vezani atomi broma, primarni, odnosno sterički neometeni, reakcija nužno slijedi jednostupanjski usklađeni  $S_N2$  mehanizam uz izlazak bromidnog aniona.

#### 1.4.2.2. Priprava kolesterol-azida (**10**)

##### 1.4.2.2.1 Mehanokemijska priprava kolesterol-azida (**10**)

Obje pokušane mehanokemijske metode priprave kolesterol-azida (**10**) provedene su iz komercijalno dostupnog kolesterola. Sinteza je isprobana na temelju literaturno dostupne procedure priprave kolesterol-azida.<sup>38</sup> Prva metoda (**Metoda I**) priprave uključivala je mljevenje kolesterola, joda i trifenilfosfina u tarioniku s tučkom u trajanju od 10 minuta. Dobivena smjesa dodana je u otopinu natrijevog azida u DMSO-u i miješana 45 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon obrade reakcijske smjese ekstrakcijom i uparavanja otapala zaostaje žućkasti prah. Preklapanjem i usporedbom IR spektara produkta i polaznog kolesterola zaključeno je da je produkt reakcije zapravo polazni kolesterol i da do reakcije uopće nije došlo.

Druga metoda<sup>38</sup> (**Metoda II**) uključivala je mljevenje kolesterola, joda i trifenilfosfina ovaj puta uz dodatak imidazola. Ostatak postupka bio je jednak onome kod **Metode I**, a nakon uparavanja otapala dobivena je žućkasta praškasta tvar. Na temelju usporedbe IR spektara kolesterola i produkta zaključeno je da nije došlo do željene reakcije, odnosno IR spektar produkta odgovara IR spektru neizreagiranog kolesterola. U ovoj, kao i u prethodnoj metodi sinteze kolesterol-azida (**10**), trifenilfosfin služi kao aktivator hidroksilne skupine kolesterola čineći ju boljom izlaznom skupinom prilikom supstitucije jodidnim anionom. Imidazol služi kao baza koja odcjepljuje proton s hidroksilne skupine kolesterola (slika 42).



Slika 42. Shematski prikaz pretpostavljenog mehanizma priprave spoja **10**<sup>39</sup>

#### 1.4.2.2.2 Otopinska priprava kolesterol-azida (**10**)

##### (i) Priprava kolesterol-azida (**10**) iz kolesterola

Sinteza kolesterol-azida (**10**) izravno iz kolesterola pokušana je prema literaturno opisanom postupku.<sup>40</sup> Reakcija se provodi u smjesi kloroforma i DMF-a uz dodatak natrijevog azida i trifenilfosfina uz zagrijavanje na 90 °C. Nakon 24 sata trajanja reakcije te dodatka dodatne količine natrijevog azida reakcijska smjesa sadržavala je velik udio početnog kolesterola te nije dalje obrađivana.

##### (ii) Priprava kolesterol-azida (**10**) iz aktiviranih derivata kolesterola

Obzirom da je hidroksilna skupina loša izlazna skupina u supstitucijskim reakcijama, logično je bilo u jednom sintetskom koraku prevesti kolesterol u reaktivniji derivat s boljom izlaznom skupinom koju će azidni anion lakše zamijeniti. Pokušane su sinteze kolesterol-azida (**10**) iz dvaju derivata kolesterola koji umjesto hidroksilne skupine sadrže bolje izlazne skupine: kolesterol-*para*-toluensulfonat (kolesterol-tosilat) koji je prethodno pripremljen u našem laboratoriju i kolesterol-metansulfonat (kolesterol-mesilat, **9**) kojeg je trebalo pripremiti u sklopu ovog rada.

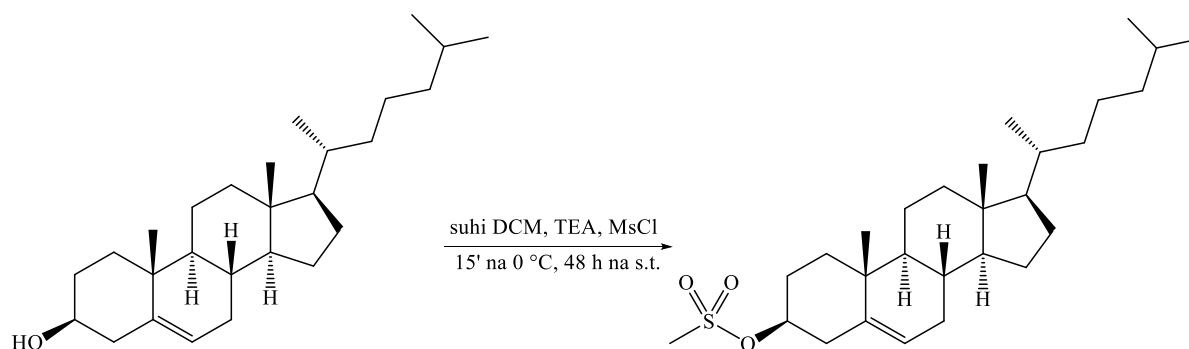


Prva metoda sinteze kolesterol-azida (**10**) iz kolesterol-tosilata uključuje otapanje kolesterol-tosilata u suhom toluenu uz dodatak krutog natrijevog azida.<sup>41</sup> Reakcija se provodi 24 sata u atmosferi dušika uz refluks otapala. Sutradan je reakcijska smjesa obrađena i kromatografski pročišćena, no količina dobivenog produkta (6 mg) bila je premala za potvrdu strukture standardnim analitičkim metodama (IR i NMR). Tek je kasnije kada je kolesterol-azid (**10**) uspješno pripremljen produkt nastao ovom reakcijom mogao biti identificiran tankoslojnom kromatografijom kao kolesterol-azid.

U drugoj pokušanoj metodi kolesterol-tosilat otopi se u suhom DCM-u uz dodatak trimetilsilil-azida (TMSN<sub>3</sub>) i borovog trifluorid eterata (BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O) te se reakcija provodi na sobnoj temperaturi 24 sata.<sup>42</sup> Reakcijska smjesa nije dalje obrađivana, budući da je tankoslojnom kromatografijom uočen raspad kolesterol-tosilata. Pretpostavlja se da je kolesterol-tosilat nestabilan u otopini na sobnoj temperaturi, te bi sintezu valjalo provesti u inertnim uvjetima, što je i ispitano u trećoj metodi.

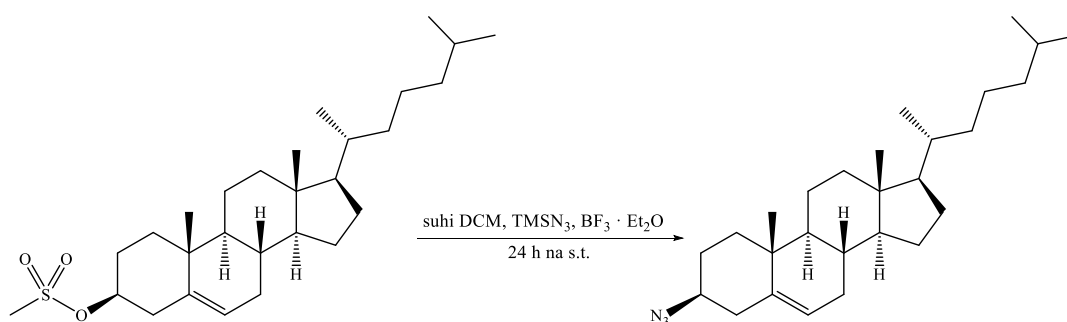
Treća metoda pripreme kolesterol-azida (**10**) iz kolesterol-tosilata modifikacija je prethodne metode te obuhvaća uporabu istih reagensa kao u prethodnoj metodi. Reakcija se provodi prvih 15 minuta na 0 °C i u atmosferi dušika s ciljem sprečavanja raspada kolesterol-tosilata. Nakon 7 sati reakcija se obradi te se reakcijska smjesa propusti preko sinter lijevka sa silikagelom. Kolesterol-azid izoliran je u tragovima.

Sljedeći pokušaj sinteze kolesterol-azida (**10**) polazi od kolesterol-mesilata (**9**) kojeg je prethodno bilo potrebno pripremiti. Kolesterol-mesilat (**9**) pripremljen je prema literaturno opisanom postupku otapanjem kolesterola u suhom DCM-u uz dodatak metansulfonil-klorida (MsCl) i baze trietilamina (TEA).<sup>42</sup> Reakcija se provodi 28 sati na sobnoj temperaturi. Na taj način se vodikov atom hidroksilne skupine kolesterola supstituira mesilnom skupinom koja predstavlja bolju izlaznu skupinu za sintezu kolesterol-azida (**10**) (slika 43).

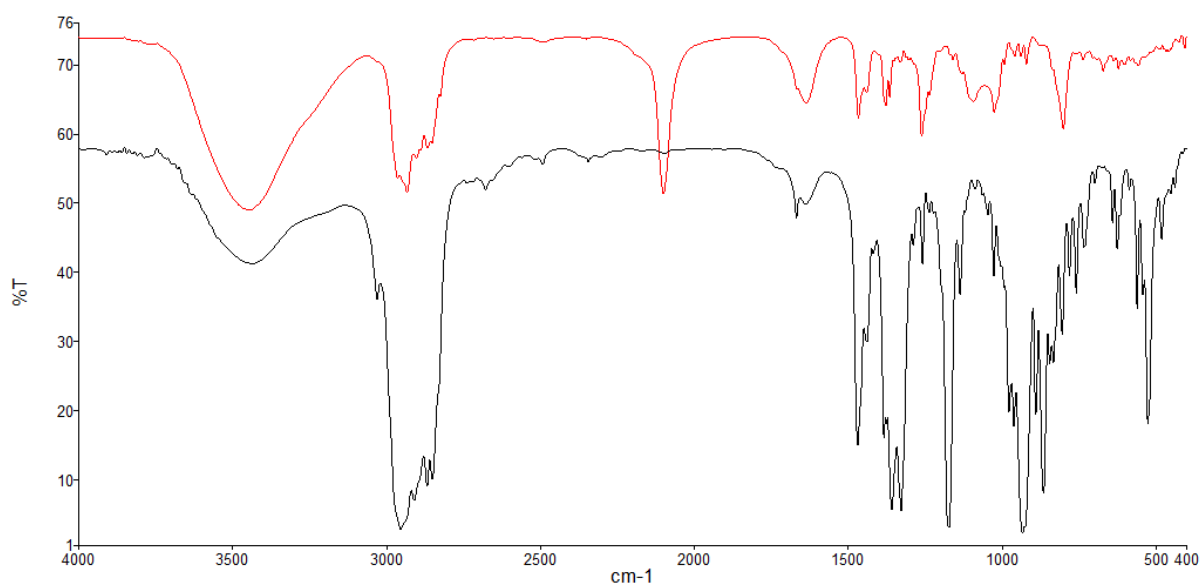


Slika 43. Shematski prikaz pripreme spoja **9** iz kolesterola

Iz kolesterol-mesilata (**9**) uspješno je pripremljen kolesterol-azid (**10**) prema literaturno opisanom postupku.<sup>42</sup> Kolesterol-mesilat (**9**) otopi se u suhom DCM-u te se u otopinu dodaju trimetilsilil-azid ( $\text{TMSN}_3$ ) i borov trifluorid eterat ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) (slika 44). Reakcijska smjesa miješa se preko noći na sobnoj temperaturi, a nakon obrade i pročišćavanja dobiven je kolesterol-azid (**10**) u obliku žućkastog praha u zadovoljavajućem prinosu (47 %). U IR spektru produkta uočava se karakteristična vrpca azidne skupine na otprilike  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (slika 45).



Slika 44. Shematski prikaz pripreve spoja **10** iz spoja **9**



Slika 45. Usporedba IR spektra kolesterol-mesilata (**9**) i kolesterol-azida (**10**) (crvena krivulja predstavlja IR spektar kolesterol-azida, a crna krivulja kolesterol-mesilata)

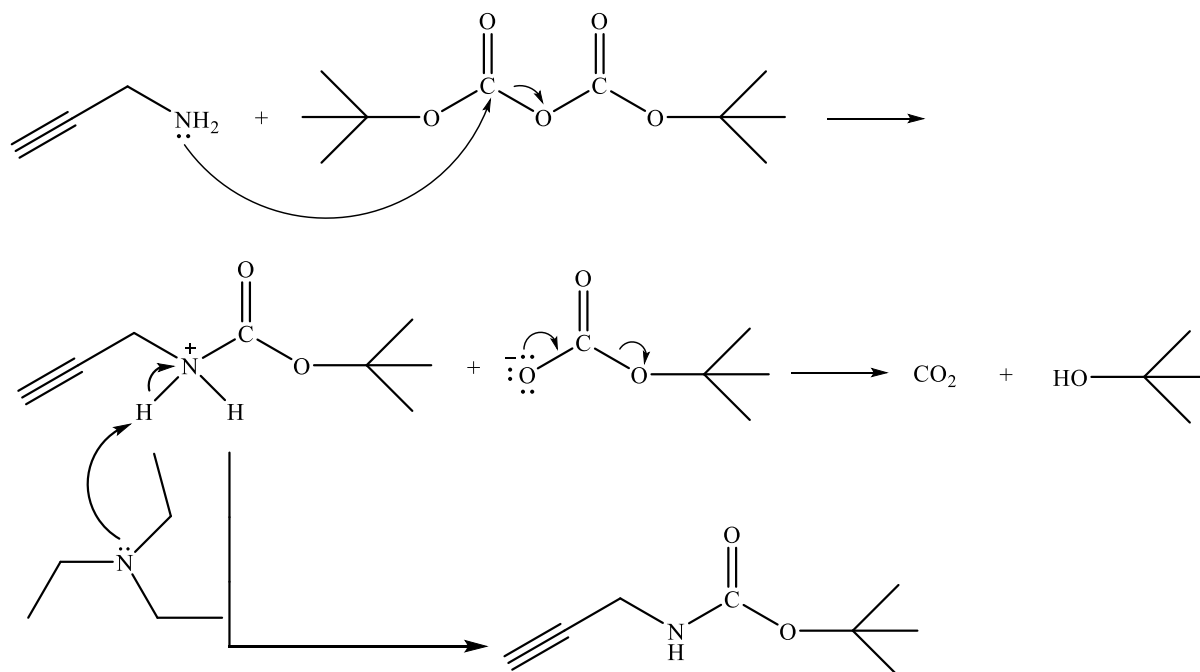
U tablici 1 sumarno su prikazane sve metode, reaktanti i uvjeti korišteni za sintezu kolesterol-azida (**10**) te njihova (ne)uspješnost.

**Tablica 1.** Skupni prikaz pokušanih metoda i reaktanata korištenih za sintezu kolesterol-azida (**10**) i njihova uspješnost

metoda		reaktanti	produkt	
mehanosinteza	Metoda I	kolesterol, jod, natrijev azid, trifenilfosfin	–	
	Metoda II	kolesterol, jod, natrijev azid, trifenilfosfin, imidazol	–	
sinteza u otopini	iz kolesterola	Metoda I kolesterol, natrijev azid, trifenilfosfin	–	
	iz kolesterol-tosilata	Metoda I	kolesterol-tosilat, natrijev azid	–
		Metoda II	kolesterol-tosilat, TMSN <sub>3</sub> , BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	–
		Metoda III	kolesterol-tosilat, TMSN <sub>3</sub> , BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	–
iz kolesterol-mesilata	Metoda I	kolesterol-mesilat, TMSN <sub>3</sub> , BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	+	

### 1.4.3. Priprava Boc-zaštićenih međuprodukata u sintezi triazolnih derivata (**3, 4, 5, 11**)

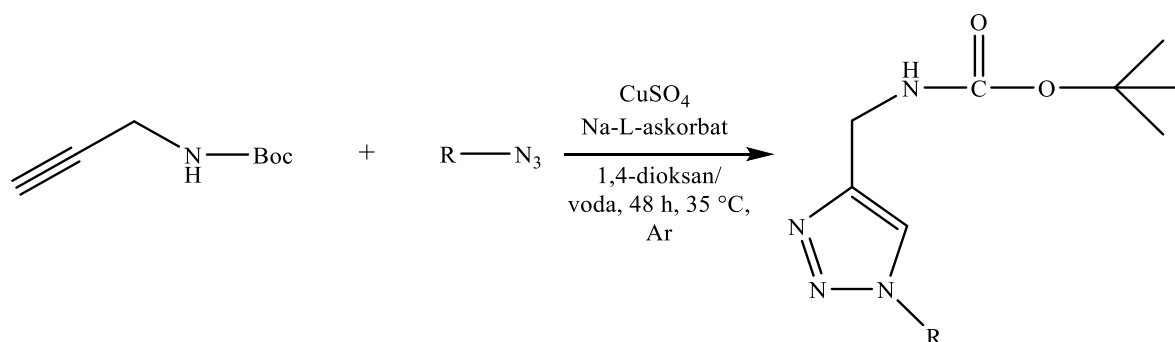
Sintetizirani su zaštićeni međuproducti 1,2,3-triazolnih derivata propargilamina (**3, 4, 5, 11**) reakcijom azid-alkinske 1,3-dipolarne cikloadicije katalizirane bakrom(I). Prije dodavanja odgovarajućeg azida i katalitičkog sustava, pripremljen je propargilamin s Boc zaštićenom amino-skupinom. Reakcija je provedena u smjesi 1,4-dioksana i vode uz dodatak TEA kao baze i reagensa za uvođenje Boc skupine – di-*tert*-butil-dikarbonat (Boc<sub>2</sub>O). Mehanizam uvođenja Boc zaštitne skupine na propargilamin prikazan je na slici 46. Dušikov atom amino-skupine propargilamina nukleofilno napada elektrofilni ugljikov atom karbonilne skupine di-*tert*-butil-dikarbonata pri čemu dolazi do otpuštanja *tert*-butil-karbonata čijom se dekarboksilacijom oslobađa ugljikov(IV) oksid i *tert*-butilni alkohol. Na kraju baza trietilamin odcjepljuje jedan proton s dušikova atoma pri čemu nastaje zaštićeni propargilamin.



Slika 46. Mehanizam zaštite amino-skupine propargilamina Boc zaštitnom skupinom

Otopini zaštićenog propargilamina bez prethodne izolacije istog dodavani su pripremljeni azidi (**1**, **2**, **10** i prethodno pripremljen 2-(adamantan-1-il)etil-azid) i katalizator za klik-reakciju. Za ovakve uzastopne reakcije u kojima se produkt prve reakcije bez izolacije koristi kao reaktant za sljedeći reakcijski korak koristi se izraz *one-pot* reakcije. Kao katalizator u klik-reakcijama korišten je katalitički sustav koji se sastoji od vodene otopine bakrova(II) sulfata pentahidrata i vodene otopine redukcijskog sredstva natrijevog L-askorbata. Reakcija nastajanja triazola (slika 47), čiji je mehanizam prikazan na slici 26, provodi se 48 sati na temperaturi od 35 °C. Koordiniranjem bakrova atoma na  $\pi$ -elektrone trostruke veze na atom bakra dolazi do slabljenja veze između terminalnog atoma ugljika i vodikova atoma čime se on odcjepljuje i nastaje bakrov acetilid propargilamina. Koordiniranjem bakrova atoma na azid i nukleofilnim napadom  $\pi$ -elektrona trostruke veze na terminalni atom dušika u azidu nastaje šesteročlani metalociklički međuprodukt. Njegovom pregradnjom nastaje peteročlani prsten s atomom bakra izvan prstena. U kiselim uvjetima dolazi do odcjepljenja bakra, čime se regenerira katalizator, te se kao produkti dobivaju određeni 1,4-disupstituirani triazolni derivati propargilamina (spojevi **3**, **4**, **5**, **11**). Ekstrakcijom i uparavanjem te dodatnim čišćenjem na koloni silikagela dobiveni su bijeli kristalni spojevi **3**, **4**, **5** i **11** (slika 47). Iskorištenje reakcije

za sintezu spoja **3** iznosi 58 %, za spoj **4** iznosi 57 %, za spoj **5** iznosi 53 %, dok je za spoj **11** iskorištenje bilo 61 %.



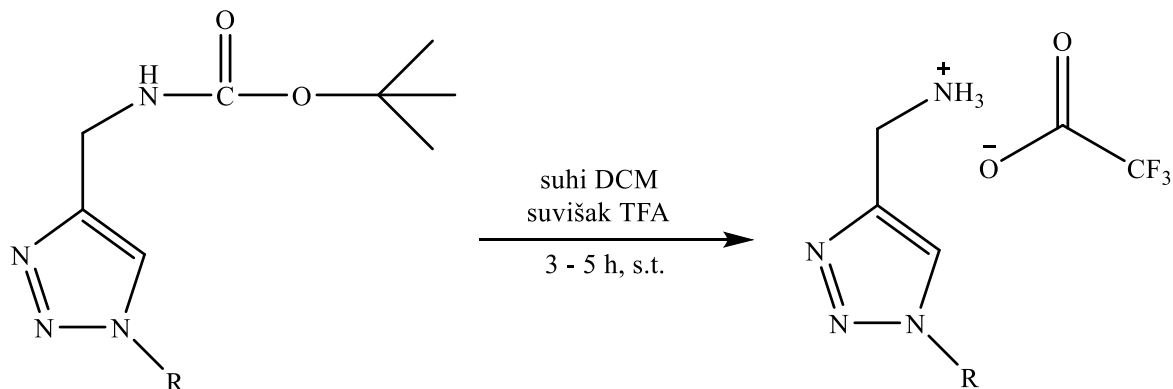
Oznaka spoja	R
<b>3</b>	dodecil
<b>4</b>	heksadecil
<b>5</b>	2-(adamantan-1-il)etil
<b>11</b>	kolesteril

**Slika 47.** Shematski prikaz pripreve triazolnih derivata zaštićenog propargilamina (**3**, **4**, **5** i **11**)

#### 1.4.4. Priprava triazolnih derivata propargilamina (**6**, **7**, **8**, **12**)

Zadnji korak višestupanjske sinteze 1,2,3-triazolnih derivata propargilamina uključuje uklanjanje Boc zaštitne skupine s međuprodukata **3**, **4**, **5** i **11** čime se formiraju ciljne molekule ovog rada. Reakcija uklanjanja Boc zaštitne skupine provodi se u kiselim reakcijskim uvjetima dodatkom trifluoroctene kiseline u velikom suvišku. Finalni spojevi (**6**, **7**, **8** i **12**) dobiveni su otapanjem spojeva **3**, **4**, **5** i **11** u suhom DCM-u. U otopinu je dodana otopina TFA te je reakcija provođena minimalno tri sata na sobnoj temperaturi u suhim uvjetima do potpunog uklanjanja Boc zaštitne skupine (slika 48). Višak otapala je uparen do suha uz nastajanje bijelih kristala. Iskorištenja reakcije pripreve spojeva **6**, **7**, **8** i **12** redom iznose 96 %, 99 %, 99 %, 47 %. Reakcija uklanjanja Boc zaštitne skupine prati mehanizam koji je prikazan na slici 18. Protoniranje kisikova atoma karbonilne skupine rezultira nastankom nestabilne karbaminske kiseline i otpuštanjem stabilne *tert*-butilne skupine. Nestabilna karbaminska kiselina raspada se

na amin i ugljikov(IV) oksid procesom dekarboksilacije. Na kraju se amino-skupina protonira te su dobiveni spojevi **6**, **7**, **8** i **12** priređeni u obliku TFA soli (slika 48).



Oznaka spoja	R
<b>6</b>	dodecil
<b>7</b>	heksadecil
<b>8</b>	2-(adamantan-1-il)etil
<b>12</b>	kolesteril

Slika 48. Shematski prikaz dobivanja spojeva **6**, **7**, **8** i **12**

Ciljne molekule ovog diplomskog rada (**6**, **7**, **8** i **12**) u nastavku istraživanja poslužit će za sintezu triazolnih derivata desmuramil-dipeptida kojima će se ispitati adjuvantska aktivnost.

## 1.5. ZAKLJUČAK ISTRAŽIVAČKOG DIJELA

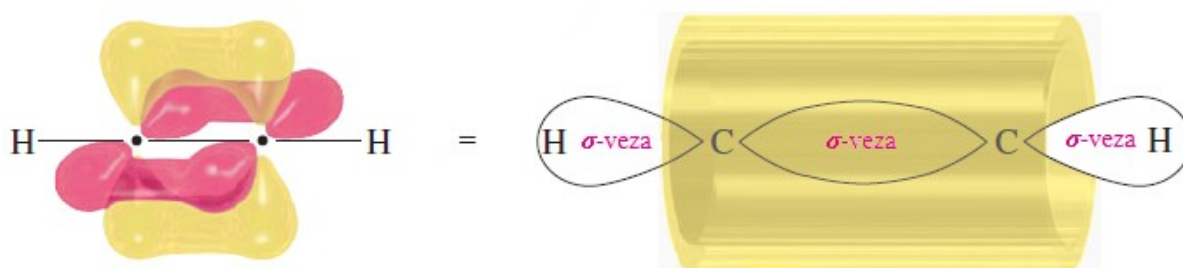
- Reakcijama supstitucije iz dodecil-bromida i heksadecil-bromida, uz azidni anion kao nukleofil, dobiveni su dodecil-azid (**1**) i heksadecil-azid (**2**).
- Reakcijom supstitucije iz pripravljenog kolesterol-mesilata (**9**) i trimetilsilil-azida uspješno je dobiven kolesterol-azid (**10**).
- Bakrom(I) kataliziranom 1,3-dipolarnom azid-akinskom cikloadicijom Boc zaštićenog propargilamina i spojeva **1**, **2**, 2-(adamantan-1-il)etil-azida, te spoja **10** pripravljeni su zaštićeni 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni spojevi **3**, **4**, **5**, **11**:  
*t*-butil-((1-(dodeka-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (**3**)  
*t*-butil-((1-(heksadeka-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (**4**)  
*t*-butil-((1-(2-(adamantan-1-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (**5**)  
*t*-butil-((1-(kolesterol-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)karbamat (**11**).
- Uklanjanjem Boc zaštitne skupine u kiselim reakcijskim uvjetima (trifluoroctena kiselina) sa spojeva **3**, **4**, **5** i **11** pripravljeni su nezaštićeni 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni spojevi (**6**, **7**, **8**, **12**):  
(1-(dodeka-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (**6**)  
(1-(heksadeka-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (**7**)  
1-(2-adamantan-1-il)etil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (**8**)  
(1-(kolesterol-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilamonijev trifluoracetat (**12**).
- Strukture svih spojeva pripravljenih u sklopu ovoga rada potvrđene su spektroskopijom NMR (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C), a u nekim slučajevima i IR spektroskopijom te spektrometrijom masa (MS).
- Pripravljeni supstituirani triazolni derivati propargilamina poslužit će kao prekursori za strukturne modifikacije desmuramil-dipeptida u svrhu pripreme novih adjuvanata s poboljšanim učinkom.

## **2. METODIČKI DIO**



## 2.1. UKRATKO O KEMIJI ALKINA I VAŽNOSTI NJEZINA POUČAVANJA

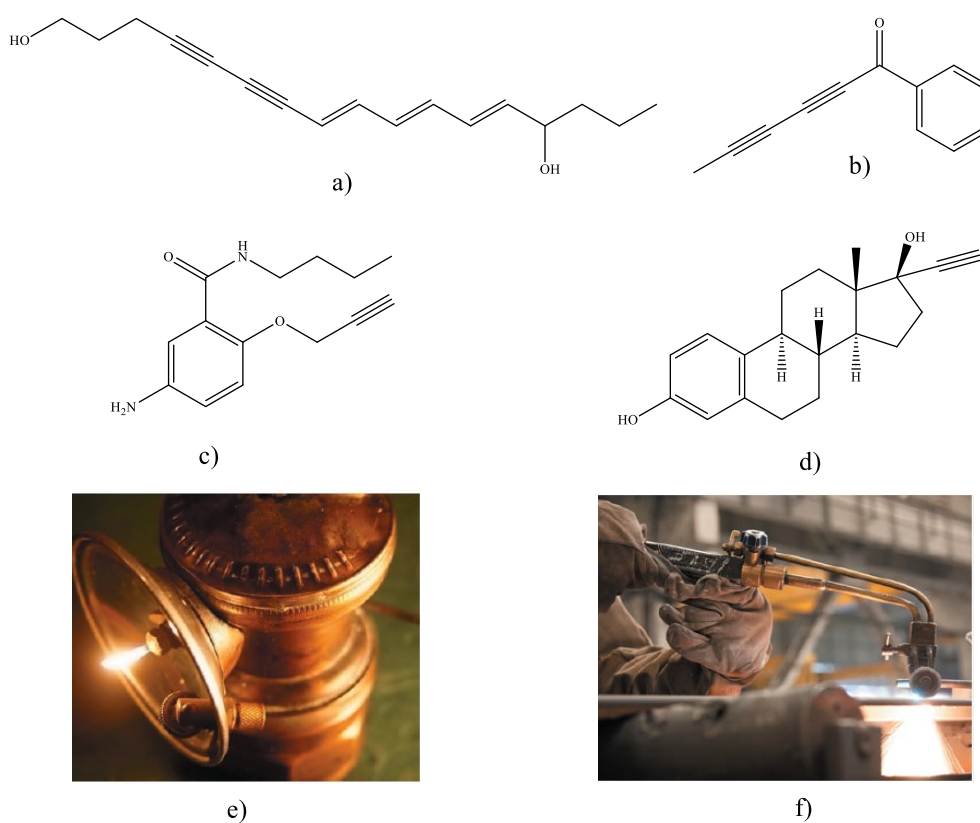
Alkini su spojevi koji pripadaju u skupinu nezasićenih alifatskih ugljikovodika. Ono što ih razlikuje od ostalih nezasićenih ugljikovodika (alkena i arena) je posjedovanje ugljik-ugljik trostruke veze. U starijoj literaturi za ovu skupinu spojeva može se pronaći naziv acetileni, prema najjednostavnijem alkinu etinu koji se još naziva i acetilen. Oba ugljikova atoma trostruke veze su *sp*-hibridizirani te na taj način obje *sp*-hibridne orbitale tvore  $\sigma$ -vezu, a četiri nehibridizirane *p*-orbitale preklapaju se iznad  $\sigma$ -veze tvoreći tako dvije dodatne  $\pi$ -veze koje su međusobno okomite (slika 49). Karakteristična duljina ugljik-ugljik trostruke veze u alkinima iznosi oko 1,20 Å. Takva hibridizacija uvjetuje linearnu strukturu ugljik-ugljik trostruke veze



Slika 49. Prikaz prekrivanja nehibridiziranih *p*-orbitala i formiranje  $\sigma$ -veze<sup>5</sup>

te oba susjedna atoma vezana na njih. Njihova fizikalna svojstva su slična svojstvima alkana i alkena slične molekulske formule. Tako su primjerice etin, propin i butin plinovi pri sobnoj temperaturi, njihova relativna nepolarnost je uzrok netopljivosti u vodi, a dobro su topljivi u organskim otapalima. Kada je riječ o njihovoj reaktivnosti valja naglasiti da se ona ne razlikuje značajno od reaktivnosti alkena pa tako alkini podliježu reakcijama gorenja i adicijskim reakcijama (halogeniranje, hidrohalogeniranje, hidrogeniranje – redukcija do alkana, hidratiranje – nastajanje ketona i aldehida). Alkini pokazuju još jednu vrstu reakcija, koja nije karakteristična za ostale ugljikovodike, a to su kiselinsko-bazne reakcije. Terminalni vodikov atom alkina odlikuje znatna kiselost ( $pK_a = 25$ ) u usporedbi s drugim ugljikovodicima. Uz uporabu snažne baze ( $\text{NaNH}_2$ ) moguće je odcijepiti terminalni proton uz nastajanje acetilidnog aniona koji je snažan nukleofil. Etin je važna sirovina te je produkt velike kemijske industrije. U laboratoriju se dobiva reakcijom vode i kalcijevog karbida, dok se u industriji može dobiti iz prirodnog plina ili zagrijavanjem vapna i koksa pri čemu nastaje kalcijev karbid koji se tretira

vodom uz otpuštanje etina. Brojne biljne i životinjske vrste luče spojeve koji sadržavaju ugljik-ugljik trostruku vezu s ciljem obrane od predatora i zaštite od patogena (kapilin, cikutoksin...), alkinska komponenta može se pronaći u farmaceutskim proizvodima – spoj s analgetskim učinkom – parsalmid; etenil-estradiol sintetički je ženski spolni hormon koji se koristi kao kontraceptiv. Valja spomenuti i povijesnu uporabu alkina koja je od velike koristi bila prvenstveno rudarima. Naime, u dubokim i mračnim tunelima jedini izvor svjetla rudarima bile su acetilenske (karbidne) lampe. Danas se zapaljenom smjesom acetilena i kisika oslobađa velika količina toplinske energije koja se koristi za rezanje čelika i autogeno zavarivanje (slika 50).<sup>5</sup>



**Slika 50.** Odabrani primjeri uporabe spojeva s ugljik-ugljik trostrukom vezom; a) cikutoksin, b) kapilin, c) parsalmid, d) etenil-estradiol, e) karbidna lampa, f) oksiacetilenski plamenik<sup>5</sup>

Kako je kemija prvenstveno prirodna znanost koja saznanja donosi na temelju pokusa, tako bi se i nastava kemije trebala temeljiti na učeničkim opažanjima tijekom izvedbe pokusa te izvođenjem zaključaka o prirodnim pojavama. Cilj nastave kemije u osnovnoj školi je razvijanje prirodnoznanstvenog načina razmišljanja, usvajanje korisnih i primjenjivih kemijskih znanja, uočavanje i razumijevanje kemijskih pojava i procesa te razvijanje kritičkog mišljenja

prema ljudskom djelovanju na prirodu i okoliš. Nastava kemije, osim činjeničnog (faktografskog) znanja razvija i niz ostalih vještina, poput praktičnog rada, sposobnost logičkog zaključivanja i apstraktnog mišljenja, samostalno rješavanja problema te timskog rada.<sup>43,44</sup>

Kemija ugljikovodika, kao predstavnika najjednostavnijih organskih spojeva, zauzima otprilike četvrtinu nastavnih sadržaja koji se obrađuju u školi, a da pripadaju nastavnim sadržajima koji su vezani uz organsku kemiju. Postoji nekoliko razloga zbog kojih se proučavanje kemije ugljikovodika smatra i koristi kao uvod u učenje organske kemije. Kao što je već spomenuto na početku, ugljikovodici pripadaju najjednostavnijim molekulama u organskoj kemiji. Upravo ih ta odlika karakterizira kao dobar model na temelju kojih će učenici moći razumjeti glavninu sastava organskih molekula (dakako, u sastav organskih molekula ulaze i drugi atomi poput atoma kisika, dušika, fosfora, sumpora...), raspored atoma molekula u prostoru (stereokemija) te kako takve molekule prikazati na papiru crtanjem raznih formula (strukturne formule, sažete strukturne formule i kenograme). Ovdje je bitno naglasiti uporabu prikaza pojedinih strukturnih formula te ograničenja u ispravnosti prikaza veznih kutova. Često prikaz molekula na papiru ne odgovara stvarnom izgledu molekule. Ispravan prikaz organskih molekula važan je ne samo prilikom uočavanja prostornog odnosa između atoma, već on određuje i reaktivnost manje i više složenih organskih spojeva. Na primjeru ugljikovodika uvode se i neke karakteristične reakcija kojima podliježu organski spojevi (reakcija gorenja, adicijske reakcije). Sva ova znanja korisna su učenicima jer ih mogu uspješno primijeniti na složenijim organskim molekulama i reakcijama. Crtanje organskih molekula razvija učenicima vještinu preciznosti, urednosti i uočavanja odnosa u prostoru. Učenje o kemiji ugljikovodika (pa tako i kemiji alkina) razvija ne samo znanja koja su učenicima potrebna isključivo za nastavak učenja organske kemije, već i svijest o prisutnosti i uporabi alkina u svakodnevnom životu.

## 2.2. KEMIJA ALKINA U NOVOM I STAROM NASTAVNOM PROGRAMU KEMIJE

### 2.2.1. Kemija alkina u osnovnoj školi

Prema starom i novom školskom planu i programu predmet Kemija poučava se u okviru od 70 sati u sedmom i osmom razredu osnovne škole.

#### 2.2.1.1. Stari nastavni program

Obrada nastavnih sadržaja o kemiji alkina smještena je, prema važećem nastavnom programu za osnovnu školu, u osmi razred pod 10. temu: Nezasićeni i aromatski ugljikovodici. Dokument je koncipiran tako da su teme iz prirodoslovnih predmeta podijeljene na dva dijela: *Ključni pojmovi* i *Obrazovna postignuća*. Što se tiče obrazovnih postignuća većina ih je napisana jednako za alkene i alkine budući da im se nomenklatura, fizikalna svojstva i reakcije vode po sličnom principu. Učenici bi trebali moći na temelju strukturne formule spoja napisati ime alkina i obrnuto, navesti svojstva i uporabu jednostavnih alkina te jednadžbom kemijske reakcije prikazati reakcije gorenja i adicije na trostruku vezu. Izvođenjem pokusa kojima se proučava reaktivnost alkina (gorenje i adicija) učenici razvijaju, osim misaonih, i praktične vještine koje bi se trebale jačati upravo na satovima kemije.<sup>44</sup>

#### 2.2.1.2. Novi nastavni program

Prema novom kurikulumu nastava kemije temelji se na četiri koncepta: *Tvari*, *Promjene i procesi*, *Energija* i *Prirodnoznastveni pristup*. Nastavni sadržaji koji se tiču alkina isto su smješteni u osmi razred. Glavna razlika u odnosu na stari nastavni program je što se nastavni sadržaji ne odrađuju prema temama (kao u starom kurikulumu), već se sve teme ostvaruju na različit način u svakom od četiri prethodno navedena koncepta. Tako ćemo u svakom konceptu pronaći nešto o kemiji alkina, ali s drugačijeg gledišta, ovisno čime se pojedini koncept bavi. U prvom konceptu (*Tvari*) dva su odgojno-obrazovna ishoda (dalje u tekstu: OOI) koji se mogu primijeniti na kemiju alkina. Prvi je *primjenjuje kemijsko nazivlje i simboliku za opisivanje sastava tvari* čijim usvajanjem učenici mogu prikazati alkine strukturnim formulama ili na temelju formula izvesti njihova imena. Drugi OOI, koji glasi *povezuje građu tvari s njihovim svojstvima*, odnosi se na analizu i povezivanje građe molekula alkina s njihovim fizikalnim i

kemijskim svojstvima. U drugom konceptu (*Promjene i procesi*) kao što mu i samo ime nalaže, težište se stavlja na karakteristične reakcije alkina. Prvi od dva OOI odnosi se na sposobnost učenika da opiše sudionike reakcije i uporabu simboličkog jezika u kemiji (*primjenjuje kemijsko nazivlje i simboliku za opisivanje promjena*). Od učenika se očekuje da mogu promjenu opisati jednadžbom kemijske reakcije (primijeniti zakon o očuvanju mase, zakon o očuvanju naboja, opis reaktanata i produkata). Navođenje i tumačenje vrsta organskih reakcija karakterističnih za pojedine skupine organskih spojeva (konkretno za alkine reakcije gorenje i adicijske reakcije) bit su drugog OOI koji glasi *analizira vrste kemijskih reakcija*. Predzadnji koncept (*Energija*) usko je vezan uz koncept *Promjene i procesi* budući da se sve promjene i procesi događaju uz ulaganje ili dobivanje energije u nekom od mogućih oblika. Unutar ovog koncepta jedan je OOI koji se može primijeniti na kemiju alkina, a to je *analizira izmjene energije pri fizikalnim i kemijskim promjenama*. On uključuje prvenstveno reakcije gorenja alkina te uporabu takvog, energijski bogatog, procesa. Zadnji koncept (*Prirodnoznanstveni pristup*) ono je od čega polazi svaki nastavni sat temeljen na učenju otkrivanjem – pokus. Ovim konceptom potiču se samostalni ili rad u skupini, izvođenje pokusa (OOI *povezuje rezultate i zaključke istraživanja s konceptualnim spoznajama*), izvođenje zaključaka i sve ono što odlikuje istraživački rad. Ovaj koncept njeguje interdisciplinarni pristup pa tako potiče primjenu matematike i fizike u rješavanju problema u kemiji (primerice računanje molarne mase, empirijske i molekulske formule, tablični i grafički prikaz podataka...). Isto tako, ovaj koncept podrazumijeva uporabu modela u izradi prikaza raznih molekula pa tako i alkina.<sup>45</sup>

### 2.2.2. Kemija alkina u srednjoj školi

Nastavni sadržaji vezani uz kemiju alkina u srednjoj školi temelje se na znanju o alkinima iz osnovne škole. Dio nastavnih sadržaja se ponavlja i proširuje uz navođenje složenijih primjera koji su prosječnim učenicima u osnovnoj školi teže razumljivi. Budući da govorimo o srednjoj školi, očekuje se da kemija alkina bude nešto izazovnija te da se uvedu neki pojmovi i procesi koji nisu bili predmetom u osnovnoj školi. Prema starom i novom nastavnom programu predmet Kemija poučava se u okviru od 70 sati u sva četiri razreda gimnazije (opći, jezični i prirodoslovno-matematički smjer).

### 2.2.2.1. Stari nastavni program

U starom nastavnom programu ne postoji razrada odgojno-obrazovnih ishoda za 4. razred gimnazije pa prikaz nije bilo moguće napraviti.<sup>46</sup>

### 2.2.2.2. Novi nastavni program

Identično kao i u osnovnoj školi u prva tri razreda nastava kemije trebala bi se provoditi prema već spomenuta četiri koncepta. U četvrtom razredu nudi se pet tema od kojih je jedna obavezna, a nastavnik mora odabrati još dvije koje će provesti u nastavi. Obavezna tema je *Elektromagnetsko zračenje tvari*, a ostale teme za izbor su: *Kemija okoliša*, *Kemija koloida*, *Znanost o materijalima*, *Kemija odabranih biomolekula*. Kemija alkina može se prema predloženom nastavnom programu raditi u svakom razredu, ali s različitim gledišta. U prvom razredu organskoj kemiji, pa tako i kemiji alkina, posvećeno je malo ishoda te se oni u konceptu *Tvari* odnose na osnove prepoznavanja, iskazivanje sastava te imenovanje organskih i anorganskih tvari. Glavnina kemije alkina smještena je u drugi razred. Tako pod konceptom *Tvari* učenici opisuju sastav i svojstva alkina poput topljivosti, agregacijskih stanja članova homolognog niza alkina, topljivosti u vodi i organskim otapalima, kiselost terminalnih vodikovih atoma (*analizira svojstva, sastav i vrstu tvari*), njihova uporaba (*kritički razmatra upotrebu tvari i njihov utjecaj na okoliš*) te nazivlje i crtanje kemijskih formula i Lewisovih simbola (*primjenjuje kemijsko nazivlje i simboliku za opisivanje sastava tvari*). U odnosu na osnovnu školu od učenika se očekuje da usvoje OOI na višoj razini navodeći složeniju građu molekula alkina, prostorni raspored, imenovanje i crtanje složenijih i razgranatijih alkina ili molekula u kojima se oni imenuju kao supstituenti. U konceptu *Promjene i procesi* navedeni su kao OOI tipične reakcije: gorenje alkina te adicija na trostruku vezu te dodatno polimerizacijske reakcije (*analizira kemijske promjene anorganskih i organskih tvari*). Prema novom nastavnom programu nije obavezno poučavati mehanizme ovih reakcija. Izmjena energije koja prati reakcije alkina predviđena je u konceptu *Energija* pod OOI *analizira izmjenu energije između sustava i okoline*. U zadnjem konceptu *Prirodnoznanstveni pristup* predviđeno je da učenici izvode pokuse kojima bi otkrili karakteristične reakcije alkina – gorenje i adicija te rješavanje računskih zadataka (mjerodavni reaktant, empirijska i molekulska formula...). U trećem razredu srednje škole kemija alkina se izravno ne spominje. Od organskih spojeva po planu se rade organske molekule s kisikom. Neizravno se kemija alkina može odraditi pod konceptom

*Tvari* u kojem se uspoređuju organske tvari po sastavu, vrsti i svojstvima (kao uvod u ostatak organske kemije koji se radi u trećem razredu). U zadnjem razredu srednje škole koji je podijeljen na pet tema, kemija alkina neizravno je povezana s dvije. Jedna od tema u koju bi se mogli smjestiti alkini je *Kemija odabranih biomolekula*. Mogu se prikazati neke organske biomolekule koje u svojoj strukturi sadrže ugljik-ugljik trostruku vezu te se može diskutirati na koji način funkcijska skupina utječe na reaktivnost i strukturu biomolekule. Druga tema u kojoj se mogu spomenuti alkini je *Znanost o materijalima*. Jedan dio ove teme posvećen je polimerima (svojstva i primjena) te polimerizacijskim reakcijama kojima su alkini podložni (pritom se može odraditi i izmjena energije pri takvim reakcijama). Alkini se mogu spomenuti i kod obrade osnova farmaceutske kemije budući da ulaze u sastav nekih aktivnih tvari u lijekovima.<sup>45</sup>

## 2.3. NASTAVNI SADRŽAJI KEMIJE ALKINA U UDŽBENICIMA

### 2.3.1. Osnovnoškolski udžbenici

#### 2.3.1.1. Stari nastavni program

U dva<sup>47,48</sup> od tri navedena udžbenika kemija alkina svrstana je u veće poglavlje koje se paralelno bavi kemijom nezasićenih ugljikovodika. U sva tri udžbenika mogu se pronaći opće formule za alkine te su molekule jednostavnijih alkina prikazane molekulskim, strukturnim, sažetim strukturnim formulama te kalotnim modelima s ciljem lakšeg razumijevanja. U udžbenicima koji prikazuju kemiju alkina paralelno s kemijom alkena, mogu se pronaći nastavni sadržaji o nomenklaturi i strukturi alkina, fizikalnim svojstvima, uporabi te kemijskoj reaktivnosti. Prikazane su uobičajene reakcije alkina – gorenje i adicija halogena (broma) na trostruku vezu kao njihov dokaz. U svim udžbenicima naveden je pokus laboratorijskog dobivanja alkina te odmah i njegovo gorenje. Isto tako primjena alkina u svakodnevnom životu prikazana je primjerom autogenog zavarivanja, karbidnih lampi te u kemiji polimera. Dva od triju udžbenika<sup>47,48</sup> na kraju poglavlja imaju sažetak kemije svih ugljikovodika. U jednom udžbeniku<sup>49</sup> nastavni sadržaji vezani uz kemiju alkina su prikazani zasebno, ali se oni ne razlikuju značajno od druga dva udžbenika.

#### 2.3.1.2. Novi nastavni program

Usporedbom s udžbenicima pisanim prema starom nastavnom programu nema zamjetnih razlika u nastavnim sadržajima u novim udžbenicima<sup>50,51</sup> istih izdavačkih kuća.

### 2.3.2. Srednjoškolski udžbenici

#### 2.3.2.1. Stari nastavni program

U pregledu triju udžbenika može se zaključiti kako su u njima jednoliko pokriveni nastavni sadržaji o alkinima. Dva od tri udžbenika<sup>52,54</sup> slijede „klasičan“ pristup poučavanju organske kemije – prema funkcijskim skupinama koje molekule sadrže, dok jedan predviđa obradu nastavnih sadržaja organske kemije koji se temelji na sličnosti spojeva.<sup>53</sup> Tako se u dva udžbenika<sup>52,54</sup> sve o kemiji alkina može pronaći u poglavlju naziva *Alkini*, dok se u jednom udžbeniku<sup>53</sup> kemija alkina proteže kroz nekoliko poglavlja (*Struktura molekula alkena i alkina*,



*Imenovanje molekula alkena i alkina, Prostorni raspored atoma u molekulama alkena i alkina, Cikloalkeni i cikloalkini, Fizikalna svojstva ugljikovodika, Kemijska svojstva alkena i alkina.* Svi udžbenici sadrže dijelove koji opisuju strukturu (dva<sup>52,54</sup> imaju prikaz hibridizacije molekule alkina, nastanak  $\sigma$ -veze i preklapanje četiriju nehibridiziranih  $p$ -orbitala koje formiraju dvije, međusobno okomite,  $\pi$ -veze), opću formulu i imenovanje alkina (nomenklatura složenijih, odnosno razgranatih alkina može se pronaći u dva udžbenika<sup>53,54</sup>, iako je u udžbeniku<sup>53</sup> nomenklatura prikazana na primjerima molekula alkena uz napomenu da u slučaju da je molekula alkin treba dodati nastavak -in umjesto -en). Jednako su pokrivena fizikalna (prva tri člana homolognog niza su plinovi, topljivost u vodi i organskim otapalima te temperature vrenja) i kemijska svojstva alkena. U njima su obrađene karakteristične reakcije alkina – adicija na dvostruku vezu (hidrogeniranje, hidrohalogeniranje i halogeniranje). U svim udžbenicima naglašava se smjer adicije pazeći pritom na primjenu Markovnikovljeva pravila. U svim udžbenicima može se pronaći pokus laboratorijskog dobivanja etina te njegovo dokazivanje. U dva udžbenika spomenuti su cikloalkini,<sup>53,54</sup> dok svi udžbenici sadrže neke polimerizacijske produkte (PVC i PAN), a samo jedan<sup>52</sup> daje prikaz nekoliko prirodnih i farmaceutskih proizvoda koji u svojoj strukturi sadrže C-C trostruku vezu. U udžbenicima nema prikaza mehanizama za adicijske reakcije. Na kraj u svake lekcije nalaze se zadatci za ponavljanje, dok dva udžbenika<sup>52,53</sup> sadrže sažetak kemije alkina.

#### 2.3.2.2. Novi nastavni program

U sva četiri razreda srednje škole prema novom nastavnom programu mogu se pronaći OOI u koje bi se mogla uklopiti kemija alkina. Ipak, glavnina kemije ugljikovodika i alkina smještena je u drugi razred tako da će se prikaz bazirati na udžbenicima za drugi razred srednje škole (gimnazija). U udžbeniku<sup>55</sup> sve o kemiji alkina može se pronaći u jednom velikom poglavlju – *Nezasićeni ugljikovodici*. Većina nastavnih tema koje su vezane uz alkene i alkine prikazane su zajedno. Sastav molekula, opća formula, nomenklatura (navedene strukturne formule i pripadajuća im imena) i struktura prikazani su zasebno za svaki skupinu nezasićenih ugljikovodika. Fizikalna i kemijska svojstva prikazana su zajedno (reakcije katalitičkog hidrogeniranja, halogeniranja, hidrohalogeniranja – uz primjenu Markovnikovljevog pravila). Zasebno je prikazano laboratorijsko dobivanje i dokazivanje etina te njegova primjena u industriji polimera i autogeno zavarivanje. U udžbeniku<sup>56</sup> kemija alkina podijeljena je na dva poglavlja: *Ugljikovodici – građa, imenovanje i fizikalna svojstva* te *Kemijska svojstva*

*ugljikovodika*. Imenovanje, sastav i građa ugljikovodika prikazani su kumulativno uz naglašavanje razlika i iznimaka kod kemije alkena i alkina. Dan je prikaz njihovih strukturnih formula i općih formula te dobivanje. Fizikalna svojstva prikazana su zajedno budući da se slabo razlikuju. Opisani su ovisnost vrelišta o masi, duljini i razgranatosti lanca, topljivost u vodi i organskim otapalima. U poglavlju *Kemijska reaktivnost* opisane su tipične reakcije alkina (adicije raznih elektrofila) te laboratorijsko dobivanje etina iz kalcijeva karbida i njegovo dokazivanje obojenjem bromne vode. Hibridizacija molekula i reakcijski mehanizmi nisu prikazani u udžbenicima.

## 2.4. PRIJEDLOG NASTAVNOG SATA

### 2.4.1. Objašnjenje nastavnog sata

**Pokus:** Dobivanje i svojstva etina (**Pokus 1:** Neke veze nisu bezveze!, **Pokus 2:** I bi svjetlost...)

**Pribor:** metalni stativ, mufa, klema, dvije epruvete, gumeni čep kroz koji je provučena staklena cjevčica sužena na jednom kraju, čaša od 100 mL, kapalica, gumena cijev, staklena cjevčica, drveni stalak za epruvete, pinceta, plastična bočica, šibice

**Kemikalije:** kalcijev karbid, voda, otopina broma u vodi, fenolftalein

**Ključna opažanja tijekom pokusa:** Dodatkom vode na granule kalcijeva karbida dolazi do nastanka mjehurića. Uvođenjem plinovitog produkta u otopinu broma u vodi dolazi do njezinog obezbojenja. Dodatkom fenolftaleina u smjesu kalcijeva karbida i vode reakcijska smjesa postaje purpurna. Etin gori intenzivnim žutim i čađavim plamenom.

**Nastavni cilj:** Učenici će na temelju pokusa i opažanja upoznati metodu pripreve etina te ispitati njegova svojstva. Isto tako, učenici će uvidjeti povijesnu važnost primjene etina, ali i opasnosti, kao izvora svjetlosti za rudare.

**Razred:** 4. razred srednje škole, opća gimnazija

**Oblik rada:** rad u skupini

**Nastavna cjelina:** Ugljikovodici

**Nastavna tema:** Nezasićeni ugljikovodici – Alkini

**Prethodno potrebna znanja, vještine i sposobnosti (ulazni obrazovni ishodi):**

**opisati** sustav na makroskopskoj, čestičnoj i simboličkoj razini

**predvidjeti** moguće opasnosti prilikom izvođenja pokusa

**rukovati** kemijskim posuđem i kemikalijama

**imenovati** spojeve prema pravilima organske nomenklature

**prikazati** organske spojeve strukturnim formulama

**opisati** karakteristične reakcije alkena

**analizirati** polazni tekst s ciljem identifikacije reaktanata  
**opisati** svojstva anorganskih spojeva (kalcija, ugljik i brom)  
**crtati** ispravne Lewisove strukturne dijagrame  
**opisati** jednadžbom kemijske reakcije uočenu promjenu  
**navesti** važne kemijske vrste koje se nalaze u sustavu  
**koristiti** osnove kemijskog računa  
**razlikovati** nukleofilne i elektrofilne vrste

**Procjena opasnosti i rizika:** Kalcijev karbid u doticaju s vlagom koja se nalazi na koži daje jaku lužinu koja može nagristi kožu. Otopina broma u vodi može nadražiti sluznicu dišnih organa i očiju. Smjesa etina i zraka je eksplozivna. Oprezno rukovati staklenim kemijskim priborom kako ne bi došlo do ozljeda.

**Kemija i svakodnevni život:** Učenici za domaću zadaću istražuju primjenu raznih derivata alkina u industriji polimera s naglaskom na polimerne materijale kojima su učenici okruženi u svakodnevnom životu.

#### **Povezane nastavne jedinice (pokusi):**

**Fizika:** Elektromagnetski spektar zračenja (boja plamena, obojenost otopina), Termodinamika (otpuštanje energije gorenjem etina)

**Biologija:** Fiziologija čovjeka – učinak spojeva koji sadrže ugljik-ugljik trostrukom vezu na ljudsko zdravlje

**Povijest:** Uporaba karbidne lampe i etina kao izvora svjetla u rudnicima

**Kemija:** Kemija alkena (nomenklatura, fizikalna svojstva, kemijska reaktivnost – gorenje, adicijske reakcije)

#### **2.4.2. Tijek nastavnog sata**

Učenici su podijeljeni u skupine (idealno do pet učenika po skupini). Svaki učenik dobiva radni list te svaka skupina na radnom mjestu ima sva potreban pribor i kemikalije za izvođenje pokusa. Sat započinje provjerom ima li svaka skupina sve što je potrebno za izvođenje pokusa (jedan od učenika čita naglas pribor i kemikalije, a drugi učenici provjeravaju u svojoj skupini

imaju li sve navedeno). Prije početka izvođenja pokusa obavezno treba s učenicima diskutirati moguće opasnosti do kojih može doći nepravilnim izvođenjem pokusa. Na taj način se smanjuje rizik od povrede učenika te se osigurava ispravno izvođenje pokusa s ciljem uočavanja svih važnih opažanja koja su potrebna za ispravno rješavanje radnog lista i donošenje zaključaka. Nastavnik skupinama dijeli šibice nakon što je odrađen POKUS 1 kako bi se izbjegla njihova nepravovremena i potencijalno nesigurna uporaba. Nastavnik cijelo vrijeme nadgleda rad učenika te im pomaže prilikom eventualnih nedoumica i poteškoća.

Cilj prvih pet KORAKA u izvođenju pokusa je razvijanje učenikove sposobnosti pažljivog promatranja i bilježenja opažanja koja su ključna za kasnije rješavanje zadataka i odgovaranja na pitanja. Unutar prvih pet koraka razvija se i učenikovo ovladavanje vještinom rukovanja kemijskim priborom i kemikalijama. PITANJE 1 postavljeno je uz PRIČU 1 koja bi učenike trebala navesti na promišljanje o sigurnosti izvođenja pokusa. Analizom PRIČE 1 i njezine usporedbe s POKUSOM 2 učenici bi trebali zaključiti zašto je uporaba šibica zabranjena u POKUSU 1. Paralelno PRIČA 1 služi kao korelacija s nastavnim sadržajima predmeta povijesti i povijesnoj uporabi karbidne lampe i etina. Analiza teksta u ZADATAKU 1 služi kao pomoć u identifikaciji tvari **A**. Učenici bi na temelju predznanja iz anorganske kemije koje su usvojili u trećem razredu srednje škole trebali moći uspješno odrediti što je tvar **A** po kemijskom sastavu. Prepoznavanjem svojstava kalcija i ugljika u tekstu, učenici bi trebali zaključiti koji atomi i u kojem obliku grade kalcijev karbid. Cilj KORAKA 6 je dvojak. On služi u identifikaciji važnih kemijskih vrsta koje prevladavaju u reakcijskoj smjesi što je ujedno odgovor na PITANJE 2. S druge strane on služi kao sigurnosni naputak koji će pomoći učenicima odgovoriti na PITANJE 3 koje služi kao potvrda zašto se kalcijev karbid ne smije dirati rukama. PITANJE 4 također služi kao pomoć u identifikaciji jednog od produkata, a oslanja se na učenikovo poznavanje procesa autogenog zavarivanja. Ispravni odgovori na PITANJA 2 i 5 te na ZADATAK 1 potrebni su učenicima kako bi uspješno uočenu kemijsku promjenu opisali jednadžbom kemijske reakcije što je bit PITANJA 5. Cilj PITANJA 6 je identifikacija kemijski važnih vrsta u otopini **A** koja služi kao test za nezasićene ugljikovodike. U tome im pomažu predznanja o glavnim skupinama anorganskih elemenata te očitavanju relativne atomske mase iz periodnog sustava elemenata. Time učenici odmah otkrivaju drugi reaktant u reakciji adicije na trostruku vezu. Cilj PITANJA 7 je opisati kemijskom simbolikom uočenu promjenu obezbojenja bromne vode. Važno je da u ovom pitanju učenici ne završe jednadžbu kemijske reakcije samo na disupstituiranom produktu, već da on dalje reagira

adicijskim mehanizmom dajući tetrasupstituirani produkt. Rješenje ovog pitanja ne bi trebalo učenicima predstavljati problem budući da su kemiju alkena već usvojili. PITANJEM 8 se provjerava usvojenost nastavnih sadržaja iz osnove nomenklature (prema IUPAC-u) nezasićenih ugljikovodika. Cilj PITANJA 9 je određivanje velike skupine organskih reakcija kojima su podložni i alkini, a to su reakcije adicije. U ZADATKU 2 od učenika se očekuje da na temelju opisa detaljnije prikažu na atomsko-molekularnoj razini na koji način dolazi do nastanka produkta, odnosno da napišu dvostupanjski mehanizam reakcije adiranja broma na trostruku vezu. Ovim zadatkom se vježba crtanje organskih molekula te logično i ispravno pomicanje elektrona te kidanje i formiranje veza čime se razvija uočavanje reaktivnih dijelova molekula. Ovim pitanjem učenici razvijaju uočavanje logičnog slijeda događaja kojima se reaktanti prevode u produkte. Razvijanjem takvog načina razmišljanja za posljedicu ima bolje i detaljnije razumijevanje formiranja produkata te omogućava učenicima da ta znanja primjene na druge reakcije ovog tipa. Cilj PITANJA 10 je identifikacija i uočavanje elektrofilnih i nukleofilnih vrsta u jednadžbi kemijske reakcije. Vježbanje uočavanja ovih vrsta u organskim reakcijama je važno, a uporaba ovakve terminologije česta. PITANJE 11 za cilj ima opisivanje procesa gorenja etina jednadžbama kemijskih reakcija. Pomnim promatranjem učenici bi trebali zaključiti kako nije moguće promjenu opisati samo jednom jednadžbom kemijske reakcije, nego da se zapravo radi o tri paralelne kemijske reakcije (uz dovoljan pristup kisika, uz smanjen pristup kisika i uz nedovoljan pristup kisika). Sve jednadžbe kemijskih reakcija potrebno je izjednačiti. ZADATAK 3 razvija određivanje stehiometrijskog odnosa između reaktanata i produkata te ovim zadatkom učenici uviđaju važnost ispravnog kemijskog računa prilikom planiranja provođenja pokusa u laboratoriju. Isto tako, ovim zadatkom učenici vježbaju osnove kemijskog računa te ispravnost uporabe i preračunavanje mjernih jedinica.

## 2.5. ZAKLJUČAK METODIČKOG DIJELA DIPLOMSKOG RADA

U ovom radu dan je prikaz usporedbe starog i novog nastavnog programa iz kemije za osnovnu i srednju školu (opća gimnazija). Iako je došlo do promjena u nastavnim sadržajima organske kemije, kemija alkina ostala je gotovo netaknuta u usporedbi sa starim nastavnim programom. U osnovnoj školi kemija alkina i dalje je raspoređena kao nastavni sadržaj osmog razreda s neznatnim promjenama u nastavnim temama koje se obrađuju. Prema novom nastavnim programu, moguće je dotaknuti se kemije alkina u svakom razredu srednje škole (iako je većina sadržaja organske kemije planirana za obradu u drugom razredu). Sami nastavni sadržaji kemije alkina za srednju školu ne razlikuju se u odnosu na one iz starog nastavnog programa. Može se reći kako su nastavni sadržaji ostali gotovo isti, ali se njihova obrada ne planira, kao prema prethodnom programu, isključivo u četvrtom razredu srednje škole, već su ti nastavni sadržaji raspoređeni većinski u drugi razred srednje škole, s mogućnošću korelacije u ostala tri razreda.

Usporedbom osnovnoškolskih udžbenika, koji su pisani prema starom i novom nastavnim programu može se zaključiti da su nastavni sadržaji o kemiji alkina podjednaki. Najveća razlika između pregledanih udžbenika je način na koji su nastavni sadržaji raspoređeni, ali nema značajne sadržajne razlike u metodičkom pristupu. Ovisno o izdavaču, kemija alkina prikazana je kao zasebno poglavlje ili je ukomponirana s kemijom alkena u poglavlje o nezasićenim ugljikovodicima. Ako se sve to uspoređi sa srednjoškolskim udžbenicima koji su pisani prema starom nastavnim programu, nema značajne razlike osim u samom rasporedu tema, a nastavni sadržaji posvećeni alkinima gotovo jednako su pokriveni. Zastupljeniji je onaj model u kojem kemija alkina zauzima zasebno poglavlje. Što se tiče udžbenika za srednju školu, većina informacija o kemiji alkina može se pronaći u udžbenicima za drugi razred srednje škole, dok se u drugim razredima alkinima, ovisno o temi, samo spominju. Sve u svemu, nameće se jednostavno pitanje: „U čemu je prilagodba udžbenika novom nastavnim programu, osim u preraspodjeli prema vremenu?” Odgovor na ovo pitanje značajan je za određivanje srži i smisla provedene reforme.

Na kraju rada dan je prijedlog nastavnog sata, uz pripadajuće nastavne materijale (radni list), kojim bi učenici, na temelju pokusa, mogli usvojiti znanja o dobivanju i svojstvima etina pa tako i alkina općenito. Većina učenika ima usvojene ulazne OOI na temelju kojih bi mogli bez problema svladati nastavne sadržaje o kemiji alkina koji su planirani predloženim nastavnim satom. Nastavnici kemije u školama često ne izvode demonstracijske pokuse, a još manje daju učenicima da izvode pokuse pod izlikom kako je određeni pokus opasan ili kako je

materijal za njegovo izvođenje preskup. Nedvojbeno se takvi problemi mogu pronaći i u ovom nastavnom satu, ali uz dobru pripremu i organizaciju ovaj nastavni sat i njegovi popratni pokusi mogu biti veoma vrijedan materijal za učenje o kemiji alkina. Jasno definiranim uputama uz naglašavanje mjera opreza mogućnost ozlijede učenika je minimalna. Bromna voda, koju većina nastavnika ne bi koristila na satu kemije, čuva se u začepljenim tikvicama i epruvetama te je otvorena samo prilikom uvođenja etina u sustav. Za njezinu pripravu zadužen je nastavnik te su time učenici u minimalnom kontaktu sa štetnim učincima broma. Eksplozivnost smjese etina i zraka svedena je na minimum, budući da se gorenje etina provodi tek nakon što je cijela epruveta ispunjena njime (nakon prvog pokusa) te nastavnik dijeli šibice tek kada su svi učenici odradili prvi pokus. Izrada materijala za pokus je vrlo jednostavna i jednom kada se napravi može se koristiti generacijama. Upravo zato nema razloga da se predloženi 90-minutni nastavni sat ne provodi u školi jer na veoma efektan, koristan i siguran način omogućuje učenicima upoznavanje s kemijom alkina koja je u korelaciji s drugim nastavnim sadržajima iz predmeta biologije, fizike i povijesti.



### **3. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA**

Å – angstrom ( $10^{-10}$  m)

API – farmakološki aktivne tvari (engl. *active pharmaceutical ingredients*)

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  – borov trifluorid eterat

Boc – *tert*-butiloksikarbonilna zaštitna skupina

$\text{Boc}_2\text{O}$  – di-*tert*-butil-dikarbonat (Boc anhidrid)

$\text{CDCl}_3$  – deuterirani kloroform

CuAAC – bakrom(I) katalizirana azid-alkinska 1,3-dipolarna cikloadicija (engl. *copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition*)

CuNPs – nanočestice bakra

DCM – diklormetan

DMF – *N,N*-dimetilformamid

DMSO – dimetil-sulfoksid

$\text{DMSO-}d_6$  – deuterirani dimetil-sulfoksid

EOS – elektron-odvlačeća skupina

EtOAc – etil-acetat

Fmoc – 9-fluorenilmetoksikarbonilna zaštitna skupina

Hz – herc

Kol-OH – kolesterol

Kol-OMs – kolesterol-metansulfonat

Kol-OTs – kolesterol-*para*-toluensulfonat

MeOH – metanol

MsCl – metansulfonil-klorid

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

OOI – odgojno-obrazovni ishodi

$\text{PPh}_3$  – trifenilfosfin

ppm – dijelovi na milijun (engl. *parts per million*)

prp- $\text{NH}_2$  – propargilamin

prp-NH-Boc – propargilamin zaštićen Boc zaštitnom skupinom

RT – reverzna transkriptaza

TEA – trietilamin

TFA – trifluoroctena kiselina

TLC – tankoslojna kromatografija (engl. *thin-layer chromatography*)

TMS – tetrametilsilan

TMSN<sub>3</sub> – trimetilsilil azid

UV – ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*)

Z ili Cbz – benziloksikarbonilna zaštitna skupina

## **4. LITERATURNI IZVORI**

1. J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, Weinheim, 2011, str. 989-1008, 1017-1035.
2. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003, str. 200-205, 208-212.
3. L. Krstulović, D. Saftić, J. Matić, M. Bajić, B. Žinić, *Kem. Ind.* **64** (9-10) (2015) 499–512.
4. R. R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta (ur.), *Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999, str. 492-502.
5. L. G. Wade, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2017, str. 716-717; 388-412.
6. W. Dehaen, V. A. Bakulev (ur.), *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 40, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, str. 51-116.
7. R. N. Butler, A. B. Hanahoe, W.B. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **8** (1978), str. 881-884.
8. J.L. M. Abboud, C. Foces-Foces, R. Notario, R. E. Trifonov, A. P. Volovodenco, V. A. Ostrovskii, I. Alkorta, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **2001** (16) (2001) 3013-3024.
9. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F.V. Scriven (ur.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4, Elsevier, 1996, 39-47.
10. M.H. Shaikh, D.D. Subhedar, A.B. Danne, R.A. Mane, M.S. Shingare, B.R. Sathe, B.B. Shingate, *Organic Chem. Curr. Res.* **4** (2) (2015) 1-2.
11. L. L. Schoonover, D. J. Occhipinti, K. A. Rodvold, L. H. Danzige, *The Annals of Pharmacotherapy*, **29** (1995) 501-514.
12. A. J. Weinstein, *Drugs*, **19** (1980) 137-154.
13. D. Lednicer, *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2009, str. 306-311.
14. S. Velázquez, R. Alvarez, C. Pérez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **9** (1998) 481-489.
15. R. Alvarez, S. Velázquez, A. San-Félix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. Jose Camarasa, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 4185-4194.
16. A. Brik, J. Alexandratos, Y.-C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C.-H. Wong, *ChemBioChem* **6** (2005) 1167-1169.
17. Z. Lv, Y. Chu, Y. Wang, *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*, **7** (2015) 95-104.
18. L. L. Brockunier, E. R. Parmee, H. O. Ok, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, Jr., L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. Euan MacIntyre, L. Tota, M. J.

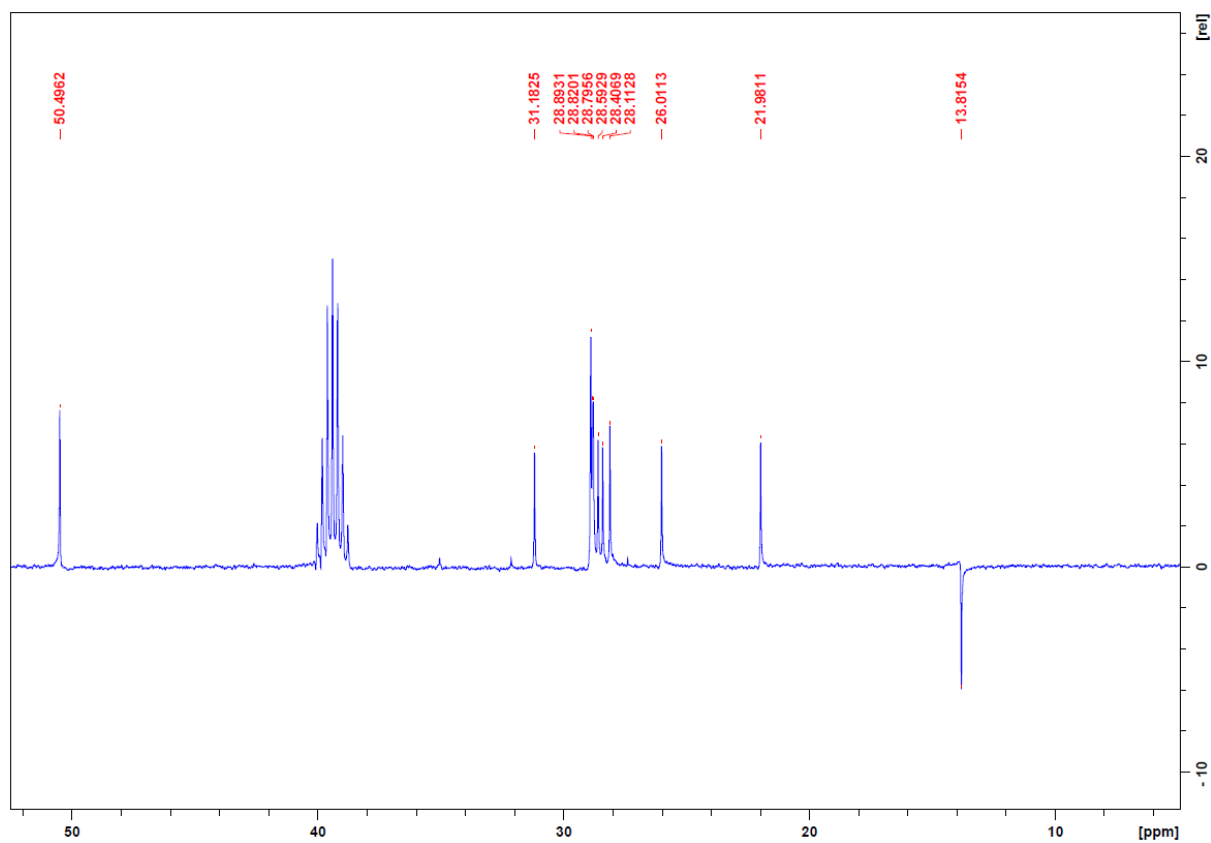
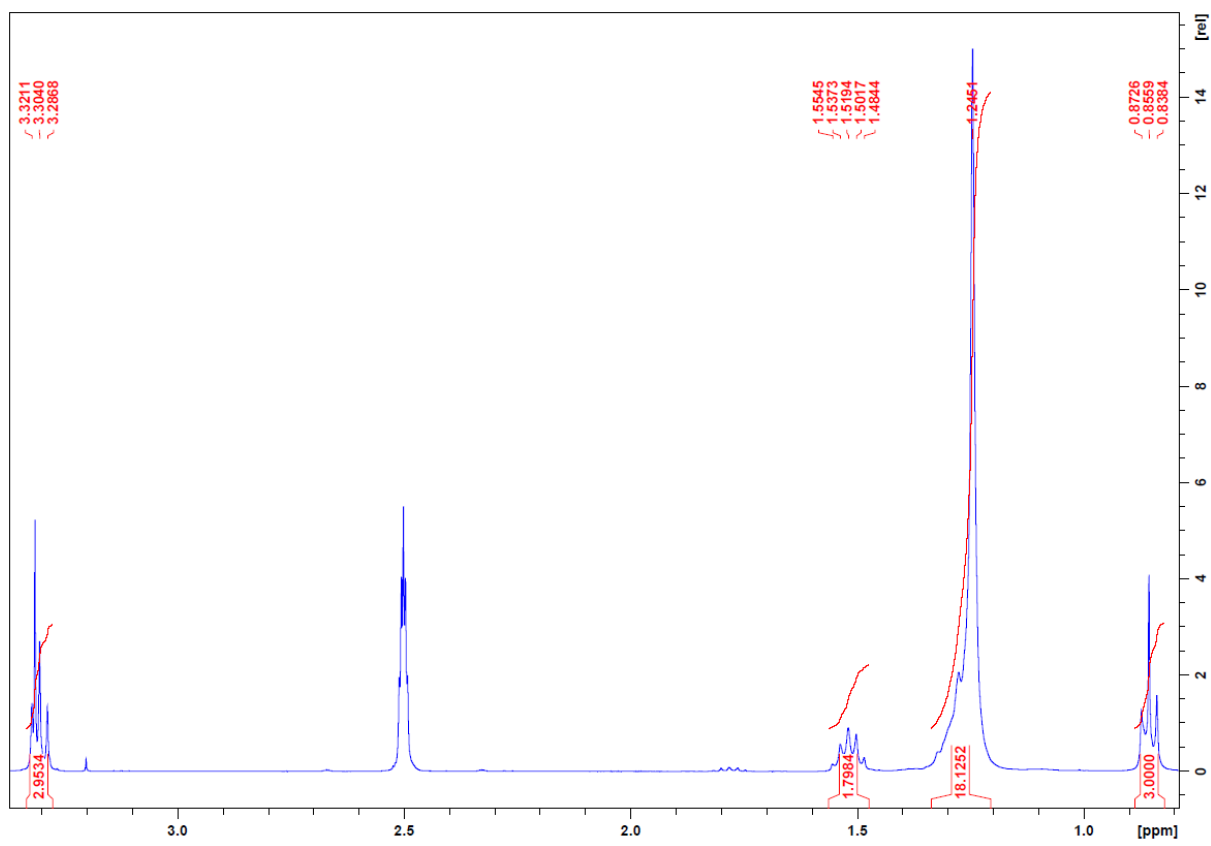
- Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **10** (2000) 2111-2114.
19. R. Kharb, P. Chander Sharma, M. Shahar Yar, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **26** (1) (2011) 1-21.
20. S. S. Chirke, J. S. Krishna, B. B. Rathod, S. R. Bonam, V. M. Khedkar, B. V. Rao, H. M. S. Kumar, P. R. Shetty, *ChemistrySelect* **2** (2017) 7309-7318.
21. J. Košmrlj (ur.), *Click Triazoles* **28** (2012) 109-162.
22. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, 2001, str. 651-658.
23. P. J. Kociński, *Protecting Groups*, Thieme, New York, 2005, str. 502-540.
24. P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2007, str. 706-773.
25. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=49248> (datum pristupa 14. kolovoza 2020.)
26. M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1993, str. 97-111.
27. M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1994, str. 9-21.
28. J. Matić, *N-sulfonilpurini i peptidni derivati fenantridina - sinteza, interakcije s polinukleotidima i biološka ispitivanja*, Doktorski rad, Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, 2016, str. 80.
29. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 2004-2021.
30. H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **8** (24) (2003) 1128-1137.
31. D. Saftić, L. Krstulović, M. Bajić, B. Žinić, *Kem. Ind.* **64** (9-10) (2015) 481-498.
32. W. S. Brotherton, *Development of Copper(II)-Mediated Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions Using Chelating Azides*, Dissertation, College of Arts and Sciences, The Florida State University, 2012, str. 1-23.
33. V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A.S. Singh, X. Chen, *Chem. Rev.* **116** (2016) 3086-3240.
34. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2596-2599.
35. M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics* **26** (2007) 4389-4391.

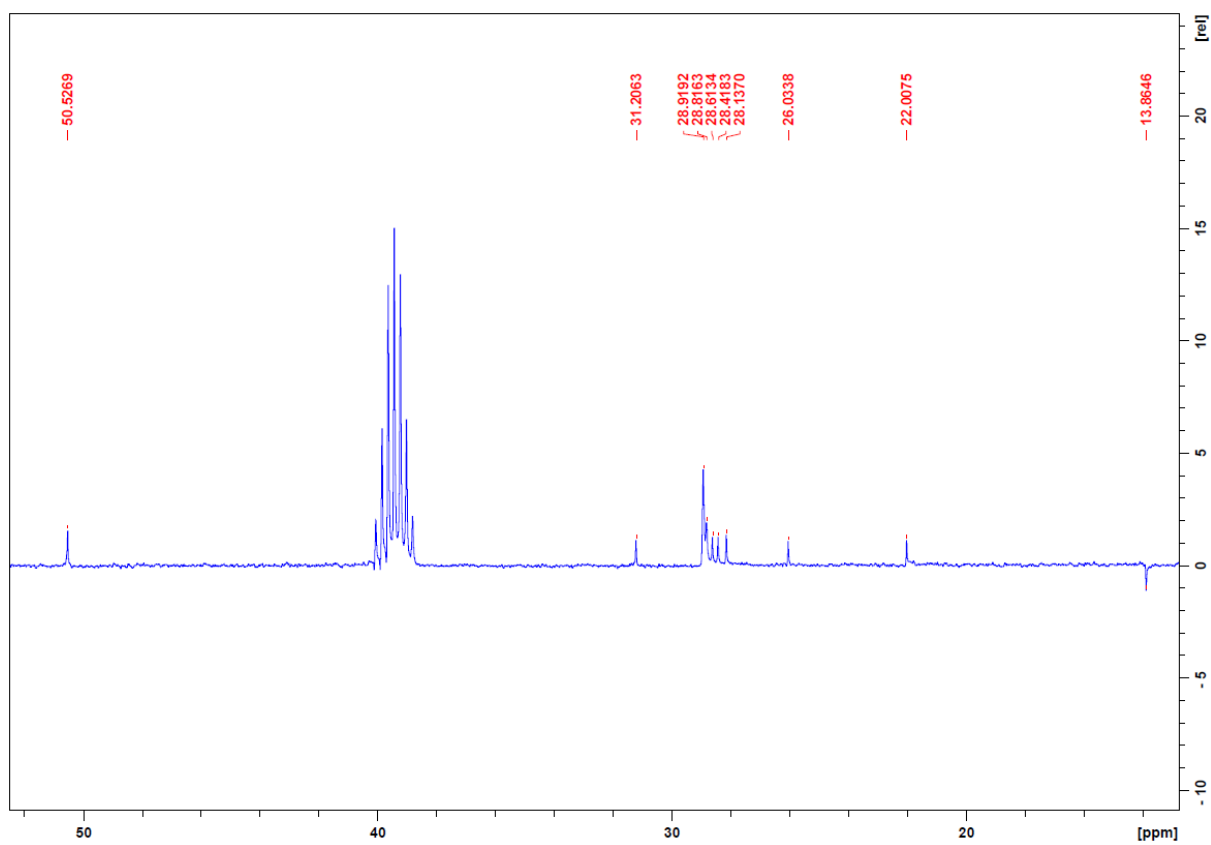
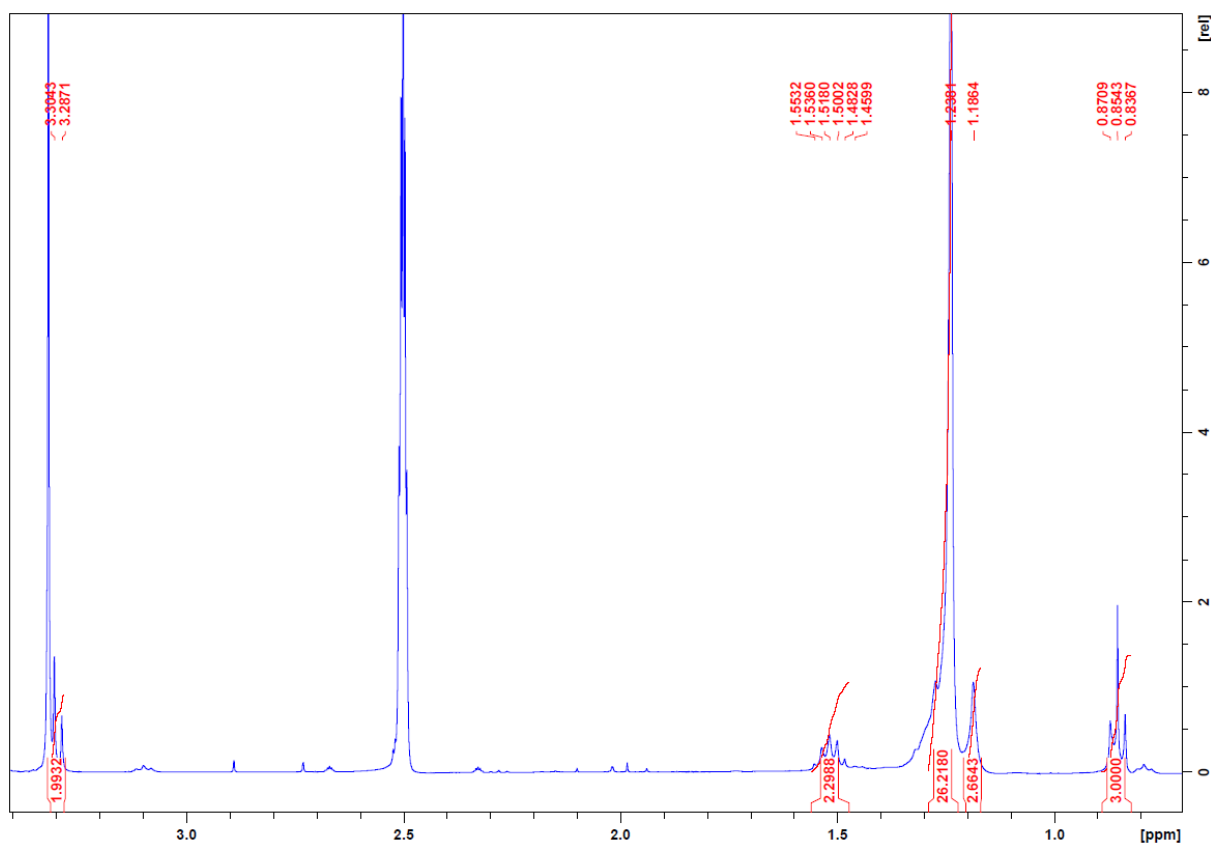
36. V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 2210-2215.
37. R. Ribić, S. Tomić, *Kem. Ind.* **62** (1-2) (2013) 19-31.
38. L. Rokhum, G. Bez, *J. Chem. Sci.* **124** (3) (2012) 687-691.
39. S. P. Chavan, L. B. Khainar, P. N. Chavan, *Tetrahedron Letters* **55** (2015) 5905-5907.
40. G. Vidya Sagar Reddy, G. Venkat Rao, R. V. K. Subramanyam, D. S. Iyengar, *Synthetic Communications*, **30** (12) (2000) 2233-2237.
41. W. Xu, B. Luo, C. Li, J. Yang, C. Zhou, *Advanced Materials Research* **647** (2013) 499-503.
42. Q. Sun, S. Cai, B. R. Peterson, *Organic Letters* **11** (3) (2009) 567-570.
43. M. Sikirica, *Metodika nastave kemije*, Školska knjiga, Zagreb, 2003. str. 25-44.
44. *Nastavni plan i program za osnovnu školu*, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, Zagreb, 2006. str. 272-273; 276-277.
45. *Kurikulum za nastavni predmet kemije za osnovne škole i gimnazije u Republici Hrvatskoj*, Ministarstvo znanosti i obrazovanja, 2019. ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019\\_01\\_10\\_208.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_01_10_208.html), datum pristupa 9. kolovoza 2020.)
46. *Nastavni programi za gimnazije*, Ministarstvu kulture i prosvjete, 1995. ([http://dokumenti.ncvvo.hr/Nastavni\\_plan/gimnazije/obvezni/kemija.pdf](http://dokumenti.ncvvo.hr/Nastavni_plan/gimnazije/obvezni/kemija.pdf), datum pristupa 16. kolovoza 2020.)
47. Đ. Kocijan, M. Petković, R. Vladušić, *U svijetu kemije 8*, Profil, Zagreb, 2014.
48. D. Mrvoš-Sermek, N. Ribarić, *Kemija 8*, Alfa, Zagreb, 2014.
49. S. Lukić, M. Varga, S. Krmpotić-Gržanić, I. Marić Zerdun, D. Maričević, *Kemija 8*, Školska knjiga, Zagreb, 2015.
50. R. Vladušić, S. Šimičić, M. Pernar, *Kemija 8*, Profil Klett, Zagreb, 2020.
51. S. Lukić, M. Varga, S. Krmpotić-Gržanić, I. Marić Zerdun, D. Maričević, *Kemija 8*, Školska knjiga, Zagreb, 2019.
52. D. Stričević, B. Sever, *Temelji organske kemije*, Profil, Zagreb, 2006.
53. V. Petrović Peroković, D. Turčinović, I. Halasz, *Kemija ugljikovih spojeva*, Školska knjiga, Zagreb, 2014.
54. N. Ribarić, I. Futivić, N. Sakač, *Kemija 4*, Alfa, Zagreb, 2014.
55. A. Habuš, M. Barić Tominac, S. Liber, D. Bajić, *Kemija 2*, Profil Klett, Zagreb, 2020. (pristupljeno online preko platforme IZZI, datum pristupa 17. kolovoza 2020.)

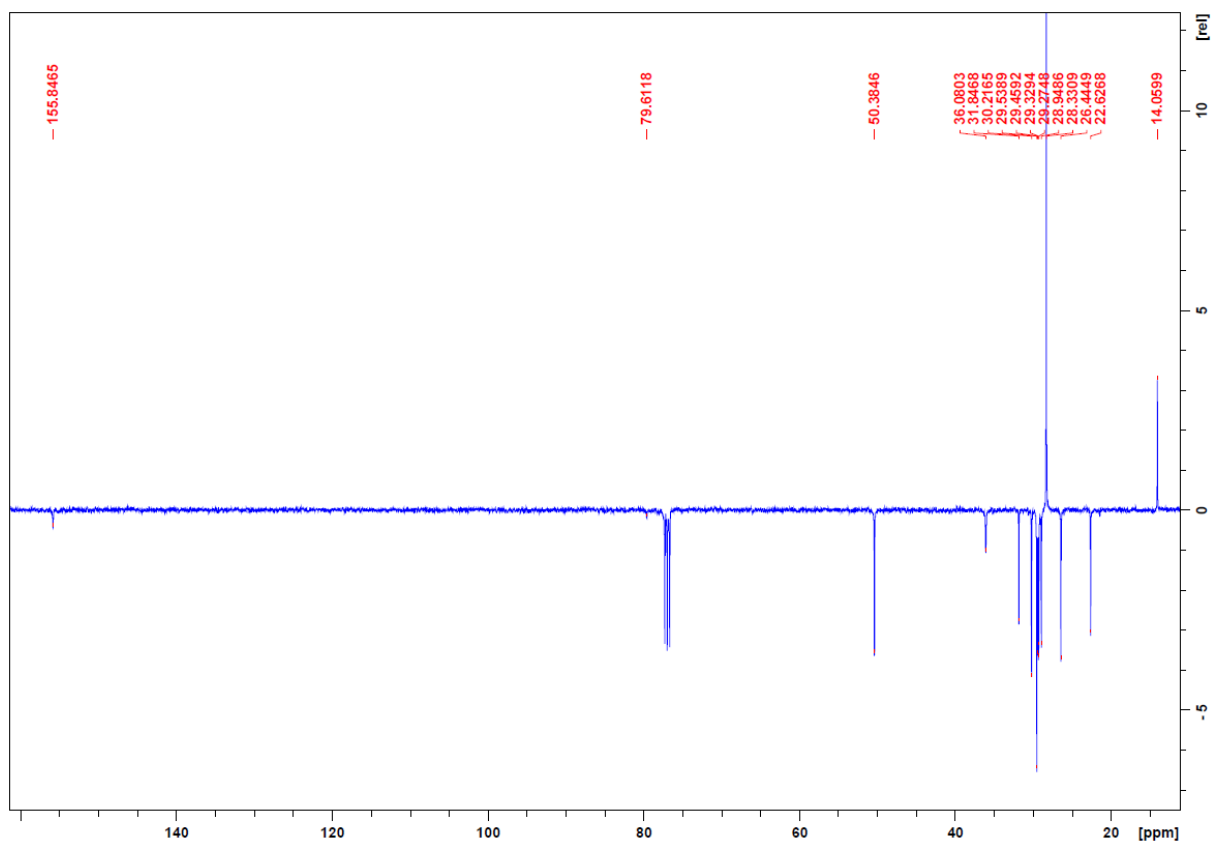
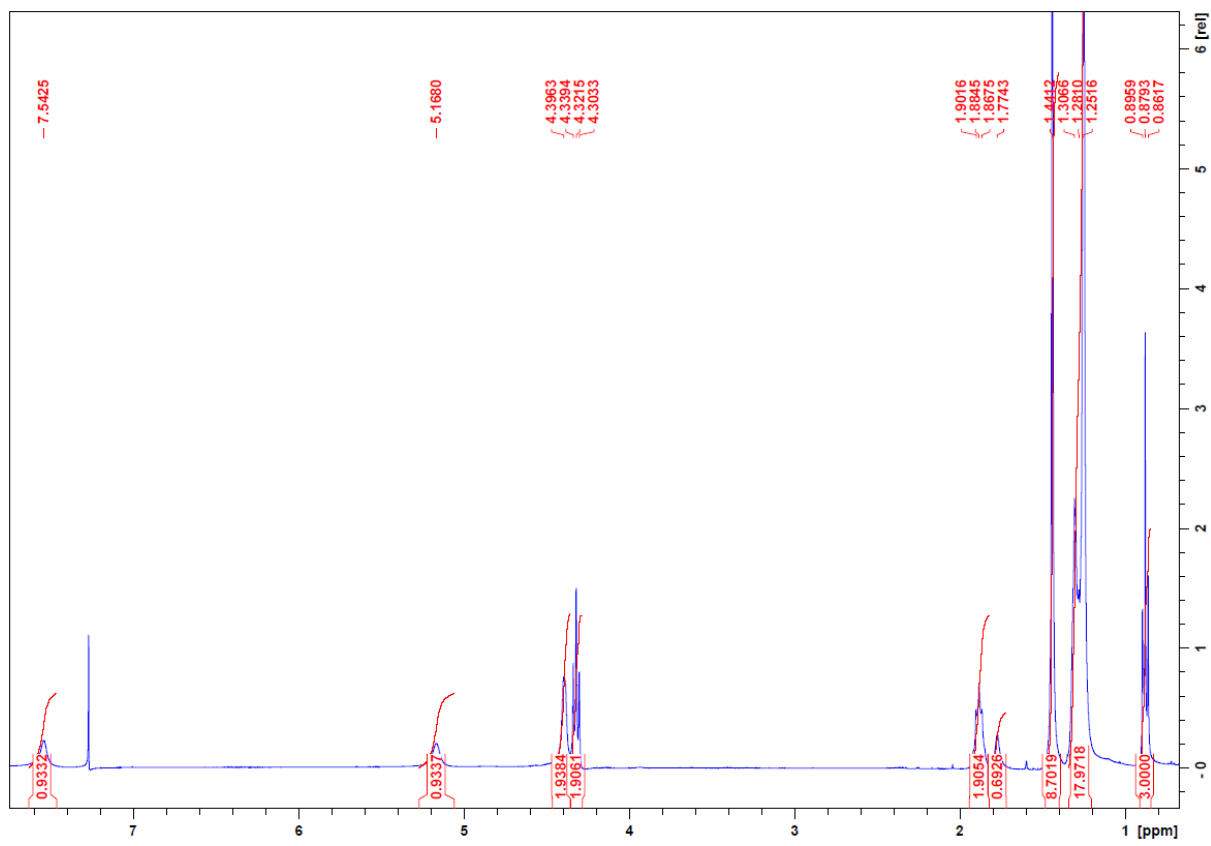
- 
56. T. Begović, M. Luetić, V. Petrović Peroković, R. Ruić Funčić, S. Rupčić Petelinac, L. Šarić, D. Turčinović, *Kemija 2*, Školska knjiga, Zagreb, 2020. (pristupljeno online preko platforme *eSfera*, 17. kolovoza 2020.)

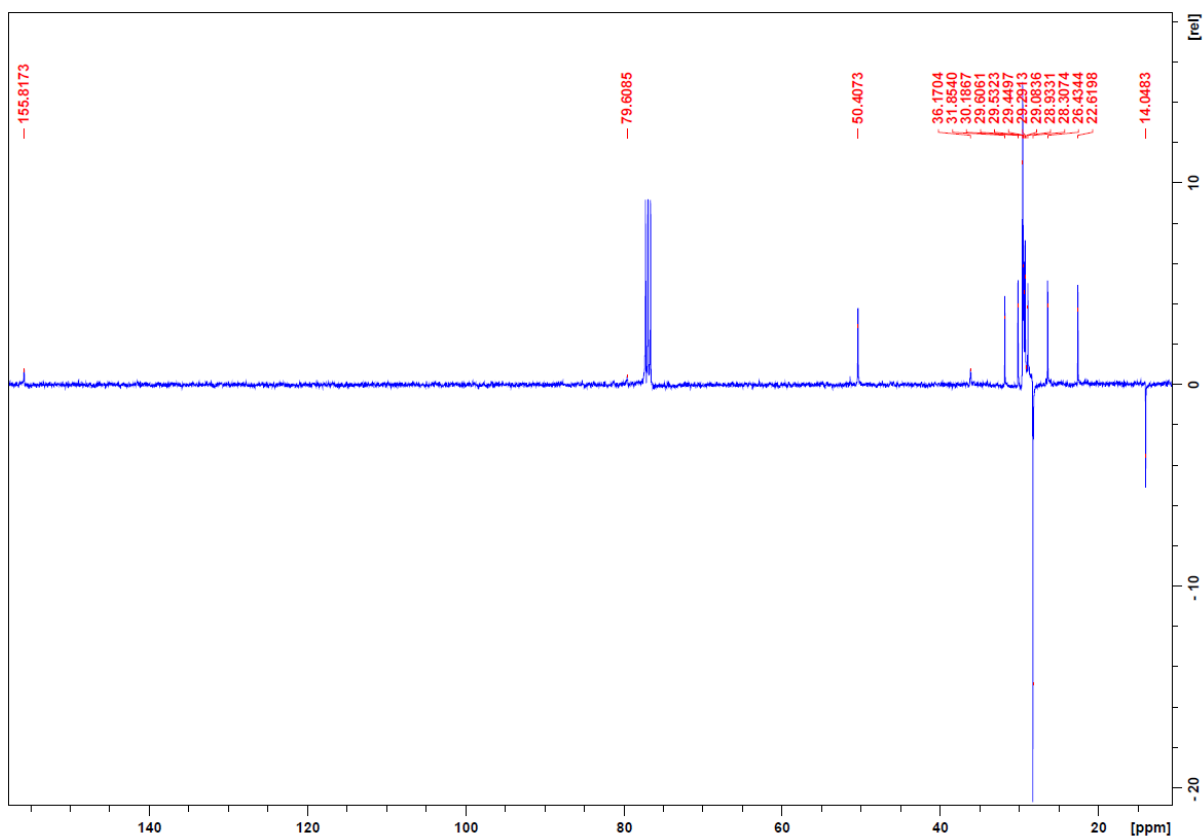
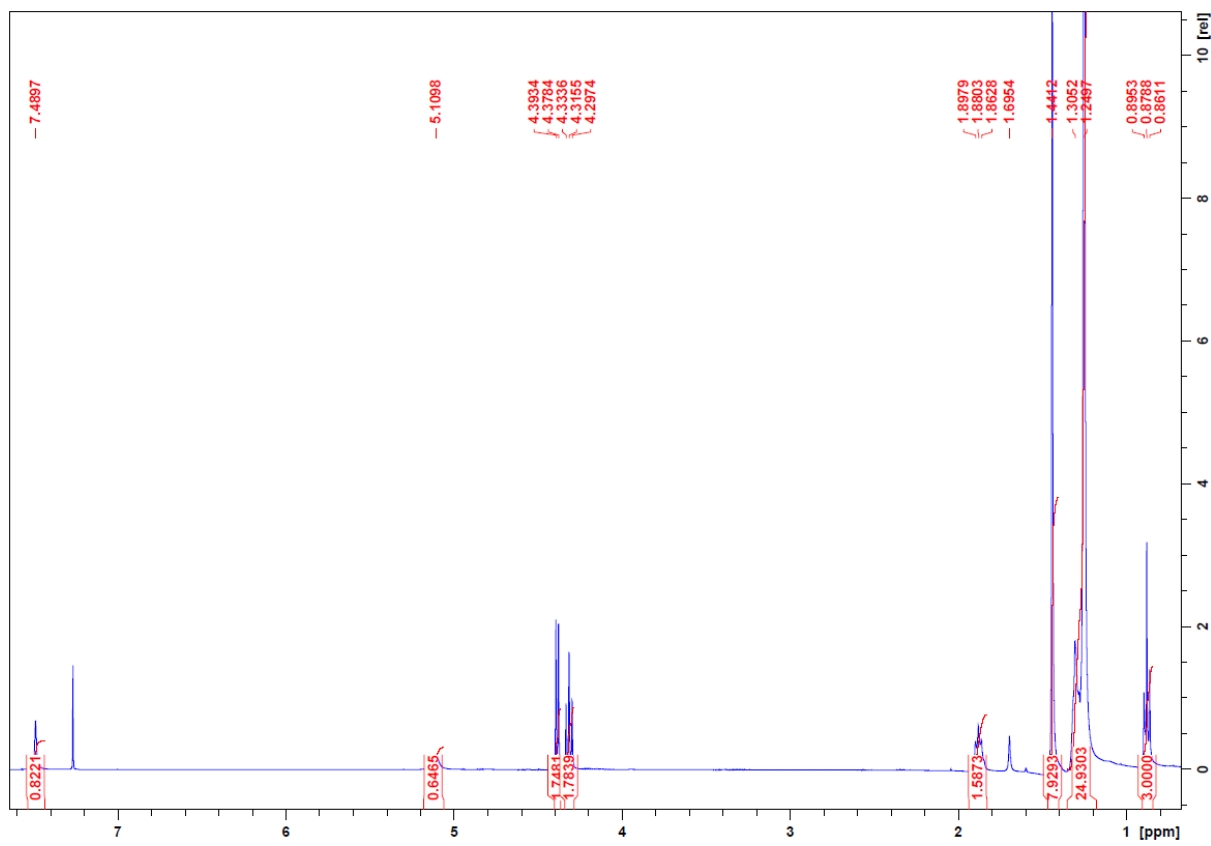


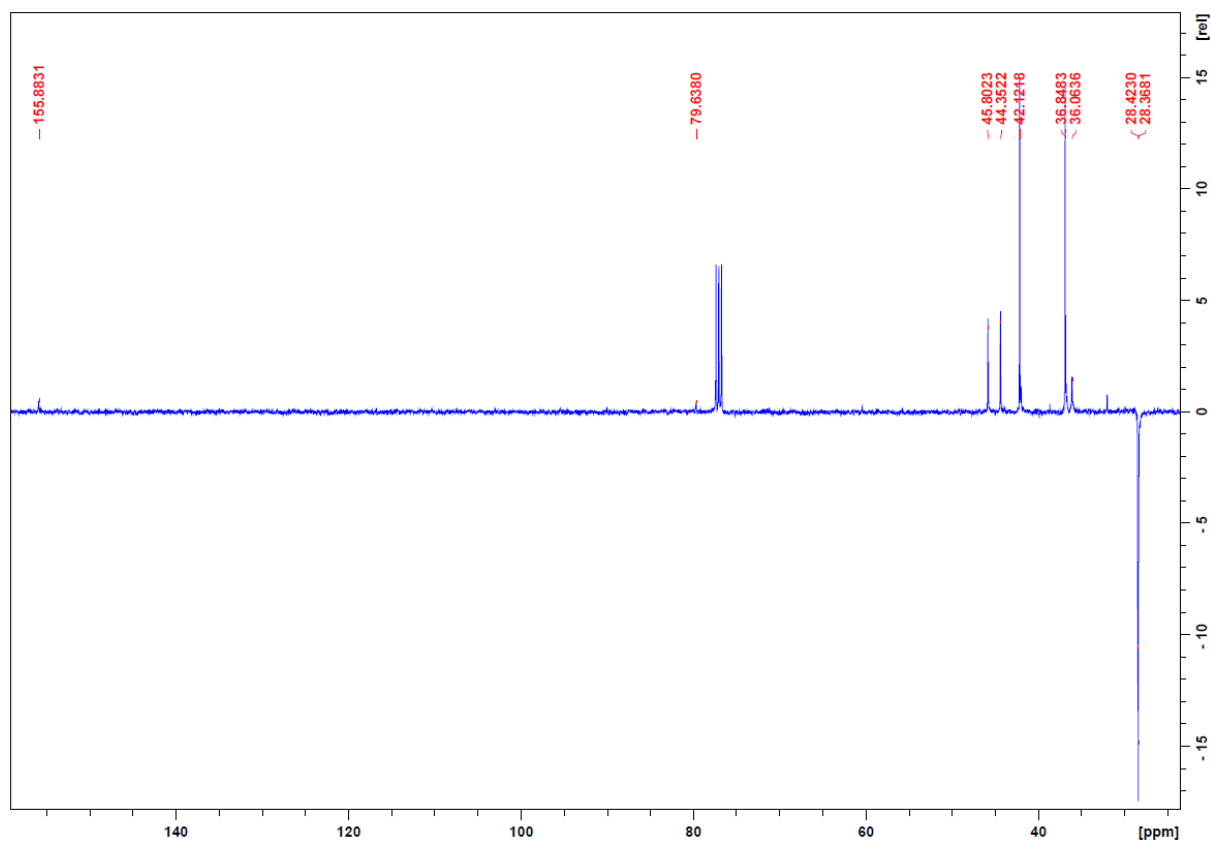
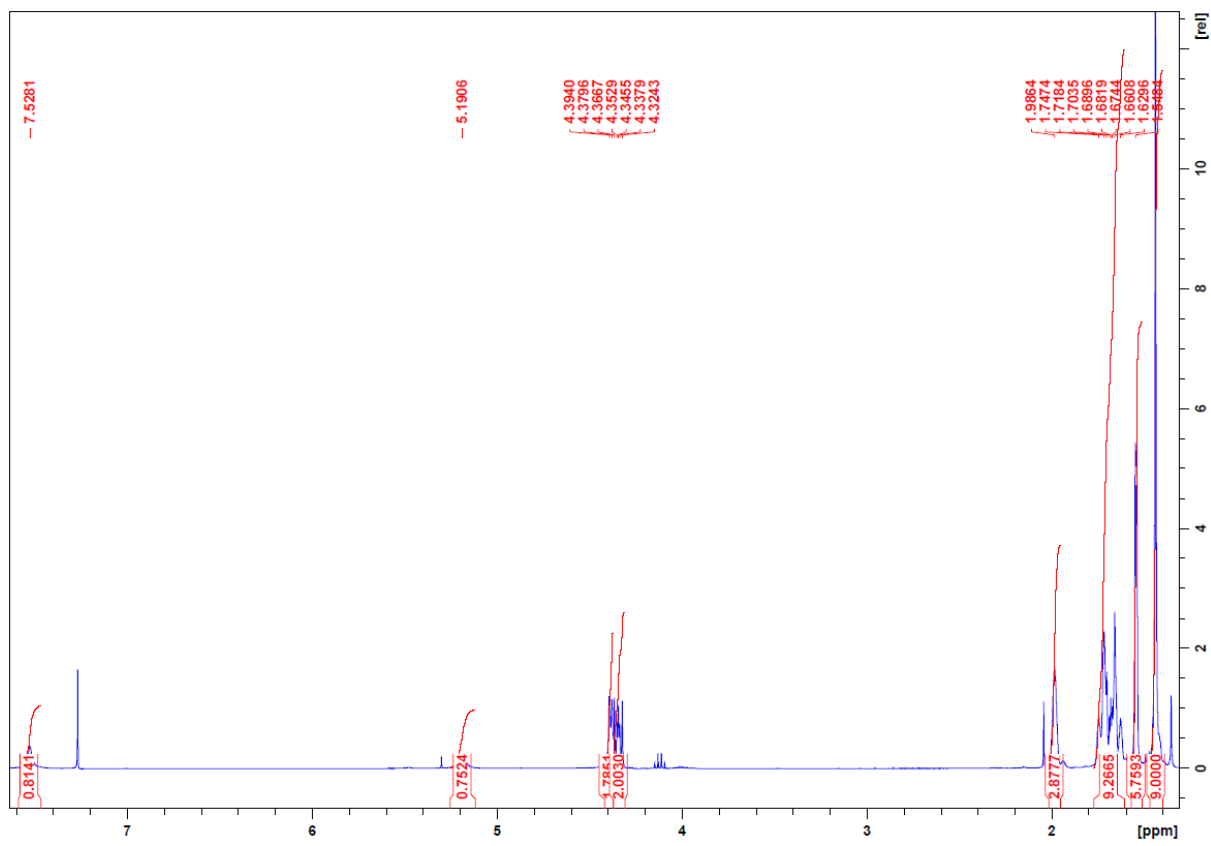
## **5. DODATAK**

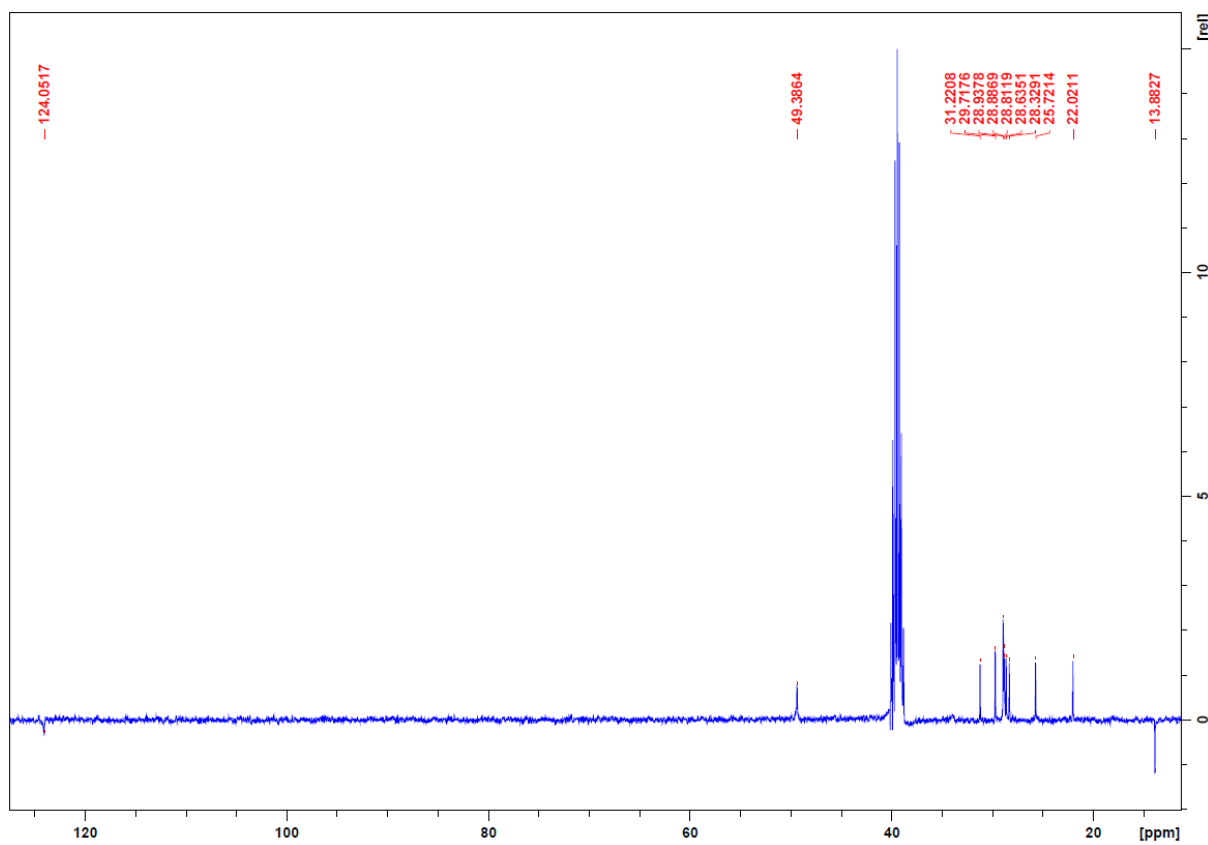
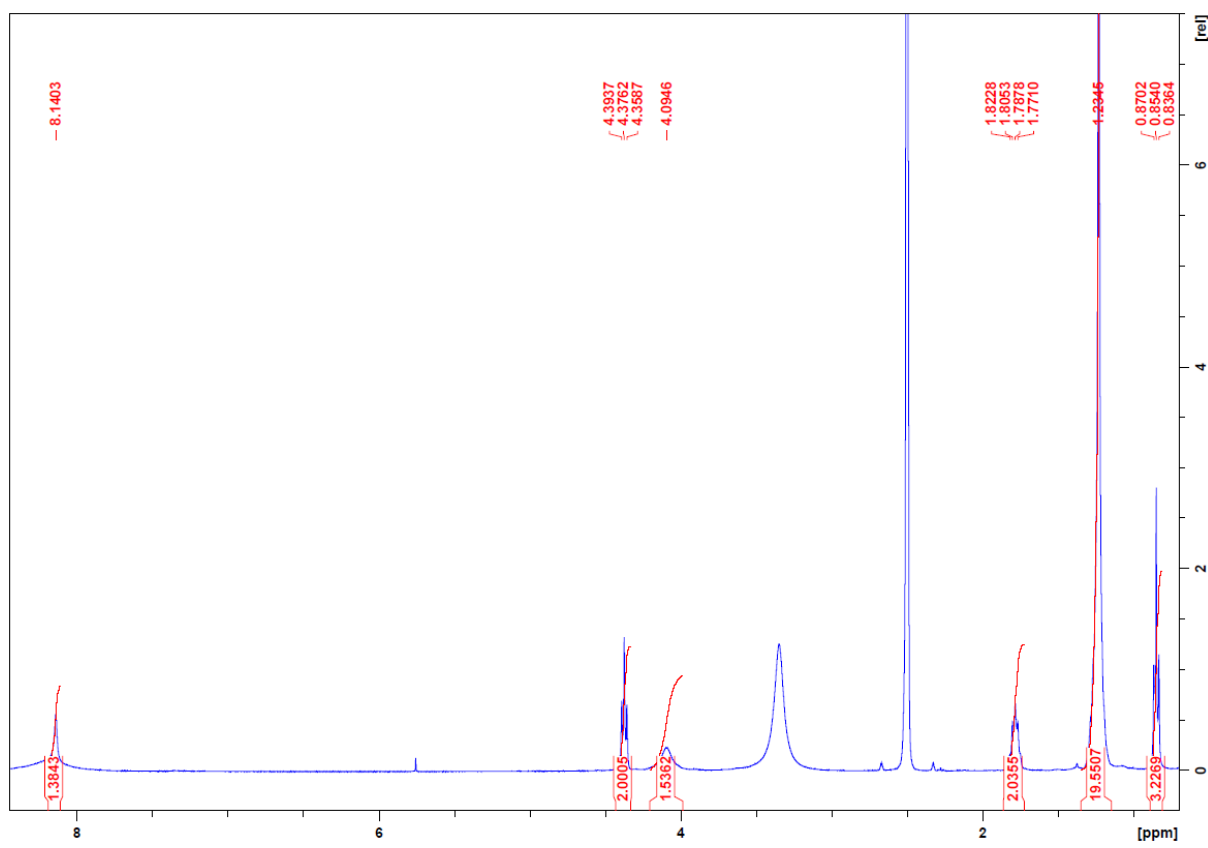
Dodatak 1:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 1

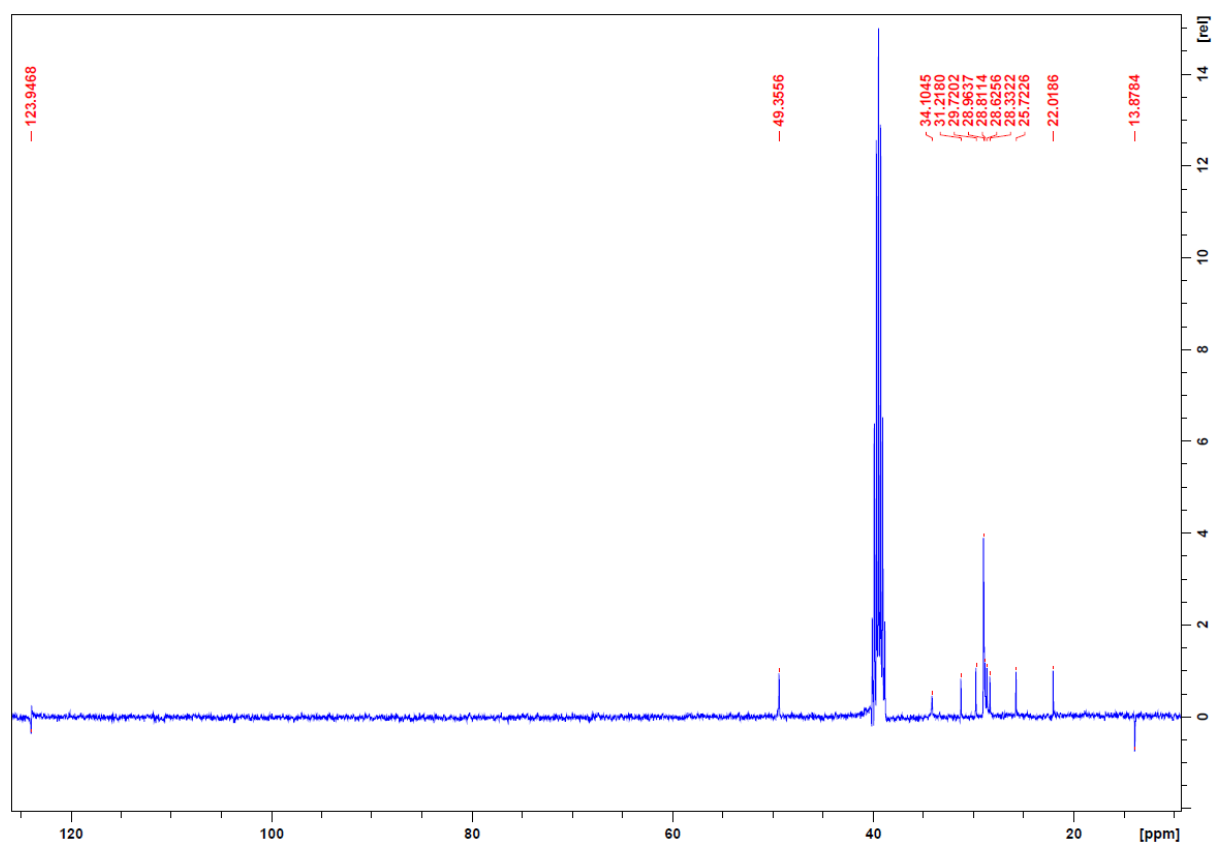
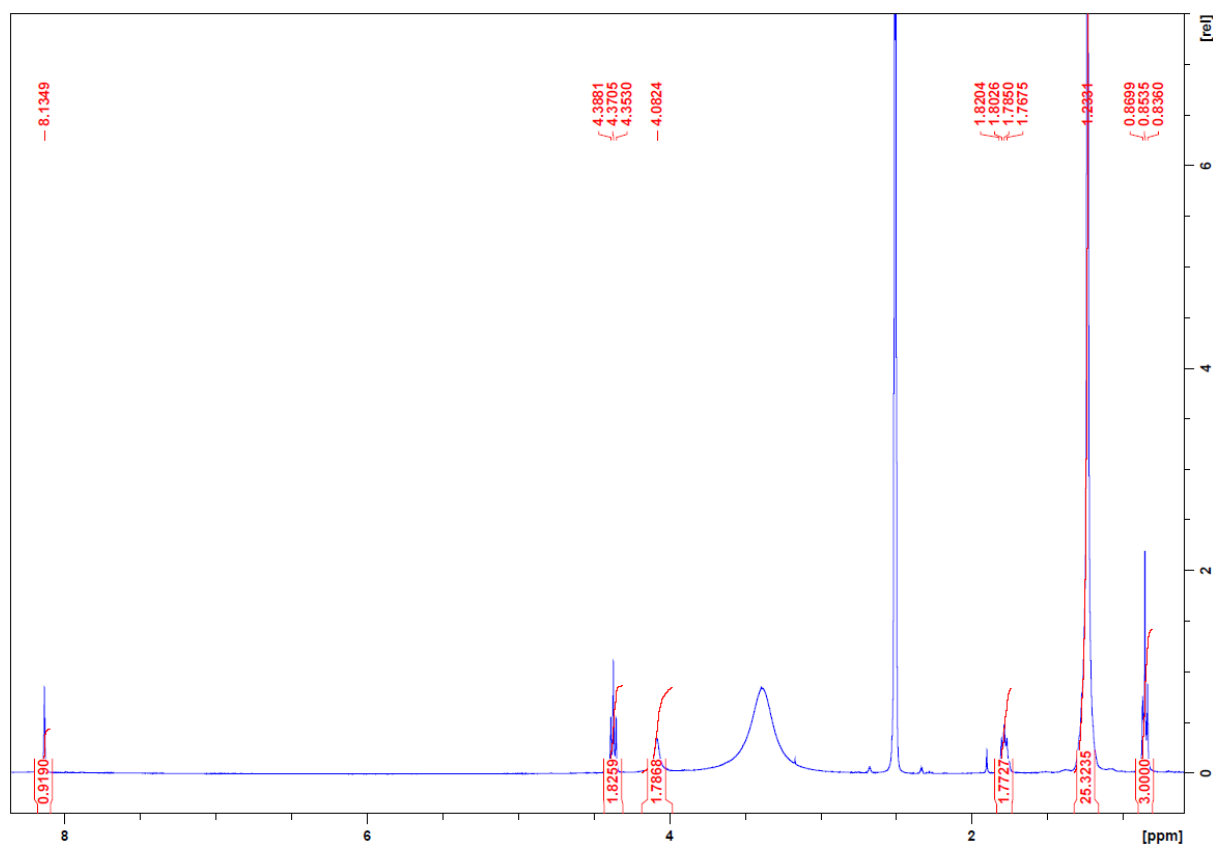
Dodatak 2:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 2

Dodatak 3:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 3

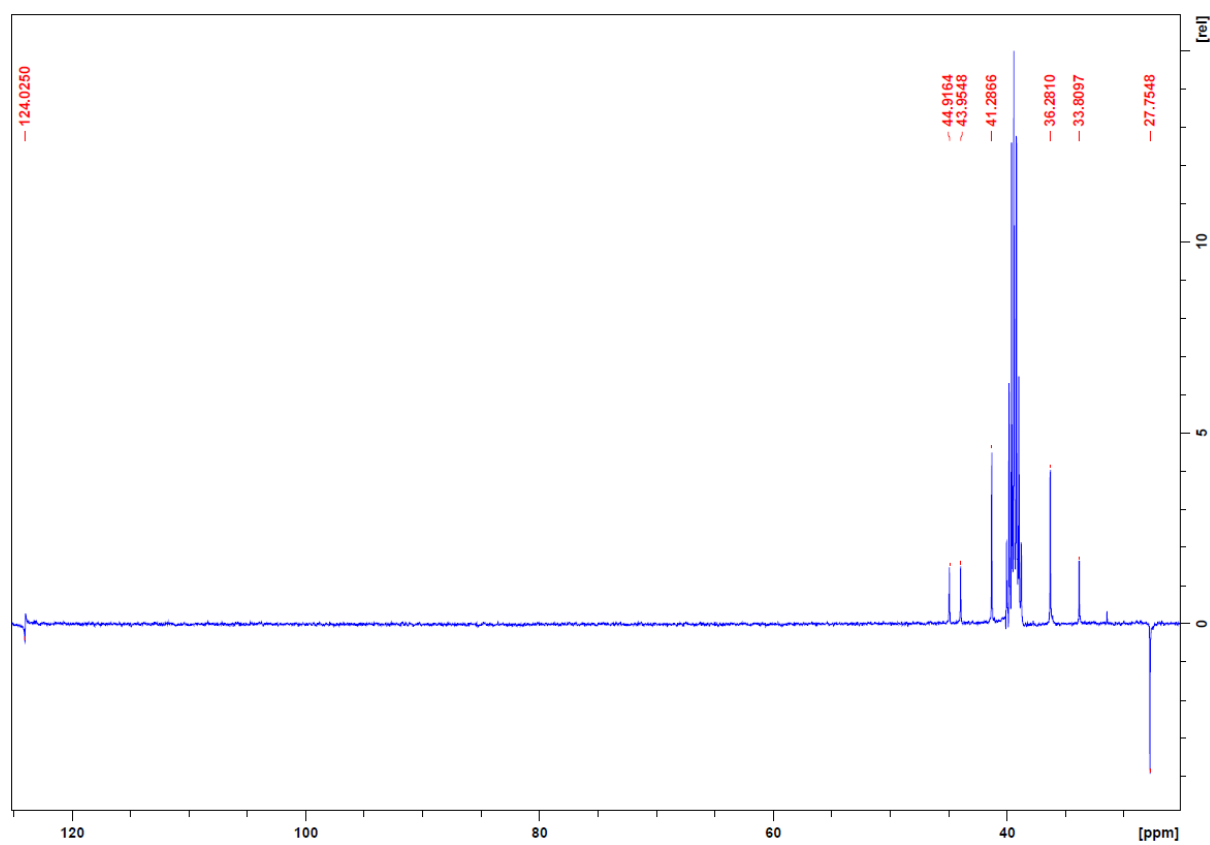
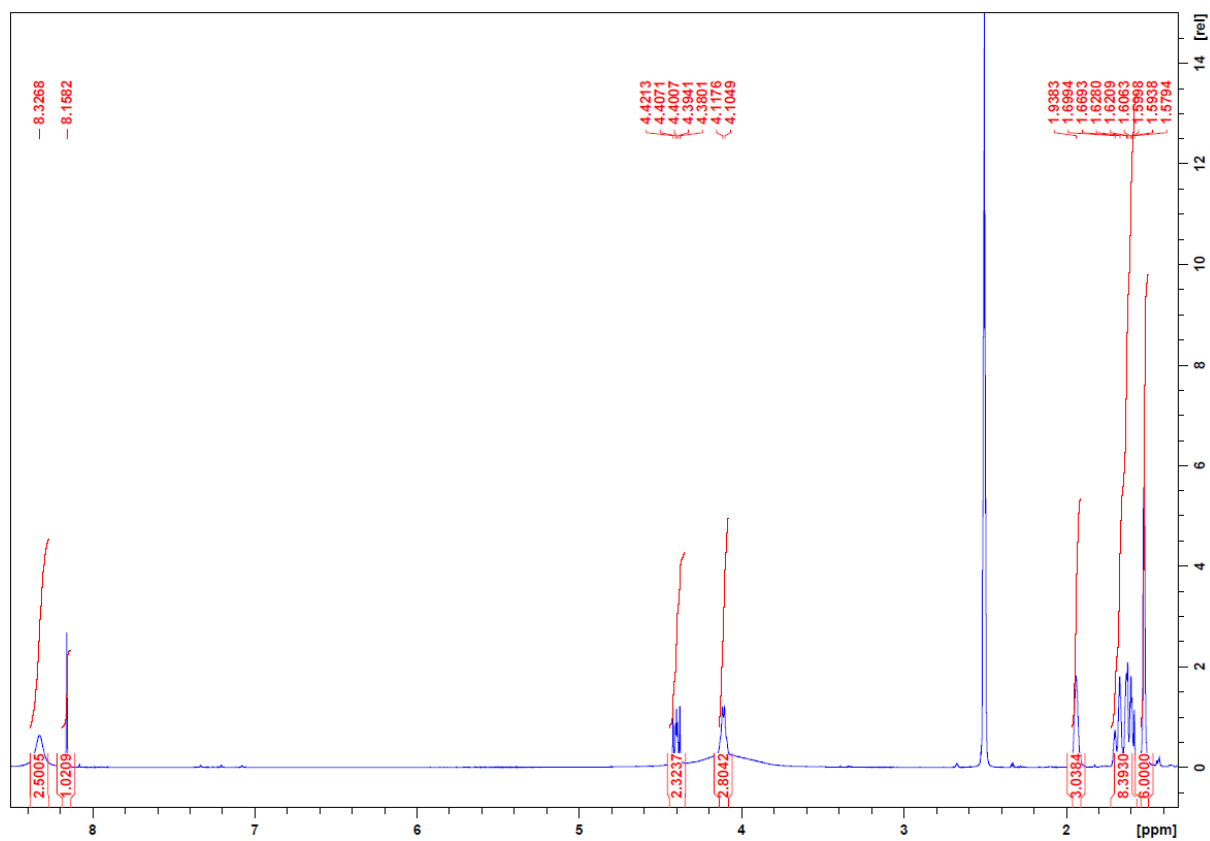
Dodatak 4:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 4

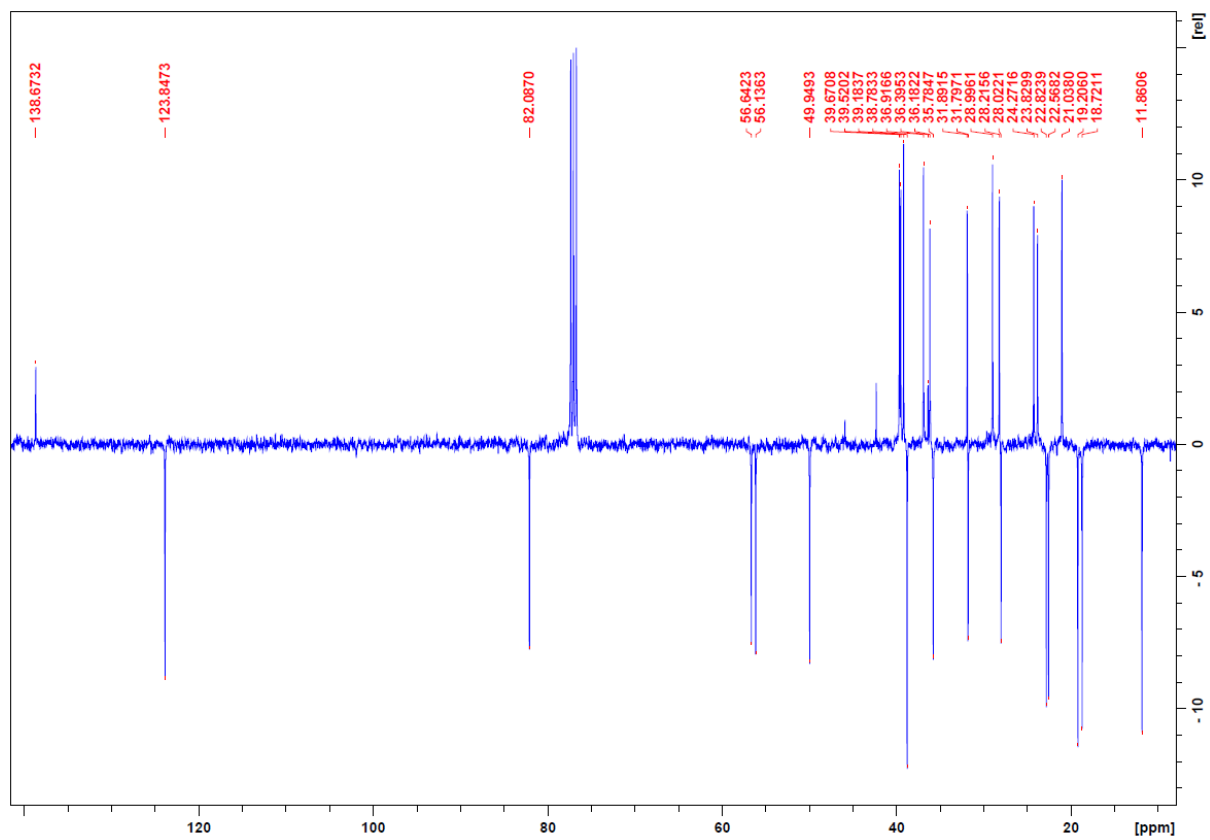
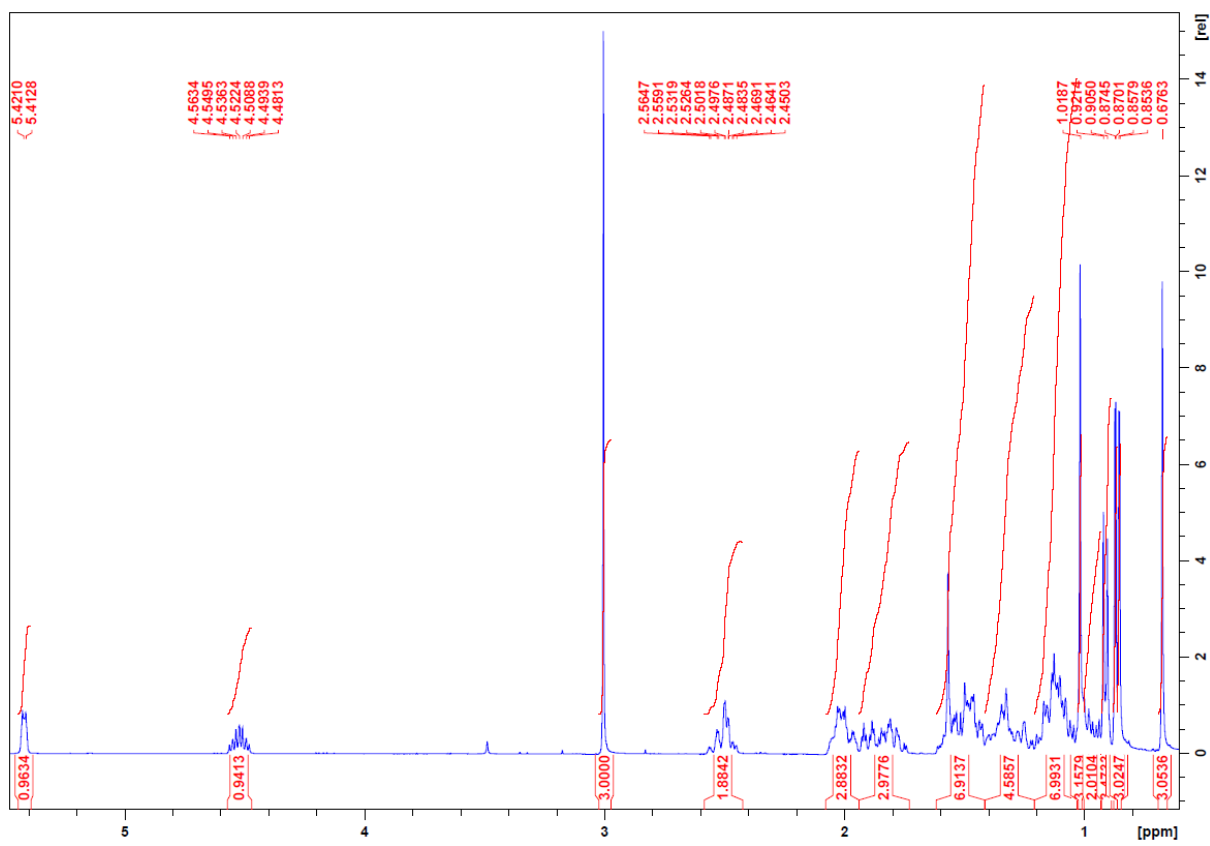
Dodatak 5:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 5

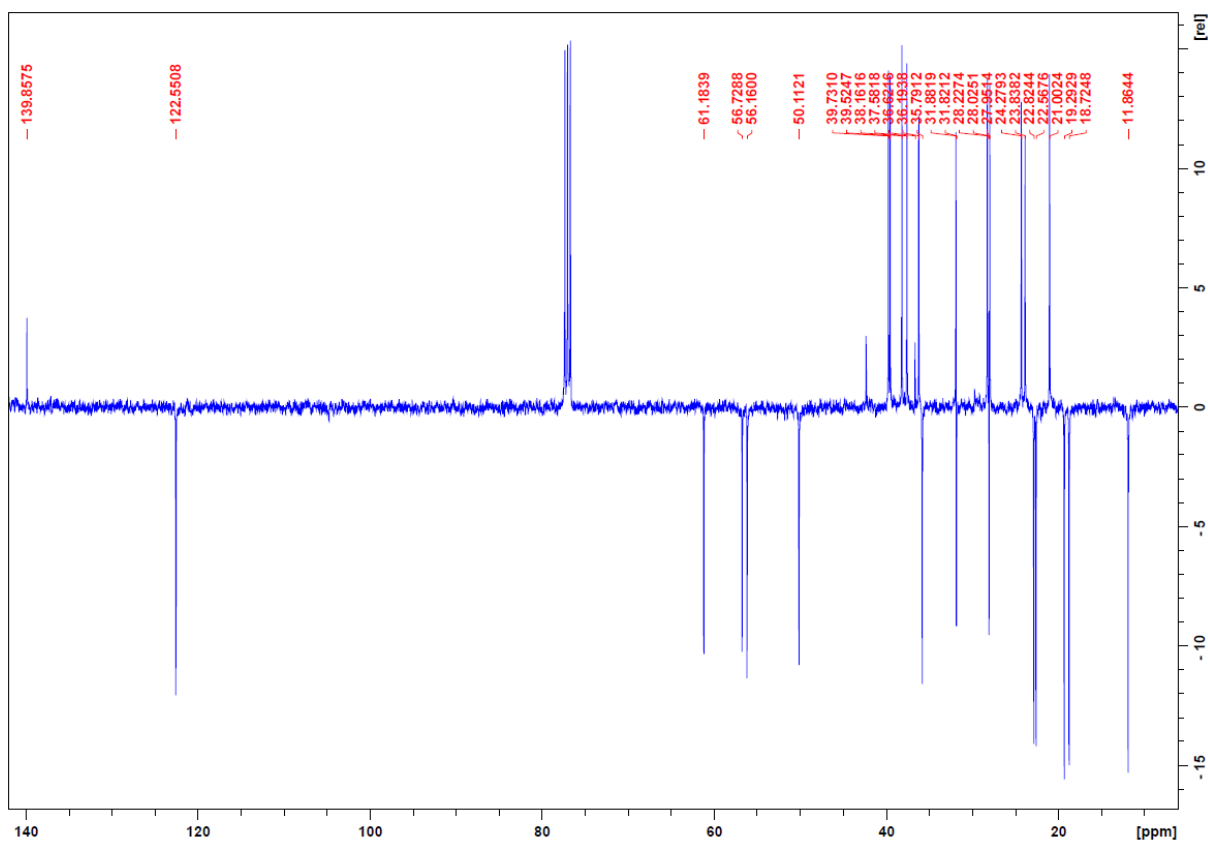
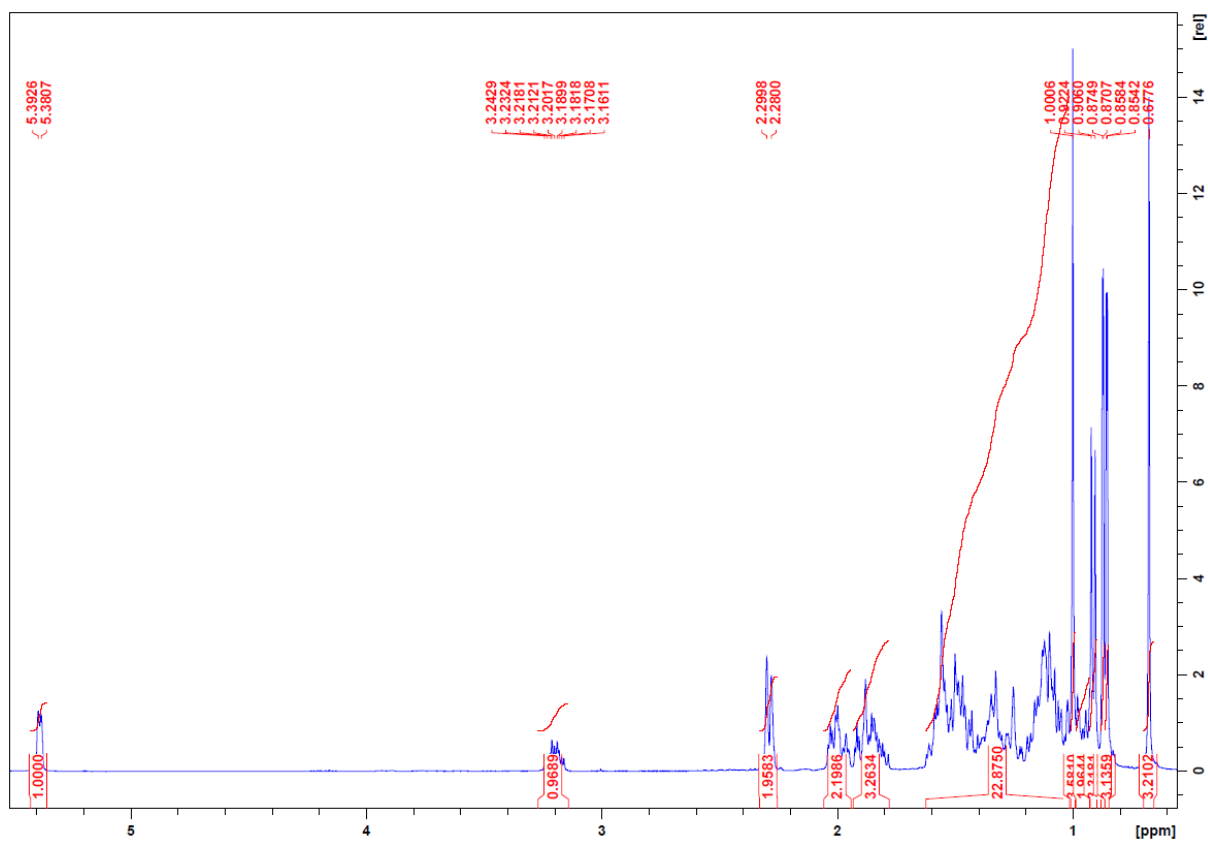
Dodatak 6:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 6

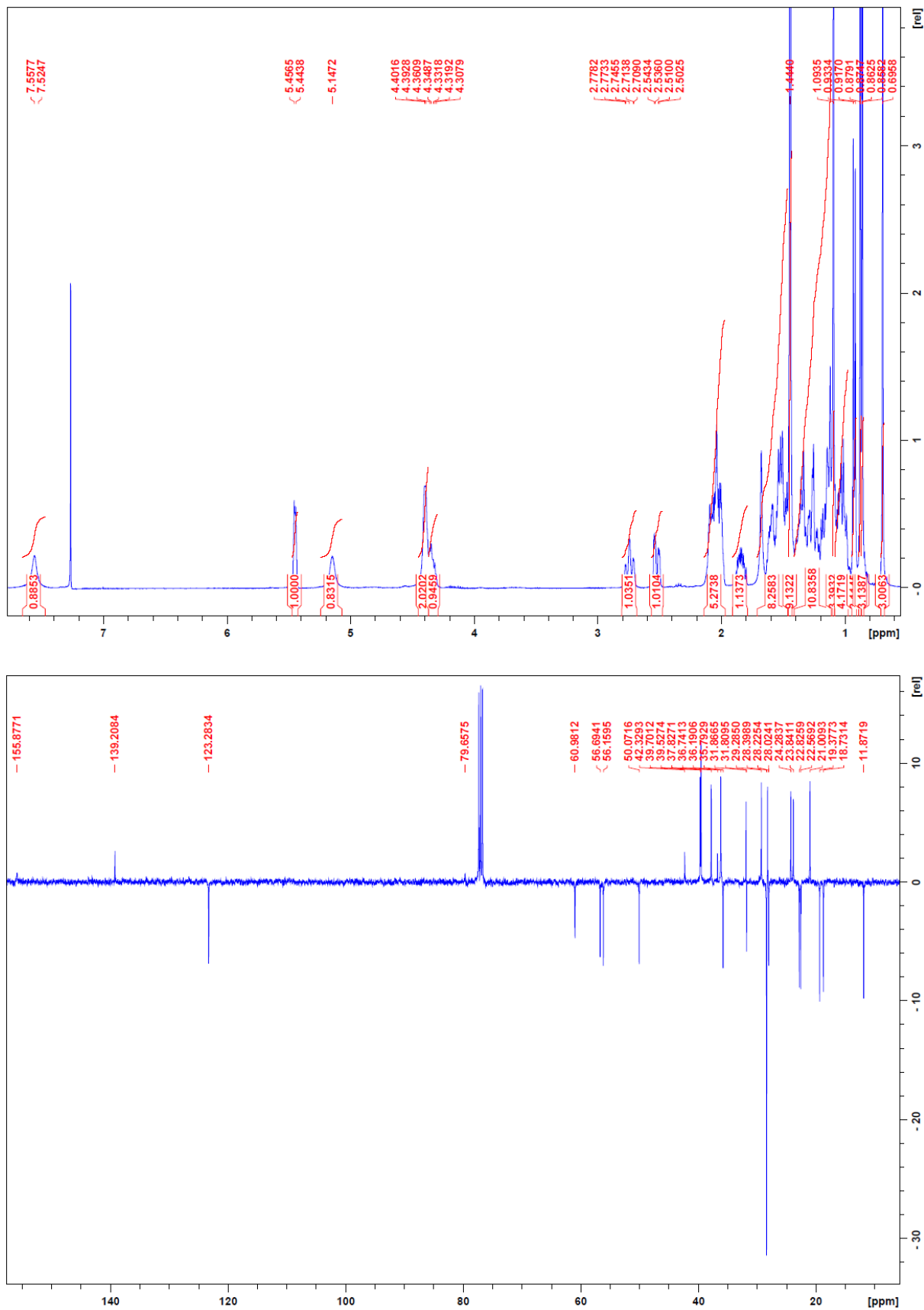
Dodatak 7:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 7

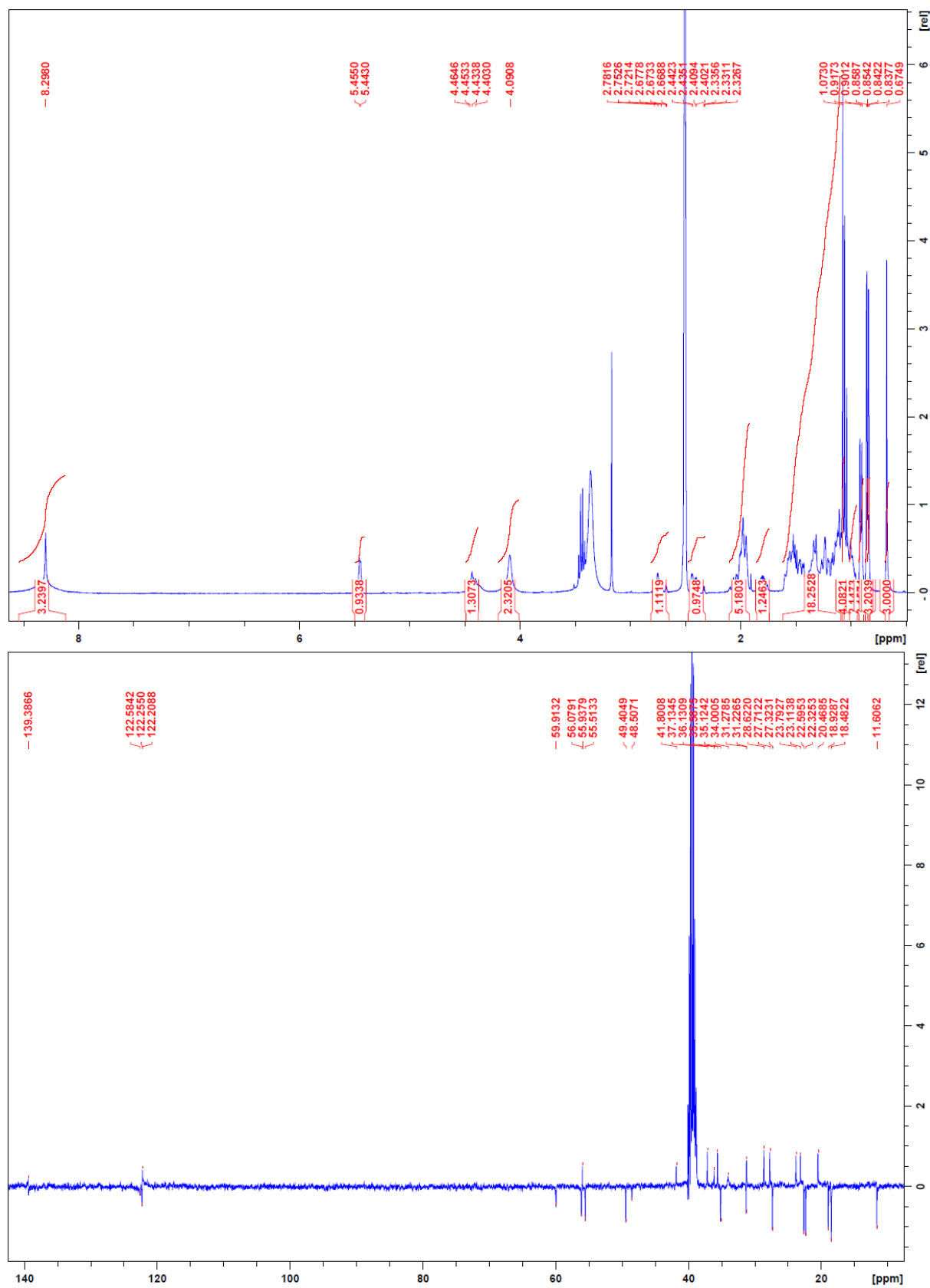


Dodatak 8:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 8

Dodatak 9:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 9

Dodatak 10:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 10

Dodatak 11:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 11

Dodatak 12:  $^1\text{H}$  NMR i DEPTQ spoja 12

## POKUS 1 Neke veze nisu bezveze!

**Pribor:** metalni stativ, mufa, klema, dvije epruvete, gumeni čep kroz koji je provučena staklena cjevčica sužena na jednom kraju, čaša od 100 mL, menzura od 5 mL, gumena cijev, staklena cjevčica, stalak za epruvete, pinceta, plastična bočica, šibice

**Kemikalije:** tvar **A** (kalcijev karbid), voda, otopina **A** (bromna voda), otopina **B** (otopina fenolftaleina)

**Mjere opreza:** U **POKUSU 1** ne smije se koristiti izvor vatre. Tvar **A** se ne smije dirati prstima jer nagrizi kožu. Otopina **A** može nadražiti sluznicu dišnih organa i očiju.

**KORAK 1** Na metalni stativ pričvrsti epruvetu te u nju ubaci **pincetom** dvije granule tvari **A**. **Zabilježi opažanja.**

---

Tvar **A** je tvrda, siva krutina.

**KORAK 2** Staklenu cjevčicu koja je provučena kroz gumeni čep spoji s drugom staklenom cjevčicom pomoću gumene cijevi.

**KORAK 3** Drugu epruvetu napuni otopinom **A** do jedne četvrtine volumena te je stavi u drveni stalak za epruvete i začepi gumenim čepom. **Zabilježi opažanja.**

---

Otopina **A** je bistra, žutonarančasta tekućina, bockavog mirisa.

**KORAK 4** Menzutom odmjeri 5 mL vode te je dodaj u epruvetu u kojoj se nalazi tvar **A** i brzo začepi epruvetu gumenim čepom kroz koju je provučena staklena cjevčica. Staklenu cjevčicu na drugom kraju gumene cijevi uroni u epruvetu s otopinom **A**. **Zabilježi opažanja.**

---

Dodatkom vode na tvar **A** dolazi do burne reakcije u kojoj dolazi do razvijanja mjehurića bezbojnog plina. Uvođenjem plina u epruvetu otopina **A** polagano gubi intenzitet te se na kraju obezboji.

## POKUS 2 I bi svjetlost...

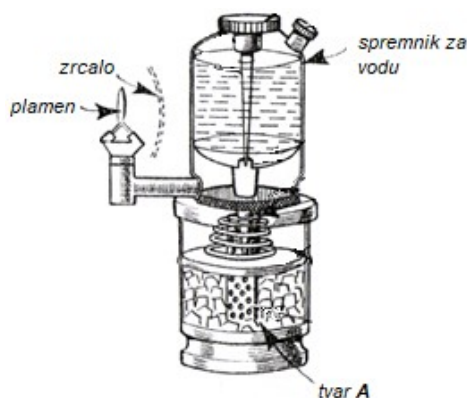
**KORAK 5** Nakon vidljive promjene u **KORAKU 4** skini gumenu cijev sa staklene cjevčice koja je provučena kroz čep kojom je zatvorena epruveta s reaktantima. Pažljivo prinesi zapaljenu šibicu suženom dijelu staklene cjevčice. **Zabilježi opažanja.**

---

Približavanjem zapaljene šibice suženom dijelu cjevčice dolazi do zapaljenja plinovitog produkta koji nastaje u reakciji. Plinoviti produkt gori intenzivnim žutim i čađavim plamenom.

**KORAK 6** Aparaturu pomakni na sredinu klupe kako nikome ne bi smetala te pričekaj da se plamen sam ugasi.

**PRIČA 1** *Iskapanje ugljena, ali i ostalih važnih ruda, oduvijek je bio mukotrpan i opasan posao. Visoka temperatura, ugljena prašina te rad u skućenom prostoru samo su neki od problema koji su tada zadavali rudarima glavobolje. Povrh svih nabrojanih problema još je jedan koji je dodatno otežavao svakodnevno obavljanje poslova, a to je manjak svjetlosti. Vjeruje se kako su još stari Kinezi tisuću godina prije Krista kopali ugljen i kao izvor svjetlosti koristili vatru. Razvojem znanja i tehnologije, a sve kako bi iskapanje bilo olakšano, rudari počinju koristiti unutar tunela rudnika kao izvor svjetlosti dvije reakcije koje si upravo proveo. Na tvar A kapala bi voda čime nastaje plinoviti produkt koji se pri izlasku iz lampe zapali i goreći osvjetljava duboke i tamne hodnike. Naime, kroz povijest su ostale zabilježene velike tragedije u kojima bi život izgubili rudari zbog eksplozija unutar rudnika i urušavanja hodnika. Nakon takvih katastrofa u rudnike se uvode električne lampe (1915.) kao izvor svjetlosti. I danas je to iznimno važno pa se tako u rudnik ne smiju unositi predmeti koji mogu proizvesti plamen ili iskru.*



(preuzeto i prilagođeno prema <http://www.users.waitrose.com/~123boing/Instructions/>)

**PITANJE 1** Na temelju **PRIČE 1** objasni zašto plinoviti produkt ne smiješ pokušati zapaliti na početku reakcije.

---

---

Smjesa plinovitog produkta i zraka je eksplozivna. Moramo biti sigurni kako je sav plinoviti produkt istisnuo zrak iz epruvete te tek onda smijemo zapaliti plinoviti produkt.

**ZADATAK 1** Na temelju pjesme odgonetni što je tvar **A** po kemijskom sastavu.

*Priča kreće povrh gore,  
Dva junaka nju sad tvore.*

*Prvi od njih siv i sjajan,  
spoj mu s vodom nije bajan.  
Oganj vruć kad on dotakne,  
narančasti plam potakne.  
U drugom stupcu dobro znan,  
Naš junak prvi sniva san.*

*Drugi pak je od dva dijela,  
vanjština mu nije bijela.  
Dijelovi mu k'o brat bratu,  
nerazdvojni i u ratu.  
Svaki od njih minus ima,*

*sastavnica su i dima.  
Bez njih pisat' nije lako,  
Uvjeri se u to svatko.  
Dva junaka kad se združe,  
Tom se stvari svi sad služe.*

Tvar **A** je \_\_\_\_\_ (kalcijev karbid,  $\text{CaC}_2$ )

**KORAK 6** Kada je reakcija pri kraju i plamen se sam ugasi, odčepi epruvetu te kapni u nju jednu kap otopine indikatora **B**. **Zabilježi opažanja**. Što je otopina **B** po kemijskom sastavu?

Dodatkom jedne kapi otopine **B** dolazi do nastanka purpurnog obojenja. Otopina **B** je otopina indikatora fenolftaleina.

**PITANJE 2** Na temelju opažanja u **KORAKU 6** i identifikacije tvari **A** zaključi koje se kemijski važne vrste nalaze u otopini.

Molekule vode ( $\text{H}_2\text{O}$ ), kalcijevi kationi ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i hidroksidni anioni ( $\text{OH}^-$ ).

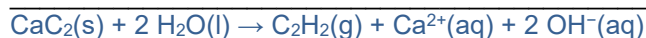
**PITANJE 3** Tvar **A** je higroskopna. Objasni zbog čega se u **KORAKU 1** tvar **A** mora uzeti pincetom?

Kalcijev karbid veže na sebe vlagu iz zraka te dodatno vlaga s površine kože na prstima s njom reagira tvoreći pritom kalcijevu lužinu koja može nagristi kožu ako se dira prstima.

**PITANJE 4** Na temelju opažanja u **KORAKU 4** i podatka da se plinoviti produkt koristi za autogeno zavarivanje zaključi o kojem plinu je riječ?

Plinoviti produkt je etin.

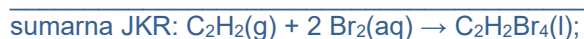
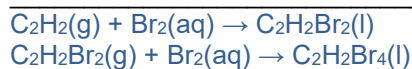
**PITANJE 5** Jednadžbom kemijske reakcije prikaži nastajanje plinovitog produkta.



**PITANJE 6** Otopina **A** je priređena otapanjem molekula, trećeg po masi, halogenog elementa u vodi. Koje važne kemijske vrste prevladavaju u otopini?

Molekule vode ( $\text{H}_2\text{O}$ ), hipobromitni anioni ( $\text{OBr}^-$ ) i otopljene molekule broma ( $\text{Br}_2(\text{aq})$ ).

**PITANJE 7** Jednadžbama kemijskih reakcija opiši promjenu obezbojenja otopine **A**.





**PITANJE 8** Napiši imena produkata iz **PITANJA 7** prema IUPAC-ovim pravilima nomenklature.

1,2-dibrometen i 1,1,2,2-tetrabrometan

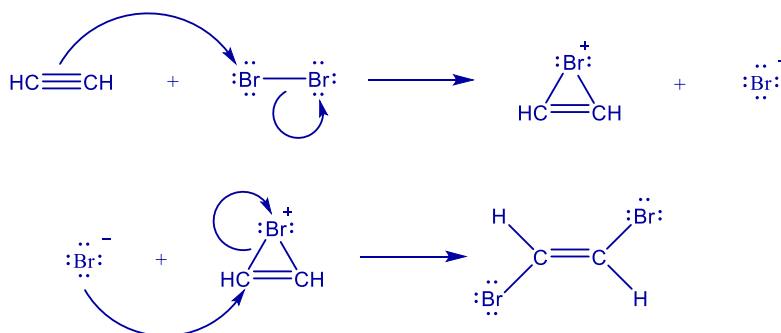
**PITANJE 9** Kako se naziva vrsta organskih reakcija iz **PITANJA 7**?

Reakcija adicije.

**ZADATAK 2** Na temelju opisa nacrtaj dvostupanjski mehanizam prve reakcije. Prilikom crtanja služi se Lewisovom simbolikom te zakrivljenim strelicama za prikaz pomaka elektrona.

1. jedan od ugljikovih atoma trostruke veze plinovitog produkta napada jedan atom halogena iz molekule pri čemu nastaje tročlani prsten s pozitivnim nabojem na atomu halogena (halonijev kation) te se oslobađa bromidni anion

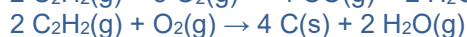
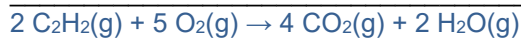
2. bromidni anion napada jedan od ugljikovih atoma formiranog tročlanog prstena te puca veza ugljik-halogen s ugljikovog atoma koji je napadnut bromidnim anionom



**PITANJE 10** Obzirom na elektronsku gustoću, koje su vrste u prvom i drugom stupnju mehanizma elektrofilni, a koje nukleofilni?

Elektrofilne vrste su molekule broma i bromonijevi kationi, dok su nukleofilne vrste molekule etina i bromidni anioni.

**PITANJE 11** Jednadžbama kemijskih reakcija opiši promjene do kojih dolazi zapaljenjem plinovitog produkta.



**ZADATAK 3** Prilikom autogenog zavarivanja dolazi do izgaranja etina u struji kisika. Izračunaj za koliko se povisi temperatura željezne kocke mase 100 g ako se idealno sva toplina gorenja 1 L etina utroši na njezino zagrijavanje pri normalnom atmosferskom tlaku. Temperatura prostorije iznosi 25 °C. Specifični toplinski kapacitet željeza iznosi 0,449 J/K<sup>-1</sup>g<sup>-1</sup>. Standardne entalpije nastajanja ( $\Delta_f H^\circ$ ) za etin, vodu i ugljikov dioksid redom iznose: 227,4 kJ mol<sup>-1</sup>, -241,8 kJ mol<sup>-1</sup> i -393,5 kJ mol<sup>-1</sup>.

$m(\text{kocka}) = 100 \text{ g}$   
 $v(\text{etin}) = 1 \text{ L} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$   
 $p = 101325 \text{ Pa}$   
 $t = 25^\circ\text{C} \Rightarrow T = 298 \text{ K}$   
 $c(\text{Fe}) = 0,449 \text{ J/K}^\circ\text{g}^{-1}$   
 $\Delta_f H^\circ(\text{etin}, \text{g}) = 227,4 \text{ kJ/mol}$   
 $\Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{g}) = -241,8 \text{ kJ/mol}$   
 $\Delta_f H^\circ(\text{CO}_2, \text{g}) = -393,5 \text{ kJ/mol}$

$2 \text{C}_2\text{H}_2(\text{g}) + 5 \text{O}_2(\text{g}) \rightarrow 4 \text{CO}_2(\text{g}) + 2 \text{H}_2\text{O}(\text{g})$   
 $pV(\text{etin}) = n(\text{etin})RT$   
 $n(\text{etin}) = \frac{101325 \text{ Pa} \cdot 10^{-3} \text{ m}^3}{8,314 \text{ J/mol}^\circ\text{K} \cdot 298 \text{ K}} = 0,04 \text{ mol}$   
 $\xi = \frac{\Delta n(\text{etin})}{\nu(\text{etin})} = \frac{0 \text{ mol} - 0,04 \text{ mol}}{-2} = 0,02 \text{ mol}$

$t_2(\text{kocka}) = ?$   
 $\Delta_r H^\circ = [4 \cdot \Delta_f H^\circ(\text{CO}_2, \text{g}) + 2 \cdot \Delta_f H^\circ(\text{H}_2\text{O}, \text{g})] - [2 \cdot \Delta_f H^\circ(\text{C}_2\text{H}_2, \text{g}) + 5 \cdot \Delta_f H^\circ(\text{O}_2, \text{g})]$   
 $= -2057,6 \text{ kJ/mol} - 454,8 \text{ kJ/mol} = -2512,4 \text{ kJ/mol}$   
 $\Delta_r H^\circ = \frac{\Delta H}{\xi} \Rightarrow \Delta H = \Delta_r H^\circ \cdot \xi = -2512,4 \text{ kJ/mol} \cdot 0,02 \text{ mol} = 50,25 \text{ kJ}$   
 $Q = \Delta H$   
 $c(\text{Fe}) = \frac{Q}{\Delta T \cdot m} \Rightarrow \Delta T = \frac{Q}{c \cdot m} = \frac{50,25 \cdot 10^3 \text{ J}}{0,449 \text{ J/K}^\circ\text{g}^{-1} \cdot 100 \text{ g}} = 1119 \text{ K}$   
 $\Delta T = T_2 - T_1 \Rightarrow T_2 = \Delta T + T_1 = 1119 \text{ K} + 298 \text{ K} = 1417 \text{ K}$

## **6. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci**

Ime i prezime: Dominik Hamer

Datum rođenja: 20. prosinca 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb

**Obrazovanje**

2003. – 2011. Osnovna škola Antuna Augustinčića, Zaprešić

2011. – 2015. Srednja škola Ban Josip Jelačić, Zaprešić

2015. – 2020. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij biologije i kemije, smjer nastavnički, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**Nagrade i priznanja**

2020. Dekanova nagrada za izuzetan uspjeh u studiju

**Sudjelovanja u popularizaciji znanosti**

2016. – 2019. Otvoreni dan kemije (Dan i noć na PMF-u)