

Priprava policikličkih manokonjugata i njihovo kompleksiranje s β -ciklodekstrinom

Radonić, Doroteja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:217:072309>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Doroteja Radonić

**Priprava policikličkih manokonjugata
i njihovo kompleksiranje s
 β -ciklodekstrinom**

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistre kemije

Zagreb, 2021. godina.

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 voditeljstvom dr. sc. Željke Car, str. savj.

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) i u okviru HRZZ projekta pod nazivom *Koordinacijske reakcije makrocikličkih liganada u otopini (MACROSOL)* (IP-2019-04-9560, voditelj: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić).

Zahvale

Željela bih se zahvaliti svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković, na pruženoj prilici, uloženom trudu i strpljenju, prenesenom znanju i savjetima prilikom izrade diplomskog rada. Hvala Vam na ugodnoj i poticajnoj radnoj atmosferi u labosu te na svom posvećenom vremenu.

Zahvaljujem se neposrednoj voditeljici dr. sc. Željki Car na uloženom trudu i vremenu, pruženoj pomoći i podršci tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada.

Također se zahvaljujem asistentici mag. chem. Danijeli Mihelec kao i svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju, na ugodnom društvu i korisnim savjetima.

Hvala ekipi iz labosa 306 na nezaboravnim danima i najboljoj atmosferi.

Hvala svim prijateljima i kolegama što su mi uljepšali dane studiranja, a posebno hvala Sari i Nikolini koje su bile uz mene od samog početka i bez kojih moje studiranje ne bi bilo toliko zabavno.

Veliko hvala mojem DNP Lidiji, Mladenu, Anti i Nikoli na mnogobrojnim druženjima koja me uveseljavaju još od srednje škole.

Od srca hvala mom Kreši bez čije podrške, strpljenja i ljubavi nijedan moj uspjeh ne bi bio potpun.

Na kraju, najveća hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci, a najviše hvala mojim roditeljima, koji su uvijek bili tu uz mene i vjerovali u moj uspjeh kad ni sama nisam i bez kojih sve što sam do sad postigla ne bi bilo moguće.

Zagreb, veljača 2021.

Doroteja

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Glikozidi.....	3
2.2. Zaštita hidroksilnih skupina ugljikohidrata.....	4
2.2.1. Esterska zaštita	6
2.2.2. Eterska zaštita	7
2.2.3. Acetalna zaštita 1,2- i 1,3-diola	10
2.3. Katalitičko hidrogeniranje	12
2.3.1. Katalitičko hidrogeniranje alkena	12
2.3.2. Katalitičko hidrogeniranje alkina	14
2.3.3. Katalitičko hidrogeniranje aldehida i ketona	14
2.3.4. Katalitička hidrogenoliza.....	15
2.4. Ciklodekstrini	16
2.4.1. Formiranje inkluzijskih kompleksa	17
2.4.2. Topljivost ciklodekstrina u vodenim otopinama	18
2.4.3. Samoudruživanje ciklodekstrina i primjena u sustavu prijenosa lijekova	19
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	21
3.1. Materijali i metode.....	21
3.2. Priprava acetiliranih derivata manoze.....	22
3.2.1. Priprava 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-manopiranoze (1)	22
3.2.2. Priprava 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoze (2)	23
3.3. Priprava policikličkih estera bromoctene kiseline (3-6)	24
3.3.1. Općeniti postupak priprave estera bromoctene kiseline	24
3.3.2. Priprava exo-norbornan-2-il-bromacetata (3)	24
3.3.3. Priprava naftalen-1-il-bromacetata (4)	25
3.3.4. Priprava naftalen-2-il-bromacetata (5)	26
3.3.5. Priprava antracen-2-il-bromacetata (6)	27
3.4. Priprava zaštićenih manokonjugata (7-12) Williamsonovom sintezom	27

3.4.1. Općeniti postupak priprave zaštićenih manokonjugata	27
3.4.2. Priprava exo-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (7)	28
3.4.3. Priprava naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (8).....	29
3.4.4. Priprava exo-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (9).....	30
3.4.5. Priprava naftalen-1-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (10).....	31
3.4.6. Priprava naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (11).....	32
3.4.7. Priprava antracen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (12).....	33
3.5. Općeniti postupak deacetiliranja spojeva 7 i 8 (Zemplénov postupak)	33
3.6. Općeniti postupak debenziliranja spojeva 9-11 katalitičkom hidrogenolizom	34
3.6.1. Priprava exo-norbornan-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata (14).....	35
3.6.2. Priprava naftalen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata (15).....	36
3.6.3. Pokušaj priprave naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata.....	37
3.7. Priprava uzoraka za snimanje ^1H-^1H ROESY NMR spektara	38
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	39
4.1. Priprava 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoze (2).....	40
4.2. Priprava policikličkih estera bromoctene kiseline (3-6)	41
4.3. Priprava zaštićenih manokonjugata (7-12).....	43
4.3.1. Priprava manokonjugata zaštićenih acetilnom zaštitom (7 i 8).....	43
4.3.2. Priprava manokonjugata zaštićenih benzilnom zaštitom (9-12).....	44
4.4. Zemplénov postupak deacetiliranja spojeva 7 i 8	45
4.5. Debenziliranje spojeva 9-11 katalitičkom hidrogenolizom	46
4.6. Kompleksiranje odabranih manokonjugata s β -ciklodekstrinom	48
§ 5. ZAKLJUČAK	53
§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	55
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	59
§ 8. ŽIVOTOPIS	61



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA POLICIKLIČKIH MANOKONJUGATA I NJIHOVO KOMPLEKSIRANJE S β -CIKLODEKSTRINOM

Doroteja Radonić

U ovom diplomskom radu opisan je postupak sinteze tri policiklička manokonjugata, estera 2-(α -D-manopiranoziloksi)octene kiseline (*exo*-norbornan-2-il (**14**), naftalen-2-il (**15**) i 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il (**16**)) te priprava prekursora **12** za sintezu analognog antracen-2-ilnog estera. Zaštićeni manokonjugati **9-12** dobiveni su reakcijom tetrabenziliranog manoznog prekursora sa slobodnom anomernom hidroksilnom skupinom i odgovarajućeg policikličkog estera bromoctene kiseline u uvjetima Williamsonove sinteze etera. Esteri bromoctene kiseline **3-6** dobiveni su reakcijom odabranog policikličkog alkohola i bromacetil-bromida. Za dobivanje konačnih produkata **14-16** benzilna zaštita s manokonjugata **9-11** uklonjena je reakcijom katalitičke hidrogenolize. Prilikom debenziliranja naftalen-1-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (**10**), umjesto očekivanog manokonjugata dobiven je spoj **16**. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su NMR spektroskopijom (^1H i ^{13}C), a neke od njih i spektrometrijom masa (MS). Policiklički manokonjugati sintetizirani su u svrhu daljnjeg ispitivanja njihovog kompleksiranja s β -ciklodekstrinom, a nastajanje inkluzijskih kompleksa u vodi preliminarno je potvrđeno 2D NMR spektroskopijom (^1H - ^1H ROESY).

(XII+61 stranica, 28 slika, 26 shema, 1 tablica, 31 literaturni navod, 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: β -ciklodekstrin, katalitičko hidrogeniranje, policiklički manokonjugati, zaštitne skupine

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

Neposredni voditelj: dr. sc. Željka Car, str. savj.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
3. prof. dr. sc. Željka Soldin

Zamjena: prof. dr. sc. Ines Primožič

Datum diplomskog ispita: 19. veljače 2021.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF POLYCYCLIC MANNOCONJUGATES AND THEIR COMPLEXATION WITH β -CYCLODEXTRIN

Doroteja Radonić

This diploma thesis describes the syntheses of three polycyclic esters of 2-(α -D-mannopyranosyloxy)acetic acid (*exo*-norbornane-2-yl (**14**), naphthalene-2-yl (**15**) and 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1-yl (**16**)) and the preparation of the precursor **12** for the syntheses of the analogous anthracene-2-yl ester. The protected mannoconjugates **9-12** were prepared by the reaction of the tetrabenzylated mannose precursor with the free anomeric hydroxyl group and the corresponding polycyclic ester of a bromoacetic acid in the conditions of Williamson ether synthesis. The esters of the bromoacetic acid **3-6** were prepared by the reaction of the selected polycyclic alcohol and a bromoacetyl bromide. The final products **14-16** were obtained by removing the benzyl protection from mannoconjugates **9-11** by means of catalytic hydrogenolysis. During the debenzylation of naphthalene-1-yl-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-mannopyranosyloxy)acetate (**10**), instead of the expected mannoconjugate, compound **16** was obtained. The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and/or by mass spectrometry. Polycyclic mannoconjugates were synthesized for the purpose of further investigating their complexation with β -cyclodextrin and the formation of inclusion complexes in water was preliminarily confirmed by 2D NMR spectroscopy (^1H - ^1H ROESY).

(XII + 61 pages, 54 figures, 1 table, 31 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: catalytic hydrogenation, β -cyclodextrin, polycyclic mannoconjugates, protection groups

Mentor: Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

Assistant mentor: Dr. Željka Car

Reviewers:

1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
 2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
 3. Dr. Željka Soldin, Professor
- Substitute: Dr. Ines Primožič, Professor
Date of exam: 19th February 2021

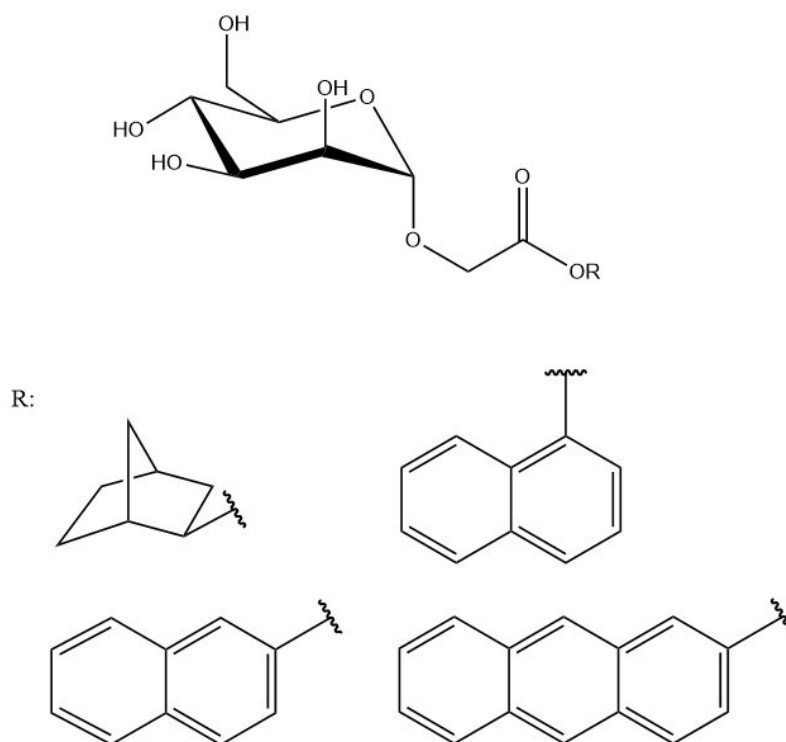
§ 1. UVOD

Ciklodekstrini su makrociklički oligosaharidi, najčešće građeni od šest, sedam ili osam D-glukopiranoznih podjedinica kovalentno povezanih $\alpha(1,4)$ -glikozidnim vezama. Pripadaju skupini prstenastih molekula s hidrofilnom vanjskom stranom i hidrofobnom unutarnjom šupljinom. Upravo takva struktura ciklodekstrinima omogućuje formiranje inkluzijskih kompleksa s nepolarnim supstratima, pri čemu supstrati poprimaju nove fizikalne, kemijske i/ili biološke karakteristike.¹

Od prirodnih ciklodekstrina za formiranje inkluzijskih kompleksa najpogodniji je β -ciklodekstrin.² U hidrofobnu šupljinu β -ciklodekstrina spontano mogu ući molekule koje u svojoj strukturi sadrže alifatske i aromatske podjedinice, no zbog izrazito velikog afiniteta vezanja, najkompatibilniji su adamantan i njegovi derivati.³⁻⁵ Sposobnost formiranja inkluzijskih kompleksa glavni je razlog široke praktične primjene ciklodekstrina u medicini, farmaceutskoj, prehrambenoj, kozmetičkoj i tekstilnoj industriji, kemijskoj analizi i katalizi, biotehnologiji i nanotehnologiji.⁶

Osim ciklodekstrina, inkluzijske komplekse s nepolarnim supstratima mogu formirati i kukurbiturili, makrocikličke molekule građene od glikolurilnih podjedinica. U nekim slučajevima konstante vezanja supstrata i kukurbiturila mogu biti veće od konstanti vezanja kod ciklodekstrina.^{7,8}

Cilj ovog diplomskog rada, koji predstavlja nastavak suradnje sa Zavodom za fizikalnu kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, bio je sintetizirati četiri policiklička manokonjugata: *exo*-norbornan-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat, naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat, naftalen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat i antracen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (slika 1) te ispitati njihovu interakciju s β -ciklodekstrinom pomoću 2D NMR spektroskopije (^1H - ^1H ROESY).



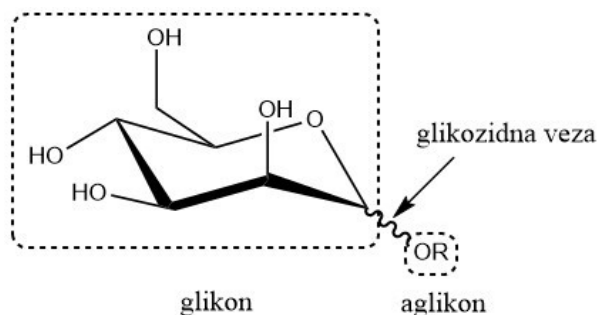
Slika 1. Općenita strukturna formula policikličkih manokonjugata – ciljnih molekula
diplomskog rada

Policiklički manokonjugati pripravit će se u uvjetima Williamsonove sinteze etera reakcijom tetraacetiliranog i/ili tetrabenziliranog manoznog prekursora i odgovarajućih policikličkih estera bromoctene kiseline. Esteri bromoctene kiseline sintetizirat će se reakcijom odabranih policikličkih alkohola i bromacetil-bromida. Benzilna zaštita s dobivenih manokonjugata uklonit će se reakcijom katalitičke hidrogenolize, dok će se acetilna zaštita ukloniti Zemplénovim postupkom. Zaštićeni manozni prekursori pripravit će se prema potrebi iz polazne manoze prema uobičajenim procedurama dobro optimiranim u ovome laboratoriju. Potvrda strukture svih sintetiziranih spojeva napravljena je spektroskopijom NMR (^1H i ^{13}C) i/ili spektrometrijom masa (MS). Odabrani policiklički manokonjugati kompleksirat će se s β -ciklodekstrinom, a formiranje inkluzijskih kompleksa u vodi pratit će se 2D NMR spektroskopijom (^1H - ^1H ROESY).

§ 2. LITERATURNI PREGLED

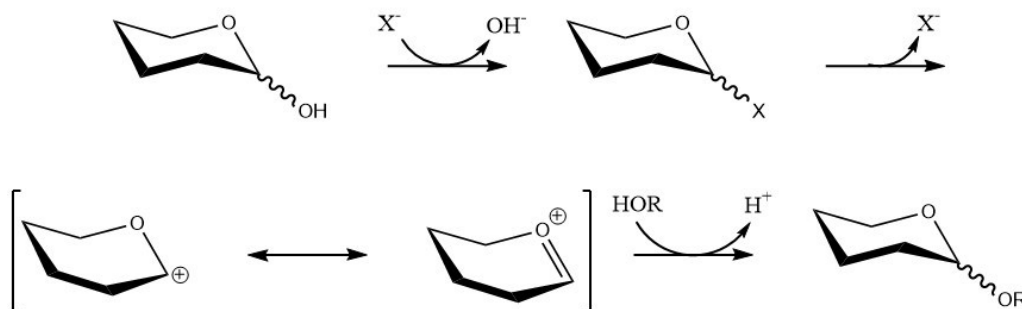
2.1. Glikozidi

Glikozidi, ciklički acetali monosaharida, sastoje se od ugljikohidratne podjedinice koja se naziva glikon, te neugljikohidratne podjedinice aglikona. Aglikon je glikozidnom vezom vezan na anomerni ugljikov atom glikonske podjedinice koji, ovisno o usmjerenju glikozidne veze, može biti α - ili β -konfiguracije (slika 2). Glikozidna veza najčešće se ostvaruje preko atoma kisika, dušika, sumpora ili ugljika, pa tako razlikujemo *O*-, *N*-, *S*- ili *C*- glikozide.^{9,10}



Slika 2. Strukturna formula *O*-glikozida na primjeru D-manozida

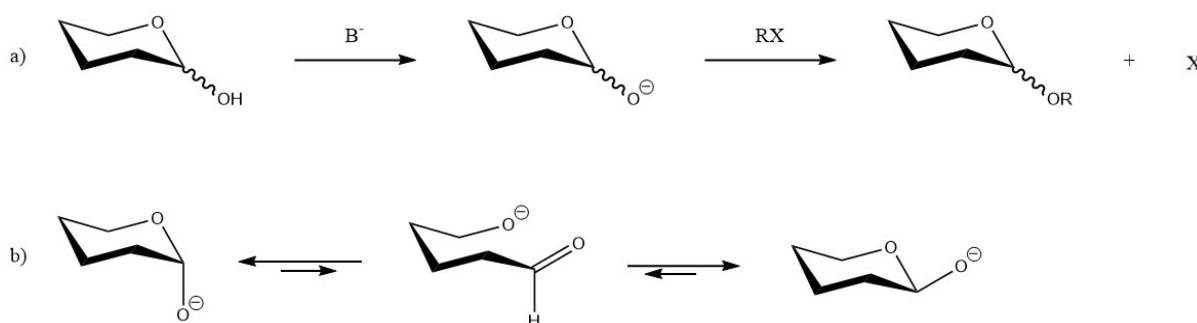
Glikozilacija, reakcija kojom nastaje glikozidna veza, reakcija je koja se najčešće odvija mehanizmom nukleofilne supstitucije na anomernom ugljikovom atomu ugljikohidrata, u kiselim uvjetima. Prije same glikozilacije potrebno je glikozilni donor aktivirati prevođenjem anomerne hidroksilne skupine u dobru izlaznu skupinu. Reakcija supstitucije izlazne skupine s nukleofilnim glikozilnim akceptorom odvija se preko pozitivno nabijenog, kratkoživućeg međuprodukta, odnosno preko oksonijevog i karbenijevog iona (shema 1).



Shema 1. Sintaza glikozida nukleofilnom supstitucijom na anomernom ugljikovom atomu

Kao glikozilni donori najčešće se upotrebljavaju glikozil-halogenidi (Königs-Knorrova metoda), tioglikozidi, glikozil-estri ili glikozil-imidati (trikloracetimidatna metoda), dok je glikozilni akceptor najčešće alkohol ili druga molekula ugljikohidrata sa samo jednom slobodnom hidroksilnom skupinom. Prilikom glikozilacije potrebno je osigurati stereoselektivni prijenos glikozilnog donora na akceptor, te osigurati da do reakcije dođe samo na određenoj hidroksilnoj skupini što se postiže uporabom enzima ili zaštitnih skupina.^{9,10}

Sintezi glikozida može se pristupiti i na drugačiji način, tako da se nukleofilna supstitucija, umjesto na anomernom ugljiku, odvija na aglikonu. Takva reakcija glikozilacije naziva se anomerno *O*-alkiliranje. Reakcija zahtjeva aktivaciju aglikona, najčešće prevođenjem u halogenid ili triflat, dok se ugljikohidrat (glikon) radi povećanja nukleofilnosti pomoću baze prevodi u alkoksid (shema 2a). Reakcija se odvija preko acikličkog međuprodukta radi kojeg su α - i β -alkoksid u ravnoteži, pa to može dovesti do promjene konfiguracije anomernog ugljika (shema 2b).



Shema 2. a) Sinteza glikozida reakcijom anomernog *O*-alkiliranja;
b) Ravnoteža anomernih alkoksida

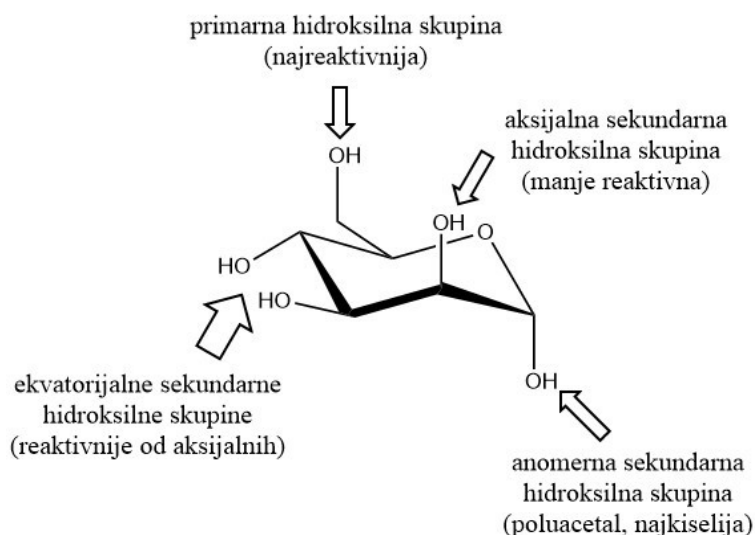
Glikozilni akceptor u ovoj reakciji najčešće su primarni alkil-triflati ili halogenalkani, ali do reakcije može doći i na sekundarnim alkil-triflatima. Bitna značajka anomernog *O*-alkiliranja jest da se odvija regioselektivno, isključivo na anomernom kisiku, čak i ako ugljikohidrat sadrži veći broj nezaštićenih hidroksilnih skupina.⁹

2.2. Zaštita hidroksilnih skupina ugljikohidrata

Ugljikohidrati su polifunkcijske biomolekule koje u svojoj strukturi sadrže velik broj hidroksilnih skupina vrlo slične reaktivnosti. Osim toga, mogu sadržavati sulfatne i fosfatne

skupine, amino-skupine, esterske, amidne i karboksilne skupine te veći broj glikozidnih veza. Nezaštićene funkcijske skupine mogu biti potencijalna smetnja prilikom sinteze glikozida u slučaju da reagiraju s prisutnim reagensima. Kako bi se osiguralo da do glikozilacije dođe samo na određenoj funkcijskoj skupini, reaktivnost preostalih skupina blokira se uvođenjem zaštitnih skupina. Osim toga, zaštitnim skupinama moguće je kontrolirati regioselektivnost i stereoselektivnost glikozilacije, te se, pomoću njihovog induktivnog efekta, može utjecati na reaktivnost ugljikohidrata. Neke zaštitne skupine mogu dovesti do smanjenja polarnosti ugljikohidrata te povećati njegovu topljivost u organskim otapalima.¹⁰⁻¹²

Hidroksilne skupine ugljikohidrata diskretno se razlikuju po reaktivnosti, na što će najviše utjecati njihov položaj na ugljikohidratnom prstenu (slika 3). Najreaktivnija je primarna hidroksilna skupina. Zbog njenog položaja, koji ju čini lako dostupnom, moguće ju je selektivno zaštititi pomoću sterički zahtjevnijih reagensa. Anomerna skupina dio je poluacetalata što ju čini najkiselijom hidroksilnom skupinom u strukturi molekule monosaharida. Upravo iz tog razloga može se u bazičnim reakcijskim uvjetima modificirati kemoselektivno, dok u kiselim uvjetima ima smanjenu reaktivnost u odnosu na preostale sekundarne skupine. Aksijalne sekundarne hidroksilne skupine uglavnom su manje reaktivne od ekvatorijalnih.¹¹



Slika 3. Različita reaktivnost hidroksilnih skupina α -D-manopiranoze

Prilikom odabira odgovarajuće zaštitne skupine potrebno je u obzir uzeti nekoliko kriterija. Zaštitna skupina mora se jednostavno, selektivno i kvantitativno uvesti na točno određenu funkcijsku skupinu, a poželjno je i da je jeftina i lako dostupna. Dobra zaštitna

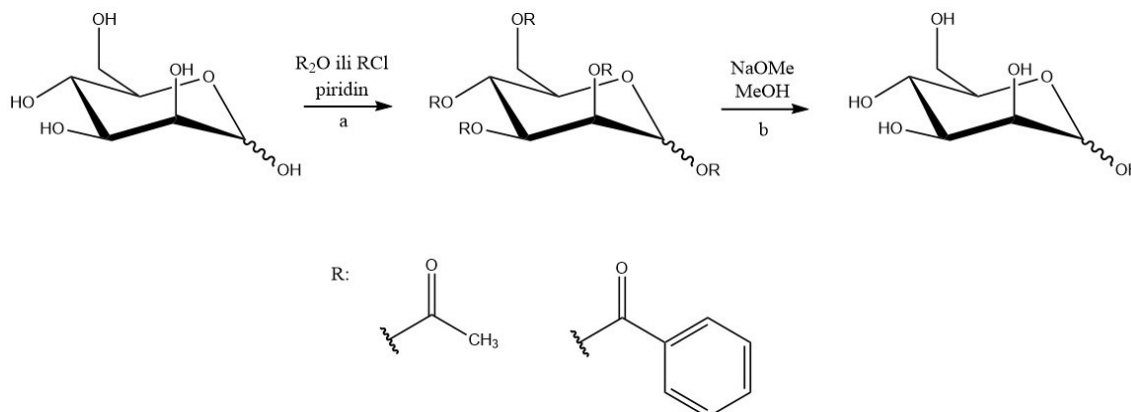
skupina mora biti stabilna u reakcijskim uvjetima i mora se moći selektivno i kvantitativno ukloniti u određenom trenutku sintetskog postupka u specifičnim uvjetima. Prilikom uklanjanja ne smije doći do raspada molekule. Ukoliko se na istu molekulu uvodi više različitih zaštitnih skupina potrebno je prilikom odabira voditi računa i o njihovoj ortogonalnosti. Ortogonalni set zaštitnih skupina čine one skupine čije se uklanjanje može provesti pomoću reagensa i u uvjetima koji ne utječu na zaštitne skupine iz drugih ortogonalnih setova.^{12,13}

Zaštitne skupine mogu se podijeliti na privremene koje se uklanjaju u međukoracima sinteze kako bi se omogućila kemijska reakcija na slobodnoj hidroksilnoj skupini te trajne koje se uklanjaju na samom kraju sinteze, u blagim reakcijskim uvjetima, i koje moraju biti stabilne u reakcijskim uvjetima svih sintetskih koraka.^{9,11,12} U kemiji ugljikohidrata najčešće se upotrebljavaju esterska, eterska i acetalna zaštita. Kao privremene zaštitne skupine upotrebljavaju se sililni i alilni eteri te supstituirani benzilni eteri, dok se kao trajna zaštita najčešće upotrebljavaju benzilni eteri, esteri (acetati i benzoati) te ciklički acetali.⁹⁻¹¹

2.2.1. Esterska zaštita

Esteri su vrlo stabilne zaštitne skupine i prilikom sinteze glikozida uvode se kao trajna zaštita hidroksilnih skupina. Delokalizacijom elektronskog para s kisikova atoma pružaju učinkovitu zaštitu hidroksilnih skupina od reakcija s oksidansima, elektrofilima i bazama. Najčešće se kao esterska zaštita upotrebljavaju acetati i benzoati.

Reakcija uvođenja acilne skupine općenito se zove aciliranje. Uvođenje acetata i benzoata na hidroksilne skupine jednostavno je i obično se provodi reakcijom s odgovarajućim anhidridom ili kiselinskim halogenidom (shema 3).^{9,10,14}



Shema 3. Uvođenje (a) i uklanjanje (b) esterske zaštitne skupine na D-manozu

Acetiliranje i benzoiliranje najčešće se provodi uz piridin. Piridin u reakcijskoj smjesi istovremeno ima ulogu otapala i katalizatora, a dodaje se i kako bi neutralizirao nastalu kiselinu. Kao alternativa piridinu, kao promotor reakcije može se upotrijebiti i jod, a osim njega kao katalizatori mogu poslužiti perklorna kiselina (HClO_4) ili natrijev acetat (NaOAc).^{10,14,15}

Najčešća metoda uklanjanja esterskih zaštitnih skupina Zemplénov je postupak transesterifikacije koji uključuje tretiranje zaštićenog supstrata s katalitičkom količinom natrijeva metoksida u metanolu (shema 3). To dovodi do brze transesterifikacije, tj. do prijenosa acilne skupine s ugljikohidrata na metanol i oslobađanja hidroksilne skupine.^{9,10,14} Drugi načini uklanjanja esterske zaštite najčešće uključuju bazične uvjete npr. amonijak ili kalijev cijanid u metanolu ili gvanidin u smjesi trietilamina, metanola i vode. Za supstrate osjetljive na bazične uvjete za deaciliranje se mogu upotrijebiti klorovodična ili tetrafluorborna kiselina (HBF_4) u metanolu.¹⁰

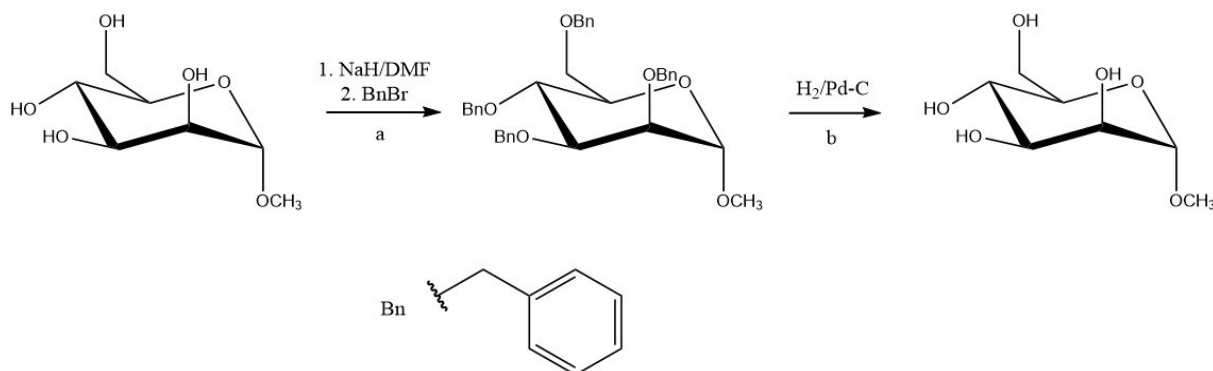
Glavni nedostatak esterske zaštite, a ponajviše acetata, sklonost je migraciji na susjednu hidroksilnu skupinu što predstavlja problem kod djelomično zaštićenih ugljikohidrata. Do intramolekularne transesterifikacije može doći u kiselim i u baznim uvjetima.^{9,11}

2.2.2. Eterska zaštita

U sintezi glikozida, kao zaštita hidroksilnih skupina vrlo često se koriste eterske zaštitne skupine. Eterska zaštita sterički blokira pristup kisikovom atomu hidroksilne skupine i time pruža učinkovitu zaštitu hidroksilnih skupina od reakcije s elektrofilima. Osim toga, zamjenom vodikovog atoma alkilnom skupinom sprječava se reakcija hidroksilne skupine s jakim bazama. Benzilni se eteri, zbog velike stabilnosti u širokom rasponu kiselobaznih uvjeta uvode kao trajna zaštita, dok se kao privremena zaštita najčešće koriste supstituirani benzilni eteri ili alilni eteri, a mogu se upotrijebiti i sililni eteri zbog svoje specifične reaktivnosti i steričkog efekta.^{9,12,13}

Benziliranje se može provesti na više načina ovisno o reakcijskim uvjetima, a najprikladnija i najčešće korištena metoda je Williamsonova sinteza etera. Uz pomoć baze, primjerice natrijevog i kalijevog hidrida te hidroksida, iz alkohola se dobiva metalni alkoksid koji se alkiliranjem s benzil-kloridom ili benzil-bromidom u polarnom aprotionskom otapalu, poput DMF-a prevodi u benzilni eter (shema 4). Williamsonova sinteza nije prikladna za

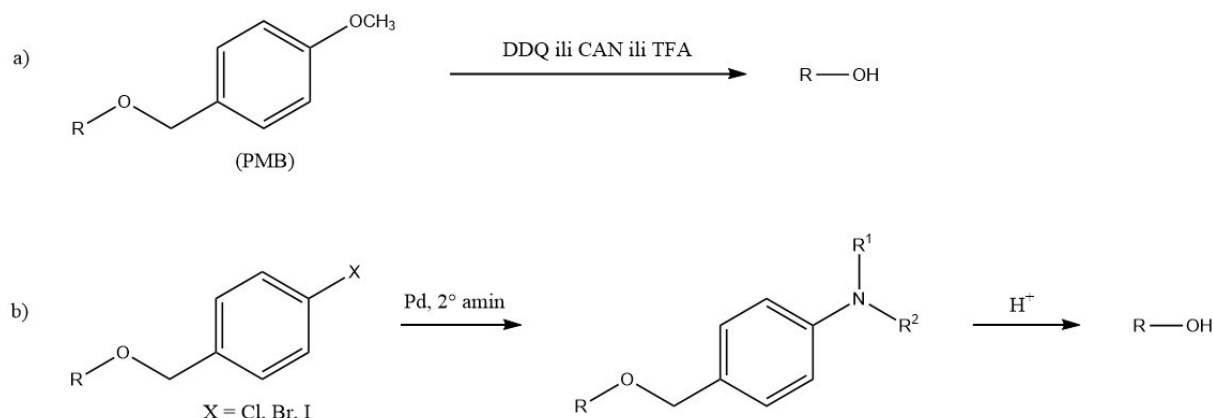
supstrate koji sadrže funkcijske skupine osjetljive na bazične uvjete (npr. estere), pa se alternativno benziliranje može provesti pomoću srebrnog oksida (Ag_2O) koji je slaba baza ili pomoću benzil-trikloracetimidata ili benzil-triflata u kiselim ili neutralnim uvjetima.¹¹⁻¹³



Schema 4. Uvođenje (a) i uklanjanje (b) benzilne zaštite na metil- α -D-manopiranozid

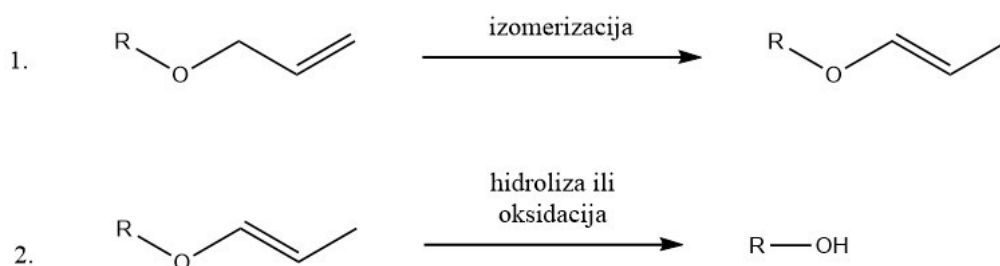
Najčešći i najblaži način uklanjanja benzilne zaštite je pomoću vodika, uz paladijev katalizator (paladij na ugljiku ili paladijev hidroksid) reakcijom katalitičke hidrogenolize (shema 4).¹⁶ Ova metoda nije prikladna za supstrate s funkcijskim skupinama koje mogu uzrokovati trovanje katalizatora (tio- i amino-skupine). Osim katalitičkom hidrogenolizom debenziliranje se može provesti Birchovom redukcijom pomoću natrija i tekućeg amonijaka, oksidacijom pomoću DDQ ili u prisutnosti Lewisove kiseline poput željezovog(III) klorida (FeCl_3) ili kositrovog klorida (SnCl_4).¹¹⁻¹³

Kao privremeni oblik zaštite hidroksilne skupine ugljikohidrata često se koriste supstituirani benzilni eteri: *p*-metoksibenzil (PMB) ili *p*-halogenbenzili. Uvjeti uklanjanja supstituiranih benzilnih etera bitno se razlikuju ovisno o supstituentu, pa im to omogućuje dobru ortogonalnost. *p*-metoksibenzilni eteri uklanjaju se hidrolitički u kiselim ili oksidativnim uvjetima, reakcijom s DDQ, cerijevim amonijevim nitratom (CAN) ili trifluoroctenom kiselinom (TFA) (shema 5a). Za uklanjanje *p*-halogenbenzila potrebno ih je najprije, paladijem kataliziranom reakcijom sa sekundarnim aminom, prevesti u aminobenzilne etere koji se zatim uklanjaju u blago kiselim uvjetima (shema 5b).^{9,12,17}



Shema 5. Uklanjanje supstituiranih benzilnih etera: a) uklanjanje *p*-metoksibenzilnih etera; b) uklanjanje *p*-halogenbenzilnih etera

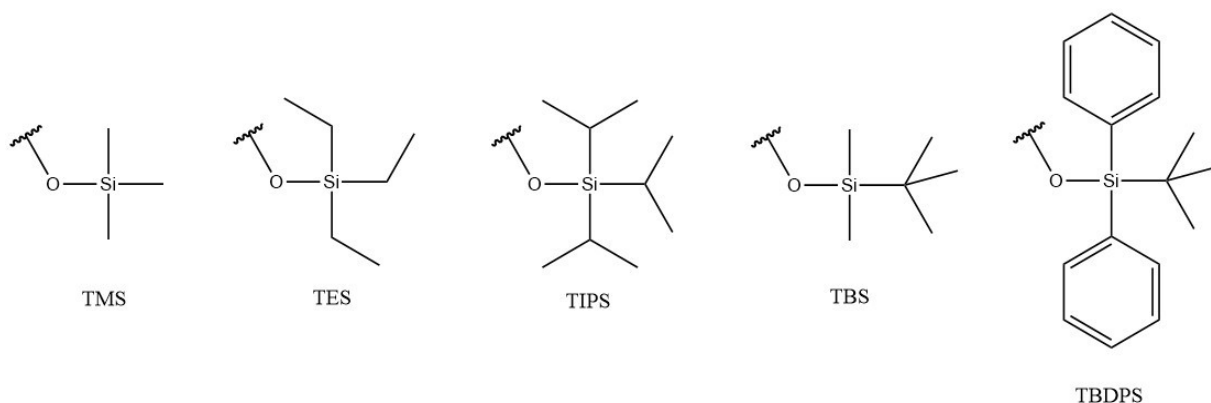
Još jedan primjer privremene zaštite u kemiji ugljikohidrata su alilni eteri. Oni se na hidroksilnu skupinu uvode na sličan način kao i benzilni eteri, putem Williamsonove sinteze u jako bazičnim uvjetima. S obzirom na stabilnost u jako kiselim i bazičnim uvjetima i s obzirom da se uklanjaju u specifičnim i blagim reakcijskim uvjetima, alilni eteri čine jedan zasebni ortogonalni set. Uklanjanje alilnih etera s hidroksilne skupine odvija se u dva koraka (shema 6). U prvom koraku dolazi do izomerizacije alilne skupine u vinilnu, pomoću Wilkinsonovog katalizatora ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) ili jake baze poput kalijevog *tert*-butoksida (*t*-BuOK) u DMSO. Nakon toga slijedi kiselinom katalizirana hidroliza vinilnog etera ili oksidacija pomoću ozona ili osmijevog oksida (OsO_4).^{9,12,13,18}



Shema 6. Uklanjanje alilne zaštite s hidroksilne skupine

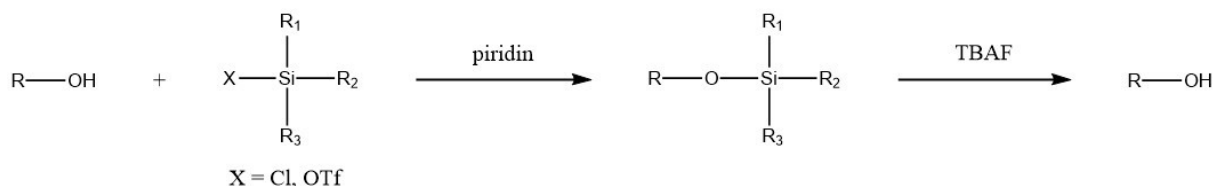
Sililni eteri korisne su zaštitne skupine zbog svoje veličine i steričkog efekta, a uz to su prilično stabilni u kiselim uvjetima. Za razliku od benzilnih i alilnih etera, sililni su eteri pogodni za zaštitu supstrata koji sadrže funkcijske skupine osjetljive na bazične uvjete. Glavni nedostatak sililnih etera je, kao i kod alkilnih estera, da u bazičnim uvjetima imaju sklonost migraciji na susjednu hidroksilnu skupinu. Od sililnih etera, kao privremene zaštitne skupine,

najčešće se upotrebljavaju trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), triizopropilsilil (TIPS), *tert*-butildimetilsilil (TBS) i *tert*-butildifenilsilil (TBDPS) (slika 4).



Slika 4. Strukturni prikaz najčešćih sililnih eterskih zaštitnih skupina

Na hidroksilnu skupinu sililni se eteri uvode u blago bazičnim uvjetima, najčešće reakcijom odgovarajućeg silil-klorida ili silil-triflata u prisutnosti aminske baze, primjerice piridina, imidazola ili trietilamina (shema 7).



Shema 7. Općenita priprema i uklanjanje sililnih etera

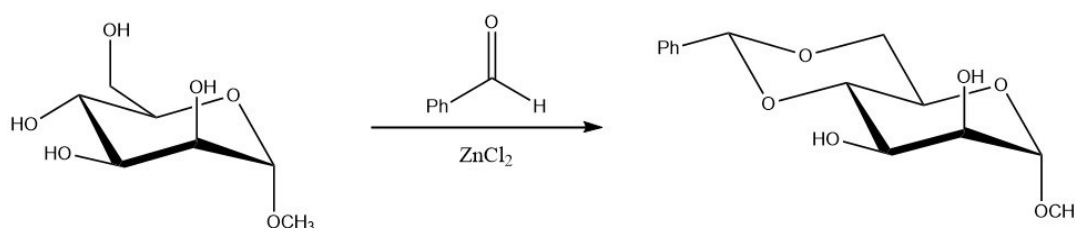
Glavna prednost sililnih etera jedinstven je način uklanjanja u prisutnosti fluoridnih iona koji je moguć radi velikog afiniteta silicija prema fluoru. Kao izvor fluoridnih iona najčešće se upotrebljava kompleks fluorovodika i piridina ili tetrabutilamonijev fluorid (TBAF) (shema 7), a ovisno o izboru reagensa reakcija se može odvijati u bazičnim, neutralnim ili kiselim uvjetima.^{9,11-13}

2.2.3. Acetalna zaštita 1,2- i 1,3-diola

Glavna prednost acetala i ketalna kao zaštitnih skupina mogućnost je simultanog zaštićivanja dvije hidroksilne skupine prisutne u istoj molekuli supstrata na položajima 1,2 (1,2-diol) ili 1,3 (1,3-diol) formiranjem 1,3-dioksanskog ili 1,3-dioksolanskog prstena. Ciklički acetali se na hidroksilne skupine ugljikohidrata uvode regioselektivno reakcijama s aldehidima ili

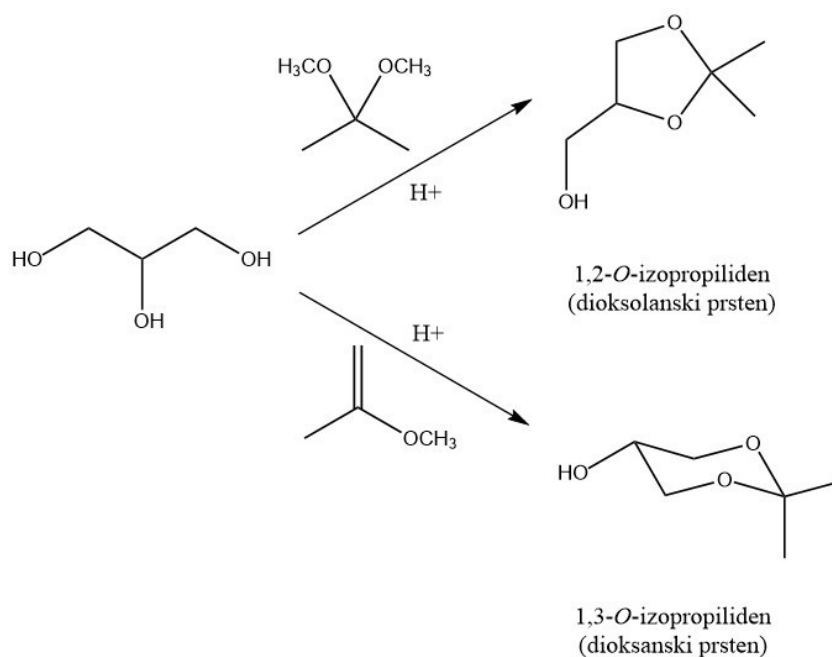
ketonima uz dodatak kiselog katalizatora, a uklanjaju se kiselim hidrolizom pomoću octene ili trifluoroctene kiseline (TFA).^{9,12}

Najčešće acetalne zaštitne skupine u kemiji ugljikohidrata su izopropiliden (acetonid) i benziliden. Benzilidenskom zaštitom preferentno se zaštićuju 1,3-dioli. Pri tom nastaje šesteročlani 1,3-dioksanski prsten s fenilnim supstituentom u ekvatorijalnom položaju. Benzilidenski acetali pripremaju se pomoću benzaldehida u prisutnosti *p*-toluensulfonske kiseline (*p*-TsOH) ili Lewisove kiseline ($ZnCl_2$) (shema 8). Njihovo uklanjanje se, osim kiselim hidrolizom, može provesti i katalitičkom hidrogenolizom.



Shema 8. Uvođenje benzilidenske zaštitne skupine na metil- α -D-manopiranozid

U slučaju izopropilidenske zaštite formiranje peteročlanog 1,3-dioksolanskog prstena termodinamički je povoljno. Stoga će reakcijom 1,2-diola s 2,2-dimetoksiopropanom (DMP) u kiselim uvjetima nastati 1,2-*O*-izopropiliden. Izopropilidenskom zaštitom mogu se u kiselim uvjetima reakcijom s 2-metoksipropenom (MP) zaštititi i 1,3-dioli. U tom slučaju nastaje produkt kinetičke kontrole, šesteročlani 1,3-*O*-izopropiliden (shema 9).^{10-12,14}



Shema 9. Općeniti postupak zaštićivanja 1,2- i 1,3- diola izopropilidenom

2.3. Katalitičko hidrogeniranje

Katalitičko hidrogeniranje jedna je od najpoznatijih i najčešće korištenih metoda redukcije organskih spojeva. Reakcije katalitičkog hidrogeniranja mogu se podijeliti na hidrogeniranje trostruke $C\equiv C$ veze alkina, hidrogeniranje dvostruke $C=C$ veze alkena i aromatskih spojeva, hidrogeniranje $C=O$ veze aldehida, ketona, karboksilnih kiselina i njihovih derivata te hidrogenolizu $C-X$ veze gdje X može biti kisik, dušik, sumpor, ugljik ili klor. Osim toga, hidrogenirati se mogu nitro-spojevi i nitrili pri čemu nastaju amini.¹⁹

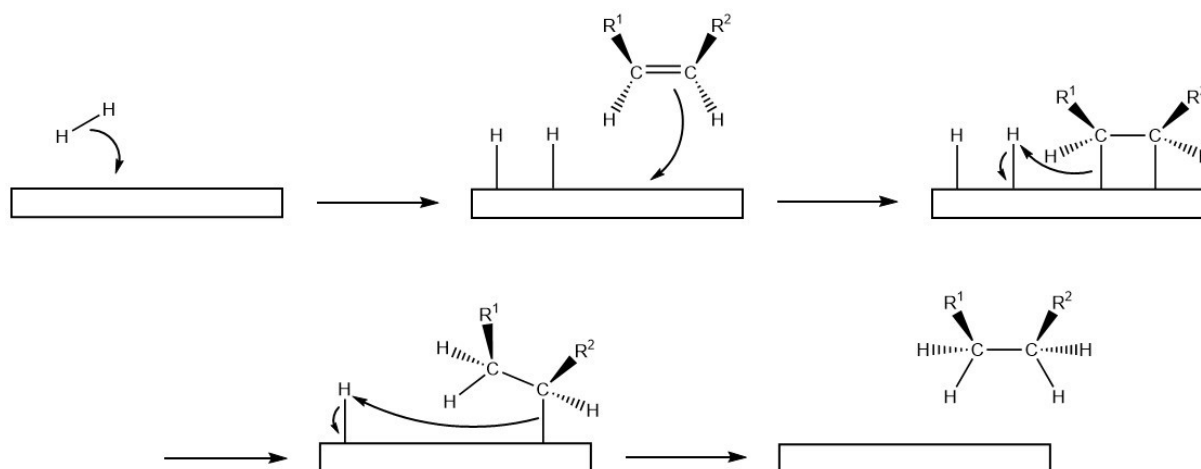
Reakcije hidrogeniranja nisu moguće bez prisutnosti metalnog katalizatora čija je glavna uloga aktivacija vodika. S obzirom da se reakcije katalitičkog hidrogeniranja odvijaju na površini metalnog katalizatora, vrlo je bitno postići njegovu što veću aktivnu površinu. Za postizanje maksimalno dostupne površine aktivne komponente, vrlo sitne čestice metala, najčešće paladija i platine te nikla, kobalta, rodija, rutenija i osmija, raspršuju se po podlozi od aktivnog ugljena, zeolita te aluminijevog ili silicijevog oksida koji imaju ulogu nosača. Vezanjem aktivne komponente na nosač povećava se efikasnost katalizatora što je bitno jer su aktivne komponente uglavnom skupe te je za njihovu aktivaciju često potrebna visoka temperatura ili tlak pri kojima se smanjuje katalitička aktivnost.^{19,20}

Najčešće korišteni katalizator prilikom hidrogeniranja je paladij na aktivnom ugljenu (Pd/C, $w(\text{Pd}) = 5-10\%$). Paladij kao aktivna komponenta pogodan je jer se aktivira u vrlo blagim uvjetima što omogućava njegovu primjenu prilikom hidrogeniranja u tekućoj fazi, pri sobnoj temperaturi te atmosferskom ili malo povišenom tlaku vodika. Pd/C katalizator netopljiv je i moguće ga je reciklirati, ali potrebno je uzeti u obzir da je vrlo piroforan, pa postoji opasnost od zapaljenja u prisutnosti kisika ili para metanola.^{19,21}

2.3.1. Katalitičko hidrogeniranje alkena

Katalitičko hidrogeniranje alkena reakcija je adicije dva atoma vodika s površine metalnog katalizatora na dvostruku $C=C$ vezu supstrata. Pri tom dolazi do formiranja stabilnijeg alkana što hidrogeniranje čini egzotermnom i termodinamički povoljnom reakcijom.^{19,20} Mehanizam katalitičkog hidrogeniranja alkena prikazan je na shemi 10. Zbog prisutnosti metalnog katalizatora najprije dolazi do cijepanja H-H veze molekule vodika i vezanja dva atoma vodika za površinu katalizatora. Na površinu katalizatora zatim se apsorbira supstrat te se na

njega, s površine katalizatora, prenose dva atoma vodika i dolazi do formiranja dvije nove C-H veze.^{20,21}



Shema 10. Mehanizam katalitičkog hidrogeniranja alkena na površini metalnog katalizatora

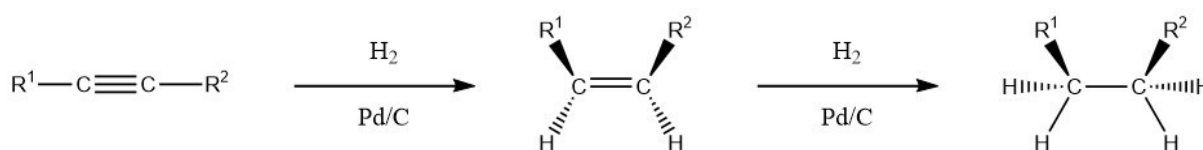
S kojom lakoćom će se dvostruka C=C veza hidrogenirati uvelike ovisi o strukturi supstituenata vezanih na ugljikove atome. Ako nema većih steričkih smetnji, hidrogeniranje će biti relativno brzo i jednostavno, a što su steričke smetnje veće hidrogeniranje je sporije. Generalno je pravilo da se hidrogeniranje odvija *syn* adicijom vodika s one strane dvostruke C=C veze koja je manje sterički ometena. To znači da će hidrogeniranje *cis*-izomera u većini slučajeva biti puno brže od hidrogeniranja *trans*-izomera.^{19,20}

Velik broj alkena uspješno se hidrogenira u tekućoj fazi u blagim reakcijskim uvjetima pomoću katalizatora s aktivnom komponentom od platine, paladija ili nikla. Povećanjem temperature i/ili tlaka može se skratiti vrijeme trajanja reakcije i smanjiti količina potrebnog katalizatora, pa su takvi uvjeti povoljniji prilikom hidrogeniranja jako supstituiranih alkena ili kod hidrogeniranja na industrijskoj skali.¹⁹

U uvjetima hidrogeniranja alkena može doći i do drugih procesa koji su često brži od samog hidrogeniranja. To su migracija dvostruke veze, *cis-trans* izomerizacija i izotopna izmjena u slučaju deuteriranih spojeva. Razmjer ovih procesa u odnosu na hidrogeniranje najvećim dijelom ovisi o prirodi katalizatora, a utjecati mogu još i nečistoće, aditivi (npr. nukleofili) te sami reakcijski uvjeti, primjerice otapalo. Selektivnost metalnog katalizatora određena je njegovom sklonošću prema izomerizaciji dvostruke veze, a ona se smanjuje u nizu $\text{Co} > \text{Ni} \approx \text{Rh} > \text{Pd} > \text{Ru} > \text{Os} > \text{Pt}$.¹⁹

2.3.2. Katalitičko hidrogeniranje alkina

Katalitičko hidrogeniranje trostruke C≡C veze odvija se u istim uvjetima kao i hidrogeniranje alkena, najčešće u tekućoj fazi, uz prisutnost metalnog katalizatora (Pd, Pt, Ni) te u blagim reakcijskim uvjetima. Jedina je razlika u tome što su za potpuno hidrogeniranje alkina potrebna dva mola vodika te se reakcija odvija u dva koraka (shema 11). U prvom koraku dolazi do *syn*-adicije jedne molekule vodika na trostruku C≡C vezu i nastaje *Z*-alken koji se potom, uz pomoć druge molekule vodika, hidrogenira u zasićeni alkan.^{19,20}



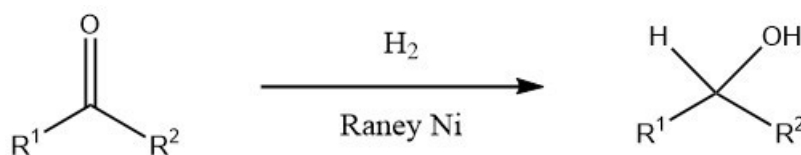
Shema 11. Katalitičko hidrogeniranje alkina

Iako je reakcija s drugom molekulom vodika uglavnom brža, potpuno hidrogeniranje alkina je otežano. Razlog je taj što je apsorpcija alkina na površinu katalizatora puno jača od apsorpcije alkena, pa tako neizreagirani alkin istiskuje novonastali alken i sprječava njegovo daljnje hidrogeniranje. Drugi korak reakcije moguće je u potpunosti blokirati i postići djelomično hidrogeniranje alkina upotrebom katalizatora specifične kemoselektivnosti.¹⁹

Selektivnost metalnih katalizatora za djelomično hidrogeniranje alkina smanjuje se u nizu Pd >> Rh > Pt > Ru >> Os. Upravo zato se za selektivno hidrogeniranje alkina najčešće koristi paladij na kalcijevom ili barijevom karbonatu, barijevom sulfatu ili aktivnom ugljenu u kombinaciji s prikladnim inhibitorom tj. katalitičkim otrovom. Katalitički otrov oslabljuje aktivnost katalizatora i onemogućava daljnje hidrogeniranje alkena. Kako bi se dodatno povećala selektivnost hidrogeniranja često se u reakcijsku smjesu dodaju i baze poput piridina ili kinolina.¹⁹ Najpoznatiji primjer katalizatora za djelomično hidrogeniranje alkina jest Lindlarov katalizator (Pd/CaCO₃ ili Pd/BaSO₄ namjerno otrovan otopinom Pb(OAc)₂).^{20,21}

2.3.3. Katalitičko hidrogeniranje aldehida i ketona

Katalitičko hidrogeniranje aldehida ili ketona podrazumijeva adiciju dva atoma vodika na karbonilnu skupinu i njenu redukciju u alkohol. Reakcija se najčešće provodi uz Raney-Ni kao katalizator (shema 12).



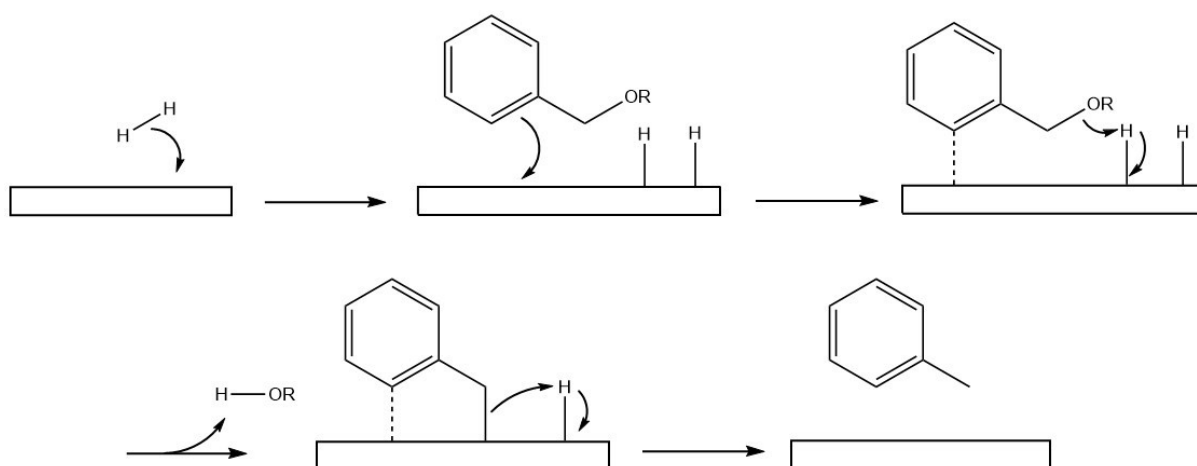
Shema 12. Katalitičko hidrogeniranje aldehida/ketona

Osim redukcije karbonilne skupine, u ovim uvjetima reducirat će se i dvostruka C=C veza. Za kemoselektivnu redukciju C=O veze upotrebljavaju se hidridi LiAlH_4 ili NaBH_4 , a reakcija se odvija mehanizmom nukleofilne adicije. Ove dvije vrste redukcijskih reakcija imaju vrlo različite mehanizme što je i razlog njihove različite kemoselektivnosti.^{21,22}

2.3.4. Katalitička hidrogenoliza

Katalitička hidrogenoliza reakcija je adicije dva atoma vodika na C-X vezu (X = C, O, N, S, Cl) prilikom koje dolazi do njenog cijepanja. Hidrogenoliza C-X veze zasićenih spojeva otežana je i za njeno provođenje potrebni su visoka temperatura i tlak. S druge strane, nezasićene skupine (vinil, fenil, benzil ili karbonil) čine C-X vezu slabijom što omogućava njenu hidrogenolizu u blagim reakcijskim uvjetima.^{19,20}

Spojevi s benzilnom funkcijskom skupinom izuzetno su podložni katalitičkoj hidrogenolizi što ju čini idealnom metodom uklanjanja benzilnih zaštitnih skupina. Mehanizam katalitičke hidrogenolize *O*-benzilnih etera pomoću paladijevog katalizatora prikazan je na shemi 13.

Shema 13. Mehanizam katalitičke hidrogenolize *O*-benzilnog etera

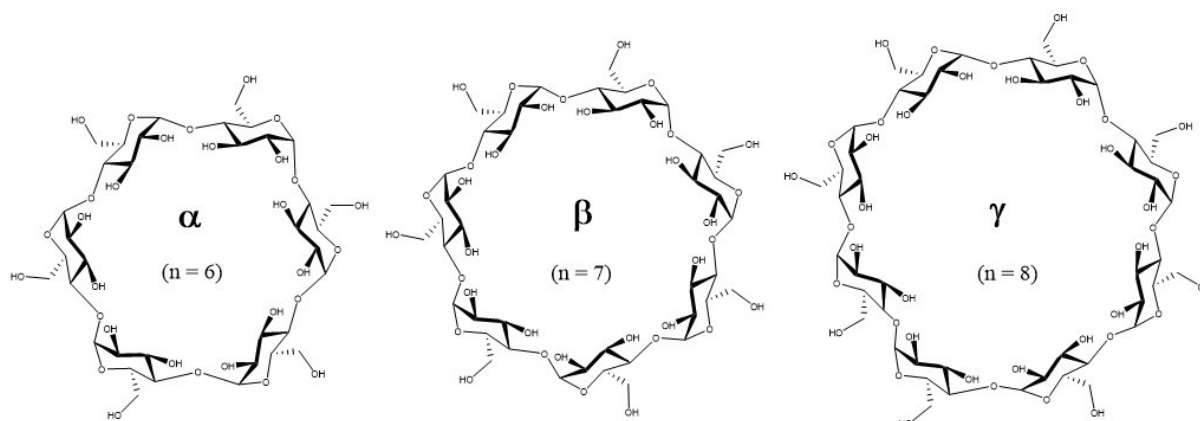
U prisutnosti metalnog katalizatora dolazi do cijepanja H-H veze vodika te se atomi vodika vežu na površinu katalizatora. Supstrat se zatim na površinu katalizatora apsorbira preko benzilne skupine koja je bogata elektronima. Adicijom vodikovih atoma s površine katalizatora na C-O vezu oslobađaju se hidroksilna skupina te benzilna skupina u obliku toluena. Što je C-O veza bliže površini katalizatora, adicija vodika je lakša.²¹

Hydrogenolizu *O*-benzilnih etera moguće je potaknuti dodatkom male količine jake kiseline, primjerice klorovodične, sumporne ili perklorne kiseline ili usporiti dodatkom dušikovih baza.^{13,19} Prilikom debenziliranja *O*-benzilnih etera uz hidrogenolizu C-O veze može doći i do kompetitivne reakcije hidrogeniranja aromatskog prstena. Selektivna hidrogenoliza C-O veze postiže se pomoću katalizatora koji nisu pogodni za hidrogeniranje aromatskog prstena, najčešće paladija (Pd/C), platine (PtO₂) ili nikla (RaNi). S druge strane, za selektivno hidrogeniranje aromatskog prstena *O*-benzilnih etera potreban je visok tlak vodika uz rutenij ili rodij kao katalizator.^{19,23,24}

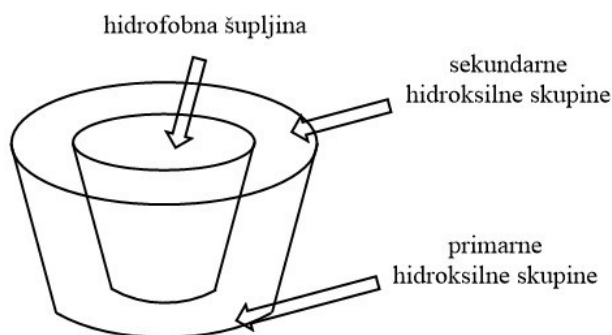
2.4. Ciklodekstrini

Ciklodekstrini su makrociklički oligosaharidi dobiveni enzimskom razgradnjom škroba pomoću ciklodekstrin glikozil-transferaze (CGTaza; EC 2.4.1.19). Njihovo otkriće pripisuje se Antoineu Villiersu. On je, proučavajući utjecaj enzima na razgradnju raznih ugljikohidrata, 1891. godine otkrio novu vrstu spojeva koje je nazvao celulozinima. Prvi detaljniji opis Villiersovih celulozina dao je početkom 20. stoljeća Franz Schardinger te ih je nazvao kristalni α - i β -dekstrin. 1938. godine Karl Johann Freudenberg pokazao je da dekstrini imaju cikličku strukturu te predložio njihovu sposobnost formiranja inkluzijskih kompleksa. Točnu molekulsku masu dekstrina i točan broj glukoznih podjedinica pojedinih dekstrina odredio je 1942. godine Dexter French metodom difrakcije rendgenskog zračenja. Naziv ciklodekstrini upotrebljava se od 1949. godine kada ga je prvi upotrijebio Friedrich Cramer.⁶

Glavni prirodni ciklodekstrini (α -, β - i γ - ciklodekstrin) građeni su od šest, sedam ili osam D-glukopiranoznih jedinica kovalentno povezanih $\alpha(1,4)$ -glikozidnim vezama (slika 5).^{1,6,10,25} Ciklodekstrine s većim brojem glukopiranoznih jedinica (9 - 13) moguće je izolirati, dok oni s manje od šest ne postoje radi prevelike napetosti prstena i steričkih faktora.¹

Slika 5. Strukturne formule molekula α -, β - i γ -ciklodekstrina

Ciklodekstrini pripadaju skupini prstenastih kavezastih molekula. Njihova trodimenzijska struktura poprima oblik šupljeg, krnjeg stošca čiji unutarnji promjer raste s povećanjem broja D-glukopiranoznih podjedinica. Zbog hidroksilnih skupina D-glukopiranoznih podjedinica vanjska strana ciklodekstrina je hidrofilna. Primarne hidroksilne skupine nalaze se s uže strane stošca, a sekundarne s proširene strane. Između sekundarnih hidroksilnih skupina formiraju se vodikove veze koje pomažu održavanju trodimenzijske strukture ciklodekstrina. Unutarnja šupljina ciklodekstrina je hidrofobna, ali može sadržavati molekule vode (slika 6).^{1,2,25,26}

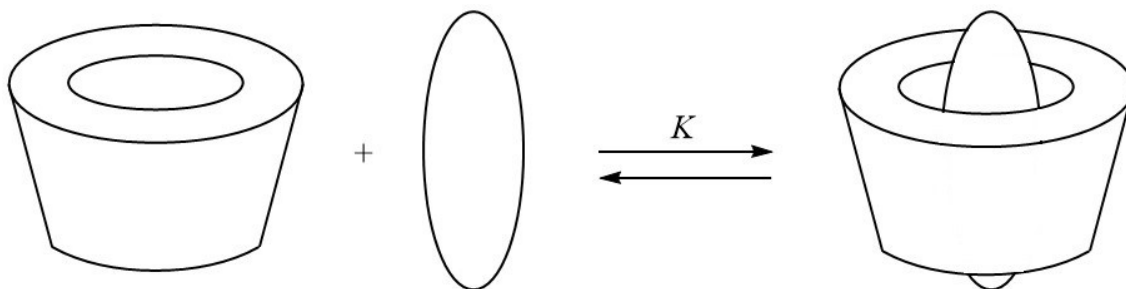


Slika 6. Trodimenzijska struktura molekule ciklodekstrina

2.4.1. Formiranje inkluzijskih kompleksa

Upravo zbog svoje trodimenzijske strukture ciklodekstrini mogu formirati inkluzijske (nekovalentne) komplekse s nepolarnim molekulama ili nepolarnim dijelovima složenijih molekula. U vodenoj otopini, molekule vode koje se nalaze unutar hidrofobne šupljine ciklodekstrina zamjenjuju se (reverzibilno) nepolarnim supstratima, molekulama-gostima i

dolazi do formiranja domaćin-gost kompleksa. Ovisno o veličini, supstrat može u šupljinu ciklodekstrina ući s uže ili šire strane.^{1,2,4} Iako je moguće da jedna molekula supstrata formira kompleks s dva ili više ciklodekstrina ili da jedna molekula ciklodekstrina formira kompleks s dva ili više supstrata, najčešće se inkluzijski kompleksi formiraju između jedne molekule supstrata i jedne molekule ciklodekstrina (shema 14).^{4,26}



Shema 14. Shematski prikaz formiranja inkluzijskog kompleksa (1:1) između molekule ciklodekstrina (domaćin) i supstrata (gost)

Formiranje kompleksa i njegova disocijacija rezultat su ravnoteže između slobodne molekule supstrata, molekule ciklodekstrina i inkluzijskog kompleksa, a određeni su konstantom K (konstanta afiniteta gosta za šupljinu CD, konstanta stabilnosti kompleksa u nedisociranom obliku ili konstanta vezanja). Vrijednost konstante K ovisi o veličini šupljine ciklodekstrina i veličini supstrata. Što supstrat bolje pristaje u hidrofobnu šupljinu tj. kada su domaćin i gost komplementarnih veličina, konstanta K je veća. Što je konstanta K veća, inkluzijski kompleks je stabilniji i njegova disocijacija je manja.^{1,2}

Formiranjem inkluzijskog kompleksa s ciklodekstrinom supstrati poprimaju nove fizikalne, kemijske i/ili biološke karakteristike. Topljivost supstrata u vodenom mediju povećava se kao i njihova kemijska stabilnost, a samim time i njihova biodostupnost. Slabo topljivim i kemijski nestabilnim supstratima povećava se permeabilnost kroz biološke membrane što omogućava njihovu apsorpciju u organizam.^{1,26,27} Osim što formiranje inkluzijskog kompleksa utječe na karakteristike supstrata, ono uzrokuje i promjenu topljivosti samog ciklodekstrina.²⁶

2.4.2. Topljivost ciklodekstrina u vodenim otopinama

Iako su prirodni ciklodekstrini i njihovi kompleksi hidrofilni, njihova topljivost u vodenom mediju je ograničena (topljivost prirodnih ciklodekstrina manja je od topljivosti acikličkih

oligosaharida s istim brojem D-glukopiranoznih podjedinica). Za α -ciklodekstrin topljivost iznosi 145 g/L, za β -ciklodekstrin 18,5 g/L, a za γ -ciklodekstrin 232 g/L.

Topljivost β -ciklodekstrina u vodenim otopinama vrlo je mala. Razlog je taj što, zbog neparnog broja glukopiranoznih jedinica ($n = 7$), dolazi do formiranja intramolekulskih vodikovih veza koje otežavaju formiranje vodikovih veza s okolnim molekulama vode. Iako β -ciklodekstrin ima najmanju topljivost u odnosu na ostale prirodne ciklodekstrine, veličina njegove hidrofobne šupljine pogodna je za stvaranje inkluzijskih kompleksa s velikim brojem supstrata. Zamjenom hidroksilnih skupina β -ciklodekstrina s drugim funkcijskim skupinama otežava se formiranje intramolekulskih vodikovih veza, a poboljšava formiranje veza s okolnim molekulama vode što dovodi do povećanja njegove topljivosti. Kao bolje topljivi derivati β -ciklodekstrina najčešće se upotrebljavaju metil- β -ciklodekstrin (Me β CD), hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HP β CD) i sulfobutileter- β -ciklodekstrin (SBE β CD).^{1,26,27}

2.4.3. Samoudruživanje ciklodekstrina i primjena u sustavu prijenosa lijekova

Osim inkluzijskih kompleksa koje formiraju s nepolarnim supstratima, prirodni ciklodekstrini u vodenom mediju podložni su samoudruživanju. Pod tim se podrazumijeva spontano povezivanje i organizacija molekula ciklodekstrina pomoću vodikovih veza između hidroksilnih skupina u uređene molekulske komplekse, tj. nanostrukture bez vanjskog posredništva i kontrole. Sklonost ciklodekstrina za samoudruživanjem povećava se njihovim kompleksiranjem s nepolarnim supstratima. Nanostrukture dobivene samoudruživanjem kompleksa ciklodekstrina i nepolarnog supstrata imaju jedinstvena fizikalna i kemijska svojstva što ih čini korisnim materijalom u sustavu prijenosa lijekova.^{2,25} Formiranjem ciklodekstrinskih nanostrukture nepolarnom se supstratu (lijeku) omogućava otapanje u vodenom mediju što za posljedicu ima povećanje njegove biodostupnosti, a smanjuje imunogenosti. Uz to može doći i do smanjenja toksičnosti lijeka ili promjena u njegovom metabolizmu.^{2,27}

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U sintezi su korišteni komercijalno dostupni spojevi, reagensi i otapala analitičke čistoće. Spoj 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoza prethodno je pripremljen u laboratoriju literaturno opisanim postupcima.¹¹⁻¹³ Sva otapala korištena prilikom sinteze pročišćena su prema standardnim literaturnim postupcima.²⁸ Katalitička hidrogenoliza provedena je u Parrovu uređaju.

Tijek pojedinih reakcija, sastav frakcija i kontrola čistoće sintetiziranih spojeva pratila se tankoslojnom kromatografijom (TLC) na pločicama silikagela (60 F 254, 0,25, Fluka) u različitim sustavima otapala. Detekcija spojeva na TLC pločicama provedena je apsorpcijom ultraljubičastog zračenja ($\lambda = 254$ nm), reverzibilnom adicijom joda te prskanjem 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline uz zagrijavanje. Za kromatografska pročišćavanja dobivenih spojeva na stupcu silikagela korišten je silikagel 60 (0,063–0,200 mm, Sigma-Aldrich). Sustavi otapala korišteni za tankoslojnu kromatografiju i kromatografiju na stupcu silikagela su sljedeći:

etil-acetat (EtOAc) : *n*-heksan = 1 : 1

diklormetan (DCM) : acetonitril (CH₃CN) = 3 : 1

diklormetan (DCM) : acetonitril (CH₃CN) = 10 : 1

acetonitril (CH₃CN) : voda (H₂O) = 5 : 1

benzen : etil-acetat (EtOAc) = 2 : 1

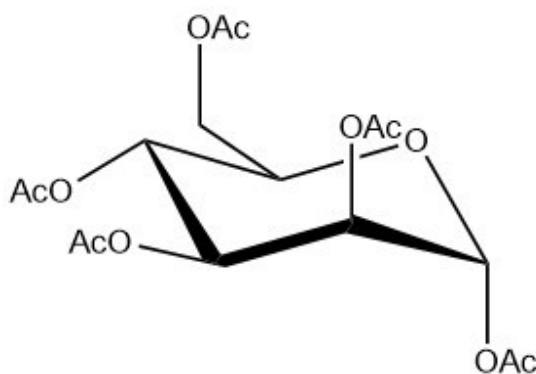
Strukture spojeva potvrđene su spektroskopijom NMR te pomoću spektrometrije masa (MS). Jednodimenzijski ¹H i ¹³C DEPTQ NMR spektri u CDCl₃, CD₃OD i D₂O snimljeni su pomoću instrumenta Avance III HD (Bruker) pri 400 MHz i 100 MHz. Dvodimenzijski NMR spektri (¹H-¹H ROESY) snimljeni su u deuteriranoj vodi pri 600 MHz na istom uređaju. Kemijski pomaci (δ) u ¹H NMR izraženi su u ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, 0 ppm) kao unutarnji standard, dok su ¹³C spektri kalibrirani prema srednjem signalu otapala. Maseni

spektri sintetiziranih spojeva snimani su pomoću uređaja Agilent 6410 uz ionizaciju elektroraspršenjem na Institutu Ruđer Bošković.

3.2. Priprava acetiliranih derivata manoze

3.2.1. Priprava 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-manopiranoze (**1**)

Manoza (1,0073 g) se otopi u acetanhidridu (7,2 mL) i doda se jod (62,9 mg). Reakcijska smjesa miješa se 1 sat na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala etil-acetat : *n*-heksan = 1 : 1 uz prskanje 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline i zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, smjesa se razrijedi diklormetanom (50 mL) i prebaci u lijevak za odjeljivanje u kojem se nalazi zasićena otopina natrijeva tiosulfata (50 mL) i usitnjeni led. Slojevi se nakon ekstrakcije odvoje i organski sloj (donji) se ekstrahira zasićenom otopinom natrijeva karbonata (3 × 50 mL). Organski sloj se zatim ekstrahira destiliranom vodom (50 mL). Isprani organski sloj suši se na bezvodnom natrijevom sulfatu. Sredstvo za sušenje se odfiltrira, a otapalo upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiveno je 2,20 g žutog uljastog produkta **1** (kvantitativno) (Slika 7).



Slika 7. Strukturna formula spoja **1**

$R_f = 0,36$ (etil-acetat : *n*-heksan = 1 : 1)

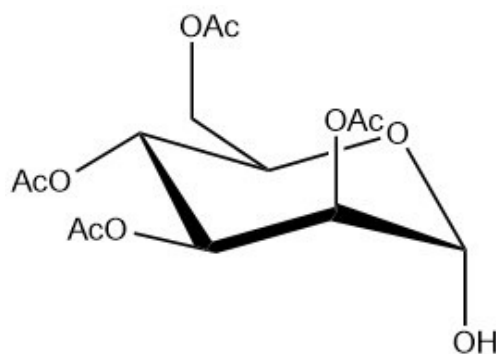
$R_f = 0,64$ (diklormetan : acetonitril = 3 : 1)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 6,09 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,8$ Hz, H-1 α); 5,88 (d, 1H, $J_{1,2} = 1,2$ Hz, H-1 β); 5,35 (m, 2H, H-3, H-4); 5,26 (m, 1H, H-2); 4,29 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4,8$ Hz, $J_{6a,6b} = 12,4$ Hz, H-6a); 4,06-4,14 (m, H-5, H-6b); 2,18, 2,17, 2,10, 2,06, 2,01 (s, 15H, $5 \times \text{CH}_3$, Ac).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 170,64, 169,99, 169,74, 169,55, 168,09 ($5 \times \text{C}=\text{O}$); 90,61 (C1); 70,62, 68,76, 68,35, 65,55 (C2-C5); 62,11 (C6); 20,85, 20,76, 20,71, 20,66, 20,63 ($5 \times \text{CH}_3$, Ac).

3.2.2. Priprava 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoze (2)

Spoj 1 (1,249 g, 3,20 mmol) otopi se u suhom diklormetanu (5 mL) i doda se morfolin (1 mL). Reakcijska smjesa ohladi se u ledenoj kupelji i miješa 2,5 sata na magnetskoj miješalici. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala diklormetan : acetonitril = 3 : 1 uz prskanje 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline i zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se razrijedi diklormetanom (50 mL) i ekstrahira klorovodičnom kiselinom ($c(\text{HCl}) = 2 \text{ mol dm}^{-3}$, 50 mL). Organski sloj (donji) se ekstrahira zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL) te zasićenom otopinom natrijeva klorida (50 mL). Vodeni sloj natrijeva klorida dodatno se tri puta ekstrahira diklormetanom (3×30 mL). Spojeni organski ekstrakti prebace se u Erlenmeyerovu tikvicu i suše na bezvodnom natrijevom sulfatu. Sredstvo za sušenje se odfiltrira, a otapalo upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiveno je 1,159 g žutog uljastog produkta 2 (kvantitativno) (Slika 8).



Slika 8. Strukturna formula spoja 2

$R_f = 0,47$ (diklormetan : acetonitril = 3 : 1)

^1H NMR (CDCl_3) δ / ppm: 5,42 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3,2$ Hz, $J_{3,4} = 10,0$ Hz, H-3); 5,34-5,24 (m, 3H, H1, H-4, OH); 4,29-4,12 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3,71 (d, 1H, $J_{2,3} = 3,9$ Hz, H2); 2,17, 2,11, 2,06, 2,01 (s, 12H, $4 \times \text{CH}_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ / ppm: 170,86, 170,21, 170,05, 169,80 ($4 \times \text{C}=\text{O}$); 92,13 (C1); 70,00; 68,73; 68,44; 66,14 (C2-C5); 62,54 (C6); 20,88, 20,74, 20,68, 20,67 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac).

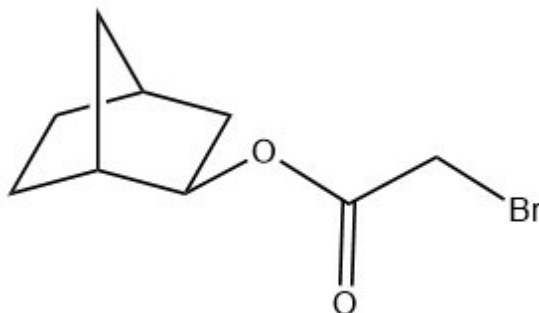
3.3. Priprava policikličkih estera bromoctene kiseline (3-6)

3.3.1. Općeniti postupak priprave estera bromoctene kiseline

Odgovarajući policiklički alkohol otopi se u suhom acetonitrilu i doda se suhi piridin (2 ekv.). Smjesa se ohladi na 0°C i kapajući se doda bromacetil-bromid (1,5 ekv.). Reakcijska smjesa miješa se na magnetskoj miješalici u suhim uvjetima 1 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala diklormetan : acetonitril = 10 : 1 uz UV detekciju i detekciju reverzibilnom adicijom joda. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa razrijedi se destiliranom vodom i ekstrahira tri puta diklormetanom. Spojeni organski ekstrakti suše se na bezvodnom natrijevom sulfatu. Sredstvo za sušenje se odfiltrira, a otapalo upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiveni produkt pročisti se kromatografijom na stupcu silikagela uz diklormetan : acetonitril = 10 : 1 kao eluens.

3.3.2. Priprava *exo*-norbornan-2-il-bromacetata (3)

Reakcija *exo*-norbornan-2-ola (0,50 g, 4,13 mmol) i bromacetil-bromida (0,54 mL, 6,20 mmol) uz dodatak suhog piridina (0,66 mL, 8,25 mmol) u suhom acetonitrilu (10 mL) kao otapalu provodila se u suhim uvjetima koji su osigurani klor-kalcijevom cijevčicom. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 0,887 g produkta **3** u obliku žute tekućine uz iskorištenje od 98 % (slika 9).



Slika 9: Strukturna formula spoja 3

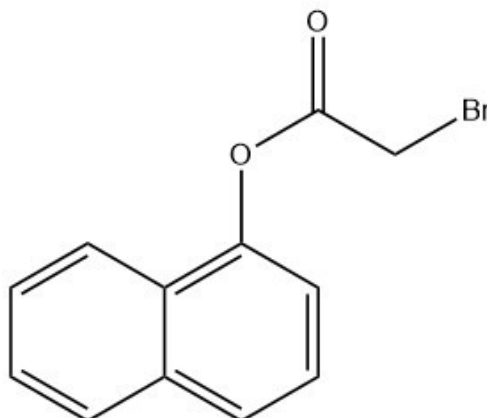
$R_f = 0,88$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 4,68 (td, 1H, $J = 7,0$ Hz, CHO); 3,78 (s, 2H, CH_2Br); 2,35-2,31 (m, 2H, CH_2); 1,78-1,72 (m, 1H, CH); 1,56-1,52 (m, 2H, CH_2); 1,49-1,42 (m, 2H, CH_2); 1,21-1,10 (m, 3H, CH_2 , CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 166,83 (C=O); 79,62 (C-O); 41,30, 35,34 ($2 \times \text{CH}$); 39,28, 35,22, 28,04, 24,11 ($4 \times \text{CH}_2$); 26,36 (CH_2Br).

3.3.3. Priprava naftalen-1-il-bromacetata (4)

Reakcija naftalen-1-ola (0,5028 g, 3,49 mmol) i bromacetil-bromida (0,46 mL, 5,23 mmol) uz dodatak suhog piridina (0,56 mL, 6,93 mmol) u suhom acetonitrilu (10 mL) kao otapalu provodila se u suhim uvjetima koji su osigurani klor-kalcijevom cijevčicom. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 0,253 g produkta 4 u obliku narančaste viskozne tekućine uz iskorištenje od 60 % (slika 10).



Slika 10: Strukturna formula spoja 4

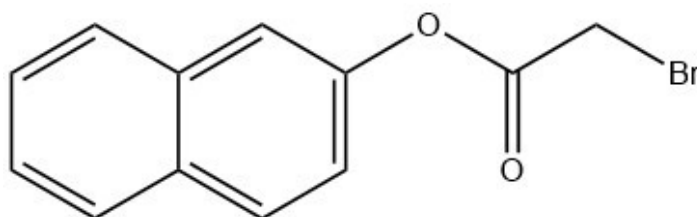
$R_f = 0,90$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 7,97-7,95 (m, 1H, CH); 7,90-7,87 (m, 1H, CH); 7,77 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, CH); 7,55-7,52 (m, 2H, CH); 7,47 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, CH); 7,29 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH); 4,20 (s, 2H, CH₂).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 165,84 (C=O); 146,11 (C-O); 134,65 (C); 128,04, 126,74, 126,63, 126,56, 125,26, 120,84, 117,71 (7×CH); 25,27 (CH₂Br).

3.3.4. Priprava naftalen-2-il-bromacetata (5)

Reakcija naftalen-2-ola (0,5065 g, 3,51 mmol) i bromacetil-bromida (0,46 mL, 5,25 mmol) uz dodatak suhog piridina (0,56 mL, 6,93 mmol) u suhom acetonitrilu (10 mL) kao otapalu provodila se u suhim uvjetima koji su osigurani klor-kalcijevom cijevčicom. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 0,510 g ružičastog praškastog produkta **5** uz iskorištenje od 110 % (slika 11).



Slika 11: Strukturna formula spoja **5**

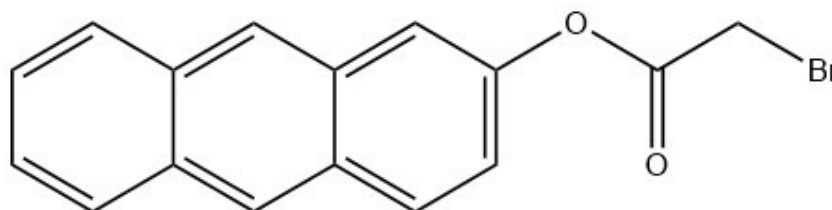
$R_f = 0,93$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 7,89-7,80 (m, 3H, CH); 7,61 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH); 7,53-7,46 (m, 2H, CH); 7,25 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, CH); 4,11 (s, 2H, CH₂).

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ / ppm: 165,96 (C=O); 148,05 (C-O); 133,61, 131,64 (2×C); 129,64, 127,80, 127,72, 126,77, 126,01, 120,33, 118,25 (7×CH); 25,55 (CH₂Br).

3.3.5. Priprava antracen-2-il-bromacetata (6)

Reakcija antracen-2-ola (50,4 mg, 0,257 mmol) i bromacetil-bromida (34 μ L, 0,386 mmol) uz dodatak suhog piridina (41 μ L, 0,515 mmol) u suhom acetonitrilu (2 mL) kao otapalu provodila se u inertnoj atmosferi argona. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 35 mg tamno smeđeg praškastog produkta **6** uz iskorištenje od 63 % (slika 12).



Slika 12: Strukturna formula spoja **6**

$R_f = 0,93$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 8,45 (s, 1H, CH), 8,39 (s, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, CH); 7,52-7,46 (m, 2H, CH); 7,26-7,23 (m, 1H, CH), 4,14 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 170,99 (C=O); 152,63 (C-O); 135,21, 133,27, 132,97, 131,56, 131,22, 130,99, 130,64, 125,71, 122,71 ($9 \times \text{CH}$); 30,62 (CH_2Br).

3.4. Priprava zaštićenih manokonjugata (7-12) Williamsonovom sintezom

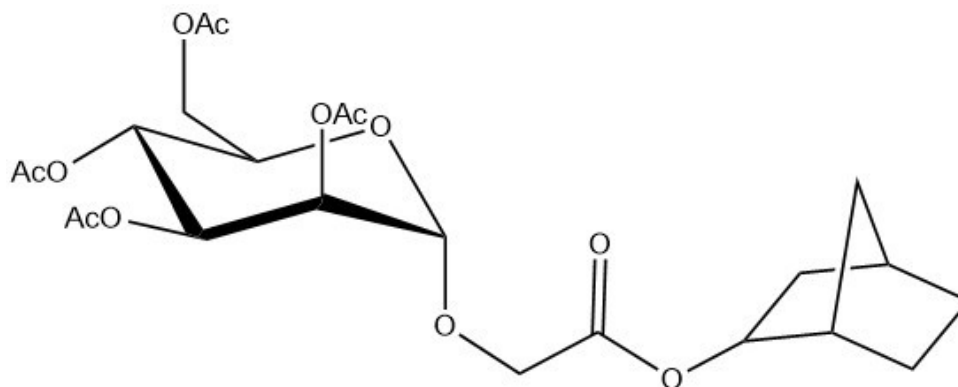
3.4.1. Općeniti postupak priprave zaštićenih manokonjugata

Zaštićeni manozni prekursor (spoj **2** ili 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoza), odgovarajući policiklički ester bromoctene kiseline (spojevi **3-6**; 1,5 ekv.) i svježe izareni kalijev karbonat (5 ekv.) otope se u suhom *N,N*-dimetilformamidu (5 mL). Reakcijska smjesa miješa se na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom uz prskanje 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline i zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, zaostali talog se odfiltrira i u matičnicu se doda dietil-eter (20 mL). Matičnica se ekstrahira tri puta destiliranom vodom (3×15 mL). Organski ekstrakt suši se na bezvodnom natrijevom sulfatu. Sredstvo za sušenje se odfiltrira, a otapalo

upari na rotacijskom uparivaču uz sniženi tlak. Dobiveni produkt pročisti se kromatografijom na stupcu silikagela.

3.4.2. Priprava *exo-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetata* (7)

Reakcijska smjesa manoznog prekursora **2** (0,220 g, 0,63 mmol), estera **3** (0,221 g, 0,95 mmol) i kalijevog karbonata (0,443 g, 3,15 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se 2 sata. Tijek reakcije prati se u sustavu otapala diklormetan : acetonitril = 10 : 1. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela uz diklormetan : acetonitril = 10 : 1 kao eluens dobiveno je 0,124 g produkta **7** u obliku viskozne tekućine uz iskorištenje od 51 % (slika 13).



Slika 13: Strukturna formula spoja 7

$R_f = 0,76$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 5,39-5,35 (m, 2H, Man); 5,30 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, Man); 4,94 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H1, Man); 4,68 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, CHO, Nor); 4,30-4,26 (m, 1H, Man); 4,24-4,08 (m, 2H, Man); 4,19 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH_a , poveznica); 4,12 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, CH_b , poveznica); 2,31-2,30 (m, 2H, CH_2 , Nor); 2,15, 2,10, 2,04, 1,99 (s, 12H, $4 \times \text{CH}_3$, Ac); 1,76-1,71 (m, 1H, CH, Nor); 1,54-1,41 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$, Nor); 1,19-1,08 (m, 3H, CH_2 , CH, Nor).

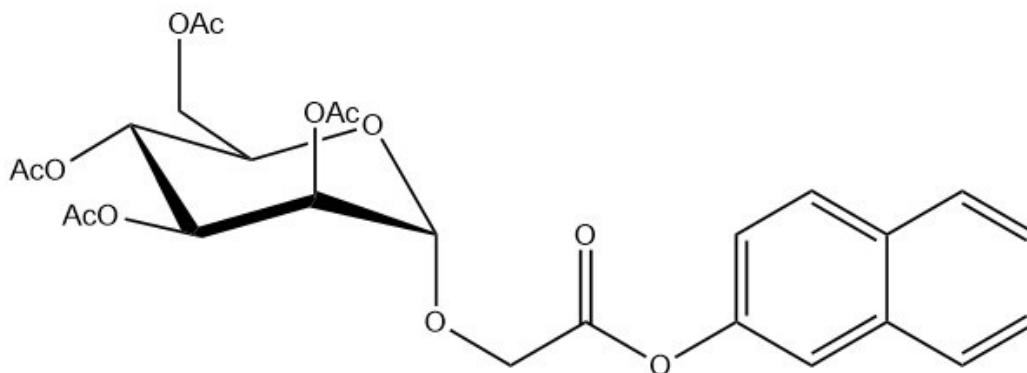
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 170,66, 169,83, 169,74, 168,72 ($5 \times \text{C}=\text{O}$); 97,87 (C1, Man); 79,62 (C-O); 69,30, 69,14, 68,90, 65,95 (C2-C5, Man); 64,82 (C6, Man); 62,36 (CH_2O);

41,45, 35,38 (2×CH, Nor); 39,28, 35,24, 28,04, 24,20 (4×CH₂, Nor); 24,20 20,87, 20,77, 20,72, 20,69 (4×CH₃, Ac).

ESI-MS: m/z 500,5 [M+Na]⁺

3.4.3. Priprava naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (**8**)

Reakcijska smjesa manoznog prekursora **2** (0,202 g, 0,58 mmol), estera **5** (0,239 g, 0,87 mmol) i kalijevog karbonata (0,43 g, 2,9 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se 2 sata. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala diklormetan : acetonitril = 10 : 1. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela uz diklormetan : acetonitril = 10 : 1 kao eluens dobiveno je 0,161 g produkta **8** u obliku uljaste tekućine uz iskorištenje od 45 % (slika 14).



Slika 14: Strukturna formula spoja **8**

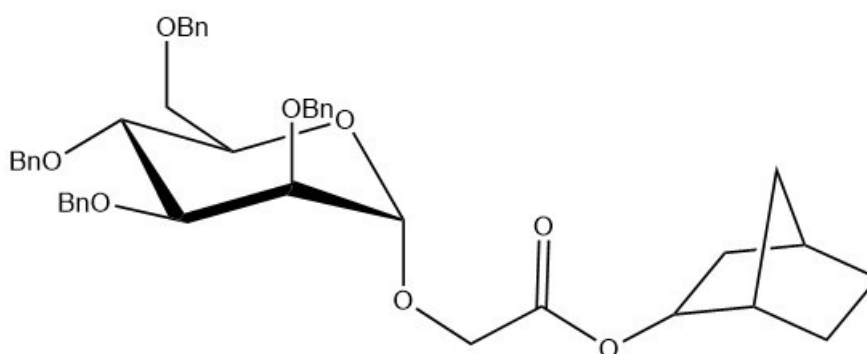
$R_f = 0,67$ (diklormetan : acetonitril = 10 : 1)

¹H NMR (CDCl₃) δ / ppm: 7,82-7,73 (m, 3H, CH, Naph); 7,48-7,44 (m, 1H, CH, Naph); 7,40-7,36 (m, 1H, CH, Naph); 7,27 (dd, 1H, $J_1 = 8,9$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, CH, Naph); 7,15 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH); 6,18 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H1, Man); 5,29 (dd, 1H, $J = 3,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, Man); 5,26-5,18 (m, 2H, Man); 4,92 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, CH_a, poveznica); 4,86 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz, CH_b, poveznica); 3,95 (dd, 1H, $J = 9,7$ Hz, Man); 3,80 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz, Man); 3,53-3,45 (m, 2H, Man); 2,16, 2,02, 2,00, 1,97 (s, 12H, 4×CH₃, Ac).

ESI-MS: m/z 555,2 [M+Na]⁺

3.4.4. Priprava *exo-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (9)*

Reakcijska smjesa 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoze (0,202 g, 0,37 mmol), estera **3** (0,131 g, 0,55 mmol) i kalijevog karbonata (0,258 g, 1,85 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se 1 dan u inertnoj atmosferi dušika. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala benzen : etil-acetat = 2 : 1. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela uz benzen : etil-acetat = 2 : 1 kao eluens dobiveno je 0,0914 g produkta **9** u obliku žute viskozne tekućine uz iskorištenje od 41 % (slika 15).



Slika 15: Strukturna formula spoja **9**

$R_f = 0,74$ (benzen : etil-acetat = 2 : 1)

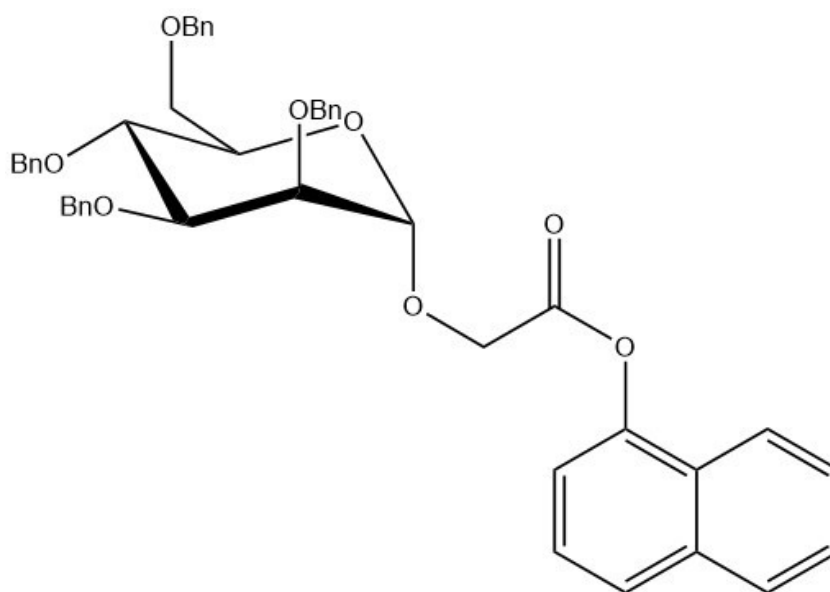
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 7,40-7,14 (m, 20H, $4 \times \text{C}_6\text{H}_5$); 5,08 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz, H1, Man); 4,88 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, CH, Nor); 4,74-4,48 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$, Bn); 4,20-4,03 (m, 2H, CH_2 , poveznica); 4,02 (t, 1H, Man); 3,80-3,70 (m, 3H, Man); 2,29-2,28 (m, 2H, CH_2 , Nor); 1,75-1,70 (m, 1H, CH, Nor); 1,50-1,41 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$, Nor); 1,17-1,09 (m, 3H, CH_2 , CH, Nor).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 169,49 (C=O); 138,45, 138,29, 138,21 ($4 \times \text{C}$, Ar); 128,27, 127,88, 127,82, 127,71, 127,55, 127,46 ($20 \times \text{CH}$, Ar); 97,38 (C1, Man); 79,81 (C-O, Nor); 78,74, 74,67, 74,37, (C2-C5, Man); 75,03, 73,34, 72,56, 71,97 ($4 \times \text{CH}_2$, Bn); 69,18 (C6, Man); 63,32 (CH_2O); 41,42, 35,33 ($2 \times \text{CH}$, Nor); 39,51, 35,25, 28,04, 24,18 ($4 \times \text{CH}_2$, Nor).

ESI-MS: m/z 715,1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

3.4.5. Priprava naftalen-1-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (**10**)

Reakcijska smjesa 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoze (0,179 g, 0,33 mmol), estera **4** (0,138 g, 0,50 mmol) i kalijevog karbonata (0,229 g, 1,66 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se 1 sat. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala benzen : etil-acetat = 2 : 1. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela uz benzen : etil-acetat = 2 : 1 kao eluens dobiveno je 0,223 g produkta **10** u obliku žute viskozne tekućine uz iskorištenje od 93 % (slika 16).

Slika 16. Strukturna formula spoja **10**

$R_f = 0,80$ (benzen : etil-acetat = 2 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 8,33-8,31 (m, 1H, CH, Naph); 7,65-7,73 (m, 1H, CH, Naph); 7,45-7,11 (m, 23H, $4\times\text{C}_6\text{H}_5$, Ar, $3\times\text{CH}$, Naph); 6,65 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, CH, Naph); 6,31 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H1, Man); 4,81-4,45 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$, Bn); 4,28 (s, 2H, CH_2 , poveznica); 4,02-3,97 (m, 1H, Man); 3,73-3,62 (m, 4H, Man); 3,56 (dd, 1H, $J_1 = 9,4$ Hz, $J_2 = 3,1$ Hz, Man).

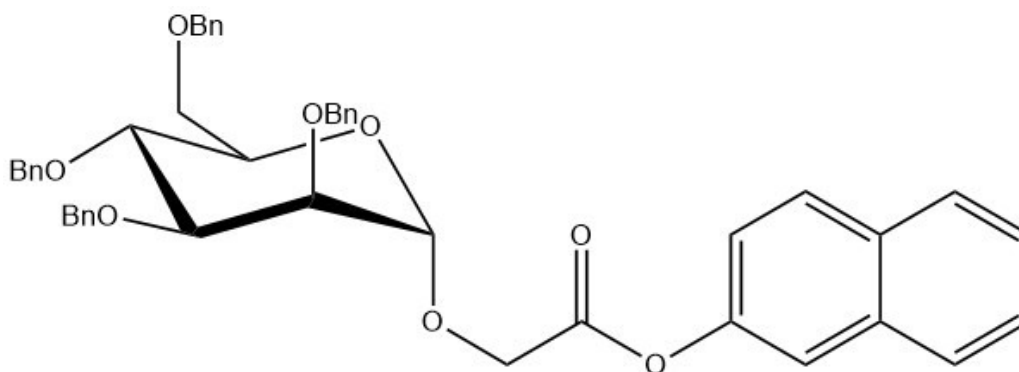
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 167,11 (C=O); 153,36 (C-O, Naph); 138,30, 138,135, 138,06, 137,63 ($4\times\text{C}$, Ar); 134,59, 125,45 ($2\times\text{C}$, Naph); 128,35, 128,28, 128,22, 127,91, 127,78, 127,57, 127,48, 127,46, 126,70, 125,67, 125,35, 121,93, 121,57, 104,72 ($20\times\text{CH}$, Ar, $7\times\text{CH}$, Naph); 92,78

(C1, Man); 79,16, 74,63, 73,82, 73,32 (C2-C5, Man); 74,86, 73,41, 72,55, 72,08 (4×CH₂, Bn); 68,70 (C6, Man); 65,31 (CH₂O).

ESI-MS: m/z 747,0 [M+Na]⁺

3.4.6. Priprava naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (**11**)

Reakcijska smjesa 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoze (0,1126 g, 0,21 mmol), estera **5** (0,0829 g, 0,32 mmol) i kalijevog karbonata (0,144 g, 1,05 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se 1,5 h. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala benzen : etil-acetat = 2 : 1. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela uz benzen : etil-acetat = 2 : 1 kao eluens dobiveno je 0,0854 g praškastog produkta **11** krem boje uz iskorištenje od 56 % (slika 17).



Slika 17. Strukturna formula spoja **11**

R_f = 0,77 (benzen : etil-acetat = 2 : 1)

¹H NMR (CDCl₃) δ / ppm: 7,75-7,72 (m, 2H, CH, Naph); 7,67 (d, 1H, J = 8,1 Hz, CH); 7,44-7,13 (m, 23H, 4×C₆H₅, Ar, 3 ×CH, Naph); 7,04 (d, 1H, J = 2,5 Hz, CH, Naph); 6,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz, H1, Man); 4,84-4,27 (m, 10H, 4×CH₂, Bn, CH₂, poveznica); 4,02 (t, 1H, J = 9,6 Hz, Man); 3,69-3,59 (m, 5H, Man).

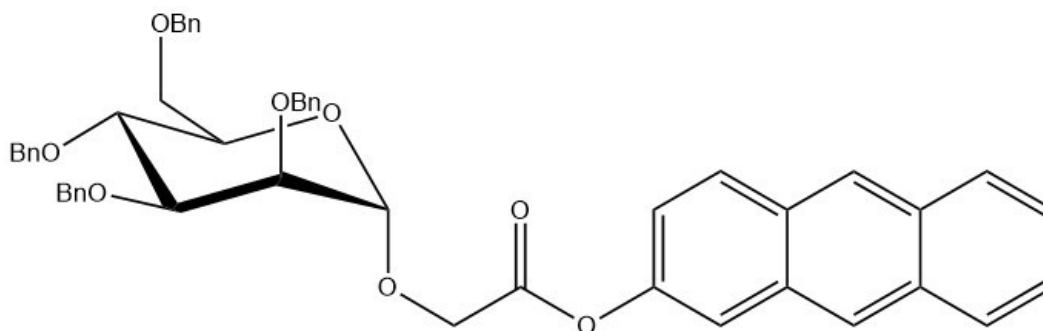
¹³C NMR (CDCl₃) δ / ppm: 167,23 (C=O); 155,52 (C-O, Naph); 138,27, 138,13, 138,03, 137,59 (4×C, Ar); 134,11, 129,42 (2×C, Naph); 129,97, 128,38, 128,29, 128,00, 127,89, 127,83, 127,67, 127,62, 127,58, 127,52, 126,83, 126,64, 124,23, 118,40, 106,90 (20×CH, Ar,

7×CH, Naph); 92,89 (C1, Man); 79,03, 74,67, 73,88, 73,18 (C2-C5, Man); 75,03, 73,44, 72,56, 71,93 (4×CH₂, Bn); 68,61 (C6, Man); 65,12 (CH₂O).

ESI-MS: m/z 747,2 [M+Na]⁺

3.4.7. Priprava antracen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetata (**12**)

Reakcijska smjesa 2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-manopiranoze (22,7 mg, 0,042 mmol), estera **6** (20,0 mg, 0,063 mmol) i kalijevog karbonata (29,0 mg, 0,21 mmol) uz suhi *N,N*-dimetilformamid kao otapalo miješa se na magnetskoj miješalici pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala benzen : etil-acetat = 2 : 1. Nakon obrade reakcijskoj smjesi snimljen je maseni spektar u kojem je uočen molekularni ion produkta reakcije, spoja **12** (slika 18).



Slika 18. Strukturna formula spoja **12**

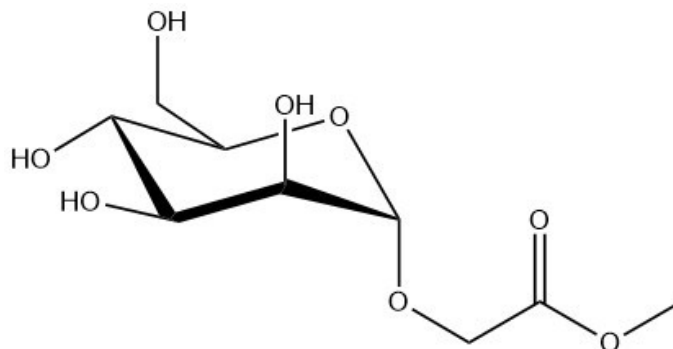
$R_f = 0,75$ (benzen : etil-acetat = 2 : 1)

ESI-MS: m/z 797,2 [M+Na]⁺

3.5. Općeniti postupak deacetiliranja spojeva **7** i **8** (Zemplénov postupak)

Acetilirani manokonjugat (**7** ili **8**) otopi se u suhom metanolu i doda se otopina natrijeva metoksida u metanolu (0,125 ekv., $w = 25\%$). Reakcijska smjesa miješa se na magnetskoj miješalici na sobnoj temperaturi 45 min. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala acetonitril : voda = 5 : 1 uz prskanje 10 %-tnom vodenom

otopinom sumporne kiseline i zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se filtrira preko sinter-lijevka napunjenog silikagelom, a produkt se sa silikagela ispiru metanolom. Umjesto očekivanih produkata (**14** ili **15**), u reakciji je nastao metil-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**13**) (slika 19).



Slika 19. Strukturna formula spoja **13**

$R_f = 0,52$ (acetonitril : voda = 5 : 1)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 4,87 (s, 1H, H1, Man); 4,29 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, CH_a , poveznica); 4,23 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, CH_b , poveznica); 3,91 (t, 2H, $J = 1,6$ Hz, H2, Man); 3,82 (dd, 1H, $J_1 = 11,8$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, Man); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,71-3,66 (m, 1H, Man); 3,64-3,59 (m, 1H, Man); 3,58-3,56 (m, 1H, Man).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ / ppm: 172,30 (C=O); 101,52 (C1); 75,28, 72,36, 71,82, 68,48 (C2-C5), 64,54 (C6), 62,90 (CH_2), 52,37 (CH_3).

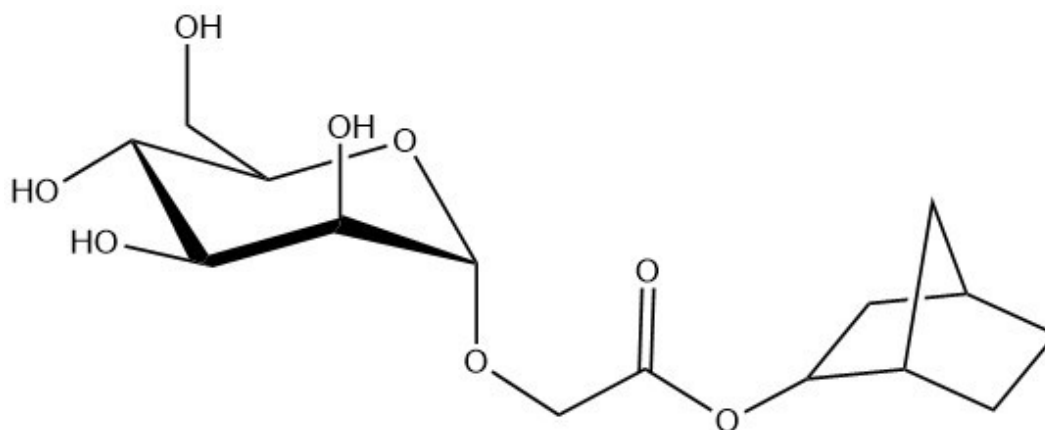
3.6. Općeniti postupak debenziliranja spojeva 9-11 katalitičkom hidrogenolizom

Benzilirani manokonjugat (**9-11**) otopi se u smjesi metanol : etil-acetat = 1 : 1 i pomiješa s paladijem na ugljiku (0,36 ekv., $w(\text{Pd}) = 10\%$). Boca s priređenom smjesom postavi se u Parrov uređaj za hidrogeniranje, evakuira i potom se u bocu pusti vodik pod tlakom 35 PSI. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom u sustavu otapala acetonitril : voda = 5 : 1 uz prskanje 10 %-tnom vodenom otopinom sumporne kiseline i zagrijavanje. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa se filtrira, a otapalo upari na rotacijskom uparivaču uz

sniženi tlak. Iskorišteni filter papir adekvatno se zbrine u bocu s vodom kako ne bi došlo do zapaljenja prilikom sušenja katalizatora. Dobiveni produkt pročisti se kromatografijom na stupcu silikagela uz acetonitril : voda = 5 : 1 kao eluens.

3.6.1. Priprava *exo-norbornan-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata (14)*

Benziliranom manokonjugatu **9** (73,5 mg, 0,106 mmol) otopljenom u smjesi metanol : etil-acetat = 1 : 1 (8 mL) doda se paladij na ugljiku (40,9 mg, 0,038 mmol) i reakcijska smjesa se miješa u Parrovom uređaju 2 sata. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 24 mg produkta **14** u obliku viskozne tekućine uz iskorištenje od 68 % (slika 20).



Slika 20: Strukturna formula spoja **14**

$R_f = 0,60$ (acetonitril : voda = 5 : 1)

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ / ppm: 4,66 (br s, 1H, CHO, Nor); 4,25-4,13 (m, 2H, poveznica); 3,89 (s, 1H, Man); 3,83-3,55 (m, 5H, Man); 2,29 (s, 2H, CH₂, Nor); 1,76-1,73 (m, 1H, CH, Nor); 1,54-1,44 (m, 4H, 2×CH₂, Nor); 1,21-1,13 (m, 3H, CH₂, CH, Nor).

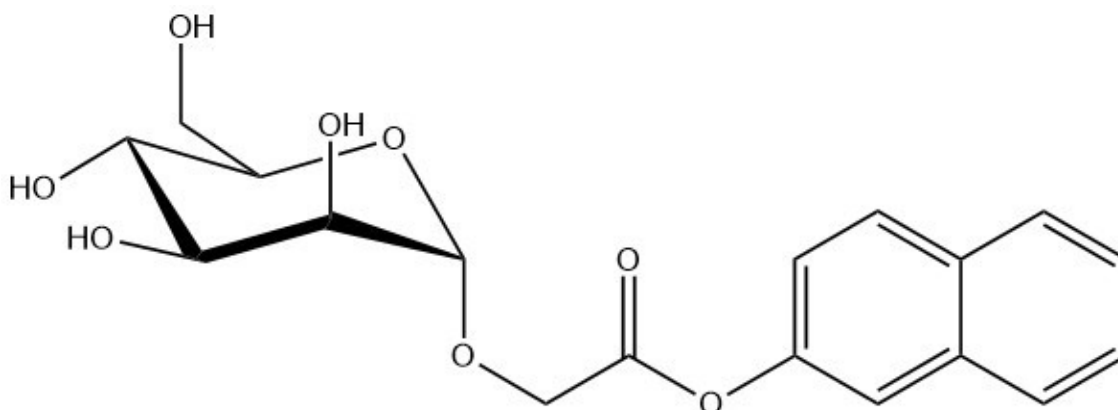
Napomena: H1, Man se nalazi ispod signala CD₃OD

$^{13}\text{C NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ / ppm: 171,53 (C=O); 101,46 (C1, Man); 79,65 (C-O, Nor); 75,27, 72,38, 71,85, 68,49 (C2-C5, Man); 64,82 (C6, Man); 62,92 (CH₂O); 42,80, 36,69 (2×CH, Nor); 40,49, 36,08, 29,06, 25,11 (4×CH₂, Nor); 25,11 (CH₂).

ESI-MS: m/z 355,3 $[M+Na]^+$

3.6.2. Priprava naftalen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata (**15**)

Benziliranom manokonjugatu **11** (85,4 mg, 0,118 mmol) otopljenom u smjesi metanol : etil-acetat = 1 : 1 (8 mL) doda se paladij na ugljiku (47,3 mg, 0,042 mmol) i reakcijska smjesa se miješa u Parrovom uređaju 1 sat. Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 16 mg praškastog produkta **15** bež boje uz iskorištenje od 37 % (slika 21).



Slika 21: Strukturna formula spoja **15**

$R_f = 0,65$ (acetonitril : voda = 5 : 1)

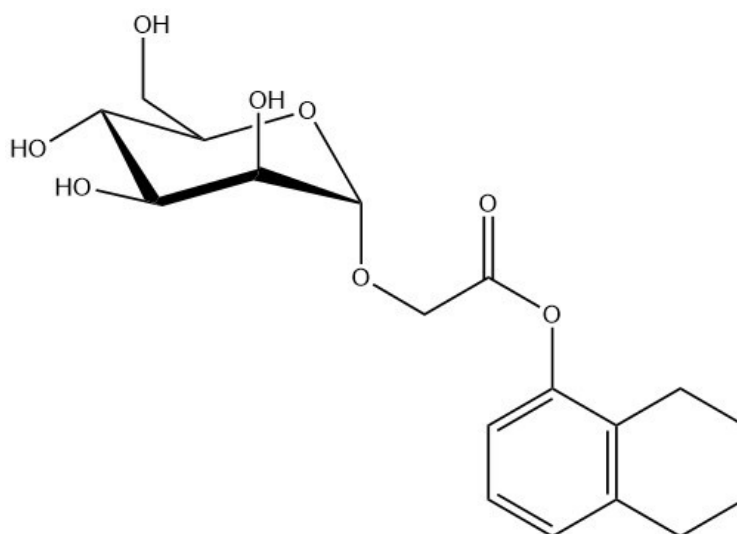
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 7,80-7,74 (m, 3H, CH, Naph); 7,45-7,40 (m, 1H, CH, Naph); 7,35-7,19 (m, 2H, CH, Naph); 6,15 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, H1, Man); 4,90 (s, 2H, CH_2O); 3,85-3,84 (m, 1H, Man); 3,71-3,68 (m, 3H, Man); 3,64-3,60 (m, 1H, Man); 3,53-3,49 (m, 1H, Man).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ / ppm: 169,32 (C=O); 155,19 (C-O, Naph); 135,86, 130,90 ($2\times\text{C}$, Naph); 130,77, 128,65, 128,02, 127,56, 125,13, 119,47 ($7\times\text{CH}$, Naph); 96,13 (C1, Man); 77, 29, 72,22, 70,98, 67,77 (C2-C5, Man); 66,13 (C6, Man); 62,44 (CH_2O).

ESI-MS: m/z 387,2 $[M+Na]^+$

3.6.3. Pokušaj pripreve naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata

Benziliranom manokonjugatu **10** (91,7 mg, 0,126 mmol) otopljenom u smjesi metanol : etil-acetat = 1 : 1 (10 mL) doda se paladij na ugljiku (72,85 mg, 0,046 mmol) i reakcijska smjesa se miješa u Parrovom uređaju 18 sati. Umjesto očekivanog produkata, u reakciji je nastao 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**16**). Nakon obrade reakcijske smjese i kromatografije na stupcu silikagela dobiveno je 20,6 mg produkta **16** uz iskorištenje od 44 % (slika 23).

Slika 23. Strukturna formula spoja **16**

$R_f = 0,62$ (acetonitril : voda = 5 : 1)

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ / ppm: 7,02-6,96 (m, 1H, CH, Naph); 6,69 (d, 1H, $J = \text{ Hz}$, CH, Naph); 7,77 (d, 1H, $J = \text{ Hz}$, CH, Naph); 6,10 (d, 1H, $J = 1,8 \text{ Hz}$, H1); 4,80 (s, 2H, CH₂O); 3,79 (dd, 1H, $J_1 = 3,3 \text{ Hz}$, $J_2 = 2,0 \text{ Hz}$, Man); 3,74-3,58 (m, 4H, Man); 3,43-3,38 (m, 1H, Man); 2,75-2,70 (m, 4H, 2 \times CH₂); 1,81-1,74 (m, 4H, 2 \times CH₂).

$^{13}\text{C NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ / ppm: 169,54 (C=O); 156,97 (C-O, Naph); 140,00, 127,5 (C, Naph); 126,80, 123,46, 108,91 (CH, Naph); 95,98 (C1, Man); 77,17, 72,26, 71,0, 67,73 (C2-C5, Man); 66,14 (C6, Man); 62,51 (CH₂O); 30,65; 24,21; 24,12; 24,04; 23,99.

ESI-MS: m/z 391,0 [M+Na]⁺

3.7. Priprava uzoraka za snimanje ^1H - ^1H ROESY NMR spektara

Policiklički manokonjugati **14** i **15** kompleksirani su s β -ciklodekstrinom u deuteriranoj vodi pri 25 °C. Nastajanje inkluzijskih kompleksa pratilo se 2D NMR spektroskopijom (^1H - ^1H ROESY). Uzorci kompleksa za snimanje ROESY spektara pripremljeni su prema tablici 1.

Tablica 1. Priprava uzoraka kompleksa β -ciklodekstrina i manokonjugata **14** i **15** za snimanje ROESY spektara

OZNAKA UZORKA	$m(\text{uzorak})/\text{mg}$	M_r	$c(\text{uzorak})/\text{mol dm}^{-3}$	$m(\beta\text{-CD})/\text{mg}$	$c(\beta\text{-CD})/\text{mol dm}^{-3}$	$V(\text{otopine})/\text{mL}$
14	1,75	364,35	$8,00 \times 10^{-3}$	5,55	$8,14 \times 10^{-3}$	0,6
15	1,60	332,35	$8,02 \times 10^{-3}$	5,45	$8,00 \times 10^{-3}$	0,6

$$M_r(\beta\text{-CD}) = 1134,98$$

Ukupni volumen pripremljene otopine u D_2O iznosio je 0,6 mL. Analitičke koncentracije reaktanata prikazane u tablici izračunate su prema topljivosti β -ciklodekstrina u vodi pri 25 °C. Pri tom je u obzir uzeto da reakcijom odabranih manokonjugata i β -ciklodekstrina nastaje inkluzijski kompleks omjera 1:1.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

U okviru ovog diplomskog rada uspješno su sintetizirana dva planirana policiklička estera 2-(α -D-manopiranoziloksi)octene kiseline: *exo*-norbornan-2-il (**14**) i naftalen-2-il (**15**). Planirana sinteza naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata nije bila potpuno uspješna jer je u posljednjem koraku sinteze u uvjetima katalitičke hidrogenolize umjesto njega nastao spoj 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**16**). U daljnjim istraživanjima potrebno je optimirati njegovu pripravu na drugačiji način. Također, zbog ograničene količine polaznog antracen-2-ola nije bilo moguće provesti reakciju na većoj skali, te su neki koraci u sintezi provedeni preliminarno na relativno malim skalama koje nisu bile dovoljne za pripravu konačnog produkta antracen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata.

Sinteza policikličkih manokonjugata provedena je u nekoliko koraka. Tetraacetilirani manozni prekursor (**2**) pripremljen je iz D-manoze, a policiklički esteri bromoctene kiseline **3-6** dobiveni su iz odabranih policikličkih alkohola i bromacetil-bromida. Za sintezu manokonjugata **14** i **15** esteri **3** i **5** su, u uvjetima Williamsonove sinteze etera, povezani s tetraacetiliranim manoznim prekursorom **2** preko slobodne hidroksilne skupine na anomernom ugljikovom atomu te su dobiveni acetilima zaštićeni policiklički manokonjugati **7** i **8**. Prilikom njihovog deacetiliranja Zemplénovim postupkom došlo je do transesterifikacije na karbonilnom ugljikovom atomu estera octene kiseline i umjesto očekivanih manokonjugata **14** i **15** dobiven je spoj **13** i odgovarajući polazni alkohol.

Sinteza policikličkih manokonjugata **9-12** provedena je stoga preko tetrabenziliranog manoznog prekursora prethodno pripremljenog u ovom laboratoriju. Esteri bromoctene kiseline **3-6** povezani su, u uvjetima Williamsonove sinteze, s tetrabenziliranim manoznim prekursorom preko slobodne hidroksilne skupine na anomernom ugljikovom atomu. Benzilima zaštićeni manokonjugati **9-11** pripremljeni su u zadovoljavajućim količinama za provođenje zadnjeg koraka reakcije, uklanjanja zaštitnih skupina, dok je priprava antracenskog derivata **12** bila preliminarna te je njegovo nastajanje potvrđeno analizom reakcijske smjese spektrometrijom masa. Benzilna zaštita s dobivenih zaštićenih manokonjugata **9-11** uklonjena je reakcijom katalitičke hidrogenolize i dobiveni su produkti **14-16**. Prilikom debenziliranja spoja **10** došlo je do hidrogeniranja naftalenskog prstena te je,

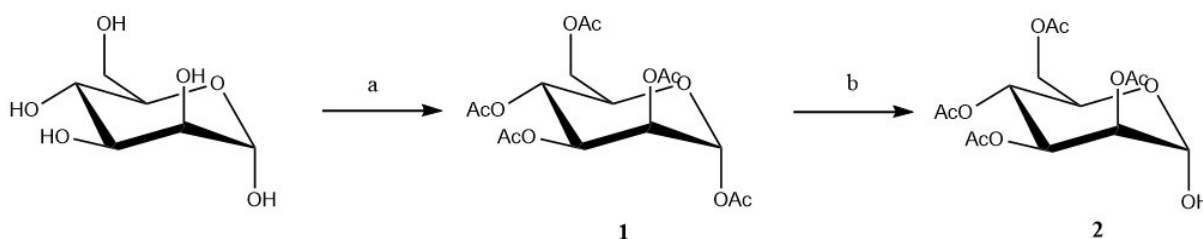
umjesto očekivanog produkta naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata, dobiven spoj **16**.

Odabrani sintetizirani manokonjugati (**14** i **15**) kompleksirani su s β -ciklodekstrinom, a njihova interakcija praćena je 2D NMR spektroskopijom (^1H - ^1H ROESY).

Buduća istraživanja inkluzijskih kompleksa u suradnji sa Zavodom za fizikalnu kemiju uključivat će kalorimetrijsko izučavanje termodinamike kompleksiranja odabranih manokonjugata najprije s β -ciklodekstrinom, a zatim i kukurbiturilom, u svrhu određivanja termodinamičkih parametara (konstante stabilnosti, promjene entalpije i entropije kompleksiranja).

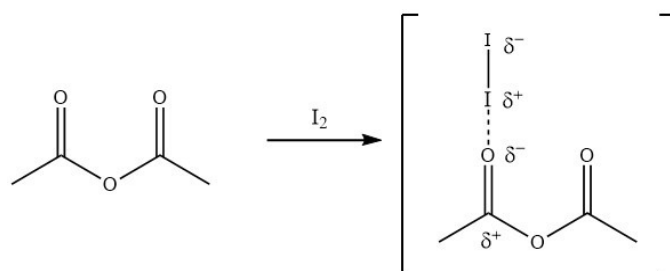
4.1. Priprava 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoze (**2**)

Za sintezu policikličkih manokonjugata najprije je bilo potrebno pripremiti manozni prekursor 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranozu (**2**). Polazni spoj u ovom reakcijskom nizu bila je D-manoza. U prvom koraku uvedena je acetilna zaštita na sve slobodne hidroksilne skupine i kao produkt reakcije dobiven je spoj 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-manopiranoza (**1**) (shema 15).



Shema 15. Shematski prikaz priprave spoja **2**: a) Ac_2O , I_2 , sobna temp., 1 h (kvantitativno); b) morfolin, suhi diklormetan, 0°C , 2,5 h (kvantitativno)

Reakcija acetiliranja provedena je pomoću acetanhidrida koji ima ulogu reaktanta (donora acila) i otapala uz jod kao katalizator. Jod ostvaruje nekovalentnu interakciju s kisikovim atomom karbonilne skupine acetanhidrida, što dovodi do polarizacije karbonilne skupine tj. do povećanja elektrofilnosti ugljikovog atoma (shema 16). Na taj način se olakšava nukleofilni napad hidroksilnih skupina ugljikohidrata na karbonilnu skupinu acetanhidrida.¹⁵



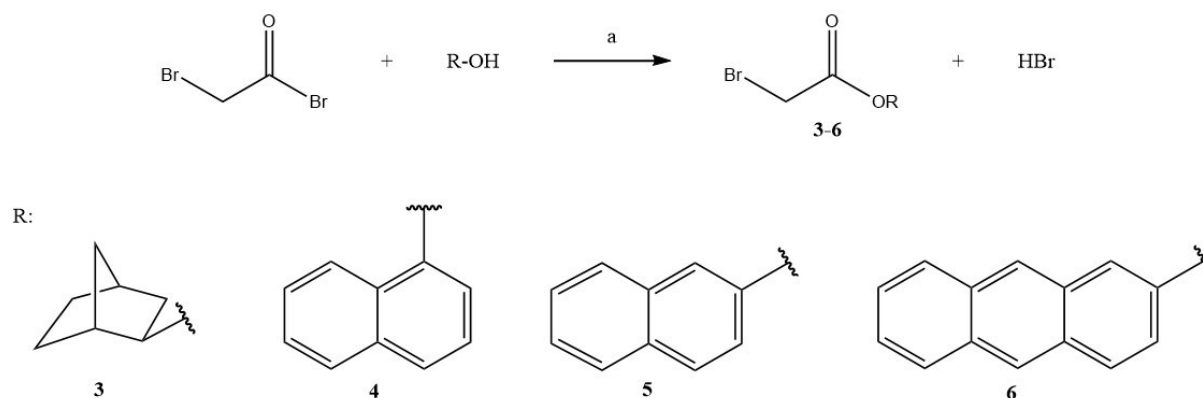
Shema 16. Polarizacija karbonilne skupine acetanhidrida pomoću joda

Spoj **1** dobiven je u kvantitativnom iskorištenju nakon jednog sata miješanja reakcijske smjese pri sobnoj temperaturi. Struktura spoja potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopskijom.

U idućem koraku bilo je potrebno regioselektivno deacetilirati spoj **1** na anomernom ugljikovom atomu što je postignuto pomoću morfolina u suhom diklormetanu pri $0\text{ }^\circ\text{C}$ (shema 15). Kao produkt reakcije, nakon 2,5 h, kvantitativno je dobiven spoj 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoza (**2**). Struktura spoja potvrđena je također spektroskopijom NMR.

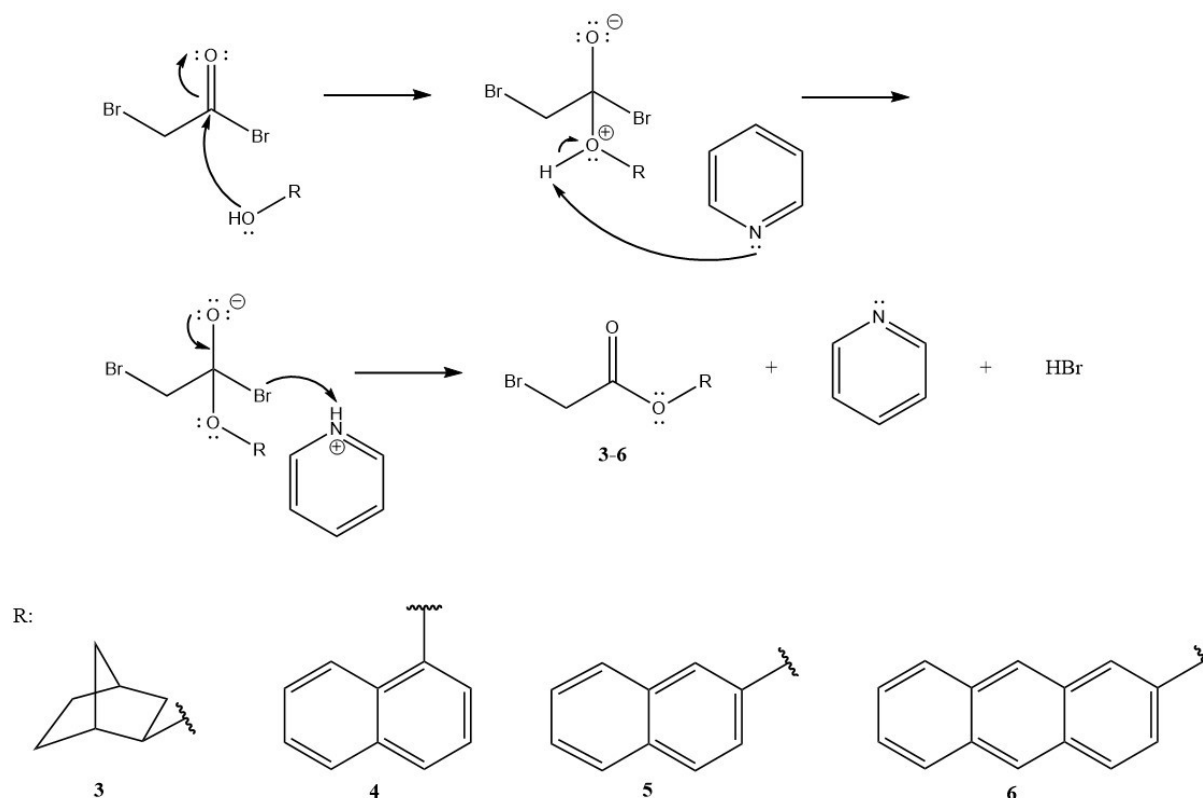
4.2. Priprava policikličkih estera bromoctene kiseline (3-6)

Esteri alkohola *exo*-norbornan-2-ola, naftalen-1-ola, naftalen-2-ola i antracen-2-ola priređeni su reakcijom esterifikacije s bromacetil-bromidom uz suhi piridin i suhi acetonitril (shema 17).



Shema 17. Priprava estera bromoctene kiseline (**3-6**): a) suhi piridin, suhi acetonitril, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h
(**3** (98 %), **4** (60 %), **5** (110 %), **6** (63 %))

Ovo je jedna od najčešće korištenih metoda pripreve estera. Aciliranje alkohola pomoću kiselinskog halogenida (bromacetil-bromida) odvija se mehanizmom nukleofilne supstitucije i provodi se uz dodatak terciarnog amina (piridina) kao baze. Mehanizam reakcije prikazan je na shemi 18. U prvom koraku dolazi do nukleofilne adicije alkohola na elektrofilni ugljikov atom karbonilne skupine bromacetil-bromida. Trigonski karbonilni ugljik (sp^2) pritom prelazi u tetraedarski (sp^3) te nastaje nestabilni tetraedarski alkoksidni međuprodukt. Eliminacijom izlazne skupine (Br^-) nastaje ester, a ugljik opet postaje trigonski što potvrđuje supstitucijski mehanizam ove reakcije.



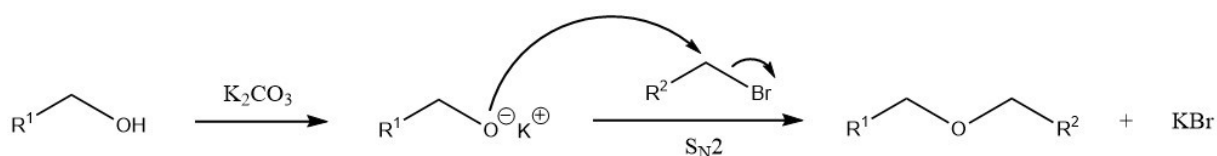
Shema 18. Pripreva bromoacetatnih estera iz bromoacetil-bromida i policikličkih alkohola – mehanizam nukleofilne supstitucije

Piridin kao baza u ovoj reakciji ima više uloga, a glavna je ona nukleofilnog katalizatora. Piridin će zbog veće nukleofilnosti brže od alkohola reagirati s bromoacetil-bromidom. Pri tom dolazi do formiranja pozitivno nabijenog međuprodukta koji zbog povećane elektrofilnosti puno lakše reagira s alkoholom. Piridin je također zaslužan za deprotoniranje alkohola nakon adicije na karbonilni ugljik i neutralizaciju bromovodika nastalog tijekom reakcije.²¹

Spoj **3** sintetiziran u ovom koraku nastao je u gotovo kvantitativnom iskorištenju (98 %), dok su spojevi **4** i **6** sintetizirani s iskorištenjem od 60 % i 63 %. Spoj **5** nije se uspio potpuno pročistiti od neizreagirano alkohola te je takav korišten u daljnjoj reakciji vezanja na manozni prekursor. Strukture svih dobivenih estera potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom.

4.3. Priprava zaštićenih manokonjugata (7-12)

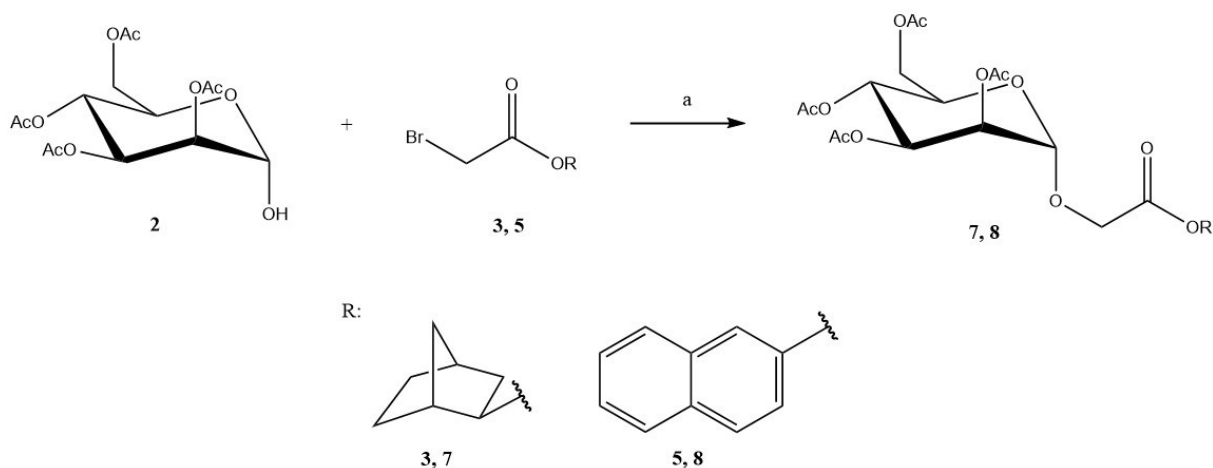
Acetilima ili benzilima zaštićeni manokonjugati (**7-12**) priređeni su Williamsonovom sintezom etera. To je danas jedna je od najjednostavnijih i najčešće korištenih metoda priprave simetričnih i nesimetričnih etera koja se odvija usklađenim mehanizmom nukleofilne supstitucije, $\text{S}_{\text{N}}2$. Reakcija odgovarajućeg policikličkog estera bromoctene kiseline (**3-6**) s nukleofilnim atomom kisika nezaštićene hidroksilne skupine na anomernom ugljikovom atomu manoznog prekursora (spoja **2** ili 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoze) odvija se u *N,N*-dimetilformamidu, uz dodatak baze K_2CO_3 čija je uloga deprotoniranje nezaštićene hidroksilne skupine u svrhu povećanja nukleofilnosti kisikovog atoma (nastaje alkoksid).²⁹ Općeniti mehanizam Williamsonove sinteze etera prikazan je na shemi 19.



Shema 19. Općeniti prikaz mehanizma Williamsonove sinteze etera

4.3.1. Priprava manokonjugata zaštićenih acetylom zaštitom (7 i 8)

Reakcijom odgovarajućeg policikličkog estera bromoctene kiseline (**3** i **5**) i acetiliranog manoznog prekursora (**2**) sintetizirana su dva manokonjugata zaštićena acetylom zaštitom (shema 20). Spoj **7** dobiven je reakcijom između manoznog prekursora **2** i estera **3** s iskorištenjem od 51 % , a spoj **8** reakcijom spoja **2** s esterom **5** uz iskorištenje od 45 %. Strukture sintetiziranih spojeva i njihova čistoća potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom i spektrometrijom masa (MS).

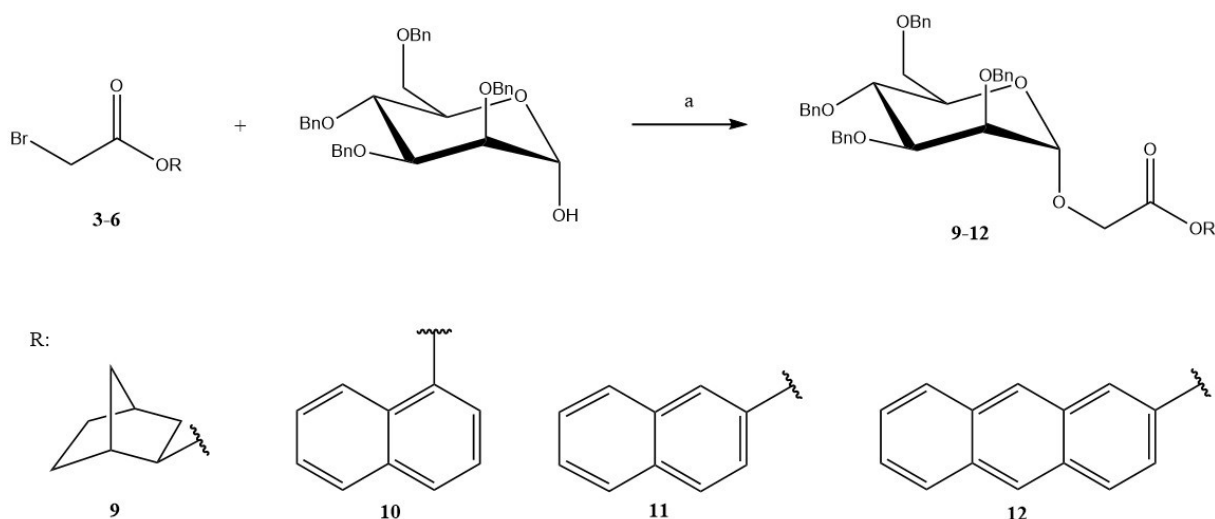


Shema 20. Williamsonova sinteza acetiliranih manokonjugata **7** i **8**: a) K_2CO_3 , DMF, sobna temp., 2 h, (**7** (51 %), **8** (45 %))

Reakcija pripreve manokonjugata korištenjem manoznog prekursora **2** provedena je samo s esterima **3** i **5**. Naime, uklanjanje acetatne zaštite s manoze kod spojeva **7** i **8** u sljedećem reakcijskom koraku koje je provedeno u Zemlénovim uvjetima pokazalo se problematičnim zbog nastajanja neželjenog sporednog produkta (vidi poglavlje 4.5.). Stoga je tetraacetilirani manozni prekursor **2** zamijenjen tetrabenziliranim manoznim prekursorom koji je prethodno pripremljen u ovome laboratoriju.

4.3.2. Priprava manokonjugata zaštićenih benzilnom zaštitom (9-12)

Reakcijom odgovarajućeg policikličkog estera bromoctene kiseline (**3-6**) i 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoze sintetizirana su četiri manokonjugata zaštićena benzilnom zaštitom (shema 21). Spoj **10** dobiven reakcijom estera **4** s tetrabenziliranim manoznim prekursorom sintetiziran je s najvećim iskorištenjem (93 %), dok je s najmanjim iskorištenjem (41 %) sintetiziran spoj **9** dobiven iz estera **3**. Spoj **11** sintetiziran je iz estera **5** s iskorištenjem 56 %. Priprava spoja **12** reakcijom estera **6** s tetrabenziliranim manoznim prekursorom provedena je preliminarno na vrlo maloj skali te on nije uspješno izoliran. Njegovo nastajanje potvrđeno je analizom reakcijske smjese spektrometrijom masa (signal molekuskog iona pri m/z 797,2). Strukture sintetiziranih spojeva **9-11** i njihova čistoća potvrđene su 1H i ^{13}C NMR spektroskopijom i spektrometrijom masa (MS).

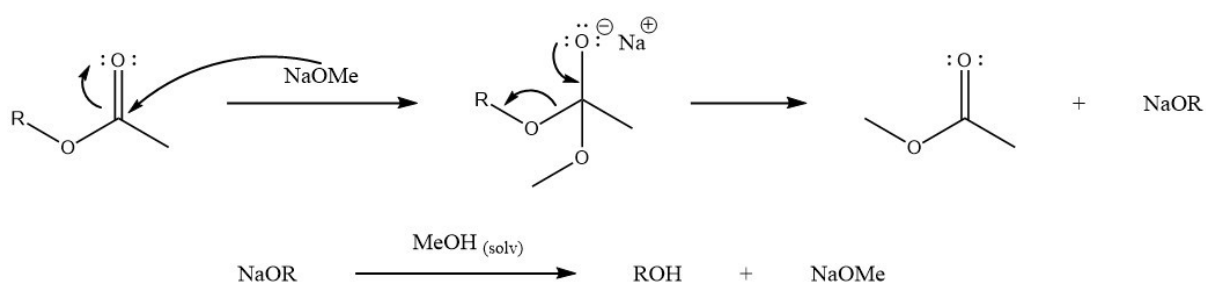


Shema 21. Williamsonova sinteza benziliranih manokonjugata (**9-12**): a) K_2CO_3 , DMF, sobna temp., 1-24 h, (**9** (41 %), **10** (93 %), **11**(56 %), **12** (tragovi))

4.4. Zemlénov postupak deacetiliranja spojeva 7 i 8

Prilikom uklanjanja acetilne zaštite s hidroksilnih skupina spojeva **7** i **8** Zemlénovim postupkom transesterifikacije, pomoću katalitičke količine natrijeva metoksida u suhom metanolu, došlo je i do transesterifikacije na karbonilnom ugljikovom atomu estera octene kiseline te nastanka spoja **13** kao jedinog manokonjugatnog produkta.

Zemlénov postupak transesterifikacije jedna je od najčešće korištenih metoda uklanjanja acetilne zaštite s hidroksilnih skupina ugljikohidrata. Acetilima zaštićeni ugljikohidrati tretiraju se katalitičkom količinom natrijeva metoksida u metanolu pri čemu dolazi do prijenosa acetilne skupine s ugljikohidrata na metanol i nastanka metil-acetata.^{19,30} Općeniti mehanizam Zemlénovog postupka prikazan je na shemi 22.

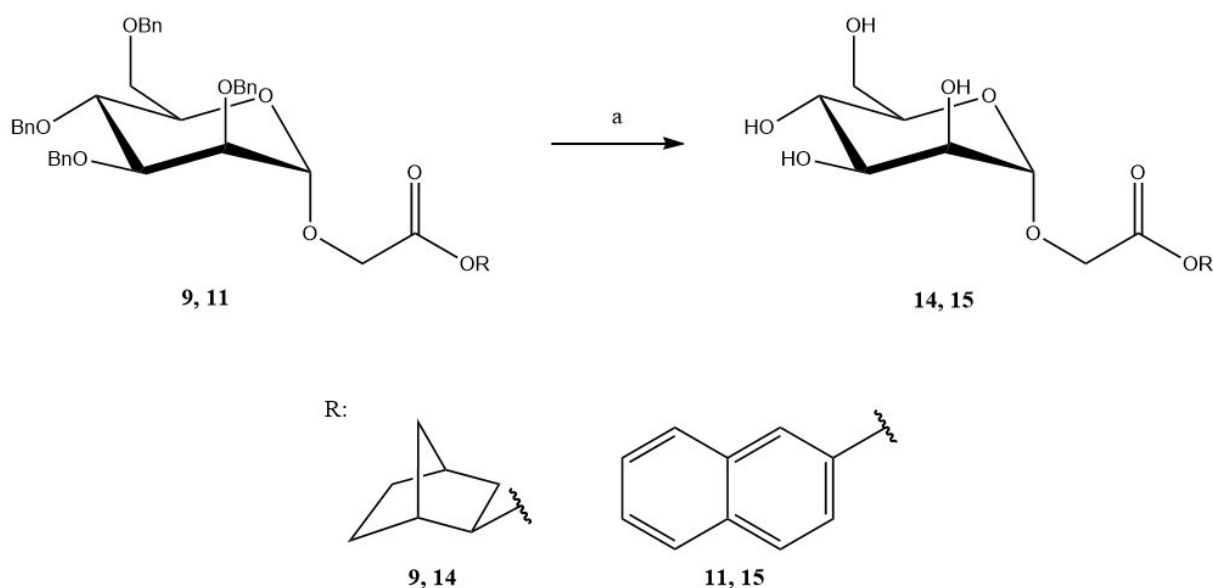


Shema 22. Mehanizam Zemlénove esterifikacije

Prisutnost metilnog manokonjugata dokazana je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom i spektrometrijom masa (MS). Isti rezultati dobiveni su i uz smanjenje koncentracije metoksida. Iz tog je razloga manozni prekursor **2** koji sadrži esterske acetilne zaštitne skupine zamjenjen manoznim prekursorom s eterskim benzilnim skupinama. Pri tom je pretpostavljeno da se promjenom zaštitne skupine tj. uvjeta u kojima se ona uklanja neće narušiti struktura molekule manokonjugata te da neće doći do nastajanja neželjenih sporednih produkata. Sinteza policikličkih manokonjugata provedena je stoga postupkom Williamsonove sinteze etera s tetrabenziliranim manoznim prekursorom.

4.5. Debenziliranje spojeva 9-11 katalitičkom hidrogenolizom

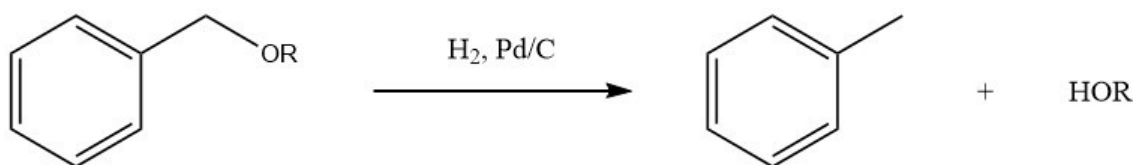
Posljednji korak u sintezi policikličkih manokonjugata **14** i **15** uklanjanje je benzilne zaštite s hidroksilnih skupina postupkom katalitičke hidrogenolize. Reakcija je provedena u Parrovom uređaju pri sobnoj temperaturi i tlaku vodika od 35 PSI, uz paladij na ugljiku kao katalizator (shema 23).



Shema 23. Debenziliranje spojeva **9** i **11** katalitičkom hidrogenolizom: a) H_2 ($p = 35$ PSI), Pd/C (10 %), metanol : etil-acetat = 1 : 1, sobna temp. 1-2 h, (**14** (68 %), **15** (56 %))

Katalitička hidrogenoliza najčešća je i najblaža metoda debenziliranja koja se provodi u neutralnim reakcijskim uvjetima. Adicijom katalitički aktiviranog vodika na C-O vezu

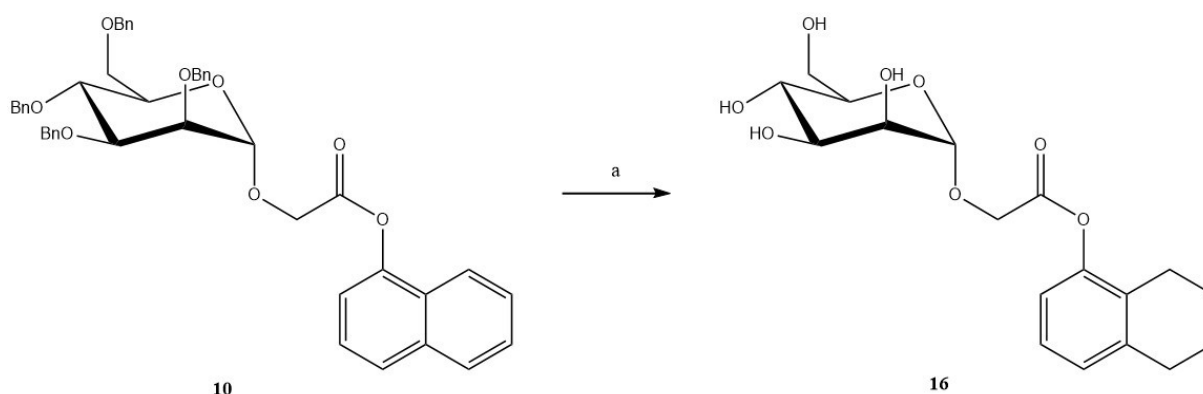
benzilnog etera dolazi o njenog cijepanja te se benzilna skupina uklanja s hidroksilne u obliku toluena (shema 24).^{16,20}



Shema 24. Katalitička hidrogenoliza *O*-benzilnih etera

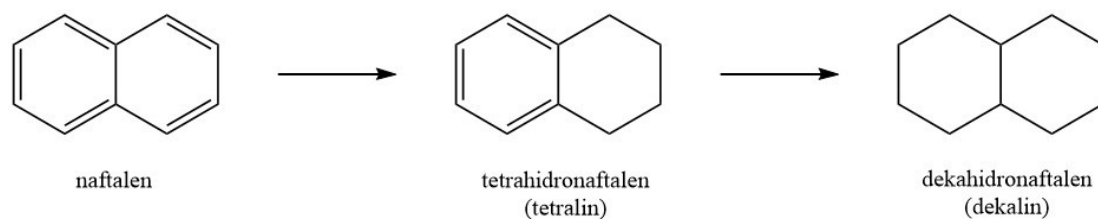
Spoj **9** debenziliran je s većim iskorištenjem (68 %) pri čemu je dobiven spoj **14**. Spoj **15** dobiven je debenziliranjem spoja **11** uz iskorištenje 56 %. Strukture sintetiziranih spojeva i njihova čistoća potvrđene su ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom i spektrometrijom masa (MS).

Sinteza planiranog naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata nije bila uspješna. Prilikom debenziliranja spoja **10**, uz hidrogenolizu benzilnih etera, došlo je i do hidrogeniranja jednog od naftalenskih prstena te je dobiven 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**16**) s iskorištenjem od 44 % (shema 25).



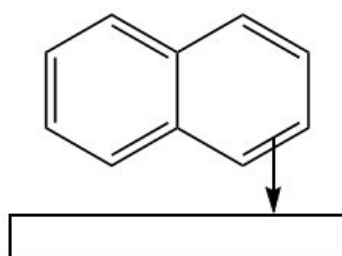
Shema 25. Katalitička hidrogenoliza spoja **10**: a) H₂ (*p* = 35 PSI), Pd/C (10 %), metanol : etilacetat = 1 : 1, sobna temp. 18 h, (**16** (44 %))

Nije sasvim jasno zašto je prilikom debenziliranja spoja **10** došlo do hidrogeniranja jednog od naftalenskih prstena, dok kod debenziliranja spoja **11** nije. Ipak, poznato je da se katalitičko hidrogeniranje aromatskih spojeva s dvije benzenske jezgre najčešće odvija u dva koraka, preko cikloheksilfenilnog međuprodukta (Shema 26).



Shema 26. Katalitičko hidrogeniranje naftalena

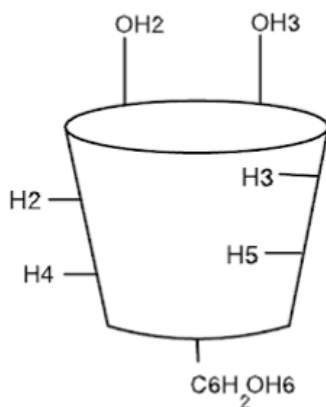
Dva aromatska prstena naftalena te njegovih derivata ne hidrogeniraju se jednakom lakoćom zbog razlika u energiji rezonancije. Prilikom hidrogeniranja naftalena u relativno blagim reakcijskim uvjetima, prvo nastaje tetrahidronaftalenski sustav (tetralin) te naftalen gubi 105 kJ energije rezonancije. Tetrahidronaftalen se može dalje hidrogenirati u dekahidronaftalen (dekalin), ali pritom je gubitak energije rezonancije istovjetan onom kod benzena (151 kJ) što znači da su za potpuno hidrogeniranje naftalena potrebni visok tlak i temperatura. Na djelomično hidrogeniranje naftalena utječe i odabir katalizatora od kojih je najučinkovitiji paladij. Paladij ima sposobnost selektivnog hidrogeniranja alkeni u prisutnosti aromatskih spojeva tj. on neće na svoju površinu apsorbirati aromatski sustav u prisutnosti alkeni. Naftalen se na površinu paladija apsorbira kao ciklički dien srašten na aromatski sustav što je razlog djelomičnog, a ne potpunog hidrogeniranja naftalena (slika 23).^{19,31}



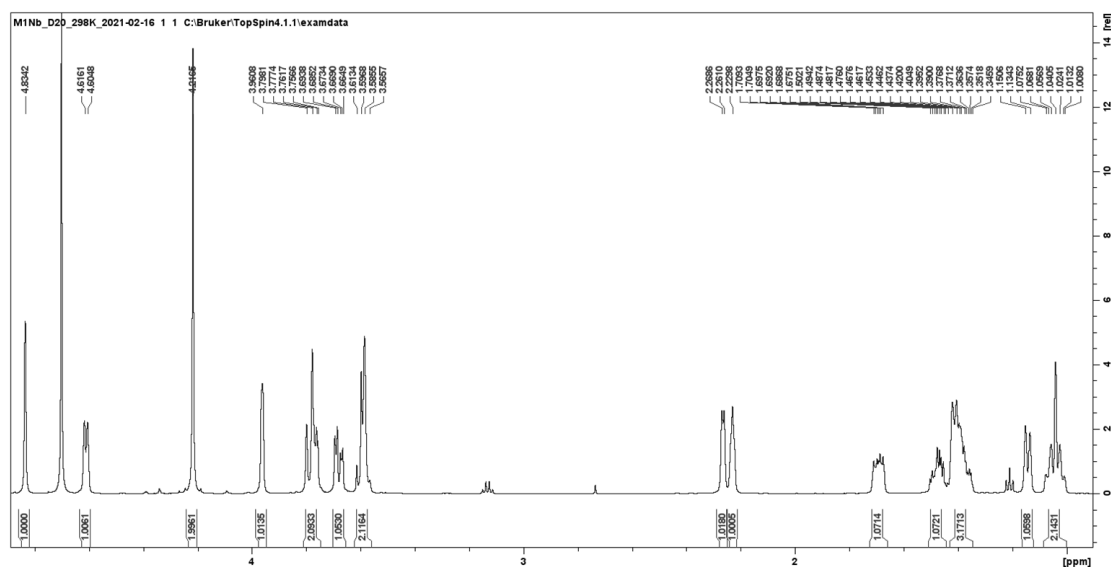
Slika 23. Apsorpcija naftalena na površinu paladijevog katalizatora

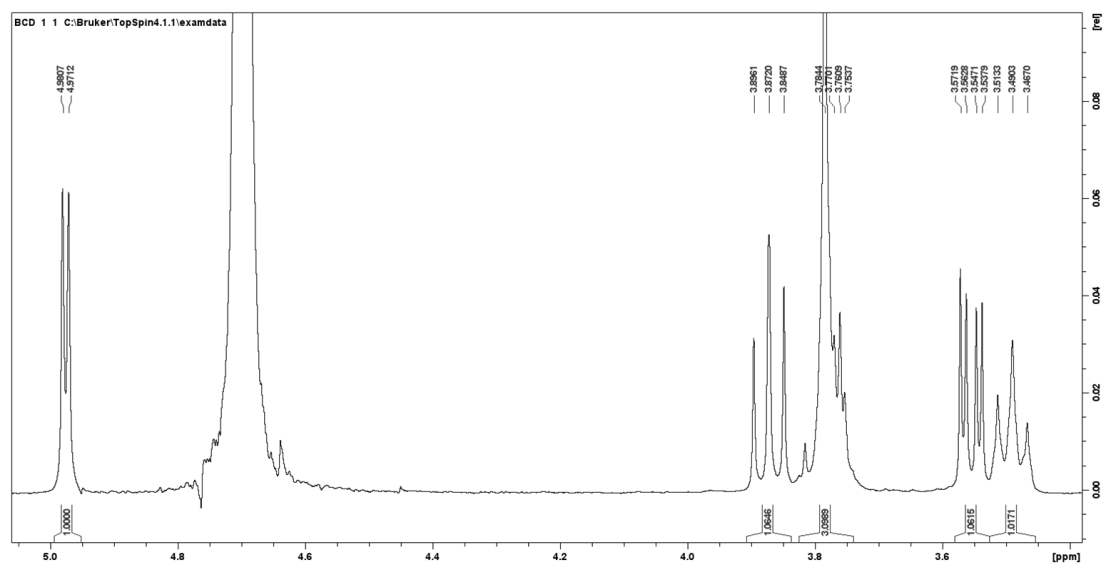
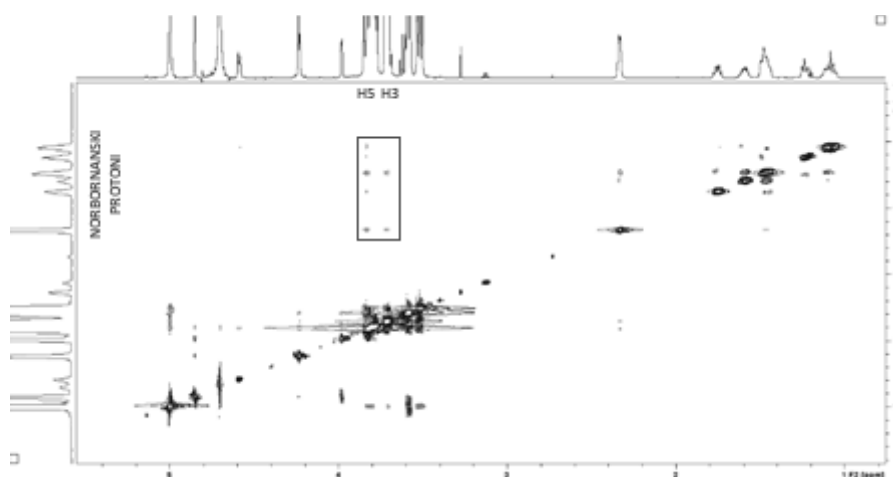
4.6. Kompleksiranje odabranih policikličkih manokonjugata s β -ciklodekstrinom

Kompleksiranje spojeva **14** i **15** s β -ciklodekstrinom provedeno je u deuteriranoj vodi pri 25 °C. Stvaranje inkluzijskog kompleksa, odnosno interakcija protona koji se nalaze u hidrofobnoj unutrašnjosti β -ciklodekstrina (slika 24) s protonima policikličkog dijela manokonjugata praćena je 2D NMR spektroskopijom ROESY.

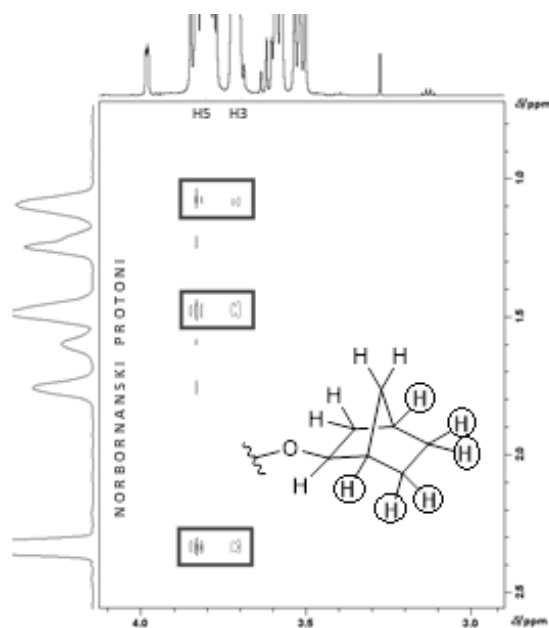
Slika 24. Shematski prikaz strukture β -ciklodekstrina

U oba slučaja potvrđeno je da do kompleksiranja dolazi, no u slučaju spoja **14** ostvarena je jača interakcija s β -ciklodekstrinom, pa je u daljnjem tekstu samo on naveden kao primjer. Na slikama 25 i 26 prikazani su ^1H NMR spektri manokonjugata **14** i β -ciklodekstrina, dok je na slici 27 prikazan ROESY spektar kompleksa manokonjugata **14** s β -ciklodekstrinom. Sva tri spektra snimljena su u deuteriranoj vodi.

Slika 25. ^1H NMR spektar *exo*-norbornan-2-ilnog manokonjugata **14** snimljen u D_2O

Slika 26. ^1H NMR spektar β -ciklodekstrina snimljen u D_2O Slika 27. ROESY spektar kompleksa β -ciklodekstrina s manokonjugatom **14** snimljen u D_2O pri $25\text{ }^\circ\text{C}$

Na slici 28 prikazan je uvećani dio ROESY NMR spektra inkluzijskog kompleksa iz kojeg je vidljiva interakcija protona H-3 i H-5 koji se nalaze u hidrofobnoj šupljini β -ciklodekstrina s vodikovim atomima *exo*-norboman-2-ilne podjedinice manokonjugata **14**.



Slika 28. Uvećana regija ROESY spektra kompleksa manokongugata **14** i β -ciklodekstrina snimljenog u D_2O pri 25 °C s interakcijom kroz prostor, zaokruženi su vodikovi atomi norbornanske podjedinice koji stupaju u interakciju

U okviru nastavka istraživanja inkluzijskih kompleksa u suradnji sa Zavodom za fizikalnu kemiju, u budućnosti će se kalorimetrijskim metodama izučavati termodinamika kompleksiranja odabranih manokongugata s β -ciklodekstrinom i s kukurbiturilom. Određivanjem termodinamičkih parametara inkluzijskog kompleksa (konstante stabilnosti, promjene entalpije i entropije kompleksiranja) pri različitim temperaturama pružit će se uvid u utjecaj strukture i veličine supstrata te temperature na termodinamiku formiranja inkluzijskog kompleksa.

§ 5. ZAKLJUČAK

Sintetizirana su tri policiklička manokonjugata: *exo*-norbornan-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**14**), naftalen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**15**) i 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**16**). Planirana sinteza naftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata i nije bila potpuno uspješna. Na maloj skali preliminarno je pripremljen prekursor **12** za sintezu antracen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata.

Manozni prekursor 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoza (**2**) dobivan je regioselektivnim deacetiliranjem 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-manopiranoze (**1**) pomoću morfolina u suhom diklormetanu pri 0 °C. Spoj **1** dobiven je uvođenjem acetilne zaštite na sve slobodne hidroksilne skupine D-manoze pomoću acetanhidrida i joda. Za pripremu zaštićenih manokonjugata, osim spoja **2**, kao manozni prekursor korištena je 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoza koja je ranije pripravljena u ovom laboratoriju.

Esteri bromoctene kiseline *exo*-norbornan-2-il-bromacetat (**3**), naftalen-1-il-bromacetat (**4**), naftalen-2-il-bromacetat (**5**) i antracen-2-il-bromacetat (**6**) priređeni su esterifikacijom odgovarajućeg policikličkog alkohola s bromacetil-bromidom uz suhi piridin i suhi acetonitril pri 0 °C.

Acetilima ili benzilima zaštićeni manokonjugati priređeni su Williamsonovom sintezom etera. Reakcija se odvijala u DMF-u uz dodatak K₂CO₃ pri sobnoj temperaturi. Reakcijom spoja **2** s esterima **3** i **5** priređeni su *exo*-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**7**) i naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**8**). Reakcijom tetrabenziliranog manoznog prekursora s esterima **3-6** priređeni su *exo*-norbornan-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**9**), naftalen-1-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**10**), naftalen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**11**) te u tragovima antracen-2-il-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- α -D-manopiranoziloksi)acetat (**12**).

Posljednji korak u sintezi policikličkih manokonjugata bio je uklanjanje zaštitnih skupina sa spojeva **7-11**. Uklanjanje acetilne zaštite s hidroksilnih skupina spojeva **7** i **8** pokušano je Zemplénovim postupkom transesterifikacije pomoću katalitičke količine natrijeva metoksida u suhom metanolu. Međutim, uz deacetiliranje, došlo je i do transesterifikacije na

karbonilnom ugljikovom atomu estera octene kiseline te nastanka metil-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetata (**13**) kao produkta.

Uklanjanje benzilne zaštite s hidroksilnih skupina spojeva **9** i **11** provedeno je postupkom katalitičke hidrogenolize pri sobnoj temperaturi i tlaku vodika od 35 PSI, uz paladij na ugljiku kao katalizator. Dobiveni su konačni produkti *exo*-norbornan-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**14**) i naftalen-2-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**15**). Prilikom debenziliranja spoja **10** umjesto očekivanog produkta dobiven je 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-2-(α -D-manopiranoziloksi)acetat (**16**).

Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom, a nekima od njih je spektrometrijom masa uz ionizaciju elektroraspršenjem potvrđen i molekularni ion.

Manokonjugati **14** i **15** kompleksirani su s β -ciklodekstrinom u deuteriranoj vodi pri 25 °C te je nastajanje inkluzijskih kompleksa potvrđeno 2D NMR spektroskopijom (^1H - ^1H ROESY).

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

2D	dvodimenzijski
β -CD	β -ciklodekstrin
δ	kemijski pomak
Ac	acetil
Ac ₂ O	acetanhidrid
Bn	benzil
BnBr	benzil-bromid
CAN	cerijev(IV) amonijev nitrat
CDCl ₃	deuterirani kloroform
CD ₃ OD	deuterirani metanol
CGTaza	ciklodekstrin glikozil-transferaza
d	dublet
dd	dublet dubleta
D ₂ O	deuterirana voda
DCM	diklormetan
DDQ	2,3-diklor-5,6-diciano-1,4-benzokinon
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMP	2,2-dimetoksiopropanom
DMSO	dimetil-sulfoksid

ESI	ionizacija elektroraspršenjem (eng. <i>electrospray ionization</i>)
EtOAc	etil-acetat
HP β CD	hidroksipropil- β -ciklodekstrin
m	multiplet
Man	manoza
Me β CD	metil- β -ciklodekstrin
MeOH	metanol
MP	2-metoksipropenom
MS	spektrometrija masa
NaOMe	natrijev metoksid
Naph	naftalen-1-il, naftalen-2-il
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
Nor	<i>exo</i> -norbornan-2-il
OTf	triflat (trifluormetansulfonat)
Pb(OAc) ₂	olovov(II) acetat
Pd/C	paladij na aktivnom ugljenu
Ph	fenil
PMB	<i>para</i> -metoksibenzil
PSI	funta sile po kvadratnom inču (engl. <i>pound-force per square inch</i>)
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -toluensulfonska kiselina
<i>R</i> _f	faktor zaostajanja
ROESY	engl. <i>Rotation Overhauser Effect Spectroscopy</i>

s	singlet
SBE β CD	sulfobutileter- β -ciklodekstrin
t	triplet
TBAF	tetrabutilamonijev fluorid
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
<i>t</i> -BuOK -	kalijev <i>tert</i> -butoksid
td	triplet dubleta
TES	trietilsilil
TFA	trifluoroctena kiselina
TIPS	triizopropilsilil
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. <i>thin-layer chromatography</i>)
TMS	tetrametilsilan
TMS	trimetilsilil
UV	ultraljubičasto

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. E. Bilensoy, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, John Wiley & Sons, Inc, 2011, str. 1–18.
2. G. Crini, S. Fourmentin, É. Fenyvesi, G. Torri, M. Fourmentin, N. Morin-Crini, *Environ. Chem. Lett.* **16** (2018) 1361–1375.
3. P. Lv, C. Zhou, Y. Zhao, X. Liao, B. Yang, *Carbohydr. Polym.* **168** (2017) 103–111.
4. M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1875–1917.
5. L. A. Godínez, L. Schwartz, C. M. Criss, A. E. Kaifer, *J. Phys. Chem. B*, **101** (1997) 3376–3380.
6. G. Crini, *Chem. Rev.* **114** (21) (2014) 10940–10975.
7. D. Shetty, J. K. Khedkar, K. M. Parkad, K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 8747–8761.
8. W. M. Nau¹, K. Assaf¹, D. Das, *Front. Chem.* **7** (2019) 619.
9. D. E. Levy, P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press, 2006, str. 51–178.
10. R. V. Stick, S. J. Williams, *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, Elsevier Science, 2009, str. 35–144.
11. S. Vidal, *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2019, str. 1–14, 69–91, 310–318.
12. S. C. Hung, M. M. L. Zulueta, *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*, John Wiley & Sons, Inc, 2016, str. 35–68.
13. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 2005, str. 187–350.
14. S. Pétursson, *J. Chem. Educ.* **74** (11) (1997) 1297–1303.
15. K. P. R. Kartha, R. Field, *Tetrahed. Lett.* **53** (1997) 11753–11766.
16. F. X. Felpin, E. Fouquet *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 12440–12445.
17. O. J. Plante, S. L. Buchwald, P. H. Seeberger *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 7148–7149.
18. F. Guib *Tetrahedron* **53** (40) (1997) 13509–13556.
19. S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, 2001, str. 64–169, 572–600.
20. P. Vollhardt, N. Schore, *Organic Chemistry: Structure and Function*, W. H. Freeman and Company, New York, 2018, str. 507–608.

21. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012, str. 280–283, 622–626.
22. L. G. Wade, J. W. Simek, *Organic Chemistry*, Pearson, 2016, str. 442–492.
23. W. H. Hartung, R. Simonoff, *Organic reactions*, John Wiley & Sons, Inc, 2011, str. 263–326.
24. P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press Inc., San Diego, 1979, str. 271–278.
25. R. Liao, P. Lv, Q. Wang, J. Zheng, B. Fenga. B. Yang, *Biomater. Sci.* **5** (2017) 1736–1745.
26. P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, T. Loftsson, *Molecules* **23** (2018) 1161.
27. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **98** (1998) 2045–2076.
28. A. I. Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th Edition, Longman, 1978.
29. S. Mandal, S. Mandal, S. K. Ghosh, P. Sar, A. Ghosh, R. Sahab, B. Saha, *RSC Adv.* **6** (2016) 69605–69614.
30. G. Zemplén, A. Kuntz, *Ber.* **57B** (1924) 1357.
31. A.W.Weitkamp, *Adv. Catal.* **18** (1968) 1–110.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Doroteja Radonić

Datum rođenja: 24. siječnja 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2000.–2008. Osnovna škola Dobriše Cesarića, Zagreb

2008.–2012. Klasična gimnazija, Zagreb

2012.–2018. Preddiplomski sveučilišni studij KEMIJA, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2018.–2021. Diplomski sveučilišni studij KEMIJA; smjer: istraživački, grane: analitička i organska kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2012.–2013. Volontiranje u Znanstvenim čarolijama