



Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Nikola Cindro

**SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA  
ISPITIVANJA NOVIH ADAMANTANSKIH  
FTALIMIDA**

Zagreb, 2011.

Ovaj rad izrađen je u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju  
Instituta Ruđer Bošković pod mentorstvom  
dr. sc. Nikole Basarića i dr. sc. Kate Majerski  
i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade  
u akademskoj godini 2010. / 2011.

# POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

d	dublet
DEAD	dietil-azodikarboksilat
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
dt	dublet tripleta
EtOH	etanol
ESI	ionizacija elektroraspršenjem (engl. electrospray ionization)
IR	infracrvena spektroskopija
LAH	litijev aluminijev hidrid
m	multiplet
MeOH	metanol
MS	masena spektrometrija
MTT	dimetiltiazoliltetrazolijev bromid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfin
Ra-Ni	Raneyev nikal
s	singlet
šs	široki singlet
t	triplet
<i>t</i> <sub>t</sub>	talište
THF	tetrahidrofuran
TMS	tetrametilsilan

# SADRŽAJ

1.	Uvod. . . . .	1
1.1.	Nastanak i razvoj tumora . . . . .	2
1.2.	Nedostatci dosadašnje konvencionalne antitumorske terapije . . . . .	3
1.3.	Biološka ispitivanja spojeva <i>in vitro</i> . . . . .	4
1.4.	Biološka aktivnost ftalimida. . . . .	5
1.5.	Ftalimidi. . . . .	7
1.5.1.	Općenito o ftalimidima . . . . .	7
1.5.2.	Sinteza N-supstituiranih ftalimida . . . . .	7
1.6.	Derivati adamanatana . . . . .	9
1.7.	Fotokemijska pregradnja ftalimida. . . . .	10
2.	Cilj rada . . . . .	11
2.1.	Cilj rada . . . . .	12
3.	Eksperimentalni dio . . . . .	13
3.1.	Opće napomene . . . . .	14
3.2.	Sinteza homoadamantan-4-ona . . . . .	15
3.3.	Sinteza protoadamantan-4-ona. . . . .	15
3.4.	Opći postupak sinteze oksima iz ketona . . . . .	16
3.5.	Opći postupak redukcije oksima u amine . . . . .	18
3.6.	Opći postupak kondenzacije amina u ftalimide . . . . .	19
3.7.	Opći postupak redukcije ketona u alkohole . . . . .	21
3.8.	Opći postupak za Mitsunobuovu reakciju . . . . .	23
4.	Rezultati i rasprava. . . . .	25
5.	Zaključak. . . . .	33
6.	Zahvale. . . . .	35

7. Literatura . . . . .	37
8. Sažetak . . . . .	40
9. Summary . . . . .	42
10. Životopis . . . . .	44
11. Prilozi. . . . .	46

# 1. UVOD

## O odabiru teme

Sinteza novih organskih molekula s potencijalnim farmakološkim djelovanjem jedna je od važnih zadaća organske kemije. Velik broj istraživanja usmjeren je pronalažanju novih antitumorskih lijekova. Razlog tome je sve veći broj pacijenata oboljelih od raznih malignih oboljenja za koja zasad nema zadovoljavajuće terapije. U sklopu ovoga rada pripremljeni su novi ftalimidni spojevi koji su na dušikovu atomu supstituirani derivatima adamantana. Ftalimidni derivati poznati su po tome što posjeduju antiproliferativno djelovanje<sup>1</sup>. Dobiveni spojevi ispitani su na tumorskim stanicama kako bi se vidjelo inhibiraju li njihovu diobu, odnosno posjeduju li antiproliferativno djelovanje.

### 1.1. Nastanak i razvoj tumora<sup>2</sup>

Tumor je definiran kao svaka nakupina nenormalno proliferiranih stanica. Rezultat je otkazivanja mehanizma stanične regulacije. Prilikom mitoze postoje kontrolni mehanizmi koji, ukoliko dođe do pogrešaka prilikom replikacije, izazivaju apoptozu ili staničnu smrt. Brojnim mutacijama, koje mogu biti rezultat aktivacije onkogenih tvari ili genetskih predispozicija stanice, dolazi do deaktivacije navedenih mehanizama što uzrokuje nekontrolirano razmnožavanje stanica. Ukoliko je rezultirana nakupina stanica lokalizirana i nema tendenciju širenja odnosno metastaziranja na okolna tkiva, tada govorimo o benignim tvorevinama. Međutim, ako se tako nastale stanice šire na zdravo okolno tkivo te na druga tkiva uz pomoć krvožilnog ili limfnog sustava tada kažemo da su to maligni tumori. Ukupno gledano samo 10 % tumora otpada na sarkome odnosno tumore vezivnih tkiva, dok ostalih 90 % nastaje iz epitelnih stanica. Karcinogene tvari, kao što je benzen, uzrokuju oštećenja DNA i na njoj induciraju mutacije. Nakupljanjem takvih mutacija kroz godine, stanična regulacija može se ozbiljno ugroziti što na kraju rezultira nastankom tumora. Tumorske stanice se između ostalog odlikuju bržom diobom, nedostatkom regulacijskih mehanizama kao što je apoptoza ili regulacija faktorom rasta, metastaziranjem i nedostatkom dodirne inhibicije. Naime, ako zdrave stanice osjete oko sebe veći broj stanica, one prestaju sa diobom, dok tumorske nastavljaju sve dok ne ostanu bez hranjivih tvari. Povećan broj tumorskih stanica uzrokuje angiogenezu u organizmu odnosno nastanak novih kapilara kako bi se stanice opskrbljivale hranjivim tvarima.

## 1.2. Nedostatci dosadašnje konvencionalne antitumorske terapije

### 1.2.1. Zračenje<sup>3</sup>

Zračenje se koristi kao metoda smanjivanja i uništavanja tumorskih stanica. Ta se metoda bazira na distribuciji radioaktivnog zračenja na tumorom zahvaćena tkiva. Korištenjem ove metode oštećujemo DNA tumorskih stanica do mjere da više nije funkcionalna. Primjenjuje se kao klinička terapija u bolnicama. Izvedba uređaja ovisi o mjestu djelovanja. Može varirati od uređaja koji ozračuju cijelo tijelo, kako je to slučaj prilikom oboljenja tipa leukemije, do gama-noževa koji vrlo precizno fokusiraju veliku količinu gama-zraka na malu površinu. Gama-noževi uglavnom se koriste kod pacijenata s tumorskim oboljenjima na području mozga. Nuspojave koje se javljaju prilikom zračenja variraju od blagih opekлина na koži i fibroze do nastajanja sekundarnih tumora.<sup>4</sup>

### 1.2.2. Kemoterapija<sup>5</sup>

Ova metoda djeluje na stanice tumora i uništava ih. Isto kao i zračenje, ovo je klinička metoda. Citostatik se aplicira intravenski putem infuzije. Glavni je problem u tome što citostatici, odnosno kemoterapeutici, nisu dovoljno selektivni pa djeluju i na zdrave stanice, a pogotovo na one koje se najbrže dijele te pritom dolazi do njihova oštećenja. Osim toga prati je i cijeli niz nuspojava koje variraju od ispadanja kose i probavnih smetnji do problema s koagulacijom krvi i teratogenosti.

### 1.2.3. Uklanjanje tumorom zahvaćenih tkiva<sup>6</sup>

Kirurški pristup pri uklanjanju tumora nije uvijek moguć. Maligne promjene ponekad se razvijaju na mjestima gdje bi operacija predstavljala velik rizik nastajanja trajnih oštećenja, kao npr. određeni dijelovi mozga. Osim toga mora se ukloniti i dio okolnog zdravog tkiva. Nadalje, preventivno se nakon operacije primjenjuju i gore opisane metode kako bi se uništile eventualno zaostale tumorske stanice. U fazi kada dođe do metastaziranja tumorskog tkiva putem limfnog ili krvožilnog sustava na veći dio okolnih tkiva ova metoda više nije primjenjiva.

### 1.2.4. Potreba za novim metodama liječenja.

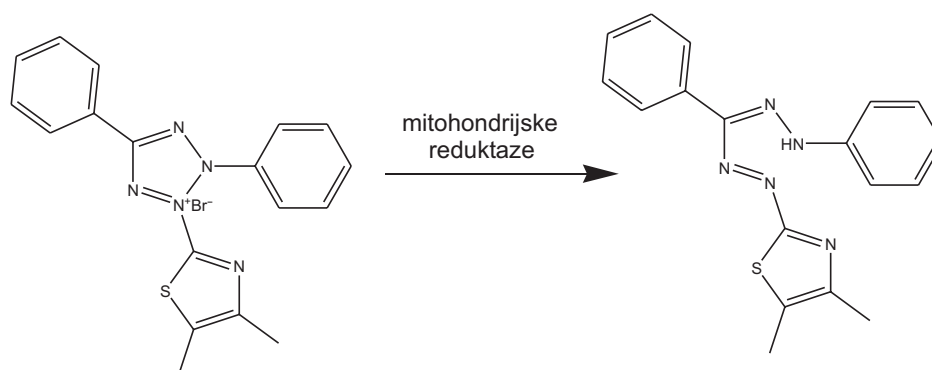
Genska terapija,<sup>7</sup> koja se sastoji u injektiranju genetski modificiranih virusa koji djeluju isključivo na stanice tumora, još je u povojima, ali pokazuje obećavajuće rezultate. U međuvremenu, intenzivno se radi na novim generacijama citostatika koji bi imali visoku selektivnost prema tumorskim stanicama i pritom minimalne nuspojave. Shvaćanje mehanizma djelovanja i sukladno tome variranje u strukturi novih spojeva ključan je korak u stvaranju efikasnog terapeutika.



### 1.3. Biološka ispitivanja spojeva *in vitro*<sup>8</sup>

Ispitivanje spojeva na stanicama tumora uzgojenim na hranjivim podlogama izuzetno je važna metoda koja daje preliminarne rezultate o njihovu korištenju u terapijske svrhe. Ta je metoda poznata i pod nazivom *screening* spojeva. Liječenje raka svodi se na uklanjanje nenormalno proliferiranih stanica, odnosno tumorskih stanica, stoga je jasno zašto se spojevi testiraju upravo na njima. Kad govorimo o farmakološkim ispitivanjima spoja, prva pomisao su klinička ispitivanja odnosno ispitivanja koja se provode na ljudima. Međutim, to je tek krajnji korak koji dolazi nakon višegodišnjeg ispitivanja u laboratorijima. Prvo što se mora utvrditi jest posjeduje li spoj uopće željeno djelovanje i u kojim koncentracijama. Tu nastupa ispitivanje *in vitro* kojim, u manje od tjedan dana, možemo dobiti okvirne rezultate o djelovanju spoja. U sklopu ovoga rada ispitivanja *in vitro* korištena su kako bi se utvrdilo antiproliferacijsko djelovanje sintetiziranih ftalimida. Rezultati će biti raspravljani u idućim poglavljima. Metoda se sastoji u tome da se na mikrotitarske pločice koje su vrsta plastičnih ploča s puno malih jažica nanese suspenzija stanica u hranjivoj podlozi. Nakon toga stanice se tretiraju sa spojevima u različitim koncentracijama tipično:  $4 \cdot 10^{-8}$  mol dm<sup>-3</sup>,  $4 \cdot 10^{-7}$  mol dm<sup>-3</sup>,  $4 \cdot 10^{-6}$  mol dm<sup>-3</sup>,  $4 \cdot 10^{-5}$  mol dm<sup>-3</sup> i  $4 \cdot 10^{-4}$  mol dm<sup>-3</sup>. Nakon perioda inkubiranja, koji je najčešće 78 sati, odredi se broj živih stanica u pojedinoj jažici. Svako mjerenje provodi se u tzv. tetraplikatu, odnosno svake 4 jažice tretirane su istom količinom spoja što smanjuje pogrešku mjerenja. U odnosu na broj stanica u jažicama koje nisu tretirane spojevima odredi se djelotvornost ispitivana spoja. Određivanje broja živih stanica radi se spektrofotometrijski. Nakon tri dana inkubacije u sve jažice doda se otopina reagensa MTT i inkubiranje se nastavi 3 sata. Žive stanice metaboliziraju MTT i prevode ga u netopljivi formazanski produkt. Nakon dodatka DMSO u svrhu otapanja formazanskog produkta, automatiziranim spektrofotometrom mjeri se apsorbancija u svakoj jažici čime određujemo koncentraciju formazanskog produkta. Koncentracija metabolita preračuna se na broj živih stanica. Važno je napomenuti da se na jednoj mikrotitarskoj pločici može ispitivati više od jednog spoja ukoliko ima dovoljno jažica, što dodatno ubrzava ovu metodu. Na pločice možemo nanijeti i suspenzije zdravih ljudskih stanica te

**Shema 1.** MTT djelovanjem enzima prelazi u formazanski produkt



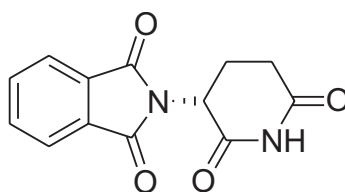
odmah utvrditi citoselektivnost ispitivane komponente. Naravno, pritom je poželjno da komponenta djeluje samo na tumorske stanice.

Rezultati bioloških ispitivanja mogu se prikazati grafički, kao ovisnost postotka rasta (PG) o množinskoj koncentraciji spoja u hranjivoj podlozi. Ukoliko je PG = 100 % spoj ne djeluje na stanice i one se eksponencijalno množe. Interval od 100 % do 0 % odgovara postotnoj inhibiciji diobe stanica. Tako recimo ukoliko je PG = 70 % onda imamo 30 % inhibicije rasta. Ukoliko je PG veći od 100 % spoj potiče diobu stanica, a ukoliko je manji od 0 % to znači ne samo da spoj sprječava diobu već uništava i nasađene stanice. To je jedan od indikatora citotoksičnosti spoja.

## 1.4. Biološka aktivnost ftalimida

### 1.4.1. Talidomid

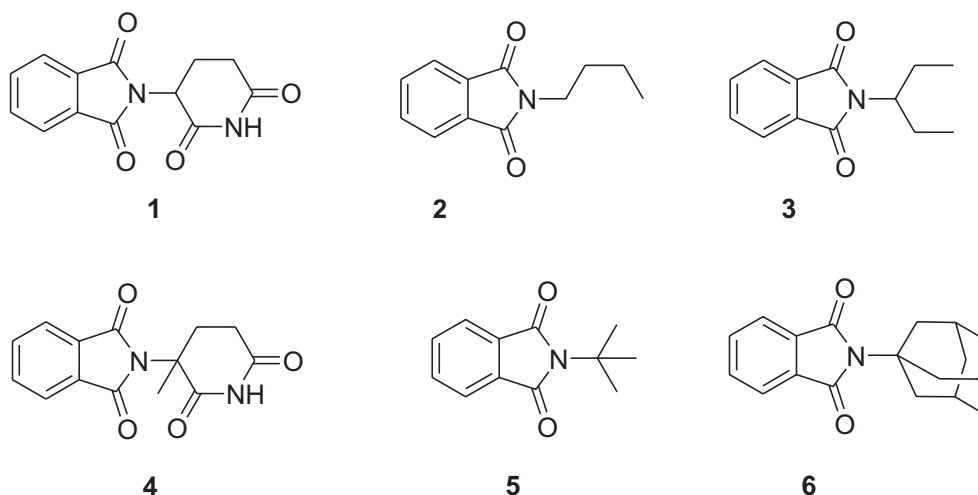
Lijek talidomid vjerojatno je najpoznatiji ftalimidni derivat.<sup>9</sup> Prvobitno je bio uveden kao nova vrsta sedativa. Propisivao se, između ostaloga, trudnicama za ublažavanje jutarnjih mučnina. Tada se nije znalo da talidomid ima teratogena svojstva.<sup>10</sup> Tijekom nekoliko godina lijek je povučen s tržišta. Kasnije je utvrđeno njegovo antitumorsko djelovanje.<sup>11</sup> Do sada su već provedena brojna klinička ispitivanja talidomida kao potencijalnog lijeka za bolesti poput raka prostate, limfoma i melanoma. Djelovanje se zasniva na antiproliferaciji tumorskih stanica i poticanju razvoja T-limfocita koji su dio imunostava pacijenta. Razvojem ove vrste stanica, imunostav uništava stanice karcinoma. Još jedna bitna stvar vezana je uz kiralnost samog spoja. Talidomid ima jedno kiralno središte, ugljikov atom na koji je vezana ftalimidna skupina. Istraživanja su pokazala su da je samo (*S*)-enantiomer teratogen. Međutim, čak ni enantioselektivna primjena talidomida ne bi spriječila teratogenost, jer u tijelu dolazi do racemizacije. Drugim riječima, ukoliko osoba konzumira čisti enantiomer, u njezinom serumu nakon nekog vremena bit će prisutna oba enantiomera. To ne mora uvijek biti tako i zato je važno primjenjivati kiralno čiste terapeutike ukoliko postoji razlika u farmakološkom djelovanju stereoisomera. Talidomid pokazuje kako je prilikom ispitivanja farmakološkog djelovanja tvari potrebno obratiti pozornost na njihovu stereokemiju. U sklopu ovoga rada sintetiziran je i diastereomerni par protoadamantanski supstituiranih ftalimida. Prije slanja na biološka ispitivanja izomeri su odvojeni i svaki je zasebno bio podvrgnut ispitivanju *in vitro*. Uočena je razlika u antiproliferativnom djelovanju i kasnije će biti detaljnije obrađena.



Slika 1. Struktura talidomida

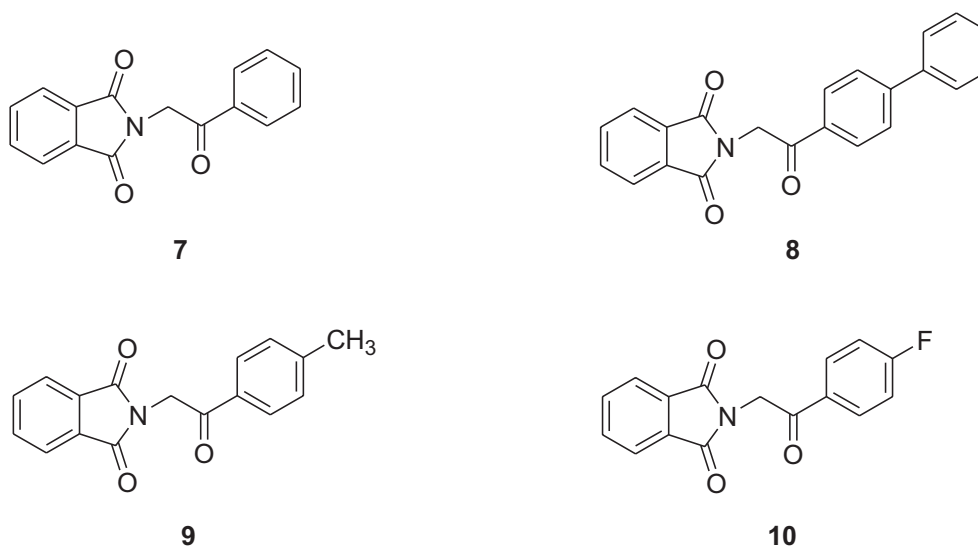
### 1.4.2. Ostali ftalimidni derivati

Provedena su opsežna ispitivanja supstituiranih ftalimida uključujući i biološku aktivnost u smislu antivirusnog i antitumorskog djelovanja. Ovdje su navedene neke od ispitivanih molekula.



Slika 2. Alkilni derivati ftalimida

U seriji spojeva 1–6<sup>12</sup> molekule su dizajnirane tako da je modificirana struktura talidomida. Utvrđeno je da molekule koje imaju metilnu skupinu na alfa-položaju pokazuju izraženije antiproliferativno djelovanje na stanicama leukemije. Tako je, na primjer, spoj 2 inaktivan, dok spoj 3 pokazuje slabu aktivnost. Spoj 4, strukturni analog talidomida s dodanom alfa-metilnom skupinom, pokazuje bolje djelovanje nego sam spoj 1. Spoj 5 također pokazuje dobre rezultate. Zanimljivo je da spoj 6, ftalimid supstituiran adamantanom, pokazuje najbolje antiproliferativno djelovanje.



Slika 3. Ketoarilni derivati ftalimida

Pripravljene su i ketoarilni derivati ftalimida **7–10**.<sup>13</sup> Spojevi su testirani na stanicama raka dojke i stanicama hepatoma. Spojevi **7** i **8** ne pokazuju značajno antitumorsko djelovanje. Za razliku od njih, spojevi **9** i **10** pokazuju izraženu biološku aktivnost. U mikromolarnim koncentracijama uzrokuju inhibiciju rasta stanica za više od 50 %.

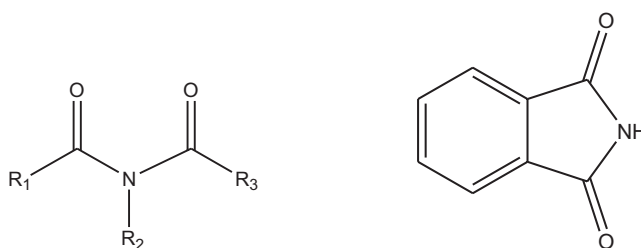
Također, pripremljen je i niz drugih supstituiranih ftalimida u kojima je proučavan utjecaj funkcionalnih skupina na dušikovu atomu kao i na benzenskom prstenu ftalimida.<sup>14,15</sup> Proučavanje je i utjecaj zamjene kisikovih atoma karbonilne skupine sumporovim na biološku aktivnost.<sup>16</sup>

## 1.5. Ftalimidi

### 1.5.1. Općenito o ftalimidima<sup>17</sup>

Ftalimidi spadaju u skupinu organskih spojeva – imida, opće strukture prikazane na slici. Ftalimidi su karakteristični po tome što je imidna skupina fuzionirana na benzenski prsten. Glavni predstavnik ove skupine je izoindol-1,3-dion trivijalnog imena ftalimid. On se u gotovo kvantitativnom iskorištenju dobiva zagrijavanjem amonijaka s anhidridom ftalne kiseline. Zamjenom atoma vodika imidne skupine nekim drugim supstituentom dobivamo N-supstituirane ftalimide.

Nesupstituirani ftalimidni spojevi imaju kiseli karakter zbog prisutnosti karbonilne skupine koje privlače elektrone s atoma dušika. Stoga nije čudno da ftalimidi lako tvore soli. Kalijeva sol ftalimida koja se dobiva zagrijavanjem ftalimida i kalijeva karbonata u vodi koristi se u Gabrielovoj sintezi primarnih amina.



Slika 4. Imidna skupina (lijevo) i struktura ftalimida (desno)

### 1.5.2. Sinteza N-supstituiranih ftalimida

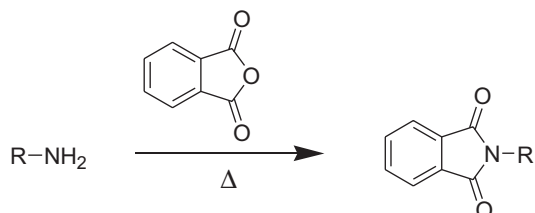
U sintezi N-supstituiranih ftalimida, ovisno o vrsti supstrata koju imamo na raspolaganju, kreće se iz ftalanhidrida ili ftalimida. Najčešće reakcije za pripremu ovih spojeva su :

#### Dehidrationska kondenzacija amina i ftalanhidrida<sup>18</sup>

Kod dehidrationske kondenzacije koristimo primarne amine kao supstrate. Zagrijavanjem s ftalanhidridom pri povišenoj temperaturi uz izdvajanje vode nastaje željeni produkt. U pravilu

su iskorištenja ove reakcije visoka, što je uz jednostavnost izvedbe jedan od glavnih razloga zbog kojih je ovaj sintetski put preferiran za dobivanje ftalimida. Reakcija se odvija pri relativno visokoj temperaturi, stoga nije pogodna za osjetljive, odnosno termolabilne supstrate.

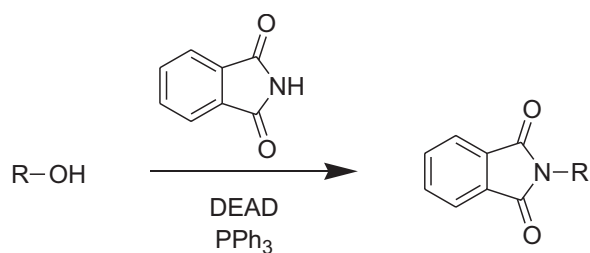
**Shema 2.** Dobivanje N-supstituiranih ftalimida iz amina i ftalanhidrida



Mitsunobuova reakcija <sup>19</sup>

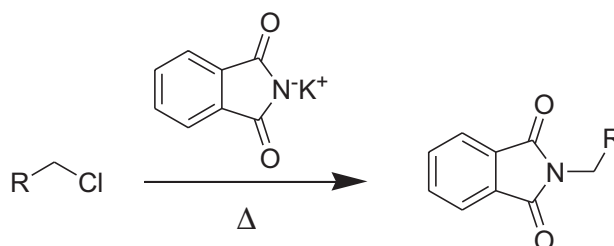
Mitsunobuova reakcija koristi se ukoliko je supstrat alkohol ili želimo blage reakcijske uvjete. Naime, ovaj tip reakcije provodi se na sobnoj temperaturi pa je pogodan za termolabilne supstrate. Sama reakcija odvija se dodatkom trifenilfosfina u otopinu odgovarajućeg alkohola, ftalimida i katalizatora kao što je DEAD. Ukoliko imamo asimetrično supstituirani alkohol, dolazi do inverzije konfiguracije, dok kod reakcije amina i ftalanhidrida konfiguracija ostaje nepromijenjena.

**Shema 3.** Dobivanje N-supstituiranih ftalimida Mitsunobuovom reakcijom



Gabrielova sinteza – prvi korak <sup>20</sup>

Kod Gabrielove sinteze primarnih amina prvi korak uključuje pripremu ftalimida koji se daljnom hidrolizom prevodi u primarni amin. Ukoliko se zaustavimo na prvom koraku, možemo izolirati ftalimid. Metoda je pogodna ukoliko je supstrat primarni alkil-halogenid. Reakcija se provodi zagrijavanjem kalijeve soli ftalimida i odgovarajućeg alkil-halogenida. Odvijanje reakcije nije moguće ukoliko koristimo sekundarne, tercijarne ili arilne derivate, stoga je primjena ove metode dosta ograničena.

**Shema 4.** Prvi korak Gabrielove sinteze

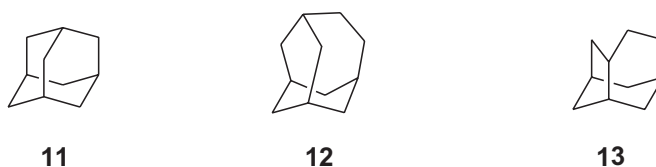
## 1.6. Derivati adamantana

Od njegova otkrića<sup>21</sup> do danas, adamantan i njegovi derivati privlače veliku pozornost kemičara. Prvenstveno činjenica da postoji zasićeni ugljikovodik formule  $C_{10}H_{16}$  povukla je za sobom mnoga istraživanja koja su rezultirala radovima vezanim uz sintezu i stabilnost rigidnih policikličkih sustava.

Mnogi derivati adamantana koriste se u terapijske svrhe.<sup>22</sup> Vrlo jednostavan derivat adamantana, odnosno adamantan-1-ilamin, već se godinama koristi kod ublažavanja simptoma gripe. Naravno, zbog mutacija virusa gripe i razvijanja rezistencije na ovaj lijek, sintetiziran je i čitav niz njegovih strukturnih analoga od kojih se neki već primjenjuju.

U sklopu ovoga rada pripremljeni su homo- i protoadamantanski sustavi upravo iz derivata adamantana. Homoadamantan razlikuje se od adamantana po tome što ima jednu metilensku skupinu više. Može se pripremiti na više načina, ovisno o tome koji krajnji produkt želimo. S obzirom na to da je keton bio pogodan za oba sinteska puta, homoadamantan-4-on pripremljen je adicijom karbena dobivenog iz diazometana na adamantanon.<sup>23</sup>

Protoadamantan, koji je ujedno i konstitucijski izomer adamantana, proučavan je između ostaloga s aspekta karbokationa koje tvori i njihove pregradnje natrag u adamantan<sup>24</sup>. U sklopu ovoga rada pripremljen je protoadamantan-4-on kao pogodan polazni spoj za daljnje reakcije. Dobiven je iz adamantan-1-ola u dva koraka.<sup>25</sup> Daljnjim reakcijama dobiveni adamantanski supstrati prevedeni su u željene ftalimide.

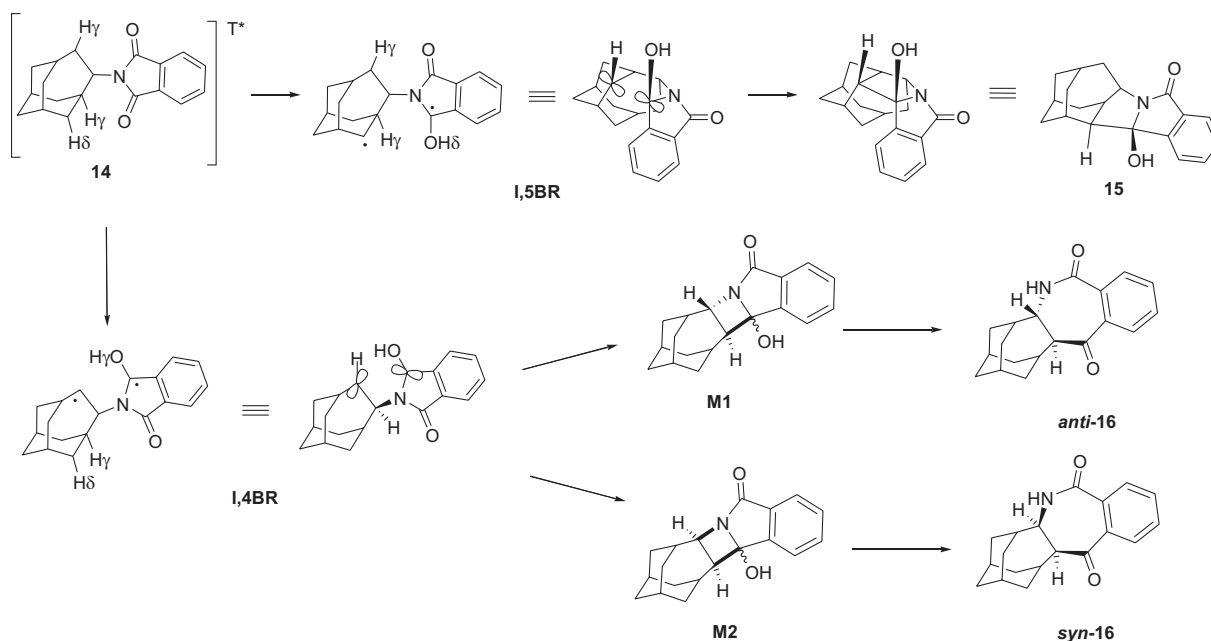


**Slika 5.** Adamantan (11) te njegovi homo- (12) i proto- (13) derivati

## 1.7. Fotokemijska pregradnja ftalimida<sup>26</sup>

Ova tema opisana je u uvodnom poglavlju, jer su dobiveni rezultati nedavno publicirani pa nisu dio ovoga rada u eksperimentalnom pogledu. Međutim, valja ih spomenuti u kontekstu važnosti i primjene ftalimida. Osim zbog potencijalnog antiproliferativnog djelovanja, ftalimidi su sintetizirani kako bi se provele fotokemijske pregradnje. Kod provođenja sinteze s ciljem dobivanja kompleksnih struktura, uvijek je izazov pronaći optimalni sintetski put, odnosno pronaći put kojim u što manje koraka dobivamo željeni produkt u zadovoljavajućem iskorištenju. Ponekad upravo fotokemijskim reakcijama postizemo u jednom koraku ono što bi klasičnom sintezom postigli kroz više sintetskih koraka i to nerijetko s manjim iskorištenjem. Tako na primjer osvjetljavanjem *N*-(homoadamant-4-il)ftalimida (**14**) nastaju produkti **15** i **16** vrlo kompleksne molekulske strukture. Mehanizam fotokemijske reakcije prikazan je na shemi 5. Nakon pobuđivanja spoja **14** uz upotrebu senzibilizatora u tripletno pobuđeno stanje dolazi do intramolekulskih apstrakcija vodika kojima nastaju biradikaliski međuprodukti. Ovisno o položaju apstrahiranog vodika mogu nastaju 1,4- ili 1,5-biradikali. Konačni produkt **15** nastaje ciklizacijom 1,5-biradikala. Azetidinoli M1 i M2 koji nastaju ciklizacijom 1,4-biradikala nisu stabilni te dolazi do proširenja prstena i nastajanja *syn*- i *anti*-azazepindiona **16**. Azazepindioni strukturno su slični danas korištenim anksioliticima te antipsihoticima, pa su stoga također zanimljivi u farmakološkom pogledu.

**Shema 5.** Fotokemijska pregradnja spoja **14**

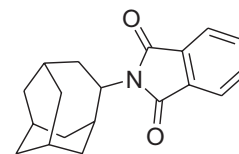
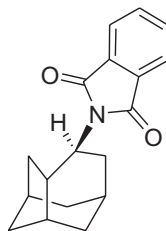
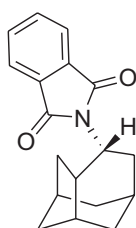


## **2. CILJ RADA**



## 2.1. Cilj rada

Cilj ovoga rada je priprava novih ftalimidnih derivata prikazanih na slici te ispitivanje njihovog antiproliferativnog djelovanja na stanicama tumora. Homo- i protoadamantanski sustavi ugrađeni su kao funkcionalne jedinice na ftalimidu. Ispitana su i uspoređena dva sintetska puta za svaki od navedenih ftalimida. Biološkim ispitivanjima ustanovljeno je posjeduju li molekule antitumorsko djelovanje na stanicama raka pluća, dojke i debelog crijeva.



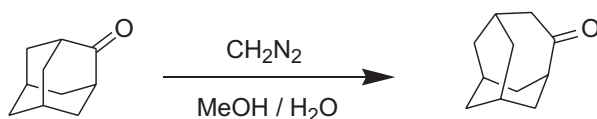
*endo-N*-(protoadamant-4-il)ftalimid    *exo-N*-(protoadamant-4-il)ftalimid    *N*-(homoadamant-4-il)ftalimid

## **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

## Opće napomene

Sve korištene kemikalije, osim otapala i sredstava za sušenje, bile su čistoće p. a. Kromatografska odjeljivanja provedena su na silikagelu 60 (Sigma–Aldrich) ili na silikagelu G (Kemika) za *flash*-kromatografiju. Za TLC-analize korištene su TLC-ploče presvučene silikagelom (0,2 mm, Kieselgel 60, F 254, Merck). Spektri NMR snimani su na instrumentima Avance 600 MHz (Bruker) i Avance 300 MHz (Bruker). Kemijski su pomaci ( $\delta$ ) dani u ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard za  $^1\text{H}$  spektre na 0 ppm, dok su  $^{13}\text{C}$  spektri kalibrirani prema srednjem signalu kloroforma na 76,9 ppm. Tališta dosad neopisanih spojeva određena su na uređaju Köfler Mikroheitz Tisch (Reichert) i nisu korigirana. Maseni spektri snimani su na uređaju Agilent 6410 (Agilrom), tehnikom ionizacije elektroraspršenjem. Plinska kromatografija provedena je na kromatografu Varian CP–3380 opremljenom FID-detektorom i kapilarnom kolonom DB–1701. Kao plin nositelj korišten je dušik, a temperaturni program bio je namješten kako slijedi: injektor 270 °C, detektor 300 °C i kolona 150 °C. IR-spektri snimljeni su na instrumentu Bruker Vector 22.

### 3.2. Sinteza homoadamantan-4-ona<sup>24</sup> (**1a**)



U tikvici s hladilom i lijevkom za dokapavanje otopljeni su kalijev hidroksid ( $m = 19,97$  g,  $n = 0,36$  mol) i adamantan-2-on ( $m = 5,00$  g,  $n = 33$  mmol) u 55,0 mL metanola i 10,0 mL vode. Na otopinu hlađenu u ledenoj kupelji uz snažno miješanje dokapana je, tijekom 3 sata, otopina Diazalda<sup>®\*</sup> ( $m = 17,00$  g,  $n = 79,3$  mmol) u 150,0 mL metanola. Otopina je miješana na sobnoj temperaturi dodatnih 12 sati, nakon čega je otapalo uklonjeno. Suhi ostatak je suspendiran u 150 mL vode i ekstrahiran sa  $4 \times 50$  mL dietil-etera. Organski ekstrakti su spojeni, osušeni iznad magnezijeva sulfata, a otapalo je uklonjeno na rotacijskom uparivaču. Dobiveno je 5,05 g sirovog spoja, koji je prekrizacijom iz pentana dao 4,65 g čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 85 %.

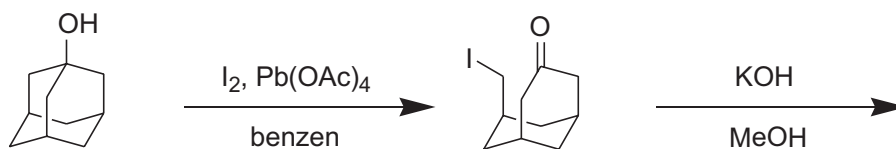
MS (ESI)  $m/z$  165,2 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 2877, 1691, 1446, 1351, 1272, 1174, 1083, 939, 799, 506, 461;

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2,72 (t, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 2,57 (d, 2H,  $J = 2,9$  Hz), 2,14–1,98 (m, 5H), 1,95–1,84 (m, 1H), 1,79–1,59 (m, 7H);

<sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 218,16 (s), 49,76 (t), 48,86 (d), 37,10 (t, 2C), 34,80 (t), 31,84 (t, 2C), 26,81 (d, 2C), 26,07 (d).

### 3.3 Sinteza protoadamantan-4-ona<sup>25</sup> (**1b**)



U mehanički miješanu suspenziju joda ( $m = 37,4$  g,  $n = 147$  mmol) i olovova tetraacetata ( $m = 58,3$  g,  $n = 132$  mmol) u 600 mL suhog benzena dodan je adamantan-1-ol ( $m = 10,00$  g,  $n = 0,654$ ). Suspenzija je miješana dva sata na 73 °C, a zatim 1 sat na sobnoj temperaturi. Topla

\* Diazald je tvornički naziv za *N*-metil-*N*-nitrozo-*p*-toluensulfonamid

suspenzija profiltrirana je preko sinteriranog stakla, a kruti ostatak je ispran s  $5 \times 50$  mL etera. Filtrat je ispran s otopinom natrijeva sulfita do obezbojenja otopine, zatim vodom i na kraju vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je odvojen, osušen iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, nakon čega je na rotacijskom uparivaču volumen reduciran na 20,0 mL. Na dobivenu smjesu dodana je otopina kalijeva hidroksida ( $m = 7,00$  g,  $n = 100$  mmol) u 150,0 mL metanola i smjesa je refluksirana tri sata. Otopina je zatim ohlađena na sobnu temperaturu i izlivena na 300 mL hladne vode. Spoj je ekstrahiran s  $5 \times 100$  mL dietil-etera. Organski ekstrakti su spojeni, osušeni iznad magnezijeva sulfata, profiltrirani i otapalo je uklonjeno. Dobiveno je 9,10 g sirovog spoja. Spoj je pročišćen na koloni aluminijevog oksida (aktivitet III) uz smjesu pentan / eter (7 : 3) kao eluens. Nakon kromatografije dobiveno je 7,48 g čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 79 %.

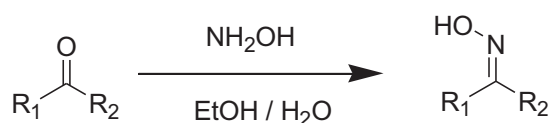
MS (ESI)  $m/z$  151,1 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2923, 2859, 1708, 1457, 1342, 1323, 1234, 1092, 1024, 966, 867, 480;

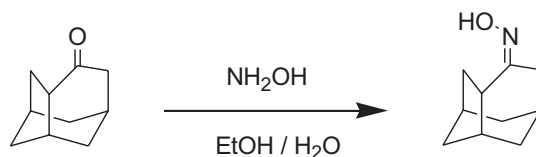
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 2,74 (dd, 1H,  $J = 8,5$  i  $9,3$  Hz), 2,50–2,66 (m, 2H), 2,42 (šs, 1H), 2,20–2,36 (m, 2H), 1,90–2,02 (m, 2H), 1,76–1,86 (m, 1H), 1,64–1,75 (m, 4H), 1,48–1,64 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 216,62 (s), 51,05 (d), 44,95 (t), 41,30 (t), 38,05 (t), 37,30 (t), 37,17 (d), 37,07 (d), 34,74 (t), 29,45 (d).

### 3.4. Opći postupak sinteze oksima iz ketona<sup>27</sup>



U miješanu otopinu odgovarajućega ketona ( $n = 5$  mmol) i hidroksilamonijeva klorida ( $n = 10$  mmol) u smjesi etanola ( $V = 32,0$  mL) i vode ( $V = 10,0$  mL) dokapana je kroz 10 minuta, uz hlađenje na ledenoj kupelji, otopina kalijeva karbonata ( $n = 5$  mmol) u 6,0 mL vode. Nakon dokapavanja, smjesa je refluksirana 5 sati nakon čega je volumen otapala reduciran na 10,0 mL. Suspenzija je prenesena u lijevak za odjeljivanje i ekstrahirana s  $3 \times 50$  mL etil-acetata. Organski ekstrakti su spojeni, isprani vodom, osušeni iznad magnezijeva sulfata. Nakon filtracije otapalo je uklonjeno. Dobivene oksime nije bilo potrebno dodatno pročišćavati.

Sinteza protoadamantan-4-on-oksima (**2b**)

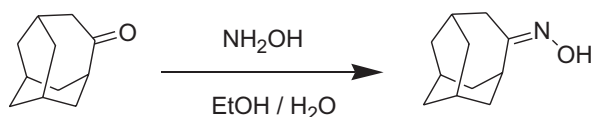
Iz protoadamantan-4-ona ( $m = 1,00$  g,  $n = 6,66$  mmol), hidrosilamonijeva klorida ( $m = 933$  mg,  $n = 13,42$  mmol) i kalijeva karbonata ( $m = 918$  mg,  $n = 6,66$  mmol) dobiveno je 1,08 g čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 98 %.

MS (ESI)  $m/z$  166,2 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3213, 2945, 1664, 1455, 1329, 1293, 1095, 1070, 996, 983, 945, 838, 767, 860;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,69 (šs, 1H) 2,99 (dd, 1H,  $J = 7,53$  i  $18,20$  Hz), 2,91 (t, 1H,  $J = 9,00$  Hz), 2,47–2,42 (m, 1H), 2,27–2,21 (m, 2H), 2,16 (šs, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,70–1,49 (m, 5H), 1,45–1,35 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 158,00 (s), 41,36 (t), 41,02 (d), 38,93 (t), 37,89 (t), 36,05 (d), 35,83 (d), 34,83 (t), 31,79 (t), 28,31 (d).

Sinteza homoadamantan-4-on-oksima (**2a**)

Iz homoadamantan-4-ona ( $m = 1,00$  g,  $n = 6,08$  mmol), hidrosilamonijeva klorida ( $m = 845$  mg,  $n = 12,16$  mmol) i kalijeva karbonata ( $m = 840$  mg,  $n = 6,08$  mmol) dobiveno je 970 mg čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 89 %.

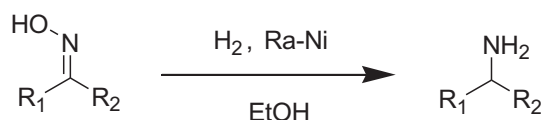
MS (ESI)  $m/z$  180,2 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3211, 3074, 2901, 1639, 1443, 1359, 1324, 1114, 986, 957, 804, 693, 578;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 8,45 (s, 1H), 2,81–2,79 (šs, 1H), 2,67 (d, 2H,  $J = 4,1$  Hz), 2,18 (šs, 1H), 2,02–1,91 (m, 6H), 1,64–1,58 (m, 4H), 1,52 (d, 2H,  $J = 13,4$  Hz);

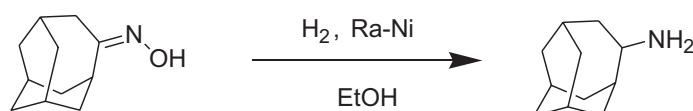
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 168,34 (s), 38,73 (d), 37,14 (t, 2C), 35,80 (t), 35,23 (t, 2C), 35,19 (t), 38,04 (d), 27,04 (d, 2C).

### 3.5. Opći postupak redukcije oksima u amine<sup>28</sup>



U posudi za hidriranje otopljen je odgovarajući oksim ( $n = 5$  mmol) u 40,0 mL suhog etanola. Nakon toga je dodano oko 5,0 g Ra-Ni, prethodno ispranog suhim etanolom. Hidriranje je provedeno u Parrovom aparatu na  $4,5 \times 10^5$  Pa tri dana pri sobnoj temperaturi. Nakon toga je suspenzija profiltrirana preko sinteriranog stakla i talog je ispran etanolom. Otapalo je uklonjeno, a dobiveni amin korišten je dalje bez dodatnog pročišćavanja.

#### Sinteza homoadamantan-4-ilamina (**3a**)



Iz homoadamantan-4-on-oksima ( $m = 800$  mg,  $n = 4,47$  mmol) dobiveno je 720 mg amina u obliku bezbojnog ulja koje polako kristalizira. Iskorištenje je 97 %.

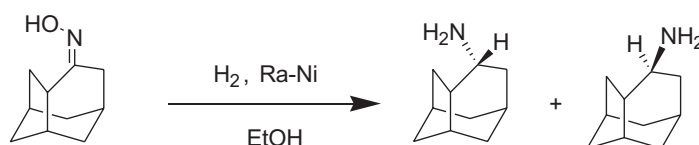
MS (ESI)  $m/z$  166,2 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2908, 1563, 1447, 1325, 1280, 1214, 1132, 1006, 928, 813, 688, 598, 532, 427;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 3,20 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 3,05 (šs, 2H), 2,30–2,45 (m, 1H), 1,65–2,10 (m, 10H), 1,45–1,60 (m, 5H), 1,25–1,37 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 56,62 (d), 43,43 (t), 40,96 (t), 40,58 (d), 38,37 (t), 36,48 (t), 34,53 (t), 29,64 (d), 29,04 (t), 27,07 (d), 26,76 (d).

#### Sinteza protoadamantan-4-ilamina (**3b**, **3c**)

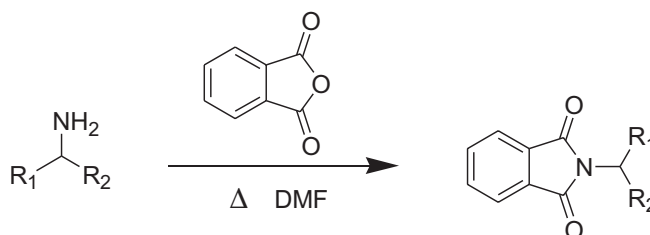


Iz protoadamantan-4-on-oksima ( $m = 1,08$  g,  $n = 6,54$  mmol) dobiveno je 980 mg čiste smjese produkta *endo*-**3b** i *exo*-**3c** u obliku bezbojnog ulja koje polako kristalizira. Iskorištenje je 99%.

Amini nisu razdvojeni. Na temelju omjera signala u spektru  $^1\text{H}$  NMR utvrđeno je da endo- i egzo-produkt nastaju u omjeru 5 : 3. Masenom spektrometrijom smjese amina dokazana je prisutnost molekulskog iona.

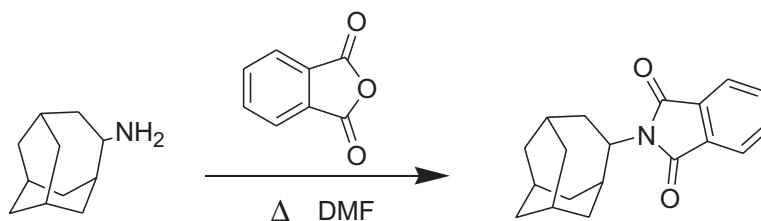
MS (ESI)  $m/z$  152,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 3.6. Opći postupak kondenzacije amina u ftalimide<sup>18</sup>



Smjesa odgovarajućega amina ( $n = 5$  mmol) i ftalanhidrida ( $n = 7,5$  mmol) refluksirana je 2 dana u suhom DMF ( $V = 5,0$  mL). Nakon hlađenja, smjesa je otopljena u 100 mL diklormetana i isprana tri puta s octenom kiselinom ( $w = 10\%$ ) i tri puta sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski ekstrakti su odvojeni, osušeni iznad magnezijeva sulfata, profiltrirani i otapalo je uklonjeno. Dobiveni ftalimidi pročišćeni su kromatografijom na silikagelu uz smjesu heksan / diklormetan (7 : 3) kao eluens.

#### Sinteza *N*-(homoadamant-4-il)ftalimida (**4a**)



Iz homoadamant-4-ilamina ( $m = 0,72$  g,  $n = 4,36$  mmol) i ftalanhidrida ( $m = 968$  mg,  $n = 6,54$  mmol) dobiveno je 1,04 g sirove smijese. Nakon pročišćavanja dobiveno je 930 mg čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 72 %.



$t_f = 110\text{--}111\text{ }^\circ\text{C}$

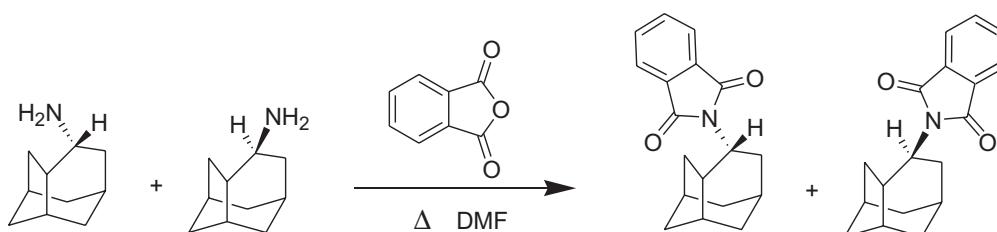
MS (ESI)  $m/z$  196,2 ( $M+H^+$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2910, 2850, 1765, 1707, 1375, 1350, 1323, 1114, 1084, 1070, 710;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,84–7,77 (m, 2H), 7,72–7,66 (m, 2H), 4,61 (t, 1H,  $J = 9,5$  Hz), 2,60–2,50 (m, 1H), 2,45 (d, 1H,  $J = 14,1$  Hz), 2,22–2,03 (m, 3H), 1,98–1,85 (m, 5H), 1,80–1,62 (m, 3H), 1,60–1,52 (m, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 170,00 (s, 2C), 133,60 (d, 2C), 131,96 (s, 2C), 122,82 (d, 2C), 56,97 (d), 40,10 (t), 39,74 (t), 39,56 (d), 36,64 (t), 35,58 (t), 33,99 (t), 31,53 (t), 29,44 (d), 27,18 (d), 27,17 (d).

### Sinteza *N*-(protoadamant-4-il)ftalimida (**4b**, **4c**)



Iz smjese protoadamant-4-ilamina ( $m = 980$  mg,  $n = 6,49$  mmol) i ftalanhidrida ( $m = 1,45$  g,  $n = 9,78$  mmol) dobiveno je 2,1 g sirove smjese ftalimida. Nakon pročišćavanja dobiveno je 960 mg čiste smjese *endo*-**4b** i *egzo*-**4c** ftalimida u omjeru 5: 2. Dijastereoizomeri su odvojeni *flash*-kromatografijom uz silikagel kao stacionarnu fazu, pod tlakom od 2,0 bar. Kao eluens korišten je sustav toluen / heksan (7 : 3). Oba izomera su u obliku bezbojnih kristala

Iskorištenje je 52,6 %.

### *endo*-*N*-(protoadamant-4-il)ftalimid (**4b**)

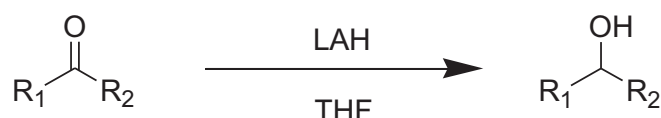
$t_f = 131\text{--}133\text{ }^\circ\text{C}$ ;

MS (ESI)  $m/z$  282,2 ( $M+H^+$ );

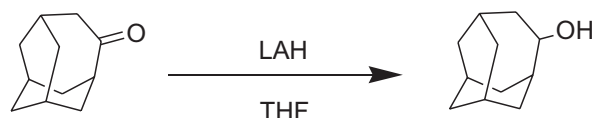
IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 1918, 1764, 1705, 1465, 1411, 1375, 1101, 968, 714, 653, 549;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,78–7,84 (m, 2H), 7,76–7,72 (m, 2H), 4,58 (dt, 1H,  $J = 1,7$  i 8,7 Hz), 2,96 (t, 1H,  $J = 12$  Hz), 2,35–2,50 (m, 3H), 2,10–2,25 (m, 2H), 1,90–2,02 (m, 1H), 1,75–1,90 (m, 2H), 1,53–1,70 (m, 3H), 1,35–1,48 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 169,36 (s, 2C), 133,61 (d, 2C), 131,89 (s, 2C), 122,79 (d, 2C), 50,38 (d), 41,36 (t), 40,54 (d), 39,60 (t), 35,52 (d), 35,49 (d), 33,84 (t), 31,40 (t), 28,77 (d), 28,40 (t).

*exo-N*-(protoadamant-4-il)ftalimid (**4c**) $t_f = 120\text{--}122\text{ }^\circ\text{C}$ ;MS (ESI)  $m/z$  282,2 ( $M+H^+$ );IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2931, 1711, 1608, 1464, 1404, 1347, 1314, 1065, 903, 814, 793, 723, 612, 532; $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 7,76–7,83 (m, 2H), 7,64–7,70 (m, 2H), 4,40–4,48 (m, 1H), 2,85 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 2,62 (dd, 1H,  $J = 5,7$  i 12,0 Hz), 2,28 (dd, 2H,  $J = 4,4$  i 4,8 Hz), 1,98–2,19 (m, 3H), 1,69–1,92 (m, 3H), 1,40–1,55 (m, 4H); $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 168,93 (s, 2C), 133,55 (d, 2C), 131,99 (s, 2C), 122,65 (d, 2C), 52,40 (d), 42,63 (t), 39,78 (t), 39,46 (t), 37,38 (d), 34,91 (d), 34,85 (t), 33,55 (d), 32,55 (t), 26,98 (d).3.7. Opći postupak redukcije ketona u alkohole<sup>29</sup>

Na suspenziju LAH ( $n = 60$  mmol) u 60 mL suhog THF polako je uz hlađenje na ledenoj kupelji dokapana otopina odgovarajućeg ketona ( $n = 6$  mmol) u 40,0 mL suhog THF. Nakon toga smjesa je refluksirana 1 dan i ostavljena da se ohladi. Uz snažno miješanje i hlađenje pomoću ledene kupelji dokapana je voda ( $V = 6,0$  mL). Nastali talog odvojen je filtracijom preko sintera i ispran s 50 mL dietil-etera. Filtrat je osušen iznad bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltriran i uparen. Dobiveni alkohol nije bilo potrebno dalje pročišćavati.

Sinteza homoadamantan-4-ola (**5a**)

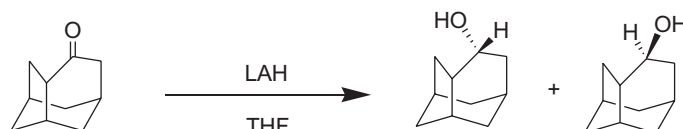
Iz homoadamantan-4-ona ( $m = 1,00$  g,  $n = 6,1$  mmol) i LAH ( $m = 3,31$  g,  $n = 61,0$  mmol) dobiveno je 998 mg čistog alkohola u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 99 %.

MS (ESI)  $m/z$  149,1 ( $M-OH^-$ );IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3322, 2899, 2845, 1445, 1343, 1114, 1075, 1053, 1017, 929, 636, 500;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 4,03 (dt, 1H,  $J = 2,4$  i  $5,9$  Hz), 2,38–2,52 (m, 1H), 1,78–2,05 (m, 8H), 1,65–1,75 (m, 1H), 1,40–1,61 (m, 7H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 76,49 (d), 44,21 (t), 40,59 (d), 40,41 (t), 36,40 (t), 35,98 (t), 35,31 (t), 29,33 (t), 29,32 (d), 27,16 (d), 26,84 (d).

### Sinteza protoadamantan-4-ola (**5b**, **5c**)



Iz protoadamantan-2-ona ( $m = 1,00$  g,  $n = 6,66$ ) i LAH ( $m = 2,53$  g,  $n = 66$  mmol) dobiveno je 1000 mg čiste smjese *endo*-**5b** i *exo*-**5c** alkohola u omjeru 3 : 2. Dijastereoizomeri su odvojeni kromatografijom na silikagelu uz smjesu benzen / eter (97 : 3). Oba izomera su u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 99 %.

#### *exo*-protoadamantan-4-ol (**5c**)

MS (ESI)  $m/z$  135,1 ( $\text{M-OH}^-$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 3345, 2920, 2861, 2359, 1455, 1274, 1072, 1015, 899, 851, 688, 427;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 4,19 (dd, 1H,  $J = 4,0$  i  $6,7$  Hz), 2,34–2,44 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H,  $J = 5,8$  i  $12,0$  Hz), 1,92–2,17 (m, 4H), 1,60–1,84 (m, 4H), 1,46–1,56 (m, 2H), 1,28–1,44 (m, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 70,30 (d), 42,34 (t), 41,56 (d), 39,35 (t), 38,39 (t), 35,31 (t), 35,25 (d), 32,10 (t), 31,83 (d), 27,37 (d).

#### *endo*-protoadamantan-4-ol (**5b**)

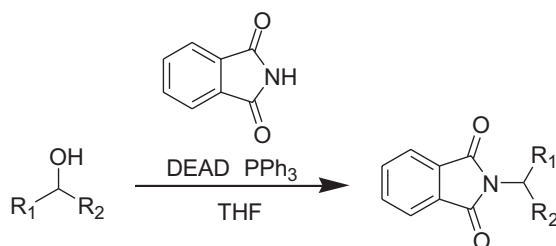
MS (ESI)  $m/z$  135,1 ( $\text{M-OH}^-$ );

IR (KBr),  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 3312, 2919, 1459, 1327, 1143, 1063, 1018, 961, 862, 669, 442;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 4,06 (dt, 1H,  $J = 3,4$  i  $8,2$  Hz), 2,15–2,40 (m, 4H), 1,95–2,05 (m, 1H), 1,84 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz), 1,70–1,80 (m, 1H), 1,45–1,65 (m, 4H), 1,25–1,45 (m, 4H);

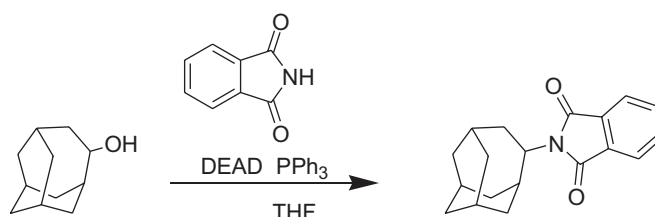
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz,  $\delta/\text{ppm}$ ): 67,93 (d), 42,00 (d), 41,56 (t), 39,69 (t), 37,02 (t), 35,14 (d), 34,43 (d), 31,64 (t), 31,43 (t), 29,05 (d).

### 3.8. Opći postupak za Mitsunobuovu reakciju<sup>19</sup>



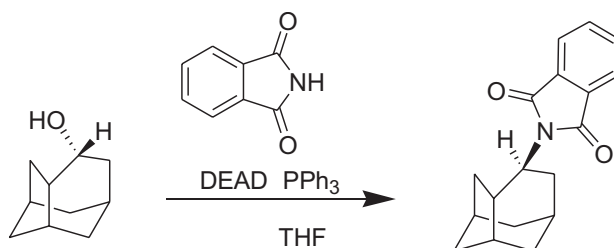
Reakcija je provedena u inertnoj atmosferi dušika i bez pristupa svjetla. U otopinu odgovarajućega alkohola ( $n = 4,0$  mmol), ftalimida ( $n = 5,6$  mmol) i DEAD ( $n = 12,0$  mmol) u 30,0 mL THF uz miješanje je dokapana otopina trifenilfosfina ( $n = 5,2$  mmol) u 30,0 mL THF kroz pola sata. Nakon toga je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi jedan dan, nakon čega je otapalo uklonjeno. Sirova smjesa je pročišćena kromatografijom na silikagelu uz smjesu heksan / diklormetan (7 : 3) kao eluens.

#### Sinteza *N*-(homoadamant-4-il)ftalimida (**4a**)



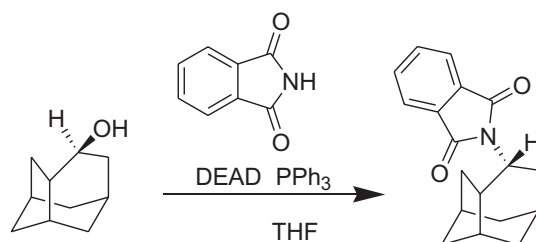
Iz homoadamantan-4-ola ( $m = 1,00$  g,  $n = 6,02$  mmol), ftalimida ( $m = 1,24$  g,  $n = 8,43$  mmol), trifenilfosfina ( $m = 2,05$  g,  $n = 7,83$  mmol) i DEAD ( $n = 18,06$  mmol,  $V = 2,85$  mL) dobiveno je nakon pročišćavanja 620 mg čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 35 %.

#### Sinteza *exo-N*-(protoadamant-4-il)ftalimida (**4c**)



Iz *endo*-4-protoadamantanola ( $m = 580$  mg,  $n = 3,82$  mmol), ftalimida ( $m = 786$  mg,  $n = 5,34$  mmol), trifetilfosfina ( $m = 1,30$  mg,  $n = 4,96$  mmol) i DEAD ( $n = 11,46$  mmol,  $V = 1,81$  mL) dobiveno je nakon pročišćavanja 630 mg čistog spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 59 %.

### Sinteza *endo*-*N*-(protoadamant-4-il)ftalimida (**4b**)

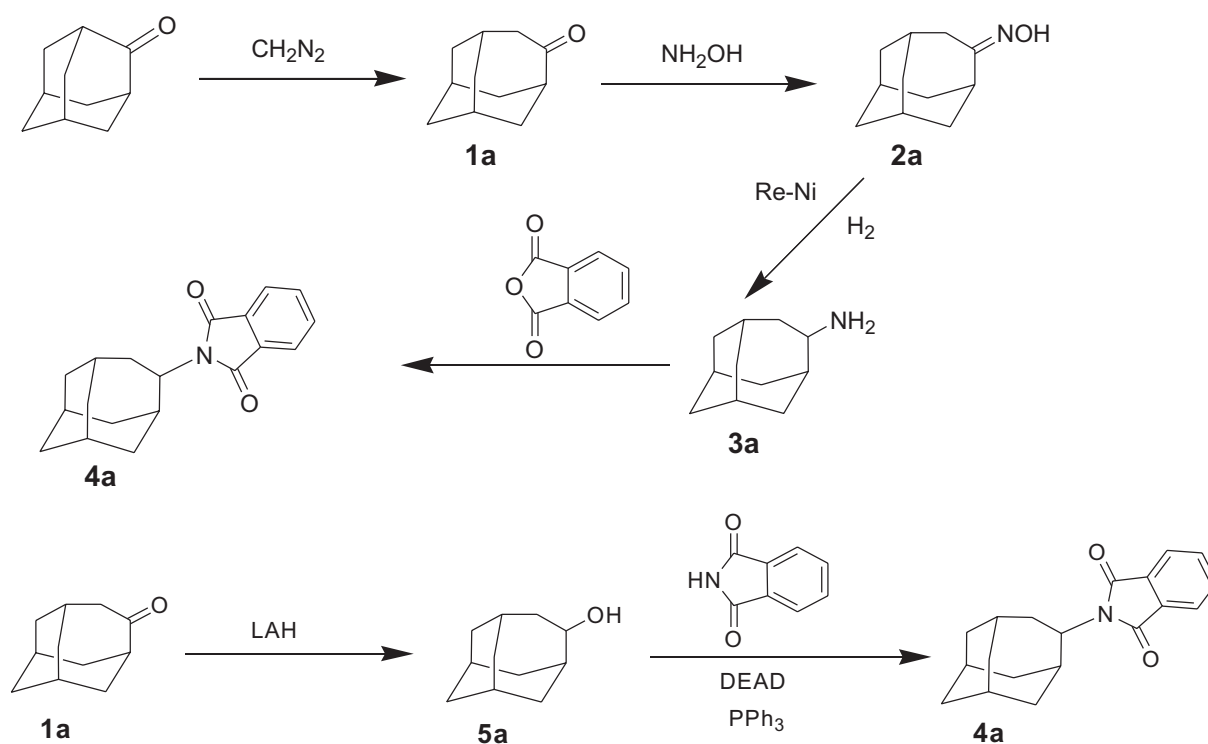


Iz *exo*-4-protoadamantanola ( $m = 400$  mg,  $n = 2,62$  mmol), ftalimida ( $m = 539$  mg,  $n = 3,67$  mmol), trifetilfosfina ( $m = 892$  mg,  $n = 3,40$  mmol) i DEAD ( $n = 7,86$  mmol,  $V = 1,24$  mL) dobiveno je nakon pročišćavanja 30 mg spoja u obliku bezbojnih kristala. Iskorištenje je 4 %.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Kako bi se pronašao optimalni sintetski put za pripravu adamantanskih derivata ftalimida, sinteza je provedena na dva načina. Ciljni produkti dobiveni su koristeći oba sintetska puta, Mitsunobuovu reakciju adamantanskih alkohola i dehidratacijsku kondenzaciju iz adamantanskih amina. Sinteze spoja **4a** prikazane su na shemi 6.

Shema 6. Sinteze spoja **4a**

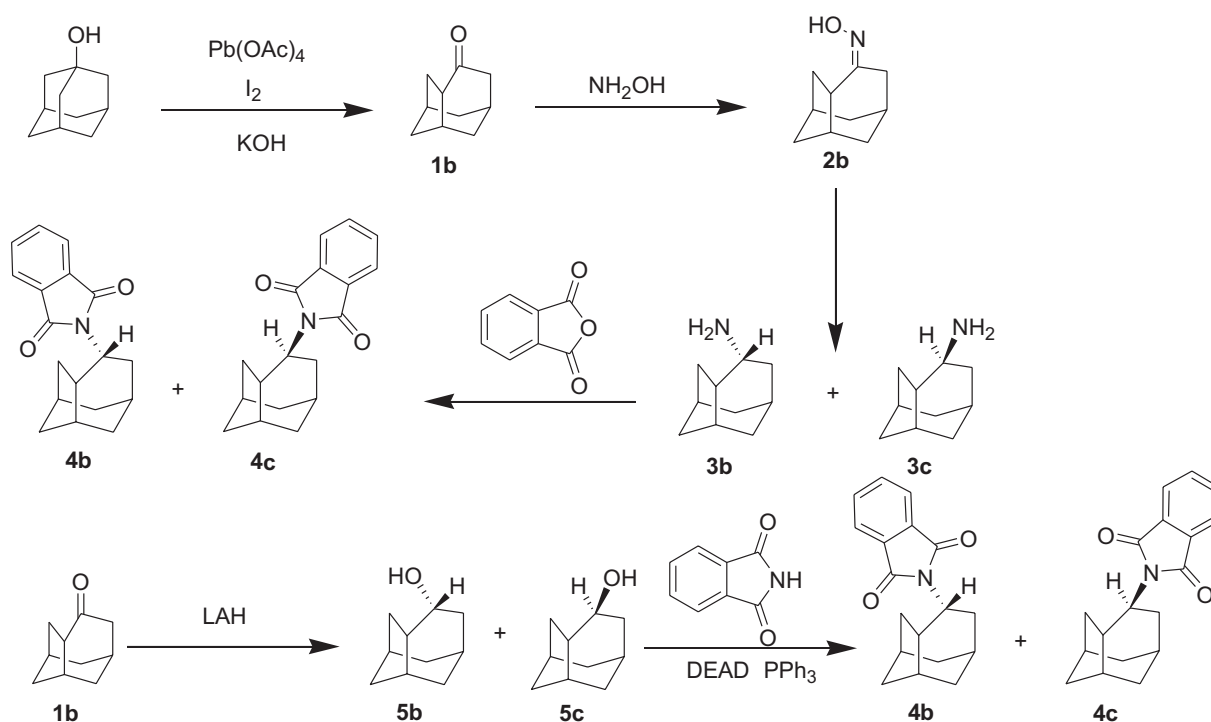


Kod priprave homoftalimidnog derivata **4a** prvi korak bila je sinteza homoadamantanskog ketona **1a**. Sinteza je provedena povećanjem adamantanskog skeleta u reakciji insercije karbena u vezu C–C uz iskorištenje od 85 %. Diazometan koji je izvor karbena generiran je *in situ* iz Diazalda<sup>®</sup> djelovanjem jake baze. Prilikom priprave oksima **2a** nukleofilnom adicijom hidroksilamina na karbonilnu skupinu nisu dobivena zadovoljavajuća iskorištenja. Optimizacija iskorištenja postignuta je modifikacijom metode,<sup>27</sup> dodatkom otopine kalijeva karbonata u hladenu smjesu umjesto dodavanja krutine pri sobnoj temperaturi. Prilikom redukcije oksima u amine katalitičkim hidrogeniranjem prvo je korišten platinin dioksid kao katalizator. Reakcije su tekle

sporo, konverzija od 5 % kroz tri dana nije bila zadovoljavajuća. Nakon isprobavanja više katalizatora, ustanovljeno je da aktivirani Raneyev nikal daje najbolje rezultate za konkretne supstrate. Aktiviran ima izuzetnu sposobnost adsorpcije vodika i transfera istog na molekule što je vidljivo po vremenu trajanja reakcija. Prednost ovog katalizatora je i njegova niska cijena. Redukcijom homooksima **2a** nastaje čisti amin **3a**. Dobiveni amin preveden je u ftalimid dehidratacijskom kondenzacijom s ftalanhidridom. U reakciji prvo nastaje amidni intermedijar koji dehidratacijskom intramolekulskom ciklizacijom daje konačni ftalimidni produkt. Dodatak otopine amina u diklormetanu na talinu ftalanhidrida nije davao visoke prinose na ftalimidu, stoga je ova metoda modificirana. Dodatkom suhog DMF na smjesu amina i ftalanhidrida te zatim refluksiranjem nastale otopine iskorištenja su povećana. Drugi sintetski put proveden je u dva koraka. Homoadamantanski keton **1a** reduciran je uz LAH do alkohola **5a** u gotovo kvantitativnom iskorištenju. Natali alkohol **5a** u Mitsunobuovoj reakciji daje ftalimid **4b**.

Sinteza protoadamantanskih derivata provedena je također na dva načina, analogna prethodno opisanim kod homoadamantanskih derivata uz izuzetak kotonskog prekursora **1b**. Protoadamantanski sustav nema stupanj simetrije koji posjeduje homoadamantan. Posljedica toga je pojava diastereoizomera koji su dodatno otežali izolaciju konačnih produkata. Sinteze protoadamantanskih ftalimida **4b** i **4c** prikazane su na shemi.

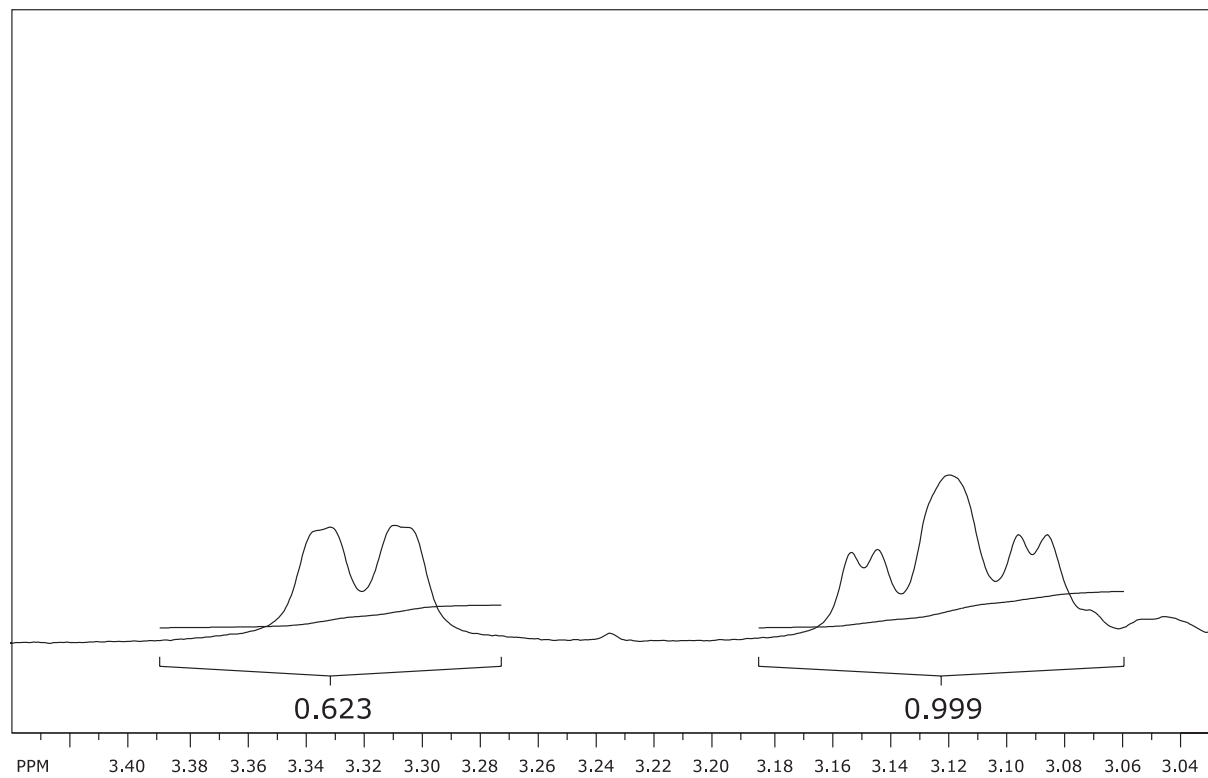
Shema 7. Sinteza protoftalimida **4b** i **4c**



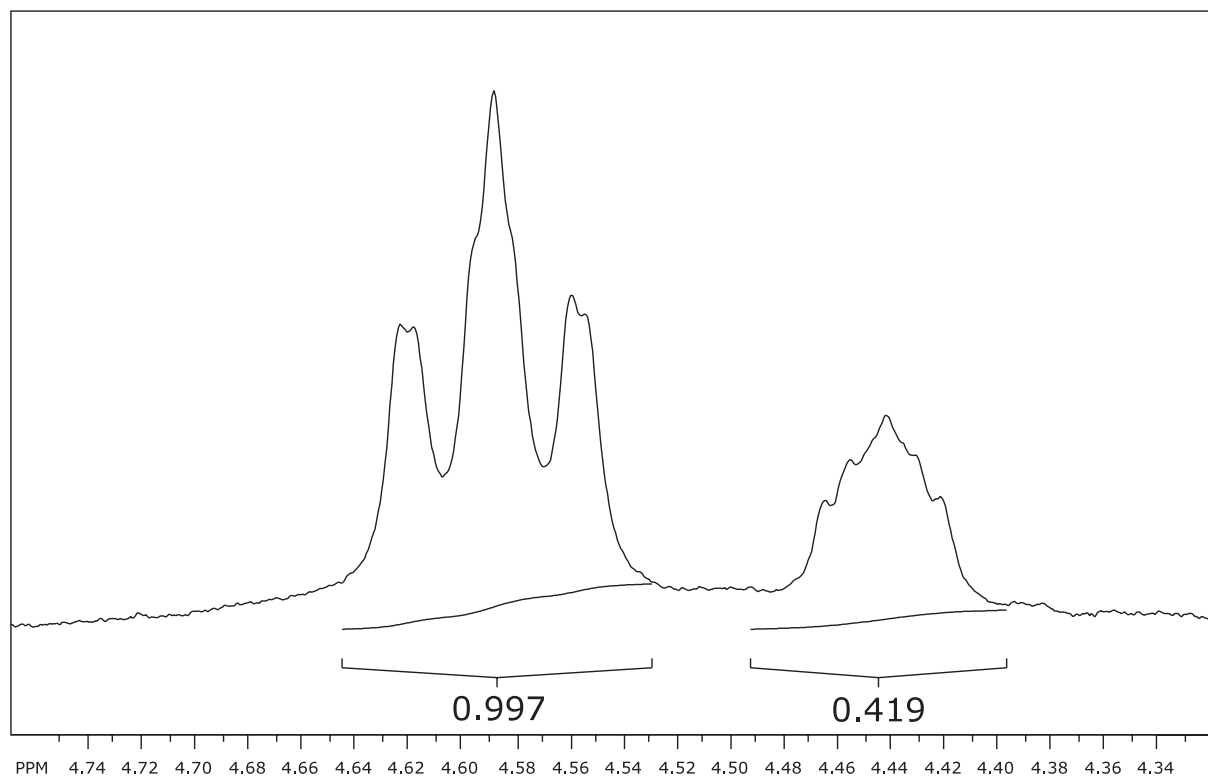


Protoadamantanski keton **1b** pripremljen je u dva koraka. Prvi korak uključuje cijepanje tricikličkog sustava u oksidacijskim uvjetima u kojima nastaje jod-ketonski derivat supstitucijom, dok u drugom koraku u reakciji intramolekulske ciklizacije uz eliminaciju jodovodika nastaje keton **1b**. Dobiveni keton **1b** preveden je s hidroksilaminom u oksim **2b** prema postupku koji je razrađen za homoadamantanski derivat. Zanimljivo je spomenuti da spektar  $^{13}\text{C}$  NMR protoadamantanskog oksima **2b** (snimljen u  $\text{CDCl}_3$ ) ima dvostruko više signala nego što bi se očekivalo na temelju strukture molekule. Navedeno se može objasniti pojavom *E/Z*-izomerije na dvostrukoj vezi  $\text{C}=\text{N}$ , uslijed različite orijentacije hidroksilne skupine i slobodnog elektronskog para. Izomere međutim nije bilo moguće odvojiti, a nije bilo niti potrebno jer u daljnjoj reakciji redukcije daju iste produkte. Redukcijom protooksima **2b** dobivena je smjesa *endo*-amina **3b** i *egzo*-amina **3c**. Amini su u reakciji redukcije nastali u sljedećem omjeru: *endo* : *egzo* = 5 : 3. Do navedenog omjera došli smo analizom spektara  $^1\text{H}$  NMR njihove smjese. Naime, *endo* i *egzo* amini imaju vrlo uočljive signale H-atoma vezanih uz amino-skupinu na 3,12 i 3,33 ppm. Prilikom pokušaja razdvajanja amina kolonskom kromatografijom na slikagelu došlo je do pregradnje i nastajanja velikog broja produkata. Pogodan sustav za razdvajanje prekrizacijom također nije pronađen te amini nisu razdvojeni. Umjesto toga, dobivena smjesa amina prevedena je u smjesu ftalimida u reakciji kondenzacije s ftalanhidridom. Dobiveni ftalimidi **4b** i **4c** su zatim razdvojeni kolonskom *flash*-kromatografijom na silikagelu. Ftalimidi su izolirani u omjeru količina *endo* : *egzo* = 5 : 2, što je također odgovaralo i relativnom omjeru izomera utvrđenom iz spektra  $^1\text{H}$  NMR dobivene smjese. Relativni omjer količine *endo* i *egzo* izomera određen je na temelju omjera intenziteta signala na 4,59 i 4,44 ppm.

Drugi sinteski put vodio je preko protoadamantanskih alkohola koji su dobiveni u gotovo kvantitativnom iskorištenju redukcijom ketona **1b** uz LAH. Alkoholi **5b** i **5c** nastali su u omjeru 3 : 2. Alkoholi su odvojeni kolonskom kromatografijom i podvrgnuti Mitsunobuovoj reakciji. Valja naglasiti da mehanizam ove reakcije podrazumjeva inverziju konfiguracije tako da iz *egzo*-izomera alkohola dobivamo *endo*-izomer ftalimida i obratno. Zanimljivo je komentirati iskorištenja na dobivenim ftalimidima u Mitsunobuovoj reakciji. Iz *egzo* alkohola **5c** dobiven je *endo*-ftalimid **4b** u iskorištenju od svega 4 %, dok je iz *endo*-alkohola **5b** dobiven *egzo*-ftalimid **4c** u iskorištenju od 59 %. Omjeri nastalih amina i alkohola u reakciji redukcije, kao i omjer nastalih ftalimida u Mitsunobuovoj reakciji mogu se objasniti steričkim faktorima. Prilikom redukcije protoadamantanskog oksima **2b** prilaz metalnog katalizatora s aktivnim radikalima vodika vjerojatno je povoljniji sa strane šesteročlana prstena pri čemu nastaje *endo*-izomer. Tako se u sintetskom putu koji se odvija preko amina i uključuje kondenzaciju s ftalanhidridom dobiva veća količina *endo*-dijastereomera ftalimida. Nasuprot tome, kako se može vidjeti, selektivnost Mitsunobuove reakcije usmjerena je k *egzo*-izomeru. Vjerojatno je u Mitsunobuovoj reakciji prilaz nukleofila (ftalimida) sterički povoljniji sa strane šesteročlanog prstena što rezultira većim iskorištenjem nastalog *egzo*-ftalimida.

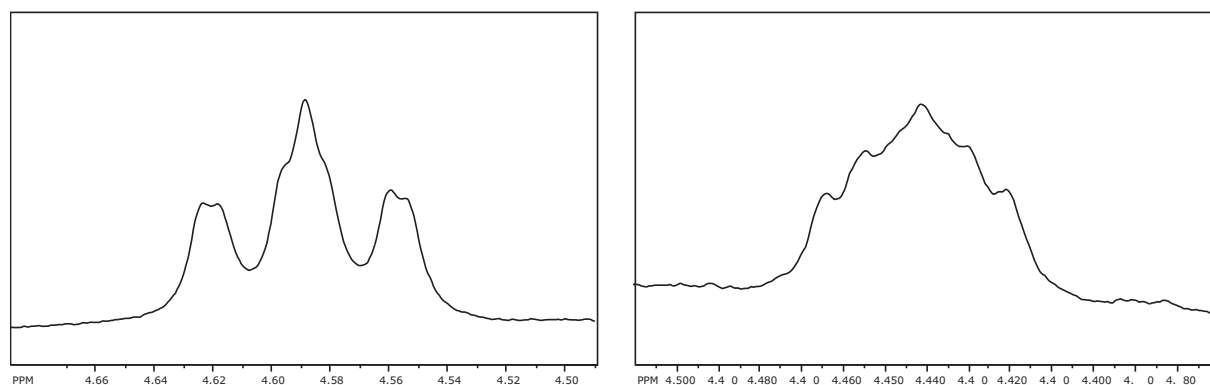


Slika 6. Dio spektra  $^1\text{H}$  NMR sirove smjese amina **3b** i **3c** u  $\text{CDCl}_3$ .



Slika 7. Dio spektra  $^1\text{H}$  NMR čiste smjese ftalimida **4b** i **4c** u  $\text{CDCl}_3$ .

*Endo-* odnosno *egzo-*konfiguracija protoadamantanskih diastereomera određena je iz spektara NMR, iz konstanti sprega i multipletnosti signala koji se pripisuje H-atomu uz supstituent. Ovisno o diedarskom kutu koji H-atom zauzima u rigidnom sustavu sa susjednim (vicinalnim) H-atomima, signal u spektru  $^1\text{H}$  NMR cijepa se uz različite vrijednosti konstante sprege, definirane Karplusovom jednačbom.<sup>30</sup> Naime, kod *endo* i *egzo* produkata signal H-atoma na položaju 4 uz supstituent je jasno izdvojen i vidljiv mu je različit multiplicitet, koji je posljedica različitih diedarskih kuteva koji taj H-atom zauzima sa susjednim H-atomima. Kako bismo saznali diedarske kutove koje H atomi zauzimaju u molekulama, molekulskim modeliranjem izračunate su optimalne geometrije *endo* i *egzo* alkohola i ftalimida. Optimizacija geometrije molekula provedena je na semiempirijskoj AM1 razini teorije, korištenjem programskog paketa Gaussian 98.<sup>31</sup> Optimizirane geometrije molekula, kao i pripadni diedarski kutovi prikazani su u poglavlju prilozi. Iz diedarskih kutova vidljivo je da bi signal H-atoma na položaju 4 protoadamantanskog skeleta trebao biti uslijed sprežanja sa susjednim H-atomima u obliku tripleta dubleta, a kod *endo*-ftalimida dublet dubleta dubleta. Isječci iz spektra NMR pokazuju poklapanje s pretpostavljenim.



**Slika 8.** Isječak iz spektra  $^1\text{H}$  NMR ftalimida **4b** i **4c** u  $\text{CDCl}_3$  s karakterističnim signalom koji se pripisuje H-atomu na položaju 4 protoadamantanskog skeleta. Lijevo je vidljiv dublet tripleta *egzo*-izomera, a desno dublet dubleta dubleta *endo*-izomera.

Također su izrađeni modeli alkohola **5b** i **5c**. Nakon što su im snimljeni spektri i pripisane konfiguracije po istom principu kao za ftalimide, dobiveni alkoholi podvrgnuti su Mitsunobuovoj reakciji. Iz *endo*-alkohola dobiven je ftalimid s identičnim spektrom kao *egzo*-ftalimid pripremljen iz amina, a iz *egzo*-alkohola dobiven je ftalimid s istim spektrom kao *endo*-ftalimid dobiven iz amina. Ovo je dodatna potvrda pretpostavljene konfiguracije s obzirom na to da prilikom Mitsunobuove reakcije dolazi do inverzije iste.

Usporedba iskorištenja sintetskih puteva za dobivene ftalimide prikazana je u tablici. Iskorištenja su prikazana kao ukupna iskorištenja dobivena umnoškom svakog sintetskog koraka polazeći od ketona. Kod diastereoizomera računato je iskorištenje za svaki izomer posebno. Sintetski

put preko oksima, amina i na kraju kondenzacije s ftalanhidridom označen je kao A, dok je onaj preko alkohola i Mitsunobuove reakcije označen s B. Iz priloženog je vidljivo da sinteza spojeva **4a** i **4c** ima bolje iskorištenje ukoliko ju provedemo iz amina, dehidrationskom kondenzacijom s ftalanhidridom. Jedino spoj **4b** dobivamo u boljem iskorištenju provedbom Mitsunobu-reakcije.

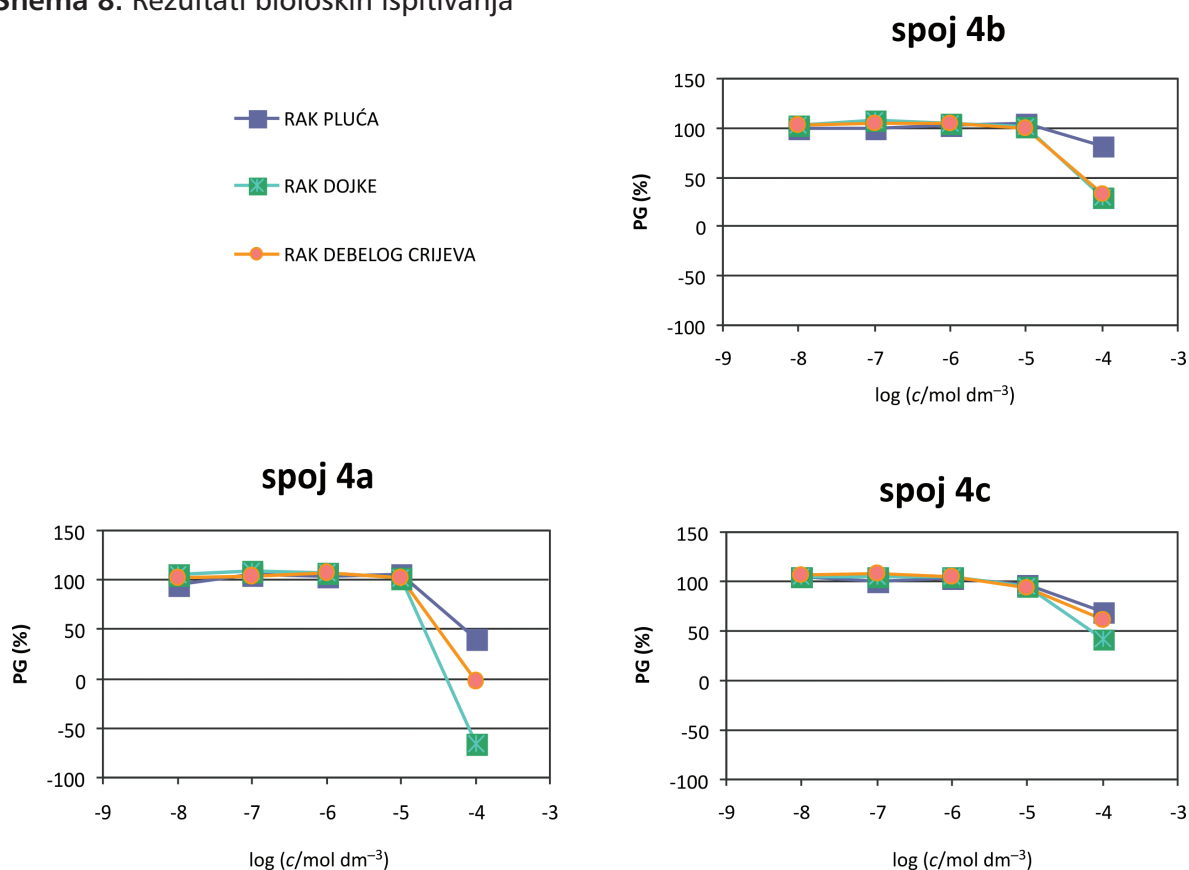
**Tablica 1.** Ukupno iskorištenje na ftalimidnim produktima ovisno o sintetskom putu.

Ime spoja	Ukupno iskorištenje	
	A*	B
<i>endo-N</i> -(protoadamant-4-il)ftalimid ( <b>4c</b> )	22 %	1,6 %
<i>exo-N</i> -(protoadamant-4-il)ftalimid ( <b>4b</b> )	5,4 %	35,0 %
<i>N</i> -(homoadamant-4-il)ftalimid ( <b>4a</b> )	62,2 %	34,7 %

\* A i B predstavljaju sintetske puteve. Put A uključuje sintezu amina i dehidrationsku kondenzaciju, a put B sintezu alkohola i Mitsunobuovu reakciju.

Nakon provedenih sinteza i karakterizacija spojeva provedena su i biološka ispitivanja s ciljem određivanja antiproliferativnog djelovanja spojeva. Spojevi su ispitani na stanicama raka pluća, dojke i debelog crijeva, a rezultati su dolje prikazani.

**Schema 8.** Rezultati bioloških ispitivanja



Možemo vidjeti da najbolje djelovanje pokazuje homoftalimid **4a**. On posjeduje izraženo antiproliferativno djelovanje prema stanicama raka dojke i debelog crijeva. Protoftalimidi pokazuju slabiju antitumorsku aktivnost. Vidljivo je da diastereoizomeri imaju različito djelovanje. *Egzo*-ftalimid **4c** pokazuje bolje djelovanje od *endo*-izomera **4b**. Međutim, vidljivo je da oba uzrokuju približno 50 % inhibiciju diobe i to u najvećim koncentracijama.

## **5. ZAKLJUČAK**

U sklopu ovoga rada pripremljeni su novi ftalimidi s modificiranim adamantanskim jedinicama. Sinteza spojeva provedena je kroz dva sintetska puta. Za pripravu protoadamantanskih spojeva **4a** i **4c** pogodniji je sintetski put koji uključuje kondenzaciju protoadamantanskog amina i ftalanhidrida, dok je za homoadamantanski spoj **4b** pogodnija Mitsunobuova reakcija. Također su modificirani neki poznati propisi s ciljem optimizacije iskorištenja. Struktura spojeva potvrđena je standardnim spektroskopskim metodama. Dobiveni ftalimidi **4a**, **4b** i **4c** ispitani su kao potencijalni antiproliferativni reagensi.

Ispitivanja *in vitro* na stanicama raka pluća, dojke i debelog crijeva pokazuju da ftalimidi posjeduju antiproliferativno djelovanje. Najizraženije djelovanje pokazuje spoj **4a**.

## **6. ZAHVALE**



*Ovaj rad iskoristit ću kako bih zahvalio dragim ljudima koji su me pratili u kemijskom dijelu moga života.*

*Prvenstveno bih zahvalio svojim roditeljima koji su me otpočeka podupirali u svakom pogledu.*

*Između ostalog upoznali su me sa profesorom Petrom Vrkljanom koji mi je uz beskrajno mnogo strpljenja pokazao kako je kemija zabavna.*

*Nadalje zahvalio bih Biserki Paić-Karega (Bibi) i Mirjani Nehybi koje mi pomažu od samih početaka.*

*Između ostaloga upoznale su me sa dr. sc. Ivanom Halaszom kojemu se i ovim putem zahvaljujem za mnoge stvari koje me naučio. Također bih zahvalio i prof. dr. sc. Hrvoju Vančiku i prof. dr. sc. Srđanki Tomić-Pisarović koji su mi dopustili da radim sinteze na Zavodu za organsku kemiju.*

*Prije odlaska u inozemstvo dr. Halasz upoznao me sa djelatnicima Laboratorija za sintetsku organsku kemiju pod vodstvom dr. sc. Kate Majerski kojoj sam izrazito zahvalan što me primila kao člana svoje grupe i tijekom godina uz korisne savjete pomogla riješiti probleme sa kojima sam se susretao.*

*Za mentora mi je dodijelila dr. sc. Nikolu Basarića kojemu sam beskrajno zahvalan za svo vrijeme koje je izdvojio kako bi me naučio mnogim stvarima u području organske kemije.*

*Zahvalio bih se i svim djelatnicima laboratorija za ugodnu atmosferu i korisne savjete.*

*Dr. sc. Tomislavu Portadi zahvaljujem na stručnoj korekturi ovoga rada.*

*Za biološka ispitivanja i korisne savjete zahvaljujem dr. sc. Marijeti Kralj i dr. sc. Lidiji Uzelac.*

*Za snimanje spektara NMR zahvalio bih djelatnicima Centra za NMR na IRB.*

*Marku i Nikolini jedno veliko hvala za pregled rada ☺*

*Također zahvalio bih i svim svojim nastavnicima koji su utjecali na moje bavljenje kemijom.*

*I na kraju hvala dipl. ing. Adrijani Dijanošić za printanje IR-spektara ☺*

## **7. LITERATURA**

1. Y. Shibata, K. sasaki, Y. Hashimoto and S. Iwasaki, *Chem. Pham. Bull.* **44** (1996) 156–162.
2. G. M. Cooper and R. E. Hausman, *The Cell : A Molecular Approach*, ASM Press, Washington, DC, 2004, pp. 631–667.
3. C. A. Perez and W. B. Luther, *Principles and practice of Radiation oncology*, Lippincott-Raven, Philadelphia, NY, 1998.
4. M. Šamija, Z. Krajina, A. Perišić, *Radioterapija*, Nakladni zavod Globus, Zagreb, 1996 pp. 379–388.
5. M. Šamija, *Onkologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2000, pp. 144–178.
6. C. M. Balch, *Arch. Surg.* **127** (1992) 1272–1277.
7. R. A. Morgan, M. E. Dudley, J. R. Wunderlich, M. S. Hughes, J. C. Yang, R. M. Sherry, R. E. Royal, S. L. Topalian, U. S. Kammula, N. P. Restifo, Z. Zheng, A. Nahvi, R. de Vries, L. J. Rogers-Freezer, S. A. Mavroukakis, S. A. Rosenberg, *Science* **314** (2006) 5796.
8. M. R. Boyd, D. P. Kenneth, *Drug. Dev. Res.* **34** (1995) 91–109.
9. D. Gesgon, *Nat. Med.* **1** (1995) 1230.
10. Y. Hashimoto, *Curr. Med. Chem.* **5** (1998) 163–178.
11. G. Kaplan, *Immunobiology* **191** (1994) 564–568.
12. Y. Shibata, M. Shichita, K. Sasaki, K. Nishimura, Y. Hashimoto and S. Iwasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **43** (1995) 177–179.
13. S. Chan, K. Lam, C. Chui, R. Gambari, M. Yuen, R. Wong, G. Cheng, F. Lau, Y. Au, C. Cheng, P. Lai, C. Kan, S. Kok, J. Tang, *European Journal of Medicinal Chemistry* **44** (2009) 2736–2740.
14. M. Tsuji, Y. Koiso, H. Takahashi, Y. Hashimoto, Y. Endo, *Biol. Pharm. Bull.* **23** (2000) 513–516.
15. K. derporten, J. Balzarini, E. Clercq, J. Poupaert, *Biomed & Pharmacother* **51** (1997) 464–468.
16. A. Orzesko, W. Lasek, T. Switaj, M. Stoksik, B. Kaminska, *Il Farmaco* **58** (2003) 371–376.
17. S. H. Pine, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994., pp. 290, 374.
18. D. A. Kidd and F. E. King, *Nature* **162** (1948) 776.
19. O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 679.

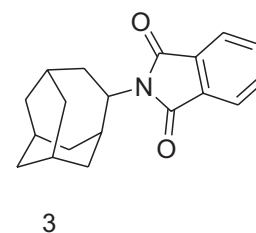
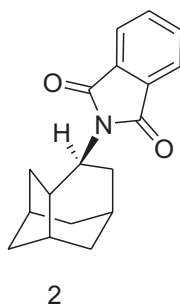
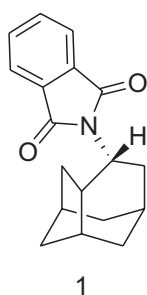
20. M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem.* **7** (1968) 919.
21. K. Mlinarić-Majerski, *Kem. Ind.* **46** (1997) 69–72.
22. Z. Majerski, D. Škare, J. Janjatović, Z. Hameršak, B. Vinković, *Arh. hig. rada* **27** (1976) 335.
23. D. Kovačević, Z. Majerski, D. Goričnik, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 4008–4013.
24. P. R. Schleier, E. Funke, S. H. Liggero, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 3965.
25. Z. Majerski and Z. Hameršak, *Org. Synth.* **59** (1979) 147.
26. N. Cindro, M. Horvat, K. Mlinarić-Majerski, A. G. Griesbeck, N. Basarić, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 270–277.
27. E. Muller, *G. Friedel Chem. Ber.* **98** (1965) 3493–3500.
28. P. N. Rylander, *Catalytic hydrogenation over platinum metals*, Academic Press, NY, 1967, pp. 123–138.
29. M. Hudlicki, *Reductions in organic chemistry*, Ellis Horwood, Manchester, 1984, pp. 96–129.
30. R. M. Silverstein and F. X. Webster, *Spectrometric identification of organic compounds*, Wiley, NY, 1998pp.185–187.
31. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dannenberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.

## **8. SAŽETAK**

Nikola Cindro

## SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA ISPITIVANJA NOVIH ADAMANTANSKIH FTALIMIDA

Tvari s potencijalnim antitumorskim djelovanjem privlače veliki interes znanstvenika. Mnogi derivati ftalimida posjeduju antiproliferativno djelovanje. U sklopu ovoga rada pripremljeni su adamantanski derivati ftalimida 1–3. Kako bi se pronašao sintetski put s optimalnim iskorištenjem, spojevi su pripremljeni na dva načina. Nakon potvrde strukture upotrebom standardnih spektroskopskih metoda spojevi su podvrgnuti biološkim ispitivanjima. Testiranjem *in vitro* na stanicama raka pluća dojke i debelog crijeva ustanovljeno je da posjeduju antiproliferativno djelovanje.



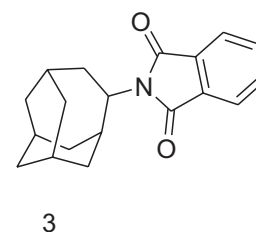
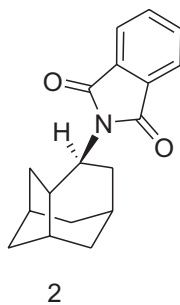
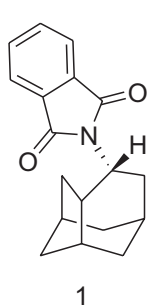
*Ključne riječi:* ftalimidi, adamantan, antiproliferativno djelovanje

## **9. SUMMARY**

Nikola Cindro

## SYNTHESIS AND ANTIPROLIFERATIVE EVALUATION OF NOVEL ADAMANTANE PHTHALIMIDES

Compounds that possess antitumor activity are of great interest to scientific community. Many derivatives of phthalimide have been proven to act as antiproliferative agents. Within the framework of this research, three new adamantyl phthalimide derivatives were synthesized. To find the synthetic pathway with optimal yields, two approaches were taken. The isolated molecules were characterized by standard spectroscopic techniques and tested for anticancer activity. *In vitro* tests on carcinoma cells of lung, breast and colon tissue confirmed their antiproliferative activity.



*Key words:* phthalimides, adamantane, antiproliferative activity



## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam u Zagrebu 1990. godine, gdje sam pohađao Osnovnu školu Dragutina Kušlana i XV. gimnaziju. U četvrtom razredu sudjelovao sam na državnom natjecanju iz kemije i pritom osvojio prvo mjesto u kategoriji samostalni rad. Nakon toga upisao sam kemijski smjer na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Organskom sintezom počeo sam se baviti 2005. godine na Zavodu za organsku kemiju. Od 2008. godine bavim se organskom sintezom na Institutu Ruđer Bošković u laboratoriju dr. sc. Kate Majerski. Dosad imam objavljena dva znanstvena rada i pet sudjelovanja na skupovima kemičara.

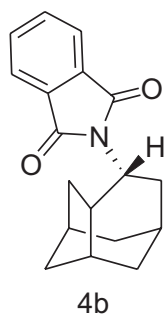
Popis objavljenih radova:

1. Basarić, Nikola; Cindro, Nikola; Hou, Yunyan; Žabčić, Ivana; Mlinarić-Majerski, Kata; Wan, Peter. Competing photodehydration and ESIPT in adamantyl derivatives of 2-phenylphenols. // *Canadian journal of chemistry*. 89 (2011); 221–234.
2. Cindro, Nikola; Horvat, Margareta; Mlinarić-Majerski, Kata; Griesbeck, Axel G.; Basarić, Nikola. Photoinduced homolytic C–H activation in *N*-(4-homoadamantyl)phthalimide. // *Bilstein Journal of Organic Chemistry*. 7 (2011); 270–277.

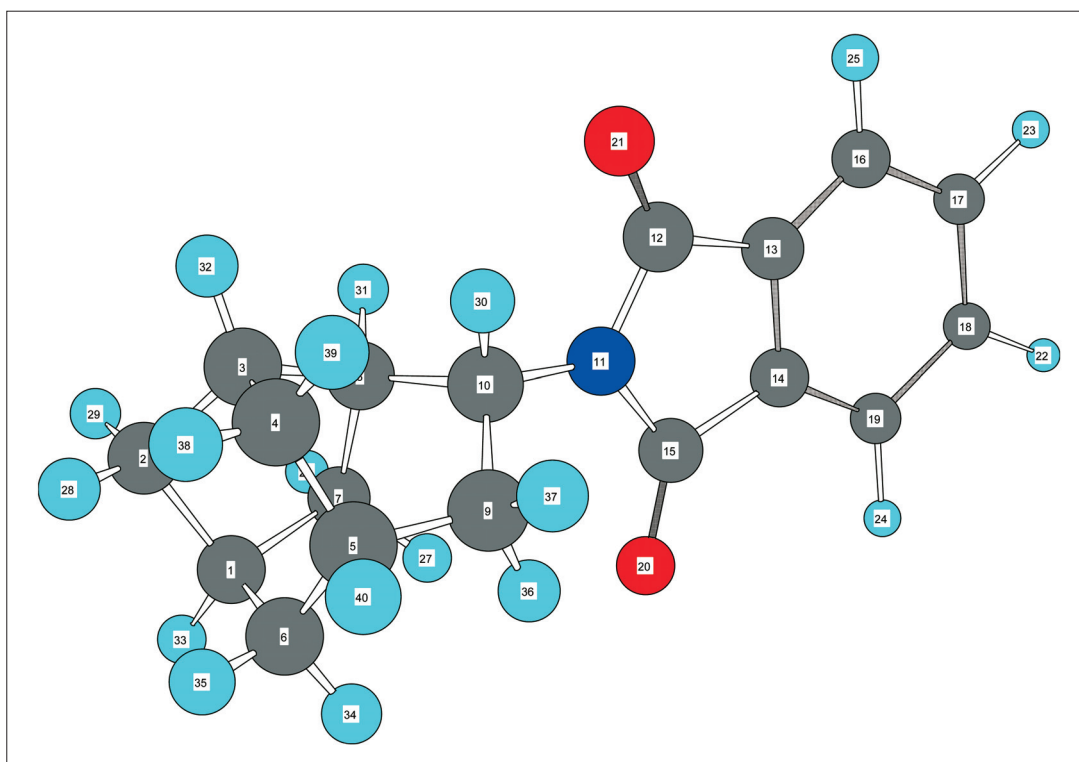
Popis sudjelovanja na skupovima:

1. Cindro, Nikola; Horvat, Margareta; Mlinarić-Majerski, Kata; Griesbeck, Axel G.; Basarić, Nikola. Fotoinducirana H-apstrakcija kod *N*-(4-homoadamantil)ftalimida // *XXII. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*. Zagreb, 2011. 122 (poster, međunarodna recenzija, sažetak).
2. Basarić, Nikola; Cindro, Nikola; Bobinac, Damir; Žabčić, Ivana; Mlinarić-Majerski, Kata; Hou, Yunyan; Wan, Peter. Photochemistry of adamantyl derivatives of hydroxybiphenyls: ESIPT vs. photosolvolysis // *2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies*. (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni).
3. Basarić, Nikola; Žabčić, Ivana; Cindro, Nikola; Mlinarić-Majerski, Kata; Wan, Peter. Photochemistry of adamantyl phenols: Synthesis of long-lived quinone methides // *Central European Conference on Photochemistry – CECP 2010, Bad Hofgastein, Austria*. 2010. 51–51 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni).
4. Cindro, Nikola; Basarić, Nikola; Mlinarić-Majerski, Kata. Sinteza aminomoadamantilnog derivata *o*-hidroksibifenila // *VIII. susret mladih kemijskih inženjera*. Zagreb, 2010. 89–89 (poster, domaća recenzija, sažetak, znanstveni).
5. Halasz, Ivan; Cindro, Nikola; Dinnebier, Robert; Vancik, Hrvoj. New Insights Into the Solid-State Rearrangem

## **11. PRILOZI**

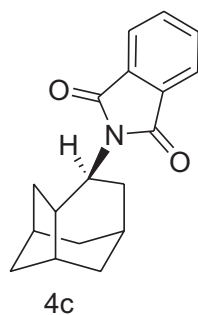


## Trodimenzijski prikaz ftalimida 4b

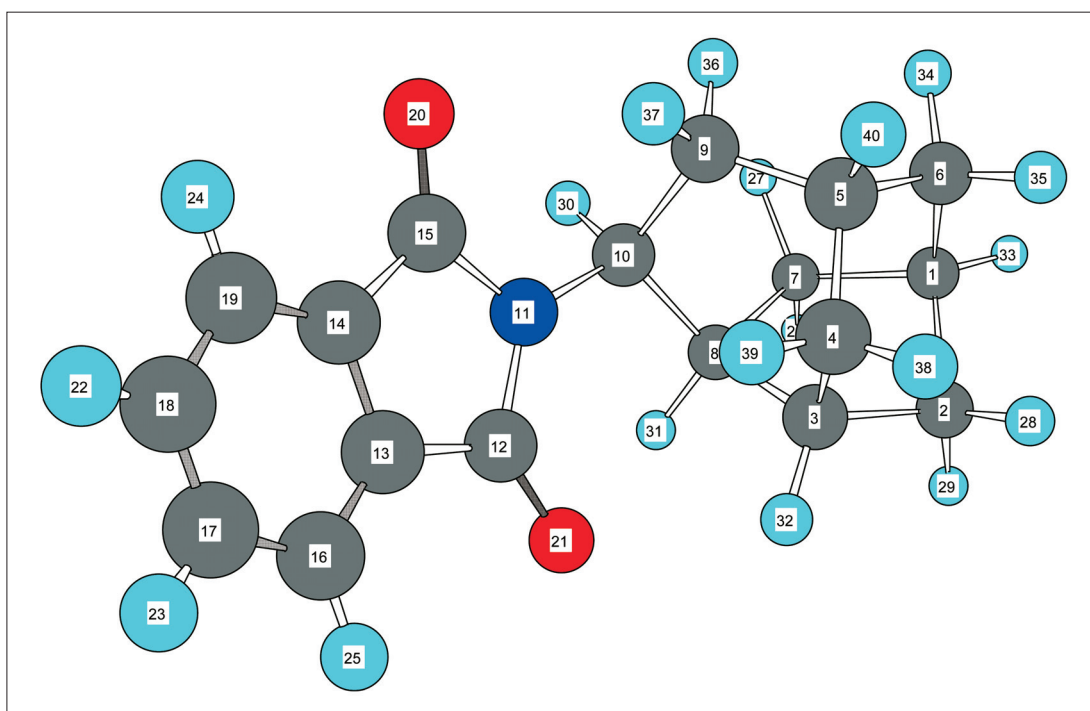


Iznos diedarskih kuteva koje zatvara atom vodika označen brojem 30 sa vicinalnim H-atomima

H(37)-C(9)-C(10)-H(30)	-40.034
H(31)-C(8)-C(10)-H(30)	69.104
H(36)-C(9)-C(10)-H(30)	-157.901

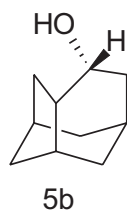


Trodimenzijski prikaz ftalimida 4c

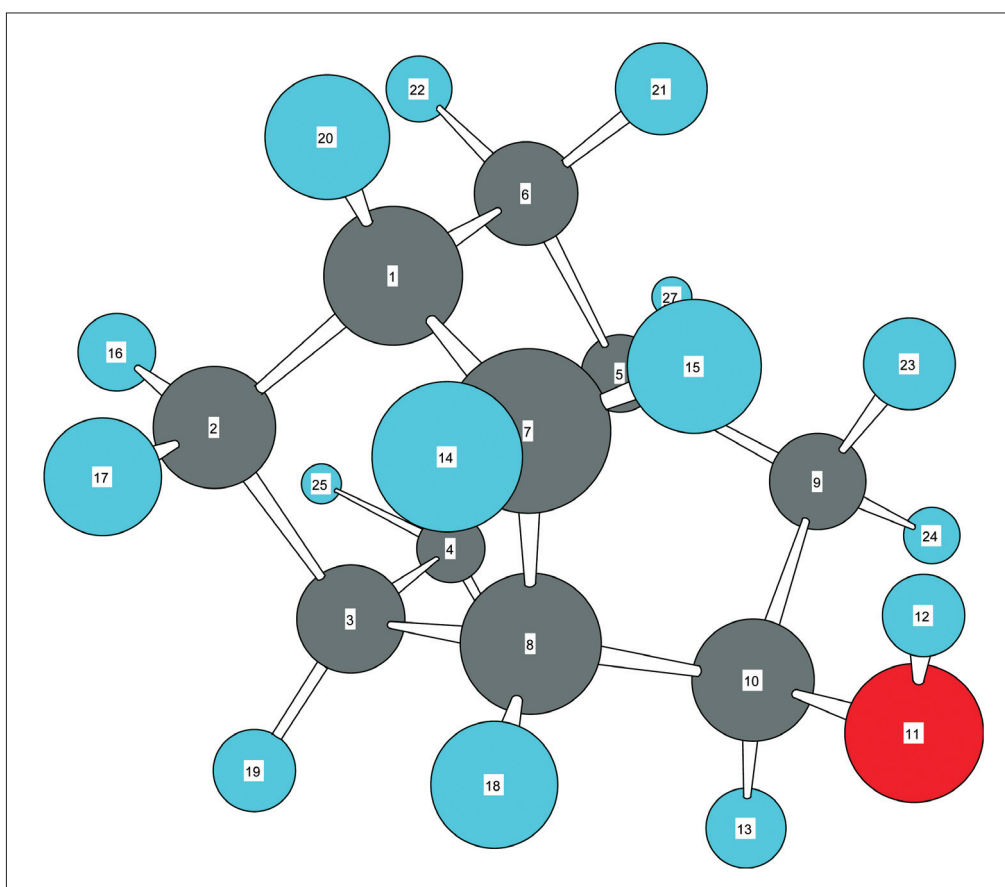


Iznos diedarskih kuteva koje zatvara atom vodika označen brojem 30 sa vicinalnim H-atomima

H(37)-C(9)-C(10)-H(30)	96.529
H(31)-C(8)-C(10)-H(30)	-65.832
H(36)-C(9)-C(10)-H(30)	-19.363

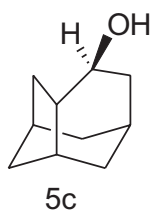


Trodimenzijski prikaz alkohola 5b

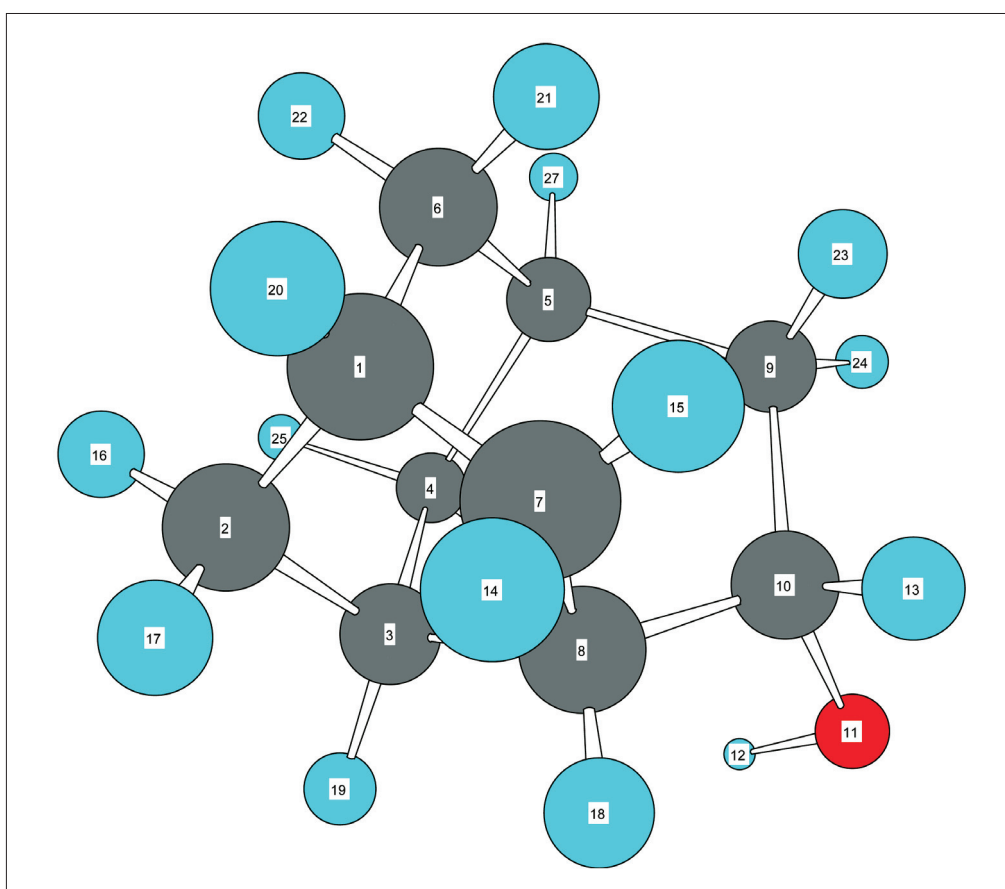


Iznos diedarskih kuteva koje zatvara atom vodika označen brojem 13 sa vicinalnim H-atomima

H(24)-C(7)-C(9)-H(13)	-33.058
H(23)-C(7)-C(9)-H(13)	-149.880
H(18)-C(8)-C(9)-H(13)	63.400



Trodimenzijski prikaz alkohola 5c



Iznos diedarskih kuteva koje zatvara atom vodika označen brojem 13 sa vicinalnim H-atomima

H(24)-C(7)-C(9)-H(13)	95.325
H(23)-C(7)-C(9)-H(13)	-21.407
H(18)-C(8)-C(9)-H(13)	-62.246

