

# Sinteza novih hidrazonskih derivata vitamina B6, piridin-4-karbaldehida i 2-kinolinkarbaldehida

---

**Sabljić, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:284700>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Antonio Sabljic

**Sinteza novih hidrazonskih derivata vitamina B6,  
piridin-4-karbaldehida i 2-kinolinkarbaldehida**

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Antonio Sabljić

**Sinteza novih hidrazonskih derivata vitamina B6,  
piridin-4-karbaldehida i 2-kinolinkarbaldehida**

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Komentor: izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

Osijek, 2020.

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

### **Diplomski rad**

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**

**Odjel za kemiju**

**Diplomski studij kemije**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Kemija**

### **Sinteza novih hidrazonskih derivata vitamina B6, piridin-4-karbaldehida i 2-kinolinkarbaldehida**

**Antonio Sabljic**

**Rad je izrađen na:** Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek

**Mentor:** doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

**Komentor:** izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač

#### **Sažetak:**

U radu su sintetizirani hidrazonski derivati vitamina B6, piridin-4-karbaldehida te 2-kinolinkarbaldehida (**1-15**). Za sintezu su korišteni fenil-hidrazin te supstituirani fenil-hidrazini: 2,4-dinitrofenil-hidrazin, 4-klorfenil-hidrazin, 4-fluorfenil-hidrazin, 4-metilfenil-hidrazin. Reakcije su izvedene u dva različita otapala, acetonu i etanolu kako bi se ispitaio utjecaj polarnosti i apsorpcijske moći otapala na iskorištenje reakcije. Sinteze su se odvijale pod utjecajem mikrovalnog zračenja, ekološki prihvatljivijom metodom kojom se u znatno kraćem vremenu može dobiti željeni produkt. U radu je ispitano kako mikrovalno zračenje kao jedno od alternativnih metoda sinteze i odabir otapala utječu na kemijska iskorištenja u odnosu na konvencionalne metode sinteze hidrazonskih derivata. Dobiveni rezultati uspoređeni su s istraživanjima drugih autora koji su slične ili iste hidrazone dobili klasičnom organskom sintezom.

**Diplomski rad obuhvaća:** 51 stranica, 58 slika, 12 tablica, 15 literaturnih navoda i 19 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** biološka aktivnost, vitamin B6, piridin-4-karbaldehid, 2-kinolinkarbaldehid

**Rad prihvaćen:** 30.06.2020.

#### **Stručno povjerenstvo za ocjenu:**

1. doc. dr. sc. Marija Jozanović predsjednik
2. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik; mentor i član
3. izv. prof. dr. sc. Dajana Gašo-Sokač; komentor i član
4. doc. dr. sc. Martina Medvidović-Kosanović; zamjena člana

**Rad je pohranjen:** Knjižnica Odjela za kemiju, Kuhačeva 20, Osijek

**Josipa Juraj Strossmayer University of Osijek**  
**Department of chemistry**  
**Graduate Study of Chemistry**  
**Scientific Area: Natural Sciences**  
**Scientific Field: Chemistry**

**Synthesis of new hydrazone derivatives of vitamin B6, pyridine-4-carbaldehyde and 2-quinolinecarbaldehyde**

**Antonio Sabljic**

**Thesis completed at:** Faculty of Food Technology Osijek

**Supervisor:** Martina Šrajcer Gajdošik, Assistant Prof., PhD

**Technical assistance:** Dajana Gašo-Sokač, Associate Prof., PhD

**Abstract:**

Hydrazone derivatives of vitamin B6, pyridine-4-carbaldehyde and 2-quinolinecarbaldehyde (1-15) were synthesized in this thesis. Phenyl-hydrazine and substituted phenyl-hydrazines were used for the synthesis: 2,4-dinitrophenyl-hydrazine, 4-chlorophenyl-hydrazine, 4-fluorophenyl-hydrazine, 4-methylphenyl-hydrazine. Reactions were performed in two different solvents, acetone and ethanol to examine the effect of solvent polarity and absorption power on reaction yield. The syntheses were carried out under the influence of microwave radiation, a more environmentally friendly method by which the desired product can be obtained in a much shorter time. The thesis examines how microwave radiation as one of the alternative methods of synthesis and the choice of solvent affect the chemical yields compared to conventional methods of synthesis of hydrazone derivatives. The obtained results were compared with the researches of other authors who obtained similar or the same hydrazones by classical organic synthesis.

**Thesis includes:** 51 pages, 58 figures, 12 tables, 15 references and 19 appendices

**Original in:** Croatian

**Keyword:** biological activity, vitamin B6, pyridine-4-carbaldehyde, 2-quinolinecarbaldehyde

**Thesis accepted:** 30.06.2020.

**Reviewers:**

1. assist. prof. Marija Jozanović, PhD; chair
2. assist. prof. Martina Šrajcer Gajdošik, PhD; supervisor and member
3. assoc. prof. Dajana Gašo-Sokač, PhD; co-supervisor and member
4. assist. prof. Martina Medvidović-Kosanović, PhD; substitute member

**Thesis deposited in:** Library of Department of Chemistry, Kuhačeva 20, Osijek

## ZAHVALE

*Veliko hvala svojoj „neslužbenoj“ mentorici, profesorici, izv. prof. dr. sc. Dajani Gašo-Sokač, što je prihvatila moju zamolbu i omogućila mi izradu diplomskog rada. Iskazujem joj veliku zahvalu na poticaju, trudu, vremenu, nesebičnoj pomoći, stručnim savjetima, razumijevanju, motivaciji, smijehu, izvrstnoj atmosferi i radnom okruženju, te svemu što me je naučila u organskoj kemiji, i ono najvažnije, što je prenijela ljubav prema znanosti i organskoj kemiji.*

*Hvala doc. dr. sc. Valentini Bušić na svim stručnim i korisnim savjetima prilikom provedbe eksperimentalnog dijela, odličnoj atmosferi i svim druženjima uz kavu.*

*Zahvaljujem se asistentici Dori Zobundžiji za svu pruženu pomoć prilikom snalaženja u novim radnim uvjetima, na svim pričama, kavama i velikoj količini smijeha.*

*Zahvalio bih se mojim roditeljima, majci Ljubici, ocu Filipu, sestri Katarini te bratu Hrvoju koji su me bodrili, ohrabivali i bili mi potpora tijekom studiranja. Hvala Vam na strpljenju, razumijevanju i ljubavi koju ste mi pružili.*

*Hvala Vam svima,*

*Antonio Sabljic*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 2. LITERATURNI PREGLED.....   | 2  |
| 2.1. Hidrazini i hidrazoni.....   | 2  |
| 2.1.1. Mehanizam priprave fenilhidrazona.....                                   | 5  |
| 2.2.2. Japp-Klingmannova reakcija dobivanja hidrazona.....                      | 7  |
| 2.2.3. Farmakološka aktivnost hidrazona.....                                    | 8  |
| 2.2. Mikrovalna sinteza.....  | 13 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO.....   | 17 |
| 3.1. Materijali i metode.....   | 17 |
| 3.2. Priprava hidrazonskih derivata piridoksal-hidroklorida ( <b>1-5</b> )..... | 19 |
| 3.3. Priprava hidrazonskih derivata piridin-4-karbaldehida ( <b>6-10</b> )..... | 21 |
| 3.4. Priprava hidrazonskih derivata 2-kinolinkarbaldehida ( <b>11-15</b> )..... | 23 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA.....  | 25 |
| 5. ZAKLJUČCI.....   | 30 |
| 6. LITERATURA.....  | 31 |
| 7. PRILOZI.....   | 33 |

# 1. UVOD

Hidrazoni su skupina organskih spojeva osnovne strukturne formule  $R_1R_2C=NNH_2$  koji pokazuju različitu biološku aktivnost te su u fokusu istraživanja brojnih znanstvenika zbog različitih svojstava i široke primjene. Hidrazoni posjeduju azometinski proton (-NHN=CH-) koji igra ključnu ulogu u njihovom biološkom djelovanju [1]. Različiti hidrazoni (Ar-NH-N=CH-R; Ar-CO-NH-N=CH-R; R = alkil ili aril) pokazuju različito biološko djelovanje u vidu antibakterijske, antifungicidne, antituberkulozne, anti-HIV, antimalarijske te antitumorske aktivnosti.

Heterociklički aromatski aldehidi koji su se koristili za sintezu novih hidrazonskih derivata pri izradi diplomskog rada su piridoksal-hidroklorid, piridin-4-karbaldehid te 2-kinolinkarbaldehid s obzirom da hidrazonski spojevi slične strukture pokazuju antioksidativnu, anti-mikrobnu te anti-tuberkuloznu aktivnost.

Cilj rada bio je pripremiti nove hidrazonske derivate vitamina B6, piridin-4-karbaldehida te 2-kinolinkarbaldehida u reakciji sa fenilhidrazinom i različito supstituiranim fenilhidrazinima (-Cl, -F, -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>). Isto tako, jedan od ciljeva bio je usporediti kako polarnost i apsorpcijska moć otapala ( $\tan \delta$ ) utječe na iskorištenje reakcije kod mikrovalne sinteze kao jedne od „zelenih“ alternativnih metoda sinteze. Sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem su sve popularnije i koriste se u sintezi raznih heterocikličkih spojeva. Mikrovalna sinteza pruža velike prednosti u odnosu na klasične konvencionalne metode sinteze; ubrzanje reakcije, viša kemijska iskorištenja, niža potrošnje energije, ali i različita reakcijska selektivnost u odnosu na konvencionalno zagrijavanje.

Prvi dio rada obuhvaćao je pripremu hidrazona tri različita heterociklička aldehida (piridoksala, piridin-4-karbaldehida i 2-kinolinkarbaldehida). Reakcije su provedene pod utjecajem mikrovalnog zračenja u dva otapala acetonu i etanolu koja se međusobno razlikuju u apsorpcijskoj moći. Drugi dio rada obuhvaćao je pročišćavanje sirovih produkata prekrizacijom i kolonskom kromatografijom, određivanje tališta te identifikaciju spektroskopskim metodama IR, MS.



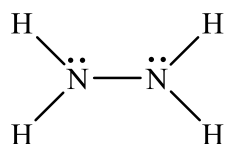
## 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Hidrazini i hidrazoni

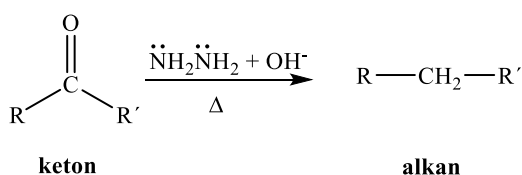
Hidrazini su skupina organskih spojeva koji se ubrajaju u najjednostavnije diamine te se može smatrati da su izvedeni iz amonijaka zamjenom vodikovog atoma NH<sub>2</sub> (amino) skupinom, **Slika 1**. Hidratizirani hidrazin, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> × H<sub>2</sub>O, prvi je sintetizirao *Curtius* 1887. godine. Bezvodni hidrazin kao „baza bez vode“ prvi je sintetizirao *De Bruyn*. Priprava hidrazina oksidacijom amonijaka sa hipokloritom postala je glavna komerijalna metoda njegove sinteze [2].

Hidrazin se koristi kao reagens u brojnim reakcijama između ostalih u *Wolff-Kishner* redukciji reakciji deoksigeniranja aldehida i ketona. U prvom koraku te reakcije aldehidi i ketoni se prevode u hidrazone, a potom se hidrazoni zagrijevaju s jakom bazom da bi došlo do gubitka N<sub>2</sub>. Jaka baza ocjepljuje proton s dušikova atoma koji se premješta na ugljikov atom, potom slijedi deprotoniranje i nastanak međuprodukta s kojeg se odcepljuje dušik, nastaje karbanion koji se protonira i nastaje produkt, **Slika 2**. dok se u *Gabrijelovoj sintezi* koristi za oslobađanje novog amina iz ftalne skupine [3].

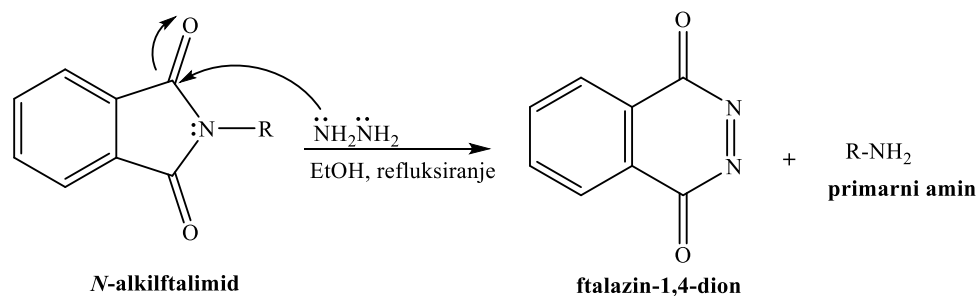
U *Gabrijelovoj* ili *ftalimidnoj sintezi* hidrazin se koristi za pripravu primarnih amina kako bi se izbjegla silna polialkilacija, **Slika 3**.



**Slika 1.** Hidrazin [3].

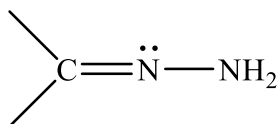


**Slika 2.** Wolff-Kishner-ova redukcija [4].



**Slika 3.** Strukturni prikaz trećeg koraka Gabrijelove sinteze [3].

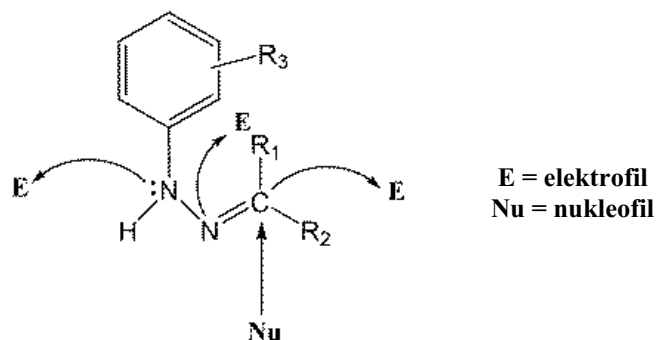
Hidrazoni pripadaju skupini organskih spojeva koji nastaju adicijom derivata amonijaka na karbonilnu skupinu, **Slika 4**. To su spojevi koji imaju dvostruku vezu između ugljika i dušika koja nastaje eliminacijom vode iz nastalih adicijskih produkata. Zavisno o vrsti derivata amonijaka s kojim aldehidi i ketoni reagiraju mogu nastati *imini*, *Schiffove baze*, *oksimi*, *hidrazoni*, *fenilhidrazoni* te *semikarbazoni*. U **tablici 1**. prikazana je podjela spojeva koji sadrže dvostruku ugljik-dušik vezu.



**Slika 4.** Hidrazon [2].

Hidrazoni se ubrajaju u biološki aktivne spojeve, pokazuju određenu farmakološku aktivnost zahvaljujući azometinskom protonu, **Slika 5**.

Sadrže dva povezana dušikova atoma različite prirode te C=N vezu koja je konjugirana sa nesprenim elektronskim parom krajnjeg dušikovog atoma. Nespreni elektronski par na trigonsko hibridiziranom dušikovom atomu azometinske skupine odgovoran je za kemijsku i biološku aktivnost ovih spojeva. Oba dušikova atoma azometinske skupine su nukleofilna, međutim, dušik amino skupine je reaktivniji zbog nesprenog elektronskog para. Ugljikov atom hidrazonske skupine može imati elektrofilna i nukleofilna svojstva [5].



**Slika 5.** Prikaz aktivnog centra hidrazona [5].

**Tablica 1.** Podjela spojeva koji sadrže dvostruku ugljik-dušik vezu [2].

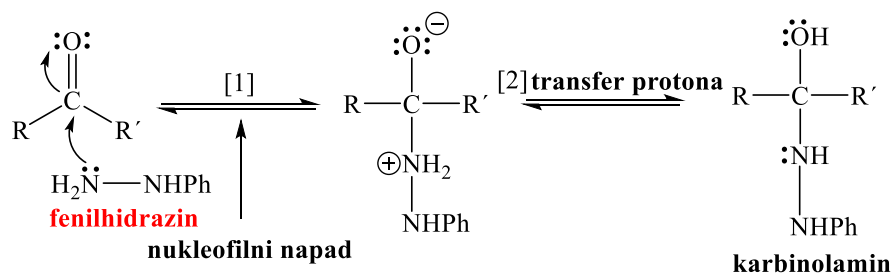
| Z                    | reaktant   | produkt   |
|----------------------|--|---|
| -H                   | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{H}$ amonijak  | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{H}$ imin  |
| -R                   | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{R}$ primarni amin   | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{R}$ imin<br>Schiffova baza  |
| -OH                  | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{OH}$ hidroksilamin  | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{OH}$ oksim  |
| -NH <sub>2</sub>     | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$ hidrazin   | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$ hidrazon   |
| -NHPh                | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$ fenilhidrazin  | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$ fenilhidrazon  |
| -NHCONH <sub>2</sub> | $\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ semikarbazid | $\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ semikarbazon |

Budući da su vrlo lako dostupni, hidrazoni su našli široku primjenu u organskoj sintetskoj kemiji za pripremu spojeva različitih struktura i u analitičkoj kemiji za identifikaciju i izolaciju karbonilnih spojeva te za detekciju velikog broja metalnih kationa. Također, primjenjuju se kao plastifikatori i stabilizatori za polimere, inicijatore polimerizacije, antioksidanse [6]. Različito supstituirani hidrazoni koriste se za liječenje spazmolitički aktivnosti, hipotenzije, leukemije, sarkoma te drugih malignih stanja. Primjenjuju se u klasičnoj analizi, ali se zbog svojih posebnih strukturnih karakteristika koriste i kao molekularni prekidači, senzori za različite katione i anione, gelatori malih molekularnih masa te molekularne mašine. Pod utjecajem iona metala hidrazoni podliježu reverzibilnoj fotoizomerizaciji, termoizomerizaciji ili *E-Z* izomerizaciji. Na *E-Z* izomerizaciju u molekuli hidrazona mogu utjecati polarnost otapala i nastajanje intramolekulskih vodikovih veza [1].

Aromatski hidrazoni također podliježu i tautomernoj interkonverziji. Ukoliko se u *ortho*-položaju u odnosu na dvostruku ugljik dušik vezu hidrazonske skupine nalazi hidroksilna skupina tautomerija može obuhvaćati i dio molekule koji potječe od aldehida. Na pomicanje tautomerne ravnoteže utječu mogućnost stvaranja vodikovih veza, polarnost otapala, pH vrijednost te UV zračenje. Važno je detaljno istraživanje navedenih ravnoteža za primjenu tih spojeva, budući da različiti tautomerni i izomerni oblici pokazuju različita svojstva koja se mogu odrediti različitim spektroskopskim tehnikama [1].

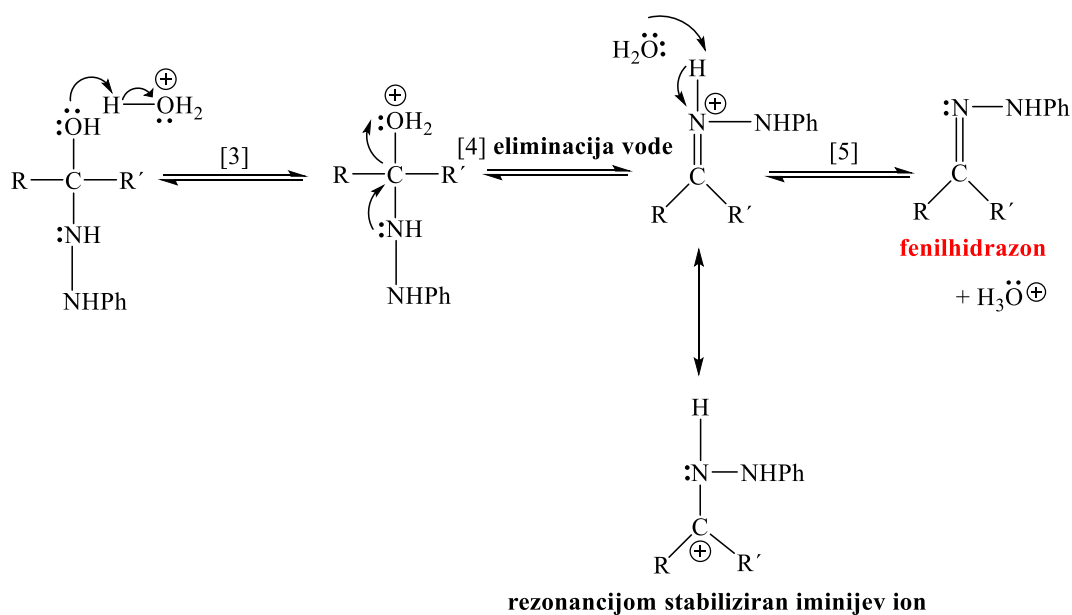
### 2.1.1. Mehanizam pripreme fenilhidrazona

Reakcija nastajanja fenilhidrazona svrstava se u reakcije na nukleofilnom dušiku. Mehanizam nastajanja fenilhidrazona uključuje dva reakcijska stupnja. U prvom stupnju nukleofilnoj adiciji nespareni elektronski par na dušikovom atomu fenilhidrazina vrši nukleofilni napad na parcijalno pozitivan ugljikov atom karbonilne skupine pri čemu nastaje tetraedrski intermedijer odnosno međuprodukt. Transferom protona nastaje nestabilni karbinolamin. Koraci u kojima se adira H i NH-NHPh na karbonilnu skupinu, **Slika 6.** [4].



**Slika 6.** Prvi reakcijski stupanj u mehanizmu nastajanja fenilhidrazona <sup>[4]</sup>.

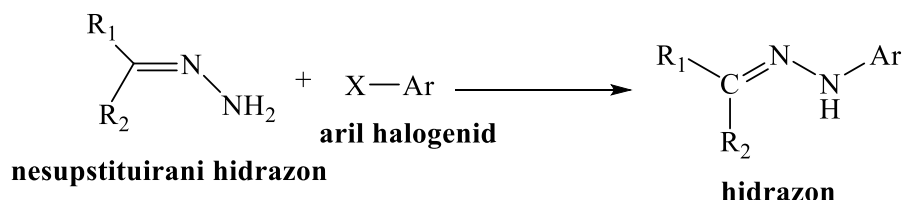
U drugom stupnju reakcije protonira se hidroksilna skupina kako bi nastala dobra izlazna skupina voda. Premještanjem elektrona dolazi do kompeticijske reakcije eliminacije pri čemu nastaje rezonancijom stabiliziran iminijev ion. Gubitak protona rezultira nastankom fenilhidrazona, **Slika 7.** <sup>[4]</sup>.



**Slika 7.** Drugi reakcijski stupanj u mehanizmu nastajanja fenilhidrazona <sup>[4]</sup>.

Za nastanak fenilhidrazona potrebna je slaba kiselina za protoniranje hidroksilne skupine kako bi nastala dobra odlazna skupina voda i reakcija se odvila do kraja. Ukoliko su





**Slika 11.** Reakcija aril halogenida s nesupstituiranim hidrazonom <sup>[1]</sup>.

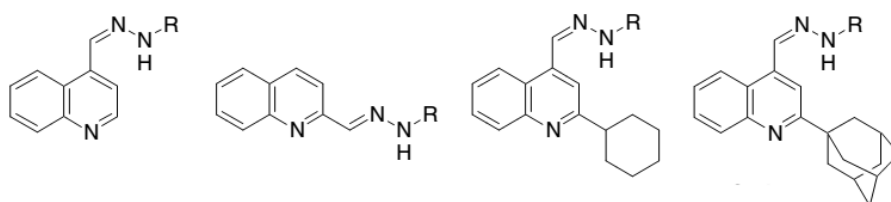
Za pripravu hidrazona može se upotrijebiti mikrovalno ili ultrazvučno zračenje, kao i mehanokemijska sinteza. Uklanjanjem vode koja nastaje tijekom reakcije može se pospješiti nastanak produkta, odnosno može se smanjiti hidroliza hidrazona.

Hidrazoni koji su izvedeni iz aroilhidrazida sintetiziraju se refluksiranjem stehiometrijskih količina odgovarajućeg hidrazida, aldehida ili ketona u odgovarajućem otapalu. Otapala koja se najčešće koriste su metanol i etanol te smjesa etanola i vode. Željeni produkt obično kristalizira hlađenjem reakcijske smjese <sup>[1]</sup>.

### 2.2.3. Farmakološka aktivnost hidrazona

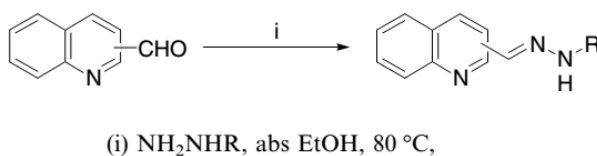
Hidrazoni kao skupina organskih spojeva pokazuju široki spektar biološke aktivnosti: antibakterijska, antifungicidna, antituberkulozna, anti-HIV, antimalarijska i antitumorska aktivnost. Hidrazone proučavaju brojni znanstvenici širom svijeta zbog mogućnosti njihove primjene u liječenju različitih bakterijskih, viralnih te malignih bolesti.

Nayyar i suradnici 2006. godine sintetizirali su četiri nove serije hidrazonskih derivata 2- i 4-kinolinkarbaldehida i supstituiranih 4-kinolinkarbaldehida (u položaju 2 cikloheksilna ili adamantilna skupina), **Slika 12.** i **13.**



**Slika 12.** Strukture sintetiziranih derivata kinolinkarbaldehida <sup>[8]</sup>.

Sintetizirali su derivate kinolinkarbaldehida u jednom ili dva koraka uz visoko iskorištenje. Ispitali su *in vitro* djelovanje priređenih spojeva na *Mycobacterium tuberculosis H37Hv*, za neke spojeve se pokazalo da su potencijalno dobri inhibitori *M. tuberculosis*. Otopini karbaldehida u apsolutnom etanolu dodali su aromatski odnosno alifatski hidrazin, reakcijsku smjesu zagrijavali na 80 °C tijekom 8 sati. Potom su reakcijsku smjesu ohladili na sobnu temperaturu, otparili otapalo kako bi dobili sirovi produkt koji su pročišćavali prekrizacijom iz 95%-tnog etanola [8].

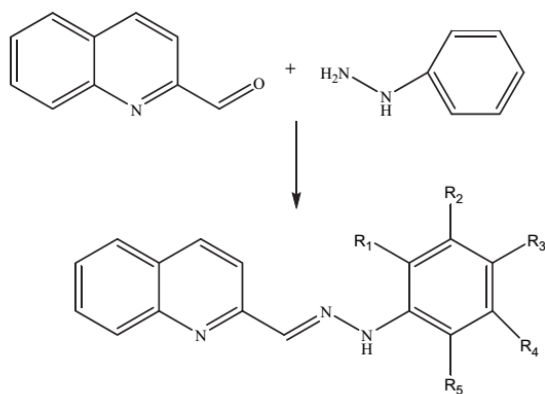


**Slika 13.** Sinteza hidrazonskih derivata 2-kinolinkarbaldehida i 4-kinolinkarbaldehida [8].

Puskullu i suradnici 2016. godine sintetizirali su derivate 2-kinolinkarbaldehida, **Slika 14.** kao analoge melatonina i *in vitro* ispitali antioksidacijsku aktivnost. Antioksidacijsku aktivnost su odredili na temelju redukcijskog efekta protiv oksidacije redoks-osjetljive fluorescentne slijepe probe 2',7'-diklorfluorescein-diacetata (DCFH-DA) u prisutnosti kumen hidroperoksida, a rezultate su usporedili s melatoninom (MLT). Autori su potvrdili da sintetizirani spojevi derivati hidrazona imaju potencijalnu antioksidacijsku aktivnost na DCFH oksidaciju koja je čak veća od aktivnosti MLT, sintetizirani hidrazoni derivata kinolina djeluju kao akceptori slobodnih radikala [9].

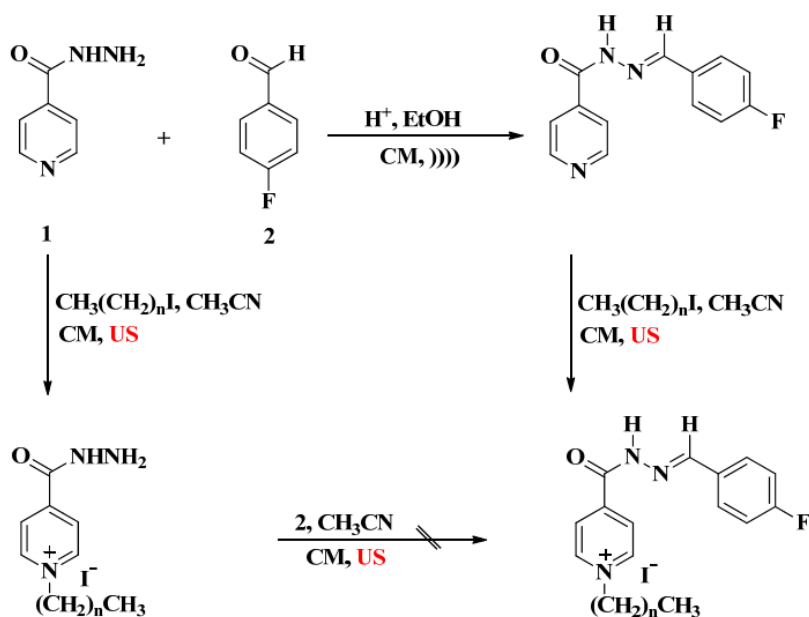
Spojeve su priredili na način da su 0,1 mmol 2-kinolinkarbaldehida pomiješali sa 0,13 mmol fenil-hidrazina i različito supstituiranim derivatima fenil-hidrazina u 10 mL etanola, uz dodatak 0,5 g natrijevog acetata (CH<sub>3</sub>COONa). Sinteze kemijskih reakcija odvijale su se u vrućoj kupelji. Sirove produkte pročistili su kolonskom kromatografijom smjesom otapala kloroform : *izo*-propanol u omjeru 100:1, dobivena je smjesa *E/Z* stereizomera.





**Slika 14.** Sinteza hidrazonski derivata 2-kinolinkarbaldehida <sup>[9]</sup>.

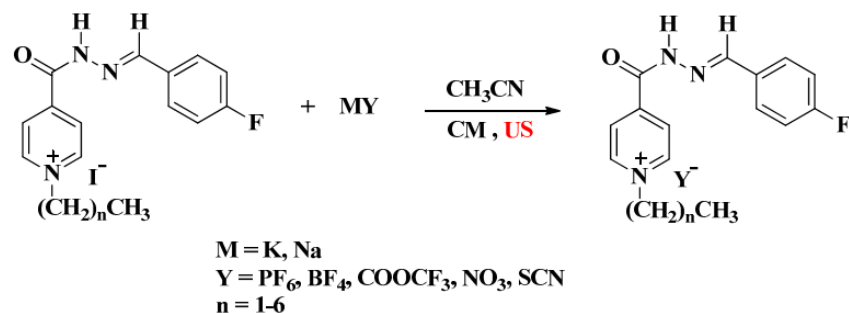
Rezki i suradnici su 2016. godine sintetizirali seriju novih hidrazonskih fluoriranih piridinijevih soli, **Slika 15.** i **16.** koristeći sonokemiju odnosno ultrazvučnu metodu te klasičnu konvencionalnu metodu sinteze. Ultrazvučna sinteza pokazala je se boljom metodom, bolja su iskorištenja reakcija te kraće vrijeme sinteza.



**Slika 15.** Sinteza novih hidrazonski fluoriranih piridinijevih soli <sup>[10]</sup>.

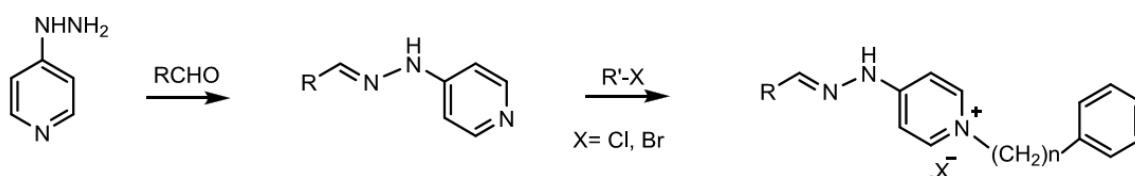
Većina sintetiziranih spojeva pokazala je izvrsnu antibakterijsku aktivnost prema bakterijama roda *Streptococcus pneumonia*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumonia*, dok su neki pokazivali i antifungalnu aktivnost prema gljivama roda *Aspergillus fumigatus* i *Candida albicans*.

Osim toga, autori su ispitali i antiproliferativno djelovanje protiv četiri vrste tumorskih stanica [10].



**Slika 16.** Sinteza novih hidrazonski fluoriranih piridinijevih soli [10].

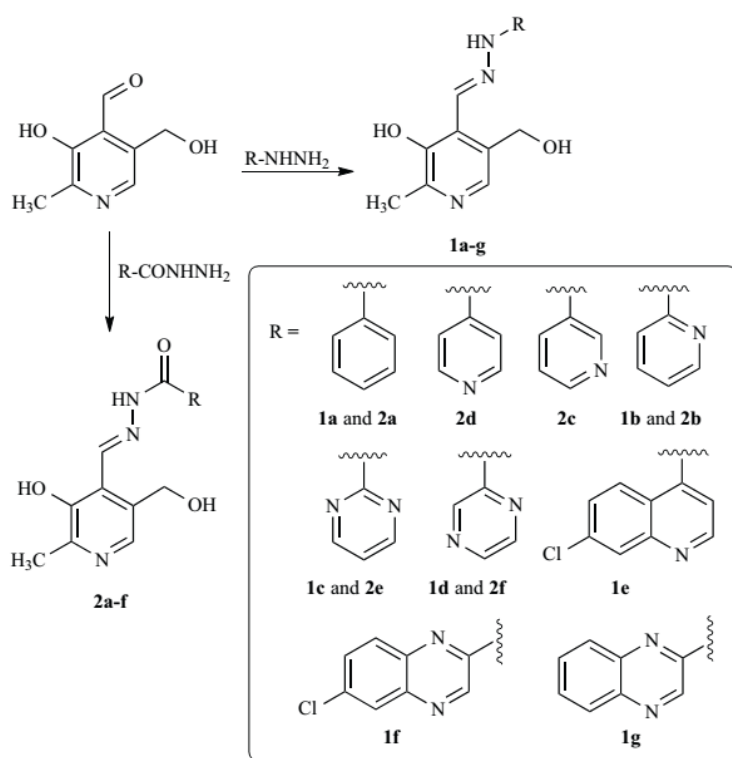
Parlar i suradnici 2018. godine sintetizirali su dvadeset različitih hidrazonskih derivata piridina i ispitali njihov utjecaj na tumorsku aktivnost, **Slika 17**. Koristili su tri različite vrste tumorskih stanica: PC3 (tumorske stanice prostate), MCF-7 (tumorske stanice dojke) te U2OS (stanice osteosarkoma). Gotovo svi sintetizirani hidrazonski derivati piridina pokazivali su citotoksičnu aktivnost u mikromolarnom rasponu koncentracije. Udaljenost piridinskog dušika i fenilnog prstena ključna je za citotoksičnu aktivnost. Planarnost prstenastog sustava koja se povezuje sa ostatkom hidrazona također pozitivno utječe na citotoksičnu aktivnost [11].



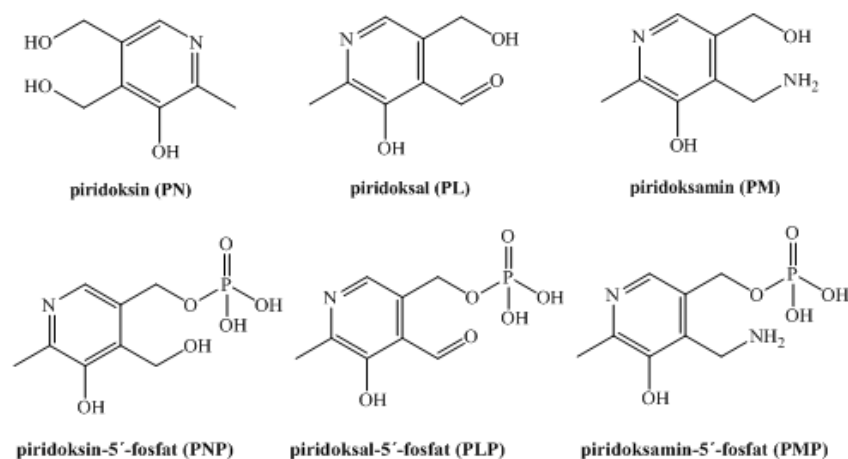
**Slika 17.** Sinteza hidrazonski derivata piridina [11].

U prvom koraku su 0,1 mol 4-klorpiridina pomiješali sa 0,2 mol hidrazin monohidrata u 30 mL propanola uz refluksiranje od 18 sati. Zatim su 0,033 mol 4-hidrazinilpiridina pomiješali sa 0,04 mol različitih aromatskih aldehida (benzaldehyd, *p*-nitrobenzaldehyd, *p*-hidroksibenzaldehyd, 1-naftalenaldehyd, 9-antracenaldehyd) u propanolu. Sinteze kemijskih reakcija odvijale su se tijekom 6-18 sati. Konačni produkti dobiveni su kvaternizacijom hidrazonski derivata piridina (0,01 mol) sa 0,02 mol odgovarajućeg supstituiranog alkil-halogenida (benzil-klorid, 2-fenetil-bromid, 3-fenilpropil-bromid, 4-fenilbutil-bromid) u etanolu uz refluksiranje od 1 do 16 sati.

Nogueira i suradnici 2019. godine sintetizirali su seriju hidrazonski derivata vitamina B6, **Slika 18**. Vitamin B6 je naziv za skupinu od šest spojeva koji uključuju piridoksin (alkohol), piridoksal (aldehid), piridoksamin (primarni amin) te njihovi fosforilirani oblici pri čemu je piridoksal-5'-fosfat-PLP navjažniji, **Slika 19**. Piridoksal-5'-fosfat sudjeluje u brojnim biokemijskim reakcijama u tijelu kao kofaktor, te sudjeluje u reakcijama transaminacije odnosno prijenosu amino skupina.



**Slika 18.** Sinteza novih hidrazonski derivata vitamina B6 <sup>[12]</sup>.



**Slika 19.** Kemijske strukture spojeva komponenti vitamina B6 <sup>[12]</sup>.

0,74 mmol piridoksal-hidroklorida pomiješali su sa 0,81 mmol odgovarajućeg aromatskog ili heteroaromatskog hidrazina odnosno *N*-acilhidrazina u 10 mL etanola. Reakcijska je smjesa miješana 1-48 sati pri sobnoj temperaturi. Dobiveni sirovi produkti pročišćeni su ispiranjem sa hladnim etanolom (3 mL) i hladnim dietil-eterom (3 mL). Iskorištenja kemijskih reakcija kretala su se u rasponu 42-86%. Dobiveni hidrazoni pokazivali su anti-tuberkuloznu aktivnost <sup>[12]</sup>.

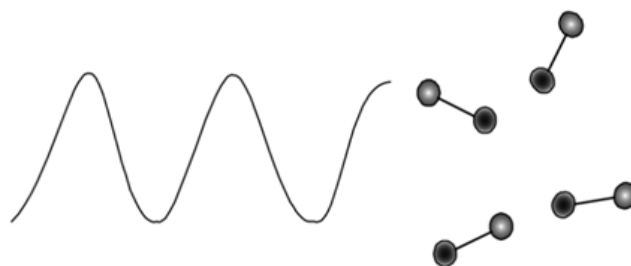
## 2.2. Mikrovalna sinteza

Mikrovalovi djeluju kao električno polje visoke frekvencije te stoga općenito zagrijevaju materijale koji posjeduju mobilan električan naboj, kao što su polarne molekule u otapalu. Polarna otapala zagrijevaju se, budući da su njihove molekule prisiljene rotirati pod utjecajem električnog polja i gube energiju u kolizijama (sudarima) <sup>[13]</sup>.

Mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje primjenjuje se kao alternativa klasičnom zagrijavanju, a temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu. Promatrajući elektromagnetski spektar, mikrovalovi nalaze se između infracrvenih i radiofrekventnih valova, u rasponu valnih duljina od 1 cm do 1 m odnosno frekvencija između 30 GHz i 300 MHz. Valne duljine u rasponu od 1 do 25 cm opsežno su korištene za RADAR transmisiju, a dok ostali raspon

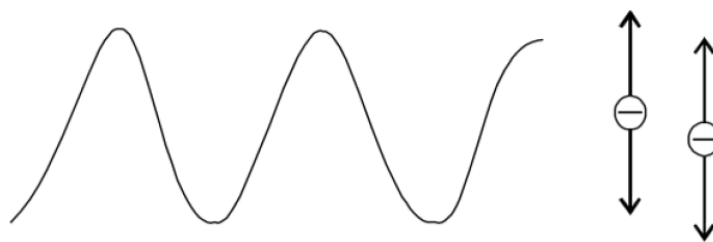
valnih duljina se koristi za telekomunikacije. Mikrovalne pećnice koje se koristi u domaćinstvima i svi mikrovalni reaktori namijenjeni za kemijske sinteze rade pri tzv. ISM frekvenciji (Industrial Scientific and medical frequencies, 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz i 27,12, GHz) od 2,45 GHz odnosno valnoj duljini od 12,25 cm kako bi se izbjegle smetnje s telekomunikacijskim uređajima <sup>[14]</sup>.

Mikrovalno zračenje zagrijava materiju preko dva osnovna mehanizma – dipolarne polarizacije (rotacija dipola), **Slika 20**, te kondukcijskog mehanizma (ionska vodljivost) **Slika 21**. Dipolarna polarizacija je proces zagrijavanja polarnih molekula. Da bi materija mogla apsorbirati energiju mikrovalnog zračenja mora imat odgovarajući dipolni moment koji se javlja kao posljedica različite elektronegativnosti pojedinih atoma. Mikrovalno zračenje potiče molekulsku rotaciju, molekule rotacijom nastoje slijediti smjer izmjeničnog E polja međutim njihovo kretanje nije dovoljno brzo te ne slijede dovoljno brzo izmjene električnog polja. Molekule se slučajno (random) gibaju pri čemu dolazi do raspada elektromagnetskog zračenja u toplinsku energiju. Polarnost molekule i njihova sposobnost da slijede brze izmjene električnog polja i osciliranje električne komponente utječu na jačinu dipolarne polarizacije <sup>[15]</sup>.



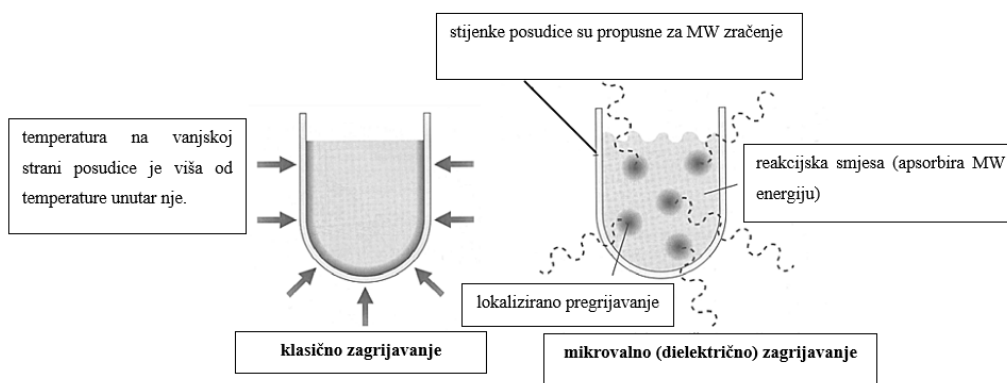
**Slika 20.** Mikrovalno zagrijavanje mehanizmom dipolarne polarizacije <sup>[15]</sup>.

Kondukcijski mehanizam se javlja kada su prisutni slobodni ioni ili određene ionske vrste u mediju, a na koje djeluje mikrovalno zračenje pri čemu dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog električnog polja. Slobodni ioni slijede smjer električnog polja koje uzrokuje osciliranje elektrona ili iona. Metoda nije primjenjiva na materiju visoke provodljivosti budući da se većina energije koja tijekom ozračivanja padne na nju reflektira <sup>[15]</sup>.



**Slika 21.** Mikrovalno zagrijavanje kondukacijskim mehanizmom <sup>[15]</sup>.

Mikrovalno zagrijavanje u kemijskim laboratorijima primjenjuje se od sredine 80-tih godina i ubrzo nalazi primjenu u organskoj sintezi. Primjena mikrovalnog zračenja omogućava jednoliko zagrijavanje reakcijske smjese bez grijanja reakcijske posude. Zagrijava uzorak neposredno kroz njegov volumen, a ne preko stijenki reaktora, kao što je slučaj npr. kod uljnih kupelji gdje se prvo zagrijavaju stijenke uljne kupelji, zatim kupelj, i tek na kraju otapalo, **Slika 22.** Mikrovalno zračenje omogućava ravnomjerno zagrijavanje i velike uštede u energiji i vremenu. Međutim, različiti spojevi prevode mikrovalno zračenje u energiju u različitim količinama. To omogućuje selektivno i brže zagrijavanje dijelova reakcijskog medija, posebno u odnosu na reakcijsku posudu. Kemijske reakcije koje se odvijaju pod utjecajem mikrovalova pokazuju veću reproducibilnost u odnosu na klasične metode zagrijavanja budući da se mikrovalnim zračenjem postiže uniformno zagrijavanje uzorka kroz njegov volumen i bolja kontrola same reakcije <sup>[13]</sup>.



**Slika 22.** Shematski prikaz klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja <sup>[14]</sup>.

Kako se većina kemijskih reakcija odvija u otopinama, veliki utjecaj u mikrovalnoj sintezi imaju otapala koja se koriste. Prilikom odabira otapala za mikrovalnu sintezu vrelišta nisu

odlučujući faktor budući da se djelovanjem mikrovalne energije (300 W) sva otapala zagrijavaju do svoje temperature vrelišta u svega nekoliko sekundi. Kada su otapala izložena mikrovalnom zračenju, vrelišta dostižu više vrijednosti u odnosu na klasična zagrijavanja, što se naziva učinkom pregrijavanja. Prilikom korištenja otapala s niskim vrelištem primjenjuju se reakcijske posudice za rad pri povišenom tlaku <sup>[14]</sup>. Apsorpcijska moć otapala,  $\tan \delta$  ili tangens gubitka određuje sposobnost materije (krutine i tekućine) da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku pri određenoj frekvenciji i temperaturi. Prema vrijednosti apsorpcijske moći, otapala se mogu podijeliti u tri različite skupine: visoko ( **$\tan \delta > 0,5$** ), srednje ( **$\tan \delta 0,5 - 0,1$** ) i nisko ( **$\tan \delta < 0,1$** ) apsorbirajuća otapala, **Tablica 2**. Što je veća vrijednost  $\tan \delta$ , otapala djelotvornije pretvaraju mikrovalnu energiju u termičku energiju i brže se zagrijavaju. Voda koja je srednje apsorbirajuće otapalo sporije se zagrijava od etanola koje je visoko apsorbirajuće otapalo. Benzen, dioksan i ugljikov tetraklorid (CCl<sub>4</sub>) ubrajaju se u otapala koja ne apsorbiraju mikrovalno zračenje <sup>[14]</sup>.

**Tablica 2.** Tangens  $\delta$  gubitka nekih uobičajenih nisko, srednje i visoko MW apsorbirajućih otapala izmjeren pri sobnoj temperaturi i 2,45 GHz <sup>[14]</sup>.

| visoko apsorbirajuća otapala ( $\tan \delta > 0,5$ ) |               | srednje apsorbirajuća otapala ( $\tan \delta 0,5 - 0,1$ ) |               | nisko apsorbirajuća otapala ( $\tan \delta < 0,1$ ) |               |
|--|---------------|---|---------------|---|---------------|
| otapalo  | $\tan \delta$ | otapalo   | $\tan \delta$ | otapalo   | $\tan \delta$ |
| etilen-glikol  | 1,350         | butan-2-ol  | 0,447         | kloroform   | 0,091         |
| etanol   | 0,941         | diklorbenzen  | 0,280         | acetonitril   | 0,062         |
| dimetil-sulfoksid (DMSO)                             | 0,825         | N-metil-2-pirolidon (NMP)                                 | 0,275         | etil-acetat   | 0,059         |
| propan-2-ol  | 0,799         | octena kiselina   | 0,174         | acetone   | 0,054         |
| mravlja kiselina                                     | 0,722         | dimetil-formamid (DMF)                                    | 0,161         | tetrahidrofuran (THF)                               | 0,047         |
| metanol  | 0,659         | dikloreten  | 0,127         | diklorbenzen (DCB)                                  | 0,042         |
| nitrobenzen  | 0,589         | voda  | 0,123         | toulen  | 0,04          |
| butan-1-ol   | 0,571         | klorbenzen  | 0,101         | heksan  | 0,02          |

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Materijali i metode

Kemikalije kao i reagensi te otapala koja su korištena tijekom sinteze bili su analitičke čistoće (*pro analysi*) i korišteni su bez prethodnog pročišćavanja.

Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela, DC-Fertigfolien ALUGRAM SIL G/UV<sub>254</sub> Macherey-Nagel, dimenzije 10 x 20 cm i debljine sloja 0,2 mm. Kromatogrami su razvijani u sustavu otapala kloroform : metanol u omjeri 6:2 i omjeru 7:1 (v/v) te čistom kloroformu, mrlje su detektirane pomoću UV lampe pri valnim duljinama 254 i 366 nm.

Sinteze su provedene u modificiranoj mikrovalnoj pećnici marke Electrolux EMS 2105 S s izlaznom snagom 300 i 440 W, **Slika 23**.

Infracrveni spektri snimljeni su na uređaju Cary 630 FTIR, Agilent Technologies. Za snimanje IR spektara korišten je ATR (*engl.* Attenuated total reflection) nastavak. Transmisija je mjerena u spektru od 4000 do 650 cm<sup>-1</sup>. Za detekciju je korišten DTGS (*engl.* Deuterated triglycine sulfates) detektor, a za korekciju spektra korištena je Happ Genzelova apodizacija. Rezultati su obrađeni pomoću Agilent MicroLab Software-a.



**Slika 23.** Modificirana kućna mikrovalna pećnica marke Electrolux EMS 2105.



### **Kemikalije korištene u radu:**

Piridoksal-hidroklorid; ( $C_8H_9NO_3 \times HCl$ ),  $M = 203,62 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 173 \text{ }^\circ\text{C}$  (Aldrich)

4-piridinkarbaldehid; 97%-tni; ( $C_6H_5NO$ ),  $M = 107,11 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = -4 \text{ }^\circ\text{C}$  (Aldrich)

2-kinolinkaraldehyd; 97%-tni; ( $C_{10}H_7NO$ ),  $M = 157,11 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 70,0 - 72,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Acros Organics)

Fenilhidrazin-hidroklorid; ( $C_6H_8N_2 \times HCl$ ),  $M = 144,60 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 18,0 - 21,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Sigma-Aldrich)

2,4-dinitrofenil-hidrazin; ( $C_6H_6N_4O_4$ ),  $M = 198,14 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 194,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Merck)

4-klorfenilhidrazin-hidroklorid; ( $C_6H_7N_2Cl \times HCl$ ),  $M = 179,05 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 83,0 - 86,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Acros Organics)

4-fluorfenilhidrazin-hidroklorid; ( $C_6H_7N_2F \times HCl$ ),  $M = 162,59 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 59,18 \text{ }^\circ\text{C}$  (Acros Organics)

4-metilfenilhidrazin-hidroklorid; ( $C_7H_{10}N_2 \times HCl$ ),  $M = 158,63 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 69,86 \text{ }^\circ\text{C}$  (Acros Organics)

Natrijev-acetat bezvodni; ( $C_2H_3NaO_2$ ),  $M = 82,035 \text{ g/mol}$ ,  $t_t = 324,0 - 328,0 \text{ }^\circ\text{C}$  (Gram Mol)

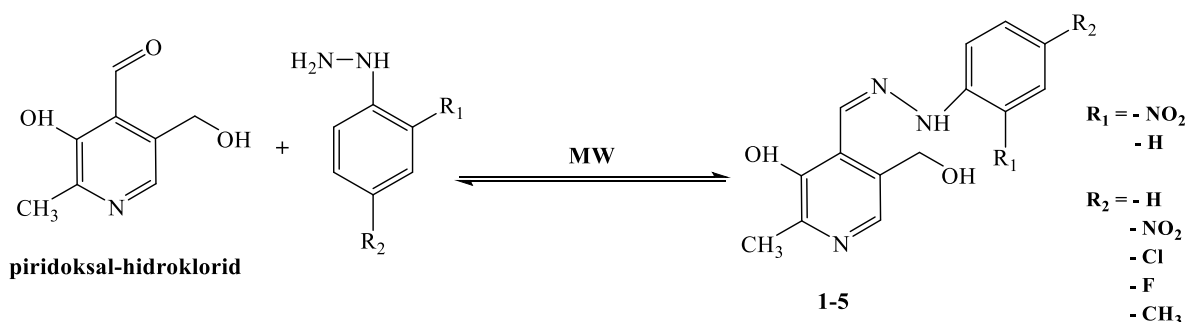
Aceton; ( $C_3H_6O$ ),  $M = 58,08 \text{ g/mol}$ ;  $t_v = 55,75 - 56,08 \text{ }^\circ\text{C}$ ; (Gram Mol)

Etanol; 96%-tni; ( $C_2H_6O$ ),  $M = 46,07 \text{ g/mol}$ ;  $t_v = 78 \text{ }^\circ\text{C}$ ; (Gram Mol)

Kloroform; ( $CHCl_3$ ),  $M = 119,38 \text{ g/mol}$ ;  $t_v = 61,2 \text{ }^\circ\text{C}$ ; (Gram Mol)

Metanol; ( $CH_4O$ ),  $M = 32,04 \text{ g/mol}$ ;  $t_v = 64,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ; (Gram Mol)

### 3.2. Priprava hidrazonskih derivata piridoksal-hidroklorida (1-5)



**Slika 24.** Shema reakcije priprave hidrazonskih derivata piridoksal-hidroklorida.

Piridoksal-hidroklorid (0,74 mmola) je pomiješan sa fenil-hidrazinom ili supstituiranim derivatima fenilhidrazina (2,4-dinitrofenil-hidrazin, 4-klorfenil-hidrazin, 4-fluorfenil-hidrazin, 4-metilfenil-hidrazin) i u smjesu dodano 20 mL odgovarajućeg otapala (etanol ili aceton), **Tablica 3**. U reakcijsku posudu je stavljeno miješaće tijelo i sadržaj reakcijske posude podvrgnut mikrovalnom zračenju odgovarajuće snage uz miješanje. Tijekom reakcije praćen je TLC kromatografijom. U reakcijske smjese gdje se kao otapalo koristio aceton dodano je 0,3 grama bezvodnog natrijevog acetata ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ ). Sadržaj reakcijske posude podvrgnut je mikrovalnom zračenju pri odgovarajućoj snazi i vremenu, **Tablica 4**. Po završetku reakcije reakcijske smjese su ostavljene na sobnoj temperaturi preko noći, stajanjem su se istaložili žuto obojeni kristali sirovog produkta koji su izdvojeni vakuum filtracijom. Dobiveni sirovi produkti isprani su hladnim etanolom i hladnim dietil-eterom i stavljeni na sušenje u eksikator.

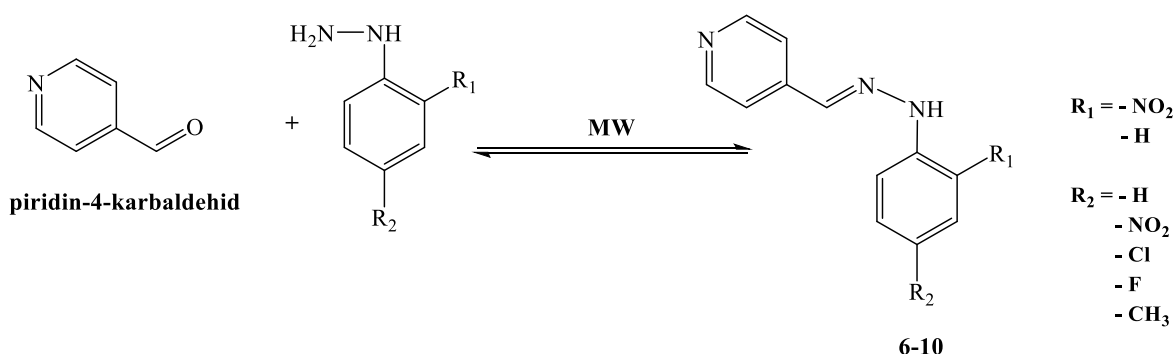
**Tablica 3.** Količine upotrebljenih reaktanata za pripravu hidrazonskih derivata piridoksal-hidroklorida.

|                           | n /mol | M / gmol <sup>-1</sup> | m/ grama |
|---------------------------|--------|------------------------|----------|
| piridoksal-hidroklorid    | 0,74   | 203,62                 | 0,15     |
| fenil-hidrazin            | 0,81   | 108,14                 | 0,09     |
| 2,4-dinitrofenil-hidrazin | 0,81   | 198,14                 | 0,16     |
| 4-klorfenil-hidrazin      | 0,81   | 142,58                 | 0,12     |
| 4-fluorfenil-hidrazin     | 0,81   | 126,13                 | 0,10     |
| 4-metilfenil-hidrazin     | 0,81   | 122,17                 | 0,10     |

**Tablica 4.** Snaga i vremena mikrovalnog zračenja koje se koristilo pri sintezi derivata piridoksal-hidrokloridom (1-5).

| <b>Spoj</b>   | <b>Snaga / W</b> | <b>Vrijeme / s</b> |
|---|------------------|--------------------|
| 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin-3-ol (1)              | P3               | 40                 |
|   | P5               | 20                 |
| 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (2) | P3               | 40 + 20            |
|   | P5               | 20                 |
| 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (3)      | P3               | 40 + 20            |
|   | P5               | 20                 |
| 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (4)     | P3               | 40 + 20            |
|   | P5               | 20                 |
| 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-(p-tolil)hidrazinilidin)metil)piridin-3-ol (5)          | P3               | 40 + 20            |
|   | P5               | 20                 |

### 3.3. Priprava hidrazonskih derivata piridin-4-karbaldehida (6-10)



**Slika 25.** Shema reakcije priprave hidrazonskih derivata piridin-4-karbaldehida.

Piridin-4-karbaldehid (0,74 mmola) je pomiješan sa fenilhidrazinom ili supstituiranim derivatima fenilhidrazina (2,4-dinitrofenil-hidrazin, 4-klorfenil-hidrazin, 4-fluorfenil-hidrazin, 4-metilfenil-hidrazin) i u smjesu dodano 20 mL odgovarajućeg otapala (etanol ili aceton), **Tablica 5**. U reakcijsku posudu je stavljeno miješaće tijelo i sadržaj reakcijske posude podvrgnut mikrovalnom zračenju odgovarajuće snage uz miješanje. Tijek reakcije praćen je TLC kromatografijom. Sadržaj reakcijske posude podvrgnut je mikrovalnom zračenju pri odgovarajućoj snazi i vremenu, **Tablica 6**. Po završetku reakcije reakcijske smjese su ostavljene na sobnoj temperaturi preko noći, stajanjem su se istaložili žuto obojeni kristali sirovog produkta koji su izdvojeni vakuum filtracijom. Dobiveni sirovi produkti isprani su hladnim etanolom i hladnim dietil-eterom i stavljeni na sušenje u eksikator.

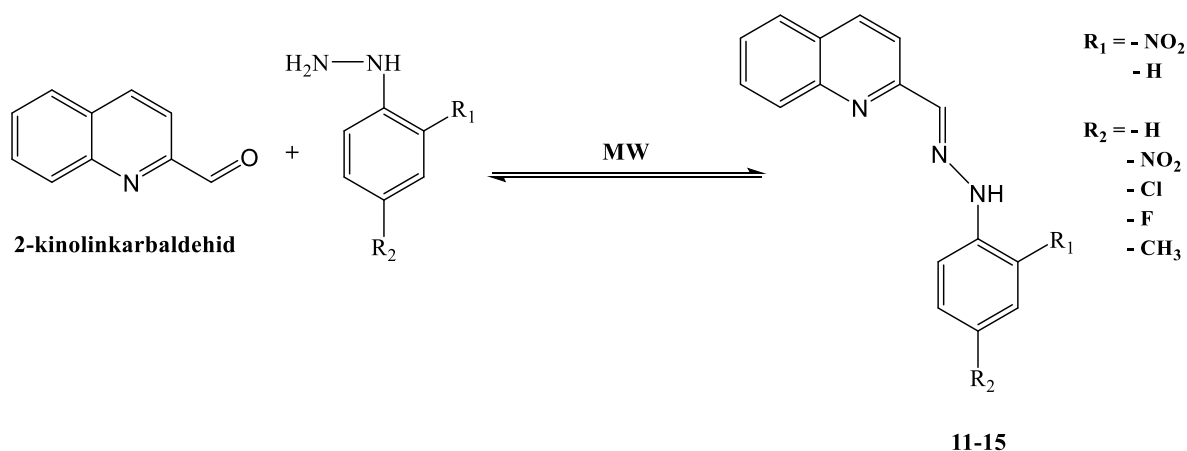
**Tablica 5.** Količine upotrebljenih reaktanata za pripravu derivata piridin-4-karbaldehida.

|                           | n / mol | M / gmol <sup>-1</sup> | m/ grama |
|---------------------------|---------|------------------------|----------|
| piridin-4-karbaldehid     | 0,74    | 107,11                 | 0,08     |
| fenil-hidrazin            | 0,81    | 108,14                 | 0,09     |
| 2,4-dinitrofenil-hidrazin | 0,81    | 198,14                 | 0,16     |
| 4-klorfenil-hidrazin      | 0,81    | 142,58                 | 0,12     |
| 4-fluorfenil-hidrazin     | 0,81    | 126,13                 | 0,10     |
| 4-metilfenil-hidrazin     | 0,81    | 122,17                 | 0,10     |

**Tablica 6.** Snaga i vremena mikrovalnog zračenja koje se koristilo pri sintezi derivata piridin-4-karbaldehida (**6-10**).

| <b>Spoj</b>  | <b>Snaga / W</b> | <b>Vrijeme / s</b> |
|--|------------------|--------------------|
| 4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin ( <b>6</b> )               | P3               | 40 + 20            |
|  | P5               | 10 + 10            |
| 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>7</b> )  | P3               | 40 + 20            |
|  | P5               | 10 + 10            |
| 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>8</b> )       | P3               | 40 + 20            |
|  | P5               | 10                 |
| 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>9</b> )      | P3               | 40 + 20            |
|  | P5               | 10                 |
| 4-((2-( <i>p</i> -tolil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>10</b> ) | P3               | 40 + 20            |
|  | P5               | 10                 |

### 3.4. Priprava hidrazonskih derivata 2-kinolinkarbaldehida (11-15)



**Slika 26.** Shema reakcije priprave hidrazonskih derivata 2-kinolinkarbaldehida.

2-kinolinkarbaldehid se s fenil-hidrazinom i njegovim supstituiranim derivatima pomiješa prema unaprijed utvrđenim masama, **Tablica 7.** u reakcijskoj posudi uz dodatak 20 mL etanola odnosno 20 mL acetona. Provedene su tri serije, u prvoj seriji otapalo je bio etanol u drugoj aceton, a u trećoj seriji etanol uz dodatak 0,3 g bezvodnog natrijevog acetata ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ ). Sadržaj reakcijske posude podvrgnut je mikrovalnom zračenju pri odgovarajućoj snazi i vremenu, **Tablica 8.** Po završetku reakcije reakcijske smjese su ostavljene na sobnoj temperaturi preko noći, stajanjem su se istaložili smeđi, tamno crveni, žuto i ljubičasto obojeni kristali sirovog produkta koji su izdvojeni vakuum filtracijom. Dobiveni sirovi produkti isprani su hladnim etanolom i hladnim dietil-eterom i stavljeni na sušenje u eksikator.

**Tablica 7.** Količine upotrebljenih reaktanata za pripravu derivata 2-kinolinkarbaldehida.

|                           | n / mol | M / $\text{g mol}^{-1}$ | m/ grama |
|---------------------------|---------|-------------------------|----------|
| 2-kinolinkarbaldehid      | 0,74    | 157,11                  | 0,12     |
| fenil-hidrazin            | 0,81    | 108,14                  | 0,09     |
| 2,4-dinitrofenil-hidrazin | 0,81    | 198,14                  | 0,16     |
| 4-klorfenil-hidrazin      | 0,81    | 142,58                  | 0,12     |
| 4-fluorfenil-hidrazin     | 0,81    | 126,13                  | 0,10     |
| 4-metilfenil-hidrazin     | 0,81    | 122,17                  | 0,10     |

**Tablica 8.** Snaga i vremena mikrovalnog zračenja koje se koristilo pri sintezi derivata 2-kinolinkarbaldehida (**11-15**).

| <b>Spoj</b>  | <b>Snaga / W</b> | <b>Vrijeme / s</b> |
|--|------------------|--------------------|
| 2-((2-fenilhidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>11</b> )              | P3<br>P5         | 40 + 20<br>10      |
| 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>12</b> ) | P3<br>P5         | 40 + 20<br>10      |
| 2-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>13</b> )      | P3<br>P5         | 40 + 20<br>10      |
| 2-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>14</b> )     | P3<br>P5         | 40 + 20<br>10      |
| 2-((2-( <i>p</i> -tolil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>15</b> ) | P3<br>P5         | 40 + 20<br>10      |

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

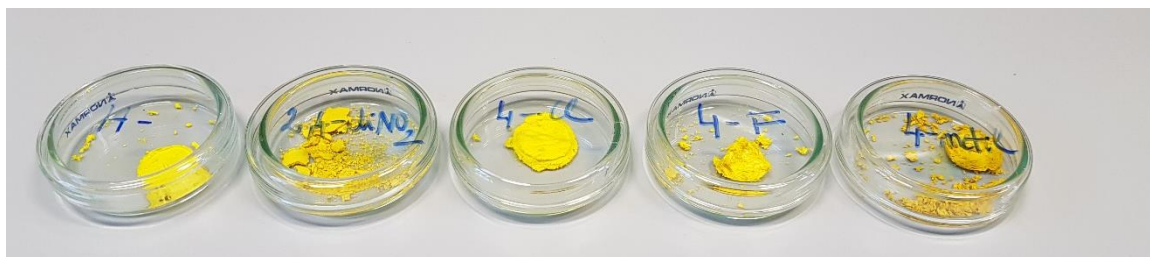
Cilj eksperimentalnog rada bio je pripremiti nove hidrazonske derivate vitamina B<sub>6</sub>, piridin-4-karbaldehida te 2-kinolinkarbaldehida reakcijom s fenilhidrazinom i različito supstituiranim derivatima fenilhidrazina (-Cl, -F, -CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>).

Sve reakcije sinteze su provedene pod utjecajem mikrovalnog zračenja u dva različita otapala, polarnom protičnom otapalu etanolu koje je visoko apsorbirajuće otapalo ( $\tan \delta$  0,941) i polarnom aprotičnom otapalu acetonu nisko apsorbirajućem otapalu ( $\tan \delta$  0,054). Cilj rada je između ostalog bio usporediti kako polarnost i apsorpcijska moć otapala ( $\tan \delta$ ) utječu na iskorištenja kemijskih reakcija pripreme hidrazonskih derivata kod mikrovalne sinteze. Sinteze su provedene pri mikrovalnom zračenju snage 300W i 440W, a vrijeme reakcije iznosilo je 60-80 sekundi ovisno od reaktanata.

U reakciji pripreme fenilhidrazona korišteni su fenilhidrazin i različito supstituirani fenilhidrazini s ciljem ispitivanja kako skupine koje imaju negativni induktivni efekt (-F, -Cl, -NO<sub>2</sub>) utječu na iskorištenja kemijskih reakcija u odnosu na skupinu koja ima pozitivan induktivni efekt (-OCH<sub>3</sub>) i vodik.

Izvedeno je ukupno trideset sinteza pripreme novih hidrazonskih derivata vitamina B<sub>6</sub>, piridin-4-karbaldehida, te 2-kinolinkarbaldehida.

U prvoj seriji sinteza priređeni su hidrazoni piridoksal-hidroklorida (**1-5**). Reakcijske smjese piridoksal-hidroklorida i odgovarajućih hidrazina u etanolu podvrgnute su mikrovalnom zračenju prvo snage P3 (300W) u trajanju 40 sec ili 40+20 sec, a potom snage P5 (440W) dodatnih 20 sec, **Tablica 3**. Po završetku reakcije u epruvetama su bili vidljivi žuto obojeni sirovi produkti koji su izdvojeni filtracijom i naknadno pročišćeni, iskorištenja reakcija bila su između 68-88 %, **Slika 27.**, **Tablica 9**.



**Slika 27.** Priređeni i pročišćeni spojevi **1-5**.



Neke hidrazonske derivate piridoksal-oksima na konvencionalni način priredili su Nogueira i suradnici 2019. godine. Oni su 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-fenilhidrazinilidin) metil) piridin-3-ol (**1**) priredili miješanjem tijekom 48 sati piridoksal-hidroklorida (0,74 mmola) sa hidrazinom (0,81 mmol) u 10 mL etanola pri sobnoj temperaturi. Produkt su dobili u 83 %-tnom iskorištenju. Isti spoj u ovom diplomskom radu priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima u ukupnom trajanju reakcije od samo 60 sekundi (40 +20) u iskorištenju 68%. Viša kemijska iskorištenja dobivena konvencionalnim putem mogu se opravdati činjenicom promjenljive snage zračenja do koje dolazi zbog povremenog isključivanja izvora zračenja (*magnetotrona*) kod modificiranih kućnih mikrovalnih pećnica što ima za posljedicu neravnomjernog zagrijavanje smjese. No valja ipak napomenuti da je vrijeme sinteze sa 48 h svedeno na svega 60 sekundi.

**Tablica 9.** Iskorištenje reakcija sinteze hidrazona (**1-5**).

| Spoj   | Iskorištenje<br>%<br>Etanol | T.t. /°C |
|--|-----------------------------|----------|
| 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin-3-ol ( <b>1</b> )              | 68,31                       | 210-213  |
| 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol ( <b>2</b> ) | 77,85                       | 215-220  |
| 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol ( <b>3</b> )      | 88                          | 292-295  |
| 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol ( <b>4</b> )     | 68,73                       | 285-290  |
| 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-( <i>p</i> -tolil)hidrazinilidin)metil)piridin-3-ol ( <b>5</b> ) | 85                          | 250-268  |

Pokušana je i sinteza hidrazonskih derivata (**1-5**) u acetonu kao nisko apsorbirajućem otapalu, praćenjem reakcije TLC kromatografijom utvrđeno je da nije došlo do nastanka produkata. Prema nekim autorima (Puskullu i suradnici 2015.) reakcije pripreve hidrazona odvijaju se uz dodatak natrijevog acetata stoga je reakcija u acetonu kao otapalu ponovljena uz dodatak acetata, ali do nastanka produkata ponovno nije došlo. Pretpostavka je da upravo zbog toga što je aceton slabo apsorbirajuće otapalo do reakcije nastanka željenih hidrazona u njemu ne dolazi.

Na isti način priređeni su hidrazoni piridin-4-karbaldehida, **Slika 28**. (spoj 6., 7., 8. i 9. s lijeva na desno), **Tablica 10**. Iskorištenja reakcija bila su znatno niža u odnosu na sinteze

derivata piridoksal-hidroklorida osim u slučaju 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)piridina (7), iskorištenje 80 %.

Najniže iskorištenje od 19% bilo je u sintezi spoja **10** s metilnom skupinom ne benzenskom prstenu, iako TLC kromatografija pokazuje nastanak produkta u usporedbi s polaznim sirovinama, zbog male količine dobivenog spoja nije bila dostatna količina za određivanje tališta i snimanje MS spektara.



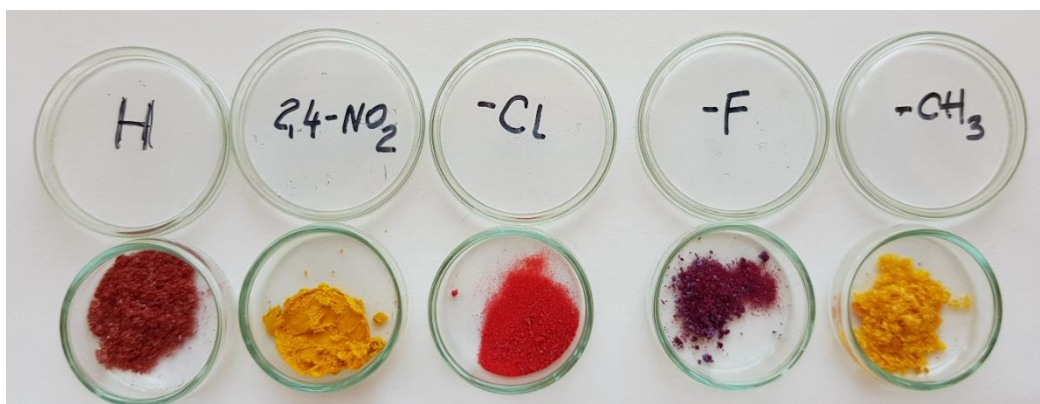
**Slika 28.** Priređeni i pročišćeni spojevi **6-10**.

**Tablica 10.** Iskorištenje reakcija sinteze hidrazona (**6-10**).

| Spoj   | Iskorištenje<br>%<br>Etanol | T.t. /°C |
|--|-----------------------------|----------|
| 4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin ( <b>6</b> )               | 34,27                       | 285-293  |
| 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>7</b> )  | 80                          | 205-212  |
| 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>8</b> )       | 58,34                       | 292      |
| 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>9</b> )      | 31,41                       | 270-285  |
| 4-((2-( <i>p</i> -tolil)hidrazinilidin)metil)piridin ( <b>10</b> ) | 19,19                       | -        |

Treća serija spojeva priređena je iz 2-kinolinkarbaldehida, reakcije su provedene u etanolu, acetonu i etanolu uz dodatak natrijevog acetata., **Slika 29**. Spoj 2-((2-fenilhidrazinilidin)metil)kinolin (**11**) uspješno je sintetiziran za svega 70 sekundi uz iskorištenje reakcije od 60,12 %. Sintezu istog hidrazona uz klasično zagrijavanje na 80 °C tijekom 8 sati proveli su 2006. godine Nayyar i suradnici, pri čemu su spoj **11** dobili uz 70 %-tno iskorištenje. Iskorištenje klasične sinteze više je za samo 10 %, ali vrijeme reakcije u diplomskom radu kod mikrovalne sinteze svedeno je na samo 70 sekundi. Nayyar i suradnici su priredili na klasičan način 2-((2-(4-fluorofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**14**) uz

iskorištenje reakcije od 70 %, mikrovalnom sintezom u diplomskom radu spoj je priređen u 51 %-tnom iskorištenju za samo 70 sekundi.



**Slika 29.** Priređeni i pročišćeni spojevi **11-15**.

**Tablica 11.** Iskorištenje reakcija sinteze hidrazona (**11-15**).

| Spoj   | Isk. %<br>EtOH | Isk. %<br>Aceton | Isk. %<br>EtOH<br>C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> | T.t. /°C             |
|--|----------------|------------------|--|----------------------|
| 2-((2-fenilhidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>11</b> )              | 60,12          | 27,32            | 60,12  | 174-176 †<br>262-266 |
| 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>12</b> ) | 88,14          | -                | -  | 255-257*<br>232-244  |
| 2-((2-(4-klorofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>13</b> )     | 71,94          | 33,57            | 43,17  | 205-207*<br>244-265  |
| 2-((2-(4-fluorofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>14</b> )    | 50,94          | 25,47            | 20,38  | 167-169 †<br>245-258 |
| 2-((2-( <i>p</i> -tolil)hidrazinilidin)metil)kinolin ( <b>15</b> ) | 46,54          | -                | -  | 181-195              |

†Nayyar i suradnici

\*Puskullu i suradnici

Na klasičan način seriju derivata 2-kinolinkarbaldehida priredili su Puskullu i suradnici 2016. godine, miješanjem aldehida, hidrazina u etanolu uz dodatak natrijevog acetata te zagrijavanjem na vodenoj kupelji. Autori su priredili 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**12**) u iskorištenju od samo 12 %, te 2-((2-(4-klorofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**13**) uz klasično zagrijavanje u 60 %-tnom iskorištenju. Sintezom potpomognutom mikrovalovima u ovom diplomskom radu spojevi **12** i **13** priređeni su u etanolu uz dodatak natrijevog acetata. Produkt **12** nije nastao u

željenom vremenu (70 sec), a produkt **13** je nastao u iskorištenju 43% što je niže u odnosu na istraživanja Puskulla. Ipak, treba napomenuti, da je bez obzira na niže iskorištenje, vrijeme reakcije bilo samo 70 sekundi. Sinteze ostalih derivata također su pokušane uz dodatak natrijevog acetata, ali spojevi ili nisu nastali ili je iskorištenje reakcije bilo niže u odnosu na čisti etanol. Reakcije su pokušane i u acetonu. Iskorištenja reakcija očekivano su bila veća u etanolu nego u acetonu što je u skladu s činjenicom da je etanol jače apsorbirajuće otapalo. Aceton se ubraja u aprotično polarno otapalo, dok je etanol protično polarno otapalo. Aprotična polarna otapala solvatiraju samo katione dipol-dipol interakcijama budući da anioni nisu dobro solvatirani zato što se otapalo ne može vodikovim vezama vezati za njih tzv. “goli” anioni. Povećavaju nukleofilnost (anion je reaktivniji jer nije solvatiran, nema vodikovih veza). Protična polarna otapala sposobna su stvarati intermolekularne vodikove veze, sadrže O-H ili N-H veze, uobičajena polarna protična otapala su voda i alkoholi. Polarna protična otapala solvatiraju jedanko dobro i katione i anione. Kationi se solvatiraju ion-dipol interakcijama. Anioni se solvatiraju vodikovom vezom. Protična otapala (sadrže kiseli proton iz OH ili NH skupine) smanjuju nukleofilnost zato što tvore vodikove veze s nukleofilom za čije je cijepanje potrebna dodatna energija; pri tomu jače solvatiraju manje anione.

Strukture svih priređenih spojeva potvrđene su MS i IR spektrofotometrijom, **Tablica 12**.

**Tablica 12.** Popis priređeni spojeva potvrđenih MS spektrofotometrijom.

| Spoj       | Formula  | Molekulska masa $\text{gmol}^{-1}$ | MS $m/z$           |
|------------|--|------------------------------------|--------------------|
| <b>1</b>   | $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$   | 257,29                             | 258 $[\text{M}^+]$ |
| <b>2</b>   | $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$   | 347,09                             | 349 $[\text{M}^+]$ |
| <b>3</b>   | $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ | 291,08                             | 292 $[\text{M}^+]$ |
| <b>4</b>   | $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$  | 275,28                             | 276 $[\text{M}^+]$ |
| <b>5</b>   | $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$   | 271,32                             | 272 $[\text{M}^+]$ |
| <b>6</b>   | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$             | 197,24                             | 198 $[\text{M}^+]$ |
| <b>7</b>   | $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4$      | 287,24                             | 286 $[\text{M}^+]$ |
| <b>8</b>   | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$           | 231,68                             | 232 $[\text{M}^+]$ |
| <b>9</b>   | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3$            | 215,23                             | 216 $[\text{M}^+]$ |
| <b>10*</b> | $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$             | 211,27                             | -                  |
| <b>11</b>  | $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$             | 247,30                             | 248 $[\text{M}^+]$ |
| <b>12</b>  | $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$   | 337,30                             | 336 $[\text{M}^+]$ |
| <b>13</b>  | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$           | 281,74                             | 282 $[\text{M}^+]$ |
| <b>14</b>  | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3$            | 265,29                             | 266 $[\text{M}^+]$ |
| <b>15</b>  | $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$             | 261,33                             | 262 $[\text{M}^+]$ |

\*premala količina za analizu

## 5. ZAKLJUČCI

- ✓ Sinteza potpomognuta mikrovalovima može se uspješno koristiti za sinteze hidrazona
- ✓ Uspješno su izvedene sinteze hidrazona **1-15** pod utjecajem mikrovalnog zračenja kao alternative u odnosu na klasično zagrijavanje
- ✓ Etanol kao visoko apsorbirajuće otapalo je pogodno otapalo u odnosu na aceton
  
- ✓ Sintezom potpomognutom mikrovalovima u etanolu kao visoko apsorbirajućem otapalu pripremljeni su hidrazoni derivata piridoksal-hidroklorida (**1-5**) u iskorištenju od 69 do 88 %
- ✓ Vrijeme potrebno za mikrovalnu sintezu spojeva (**1-5**) bilo je 60-80 sekundi što je znatno kraće u odnosu na klasičnu sintezu u kojoj vrijeme reakcije iznosi 48 sati (Nogueira i suradnici 2019. godine)
- ✓ Aceton kao nisko apsorbirajuće otapalo nije bio pogodan za sintezu spojeva **1-5**
  
- ✓ Uspješno su priređeni derivati piridin-4-karbaldehida (**6-10**) u etanolu, iskorištenja reakcija su se kretala između 19 % (**10**) i 80 % (**7**)
- ✓ Vrijeme potrebno za mikrovalnu sintezu spojeva (**6-10**) bilo je svega 70-80 sekundi
  
- ✓ Derivati kinolina (**11-15**) priređeni su za 70 sekundi u etanolu uz iskorištenja reakcija između 47 i 88%
- ✓ Znatno niže iskorištenje bilo je u acetonu, smanjeno 60 na 27 % (**11**), 72 na 34 % (**13**) te 51 na 25 % (**14**), spojevi **12** i **15** nisu nastali
- ✓ Dodatak natrijevog acetata u etanol uglavnom smanjuje iskorištenja reakcija

## 6. LITERATURA

- [1] Benković T., Strukturna karakterizacija i analitička primjena aromatskih hidrazona izvedenih iz nikotinohidrazida, doktorski rad, Zagreb 2018
- [2] Thornton Morrison R., Neilson Boyd R., Organska kemija, Sveučilišna naklada Liber, Zagreb 1979
- [3] Graham Solomons T. W., Fryhle Craig B., *Organic chemistry*, 10. Edition
- [4] J. G. Smith, *Organic Chemistry*, 3rd ed., McGraw Hill, New York, 2011
- [5] Kumar P., Rai A., Singh M., Kumar D., Kumar Sahdev A., Raj V., Review of the Pharmacological Activities of Hydrazones derivatives, *EC Pharmaceutical Science* **2.3** (2016), 278-306
- [6] Kitaev Yu. P., Buzykin B. I., Troepol'skaya T. V., The Structure of Hydrazones, *Russian Chemical Reviews* **39** (1970), 441-442
- [7] Savini L., Chiasserini L., Travagli V., Pellerano C., Novellino E., Cosentino S., Pisano M. Barbara, New  $\alpha$ -(N)- heterocyclichydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* **39** (2004), 113–122
- [8] Nayyar A., Malde A., Coutinho E., Jain R., Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of ring-substituted-2/4-quinolinecarbaldehyde derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **14** (2006), 7302–7310
- [9] Puskullu M. Orhan, Shirinzadeh, Nenni M., Gurer-Orhan H., Suzen S., Synthesis and evaluation of antioxidant activity of new quinoline-2-carbaldehyde hydrazone derivatives: bioisosteric melatonin analogues, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31** (2016), 121-125
- [10] Rezki N., Al-Sodies Salsabeel A., Aoud Mohamed R., Bardaweel S., Messali M., El Ashry El Sayed H., An Eco-Friendly Ultrasound-Assisted Synthesis of Novel Fluorinated Pyridinium Salts-Based Hydrazones and Antimicrobial and Antitumor Screening, *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17-766
- [11] Parlar S., Erzurumlu, İlhan R., Ballar Kirmizibayrak P., Alptüzün, Erciyas E., Synthesis and Evaluation of Pyridinium-Hydrazone Derivatives as Potential Antitumoral Agents,

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, Bornova, Izmir; Turkey Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, Bornova, Izmir, Turkey, 2018

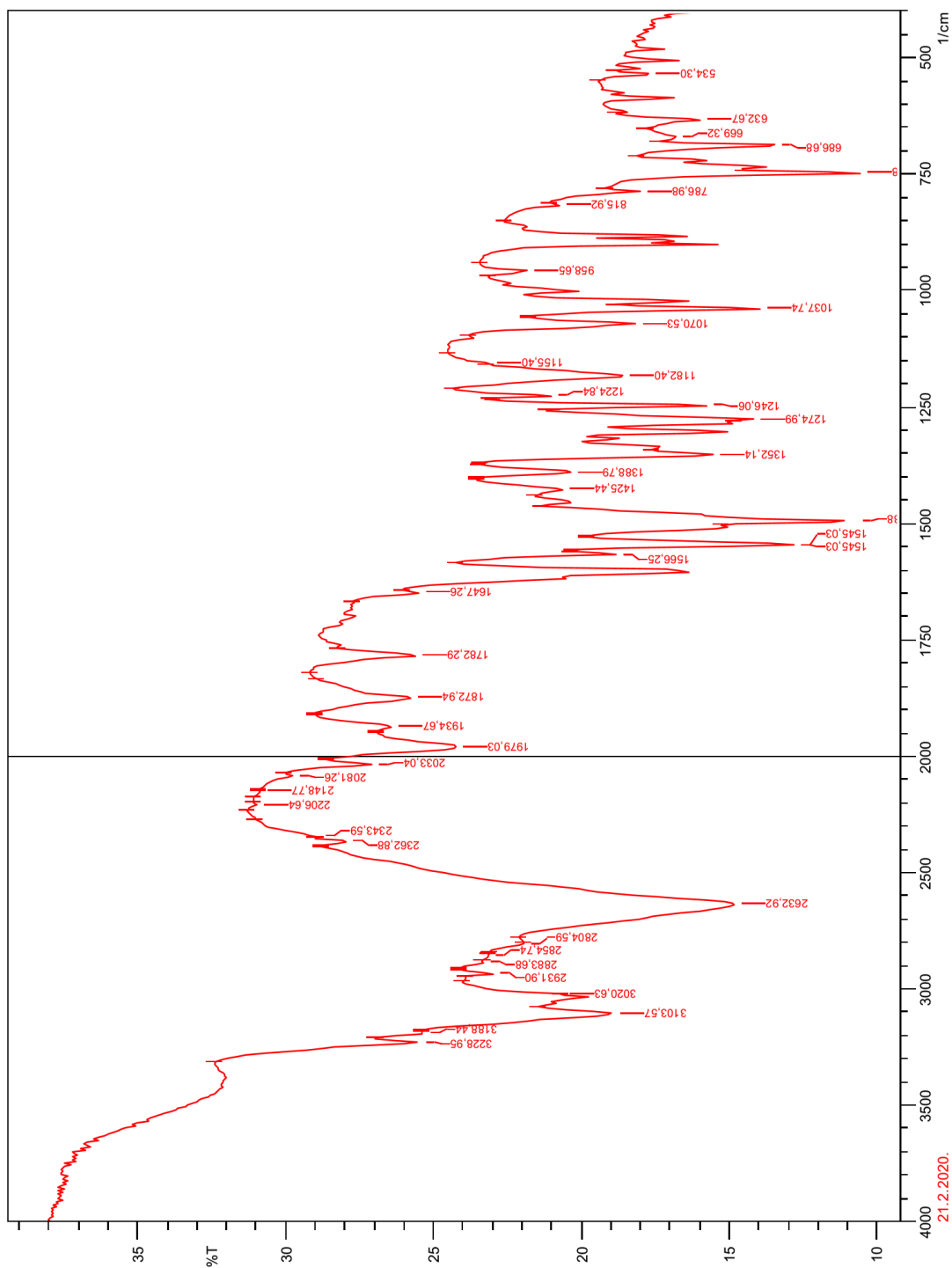
[12] Mendonça Nogueiraa T. C., dos Santos Cruza L., Lourençob M. C., and de Souzaa M. V. N., Design, Synthesis and Anti-tuberculosis Activity of Hydrazones and N-acylhydrazones Containing Vitamin B6 and Different Heteroaromatic Nucleus, *Letters in Drug Design & Discovery*, **16** (2019), 792-798

[13] Šunjić V., Petrović-Peroković V., Od retrosinteze do asimetrične sinteze, Hrvatsko kemijsko društvo & Hinus, 2014, Zagreb

[14] Zrinski I., Eckert-Maksić M., Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi, Institut „Ruđer Bošković“, *Kem. Ind.* **54** (2005), 469–476

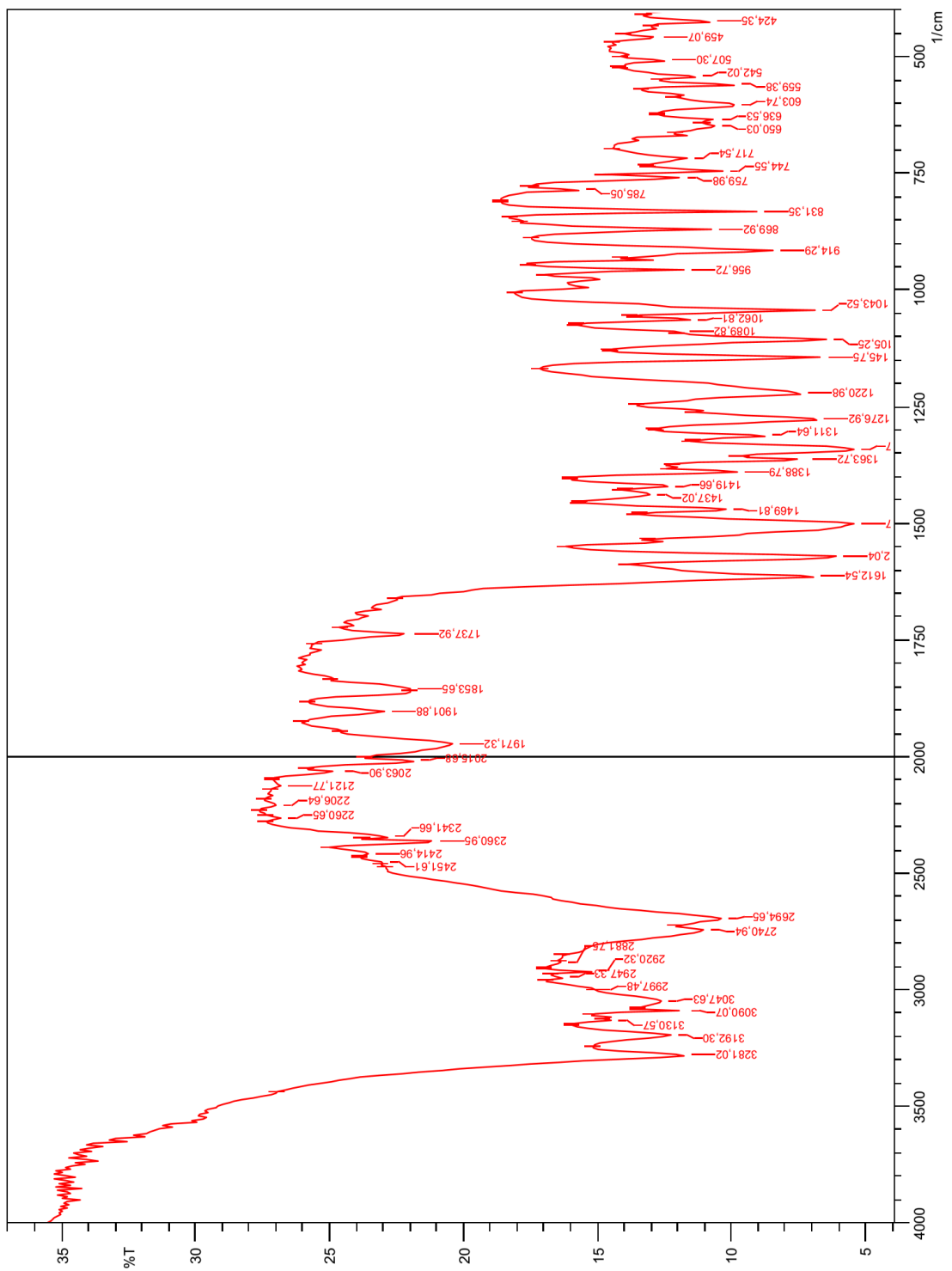
[15] Hranjec M., Sinteze potpomognute mikrovalovima, nastavni tekst, Zagreb 2017

## 7. PRILOZI

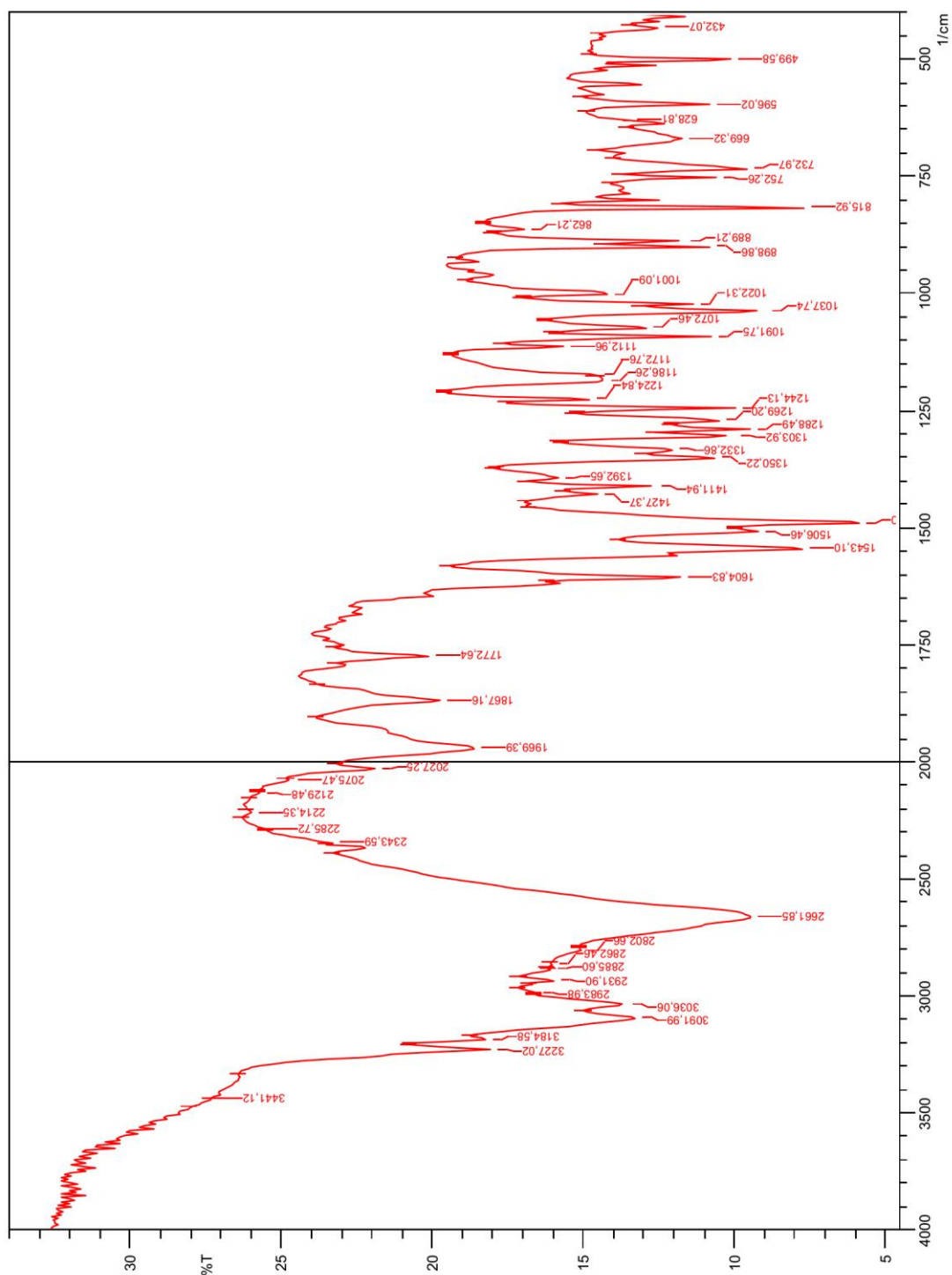


**Slika 30.** IR spektr 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin-3-ola  
(1)

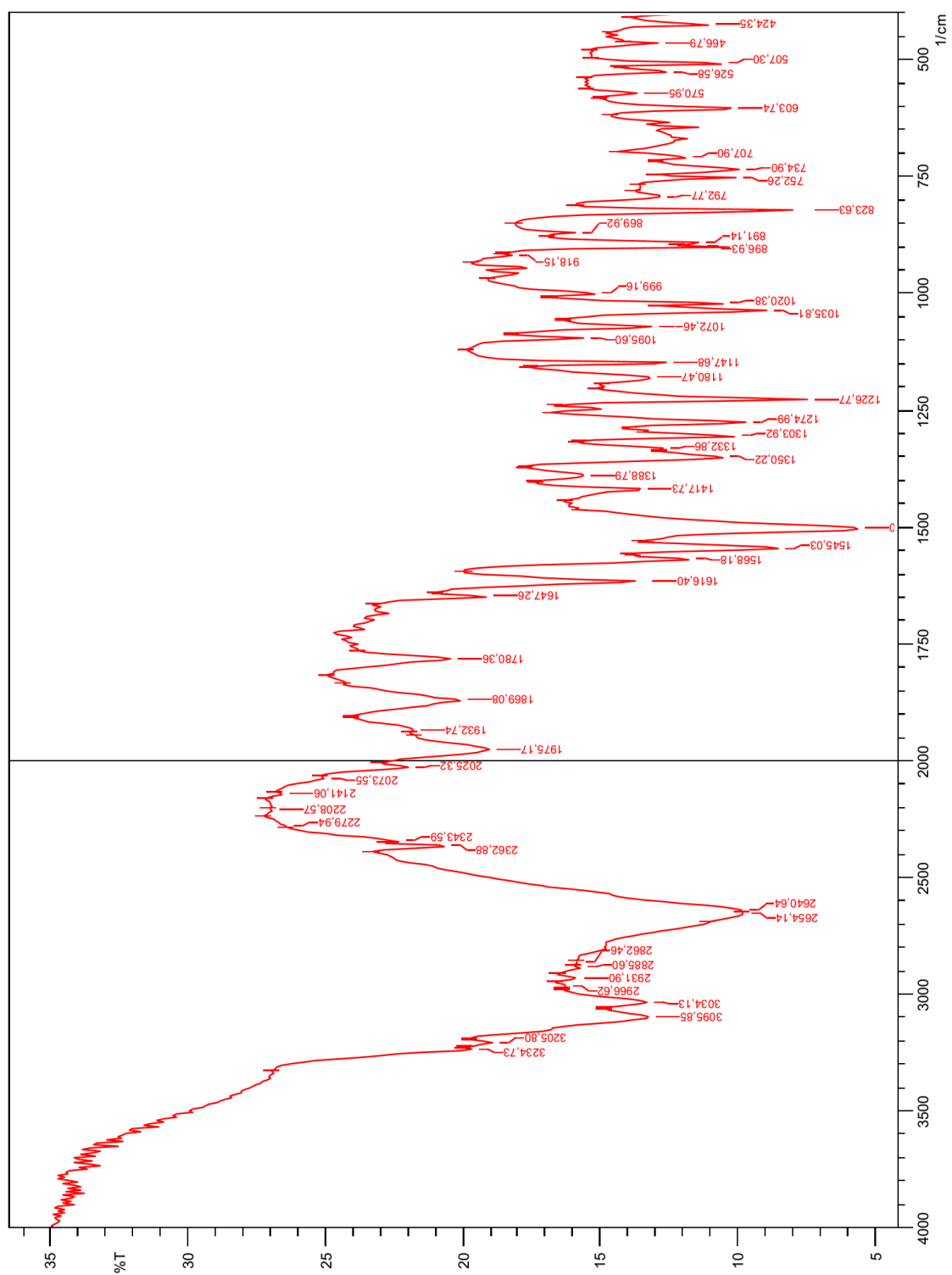




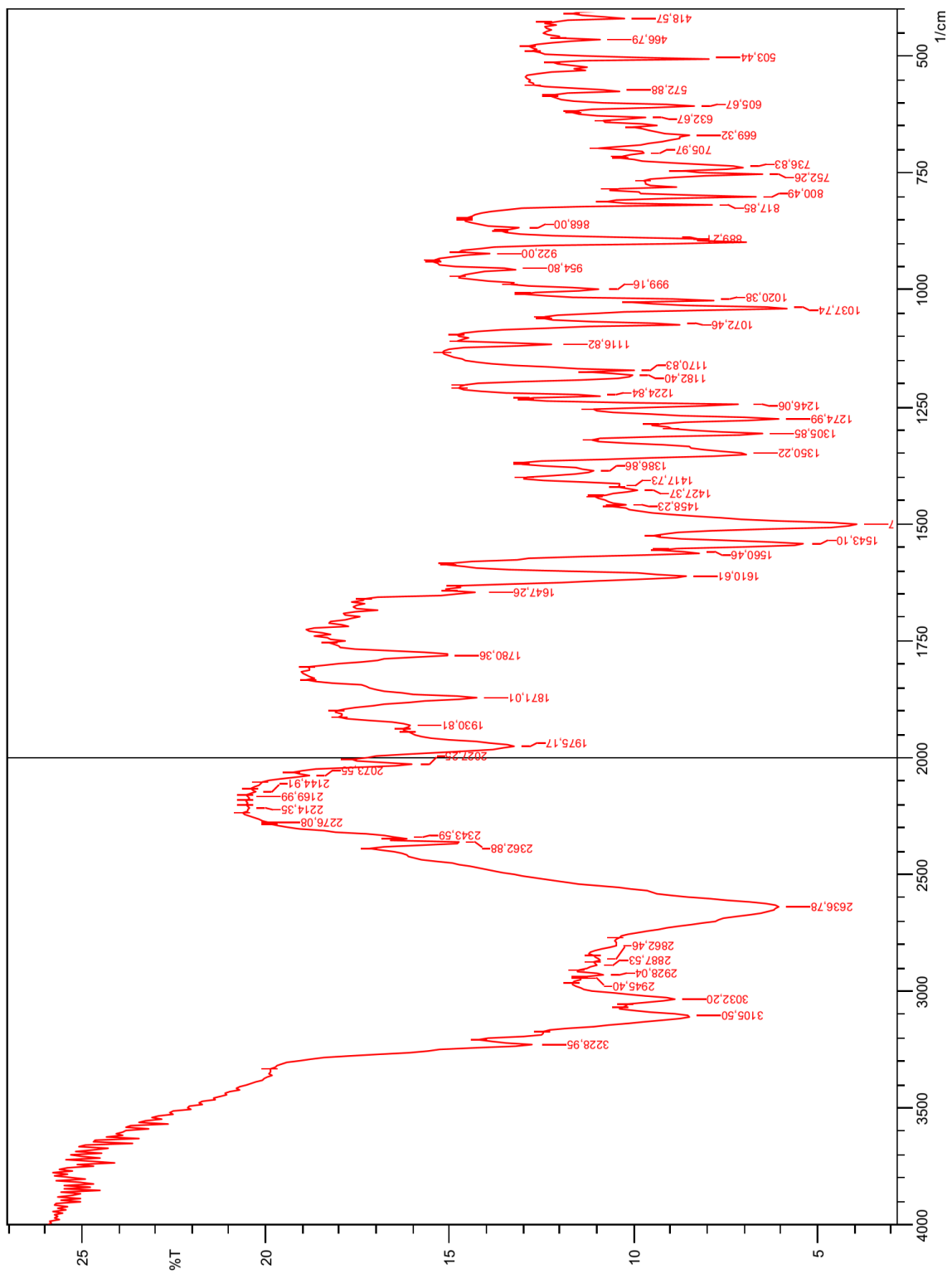
**Slika 31.** IR spektar 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ola (2)



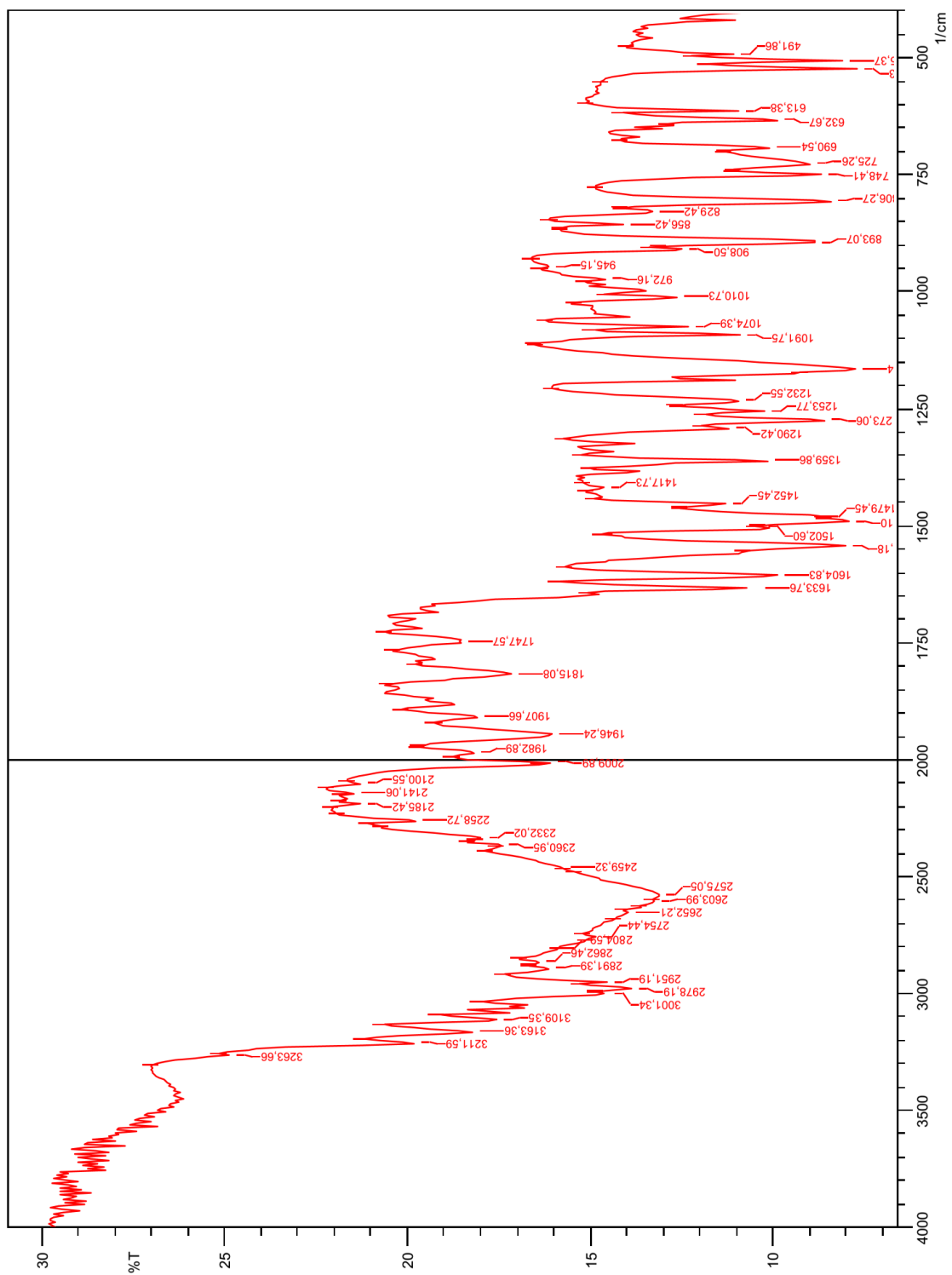
**Slika 32.** IR spektar 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ola (3)



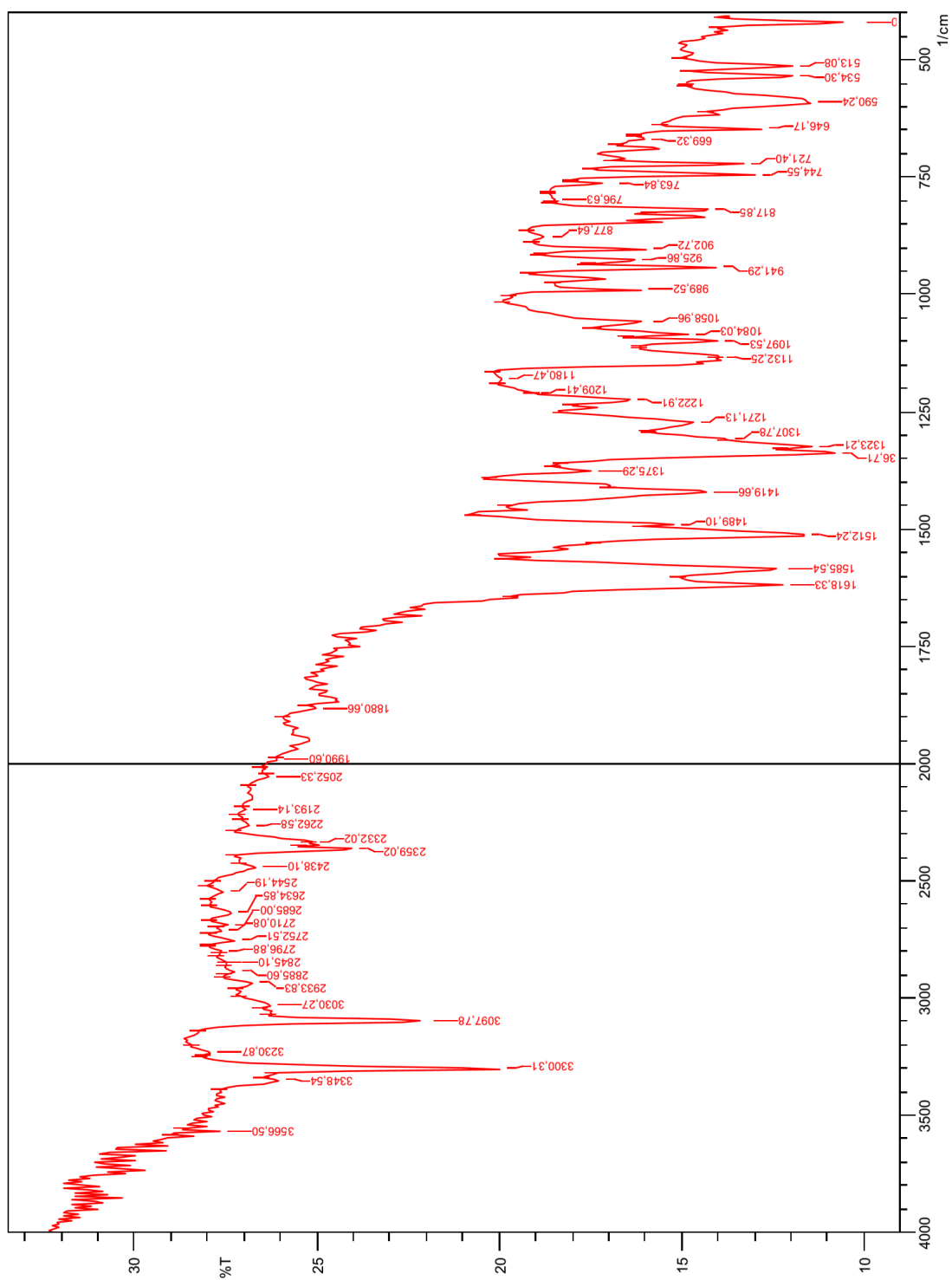
**Slika 33.** IR spektar 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ola(4)



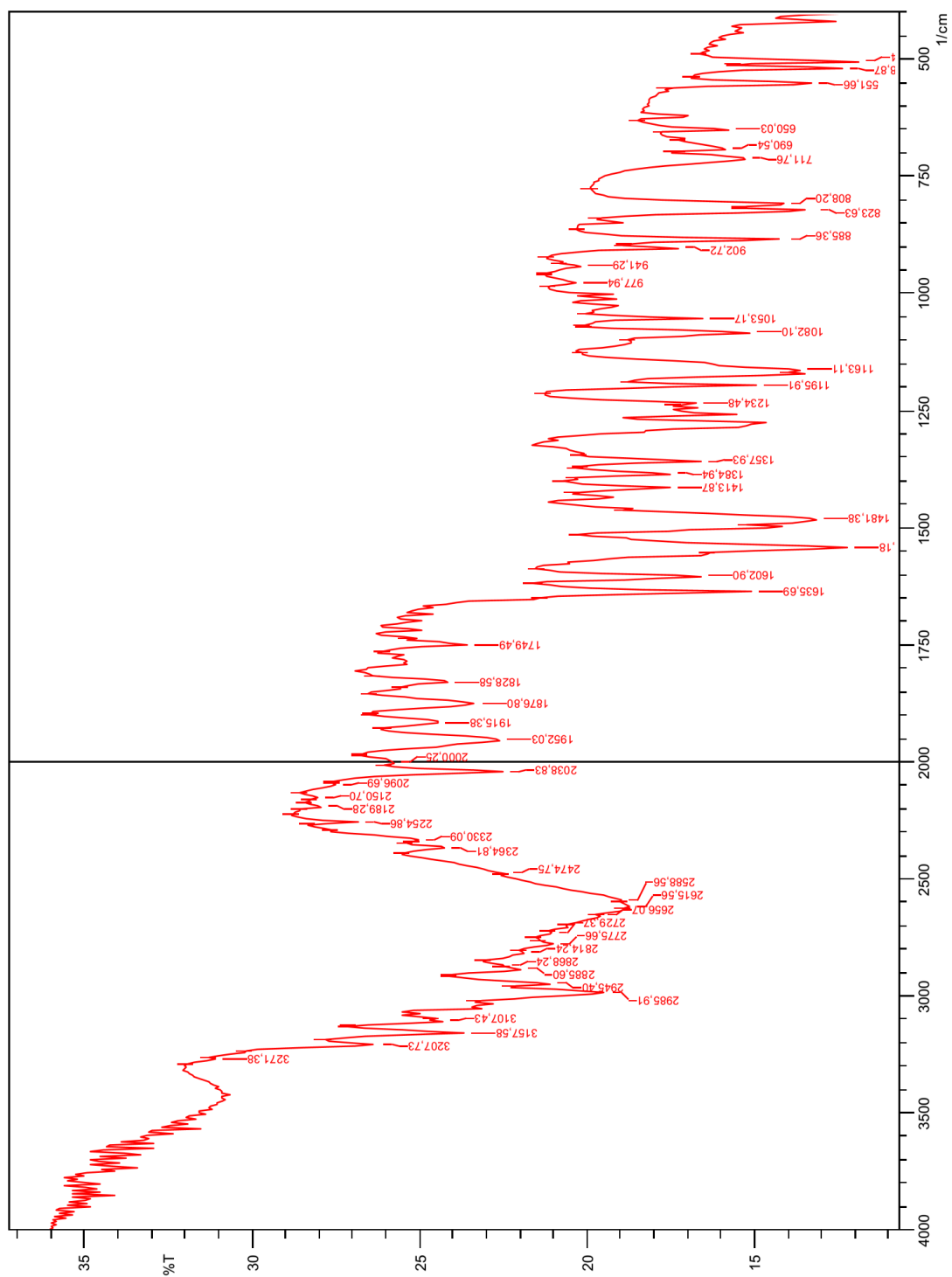
**Slika 34.** IR spektar 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-(*p*-tolil)hidrazinilidin)metil)piridin-3-ola (**5**)



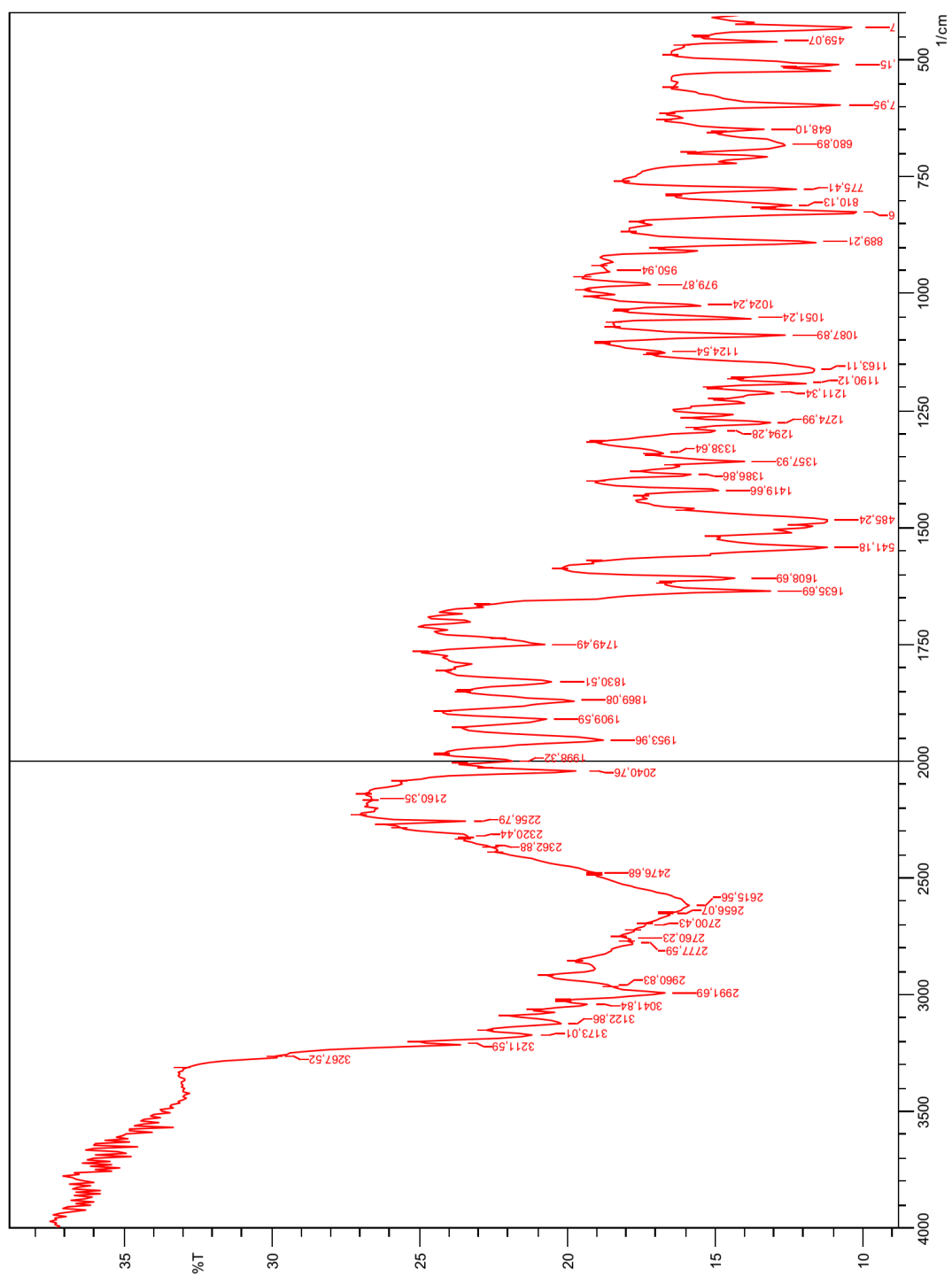
Slika 35. IR spektar 4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridina (6)



**Slika 36.** IR spektar 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)piridina (7)

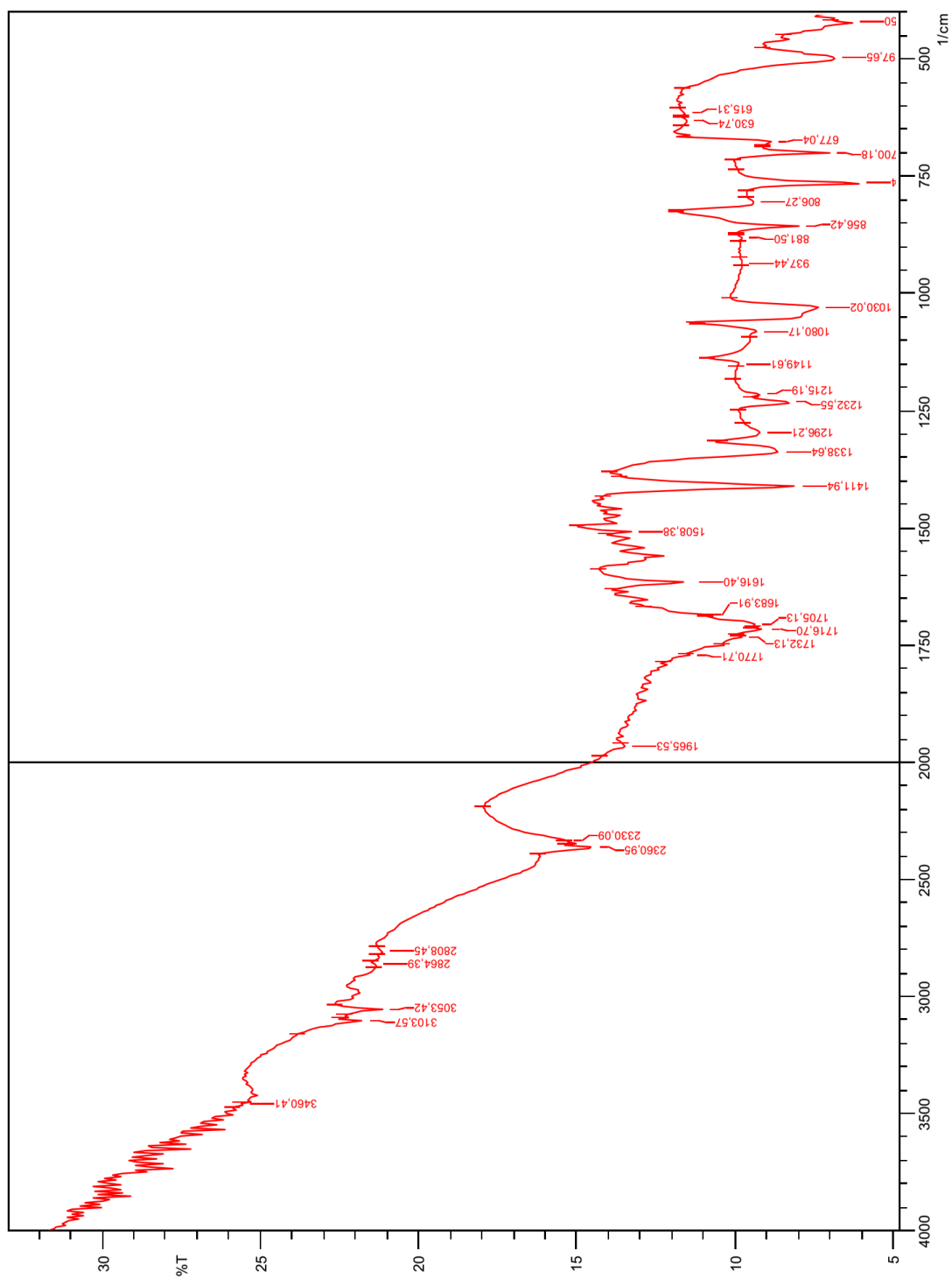


**Slika 37.** IR spektar 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)piridina (**8**)

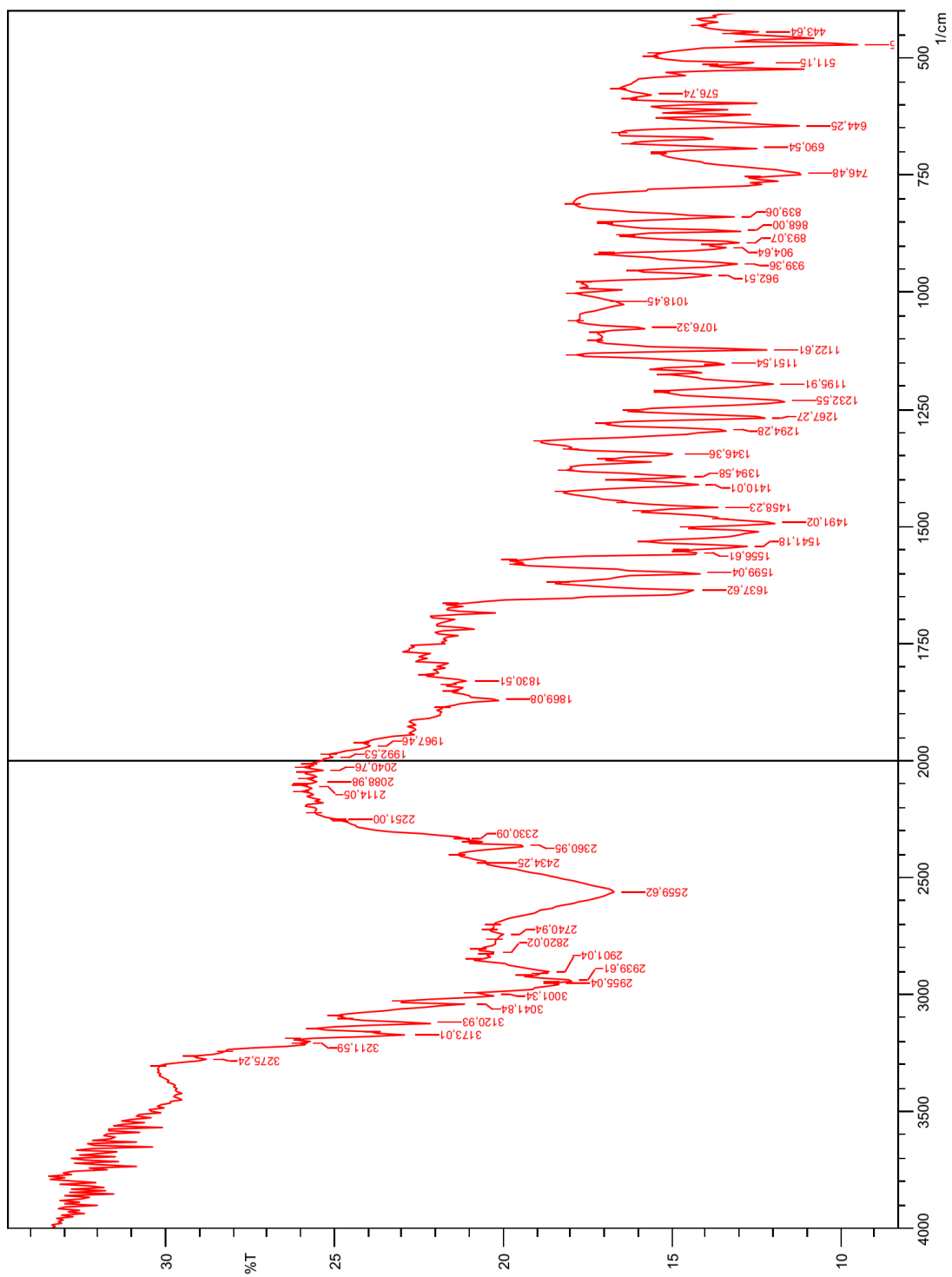


**Slika 38.** IR spektar 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)piridina (9)

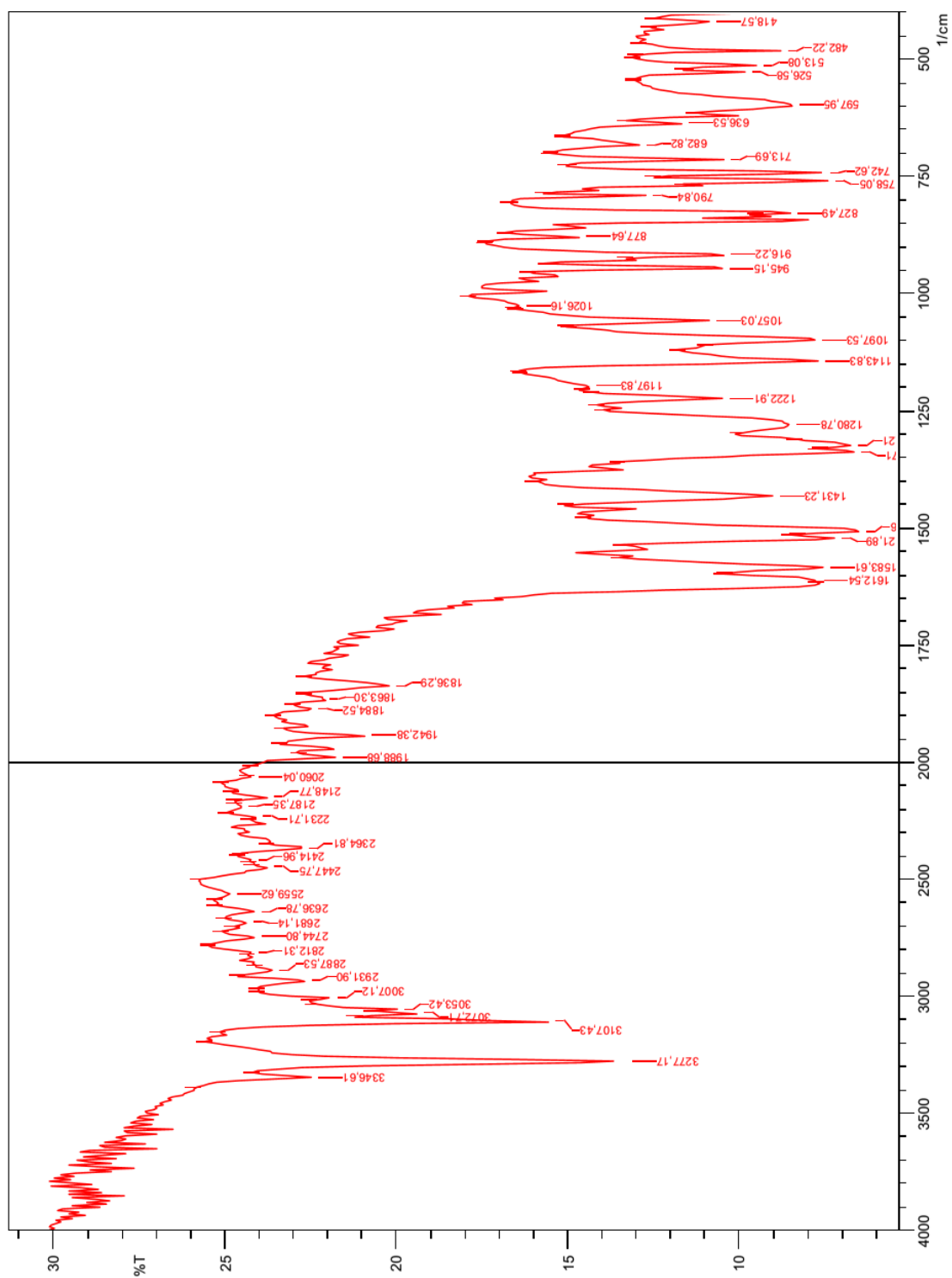




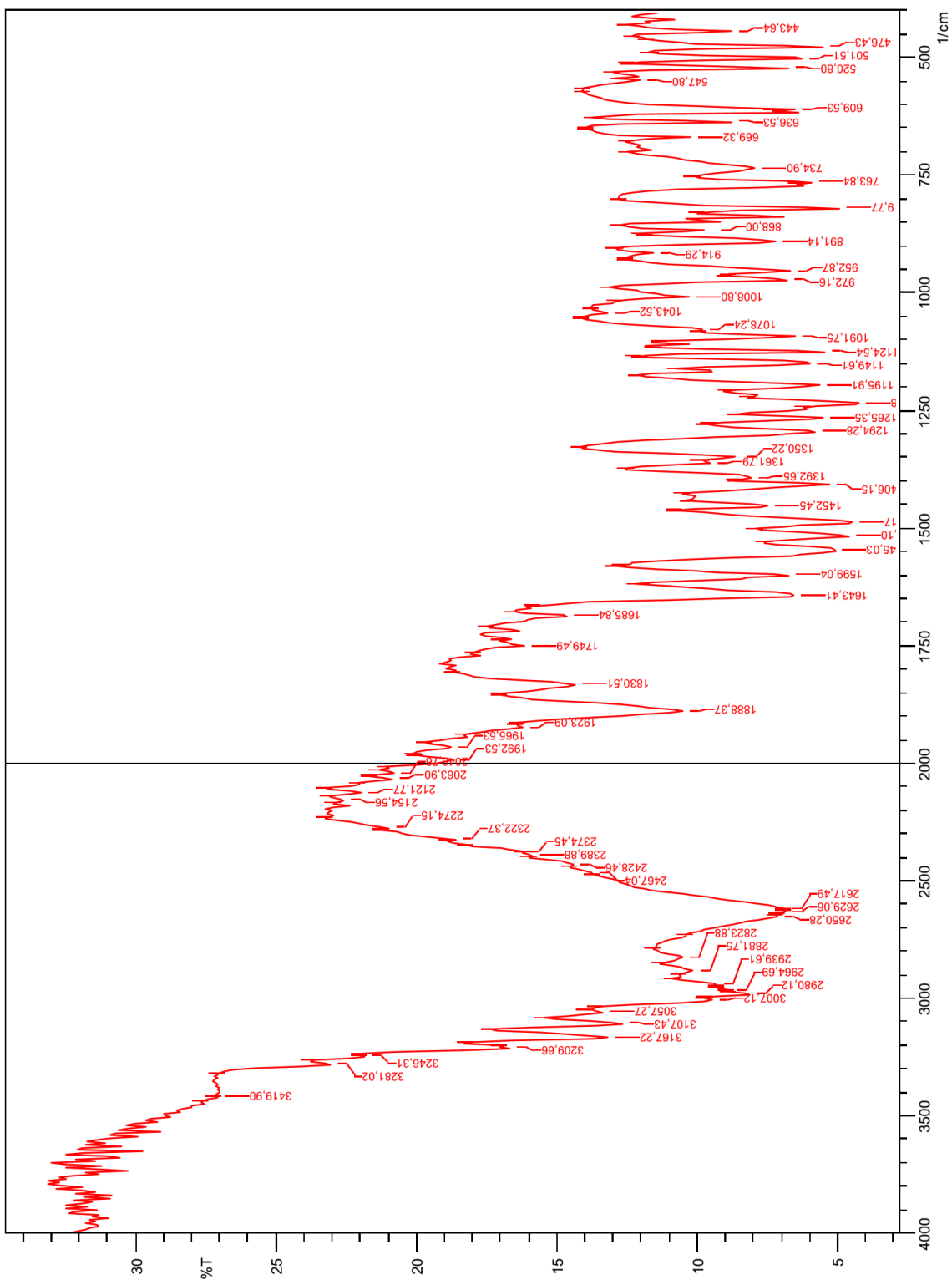
**Slika 39.** IR spektar 4-((2-(p-tolil)hidrazinilidin)metil)piridina (**10**)



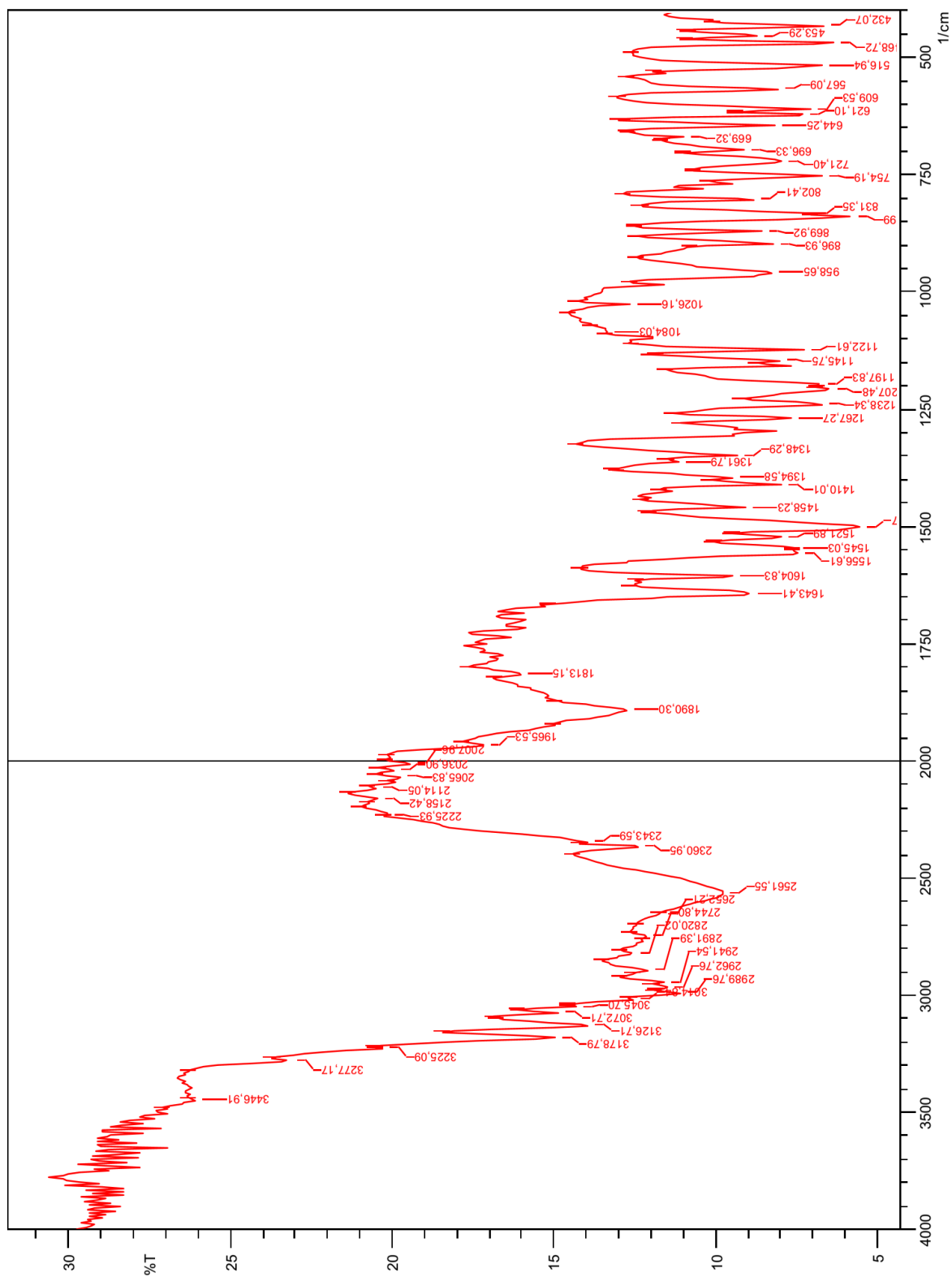
**Slika 40.** IR spektar 2-((2-fenilhidrazinilidin)metil)kinolina (**11**)



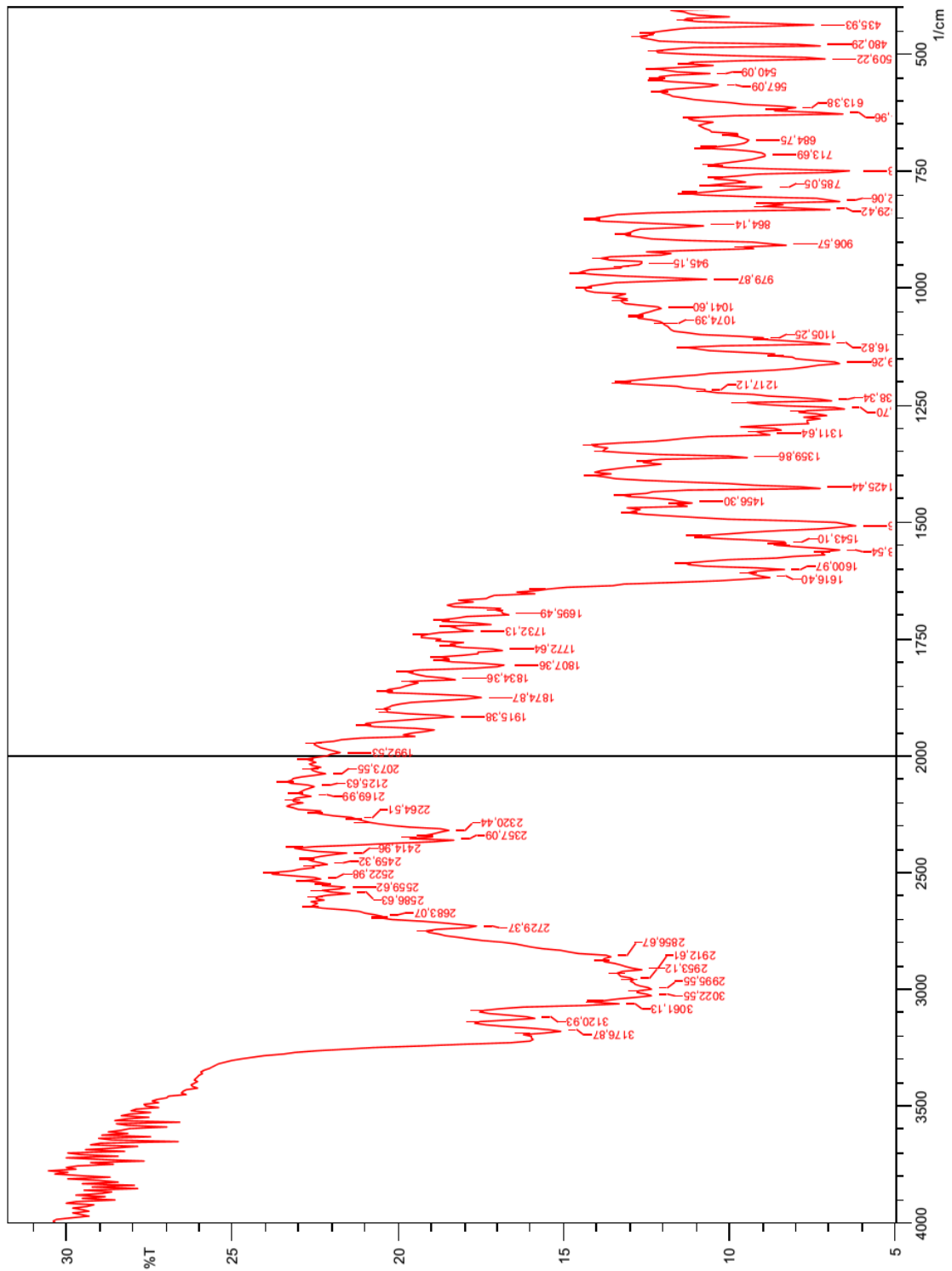
**Slika 41.** IR spektar 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)kinolina (**12**)



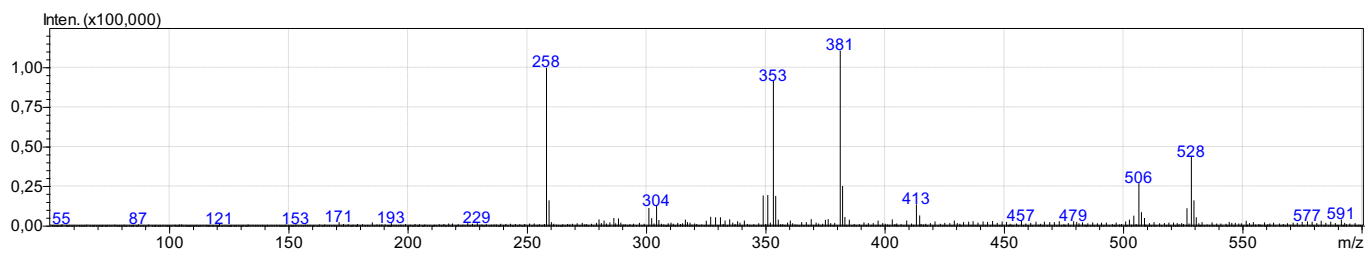
Slika 42. IR spektar 2-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolina (13)



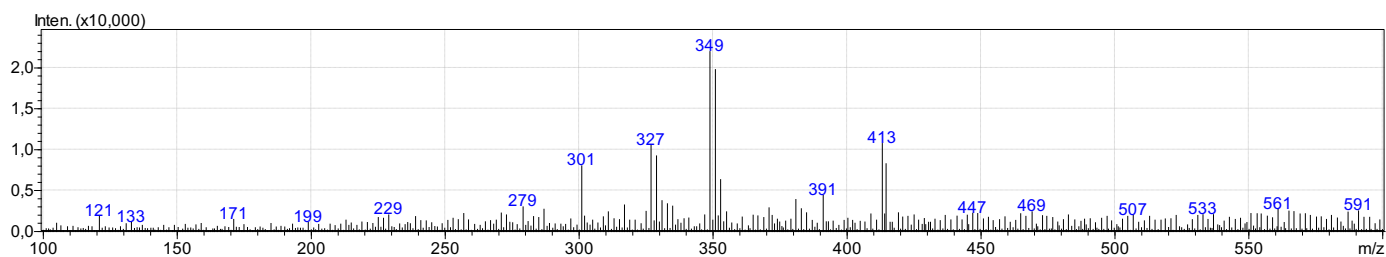
Slika 43. IR spektar 2-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolina (14)



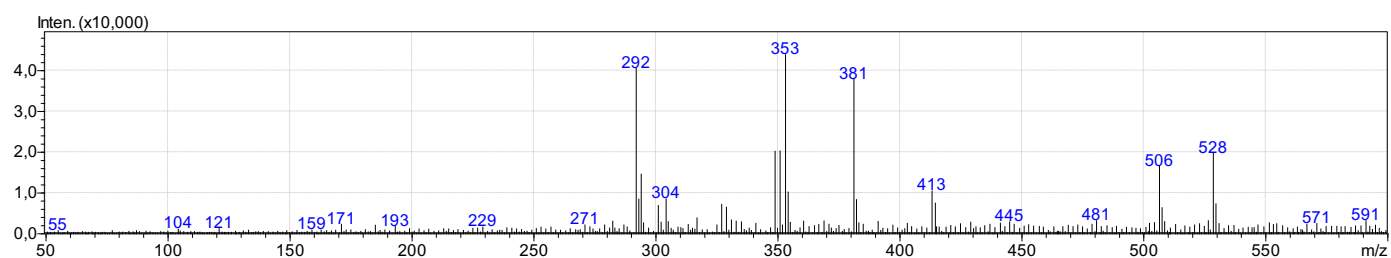
Slika 44. IR spektar 2-((2-(*p*-tolil)hidrazinilidin)metil)kinolina (15).



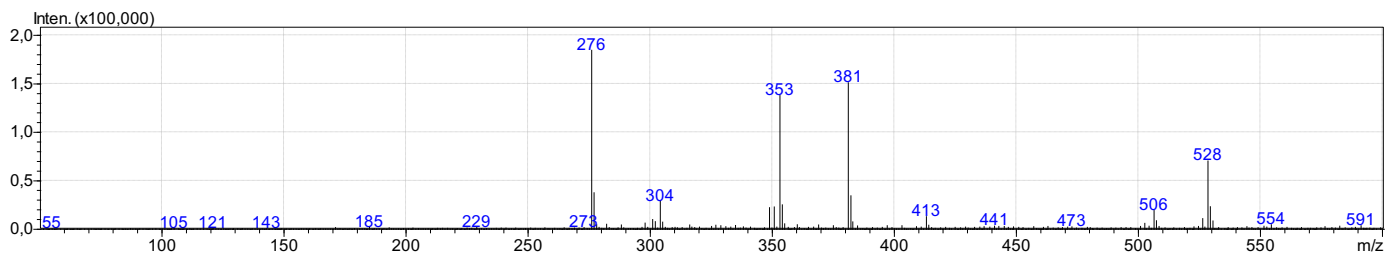
**Slika 45.** MS spektar 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin-3-ol (1).



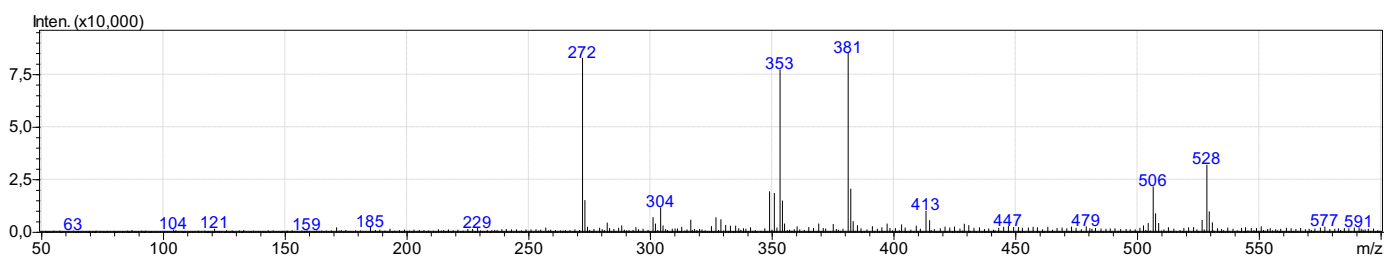
**Slika 46.** MS spektar 4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (2)



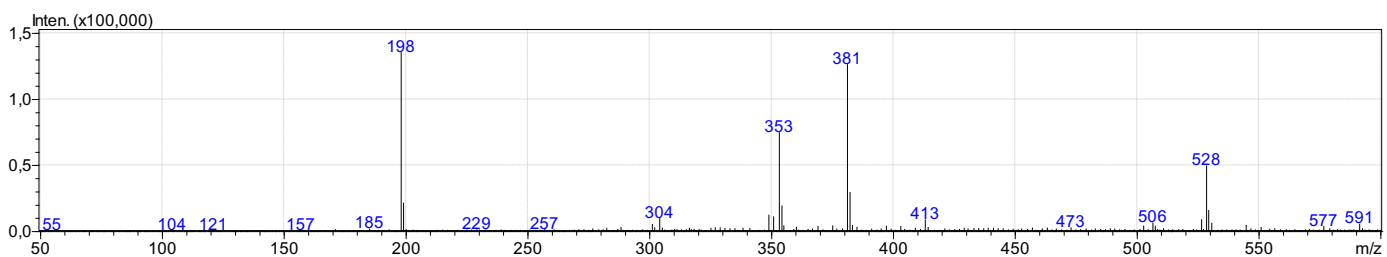
**Slika 47.** MS spektar 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (3).



**Slika 48.** MS spektar 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-3-ol (**4**).

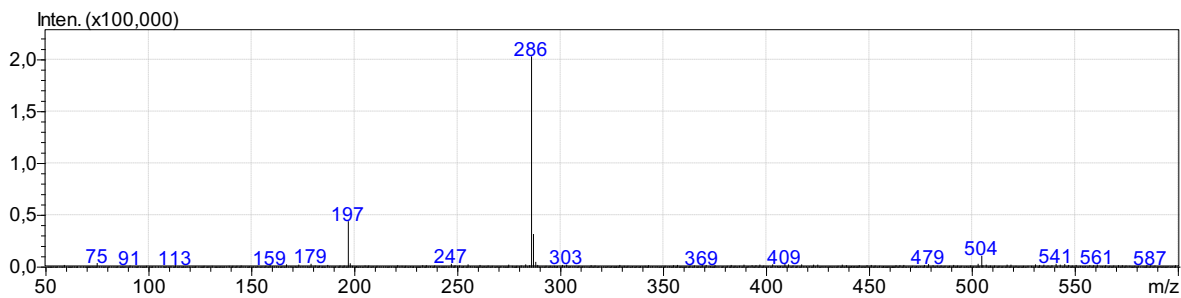


**Slika 49.** MS spektar 5-(hidroksimetil)-2-metil-4-((2-(*p*-tolil)hidrazinilidin)metil)piridin-3-ol (**5**).

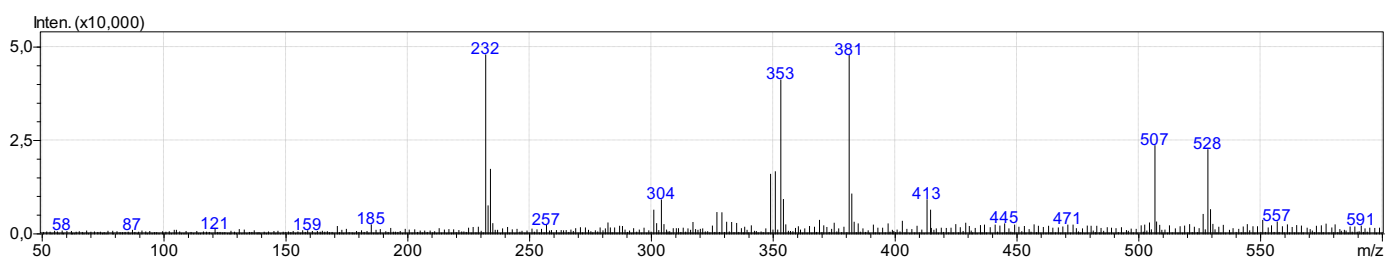


**Slika 50.** MS spektar 4-((2-fenilhidrazinilidin)metil)piridin (**6**).

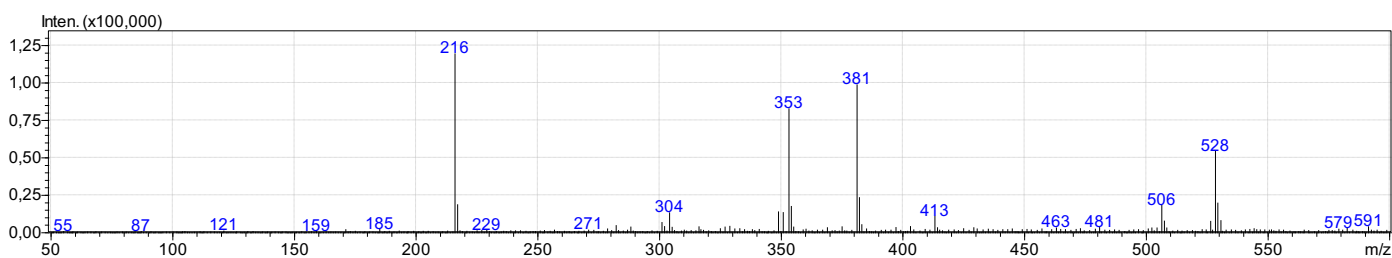




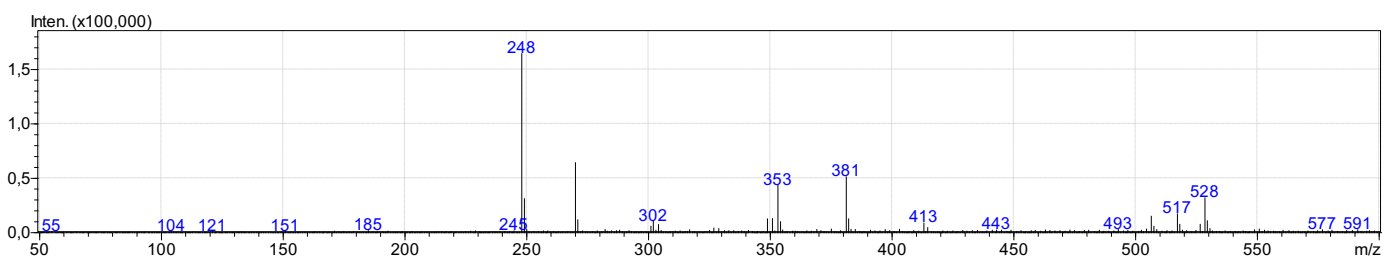
**Slika 51.** MS spektar 4-((2-(2,4-dinitrfenil)hidrazinilidin)metil)piridin (7).



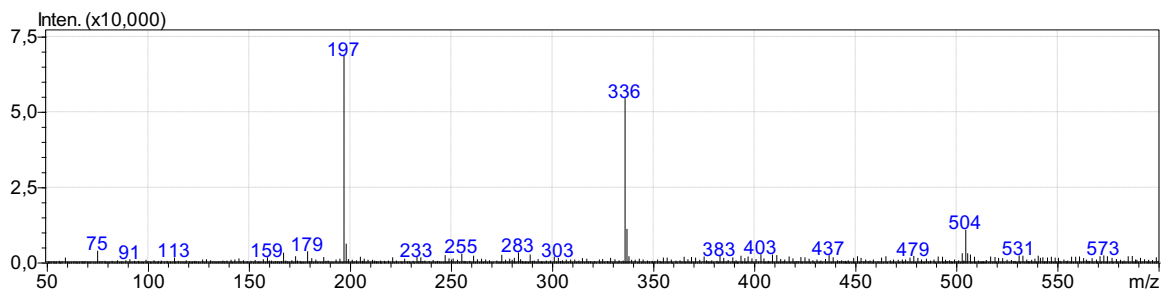
**Slika 52.** MS spektar 4-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin (8)



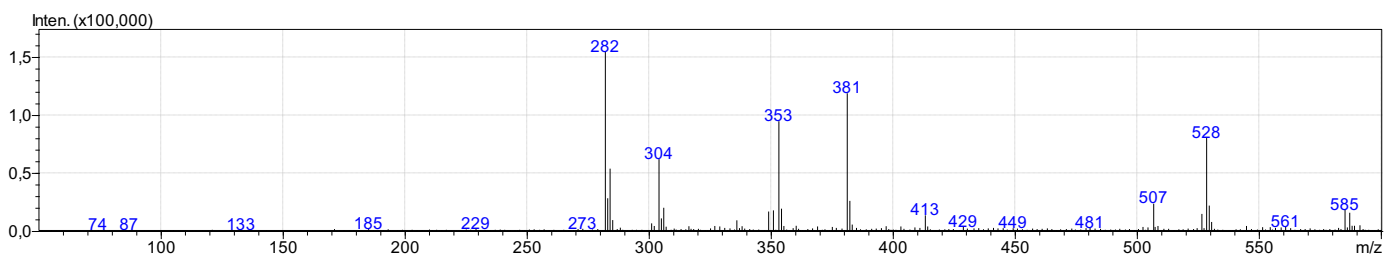
**Slika 53.** MS spektar 4-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)piridin (9)



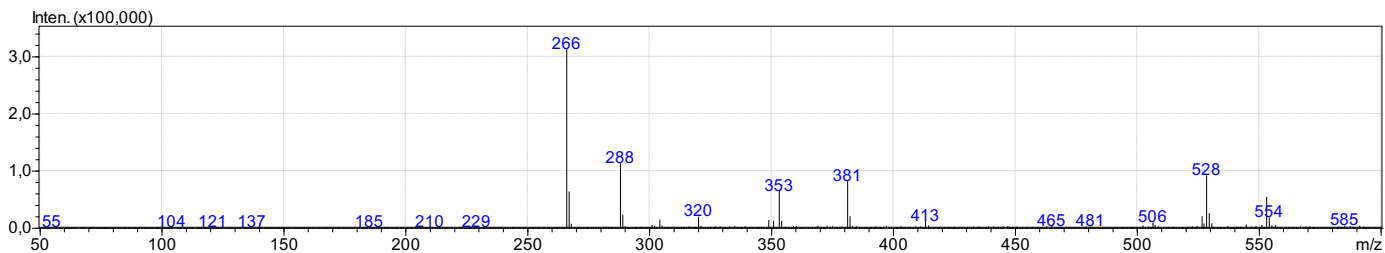
**Slika 54.** MS spektar 2-((2-fenilhidrazinilidin)metil)kinolin (11)



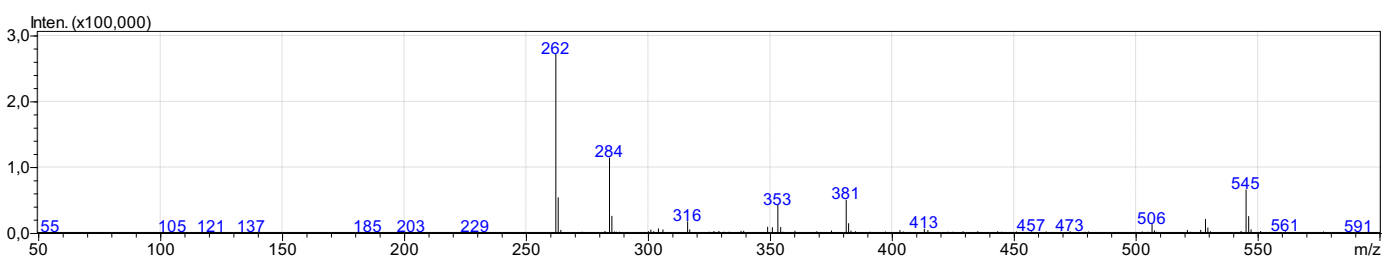
**Slika 55.** MS spektar 2-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**12**)



**Slika 56.** MS spektar 2-((2-(4-klorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**13**)



**Slika 57.** MS spektar 2-((2-(4-fluorfenil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**14**)



**Slika 58.** MS spektar 2-((2-(p-tolil)hidrazinilidin)metil)kinolin (**15**)