

Sinteza amino-derivata naftoksazola fotokemijskom ciklizacijom

Dragojević, Milena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:209346>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Milena Dragojević

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Milena Dragojević

**SINTEZA AMINO-DERIVATA NAFTOKSAZOLA FOTOKEMIJSKOM
CIKLIZACIJOM
DIPLOMSKI RAD**

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Komentor rada: dr. sc. Ivana Šagud, znanstvena suradnica

Neposredni voditelj rada: Ana Grgičević, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr. sc. Dragana Vuk

dr. sc. Ivana Šagud, znanstvena suradnica

Zagreb, 2020.

SAŽETAK

U svrhu mogućeg poboljšanja kvalitete života ljudima oboljelim od *Alzheimerove* bolesti proučavani su novi amino-derivati oksazola. U cilju proučavanja fotokemijskog ponašanja oksazolskih derivata razvijena je sinteza amino-derivata (nafto)oksazola (**a-e**). Sinteza je provedena nukleofilnom aromatskom supstitucijom slijedeći *Buchwald-Hartwigovu* reakciju aminacije te uzastopnim fotokemijskim elektrocikličkim zatvaranjem amino-supstituiranih produkata. Novonastali spojevi pokazali su potencijalnu farmakološku aktivnost zbog prisutnosti oksazolske jezgre kao i amino-skupine. Dobiveni spojevi pročišćeni su kromatografskim metodama koristeći tankoslojnu i kolonsku kromatografiju. Spojevi su uspješno izolirani i okarakterizirani spektroskopskim metodama. Prilikom izrade ovoga diplomskog rada nastali fotoprodukti su *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**a**), *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**b**), *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**c**), nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**d**), (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (**e**) i (*Z*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (**f**).

Ključne riječi: *Buchwald-Hartwigova* reakcija, fotokemijska elektrociklizacija, naftoksazoli, oksazoli, spektroskopske metode.

SUMMARY

Synthesis of amino derivatives of naphthoxazoles by photochemical cyclization

New derivatives of amino-naphthoxazole have been investigated to improve the quality of life for people with *Alzheimer's* disease. For the purpose of studying the photochemical behavior of oxazole derivatives, a synthesis of amino derivatives of (naphtho)oxazole (**a-f**) was developed. The synthesis was carried out by nucleophilic aromatic substitution, the *Buchwald-Hartwig* amination reaction followed by photochemical illumination of amino-substituted products. The newly formed compounds showed potential pharmacological activity due to the presence of the oxazole ring as well as the amino group. The resulting compounds were purified by chromatographic methods using thin layer and column chromatography. The compounds were successfully isolated and characterized by spectroscopic methods. In this master thesis, the resulting photoproducts are *N*-benzyl naphtho[1,2-*d*]oxazole-8-amine (**a**), *N*-(4-fluorobenzyl)naphtho[1,2-*d*]oxazole-8-amine (**b**), *N*-(2-thienylmethyl)naphtho[1,2-*d*]oxazole-8-amine (**c**), naphtho[1,2-*d*]oxazole-8-amine (**d**), (*E*)-4-(2-(oxazol-5-yl)vinyl)aniline (**e**) and (*Z*)-4-(2-(oxazol-5-yl)vinyl)-*N*-(2-thienylmethyl)aniline (**f**).

Key words: *Buchwald-Hartwig* reaction, naphthoxazoles, oxazoles, photochemical electrocyclic reaction, spectroscopic methods.

Zahvala

Ovaj diplomski rad je izrađen za Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvala mentorici prof. dr. Ireni Škorić na pruženoj prilici za istraživački rad, na prenesenom znanju, ugodnoj radnoj atmosferi, te svim savjetima koje je podijelila sa mnom.

Zahvala mojoj komentorici dr. sc. Ivani Šagud za pomoć i podršku tijekom eksperimentalnog dijela rada.

Zahvala neposrednoj voditeljici rada Ani Grgičević, mag. appl. chem. na moru savjeta koje mi je udijelila, na pomoći, nesebično prenesenom znanju i strpljenju koje mi je pružila.

Zahvala mojoj obitelji i prijateljima za veliku podršku i vjeru u moje sposobnosti i znanje.

Zahvala Mariji, Marku, Mateji i Petri.

Zahvala Luki i mojoj majci.

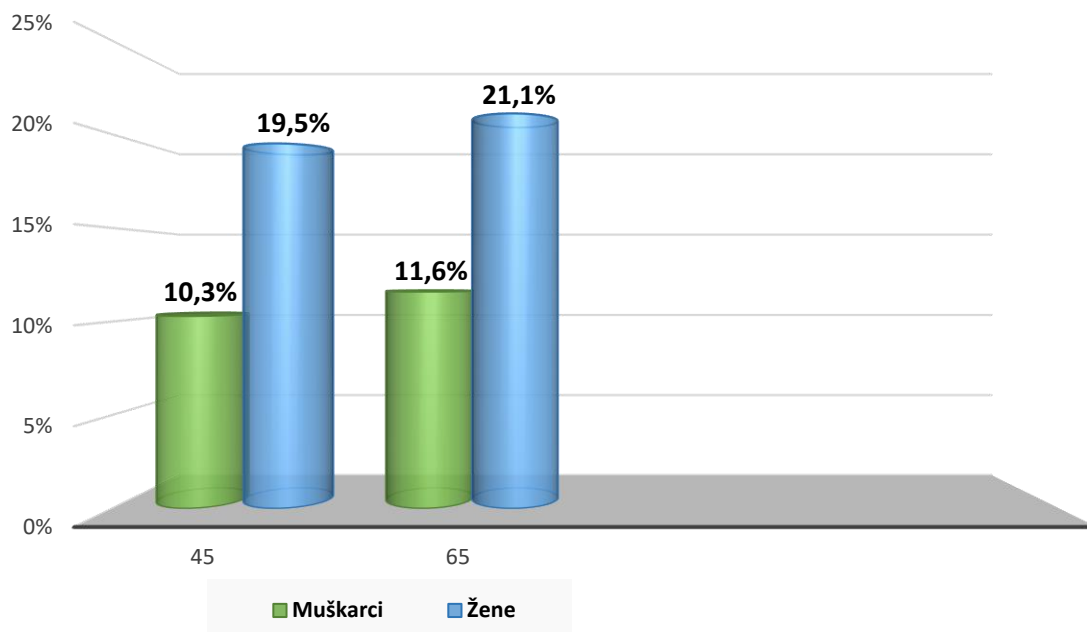
SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 8 |
| 2. OPĆI DIO..... | 10 |
| 2.1. OKSAZOLI..... | 11 |
| 2.2. SVOJSTVA OKSAZOLA..... | 12 |
| 2.3. SINTEZA OKSAZOLA | 14 |
| 2.3.1. <i>Robinson-Gabrielova</i> sinteza oksazolskog prstena | 14 |
| 2.3.2. <i>Fischerova</i> sinteza oksazolskog prstena | 14 |
| 2.3.3. <i>Brederckova</i> reakcija nastajanja oksazolskog prstena | 15 |
| 2.3.4. <i>Van Leusenova</i> reakcija dobivanja oksazolskog prstena | 15 |
| 2.3.5. Cikloizomerizacija propargilnog amida do oksazola | 15 |
| 2.3.6. <i>Erlenmeyer-Plöchl</i> ova reakcija nastajanja oksazola..... | 15 |
| 2.3.7. Cikloadicijska reakcija nastajanja oksazola | 16 |
| 2.3.8. Ciklizacijska reakcija nastajanja oksazolskih derivata | 16 |
| 2.4. <i>BUCHWALD-HARTWIGOVA</i> REAKCIJA AMINACIJE | 17 |
| 2.4.1. Razvoj <i>Buchwald-Hartwigove</i> reakcije | 18 |
| 2.4.2. <i>Buchwald-Hartwigova</i> reakcija danas | 20 |
| 2.5. ELEKTROCIKLIČKE REAKCIJE | 25 |
| 2.6. PRIMJENA OKSAZOLA | 26 |
| 2.7. NAFTOKSAZOLI..... | 29 |
| 2.8. INHIBITORI ENZIMA KOLINESTERAZA | 30 |
| 3. REZULTATI I RASPRAVA | 33 |
| 3.1. UVOD | 34 |
| 3.2. <i>BUCHWALD-HARTWIGOVA</i> REAKCIJA AMINACIJE SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA | 39 |
| 3.3. ELEKTROCIKLIZACIJSKE REAKCIJE | 41 |
| 4. EKSPERIMENTALNI DIO | 57 |
| 4.1. OPĆE NAPOMENE..... | 58 |
| 4.2. SINTEZA CIKLIZACIJSKIH OKSAZOLA | 59 |
| 4.2.1. Fotokemija novih (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (a-f)..... | 59 |
| 5. ZAKLJUČAK | 62 |
| 6. PRILOZI I DODATCI..... | 64 |
| 6.1. SeeSAR PRIKAZ PRODUKATA U AKTIVNOM MJESTU ACETILKOLINESTERAZE | 65 |
| 6.2. SeeSAR PRIKAZ PRODUKATA U AKTIVNOM MJESTU BUTIRILKOLINESTERAZE | 69 |
| 6.3. SVOJSTVA NOVONASTALIH SPOJEVA | 75 |
| 6.4 IR SPEKTRI PRODUKATA | 91 |
| 7. LITERATURA | 95 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 99 |

1. UVOD

Struktura prvog oksazola pronađena je gotovo prije stoljeća, međutim oksazoli su i dalje predmet intenzivnog proučavanja organskih sintetičara. Dokazi toga su različite znanstvene publikacije i recenzije. Oksazoli su vrlo plodan predmet istraživanja u području prirodnih produkata, znanosti o materijalima i medicinskoj kemiji.¹ Spadaju u skupinu heterocikličkih, peteročlanih, organskih spojeva koji sadržavaju dva heteroatoma u svom prstenu. Heteroatomi koji pripadaju oksazolnom skeletu su elementi 15. i 16. skupine periodnog sustava elemenata koji unutar oksazolnog skeleta sadržavaju slobodne elektronske parove te tako pogoduju različitim kemijskim i fotokemijskim reakcijama. Oksazolni skelet je pronađen u mnogim farmakološki aktivnim, sintetskim molekulama i prirodnim produktima koji se izlažu biološkim aktivnostima uključujući antibakterijska, antigljivična, antivirusna i antitumorska svojstva.² Navedenu strukturnu jedinicu također posjeduju i spojevi koji bi potencijalno mogli poboljšati kvalitetu života ljudi oboljelih od *Alzheimerove* bolesti. *Alzheimerova* bolest se očituje progresivnim propadanjem kognitivnih funkcija, ali i karakterističnom pojavom senilnih plakova, stvaranjem neurofibrilarnih tračaka u kori mozga, depozita β -amiloida i subkortikalnoj sivoj tvari.³ Dok se neuroni gube, razvijaju se izvanstanični depoziti β -amiloidnog proteina, unutarstanični neurofibrilarni snopići sparni u dvostruku uzvojnici i senilni plakovi. Upotreba glukoze u mozgu je smanjena, a atrofijska moždanoj korteksa je česta. β -amiloid može dovesti do smrti neurona i formiranja neurofibrilarnih snopića i senilnih plakova, a oni se sastoje od degeneracije aksonalnih i dendritičkih nastavaka, astrocita te glijalnih stanica nakupljenih oko amiloidne jezgre. Postoje i druge abnormalnosti koje uključuju povećanu količinu tau-proteina u likvoru i mozgu.⁴ Bolest se također manifestira i gubitkom kolinergičkih neurona u moždanoj kori i nekih subkortikalnih regija povezanih sa smanjenjem aktivnosti acetilkolina u središnjem živčanom sustavu i atrofijske zahvaćenih područja. Smanjenje aktivnosti acetilkolina javlja se već u ranim fazama bolesti i u korelaciji je s oštećenjem kognitivnih funkcija.⁵ Zbog konstantnog traganja za što učinkovitijim lijekom za liječenje *Alzheimerove* bolesti spojevi koji su sintetizirani, izolirani i opisani u ovom znanstvenom radu mogli bi biti od iznimne važnosti zato što se prema literaturi i strukturi mogu smatrati potencijalnim inhibitorima enzima kolinesteraza. Prema dosadašnjim saznanjima odobrena su četiri inhibitora kolinesteraze za općenitu uporabu, a to su donepezil, rivastigmin i galantamin te takrin koji se nešto rjeđe koristi zbog svoje hepatotoksičnosti. U skorije vrijeme otkriven je i antagonist *N*-metil-*D*-aspartat (NMDA).⁵ Prema statističkim podacima broj oboljelih ljudi u svijetu je velik. Samo u Sjedinjenim Američkim Državama zabilježeno je vrtoglavih 5,8 milijuna oboljelih od *Alzheimerove* bolesti. Na sljedećim grafikonima mogu se vidjeti statistički podatci Udruge ljudi oboljelih od *Alzheimerove* bolesti na području Sjedinjenih Američkih Država.⁶

Grafikon 1. Procjena životnog rizika za *Alzheimerovu* demenciju po spolu, u dobi od 45 i 65 godina⁶

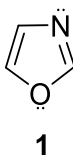


Inhibitori kolinesteraze poboljšavaju kognitivnu funkciju i pamćenje kod nekih bolesnika, stoga i ovaj znanstveni rad obuhvaća sintezu novih oksazolskih derivata u svrhu pronalaska novih potencijalnih lijekova, čija će se inhibicijska aktivnost ustanoviti naknadnim mjerenjima.

2. OPĆI DIO

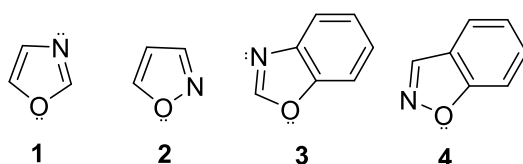
2.1. OKSAZOLI

Heterociklički spojevi su organski spojevi čija struktura sadržava atome raspoređene prostorno u prsten te prvenstveno sadržavaju ugljik i vodik, a izuzev ta dva elementa sadržavaju heteroatome odnosno dušik, sumpor i kisik. S gledišta stereokemije to su spojevi prstenaste strukture s pet ili šest članova. Neki od njih su furan, tiofen, oksazol, pirimidin, piridin i ostali. Heterociklički spojevi su dugogodišnji predmet istraživanja i različitih studija, a i danas predstavljaju izazov znanstvenicima. Veliki interes pojavio se također kod oksazola kao heterocikličkih spojeva. Literaturni podatci prvi spomen oksazola pripisuju njemačkom kemičaru *Hantzschu* koji je još 1887. godine malu skupinu spojeva nazvao oksazolima. Oksazoli su spojevi koji u svojoj strukturi sadrže element 15. skupine, dušik te kisik koji pripada 16. skupini periodnog sustava elemenata. Zbog slobodnih elektronskih parova na heteroatomima van prstena oni podliježu različitim kemijskim i fotokemijskim reakcijama te ih to čini pogodnijim za različita istraživanja i primjene. Prema literaturnim podacima još početkom 19. stoljeća rane 1800. godine zabilježena je sinteza oksazolskog prstena.⁷



Slika 1. Struktura molekule oksazola **1**.

Oksazoli kao heterociklički spojevi u svojoj prstenastoj strukturi posjeduju kisik i dušik na položaju 1 i 3. Na slici 2 prikazane su različite strukture oksazola.

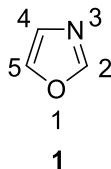


Slika 2. Strukture oksazola **1**, izoksazola **2**, bezoksazola **3** i benzisoksazola **4**.

Oksazolski prsten predstavlja pogodnu strukturnu jedinicu na kojoj se grade raznoliki spojevi sa svojstvima pogodnima za primjenu u mnogim poljima. Vodik koji se nalazi na položaju 2 je reaktivan i uspješno se izmjenjuje s drugim skupinama. Heteroatom dušika je klasični, sastavni dio oksazolskog prstena te s kiselinama formira soli i kvaterne alkilne halogenide. 2-oksazolski prsten sadržava dva mjesta u položaju 4 i dva u položaju 5 na kojima mogu biti vezane reaktivne skupine. Postoje mnogi načini kojima mogu nastati oksazoli. Najveći izazov je svakako sinteza 2-oksazola zbog širokog spektra njegove primjene.⁸

2.2. SVOJSTVA OKSAZOLA

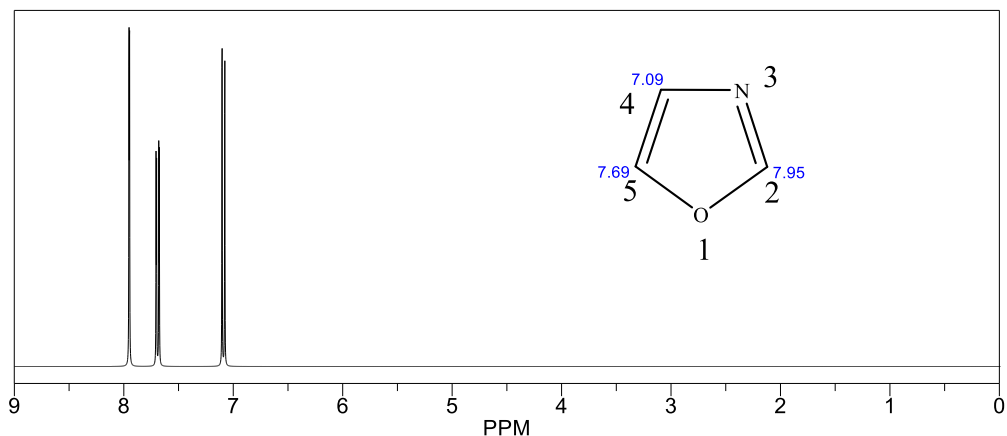
Oksazoli su bezbojne do žute otopine čija temperatura taljenja iznosi -87 do -84 °C, a temperatura vrenja 69-70 °C. Otopina oksazola posjeduje gustoću od 1.05 g/mL pri sobnoj temperaturi od 25 °C. Topljivi su u vodi, s kojom se lako miješaju, kao i s alkoholom i eterom. Zbog svoje strukture posjeduju bogatu reaktivnost koja poboljšava funkcionalizaciju na svakom atomu oksazolskog prstena izuzev na kisiku.



Slika 3. Oksazolski prsten s označenim položajima atoma.

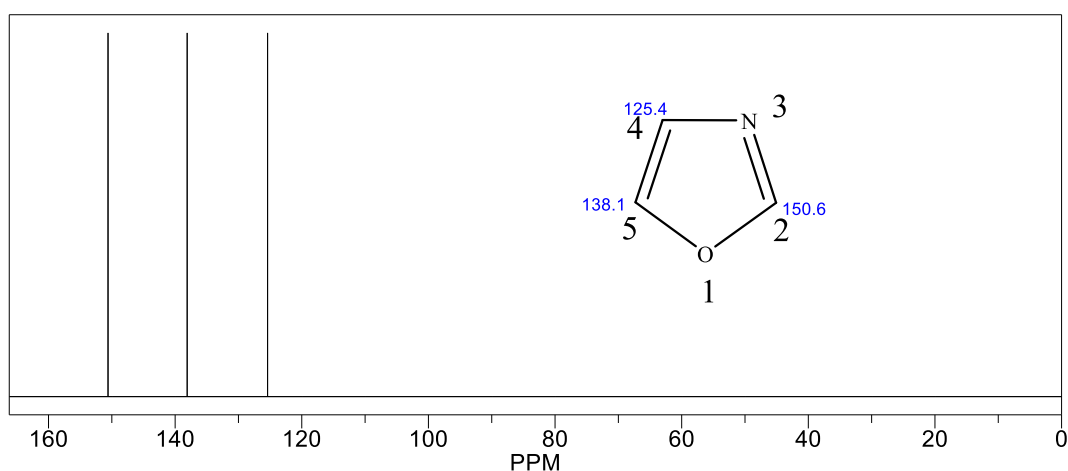
Gledajući sliku 3 možemo objasniti reaktivnost položaja na oksazolu s elektrofilima koja je podjednaka u položaju 5 i 4, a položaj ugljika 2 je znatno manje reaktivan. Teško je definirati razliku reaktivnosti između položaja 5 i 4 na temelju raspodjele gustoće naboja, ali većina izračuna predviđa gustoću negativnog π -naboja negativniju na položaju 5 i u skladu s tim izračunima položaj 5 bi trebao biti reaktivniji. Također izračuni pokazuju da su σ -veze u oksazolu jako polarizirane. Formalni naboji σ -veza slijede red elektronegativnosti atoma: $O > N > C$ što nije slučaj za naboje π -veza. Kod π -veza polarizacija je suprotna polarizaciji σ -veza, ali ukupnom distribucijom formalnog naboja dominiraju σ -veze. Od velike važnosti je poznavanje raspodjele gustoće elektronskog oblaka unutar oksazolskog prstena zbog reakcijskih mehanizama u pobuđenom stanju. Oksazoli podliježu reakcijama na dvostrukoj vezi, ali i aromatskim supstitucijama u kojima se oksazoli ponašaju kao slabo aromatični spojevi. Međutim, reakcije elektrofilne aromatske supstitucije čuvaju aromatičnost oksazola, a to su reakcije bromiranja, nitriranja i *Friedel-Craftove* reakcije. Aromatsku prirodu oksazolskog prstena ometaju adicije preko ugljikovih atoma na položaju 4 i položaju 5. Do otvaranja prstena dolazi kod supstituiranih oksazola odnosno produkata zato što njihovo stvaranje omogućuju nukleofilne aromatske supstitucijske reakcije haloksazola, alkoksoksazola ili oksazolskih sulfona. Redukcijom oksazolskog prstena nastaju amidi ili aminoalkoholi. Aminoketoni, aminokiseline i dipeptidi nastaju hidrolitičkim cijepanjem oksazolskog prstena. Trialkilamini nastaju reakcijom singletnog kisika i oksazola, a takva reakcija se najčešće koristi za sintezu prirodnih produkata te je proširena na sintezu peptida.⁹

Zbog pristutnosti heteroatoma unutar oksazolskog prstena dolazi do manjka elektrona na položaju 2. Zbog toga su na tom položaju olakšane reakcije nukleofilne adicije i naknadna transformacija oksazola u različite heterocikle. Zbog premještanja heteroatoma mijenja se kiselost, a to omogućava djelomičnu deprotonaciju te je omogućena selektivna funkcionalizacija svakog ugljika na prstenu. Oksazoli kao dieni ili dienofili sudjeluju u *Diels-Alderovim* reakcijama.⁹



Slika 4. Predviđeni ^1H NMR spektar oksazola **1**.

Na slici 4 prikazan je primjer ^1H NMR spektra oksazola koji prikazuje karakteristične vrijednosti pomaka za protone vezane na oksazolske ugljike. Proton na položaju 2 ima pomak od 7,95 ppm zbog utjecaja dušika i kisika. Proton na položaju 5 je također zasjenjen elektronima kisika i zbog toga njegov pomak iznosi 7,69 ppm, a najmanji utjecaj heteroatoma osjeti proton na položaju 4 i zbog toga je vrijednost njegovog kemijskog pomaka najmanja, 7,09 ppm. Na slici 5 prikazan je i ^{13}C NMR spektar oksazola, a vrijednosti prikazuju kemijske pomake ugljikovih protona na različitim položajima unutar oksazolskog prstena.



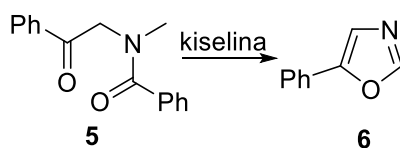
Slika 5. Predviđeni ^{13}C NMR spektar oksazola **1**.

2.3. SINTEZA OKSAZOLA

Literaturni podatci prvi spomen oksazola pripisuju njemačkom kemičaru *A. R. Hantzschu* još 1887. godine. On je malu skupinu spojeva nazvao oksazolima. Narednih godina sinteza je bila usmjerena na različite reakcije u području arilnih i alkilnih derivata oksazola sve dok nije došlo do povjesnog istraživanja penicilina tijekom Drugog svjetskog rata 1940. godine kada su razvijene brojne sinteze oksazoljskih derivata, što je posljedično doprinijelo i razvoju sinteze vitamina B₆.⁹ Sve navedene činjenice, ali i mnoge druge doprinijele su razvoju različitih sintetskih puteva i dobivanju oksazoljskog prstena polazeći od različitih spojeva.

2.3.1. *Robinson-Gabrielova* sinteza oksazoljskog prstena

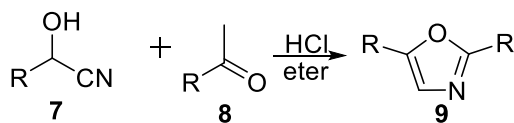
Oksazoli se pripremaju na različite načine međutim postoji nekoliko klasičnih metoda sinteze, a jedna od njih je *Robinson-Gabrielova* sinteza. To je intramolekulska reakcija dehidratacije 2-acilaminoketona **5** kojom nastaje oksazoljski prsten **6**. Dolazi do reakcije ciklodehidratacije α -acilaminoketona, nitrila, estera i peptida te nastaju 2,4,5-trisupstituirani oksazoli.¹⁰



Shema 1. *Robinson-Gabrielova* sinteza oksazoljskog prstena.

2.3.2. *Fischerova* sinteza oksazoljskog prstena

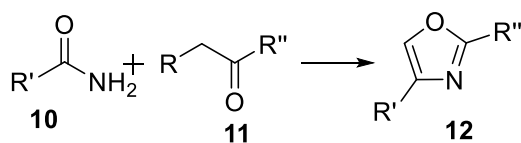
Fischerova sinteza predstavlja kondenzaciju aldehida i cijanohidrina u eteru uz suhu klorovodičnu kiselinu. Konačni produkti su 2,5-disupstituirani oksazoli **9** koji nastaju kada dođe do reakcije klorovodične kiseline na cijanohidrin koji se adira na aldehyd i nastaje međuprodukt koji zatim eliminacijom vode daje konačni produkt. Reakcijom cijanohidrina s klorovodičnom kiselinom bez aldehida nastaje isti produkt jer cijanohidrin disocira na aldehyd i cijanovodičnu kiselinu te je onda od velike važnosti da supstituenti nisu isti jer nastaju četiri različita oksazola.¹¹



Shema 2. *Fischerova* sinteza oksazoljskog prstena.

2.3.3. Brederckova reakcija nastajanja oksazolskog prstena

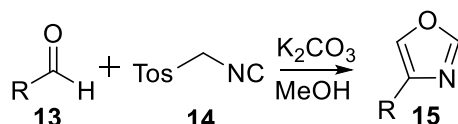
Bredereckova sinteza predstavlja reakciju između α -haloetona **10** i amida **11** kojom nastaje oksazolski prsten **12**.¹²



Shema 3. Brederckova reakcija dobivanja oksazola.

2.3.4. Van Leusenova reakcija dobivanja oksazolskog prstena

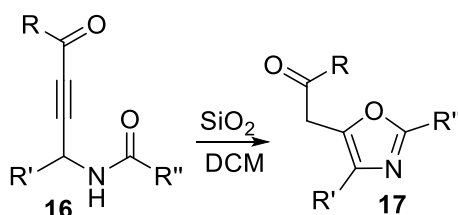
Van Leusenova reakcija je reakcija nastajanja oksazola iz aldehida **13** i reagensa tosMICa **14**, odnosno toluensulfonilmetil izocijanida gdje uz pomoć baze i soli ugljične kiseline nastaje oksazol **15**.¹³



Shema 4. Van Leusenova reakcija dobivanja oksazola.

2.3.5. Cikloizomerizacija propargilnog amida do oksazola

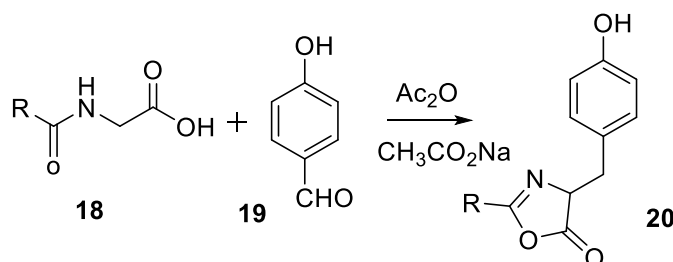
Reakcija cikloizomerizacije propargilnog amida **16** odigrava se tako što uz pomoć silicijeva oksida i diklormetana nastaje 3,4,5-trisupstituirani oksazol **17**.¹⁴



Shema 5. Cikloizomerizacija propargilnog amida.

2.3.6. Erlenmeyer-Plöchlva reakcija nastajanja oksazola

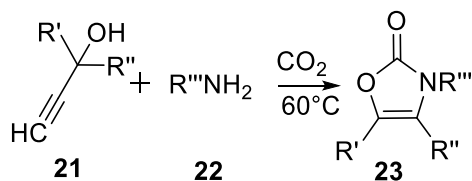
Erlenmeyer-Plöchlva reakcija je reakcija u kojoj acetatni anion katalizira sintezu oksazola u kondenzaciji aldehida **19** i hipurične kiseline **18** u prisutnosti suhog anhidrida octene kiseline te nastaje oksazol **20**.¹⁵



Shema 6. Erlenmeyer-Plöchlva reakcija nastajanja oksazola.

2.3.7. Cikloadicijska reakcija nastajanja oksazola

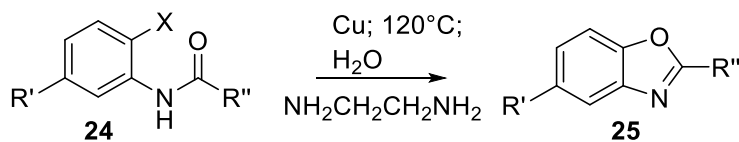
Sinteza *N*-supstituiranog oksazola **23** provedena reakcijom cikloadicije propargilnih alkohola **21** i amina **22**. U reakciju je uključen ugljikov dioksid.¹⁶



Shema 7. Cikloadicija propargilnog alkohola i amina.

2.3.8. Ciklizacijska reakcija nastajanja oksazolskih derivata

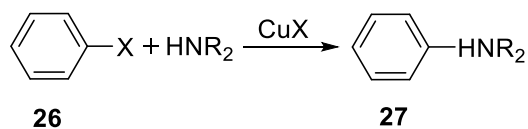
Reakcija intermolekulske ciklizacije benzoksazola **25** iz haloanilida intermolekulskom *O*-arilacijom. Reakcija se provodi pri temperaturi od 120°C stupnjeva koristeći bakar kao katalizator, te vodu.



Shema 8. Ciklizacijska reakcija nastajanja benzoksazolskih derivata.¹⁰

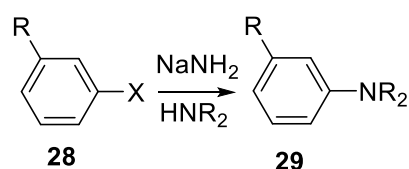
2.4. BUCHWALD-HARTWIGOVA REAKCIJA AMINACIJE

Buchwald-Hartwigovim reakcijama prethodile su reakcije arilne aminacije koje je provodio 1901. godine znanstvenik *Ullman*. On je otkrio *ipso*-supstituciju arilnih halogenida koristeći bakar (shema 9). Opseg reakcije je proširen tako da uključuje ogroman broj nukleofila, ali reakcija je ograničena zbog teških uvjeta uzrokovanih stehiometrijom metala te su također ograničeni i višestruki mehanizmi za koje se smatra da su slabo djelotvorni zbog definirane katalitičke vrste.¹⁷



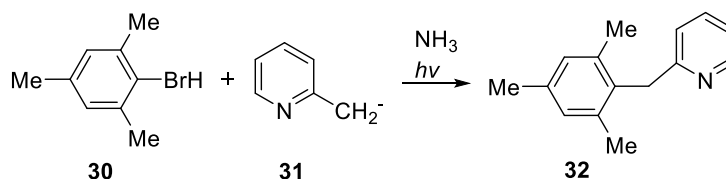
Shema 9. *Ullmanova* reakcija *ipso*-supstitucije arilnih halogenida.

Ovakva kemijska reakcija omogućila je aminaciju proširenog opsega arilnih halogenida prikazanih na shemi 10.



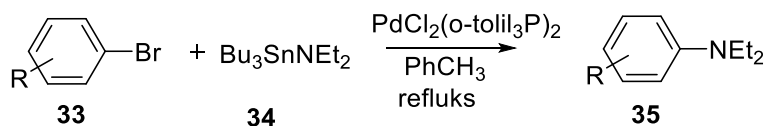
Shema 10. Aminacija arilnih halogenida.

Međutim, funkcionalne skupine su slabo kompatibilne, a i problem predstavlja regioselektivnost. Stoga je znanstvenik *Bunnett* proveo S_{N1} mehanizam prema shemi 11.



Shema 11. Bunnettov S_{N1} mehanizam uz iskorištenje od 87%.

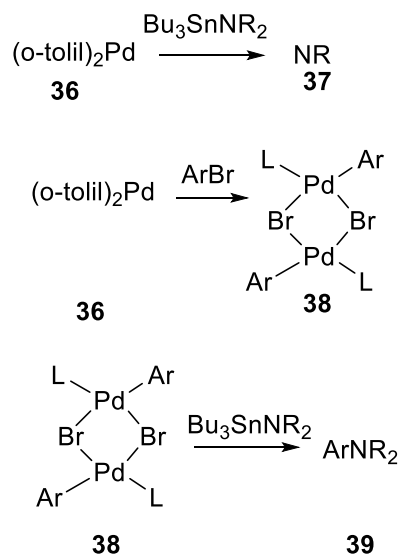
Pomoću *Bunnettovog* mehanizma moguće je provesti različite zahtjevne reakcije, a uvjeti u kojima se provodi reakcija su blagi i prisutni su nedostaci povezani s radikalskim mehanizmima. Najveći doprinos srodnim reakcijama ipak je donio znanstvenik *Migita*. Analizirao je prvi primjer paladijem kataliziranih reakcija arilnih amina. U takvim reakcijama su jedini pogodni aromatski supstrati bili arilni bromidi. Reakcijski put je bio vrlo limitiran, ali su reakcije bile čiste i blage. Međutim, bitno je naglasiti da su amidi osjetljivi, ali i toksični. Reakcija se provodi uz 81%-tno iskorištenje. *Migita* je koristio 1 mol% $PdCl_2(o\text{-tolil}_3P)_2$ uz dodatak arilnih bromida **33** i *N,N*-dietilaminotributil-kositra **34** u toluenu zagrijanom na 100 °C tijekom tri sata (shema 12). Rezultati su pokazali da samo nesupstituirani brombenzen daje produkt u visokom iskorištenju.¹⁸



Shema 12. Migitova reakcija uz paladij kao katalizator.

2.4.1. Razvoj *Buchwald-Hartwigove* reakcije

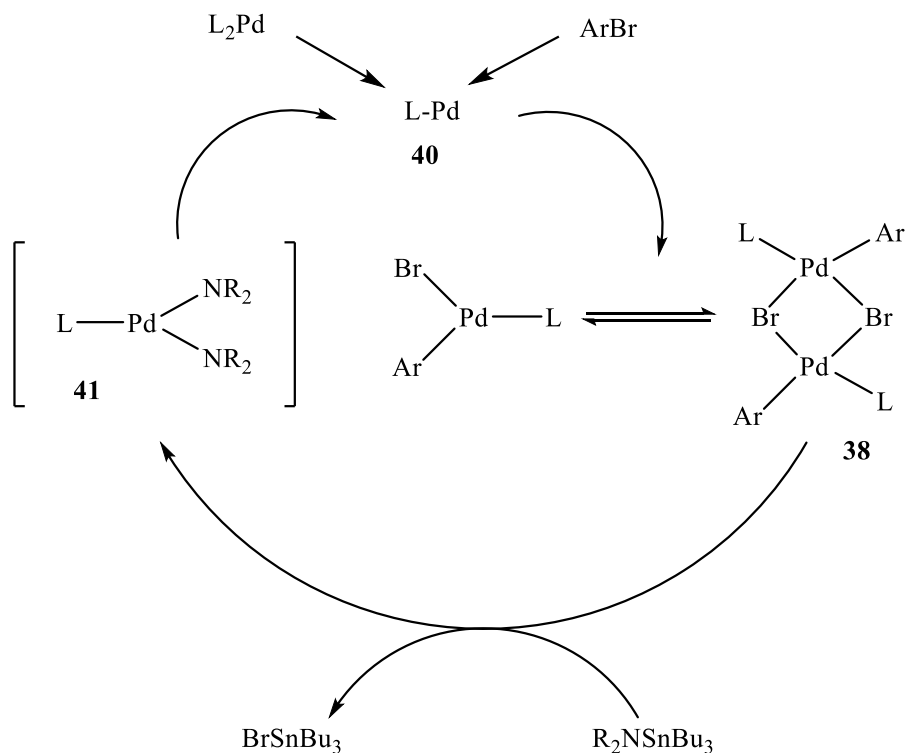
Znanstvenik *Hartwig* se nadovezao na prethodna saznanja o reakcijama aminacije, ali i na konkretni *Migitov* reakcijski mehanizam, koji je unaprijedio. Unaprijedio ih je kombinirajući komplekse paladija, Pd(0) i izolirabilne intermedijere. Provodio je reakciju oksidativnog adiranja odnosno reduktivnu eliminaciju.



Shema 13. *Hartwigovo* unaprjeđenje *Migitovog* mehanizma.

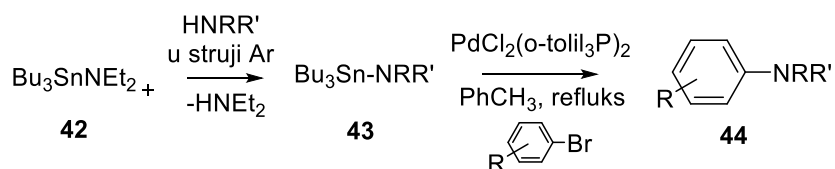
U navedenoj reakciji prikazanoj na shemi 13 nastao je paladijev dimer **38** koji je uključen u katalitički ciklus. Kod križnih reakcija dimer ne mijenja Ar, a u prisustvu kositrovih amina sumnja se da je dimer nepovratno disociran na monomerni oblik.

Inhibicija fosfina podrazumijeva monofosfin Pd kao aktivnu vrstu. Izvori paladija, Pd(0) mogu katalizirati reakciju kao kod *Stillovih* reakcija u kojima transmetalacija kositra predstavlja korak koji ograničava brzinu reakcije.¹⁸



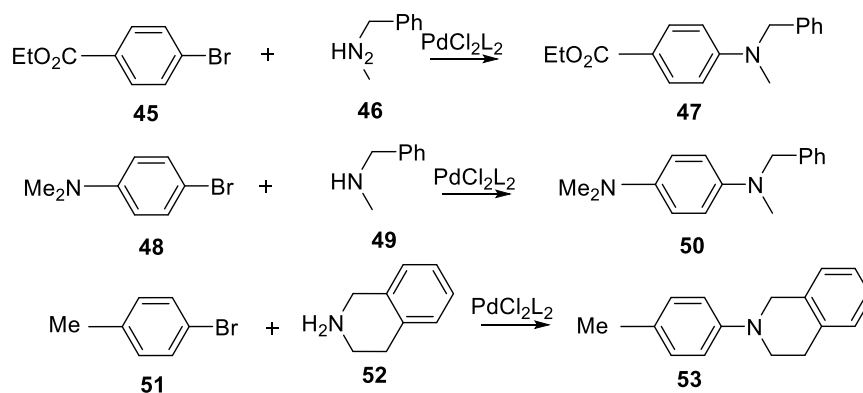
Shema 14. Hartwigov katalitički ciklus.

Na *Hartwigov* rad (shema 14) nadovezao se *Buchwald* koji je započeo, odnosno proširio opseg reakcije generiranjem kositrovih amina *in situ*.



Shema 15. Buchwaldova reakcija kao nadogradnja na *Hartwigovu* reakciju.

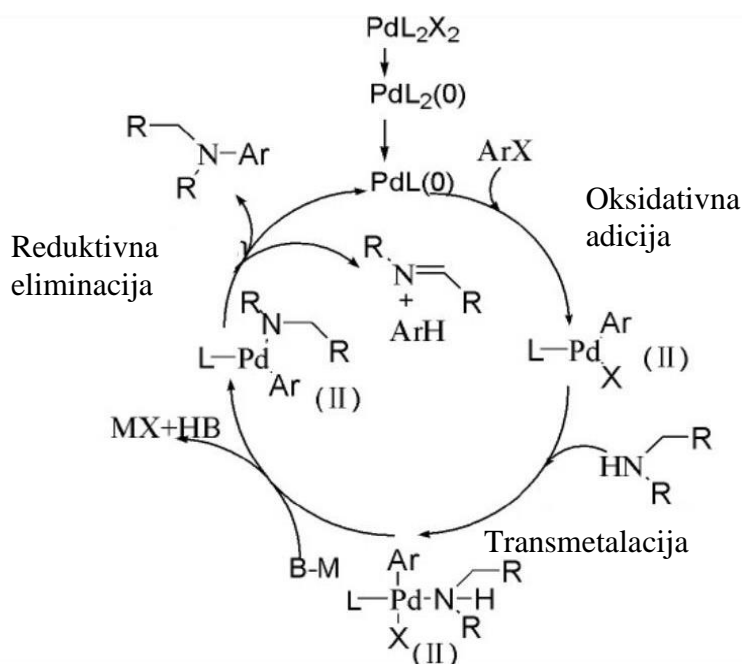
Buchwald je koristio kositrove reagense **42** i **43** (shema 15) koji se i dan danas unaprijeđuju i modificiraju, ali je velik broj amina dostupan putem transmetalacije. Reakcija je još uvijek ograničena na arilne bromide. Mogu se koristiti samo sekundarni amini i primarni anilini. *O*-supstituirani arili nisu prijavljeni kao korišteni arili. Tipična su opterećenja katalizatora manja od 2%, a trajanje reakcije je uglavnom 24 sata.



Shema 16. Buchwaldove reakcije uz paladijeve katalizatore.

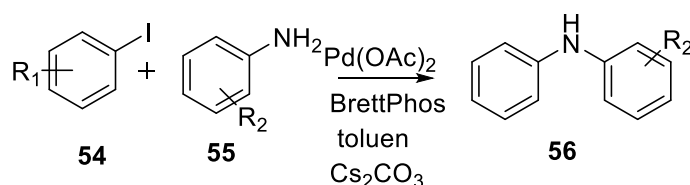
2.4.2. Buchwald-Hartwigova reakcija danas

Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije je reakcija unakrsnog spajanja amina i arilnog halogenida koja je katalizirana paladijem te rezultira formiranjem C-N veze.



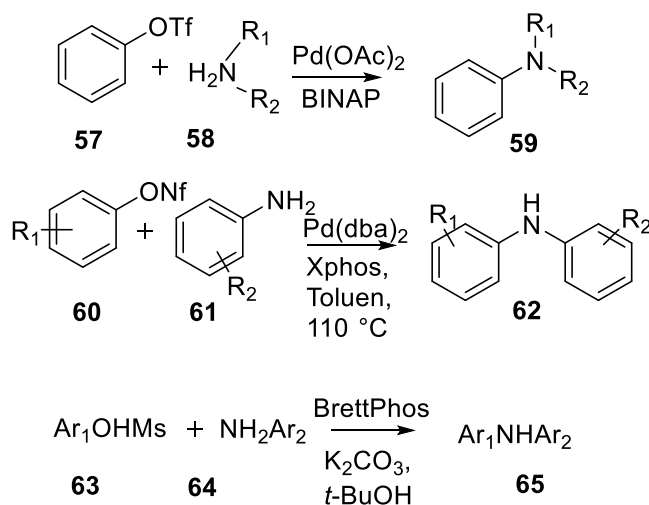
Shema 17. Buchwald-Hartwigov katalitički ciklus.

Na shemi 17 prikazan je ciklus katalize. Prvobitno se paladij, Pd(II) reducira na paladij, Pd(0) pomoću amina koji sadržavaju α -vodik ili ligand. Zatim, paladij uklanja jedan ligand i podvrgava se oksidativnoj adiciji kako bi formirao paladij, Pd(II) kompleks. Nakon toga amini napadaju paladij, mijenjajući jedan X uz pomoć baze. Posljednji korak je reaktivna eliminacija odnosno nastajanje produkta i zatvaranje kruga. Redukcija paladija, Pd(II) zahtijeva amine koji sadrže α -vodik, jer u suprotnom reakcijama se trebaju dodavati dodatni ligandi. Alternativni izbor je korištenje kompleksa Pd(0) umjesto Pd(OAc)₂. Elektrofili Buchwald-Hartwigove reakcije su RX ili ArX, ali generalno Br, Cl i I mogu reagirati s aminima u određenim uvjetima. ArI su relativno slabije reaktivni za razliku od drugih reakcija vezanja C-C. Ispitivanja mehanizma su pokazala da ovakav rezultat uzrokuje nereaktivni Pd dimer koji je premošten jodidnim anionima. Primjer takve reakcije prikazan je na shemi 18, a toluen se koristi kao otapalo koje je pogodno u ovakvim reakcijama zbog slabe topljivosti jodidne soli u toluenu.¹⁸



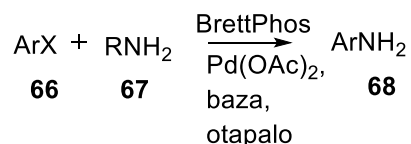
Shema 18. ArI kao nukleofil u Buchwald-Hartwigovoj reakciji.

Dobre odlazeće skupine u organskoj kemiji kao što su nonaflatna, ONf, mesilatna, OMe i triflatna, OTf proširuju raspon primjene *Buchwald-Hartwigove* reakcije što znači da hidroksilna skupina može reagirati s aminom (**58**, **61** i **64**) pomoću triflata, OTf. Reakcije su prikazane na shemi 19.

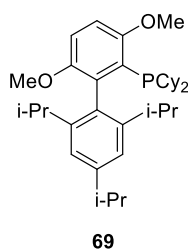


Shema 19. *Buchwald-Hartwigova* reakcija ArOTf, ArONf i ArOMs s aminima.¹⁹⁻²¹

Za nukleofile *Buchwald-Hartwigove* reakcije dizajnirani su različiti ligandi. Stoga primarni amini kao nukleofili u ovakvim reakcijama koriste ligand takozvani BrettPhos. BrettPhos pokazuje selektivnost za primarne amine. *Buchwald-Hartwigova* reakcija primarnog amina **67** i odgovarajućeg nukleofila **66** prikazana je na shemi 20, a struktura liganda BrettPhos **69** na slici 6.

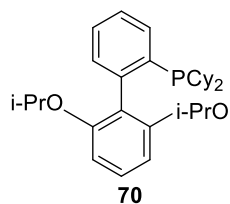


Shema 20. *Buchwald-Hartwigova* reakcija kod primarnih amina uz pomoć BrettPhos liganda.²²



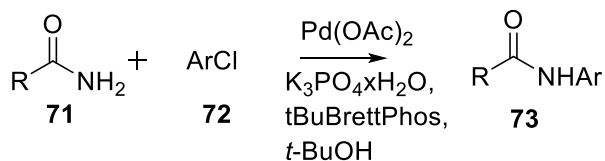
Slika 6. Struktura BrettPhos liganda .

Sekundarni amini kao nukleofili u *Buchwald-Hartwigovoj* reakciji koriste ligand RuPhos koji je za njih dizajniran. Međutim nije lako postići selektivnost kod sekundarnih amina za razliku od primarnih amina kontrolom steričkih smetnji. Na slici 7 je prikazana struktura RuPhos liganda.

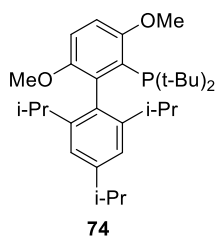


Slika 7. Struktura RuPhos liganda.²²

U *Buchwald-Hartwigovoj* reakciji amidi nisu pogodni kao nukleofili, a kako bi se provodile reakcije s amidima dizajniran je ligand *t*BuBrettPhos. Na shemi 21 prikazana je reakcija u kojoj se kao nukleofil koristi amid **71**, i ligand *t*BuBrettPhos.

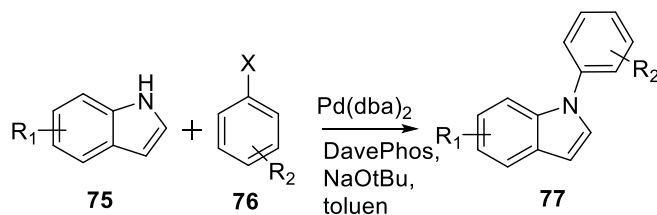


Shema 21. *Buchwald-Hartwigova* reakcija amida kao slabog nukleofila uz pomoć *t*BuBrettPhos liganda.

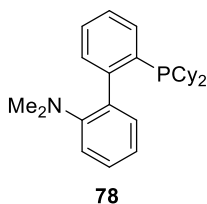


Slika 8. Struktura *t*BuBrettPhos liganda.²³

Kada govorimo o NH heterocikličkim spojevima kao nukleofili u njihovim reakcijama se primjenjuju različiti ligandi. Primjerice, za in-<ol se kao dobar izbor liganda pokazao DavePhos. *Buchwald-Hartwigova* reakcija heterocikličkog spoja uz pomoć liganda DavePhosa prikazana je na shemi 22, a struktura DavePhos liganda na slici 9.

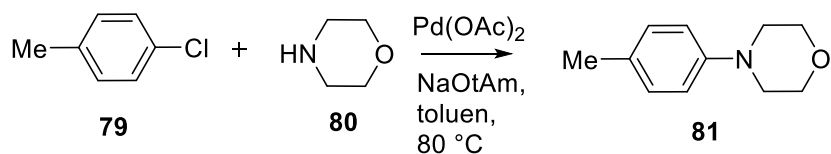


Shema 22. *Buchwald-Hartwigova* reakcija heterocikličkog spoja indola potpomognuta DavePhos ligandom.



Slika 9. Struktura DavePhos liganda.²⁴

Ligand XPhos je jedan od važnijih strukturnih otkrića unutar klase monofosfin biarilnih liganada. Provedeno je opsežno istraživanje korištenjem ovog liganda za aminacije uz paladijeve katalizatore od strane znanstvenika *Buchwalda* te je dokazano da ovaj ligand olakšava aminaciju arilnih klorida u blagim uvjetima i to je učinkovito jako za kemoselektivnu aminaciju primjerice aminaciju anilina u prisutnosti druge NH skupine. Nadalje, aktivacija katalizatora je ispitana praćenjem reakcije za reprezentativnu aminaciju *p*-klortoluena **79** s morfolinom **80** u toluenu upotrebom različitih monofosfinskih biarilnih liganada što je i prikazano na shemi 23.



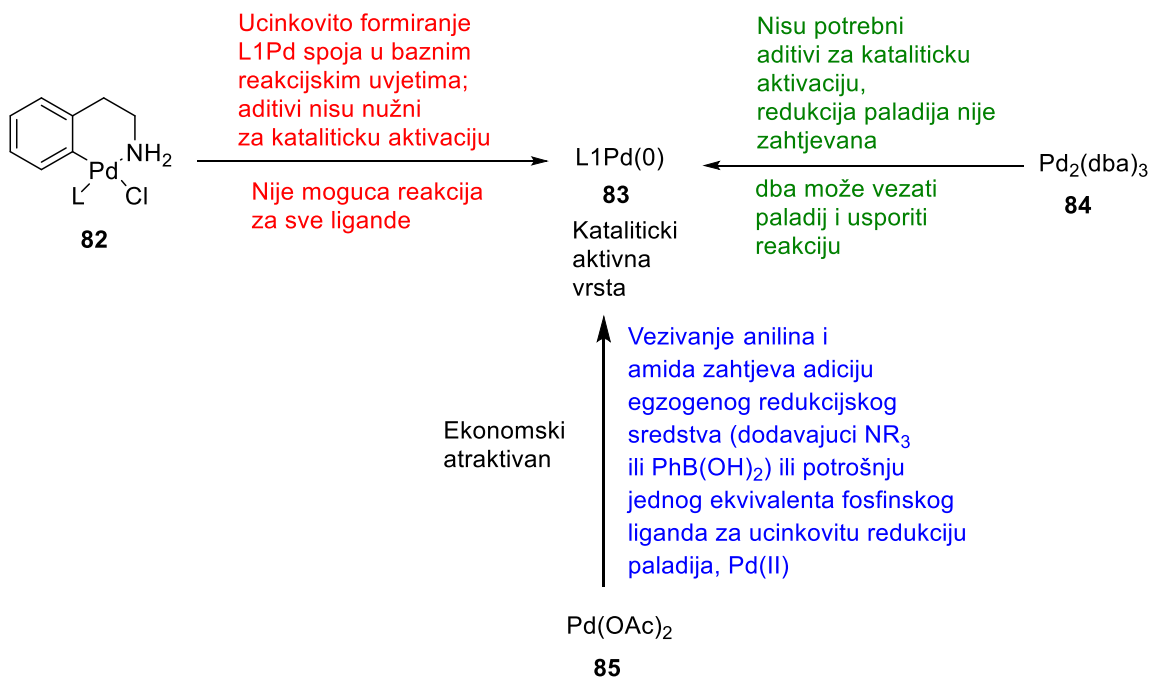
Shema 23. Aminacija *p*-klortoluena s morfolinom u toluenu uz monofosfinski biarilni ligand.

Pokazano je da korištenje najjačeg XPhos liganda utječe na reakciju tako da je ubrza i povećava stabilnost potrebnu za tu ispitivanu reakciju. Također tema mnogih znanstvenih radova povezana s ovim područjem i problematikom bila je vezana za korištenje vode u *Buchwald-Hartwigovim* reakcijama koje su katalizirane paladijem. Vodena formacija aktivnog katalitičkog protokola koristi Pd(OAc)₂/XPhos. Rezultat takvog eksperimenta pokazao je niže katalizatorsko djelovanje, kraće vrijeme reakcije, isključivanje aditiva iz reakcije. Ono što također utječe na katalizu i brzinu katalize je svakako baza koja se koristi u reakcijama. U tablici 1. navedene su karakteristike utjecaja pojedine baze na katalizu reakcije.

Tablica 1. Prednosti i nedostaci upotrebe pojedinih baza u *Buchwald-Hartwigovim* reakcijama

| Baza | Prednosti | Nedostaci |
|---|--|---|
| NaOt-Bu | Dozvoljava najveću brzinu reakcije i nisko opterećenje katalizatora | Nekompatibilna s mnogim elektrofilnim skupinama |
| LHMDS | Omogućava iskorištavanje supstrata s protičkim funkcionalnim skupinama i korisna za aminaciju pri niskoj temperaturi | Čvrsta baza osjetljiva na zrak, nekompatibilna je s nekim funkcionalnim skupinama pri povišenoj temperaturi |
| Cs ₂ CO ₃ | Pružuje izvrsnu toleranciju funkcionalne skupine i često najveću brzinu reakcije slabe baze | Skupa je i miješanje u većim količinama teško se postiže |
| K ₃ PO ₄ i K ₃ CO ₄ | Izvršna tolerancija funkcionalne skupine, često najučinkovitija za arilaciju amida i ekonomski je prihvatljiva | Može zahtijevati relativno visoka opterećenja katalizatora i dugo vrijeme reakcije |

Izbor katalizatora prilikom postavljanja uvjeta *Buchwald-Hartwigove* reakcije je također bitan stoga je na shemi 24 objašnjen pristup koji može uveliko suziti izbor potrebnog katalizatora u datom trenutku ovisno o situaciji.



Shema 24. Karakteristike katalizatora koji se koriste kod provođenja aminacije.

Zaključno *Buchwald-Hartwigove* reakcije imaju mnoge prednosti. Punjenje katalizatora je relativno nisko, između 1 i 2% i svi ligandi su komercijalno dostupni. Reakcija se može provoditi u tetrahidrofuranu, THF, toluenu, *t*-butiloksidu, *t*BuOH i dioksanu, također mala količina vode se može koristiti u reakcijama. Ponekad se voda dodaje namjerno kako bi se potpomogla redukcija paladija, Pd(II). Reakcija zahtijeva okruženje zaštićeno argonom, ali i reakcijski sustav koji nije jako osjetljiv na kisik. *Buchwald-Hartwigova* reakcija može se primijeniti na različite amine, a većina njih ima vrlo dobro iskorištenje. Tolerancija protona može se steći uporabom baze LiHMDS. Međutim, funkcionalne skupine poput azo skupine mogu uzrokovati trovanje katalizatorom, dovodeći time nered unutar reakcije. Esteri i nitro skupine nisu kompatibilne s KOtBu, ali slaba baza kao što je K₂CO₃ ima nisku brzinu reakcije. *Buchwald-Hartwigova* reakcija smatra se jako primjenjivom u organskoj kemiji, a također postoje neki uvjeti u kojima se može provoditi pomoću mikrovalnog zračenja međutim još uvijek nisu temeljito istraženi i ostavlja se prostor za mnoga druga znanstvena istraživanja na navedenu temu.²⁵

2.5. ELEKTROCIKLIČKE REAKCIJE

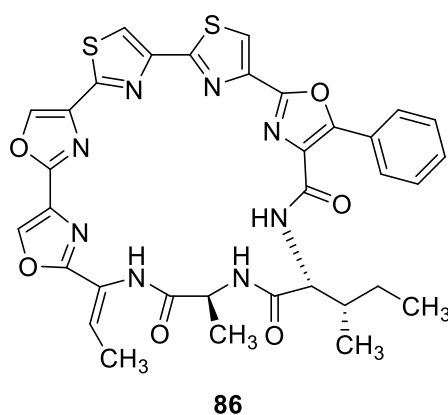
Elektrocikličke reakcije spadaju u skupinu fotokemijskih reakcija supstituiranih alkena. Fotokemija alkena je jako istraženo područje i vrlo atraktivno zbog jednostavnosti alkenske strukture. Alkeni posjeduju σ i π orbitale zbog čega u konačnici podliježu reakcijama fotoizomerizacije, elektrociklizacije, sigmatropnog pregrađivanja, fotocikloadicije te fotoadicije. Ono što je od velikog značaja za fotokemiju je sam kromofor alkena, odnosno dvostruka veza. Svakako je bitno naglasiti da konjugacija dvostruke veze smanjuje razliku između HOMO i LUMO orbitala pojedine molekule te u skladu s tim alken apsorbira na većim valnim duljinama. Unutar fotokemijskih reakcija alkena postoji i klasifikacija koja vodi do usklađenih reakcija koje su zapravo reakcije u kojima dolazi do cijepanja i nastajanja novih veza istovremeno bez prisutnosti intermedijera. Takve reakcije su elektrocikličke reakcije u kojima dolazi do zatvaranja prstena te se formira nova σ veza između krajeva konjugiranog π sustava. Takva vrsta reakcije može se odvijati i u suprotnom smjeru i onda govorimo o elektrocikličkom otvaranju prstena. Navedene reakcije u organskoj kemiji provode se fotokemijski i termički, s tim da termički put favorizira nastajanje stabilnijih produkata, a kod fotokemijskih reakcija sastav fotostacionarnog stanja određuje primijenjena valna duljina. U takvim reakcijama produkt koji prevladava je svakako onaj koji ne apsorbira na primijenjenoj valnoj duljini. Bitno je naglasiti također da su ovakve reakcije stereospecifične i zastupaju dva načina zatvaranja prstena koja su međusobno suprotna u stereokemijskom smislu, a usvajaju se na temelju teorije orbitalne simetrije. Odnosno, do zatvaranja prstena može doći konrotatornim i disrotatornim preklapanjem orbitalnih režnjeva. U prvom slučaju orbitalni režnjevi se zakreću u istom smjeru, a u drugom slučaju zakreću se u suprotnim smjerovima. Na taj način nastaju nove molekule, odnosno novi prstenovi. U tablici su prikazana pravila elektrocikličkih reakcija.²⁶

Tablica 2. Seleksijska pravila elektrocikličkih reakcija

| Broj konjugiranih veza | Reakcijski uvjeti | Način preklapanja režnjeva |
|------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Paran broj | Fotokemijski Termički | Disrotatorno Konrotatorno |
| Neparan broj | Fotokemijski Termički | Konrotatorno Disrotatorno |

2.6. PRIMJENA OKSAZOLA

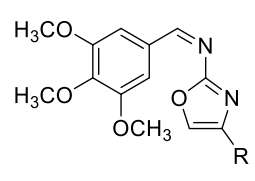
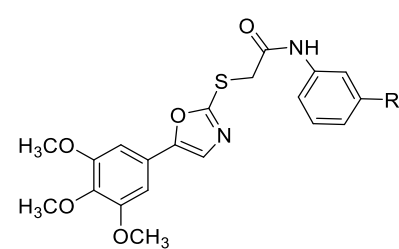
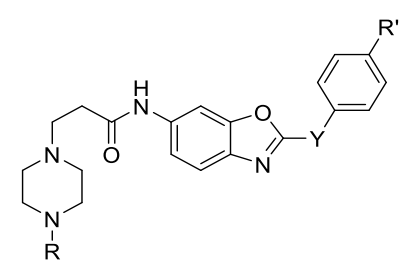
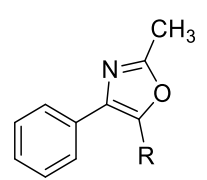
Heterociklički spojevi se u izobilju nalaze u prirodi i imaju veliku ulogu za život zato što njihove strukturne jedinice postoje u mnogim prirodnim spojevima kao što su hormoni, vitamini i antibiotici. Stoga, imaju značajnu ulogu u dizajnu biološki aktivnih molekula i napredne organske kemije.²⁷ Uloga prirodnih produkata u otkrivanju lijekova prošla je kroz mnoge promjene u odnosu na same početke ovakvih spojeva koji su se počeli istraživati još 1990. godine. Od tih godina do dana današnjeg otkriveno je da veliki broj prirodnih proizvoda, osobito iz morskog okoliša sadrže heterocikličke spojeve odnosno tiazol, oksazol, tiazolin ili oksazolin. U mnogim slučajevima za ove spojeve dokazane su antitumorske, antibakterijske, antivirusne, antimalarijske i antihelmintičke aktivnosti. Primjer takvog jednog lijeka koji sadržava heterocikličke spojeve je tiopeptidni antibiotik, urukthapelstatin A **86** (slika 10). On je izoliran iz kulture bakterije *Mechercharmyces asporophorigenens* YM11-542. Njegova struktura je potvrđena spektroskopskim metodama i kemijskom degradacijom te kristalografskom analizom pomoću rendgenskog snimanja. Struktura se odnosi na dvadesetčetveročlane cikličke spojeve s oksazolskim i tiazolskim prstenovima. Urukthapelstatin A inhibirao je rast stanica humanog raka pluća A549 s IC₅₀ vrijednošću od 12 nM i pokazao je potencijalnu citotoksičnu aktivnost protiv drugih staničnih linija raka.²⁸

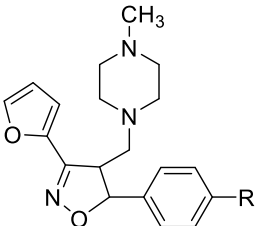
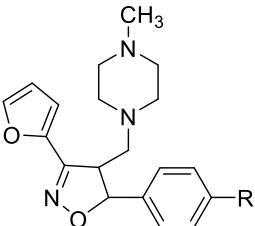
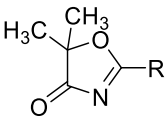
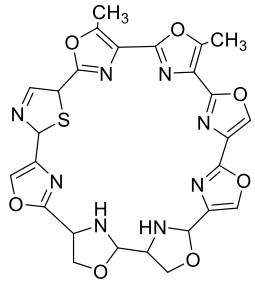
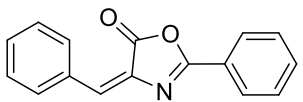


Slika 10. Struktura Urukthapelstatina A.

Oksazoli su poželjni za sastav prirodnih spojeva zato što sadržavaju heteroatome, ali i zbog konjugirane dvostruke veze koja zajedno s NH skupinom vezanom na oksalsku jezgru pogoduje djelovanju oksazola kao jako dobrih farmakofora. U Tablici 3. prikazani su neki terapijski aktivni spojevi koji sadržavaju oksazolski prsten unutar svoje strukture. Takvi proizvodi pokazuju različite vitalne biološke aktivnosti kao što su antileprotici, analgetici, a i značajna antifungicidna, antibakterijska, antituberkularna i antiinflamatorna svojstva. Istraživanja su pokazala nekoliko medicinski priznatih kemijskih spojeva koji sadrže poli-supstituiranu oksazolnu skupinu u prirodnim proizvodima. Također je pronađeno da sadrže N i O.¹⁸

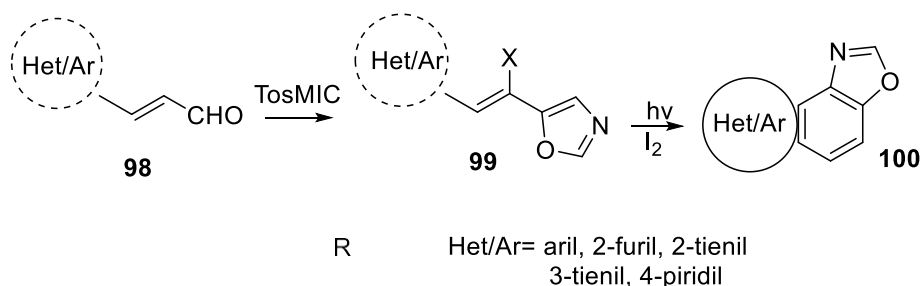
Tablica 3. Prirodni terapijski produkti koji sadrže oksazolski prsten.¹⁸

| Broj | Struktura i nomenklatura | Terapeutska aktivnost | Aktivni spoj |
|------|---|---|---|
| 1 |  <p><i>N-(3,4,5-metoksi-benziliden)-4- oksazol-2-amin</i></p> | Antibakterijska, Antifungalna, Antihelmetička | R=H, Ph, PhCl, PhF, PhNO ₂ |
| 2 |  <p><i>Fenil-2-[5-(3,4,5-tri-metoksi fenil)-1,3,4-o-diazol-2-il] sulfanil-acetamid</i></p> | Antibakterijska, Antifungalna | R=H, Cl, CH ₃ , F |
| 3 |  <p><i>2-(p-supstuirani-fenil/benzil)-5-[3-[4-[p-klor-fenil-il]propionamid]-benzoksazol</i></p> | Antibakterijska | Y=CH ₂ , R1=Cl, X=CH ₂ CH ₂ , Y=CH ₂ , R=Cl/CH ₃ |
| 4 |  <p><i>Supstuirani fenil ili heteroaril 5-supstuirani aril (ili heteroaril)-2-metill-4-fenil-oksazol</i></p> | Antibakterijska, Antifungalna, Antimalarijska | R=4-F-fenil, R=3-CF ₃ -fenil |

| | | | |
|---|---|------------------------------------|---|
| 5 |  <p><i>1-[[3-(furan-2-yl)-5-supstiuirani fenil-4, 5-dihidro-1, 2- oksazol-4-il] metil]-4-metil piperazin</i></p> | Antianksiozna | R= H/OH/ Cl. |
| 6 |  <p><i>1-[[3-(furan-2-il)-5-supstiuirani fenil-4, 5-dihidro-1, 2- oksazol-4-il] metil]-4-metil piperazin</i></p> | Antidepresivna | R=H/4-CH ₃ /2-Cl/ 4-Br/4- Cl, /4OH/ 4-OCH ₃ |
| 7 |  <p><i>1, 3-oksazol-2-tion</i></p> | Antidepresivna, Antikancerogena | R=Sumpor |
| 8 |  <p><i>Telomestatin</i></p> | Antikancerogena | R=R'=CH ₃ |
| 9 |  <p><i>Benziliden-2-fenil-4H-oksazol-5-on</i></p> | Pesticidna | |

2.7. NAFTOKSAZOLI

Još od 1906. godine i *Fischerove* sinteze oksazola spominje se i posebna skupina spojeva zvanih naftoksazolima. Sinteza naftoksazola i heterobenzoksazola u jednom koraku reakcijskog puta pod utjecajem svjetla kao vrlo čistog reagensa dala je jednostavan sintetski put ovoj skupini policikličkih sustava. Benzoksazoli i naftoksazoli posjeduju ključnu strukturu za sintezu biološki aktivnih molekula. Danas je poznat veliki broj sintetskih pristupa koji vode do oksazolskih policikličkih spojeva. Jedan od takvih pristupa je i postizanje prvog pobuđenog stanja za stvaranje policikla u policikličkoj reakciji. Kod slučaja heterobenzoksazola i naftoksazola potrebni supstrati za reakcije bili bi stilbenski spojevi. Najranije studije provedene o reaktivnosti pobuđenog stanja stilbena upućuju na pobuđivanje reakcijama fotokemijske izomerizacije i ciklizacijske reakcije. Međutim, sintetički učinkovita reakcija fotociklizacije postala je učinkovita tek 1964. godine zahvaljujući znanstveniku *Malloryu* koji je otkrio da ovakve reakcije oksidacije može katalizirati jod. Na slici 11 prikazan je sintetski put za sintezu naftoksazola i heterobenzoksazola. Polazni spoj 5-(aril/furil/tienil/piridil etenil) oksazol **99** priprema se iz odgovarajućih α,β -nezasićenih aldehida **98** koristeći *Van Leusenov* reagens. Sinteza je pokazala dobra iskorištenja i dobru transformaciju u naftoksazole i heterobenzoksazole **100** uz zračenje u aerobnim uvjetima i uz prisutnost joda.²⁹

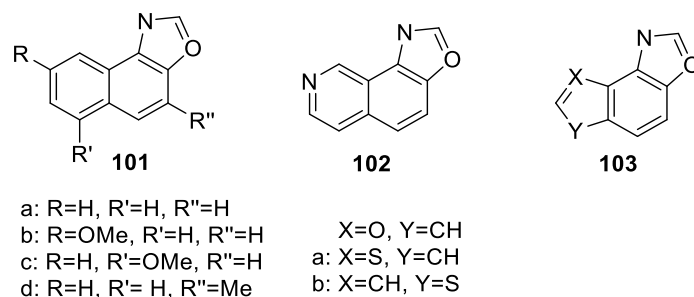


Slika 11. Sinteza naftoksazola i heterobenzoksazola novim sintetskim putem.

Fotociklizacija spojeva heterostilbena koji sadržavaju oksazolski prsten opisana je u novijim znanstvenim člancima koji govore o fotokemijskim transformacijama 5-ariletetil-/5-heteroariletetil oksazola. U objavljenim člancima naveden je jednostavan i čist fotokemijski put do novih fuzioniranih nafto[1,2-*d*]oksazola, ali i heterobenzoksazola. Sintetizirani nafto[1,2-*d*]oksazoli i heterobenzoksazoli testirani su na antioksidativnu aktivnost, ali i na inhibicijsku aktivnost prema enzimima kolinesterazama, acetilkolinesterazi i butirilkolinesterazi, o čemu će naknadno biti više riječi.

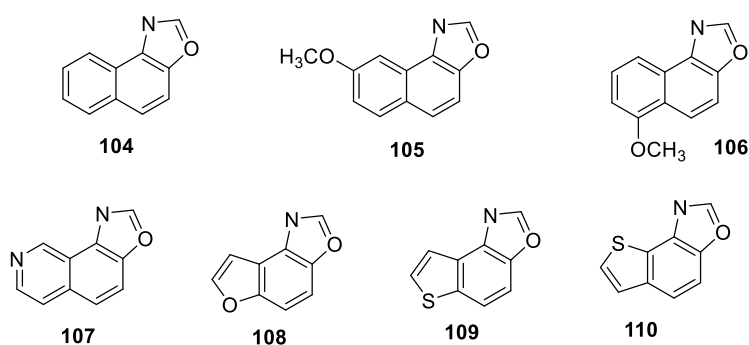
Spomenuti spojevi pokazali su visoku razinu inhibicije kolinesteraze, a antioksidativne vrijednosti aktivnosti su bile veće nego kod vitamina C.

Poznato je od prije da oksidacijski stres zajedno s hiperprodukcijom acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze ima ključnu ulogu kod različitih stadija *Alzheimerove* bolesti te testirani spojevi mogu postati potencijalni vodeći spojevi za poboljšanje kvalitete života bolesnicima koji boluju od *Alzheimerove* bolesti.



Slika 12. Opće strukture spojeva naftoksazola.

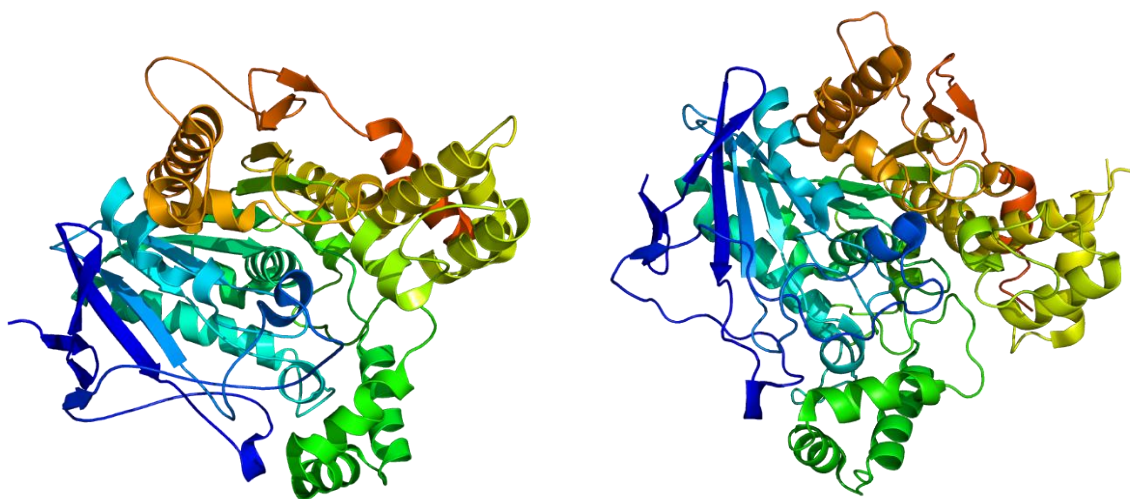
Sintetizirani spojevi prikazani na slici 13 su oksazolski derivati **104-110** koji se također ispituju na dodatnu biološku aktivnost odnosno na lipofilnost i metaboličku stabilnost.³⁰



Slika 13. Biološki aktivne molekule naftoksazola i heterobenzoksazola.

2.8. INHIBITORI ENZIMA KOLINESTERAZA

Skupina enzima koji kataliziraju hidrolizu neurotransmitera acetilkolina u kolin i octenu kiselinu nazivaju se kolinesteraze. Reakcija se odvija kako bi se kolinergični neuron vratio u stanje mirovanja poslije aktivacije.

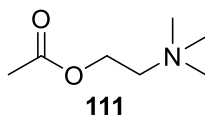


Slika 14. Kvaterna struktura acetilkolinesteraze (lijevo) i butirilkolinesteraze (desno).³¹

Kolinesteraza koja se nalazi u tkivima kao što su mišići, živci, motorna i osjetilna vlakna, kolinergička i nekolinergička vlakna naziva se acetilkolinesteraza. Ona se nalazi i u membranama eritrocita gdje tvori antigen Yt krvne grupe. Njena aktivnost je manje izražena u senzornim neuronima nego li u motornim neuronima. U jetri se pak nalazi druga vrsta kolinesteraze odnosno butirilkolinesteraza ili pseudokolinesteraza. Bitno je naglasiti da ona brže hidrolizira butirilkolin nego li acetilkolinesteraza.³²



Kod navedene reakcije prikazana je sinteza acetilkolina koja je katalizirana biosintetskim enzimom kolinacetiltransferazom. Prilikom neurotransmisije acetilkolin se iz živčane stanice oslobađa u sinaptičku pukotinu te se veže na receptore na postsinaptičkoj membrani te na taj način prenosi signal iz živaca. Na postsinaptičkoj membrani je smještena acetilkolinesteraza koja prekida prijenos signala hidrolizom acetilkolina. Zatim oslobođeni kolin iz acetilkolina ulazi u presinaptički živac. Reakcijom između kolina i acetyl-CoA i djelovanjem enzima kolinacetiltransferaze sintetizira se neurotransmiter.^{33,34}



Slika 15. Struktura acetilkolina.

Inhibitori kolinesteraze (ChE) prepoznaju se kao jedan od izbora pri liječenju *Alzheimerove* bolesti. Inhibicija acetilkolinesteraze (AChE) i butirilkolinesteraze (BuChE) odobrena je kao terapijska strategija za smanjenje simptoma *Alzheimerove* bolesti i sprečavanje njezine

progresije. Kapacitet BuChe još nije u potpunosti poznat. Inhibitori BuChe mogu imati veću ulogu u liječenju *Alzheimerove* bolesti u budućnosti. Dokazano je da niska razina acetilkolina, oksidativna anksioznost, dishomeostaza biometala i β -amiloid u vezi s patogenom *Alzheimerovom* bolešću. Prilikom različitih provedenih istraživanja predloženo je nekoliko studija kojima bi se pojasnio napredak bolesti. Najpoznatija teorija uključuje gubitak kolinergičkih neurona u cerebrumu bolesnika i smanjeno djelovanje kolinacetiltransferaze, koja katalizira stvaranje acetilkolina. Na taj način dolazi do kognitivne disfunkcije i smanjenja razine neurotransmisije. Općenito gledano acetilkolinesteraza je primarna meta liječenja, međutim u posljednje vrijeme istraživanja su usmjerena na proučavanje butirilkolinesteraze i njenih inhibitora. Jedna od studija pokazala je da kada butirilkolinesteraza napreduje prema formiranju $\alpha\beta$ plakova, njegova napredna uloga uključuje koverziju "bezopasnih" plakova u "štetne" plakove. Znanstvenici su također otkrili i vezu između manje aktivne vrste butirilkolinesteraze (Ala539Thr) i niže sklonosti prema rastu bolesti. Butirilkolinesteraza predstavlja ispravnu metu za ranu dijagnozu i liječenje bolesti.³⁵ Posljedično, u tijeku su novi korektivni pristupi i eksplorativna medicina koja pobliže opisuje ovaj pristup, a koja je snažno napredovala posljednjeg desetljeća. Lijekovi koji se danas nalaze na tržištu pokazali su se učinkovitima u inhibiciji aktivnosti kolinesteraza, ali i u održavanju razine acetilkolina i smanjenja brzine razgradnje. Međutim nijedan lijek ne odgađa ili zaustavlja napredovanje bolesti. Potiču kolinergičnu neurotransmisiju u predjelima mozga i kompenziraju gubitak funkcionalnih stanica mozga. Kada govorimo o kontroli simptoma bolesti, dosad su poznati rivastigmin, takrin, donepezil i galantamin koji se primjenjuju kao klinički inhibitori acetilkolinesteraze, a prikazani su u tablici 4. U današnje vrijeme velik je naglasak na pronalaženju i sintezi novih lijekova.⁴

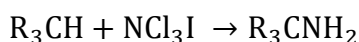
Tablica 4. Inhibitori acetilkolinesteraza

| Farmaceutik | Vrsta | Vrijeme života | Doza |
|--------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Rivastigmin | Carbamat | 1 h | Dva puta dnevno |
| Takrin | Aminoakridin | 1,4 – 3,6 h | Četiri puta dnevno |
| Metrifonat | Aktivni metabolit | 2 h | Jednom dnevno |
| Donepezil | Piperidin | 70 h | Jednom dnevno |

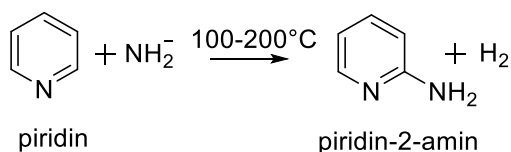
3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. UVOD

Reakcije aminacije su procesi u kojima je amino grupa ubačena u organsku molekulu. To su reakcije supstitucije u kojima se funkcionalna skupina zamijeni s aminom. U živim organizmima postoje enzimi koji kataliziraju ovakvu vrstu reakcija i nazivaju se aminazama, a aminacija se može postići na više načina između ostalog uključujući reakciju s amonijakom ili nekim drugim aminom, takve reakcije su reakcije alkilacije, reduktivne aminacije i takozvana *Mannichova* reakcija. Kao primjer mogu se uzeti skupine -COOH, -CONH₂ itd. Navedene reakcije jako često se koriste u industriji, pa tako mnogi alkil amini industrijski su proizvedeni reakcijom aminacije alkohola koristeći amonijak u prisutnosti kiselih katalizatora. U reakcijama elektrofilne aminacije, amin se ponaša kao nukleofil te reagira s drugim organskim spojem koji se ponaša kao elektrofil. Ovakav način reaktivnosti prvenstveno se zapaža kod amina koji imaju nedostatak elektrona kao što su oksaziridini, hidroksilamini, oksimi i drugi supstrati s NO skupinom. Reakcije u kojima se kao elektrofil koristi amin nazivaju se elektrofilne aminacije. U takvim reakcijama kao nukleofili se koriste organski supstrati bogati elektronima kao što su karbanioni i enolati. Primjer skoro otkrivene reakcije aminacije je i reakcija prevođenja α-hidroksi kiseline u aminokiseline i to izravno koristeći vodenu otopinu amonijaka, plinoviti vodik i heterogeni metalni katalizator rutenij. Kod reakcija hidroaminacije amini se dodaju na alkene.

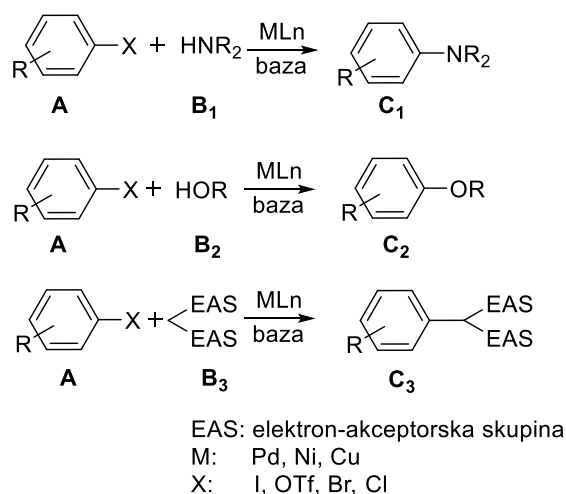


Alkani, arilalkani i cikloalkani mogu biti aminirani samo na tercijarnim položajima. U takvim reakcijama koriste se trikloramin i aluminijev klorid pri temperaturi od 0 do 10 °C. Reakcija je korisna i daje dobra iskorištenja budući da nema mnogo drugih metoda za pripravu terc-alkil amina. Mehanizam je racionalan kao i S_N1 mehanizam s H kao izlaznom skupinom. Piridin i ostali heterociklički spojevi koji u svojoj strukturi sadržavaju dušik mogu podlijeći reakciji aminacije s amidom koji sadržava alkalijski metal u reakcijskom mehanizmu koji se naziva *Chichibabinova reakcija*. U reakciji je napad uvijek na položaj 2 osim ako je to mjesto zauzeto u tom slučaju napad se preusmjerava na položaj 4. Supstituirani amidi alkalnih metala kao što su RNH⁻ i R₂N⁻ također podliježu ovoj vrsti aminacije.



Shema 1. *Chichibabinov reakcijski mehanizam.*

Kod *Chichibabinove reakcije* u prvom stupnju dolazeći nukleofil odnosno amino skupina (NH₂) napada δ pozitivni ugljik koji se u molekuli nalazi do dušika. Ovaj nukleofilni napad uzrokuje gubitak aromatičnosti. Ugljik nosi δ pozitivni naboj zbog činjenice da je dušik značajno elektronegativniji od ugljika. U drugom koraku mehanizma izlazeća skupina odnosno H skupina je izbačena iz molekule što vraća aromatičnost molekuli. H-skupina je odlazeća samo u posebnim slučajevima kao što je slučaj *Chichibabinove reakcije*. Ovakav mehanizam reakcijski predstavlja vrstu polarne π veze između dušika i ugljika. Piridin je elektrofil, a amidni anion je nukleofil, hidridni ion je odlazeća skupina. Ovakva reakcija se događa iako je piridin aromatičan, dušik ga destabilizira. Ovu reakciju je *Leksey Yevgenyevich Chichibabin* otkrio 1914. godine. U skupinu reakcija aminacije svrstava se i *Buchwald-Hartwigova* reakcija čiji mehanizam je korišten u ovom radu. U današnje vrijeme bilježi se brojka od preko 70 publikacija objavljenih od znanstvenika *Buchwalda* i preko 50 publikacija znanstvenika *Hartwiga*. Također posjeduju i zajedničke objavljene osvrte. Sama definicija *Buchwald-Hartwigove* kemije prikazana je na shemi 2.³⁶

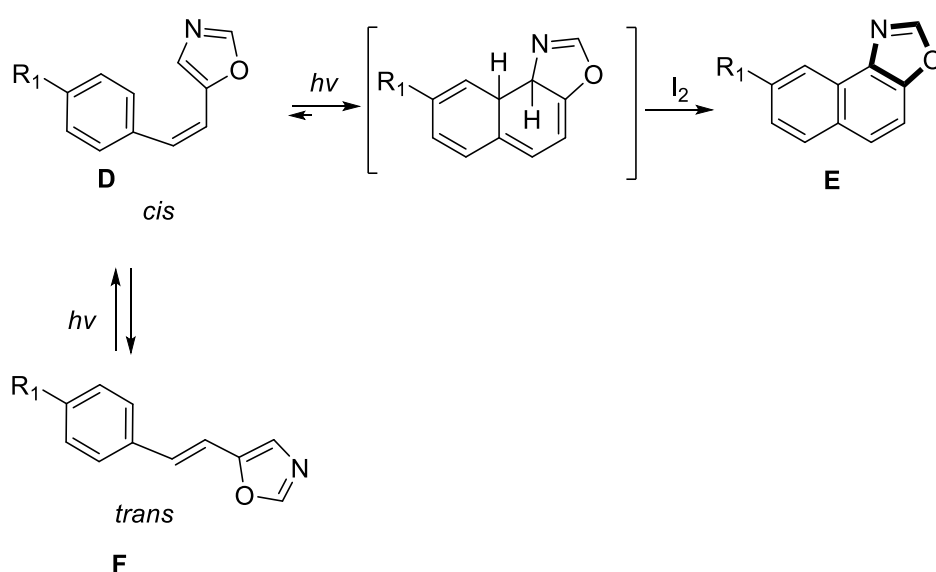


Shema 2. Sintetski putevi prema *Buchwald-Hartwigu*.

U ovom istraživačkom radu pomoću *Buchwald-Hartwigove* reakcije i fotokemijskog osvijetljavanja dobiveni su fotoprodukti.

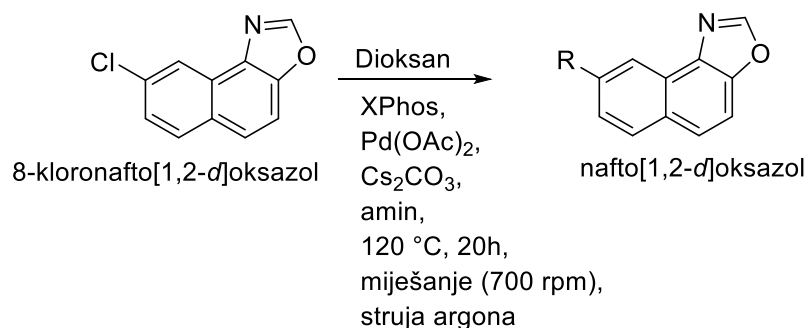
Fotokemijskim reakcijama fotociklizacije postigao se jednostavan put kojim se 5-(arilenil)oksazoli cikliziraju u naftoksazole, točnije nafto[1,2-*d*]oksazole. Mi smo ih pripravili na dva načina.

Jedan način je priprava preko "otvorenih" spojeva, odnosno fotociklizacijom (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina i (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina zajedno s 50 mL otapala toluena tako da koncentracija bude $3 \cdot 10^{-3}$ mmol/mL uz malo joda. Spojevi su osvijetljeni u Rayonet reaktoru s lampama od 300 i 350 nm te su nastali zatvoreni fotoproducti, *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**a**), *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**b**), *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**c**), nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**d**), (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (**e**) i (*Z*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (**f**) (shema 3).



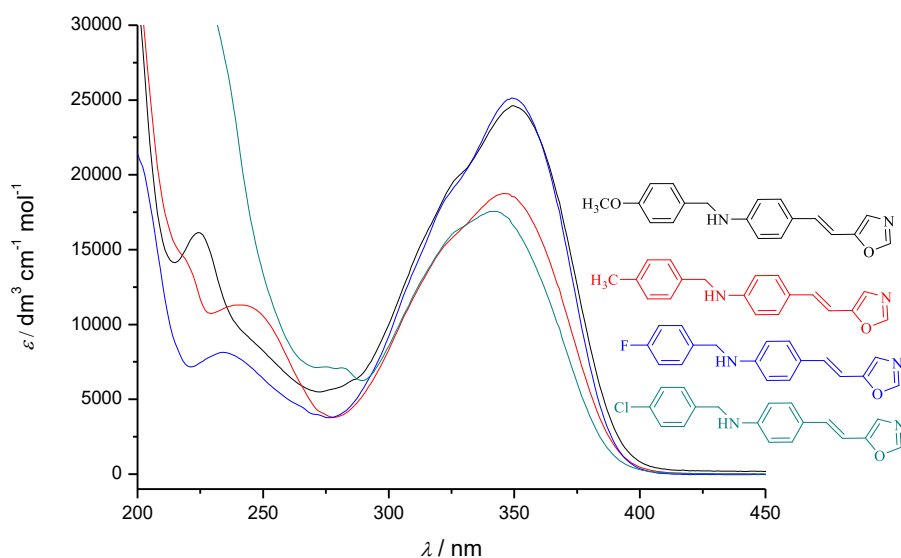
Shema 3. Fotociklizacija 5-(ariletetil)oksazola u nafto[1,2-*d*]oksazole.

Drugi način dobivanja nafto[1,2-*d*]oksazola je aminacija cikliziranog 8-klornafto[1,2-*d*]oksazola (shema 4).

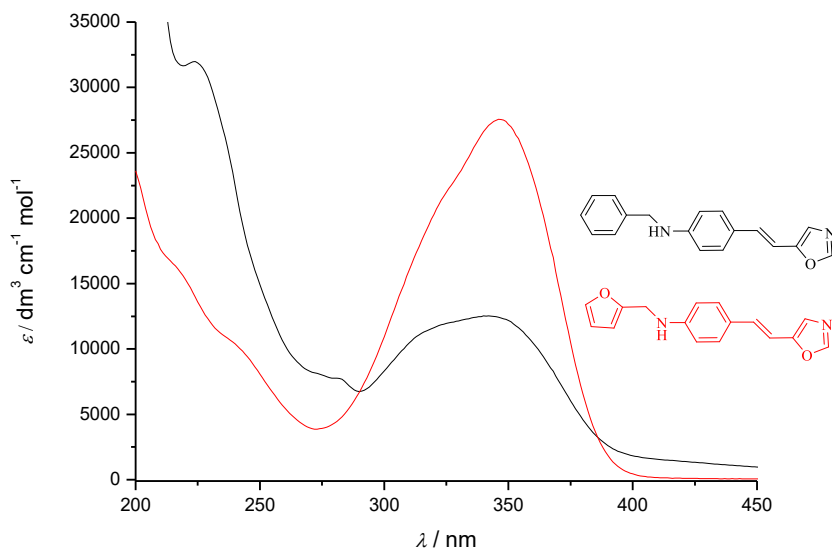


Shema 4. Buchwald-Hartwigova aminacija cikliziranog derivata.

Unutar istraživačke skupine koja se bavi ovom vrstom spojeva snimljeni su prethodno UV spektri za sve čiste spojeve, amino-oksazole (slika 1 i slika 2) iz kojih možemo utvrditi pri kojim valnim duljinama izolirani spojevi apsorbiraju UV zračenje.



Slika 1. UV spektri amino-oksazola.



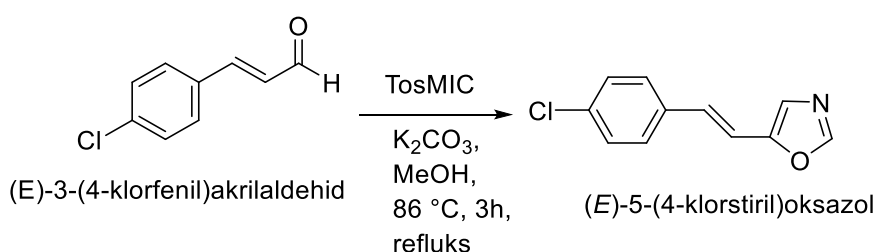
Slika 2. UV spektri amino-oksazola.

Iz UV spektara možemo uočiti da se za gotovo sve navedene spojeve pojavljuju dva apsorpcijska maksimuma.

Apsorpcijski maksimum s manjim intenzitetom pojavljuje se u području ~ 215 nm do 242 nm. Apsorpcijski maksimum s višim intenzitetom, koji se pojavljuje za sve čiste, izolirane spojeve, vidljiv je u području ~ 340 nm do 350 nm. Uspoređujući UV spektre dobivene za čiste spojeve s UV spektrom početnog spoja **1** možemo primijetiti da je došlo do batokromnog pomaka apsorpcijskog maksimuma, koji je u slučaju spoja **1** u području od ~ 310 nm.³⁷

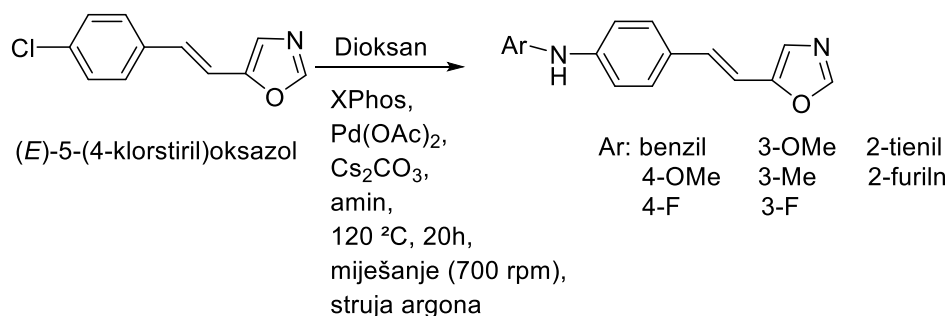
3.2. BUCHWALD-HARTWIGOVA REAKCIJA AMINACIJE SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA

Sinteza amino-supstituiranih oksazola provedena je putem *Buchwald-Hartwigove* reakcije aminacije te su nastali produkti elektrofilne aromatske supstitucije koji su fotokemijskim osvjetljavanjima dali fotoprodukte **a-f**. Prvenstveno za sintezu je potreban polazni spoj odnosno (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazol koji se priprema iz aldehida uz TosMIC, kalijev karbonat, K_2CO_3 i metanol, MeOH. Nastali oksazol koristi se u *Buchwald-Hartwigovoj* reakciji za dobivanje različitih produkata koji se kasnije izlagaju fotokemijskim osvjetljavanjima u kontroliranim uvjetima. Na shemi 5 prikazana je reakcija nastajanja početnog spoja, (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazola.



Shema 5. Reakcija nastajanja oksazola iz aldehida.

Nastali spoj (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazol služi kao polazni spoj sinteze amino-supstituiranih oksazola koji u reakciji elektrofilne aromatske supstitucije uz pomoć baze, katalizatora i otapala daje različite produkte s različitim supstituentima ovisno o korištenom aminu. U skladu s tom teorijom sintetizirani su spojevi, a reakcija istih prikazana na shemi 6.



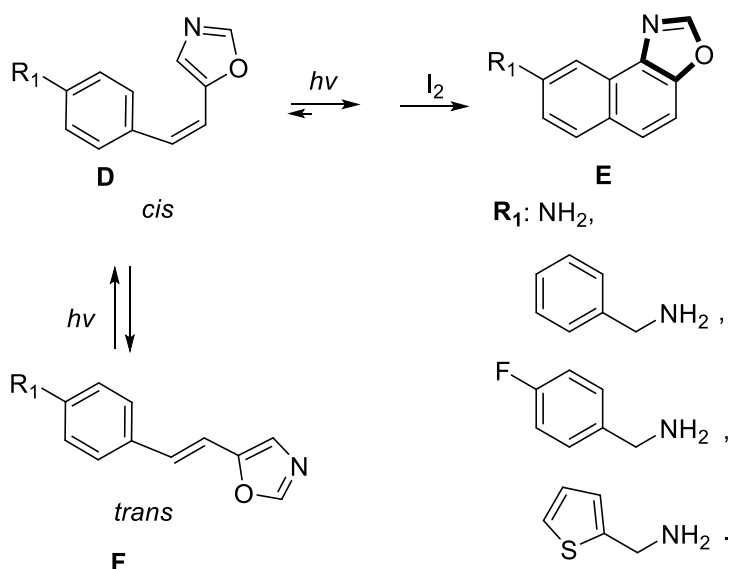
Shema 6. Reakcije aminacije različitih amina i polaznog spoja.

Kod provođenja sinteze korištena je blaga baza, cezijev karbonat, a kao katalizator *Buchwald-Hartwigove* reakcije korišten je $Pd(OAc)_2$ i ligand XPhos.

Iako su neke studije pokazale da je kombinacija XPhosa i Pd(OAc)₂ rezultira sporom katalizom, u našem slučaju se pokazalo obrnuto, postignuta su relativno dobra iskorištenja. Dobiveni produkti *Buchwald-Hartwigove* reakcije su pročišćeni kolonskom kromatografijom, a struktura im je okarakterizirana i potvrđena različitim spektroskopskim metodama. Novonastali produkti su također bili i podvrgnuti SeeSAR tehnici ispitivanja smještaja spoja u aktivno mjesto i navedene slike su priložene na kraju rada u prilogu. Dobiveni su produkti (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-anilin i (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-3-il)vinil)anilin koji su podvrgnuti fotokemijskim reakcijama elektrociklizacijama i dobiveni su različiti produkti koji su ujedno i glavni produkti ovog istraživačkog rada, a to su *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**a**), *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**b**), *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**c**), nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**d**) i (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (**e**) i (*Z*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (**f**).

3.3. ELEKTROCIKLIZACIJSKE REAKCIJE

Kao što je i prethodno spomenuto elektrocikličke reakcije spadaju u fotokemijske reakcije alkena, a spojevi koje smo prikazali u ovom radu dosad kao produkte **a-f** podvrgnuti su usklađenim elektrocikličkim reakcijama. Kod ovakvih reakcija alken apsorbira foton i dobije određenu energiju te prelazi iz π orbitale u π protuveznu orbitalu dajući tako prvo pobuđeno singletno stanje. Proces koji se pritom događa naziva se međusustavno križanje i kod većine alkena on je vrlo neučinkovit zbog razlike u energiji između tripletnog i singletnog stanja. Zbog te razlike potrebni su senzibilizatori koji se koriste kako bi alken prešao u tripletno stanje π, π protuvezno. Važno je naglasiti da nakon apsorpcije fotona prema *Franck-Condonovom* načelu nastaje pobuđeno stanje, ali s istom konformacijom molekule kao i u osnovnom stanju. Međutim, u pobuđenom stanju svakako postoji udio karaktera dvostruke veze stoga je moguća rotacija oko σ veze i zbog rotacije molekula zauzima drukčiju konformaciju koja je niže enegije. Na taj način se molekula relaksirala, a u novonastaloj geometriji minimalizirana su elektronska odbijanja. Navedeno stanje se naziva *p*-stanje, odnosno nevertikalno relaksirano stanje. U našem slučaju kao senzibilizatore koristili smo jod i neke eksperimente smo propuhivali dušikom kako bih potaknuli elektrociklizaciju. Produkti koji su nastali takvim reakcijama prikazani su na slici 3, a detaljno će biti razjašnjeni na temelju spektroskopskih metoda. Na shemi 7 prikazan je općeniti prikaz zatvaranja oksazola u naftoksazole.²⁶

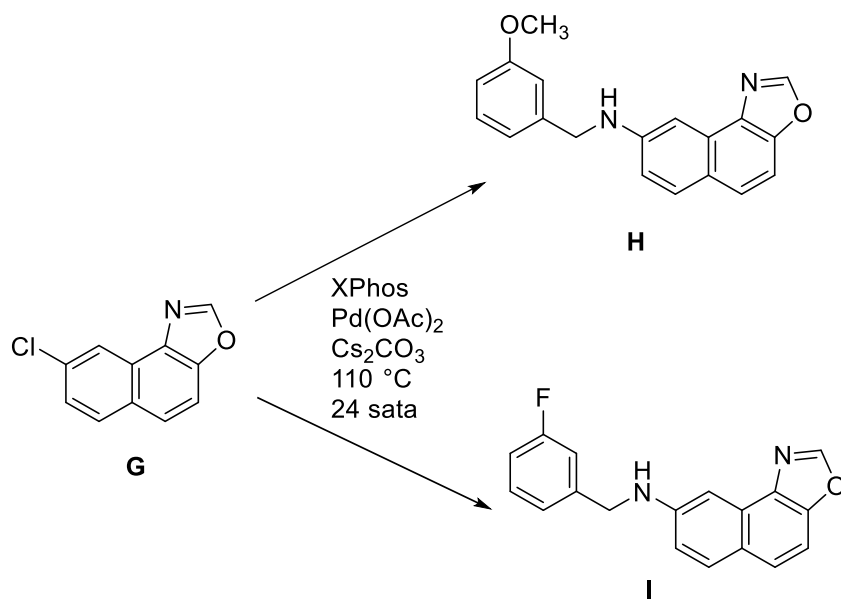


Shema 7. Fotokemijska elektrociklizacija 5-arilenil-oksazola **D/F** u nafto[1,2-*d*] oksazole **E**.

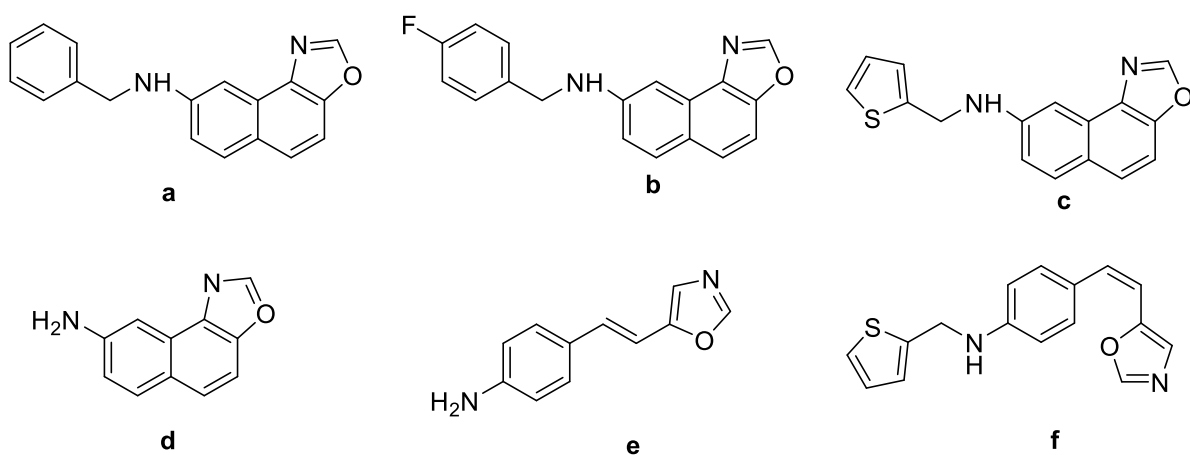
Pristupom koji je prikazan na shemi 7 uspjeli smo izolirati šest fotoprodukata. Polazeći od (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazola nastali su aminacijom produkti (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-

il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin i (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin koji su detaljno opisani i okarakterizirani u radu koji je već provela naša istraživačka skupina.³⁷ Svi navedeni spojevi su produkti *Buchwald-Hartwigove* reakcije aminacije, te su dalje podvrgnuti fotokemijskim osvjetljavanjima kako bi nastali fotoprodukti putem reakcije fotociklizacije. Neki spojevi prilikom fotokemijskog osvjetljavanja nisu dali fotoprodukte, prilikom osvjetljavanja spojevi su se raspali što je potvrdila i TLC ploča. (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin, (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin i (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin su nakon fotoreakcija dali fotoprodukte koji su prikazani na slici 3.

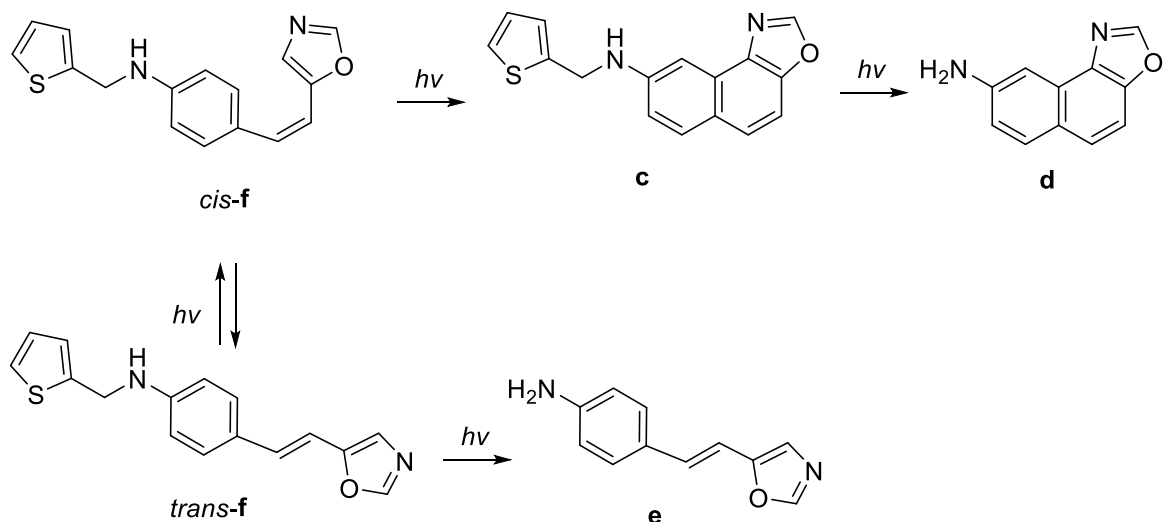
Međutim postoji i drugi način pristupa u kojem se 5-ariletetil-oksazoli zatvaraju u nafto[1,2-*d*]oksazole i podvrgavaju kao takvi reakciji *Buchwald-Hartwigove* aminacije te smo i na taj način dobili dva produkta. Točnije, fotokemijskim ciklizacijama kojima je izložen (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazol nastao je zatvoreni fotoprodukt odnosno 8-klornafto[1,2-*d*]oksazol koji je dalje reakcijama aminacije dao zatvorene produkte s različitim supstituentima ovisno o reakcijskim uvjetima *Buchwald-Hartwigove* reakcije. Takav reakcijski put prikazan je na shemi 8. Prilikom istraživanja nastali su spojevi **G** i **H** sa supstituentima na položaju tri prikazani na shemi 8, međutim u nedovoljnim količinama potrebnim za analizu.



Shema 8. Produkti *Buchwald-Hartwigove* reakcije aminacije 8-klornafto[1,2-*d*]oksazola.



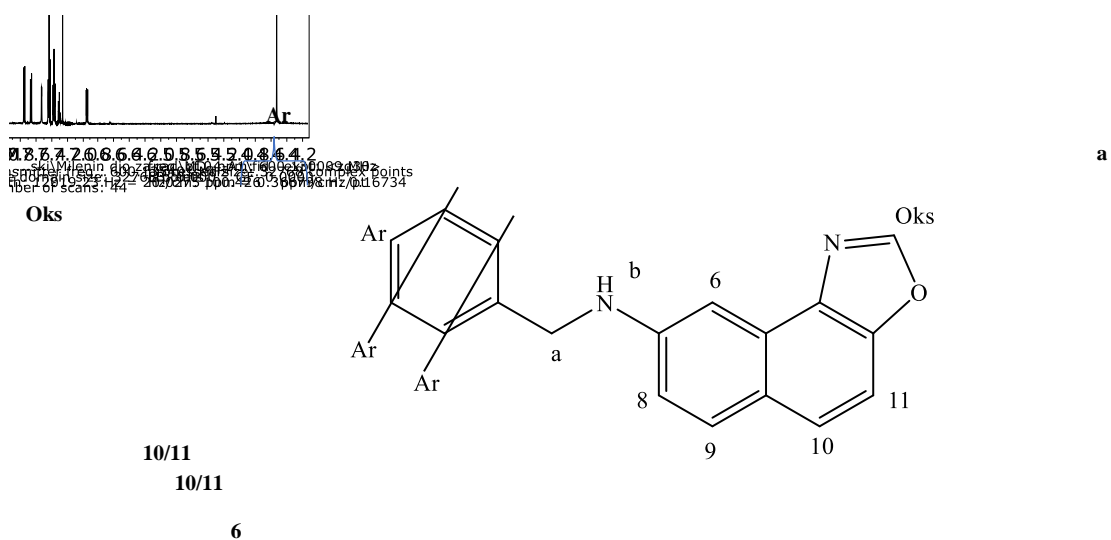
Slika 3. Fotokemijski produkti polazeći od *Buchwald-Hartwigove* reakcije.



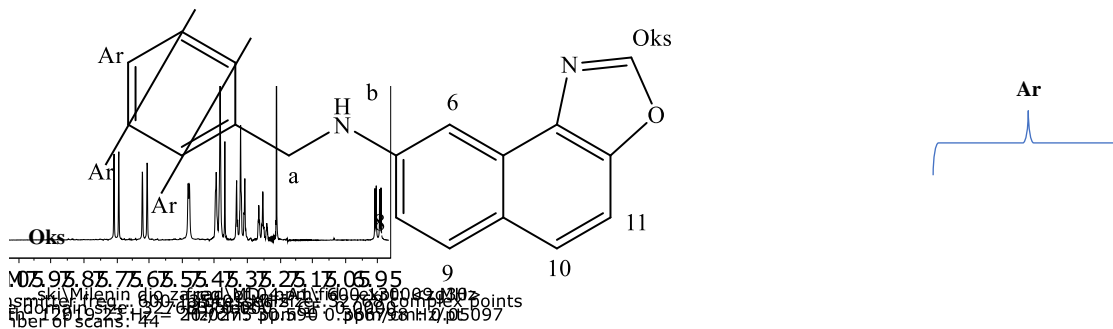
Shema 9. Fotoreakcijski put (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina.

Prilikom fotokemijskog osvjetljavanja (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina došlo je do izomerizacije *trans*-f u *cis*-f te dalje reakcijom fotociklizacije nastali su zatvoreni fotoproducti **c** i **d** te otvoreni **e**.

Na slikama 4-10 prikazani su ^1H NMR spektri novih spojeva **a-f**.



Slika 4. ^1H NMR spektar *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**).



10/11

10/11

6

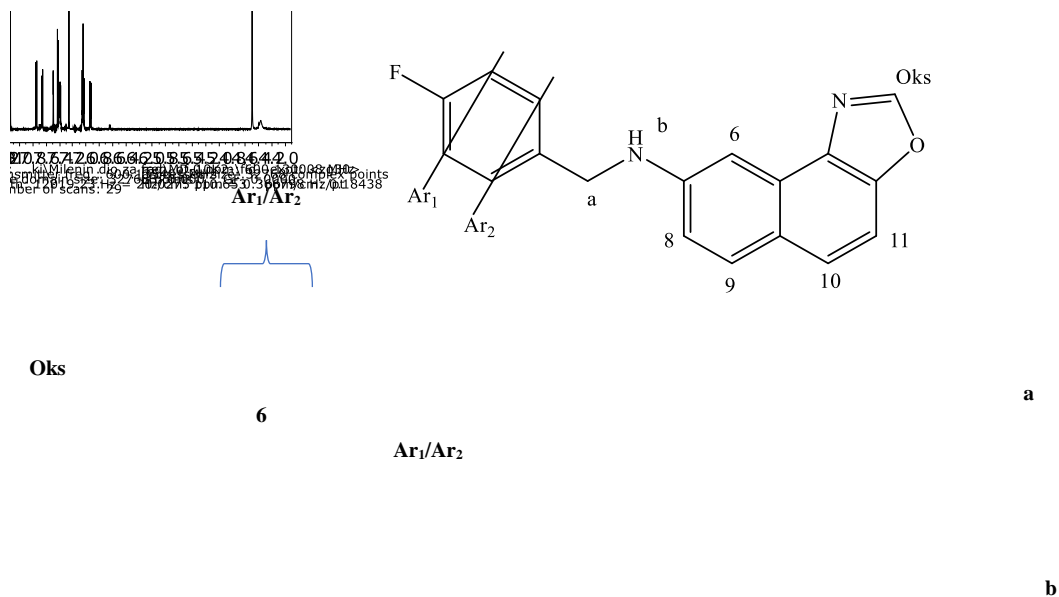
Slika 5. ^1H NMR spektar aromatskog dijela *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**).

Na ^1H NMR spektru (slika 5) *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**) vide se karakteristični pomaci prema kojima se na najvišoj vrijednosti nalaze oksazolski protoni zbog utjecaja kisika i dušika, heteroatoma. Arilni protoni čine multiplet koji se nalazi na vrijednostima između 7,30 ppm i 7,50 ppm. Antracenska jezgra također se nalazi na pomacima karakterističnim za aromatsko područje blago pomaknuta prema višim vrijednostima zbog blizine heteroatoma.

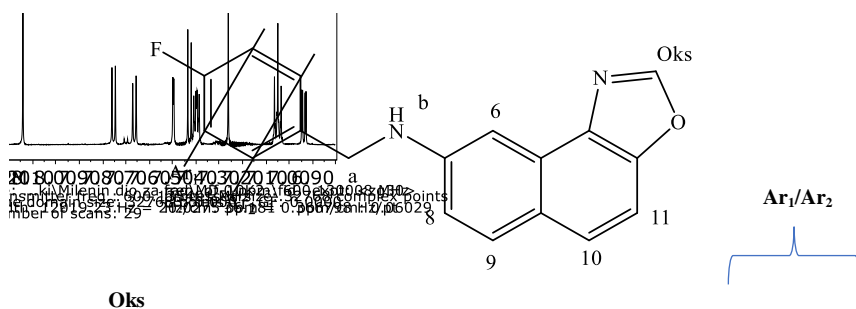
Prema ^{13}C spektru određujemo položaje ugljikovih protona stoga na oko 48 ppm nalazi se karakteristični signal za protone vodika metilenske skupine, -CH₂-. Kvaterni ugljikovi protoni su se smjestili u spektru između 124,2 ppm i 149,7 ppm i svi su singleti. Oksazolski ugljikov proton bi se trebao pojaviti na najvišim ppm vrijednostima iznad 150 ppm.

IR spektar nam uglavnom pomaže da odredimo prisutnost glavnih skupina kao što je NH skupina ili eventualno prisutnost aromatskih vibracija. On pokazuje izražene vibracije iznad 1500 cm⁻¹, ali i ispod tih vrijednosti za spojeve kao što su benzen, alkeni. Teorijski NH veza u IR spektru se očitava na vrijednostima od 3300 do 3500 cm⁻¹.

Spoj *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin je sekundarni amin koji pokazuje vibracije N-H veze na oko 3306 cm⁻¹. Aromatski prsten ima delokalizirane tri dvostruke veze i potvrda prstena u IR spektru je nekoliko signala na 1450 do 1600 cm⁻¹. Također monosupstituirani benzen pokazuje vibracije između 600-800 cm⁻¹.



Slika 6. ¹H NMR spektar *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**).



6

Ar₁/Ar₂

Slika 7. ¹H NMR spektar aromatskog dijela *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (b).

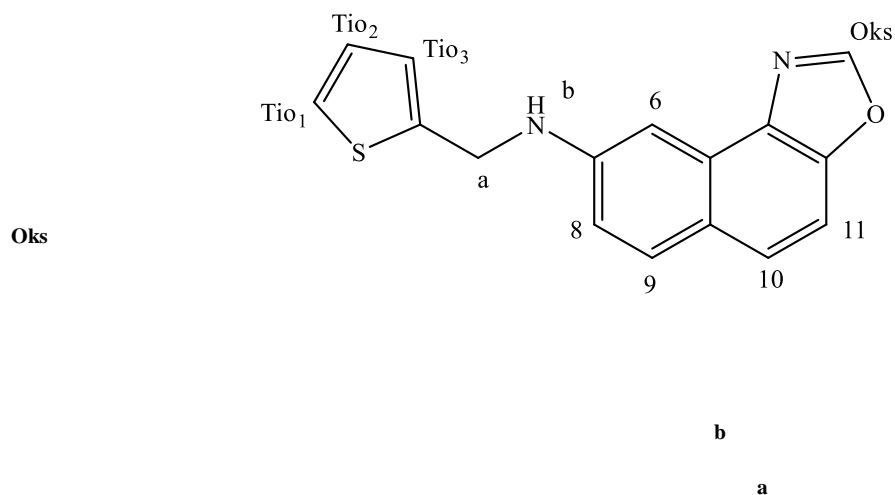
¹H NMR spektar na slici 6 i slici 7 prikazuje spoj *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (b) sa svim njegovim karakterističnim pomacima.

Vodikovi protoni koji se nalaze na najvišim vrijednostima u spektru su zasigurno oksazolski, a razlog tome je utjecaj heteroatoma dušika, kisika te donekle i antracenske jezgre. Vodikovi protoni amino skupine nalaze se na vrijednostima od oko 4,40 ppm, a metilenski se nalaze na vrijednostima od oko 4,50 ppm. Na najnižim vrijednostima nalaze se arilni protoni, "Ar₁" zbog utjecaja supstituenta fluora.

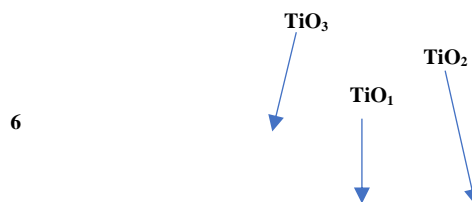
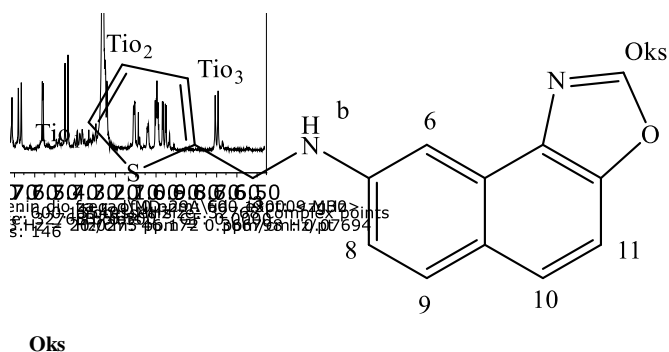
Na ¹³C NMR spektru vide se pomaci karakteristični za pojedine protone ugljika. Snimljen je APT ugljikov spektar koji na gornjoj strani prikazuje kvaterne ugljikove protone i ugljikove atome s neparnim brojem protona, a na donjoj strani ugljikove atome s parnim brojem protona. Prikazani su svi karakteristični singleti kvaternih ugljikovih protona, a najviše vrijednosti ima kvaterni proton koji se nalazi u neposrednoj blizini fluora. Najniže vrijednosti očekivano pokazuje ugljikov proton koji je metilenski, -CH₂-.

IR spektar prikazuje karakteristična sprežanja na oko 3414 cm^{-1} što odgovara teorijski sekundarnom aminu. Signal 823 cm^{-1} odgovara parasupstituiranom benzenu.

Karakteristična C=O sprežanja pokazuju vibracije na 1637 cm^{-1} . C=N vibracije veze pokazuju signal između 1500 i 1800 cm^{-1} što spektar i prikazuje.



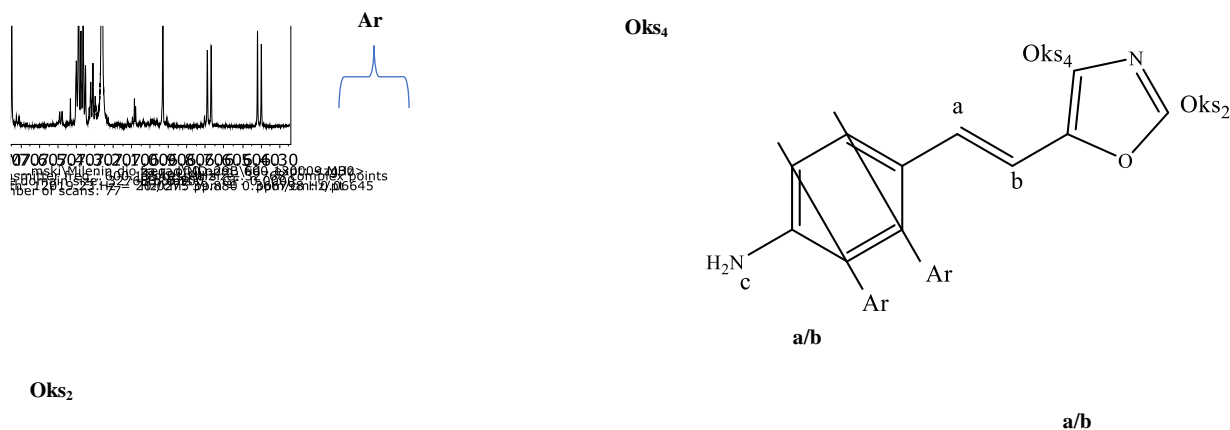
Slika 8. ^1H NMR spektar *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c).



Slika 9. ¹H NMR spektar aromatskog dijela *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c).

¹H NMR spektari na slici 8 i slici 9 *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c) prikazuju vodikove protone amino skupine koji se nalaze na vrijednostima od oko 4,70 ppm, a metilenski se nalaze na vrijednostima od oko 4,60 ppm. Vodikovi protoni tiofenskog prstena se nalaze u aromatskom području između 6,90 ppm i 7,30 ppm.

Na IR spektru *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c) vidi se karakterističan signal za sekundarni amin na 3396 cm⁻¹. Prikazuje također C=O i C=N vibracije analogno prethodnim primjerima.

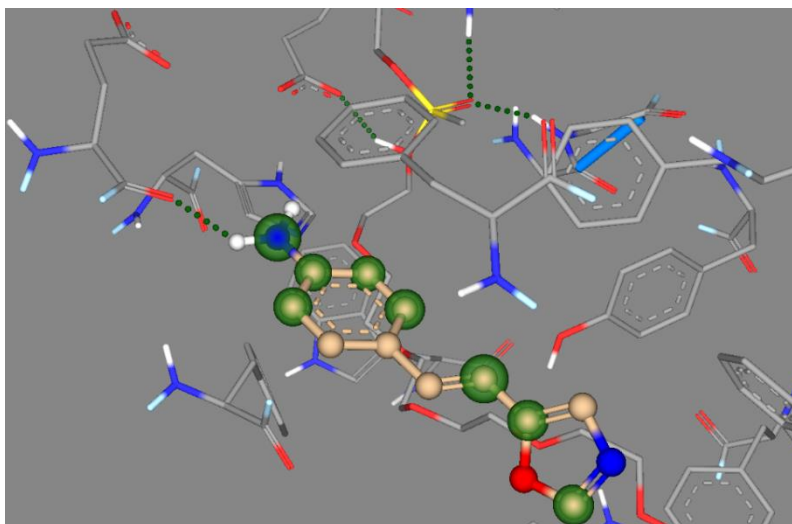


Slika 10. ¹H NMR spektar aromatskog dijela (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**).

¹H NMR spektar (slika 10) (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**) prikazuje vodikove protone oksazolskog prstena, na čiji položaj u spektru izrazito djeluju heteroatomi dušik i kisik na najvišim vrijednostima u spektru. Arilni, ekvivalentni vodikovi protoni nalaze se u aromatskom području dok se pri nižim vrijednostima ¹H NMR spektra ovog spoja pojavuju vodikovi protoni dvostruke veze "**a/b**".

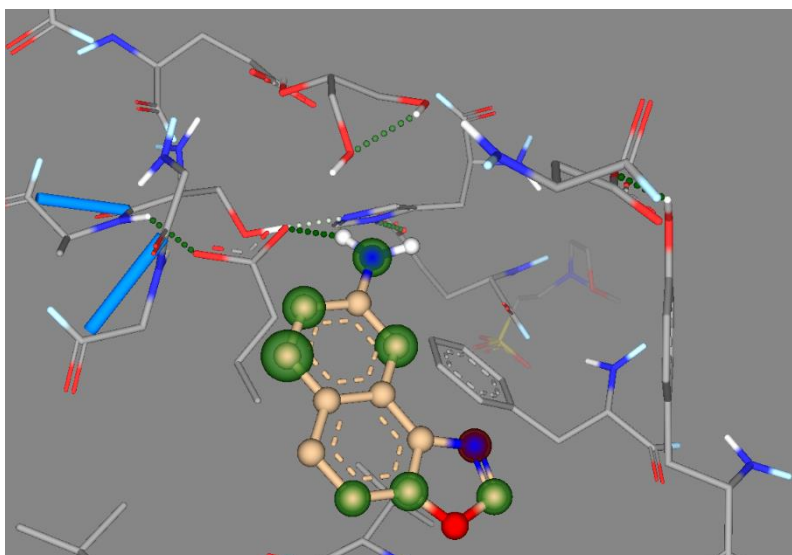
IR spektar dobivenog spoja signalom na 3412 cm⁻¹ dokazuje postojanje primarnog amina u strukturi spoja, a *para*-supstituirani organski spoj pokazuje signale na 837 cm⁻¹.

Novonastali spojevi su podvrgnuti analizama pomoću SeeSAR programa i na slikama 11-18 te u prilogu prikazane su potencijalne interakcije s aktivnim mjestom acetil- i butirilkolinesteraze. Većina ovih spojeva djeluju kao inhibitori i blokiraju ulaz supstrata u aktivno mjesto enzima kao što je primjerice (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (**e**) čija NH skupina tvori vodikove veze s aminokiselinom glutamin, Glu 327 (slika 11).

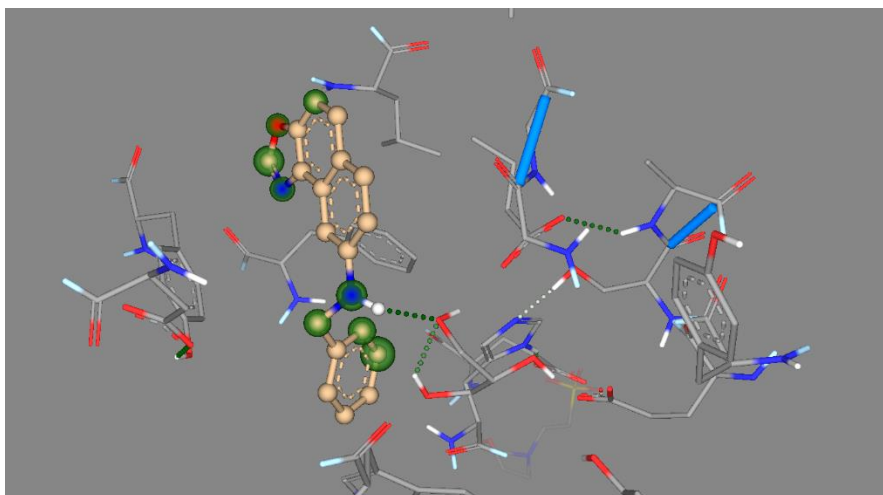


Slika 11. SeeSAR prikaz (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**) u aktivnom mjestu enzima acetilkolinesteraze.

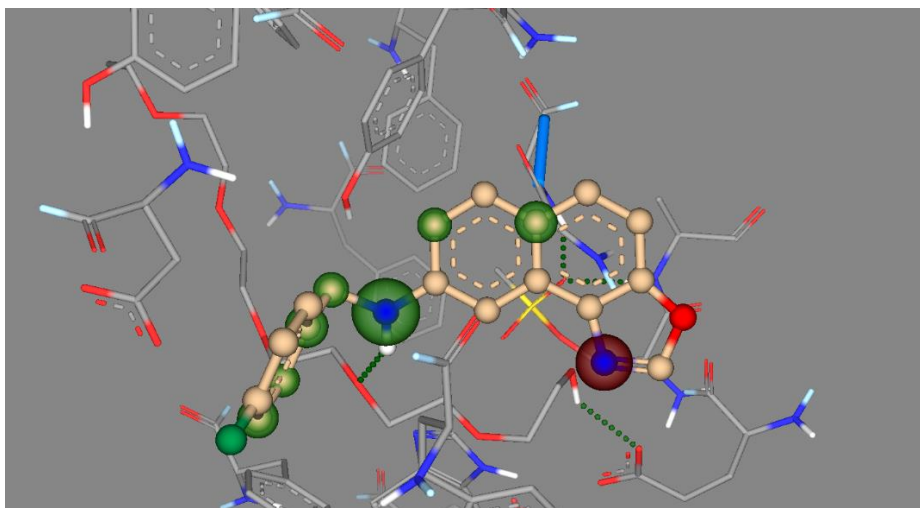
Isto tako analizirano je aktivno mjesto enzima butirilkolinesteraze koji je također prikazan pomoću SeeSAR programa. Program prikazuje spojeve zatvorene fotokemijskim putem na slikama 11-18. Primjerice, nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin prikazan na slici 12 u aktivnom mjestu butirilkolinesteraze, vidi se vodikova veza između NH skupine spoja i aminokiselinskog ogranka na kojeg je vezana aminokiselina alanin, Ala 199. Oksazolski dušik ima nepovoljan položaj.



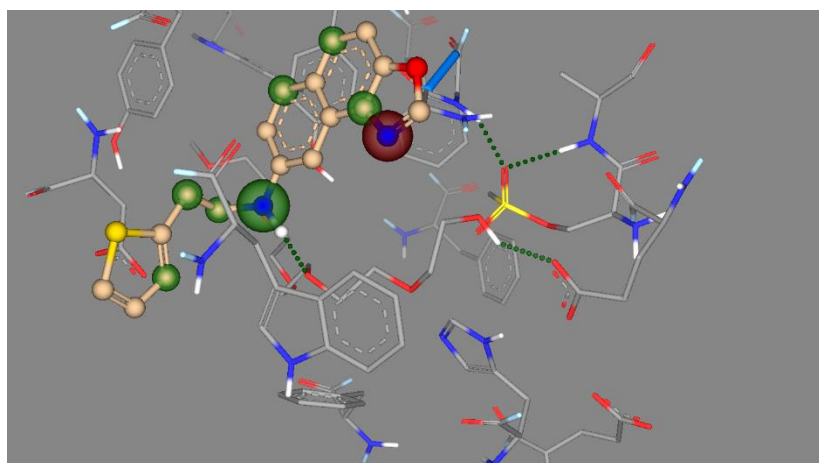
Slika 12. SeeSAR prikaz nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**d**) u aktivnom mjestu enzima butirilkolinesteraze.



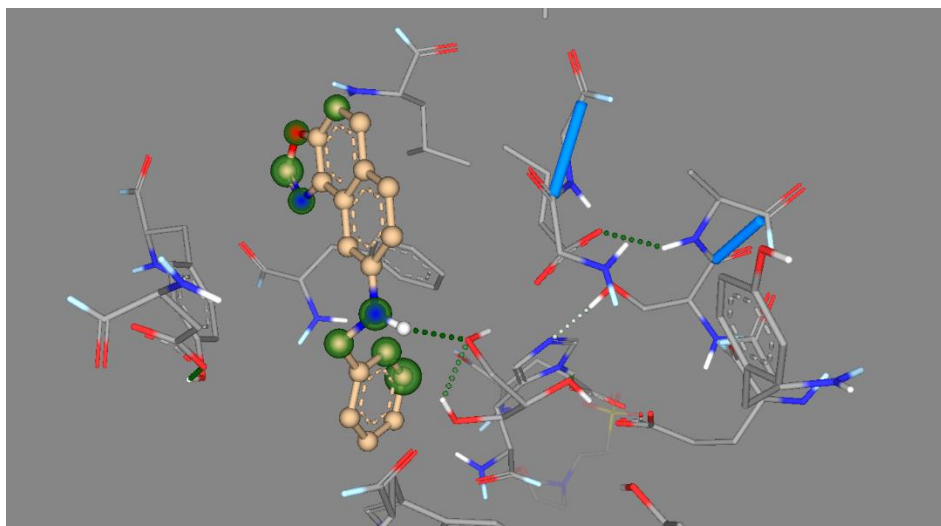
Slika 13. SeeSAR prikaz *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**) (AChe).



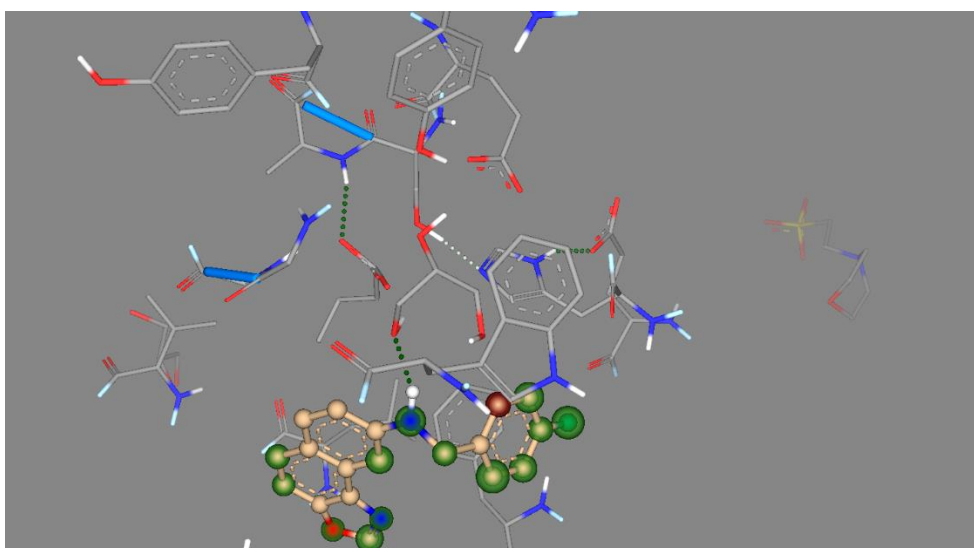
Slika 14. SeeSAR prikaz *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**) (AChe).



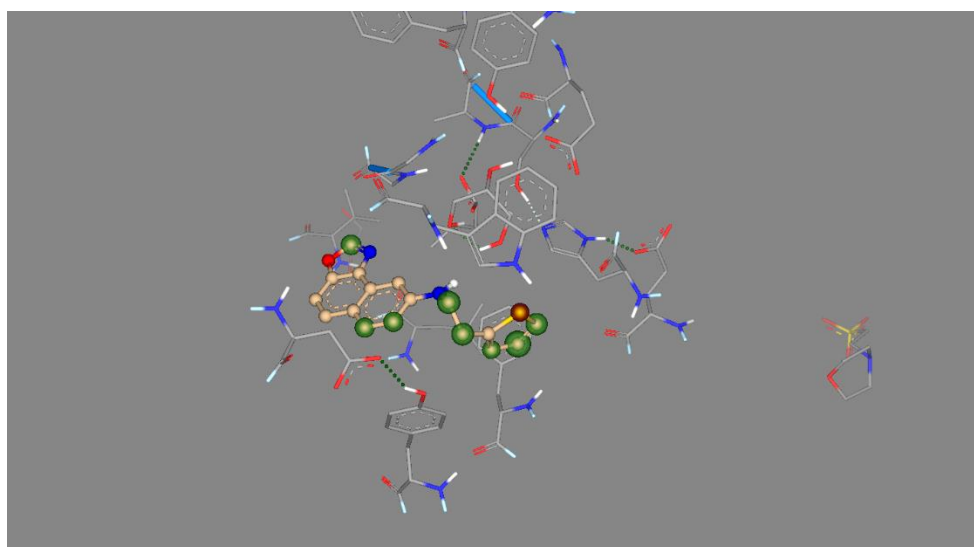
Slika 15. SeeSAR prikaz *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**c**) (AChe).



Slika 16. SeeSAR prikaz *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**) (BuChe).



Slika 17. SeeSAR prikaz *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**) (BuChe).



Slika 18. SeeSAR prikaz *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**c**) (BuChe).

Iako je SeeSAR program pokazao da su neke interakcije nepoželjne, daljnja eksperimentalna istraživanja inhibicije kolinesteraza pokazat će još realniju sliku njihove potencijalne biološke aktivnosti. Bez obzira na nepovoljan položaj pojedinih atoma, molekule imaju potencijalno dobra biološka svojstva. U skladu s tom teorijom novonastali spojevi su podvrgnuti testovima potencijalne aktivnosti koji su prikazani detaljno u priložima, a neke glavne karakteristike svakog pojedinog spoja prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Aktivnost pojedinih spojeva te njihove karakteristike

| Spoj | Pa | Pi | Aktivnost spoja |
|---|-----------|-----------|--|
| (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,737 | 0,020 | Antineoplastik |
| (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,729 | 0,021 | Antineoplastik |
| | 0,732 | 0,004 | CYP1A inhibitor |
| (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,607 | 0,012 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| | 0,669 | 0,031 | Antineoplastik |
| (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,713 | 0,024 | Antineoplastik |
| (<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,632 | 0,038 | Antineoplastik |

| | | | |
|--|-------|-------|--|
| <i>(E)</i> - <i>N</i> -(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin | 0,607 | 0,005 | CYP1A2 inhibitor |
| | 0,623 | 0,005 | CYP1A inhibitor |
| | 0,674 | 0,030 | Antineoplastik |
| | 0,736 | 0,008 | HMGSC2 pojačivač ekspresije |
| <i>(E)</i> -4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (e) | 0,600 | 0,013 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| | 0,711 | 0,005 | Antileukemik |
| | 0,801 | 0,012 | Antineoplastik |
| <i>N</i> -benzilnafto[1,2- <i>d</i>]oksazol-8-amin (a) | 0,614 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |
| | 0,627 | 0,005 | CYP1A inhibitor |
| | 0,628 | 0,005 | CYP1A2 inhibitor |
| | 0,638 | 0,007 | Antileukemik |
| <i>N</i> -(4-fluorbenzil)nafto[1,2- <i>d</i>]oksazol-8-amin (b) | 0,620 | 0,011 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| | 0,639 | 0,003 | Inhibitor MAP 14 kinaze |
| | 0,678 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |
| <i>N</i> -(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2- <i>d</i>]oksazol-8-amin (c) | 0,590 | 0,014 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| | 0,593 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |
| nafto[1,2- <i>d</i>]oksazol-8-amin (d) | 0,675 | 0,027 | Inhibitor liaze |
| | 0,766 | 0,005 | Antileukemik |
| | 0,765 | 0,003 | Inhibitor MAP kinaze |
| | 0,776 | 0,003 | Inhibitor MAP kinaze 14 |

| | | | |
|--|-------|-------|----------------|
| (Z)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)- N-(tiofen-2-ilmetil)anilin (f) | 0,589 | 0,047 | Antineoplastik |
| | 0,553 | 0,005 | Antileukemik |

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. OPĆE NAPOMENE

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički) i na pločama presvučenim tankim slojem silikagela (0,2 mm, 0,5 mm, 1,0 mm, 60 F₂₅₄, Merck). Za eksperimente je također korištena i uljna kupelj koja sadržava parafinsko ulje. Fotokemijska osvjetljavanja su provedena u fotokemijskom reaktoru (Rayonet RPR 100) koji je opremljen s 16 žarulja uskog spektra (RPR 300 nm i RPR 350 nm) u koji se uvode kvarcne ili pyrex kivete.

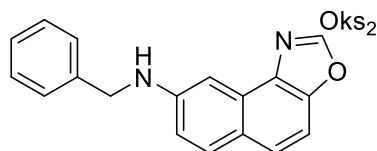
Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su: nuklearna magnetska rezonancija (¹H i ¹³C NMR) i ultraljubičasta spektrofotometrija (UV). Spektri ¹H i ¹³C NMR snimljeni su na instrumentima Varian Gemini 300 na 300 MHz (¹H NMR) odnosno 75 MHz (¹³C NMR) te Bruker AV-600 na 600 MHz (¹H NMR) odnosno 150 MHz (¹³C NMR). Svi NMR spektri snimani su u CDCl₃ kao otapalu, koristeći tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard. Otapala su pročišćena destilacijom. IR spektri su snimljeni na Spectrum One FTIR spektrofotometru u području od 4000 do 450 cm⁻¹. Skraćenica PE/DCM odnosi se na smjesu petroletera i diklormetana, a skraćenica PE/E odnosi se na smjesu petroletera i dietiletera.

4.2. SINTEZA CIKLIZACIJSKIH OKSAZOLA

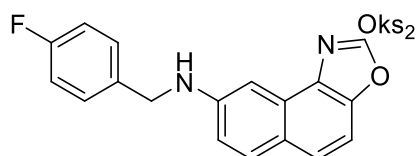
Za sintezu ciklizacijskih produkata korištene su fotokemijske reakcije u kojima su spojevi osvijetljavani u fotokemijskom reaktoru s lampama od 300 nm i 350 nm, a osvijetljavanja su praćena u određenim vremenskim intervalima, odnosno svaka 2 sata je putem TLC kromatografske pločice praćen napredak reakcije.

4.2.1. Fotokemija novih (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (a-f)

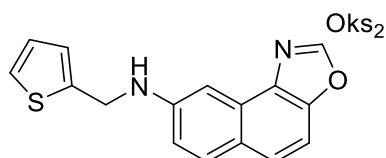
U kvarcnoj kiveti pomiješano je 50,00 mg početnog spoja odnosno (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina i (*E*)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina zajedno s 50 mL otapala toluena tako da koncentracija bude $3 \cdot 10^{-3}$ mmol/mL. U otopinu se s vrha špahtlice doda joda, I_2 koji potiče ciklizaciju i boji otopinu u žarko ružičastu boju. Otopina se osvijetljava u fotokemijskom reaktoru pod UV lampama od 350 nm 4; 8; 2 i 3 sata. Provjerava se nastajanje fotoprodukta putem TLC pločice, a nakon završetka fotokemijske reakcije otopina se upari na rotacijskom uparivaču kako bi se uklonilo otapalo odnosno toluen, uparavanje se provodi u digestoru zbog toksičnosti toluena. Sirova reakcijska smjesa se potom pročišćava putem kolonske kromatografije na silikagelu koristeći DCM (100%) kao eluens. Na koloni provobitno izlazi jod što dokazuje i ružičasto obojenje otopine. Izolirani su sljedeći spojevi.



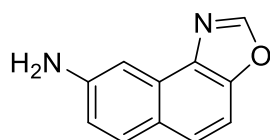
12.5 mg (18.7%) *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (a); žuto ulje; R_f (DCM) = 0.53; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3396, 2922, 2849, 2301, 1735, 1635, 1535, 1024; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 8.15 (s, 1H, H-Oks₂), 7.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.43 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H, $J = 8.7; 2.5$ Hz), 4.52 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 149.7 (s), 146.2 (s), 138.2 (s), 129.3 (2d), 128.2 (d), 128.7 (s), 127.7 (s), 127.3 (2d), 126.9 (d), 126.4 (d), 125.9 (d), 124.2 (s), 116.1 (d); 105.9 (d), 98.8 (d), 47.8 (t).



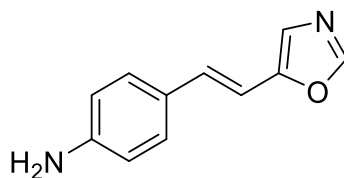
9.3 mg (13.2%) *N*-(4-fluorobenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**b**), žuti prah; R_f (DCM) = 0.55; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3414, 2922, 1637, 1601, 1533, 1508, 1382, 1255, 1222, 1157, 1084, 1023, 823; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 8.11 (s, 1H, H-Oks₂), 7.75 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.04 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J = 8.8; 2.5$ Hz), 4.50 (s, 2H), 4.39 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 163.7 (s), 150.8 (s), 148.2 (s), 146.9 (s), 134.5 (s), 129.8 (d), 129.3 (d), 129.2 (d), 126.4 (d), 124.7 (s), 116.5 (d), 115.7 (d), 115.4 (d), 106.6 (d), 99.3 (d); 47.5 (t).



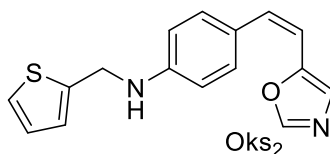
1.7 mg (2.6%) *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**c**), žuto ulje; R_f (DCM) = 0.67; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3393, 2917, 2310, 1734, 1593, 1460, 1038; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 8.16 (s, 1H, H-Oks₂), 7.76 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 5.0, 3.5$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 8.8; 2.5$ Hz), 4.71 (s, 2H), 4.40 (s, 1H).



Tragovi nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**d**); žuto ulje; R_f (PE / DCM = 1:1) = 0.23; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 7.37 (s, 1H, H-Oks₂), 7.34 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 3.01 (s, 2H, NH₂).



1.5 mg (2.4%) **(E)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (e)**; žuto ulje; R_f (DCM) = 0.43; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3412, 2917, 2844, 1737, 1632, 1462, 1038; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 7.73 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz).



11.1 mg (17.10 %) **(Z)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)anilin (f)**, žuto ulje; R_f (DCM) = 0.42; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3359, 2811, 1708, 1665; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 7.62 (s, 1H, H-Oks₂), 7.20-7.09 (m, 4H), 7.07 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.2$ Hz), 6.63 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 6.23 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 4.62 (s, 2H), 4.31 (s, 1H).

5. ZAKLJUČAK

U svrhu sinteze novih, potencijalnih lijekova za poboljšanje kvalitete osoba oboljelih od *Alzheimerove* bolesti sintetizirani su novi derivati oksazola, 5-(ariletenil)oksazoli. Za sintezu novih derivata korištena je *Buchwald-Hartwigova* reakcija aminacije kojom smo dobili prihvatljiva iskorištenja uz strogo definirane reakcijske uvjete. Ciklizacijski produkti su nastali fotokemijskim reakcijama elektrociklizacije.

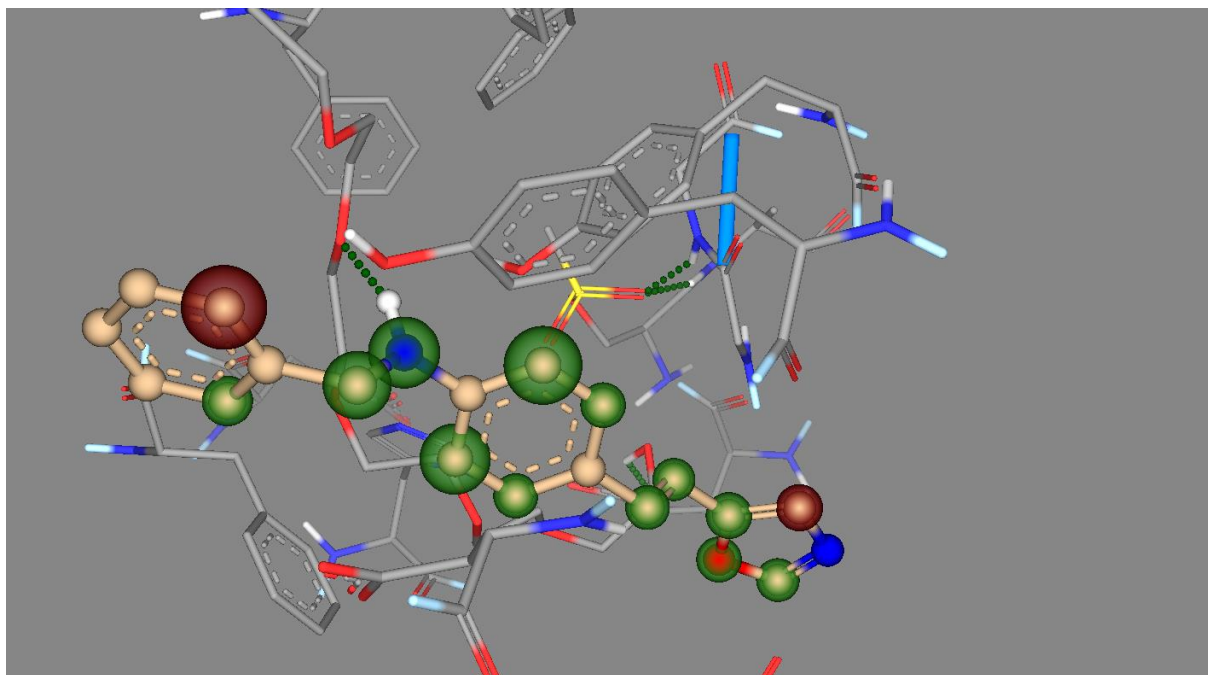
Polazni spoj bio je 5-(4-klorstiril)oksazol pripremljen iz aldehida i ostalih potrebnih kemikalija za njegovu sintezu prema *Van-Leusenovoj* reakciji. Iz navedenog spoja nastali su novi derivati oksazola pomoću *Buchwald-Hartwigove* reakcije aminacije, a iskorištenje ovih reakcija ovisi o položaju supstituenata na benzenskoj jezgri. U ovom radu pokazalo se da su najbolje izreagirali spojevi koji na položaju 4 benzenskog prstena imaju neki supstituent. Najbolje iskorištenje pokazalo se s benzilnim supstituentom na benzenskom prstenu. Neke amino supstituente nismo uspjeli ni pripremiti kao što su metil i klor na položaju 4 benzenskog prstena.

Fotokemijska istraživanja provedena su pri valnim duljinama od 350 nm jer sintetizirani spojevi apsorbiraju UV zračenje u području valnih duljina od 340 do 350 nm, što smo mogli vidjeti iz njihovih UV spektara. Fotokemijske reakcije su dale 6 novih fotoprodukata (**a-f**) što uvelike doprinosi napretku u daljnjem istraživanju ovakvih i sličnih spojeva.

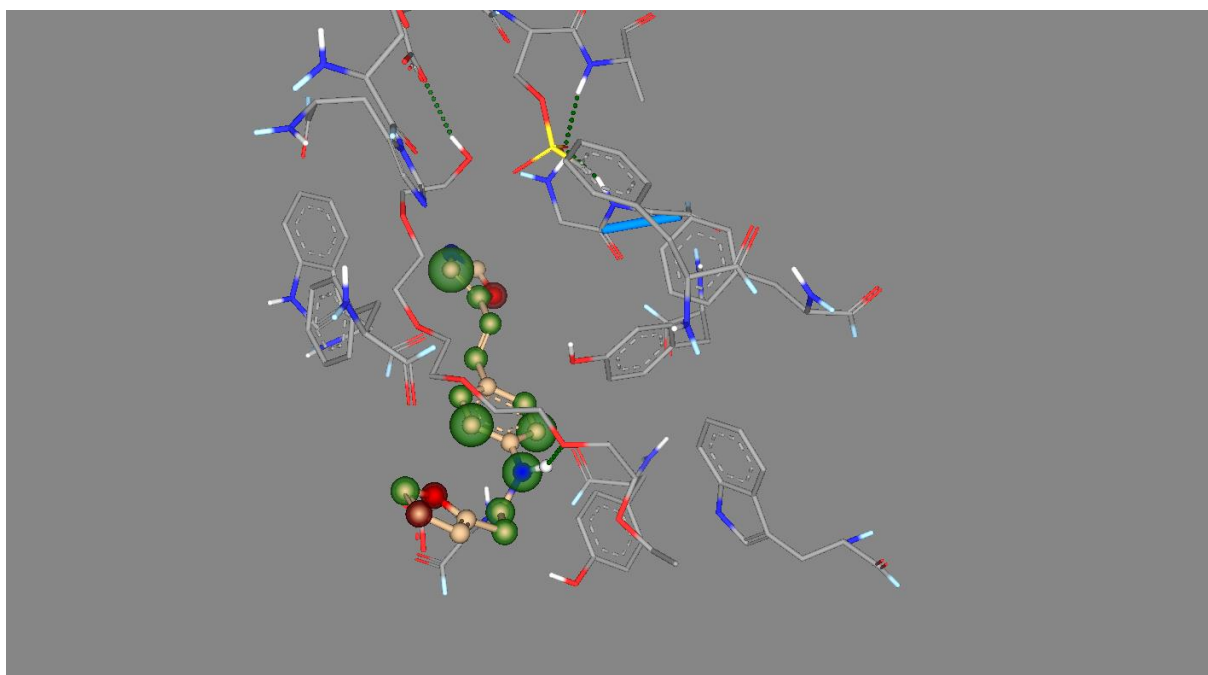
Svi novonastali spojevi su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani, prevedeni su također u vodotopive kloridne soli, proučena je njihova biološka aktivnost, ali i ADME svojstva. Provedene su također i simulacije potencijalne reakcije s aktivnim mjestom enzima acetil- i butirilkolinesteraze pomoću SeeSAR programa.

6. PRILOZI I DODATCI

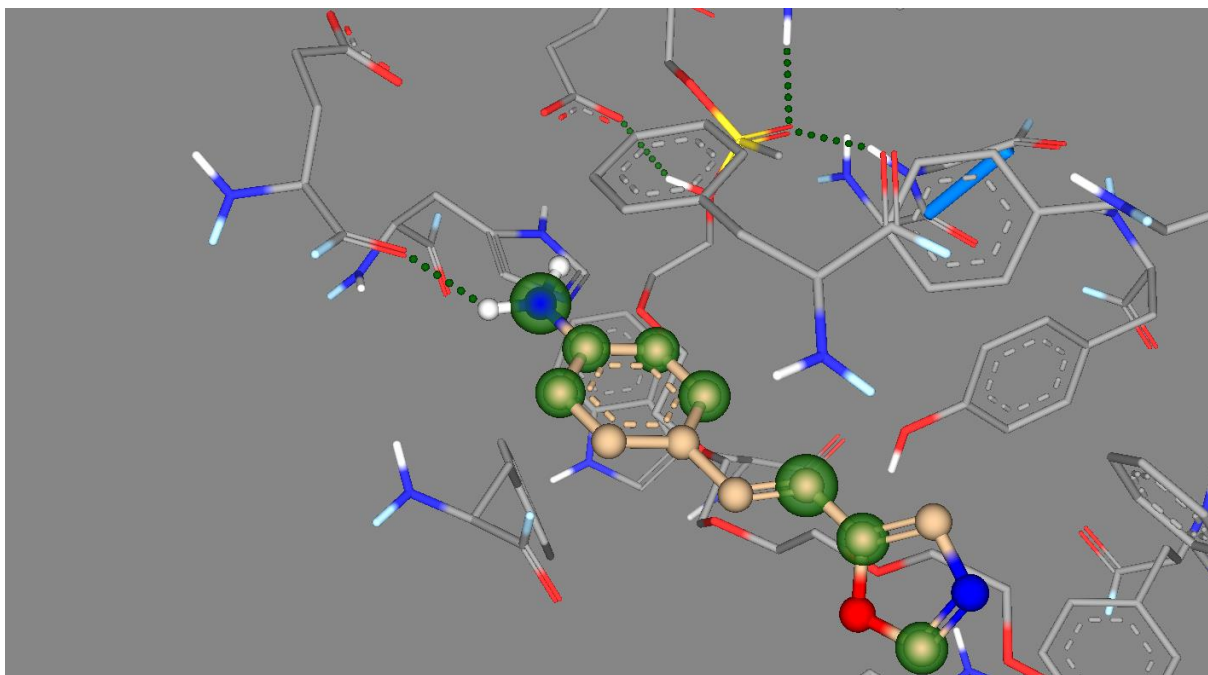
6.1. SeeSAR PRIKAZ PRODUKATA U AKTIVNOM MJESTU ACETILKOLINESTERAZE



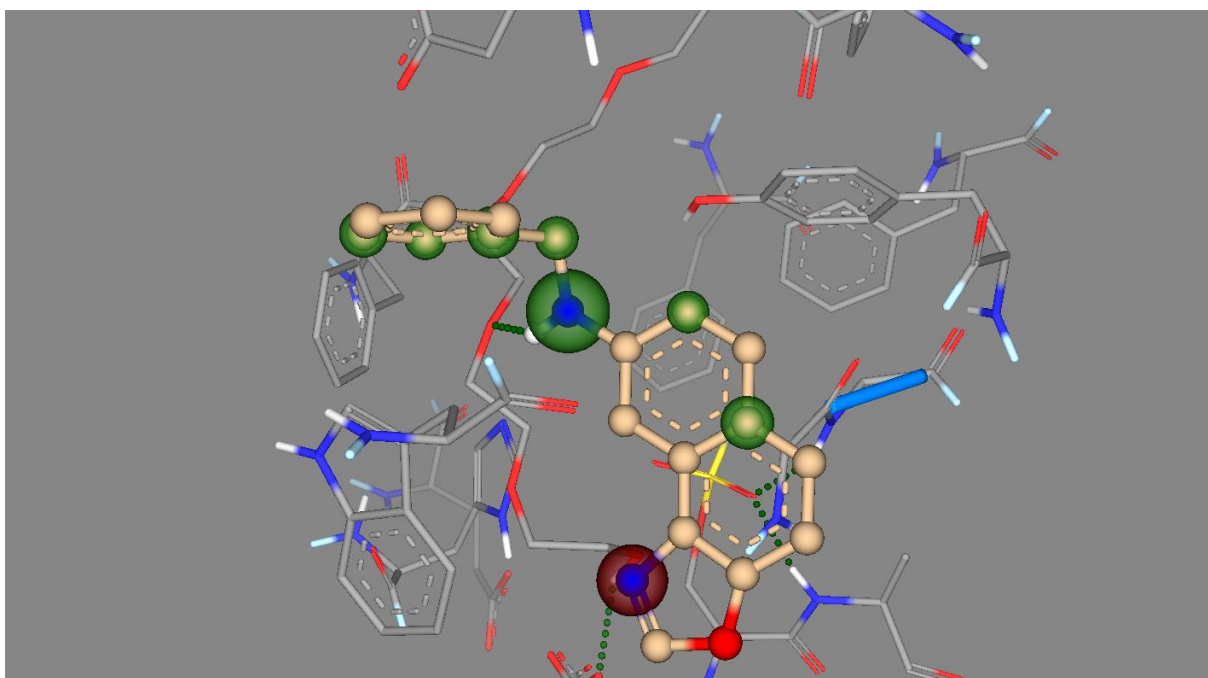
Slika 1. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (AChe).



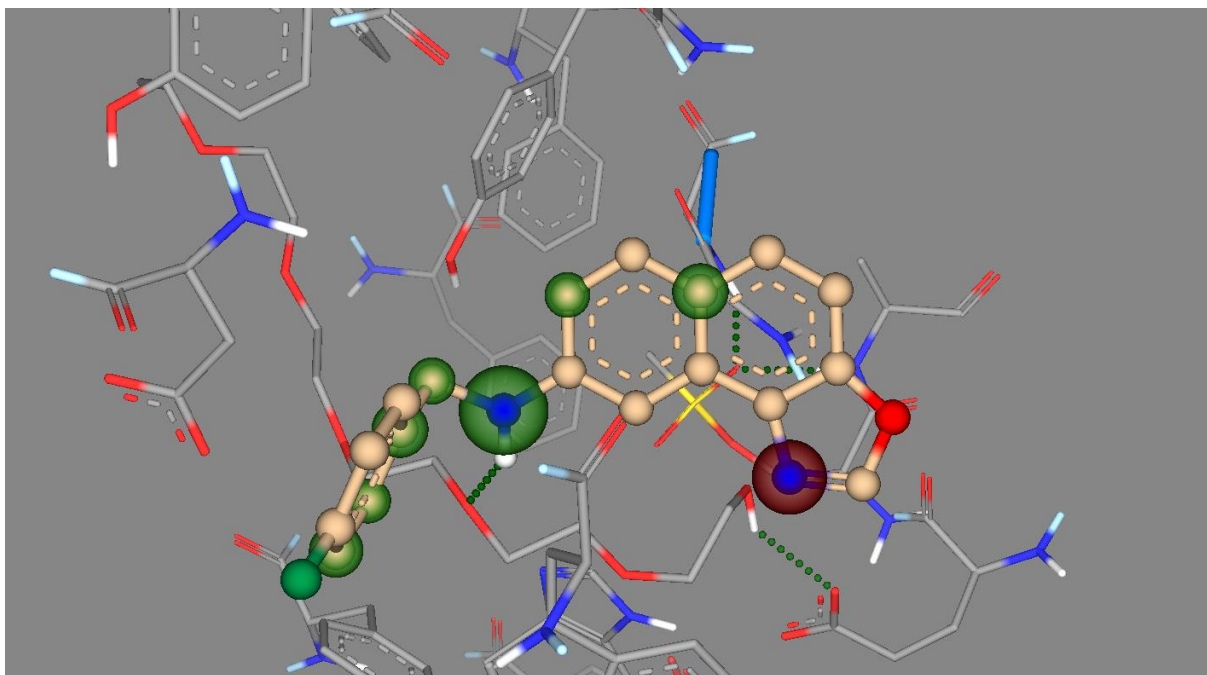
Slika 2. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (AChe).



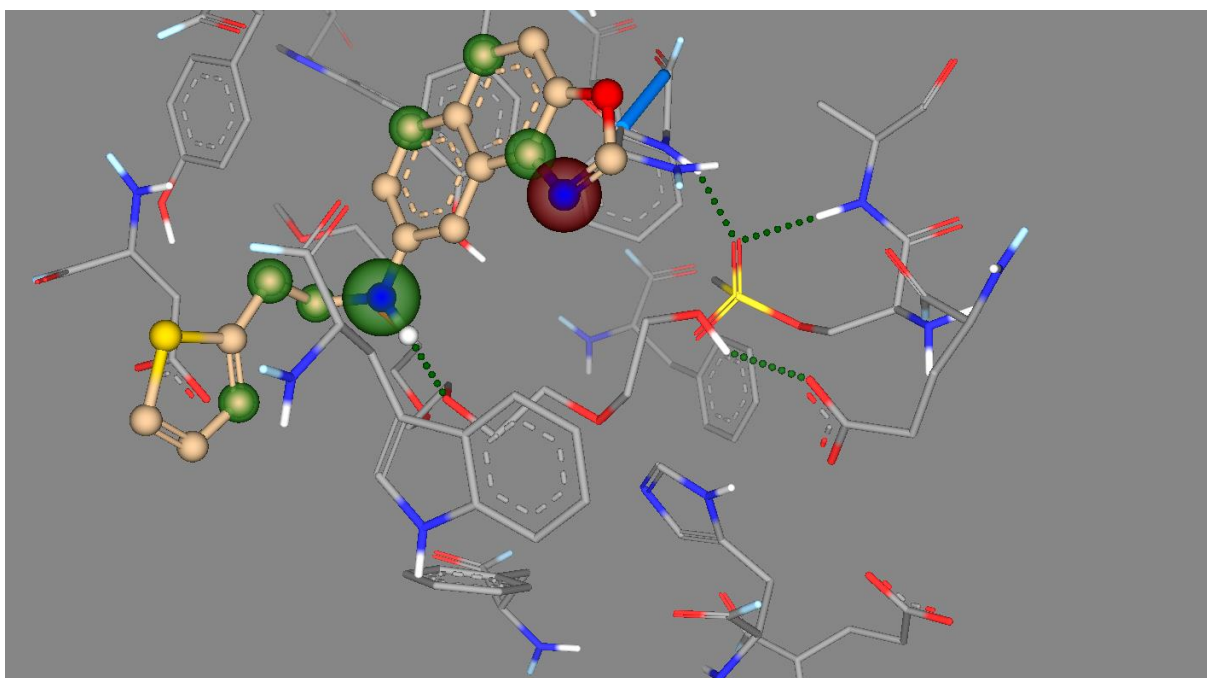
Slika 3. SeeSAR prikaz (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**) (AChe).



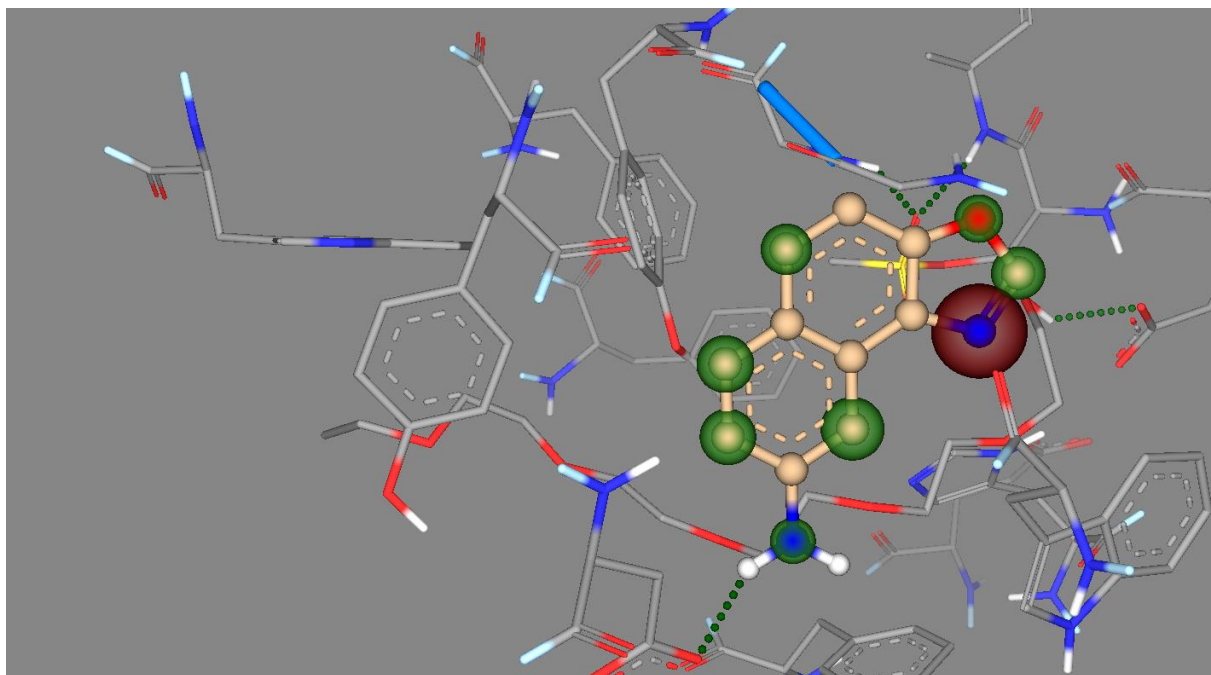
Slika 4. SeeSAR prikaz *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**) (AChe).



Slika 5. SeeSAR prikaz *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**) (AChe).

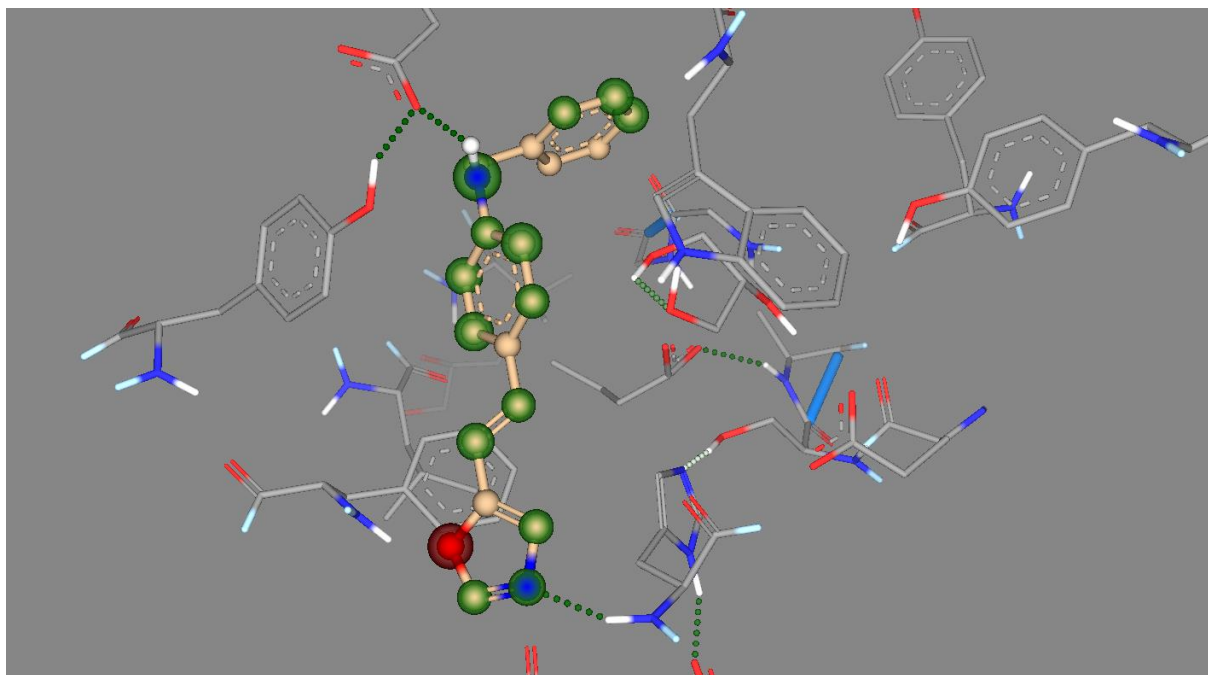


Slika 6. SeeSAR prikaz *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**c**) (AChe).

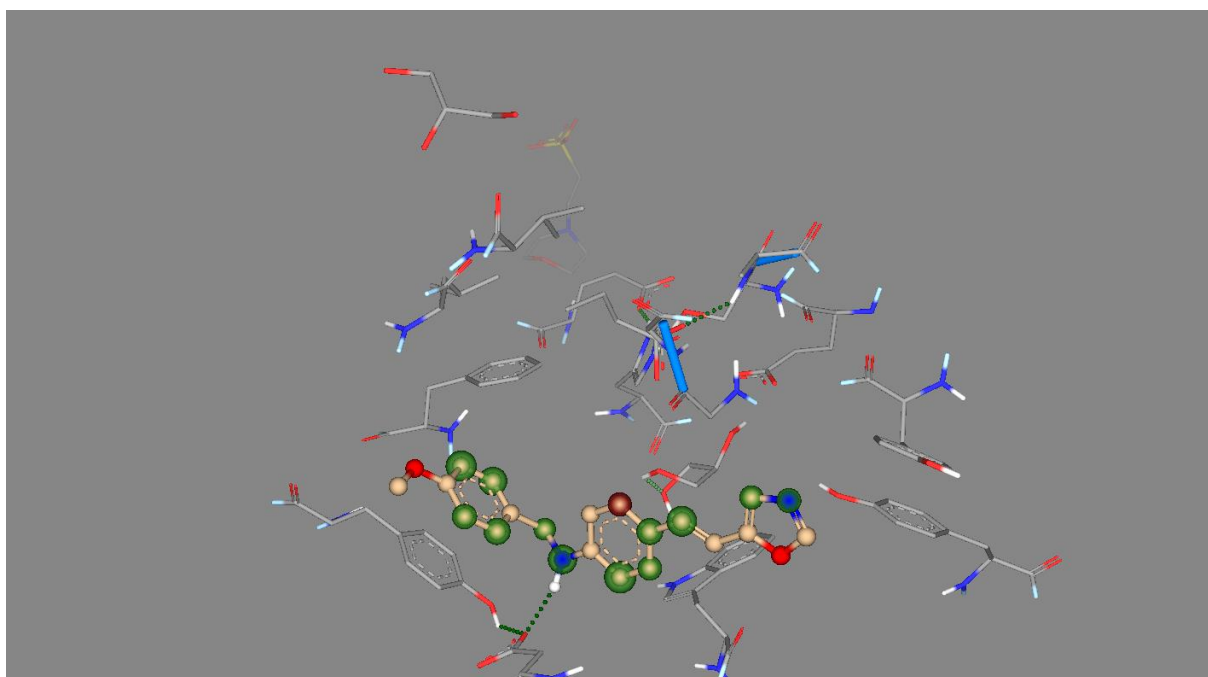


Slika 7. SeeSAR prikaz nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**d**) (AChE).

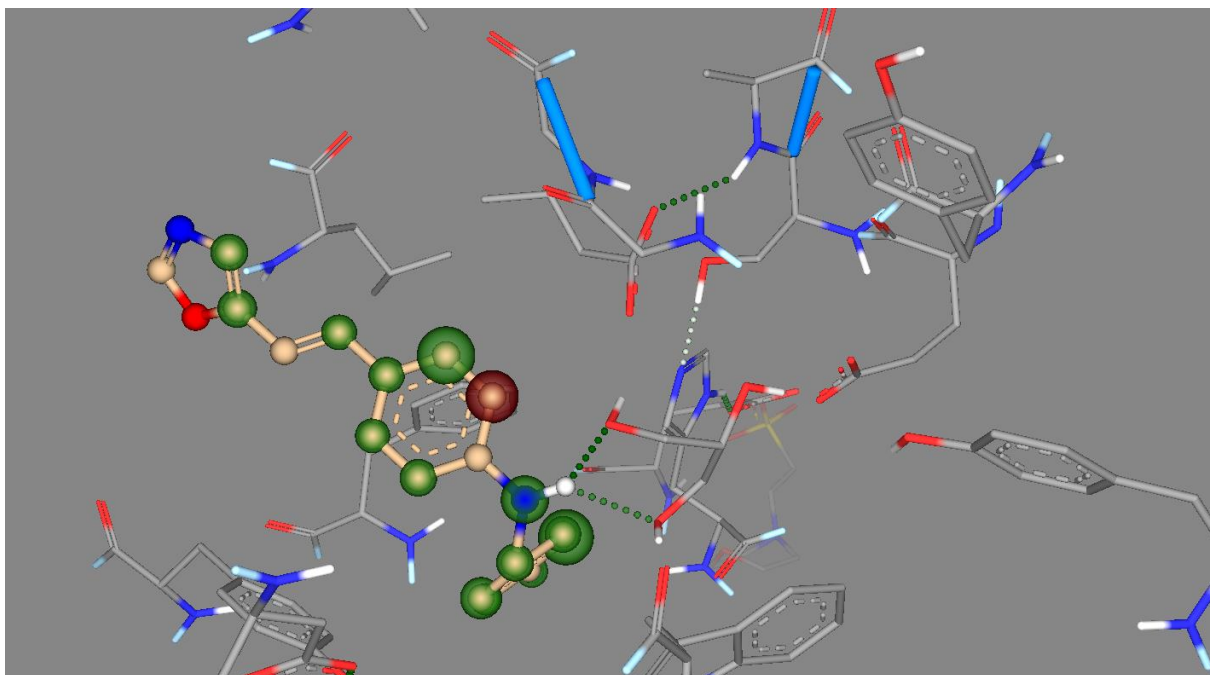
6.2. SeeSAR PRIKAZ PRODUKATA U AKTIVNOM MJESTU BUTIRILKOLINESTERAZE



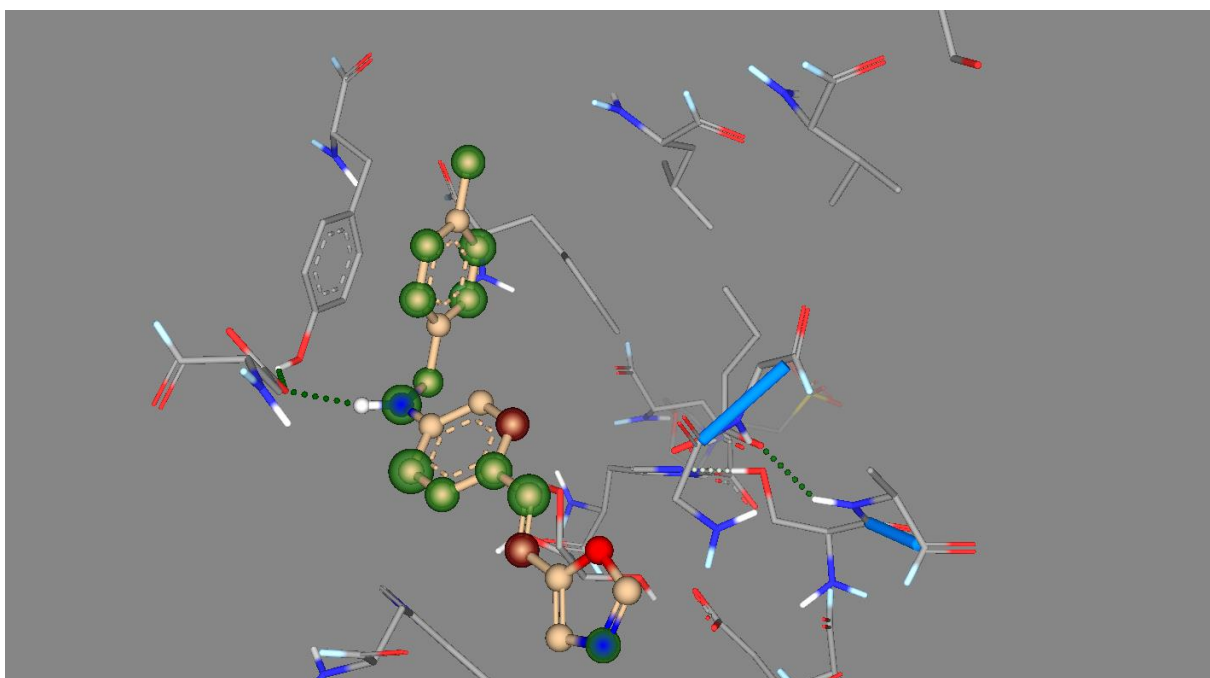
Slika 8. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



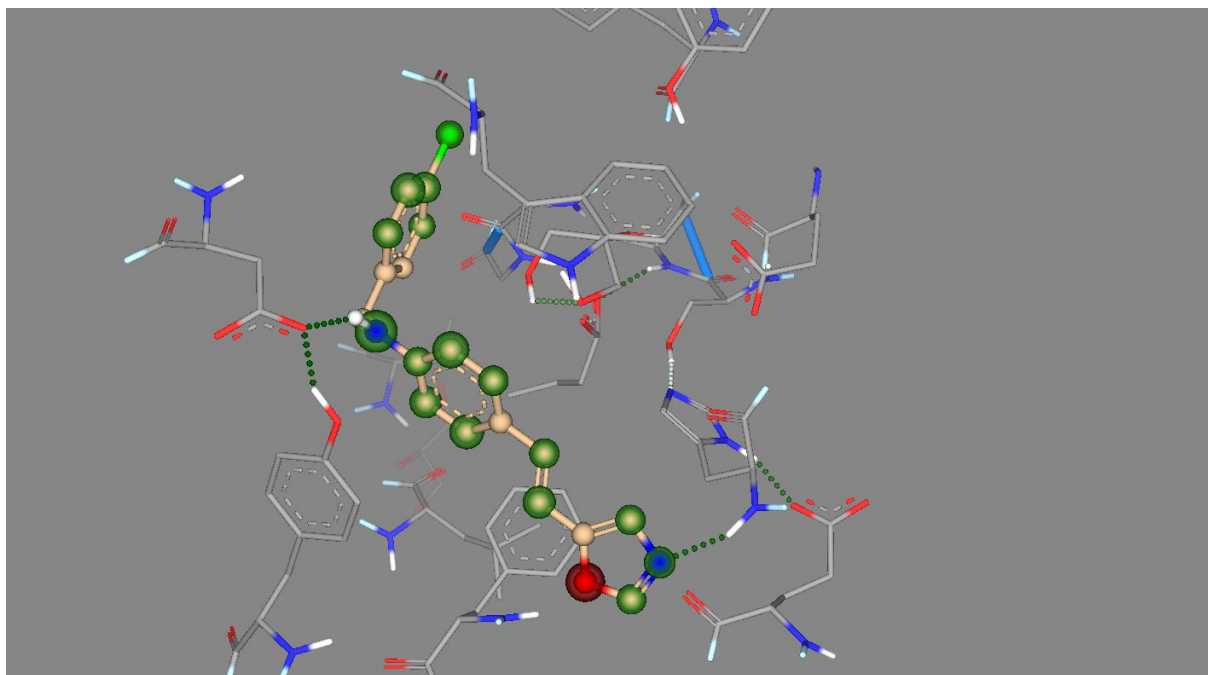
Slika 9. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



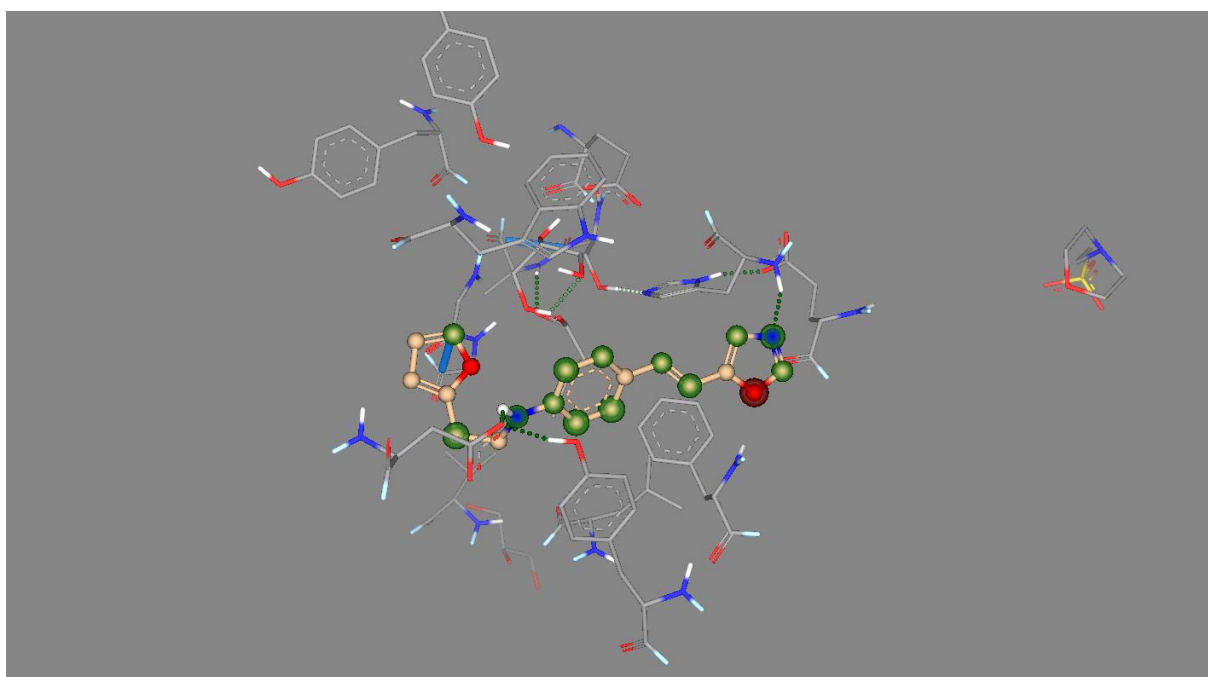
Slika 10. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



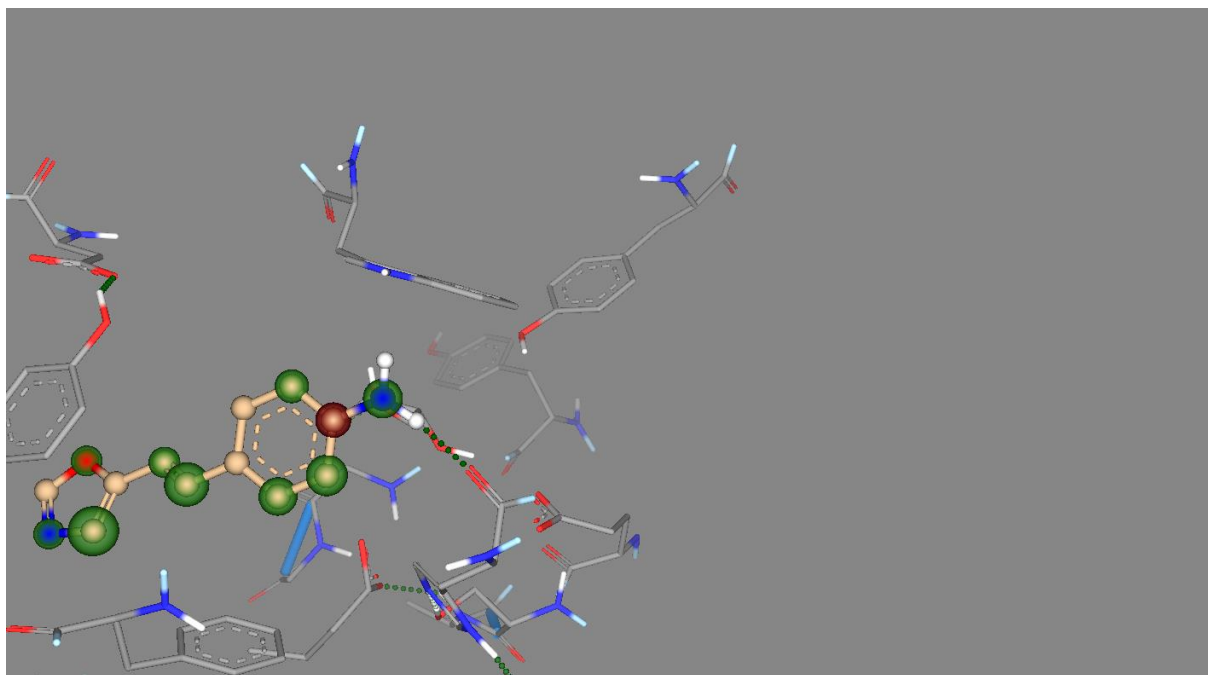
Slika 11. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



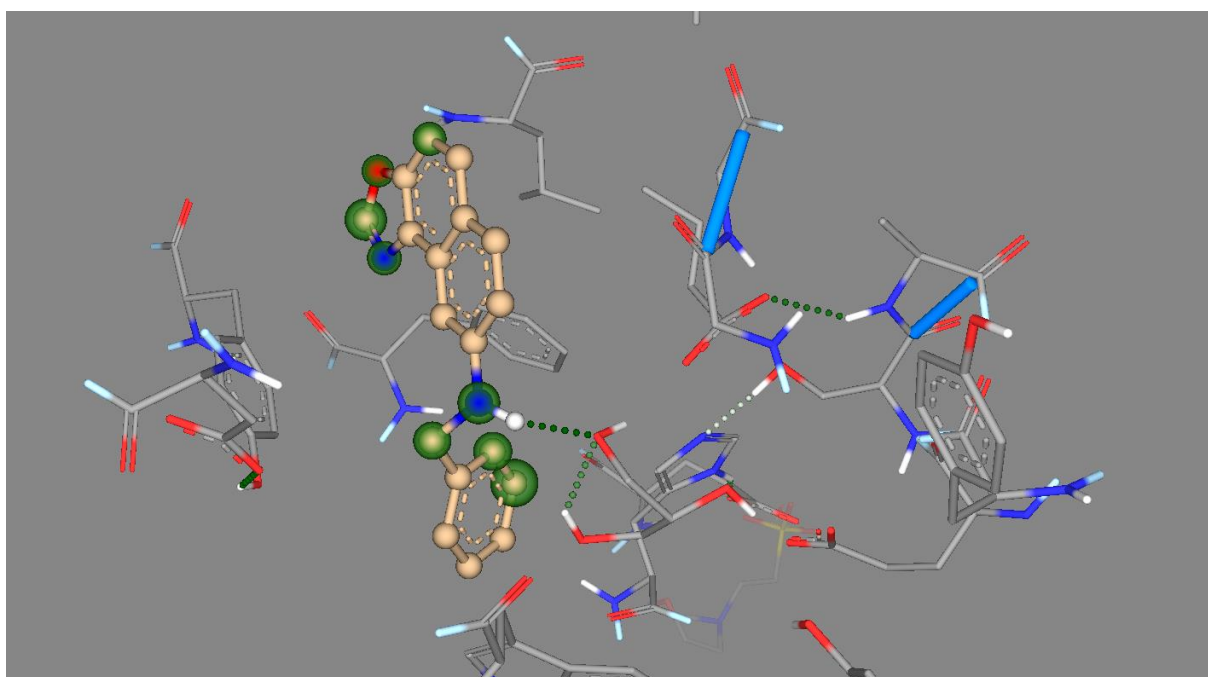
Slika 12. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(4-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



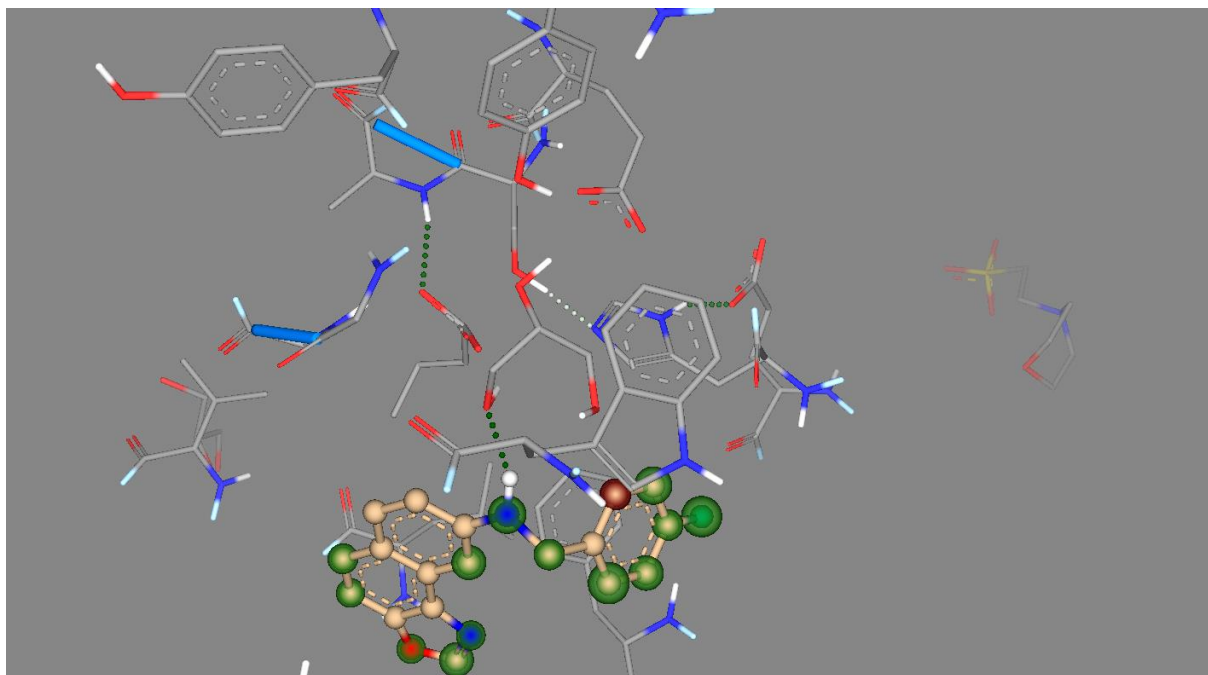
Slika 13. SeeSAR prikaz (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (BuChe).



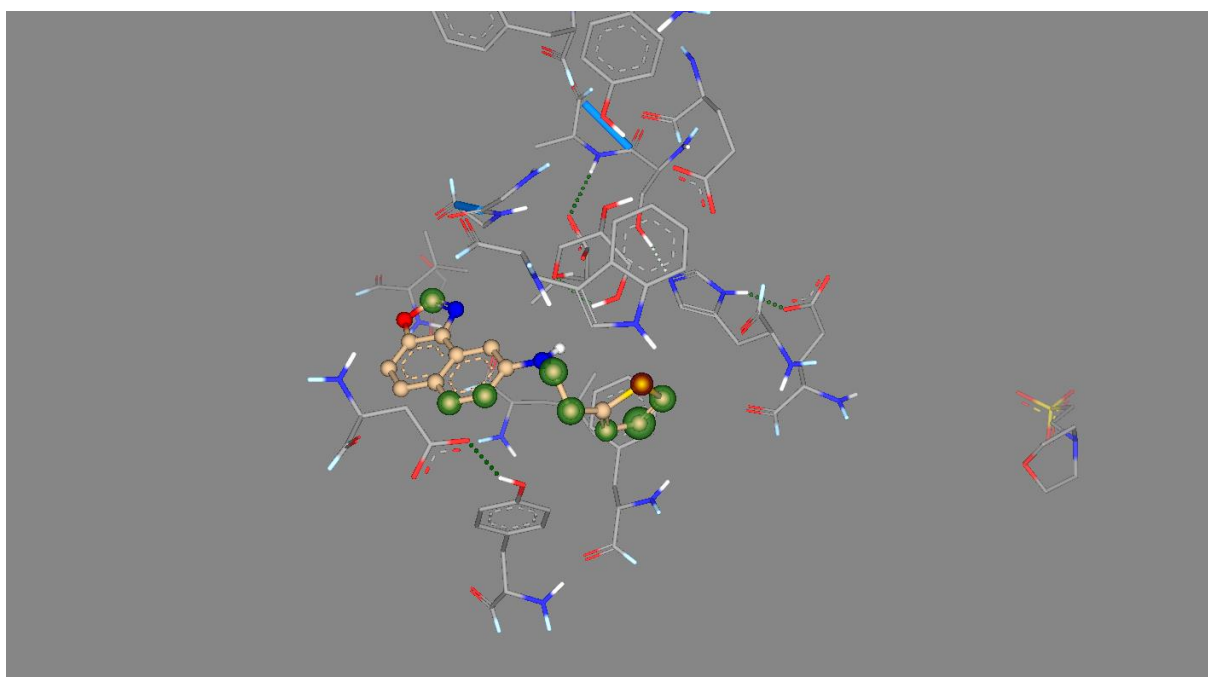
Slika 14. SeeSAR prikaz (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**) (BuChe).



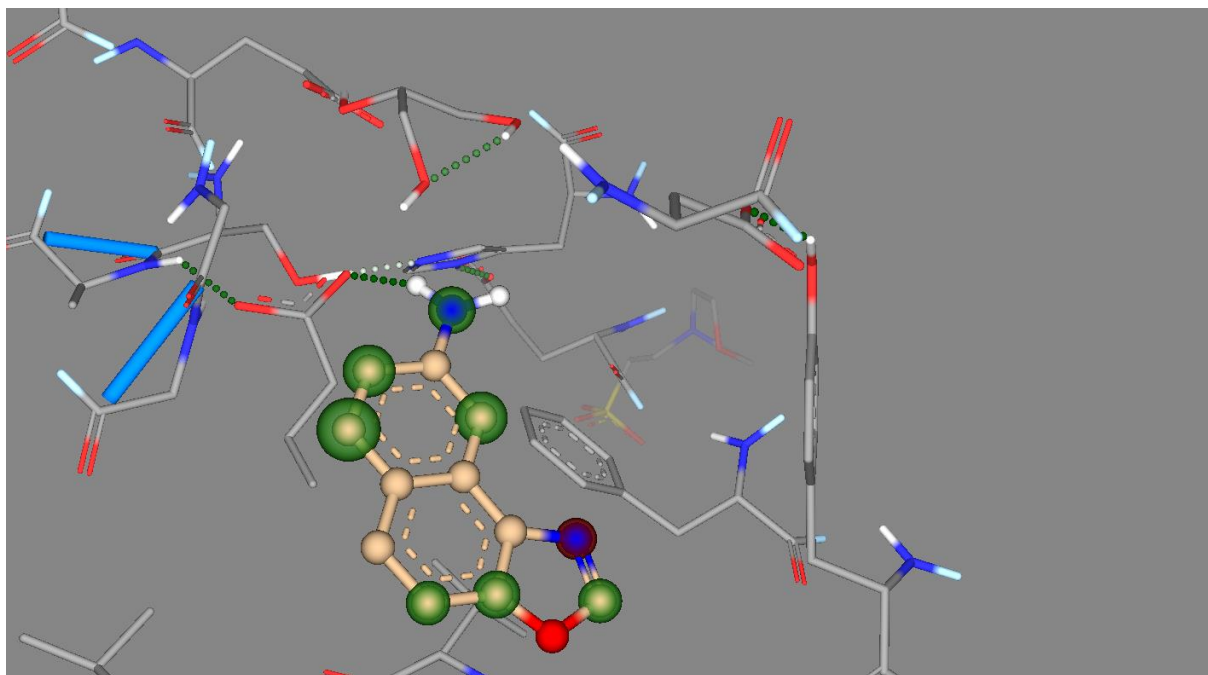
Slika 15. SeeSAR prikaz *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**) (BuChe).



Slika 16. SeeSAR prikaz *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**) (BuChe).



Slika 17. SeeSAR prikaz *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**c**) (BuChe).



Slika 18. SeeSAR prikaz nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**d**) (BuChe).

6.3. SVOJSTVA NOVONASTALIH SPOJEVA

Tablica 1. Svojstva (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-------|-------|--|
| 0,426 | 0,047 | CYP2F1 supstrat |
| 0,434 | 0,182 | Inhibitor ubikinol-citokrom-c reduktaze |
| 0,445 | 0,046 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,462 | 0,068 | Inhibitor kloridne peroksidaze |
| 0,465 | 0,041 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,472 | 0,138 | Nikotinski antagonist $\alpha^6\beta^3\beta^4\alpha^5$ |
| 0,498 | 0,039 | Stimulator eritropoeze |
| 0,588 | 0,014 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,599 | 0,005 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,600 | 0,009 | Antileukemik |
| 0,618 | 0,005 | CYP1A inhibitor |
| 0,630 | 0,004 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,737 | 0,020 | Antineoplastik |

Tablica 2. Svojstva (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|---|
| 0,436 | 0,135 | Aktivator kalcijevog kanala (osjetljiv na napon) |
| 0,406 | 0,090 | Simultant MAP kinaze |
| 0,434 | 0,054 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,454 | 0,043 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,613 | 0,112 | Inhibitor glukonatne 2- dehidrogenaze (akceptor) |
| 0,524 | 0,023 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,578 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,583 | 0,009 | Antileukemik |
| 0,700 | 0,004 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,729 | 0,021 | Antineoplastik |
| 0,732 | 0,004 | CYP1A inhibitor |

Tablica 3. Svojstva (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|---|
| 0,426 | 0,056 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,505 | 0,030 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,533 | 0,012 | Antileukemik |
| 0,548 | 0,007 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,549 | 0,008 | CYP1A inhibitor |
| 0,584 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,607 | 0,012 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,669 | 0,031 | Antineoplastik |

Tablica 4. Svojstva (*E*)-*N*-(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|---|
| 0,466 | 0,038 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,481 | 0,036 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,515 | 0,033 | Stimulator eritropoeze |
| 0,564 | 0,006 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,575 | 0,016 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,575 | 0,006 | CYP1A inhibitor |
| 0,579 | 0,009 | Antileukemik |
| 0,602 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,713 | 0,024 | Antineoplastik |

Tablica 5. Svojstva (*E*)-*N*-(4-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|---|
| 0,438 | 0,050 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,445 | 0,049 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,477 | 0,062 | Inhibitor kloridne peroksidaze |
| 0,506 | 0,014 | Antileukemik |
| 0,540 | 0,007 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,555 | 0,018 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,545 | 0,008 | CYP1A inhibitor |
| 0,572 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,632 | 0,038 | Antineoplastik |

Tablica 6. Svojstva (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|---|
| 0,421 | 0,066 | Inhibitor beta glukuronidaze |
| 0,403 | 0,010 | Antagonist proteina prekursora beta amiloida |
| 0,436 | 0,035 | Sredstvo protiv čira |
| 0,450 | 0,041 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,512 | 0,100 | Inhibitor fosfataze |
| 0,495 | 0,015 | Antileukemik |
| 0,526 | 0,006 | Diuretik |
| 0,547 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,607 | 0,005 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,623 | 0,005 | CYP1A inhibitor |
| 0,674 | 0,030 | Antineoplastik |
| 0,736 | 0,008 | HMGSC2 pojačivač ekspresije |

Tablica 7. Svojstva (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,417 | 0,144 | Inhibitor glutamil endopeptidaze II |
| 0,448 | 0,163 | Inhibitor aspulviniona dimetilaliltransferaze |
| 0,430 | 0,140 | Inhibitor pseudolizin |
| 0,420 | 0,130 | TP53 pojačivač ekspresije |
| 0,404 | 0,107 | Inhibitor oksidoreduktaze |
| 0,447 | 0,138 | Inhibitor kimožina |
| 0,447 | 0,138 | Inhibitor akrocilindropepsin |
| 0,447 | 0,138 | Inhibitor saharopepsina |
| 0,408 | 0,096 | Inhibitor faktora B zgrušavanja limula |
| 0,441 | 0,125 | Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol fosfolipaze D |
| 0,419 | 0,088 | Inhibitor UDP-N-acetilglukozamin 4-epimeraze |
| 0,400 | 0,064 | Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze |
| 0,438 | 0,101 | Inhibitor faktora D komplementa |
| 0,408 | 0,071 | Inhibitor beta glukoronidaza |
| 0,405 | 0,068 | Inhibitor glukoza oksidaze |
| 0,411 | 0,051 | Supstrat CYP2F1 |
| 0,470 | 0,108 | Fusarinin-C inhibitor orninesinesteraze |
| 0,458 | 0,096 | Stimulator agregacije trombocita |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,445 | 0,075 | Liječenje predneoplastičnih stanja |
| 0,415 | 0,028 | Antiparazit |
| 0,404 | 0,015 | Inhibitor D-aminokiseline dehidrogenaze |
| 0,475 | 0,085 | Inhibitor ftalat 4,5-dioksigenaze |
| 0,470 | 0,078 | Inhibitor NADPH peroksidaze |
| 0,464 | 0,057 | Stimulant MAP kinaze |
| 0,428 | 0,019 | Inhibitor mieloblastina |
| 0,544 | 0,131 | Inhibitor ubikinol-citokrom-C reduktaze |
| 0,433 | 0,018 | Anatgonist para amino beznojeve kiseline |
| 0,476 | 0,048 | Stimulant eritropoeze |
| 0,458 | 0,024 | Inhibitor monooksigenaze albendazola |
| 0,546 | 0,096 | Nikotinski antagonist $\alpha^6\beta^3\beta^4\alpha^5$ |
| 0,483 | 0,032 | APOA1 pojačivač ekspresije |
| 0,507 | 0,055 | HIF1A inhibitor ekspresije |
| 0,471 | 0,013 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,506 | 0,047 | Inhibitor pterin deaminaze |
| 0,475 | 0,013 | CYP1A inhibitor |
| 0,478 | 0,005 | Antagonist aril ugljikovodičnog receptora |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,540 | 0,055 | Inhibitor liaze |
| 0,542 | 0,039 | Inhibitor kloridne peroksidaze |
| 0,529 | 0,021 | Inhibitor leukotrien-B4 20-monooksigenaze |
| 0,600 | 0,013 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,681 | 0,004 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,711 | 0,005 | Antileukemik |
| 0,801 | 0,012 | Antineoplastik |

Tablica 8. Svojstva *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,432 | 0,166 | Nikotinski antagonist $\alpha^6\beta^3\beta^4\alpha^5$ |
| 0,445 | 0,177 | Inhibitor ubikinol- citokrom-C reduktaze |
| 0,445 | 0,165 | Inhibitor aspulvinona dimetilaliltransferaze |
| 0,438 | 0,133 | Aktivator kalcijevih kanala (osjetljiv na napon) |
| 0,406 | 0,083 | Antagonist oktopamina |
| 0,413 | 0,080 | Stimulant eritropoeze |
| 0,415 | 0,050 | Supstrat CYP2F1 |
| 0,428 | 0,057 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,405 | 0,019 | CYP2C9 inhibitor |
| 0,467 | 0,082 | Antineoplastik |
| 0,469 | 0,041 | Inhibitor kinaze |
| 0,466 | 0,021 | Inhibitor protein kinaze |
| 0,486 | 0,040 | CYP2D16 supstrat |
| 0,464 | 0,005 | Agonist faktora rasta |
| 0,473 | 0,009 | CYP2C19 inhibitor |
| 0,490 | 0,005 | Liječenje bubrežne bolesti |
| 0,562 | 0,035 | Antiartritički |
| 0,578 | 0,003 | Inhibitor MAP kinaze 14 |
| 0,600 | 0,013 | Liječenje autoimunih poremećaja |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,601 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,612 | 0,005 | Liječenje rinitisa |
| 0,614 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |
| 0,627 | 0,005 | CYP1A inhibitor |
| 0,628 | 0,005 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,638 | 0,007 | Antileukemik |

Tablica 9. Svojstva *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,404 | 0,019 | CYP2C9 inhibitor |
| 0,406 | 0,015 | Interleukinov antagonist |
| 0,431 | 0,014 | CYP2C19 inhibitor |
| 0,474 | 0,038 | Inhibitor kinaze receptora faktora rasta koji potiče iz trombocita |
| 0,462 | 0,021 | Inhibitor protein kinaze |
| 0,462 | 0,005 | Liječenje bubrežne bolesti |
| 0,516 | 0,004 | Agonist faktora rasta |
| 0,555 | 0,007 | CYP1A inhibitor |
| 0,556 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantata |
| 0,573 | 0,010 | Antileukemik |
| 0,572 | 0,006 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,614 | 0,027 | Antiartritički |
| 0,605 | 0,005 | Liječenje rinitisa |
| 0,620 | 0,011 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,639 | 0,003 | Inhibitor MAP 14 kinaze |
| 0,678 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |

Tablica 10. Svojstva *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,411 | 0,009 | Agonist faktora rasta |
| 0,427 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze 14 |
| 0,477 | 0,016 | Antileukemik |
| 0,517 | 0,017 | Inhibitor protein kinaze |
| 0,572 | 0,046 | Inhibitor faktora D komplementa |
| 0,538 | 0,005 | Liječenje odbacivanja transplantanata |
| 0,572 | 0,008 | Liječenje rinitisa |
| 0,596 | 0,029 | Antiartritički |
| 0,590 | 0,014 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,593 | 0,004 | Inhibitor MAP kinaze |

Tablica 11. Svojstva nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**d**)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,405 | 0,158 | Supstrat CYP2J2 |
| 0,462 | 0,196 | Liječenje fobičnih poremećaja |
| 0,414 | 0,132 | 5-O-(4-kumaroil)-D-kinatni inhibitor 3'-monooksigenaze |
| 0,401 | 0,112 | Inhibitor NADPH-citokrom-C2 reduktaze |
| 0,464 | 0,169 | Inhibitor membrane permeabilnosti |
| 0,435 | 0,131 | Inhibitor glutamil endopeptidaze II |
| 0,438 | 0,133 | Inhibitor pseudolizin |
| 0,413 | 0,104 | Inhibitor ATPa koji prenosi fosfolipid |
| 0,401 | 0,087 | Inhibitor (<i>R</i>)-6-hidroksinikotin oksidaze |
| 0,415 | 0,094 | Inhibitor tioredoksina |
| 0,403 | 0,072 | Supstrat CYP2D16 |
| 0,404 | 0,072 | Inhibitor nitrat reduktaze (citokrom) |
| 0,424 | 0,088 | Inhibitor faktora B zgrušavanja limula |
| 0,456 | 0,118 | Inhibitor glikozilfosfatidilin ozitol fosfolipaze D |
| 0,460 | 0,112 | Aktivatori kalcijevih kanala (osjetljivi na napon) |
| 0,402 | 0,044 | IgA-specifični inhibitor serin endopeptidaze |
| 0,482 | 0,121 | Inhibitor saharopepsina |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,482 | 0,121 | Inhibitor kimoziina |
| 0,482 | 0,121 | Inhibitor akrocilindropepsina |
| 0,437 | 0,067 | Inhibitor pterin deaminaze |
| 0,447 | 0,076 | Inhibitor UDP-N-acetilglukozamin 4-epimeraze |
| 0,452 | 0,073 | Inhibitor kloridne peroksidaze |
| 0,418 | 0,032 | Inhibitor monooksigenaze albendazola |
| 0,506 | 0,118 | Nikotinski antagonist $\alpha^6\beta^3\beta^4\alpha^5$ |
| 0,466 | 0,077 | Inhibitor ovulacije |
| 0,413 | 0,022 | Antagonist para amino benzojeve kiseline |
| 0,403 | 0,011 | Inhibitor tiamin piridinilaze |
| 0,459 | 0,061 | Stimulator leukopoeze |
| 0,484 | 0,084 | Acetilholin neuromuskularno blokirajuće sredstvo |
| 0,482 | 0,081 | Inhibitor ftalata 4,5-dioksigenaze |
| 0,495 | 0,093 | Fusarinin-C inhibitor orninesinesteraze |
| 0,511 | 0,085 | TP53 pojačivač ekspresije |
| 0,440 | 0,009 | Antineoplastik |
| 0,443 | 0,012 | Interleukinov antagonist |
| 0,439 | 0,002 | Antagonist prostaciklin |
| 0,497 | 0,051 | Liječenje alopecije |

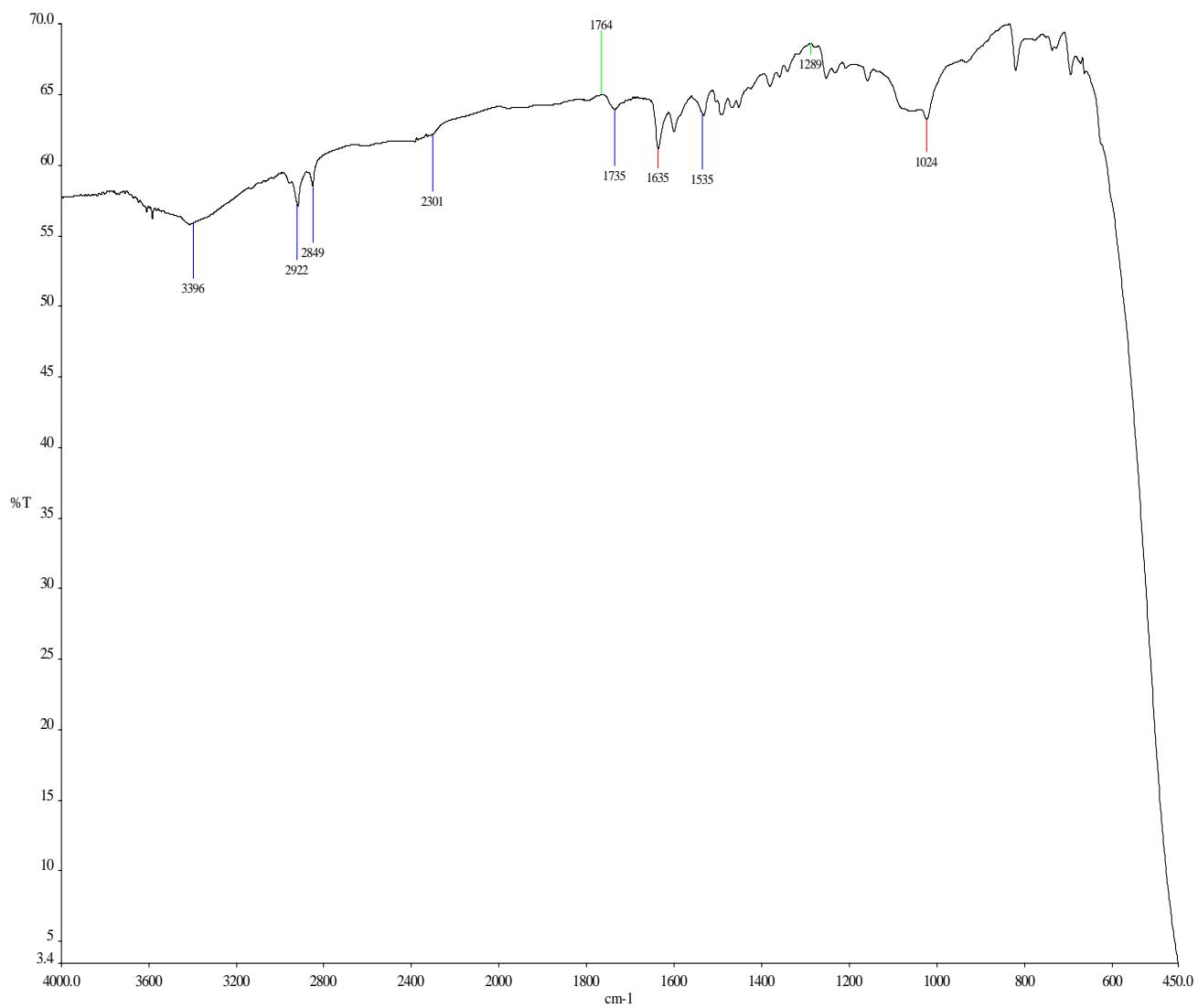
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,573 | 0,119 | Inhibitor ubikinol-citokrom-C reductaze |
| 0,480 | 0,012 | CYP1A inhibitor |
| 0,499 | 0,023 | Inhibitor tiol oksidaze |
| 0,506 | 0,027 | Antagonist oktopamina |
| 0,491 | 0,011 | CYP1A2 inhibitor |
| 0,543 | 0,055 | Inhibitor faktora D komplementa |
| 0,520 | 0,023 | Inhibitor leukotrien-B4 20-monooksigenaze |
| 0,512 | 0,008 | Inhibitor desaturaze linoleoil-CoA |
| 0,561 | 0,053 | Inhibitor NADPH peroksidaze |
| 0,533 | 0,016 | Inhibitor N-hidroksarilamina O-acetiltransferaze |
| 0,562 | 0,039 | Stimulator agregacije trombocita |
| 0,620 | 0,090 | Inhibitor aspulvinona dimetilaliltransferaze |
| 0,579 | 0,050 | Antineoplastik |
| 0,544 | 0,014 | Inhibitor kolestanetriola 26-monooksigenaze |
| 0,539 | 0,004 | Liječenje bubrežnih bolesti |
| 0,574 | 0,003 | Pojačivač neurotrofičnog faktora |
| 0,600 | 0,029 | Antiartritički |
| 0,592 | 0,007 | Inhibitor mieloblastina |
| 0,606 | 0,012 | Inhibitor protein kinaze |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,618 | 0,019 | Inhibitor kinaze |
| 0,630 | 0,010 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,628 | 0,005 | Liječenje rinitisa |
| 0,675 | 0,027 | Inhibitor liaze |
| 0,672 | 0,004 | Liječenje odbacivanje transplantata |
| 0,766 | 0,005 | Antileukemik |
| 0,765 | 0,003 | Inhibitor MAP kinaze |
| 0,776 | 0,003 | Inhibitor MAP kinaze 14 |

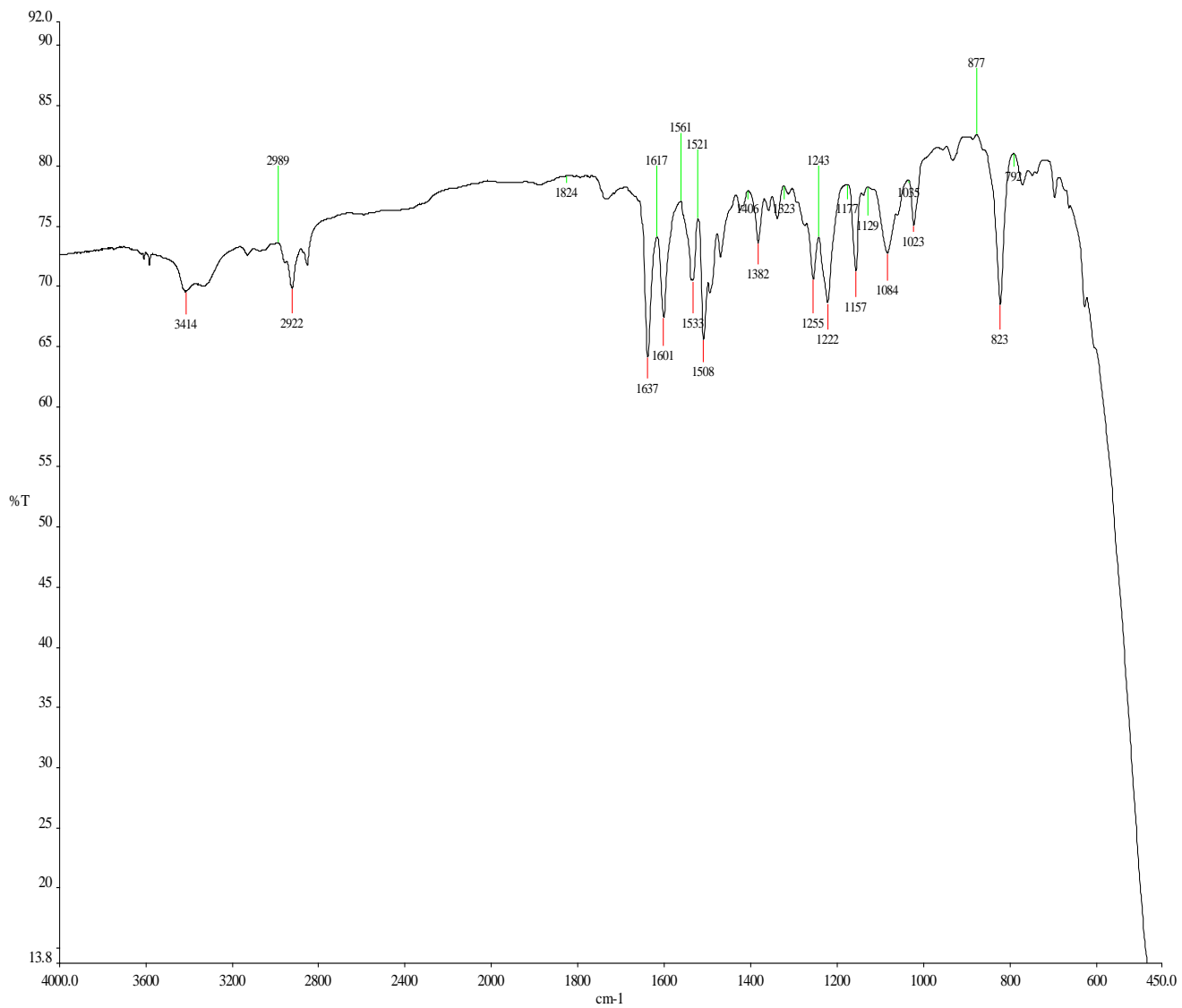
Tablica 12. Svojstva (Z)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)anilina (**f**)

| Pa | Pi | Aktivnost |
|-----------|-----------|--|
| 0,465 | 0,087 | Liječenje autoimunih poremećaja |
| 0,430 | 0,022 | Liječenje odbacivanje transplantata |
| 0,589 | 0,047 | Antineoplastik |
| 0,553 | 0,005 | Antileukemik |
| 0,572 | 0,016 | Inhibitor faktora D komplementa |

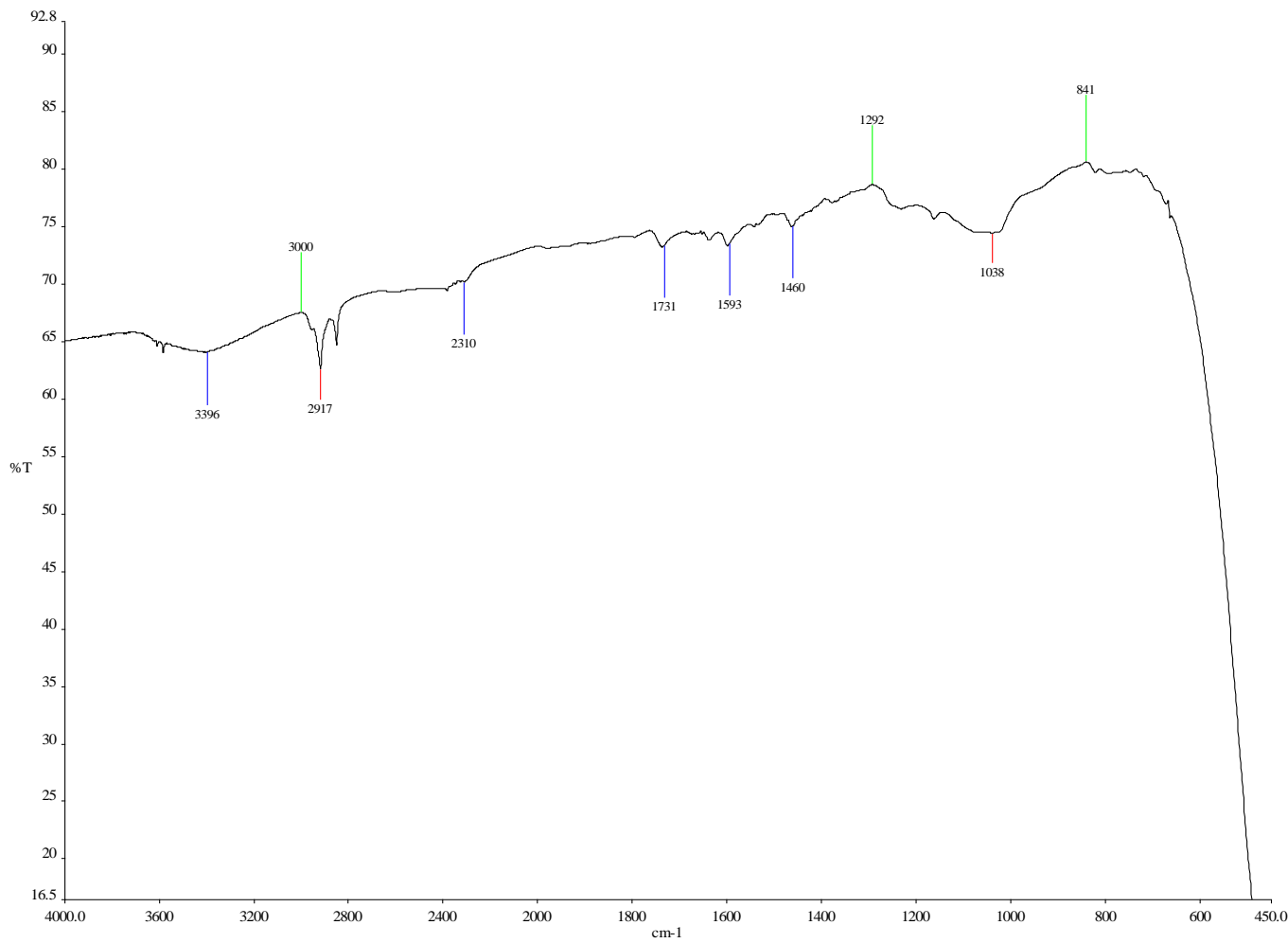
6.4 IR SPEKTRI PRODUKATA



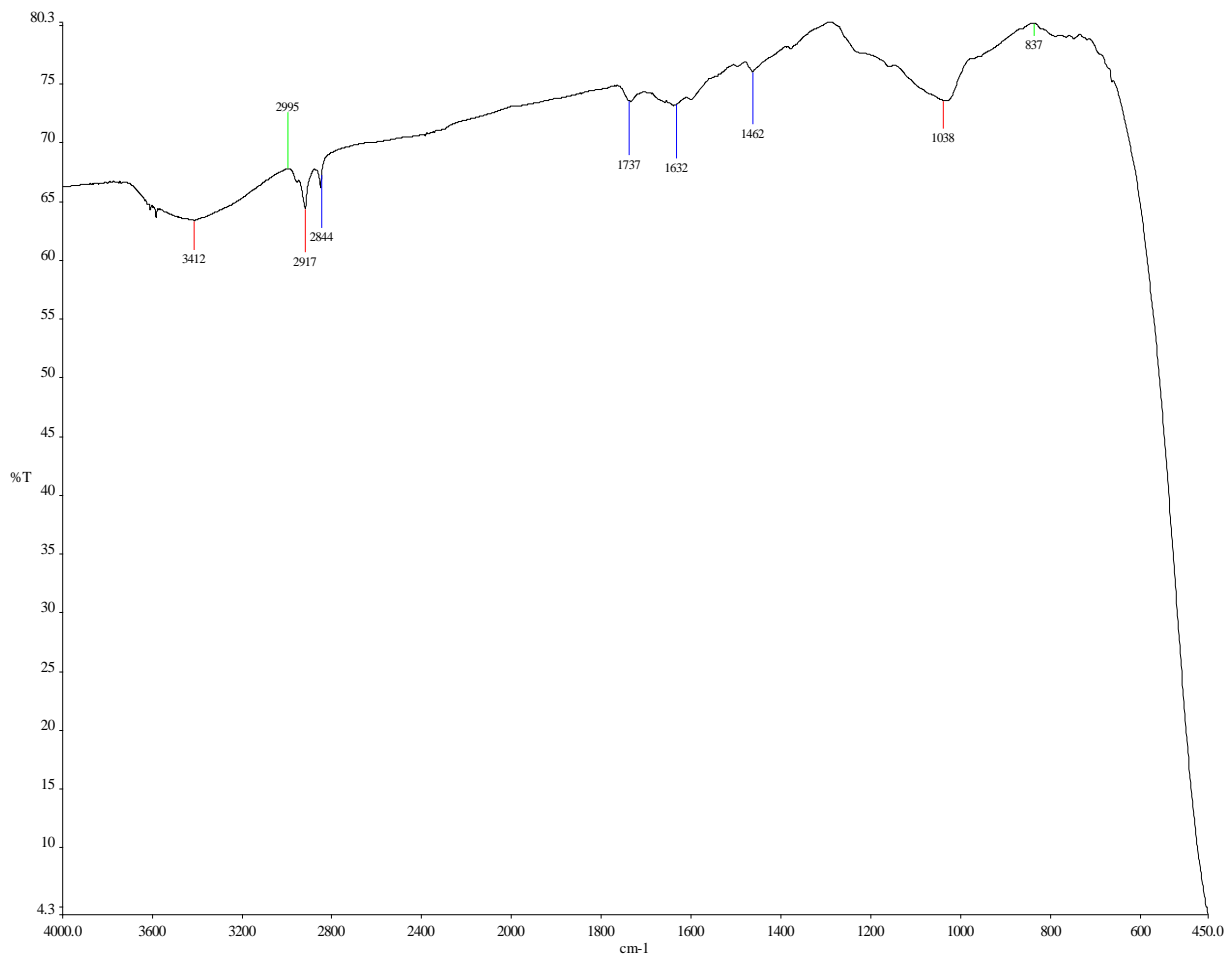
Slika 19. IR spektar *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**a**).



Slika 20. IR spektar *N*-(4-fluorbenzil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**b**).



Slika 21. IR spektar *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (c).



Slika 22. IR spektar (*E*)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**e**).

7. LITERATURA

1. Palmer, D.C.: *"Oxazoles: Synthesis, Reactions and Spectroscopy"*, Part B, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C, New Jersey, USA, **2003**.
2. Anusha, P.; Venkateshwar Rao, J.; Krishna Mohan, G. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2017**, *6*, 1779-1794.
3. Makhaeva, G.F.; Shevtsova, E.F.; Kovaleva, N.V.; Rudakova, E.V.; Neganova, M.E.; Dubova, L.G.; Shevtsov P.N.; Aksinenko, A.Yu.; Sokolov, V.B.; Bachurin, S.O.; *Russian Chemical Bulletin*, **2008**, *67*, 2121-2126.
4. Ivančević, Ž.: *"Medicinski priručnik za liječnike"*, Prvo izdanje, Placebo, Hrvatska, **2002**.
5. Holas, O.; Korabecny, J.; Gazova, Z.; Siposova, K.; Musilek, K.; Opletalova, V.; Gorecki, L.; Nepovimova, E.; Spilovska, K.; Mezeiova, E.; Kuca, K. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2017**, *14*, 743-750.
6. Alzheimer's Association; **2019**, Alzheimer's Disease Facts and Figures; *Alzheimers Dement* **2019**; *15*, 321-87 (web stranica)
7. Auria, D.: *"Photochemical Isomerization of Pentaatomic Heterocycles"*, Italija, **2001**.
8. Bansal, S.; Halve, A.K. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2014**; *5*, 4601-4616.
9. Šagud, I.; Šindler-Kulyk, M. *Kem.Ind.*, **2018**; *67*, 39-38.
10. Robinson, R. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **1909**; *95*, 2167-2174.
11. Cornforth, J.W.; Cornforth, R.H. *Journal of the Chemical Society*, **1949**; 1028-1030.
12. Turchi, I.J.; Dewar, M.J.S. *Chem.Rev.*, **1975**; *75*; 389-437.
13. Oldenziel, O.H.; Van Leusen, D.; Van Leusen, A.M. *J.Org.Chem.*, **1977**; *42*, 3114-3118.
14. Yancheng, H.; Xiaoyi, X.; Boshun, W. *Tetrahedron Letters*, **2015**; *56*, 32-52.
15. Bala, S.; Saini, M.; Kamboj, S. *International Journal of ChemTech Research*, **2011**; *3*, 1102-1118.
16. Gillie, A.D.; Reddy, R.J.; Davies, P.W. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2016**; *358*, 226-239.
17. Lindley, J. *Tetrahedron*, **1984**; *40*, 1433-1456.
18. Rymbai, E.M.; Chakraborty, A.; Choudhury, R.; Verma, N.; De, B. *Der Pharma Chemica*, **2019**, *11*, 20-41.
19. Ahman J.; Buchwald S.L., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6363-6366.
20. Tundel, R. E.; Anderson, K. W.; Buchwald S.L., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 430-433.

21. Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13552-13554.
22. Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura Y.; Buchwald, S.L., *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 57-68.
23. Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S.L., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *65*, 6576-6583.
24. Oldm, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S.L., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1403-1406.
25. Surry, D.S.; Buchwald, S.L., *Chem.Sci.*, **2011**, *2*, 27-50.
26. Škorić, I.; Odak, I.: "*Organska fotokemija-principi i primjena*", Prvo izdanje, FKIT, Hrvatska, **2017**.
27. Kumari, V.A.; Bharathi, K., *World Journal of Pharmaceutical Research*, **2018**, *7*, 1021-1027.
28. Davyt, D.; Serra, G., *Mar. Drugs*, **2010**, *8*, 2755-2780.
29. Šagud, I.; Faraguna, F.; Marinić, Ž.; Šindler-Kulyk, M. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2904-2908.
30. Šagud, I.; Šindler-Kulyk, M.; Škorić, I.; Kelava, V.; Marinić, Ž. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 3326-3335.
31. URL: <http://www.rcsb.org/structure/6O4W> (pristup 18.07.2019.)
32. Čolović, M.B.; Krstić, D.Z.; Lazarević-Pašti, T.D.; Bondžić, A.M.; Vasić, V.M. *Neuropharmacology*, **2013**, *11*, 315-335.
33. Katzung, B.G.: "*Basic and clinical pharmacology*", The McGraw Hill Companies, USA, **2001**.
34. Barnard, E.A.: "*Neuromuscular Transmission-Enzymatic Destruction of Acetylcholine*", Chapter 7, Plenum Press, USA, **1974**.
35. Hussein, W.; Saglik, B.N.; Levent, S.; Korkut, B.; Iligin, S.; Ozkay, Y.; Kaplancikli, Z.A., *Molecules*, **2018**, *14*, 23.
36. Surry, D.S.; Buchwald, S.L., *Chemical Science*, **2011**, *2*, 27-50.
37. Hodak, J.; 2018.; *Funkcionalizacija 5-(4-klorstiril)oksazola i 8-klornafto[1,2-d]oksazola Buchwald-Hartwigovom aminacijom benzilnim aminima*; Diplomski rad; Zagreb: Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije.

Istraživanja provedena prilikom izrade ovog diplomskog rada objavljena su u publikaciji:

Šagud, I.; Maček Hrvat, N.; Grgičević, A.; Čadež, T.; Hodak, J.; Dragojević, M.; Lasić, K.; Kovarik, Z.; Škorić, I., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2020**, 35:1, 460-467.

8. ŽIVOTOPIS

Milena Dragojević [REDACTED] Osnovnoškolsko obrazovanje završila je 2009. godine u Osnovnoj školi Dubravica. Maturirala je 2013. godine u Katoličkom školskom centru „Petar Barbarić“, program Opće gimnazije. 2013. godine upisala je Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij Primijenjena kemija. Tijekom preddiplomskog studija stručnu praksu odradila je na Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za organsku kemiju i biokemiju. Diplomski studij upisala je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij Primijenjena kemija, smjer Primijenjena organska kemija. IV. semestar diplomskog studija provela je na stručnoj praksi u Austriji, na Johannes Kepler Sveučilištu u Linzu.