

Funkcionalizacija oksimskog derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadiena

Vukovinski, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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:149:931792>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ana Vukovinski

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ana Vukovinski

FUNKCIONALIZACIJA OKSIMSKOG DERIVATA
BENZOBICIKLO[3.2.1]OKTADIENA

ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj: Ana Ratković, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr. sc. Dragana Vuk

izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

Zagreb, srpanj 2019.

Sažetak

U cilju funkcionalizacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta provedene su reakcije sinteze oksima i oksimskih etera. Početni oksim **2** sintetiziran je u nekoliko stupnjeva Wittigovom reakcijom te Vilsmeierovim formiliranjem, a daljnjim reakcijama supstitucije preveden je u oksimske etere **5-10**. Gotovo svi dobiveni produkti imaju otvorenu furansku jezgru, osim oksimskog etera **7**, čija je jezgra zatvorena, što potvrđuje ¹H NMR spektar. Iskorištenje provedenih reakcija ovisi upravo o otvaranju furanskog prstena. Uočena su veća iskorištenja spojeva kod kojih je kisik, u obliku karbonilne ili hidroksilne skupine vezan na biciklički dio molekule. Oksimi i njihovi derivati sve se više koriste u medicinskim istraživanjima, prvenstveno u području inhibicije kolinesteraza, a upravo sintetizirani oksim **2** i oksimski eteri **5-10** strukturno podsjećaju na već opisane inhibitore tih enzima. Svi spojevi su okarakterizirani modernim spektroskopskim metodama, ¹H NMR spektroskopijom te IR metodom.

Ključne riječi: benzobiciklo[3.2.1]oktadieni, furanska jezgra, kolinesteraze, oksimi, oksimski eteri

Summary

Functionalization of oxime derivative of the benzobicyclo[3.2.1]octadiene

For the purpose of benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton functionalization, oxime and oxime ethers syntheses were performed. Initial oxime **2** was synthesized in several steps by Wittig reaction and Vilsmeier formylation, and by further substitution reactions was converted into oxime ethers **5-10**. Almost all the resulting products have an open furan ring, except oxime ether **7**, whose ring is closed, as confirmed by the ^1H NMR spectrum. The yield of the reactions depends on the opening of the furan ring. Greater yields were utilized on compounds in which the oxygen, in the form of carbonyl or hydroxyl group, is attached to the bicyclic moiety of the molecules. Oximes and their derivatives are increasingly used in medical research, primarily in the field of cholinesterase inhibition. The synthesized oxime **2** and oxime ethers **5-10** are structurally reminded of the already-described inhibitors of these enzymes. All compounds were characterized by modern spectroscopic methods, ^1H NMR spectroscopy and IR method.

Key words: benzobicyclo[3.2.1]octadiene, furan ring, cholinesterase, oxime, oxime ethers

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

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić na velikoj pomoći i podršci, te na svim danim savjetima tijekom izrade ovog rada. Također, posebna zahvala neposrednoj voditeljici Ani Ratković, mag. appl. chem. na strpljenju, stručnoj pomoći i uloženom trudu u prenošenju znanja pri provođenju eksperimentalnih ispitivanja.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili najveća podrška i motivacija u svakom trenutku obrazovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. Oksimi i oksimski eteri.....	2
2.2. Sinteza oksima.....	3
2.3. Sinteza oksimskih etera	6
2.4. Primjena.....	8
3. REZULTATI I RASPRAVA.....	11
3.1. Uvod	11
3.2. Sinteza spojeva 5-11	12
3.3. Otvaranje furanskog prstena	13
3.4. Spektroskopska svojstva dobivenih spojeva	14
3.4.1. Oksimski eter 5	15
3.4.2. Oksimski eter 6	16
3.4.3. Oksimski eter 7	17
3.4.4. Oksimski eter 8	17
3.4.5. Oksimski eter 9	17
3.4.6. Oksimski eter 10	18
3.4.7. Oksim 11	18
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	20
4.1. Opće napomene	20
4.2. Sinteza početnog oksima 2	21
4.3. Sinteza oksimskih etera 5-10	23
5. ZAKLJUČAK.....	28
6. LITERATURA	29

1. UVOD

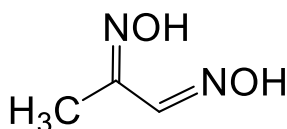
Oksimi i oksimski eteri sve se više proučavaju zbog svoje iznimne biološke aktivnosti. Navedeno svojstvo najbolje se uočava kod primjene oksimskih derivata kao inhibitora kolinesteraza, enzima koji snižavaju razinu acetilkolina (ACh) u krvi i tkivima. Postoji nekoliko vrsta kolinesteraza, ali ona od interesa je posebno acetilkolinesteraza (AChE). Princip rada tih enzima temelji se na hidrolizi neurotransmitera ACh, a u slučaju njegovog nakupljanja dolazi do prekomjerne stimulacije i poremećaja živčanog sustava. Upravo je iz tog razloga potrebno sintetizirati spojeve koji će služiti kao inhibitori navedenog enzima. Inhibitori mogu biti reverzibilni te se spontano reaktivirati ili pak mogu biti ireverzibilni, kovalentno se vezati za enzim i toksično na njega djelovati. Prvi otkriveni inhibitori AChE bili su alkaloidi s pozitivno nabijenim dušikovim atomom, analogno acetilkolinu koji se vezao za anionsko mjesto aktivnog mjesta, što je važno za inhibiciju. Oksimski eteri, koji u svojoj strukturi sadržavaju karakterističnu benzobiciklo[3.2.1]oktadiensku jezgru od velikog su interesa, upravo zbog toga što strukturom podsjećaju na već dokazane inhibitore kolinesteraza. Funkcionalizacijom benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta, u svrhu sinteze oksimskih etera, omogućuje se uvid u širu sliku potencijalnih inhibitora već navedenog enzima. U ovom radu opisana je metoda sinteze oksima te njegovih etera, kao i spektroskopska analiza.

2. OPĆI DIO

2.1. Oksimi i oksimski eteri

Oksimi i njihovi derivati važni su intermedijeri u organskoj sintezi, a zbog svoje izrazite biološke aktivnosti interes za takvim vrstama spojeva sve više raste.^[1] Oksimi se također vrlo često koriste kao pesticidi i lijekovi. Napretkom medicine i farmaceutske industrije, porasla je i otpornost na određene lijekove, pogotovo na one koji se primjenjuju u borbi protiv bakterija i gljivica.^[2] Istraživanje derivata oksima i oksimskih etera postalo je od velikog interesa posljednjih godina zbog njihovih antibakterijskih, antimikrobnih, antifungalnih i mnogih drugih učinaka.^[3] Mnogim je istraživanjima potvrđena iznimna stabilnost tih spojeva, stoga se sve češće sintetiziraju i koriste kako u industriji tako i u svakodnevnom životu.^[4]

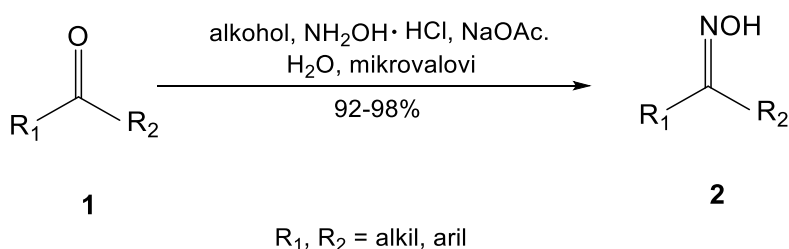
Sinteza oksima i njihovih derivata naglo je porasla sredinom prošlog stoljeća, dok je prvi oksim sintetiziran i opisan davne 1882. godine.^[5] Sintetizirali su ga Victor Meyer i Alois Janny, dok su proučavali svojstva hidrosilamina i njegovu reakciju s dikloracetonom. Kao neočekivan produkt dobili su bijeli kristalinični prah, kemijske formule $C_3H_6N_2O_2$. Meyer je na temelju te sinteze krenuo proučavati oksime, dobivene prvenstveno iz aldehida i ketona, te se tako razvila sinteza kakvu danas poznajemo.^[6]



Slika 2.1. Prvi oksim sintetiziran 1882. godine, V. Meyer i A. Janny

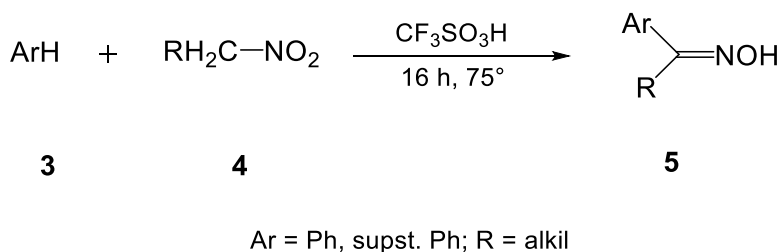
2.2. Sinteza oksima

Oksimi se najčešće dobivaju reakcijama odgovarajućih karbonilnih spojeva s hidroksilaminskim solima, uz prisutnost baze i alkohola. Takve su reakcije obično ubrzane pomoću katalizatora faznog prijelaza (*Phase Transfer Catalysis*, PTC), kao što su polietilen-glikol ili alkil-fenoli (npr. 4-(2,4-dimetilheptan-3-il)fenol). Sinteza oksima **2** provodi se iz ketona **1** pomoću $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, uz prisutnost natrijevog acetata u alkoholno-vodenom mediju. Često se reakcije sinteze oksima provode uz mikrovalno zagrijavanje, čime se smanjuje ukupno vrijeme reakcije.

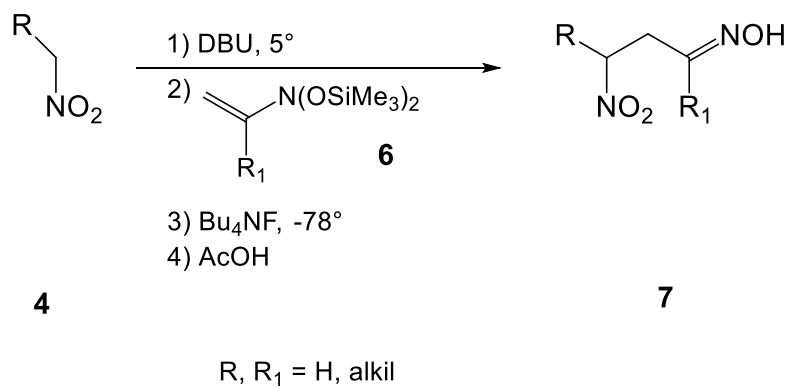


Shema 2.1.

Druga metoda za sintezu oksima temelji se na redukciji odgovarajućih nitro-spojeva. Primarni nitroalkani **4** stvarat će oksime **5** pomoću reakcije s aromatskim spojevima **3**, uz prisutnost vrlo jake trifluormetansulfonske kiseline, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Iskorištenje takve reakcije iznosit će do 96%. Iz nitroalkana **4** moguće je sintetizirati i oksim **7** pomoću *N,N*-bis(siloksi)enamina **6**, koji se podvrgava reakciji unakrsnog povezivanja s anionima alifatskih nitro-spojeva koji daju *p*-nitro-oksime u visokom iskorištenju (62-94%).^[1]

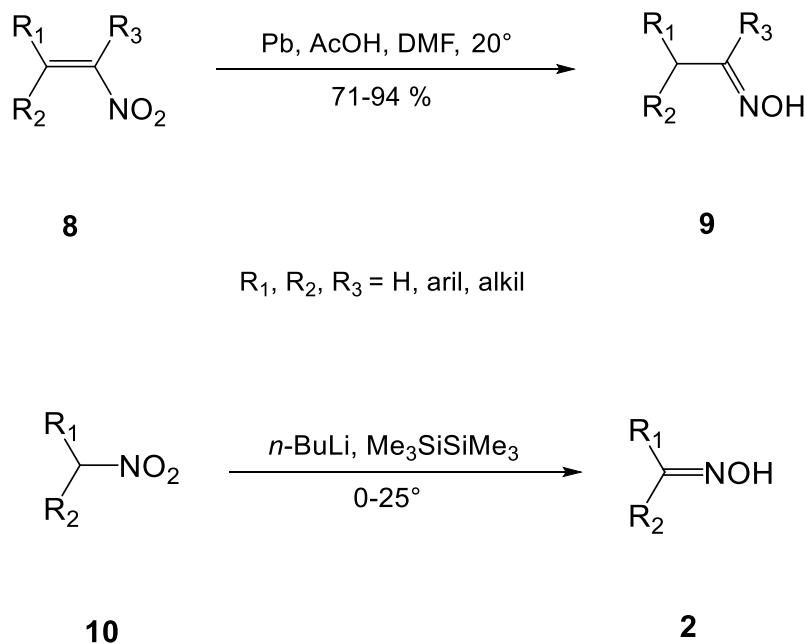


Shema 2.2.



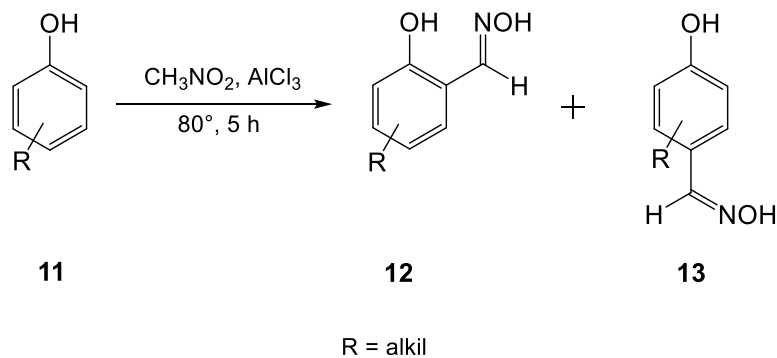
Shema 2.3.

Redukcija 1-nitro-1-alkena **8**, provedena s olovom i octenom kiselinom u DMF-u, daje odgovarajuće oksime **9**, s odličnim iskorištenjem do čak 94%. Nitroalkani **10** se, također, lako mogu prevoditi u oksime redukcijom pomoću $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ili $\text{CS}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$, uz korištenje PTC-a, ili se pak podvrgnuti mono-deoksigenacijipomoću heksametildisilana i *n*-BuLi, pri čemu se oksimi **2** dobivaju na temelju 1,2-eliminacijskog mehanizma. Iskorištenje takve reakcije kreće se u intervalu od 60 do 73%.



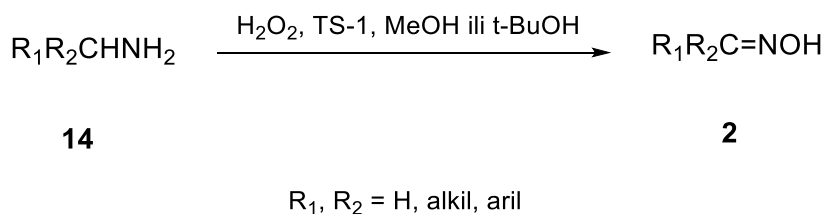
Shema 2.4.

Osim alifatskih oksima, u praksi se vrlo često sintetiziraju i fenolni oksimi, zbog svojih raznolikih svojstava i primjene. Prilikom kemijske reakcije fenola **11** i AlCl_3 u nitrometanu, dolazi do nastajanja smjese *E*- i *Z*-izomera. *Ortho*-oksim **12** nastaje u 80%-tnom iskorištenju, dok *para*-oksim **13** nastaje u 85%-tnom iskorištenju, zbog manjih steričkih smetnji u samoj molekuli.^[1]



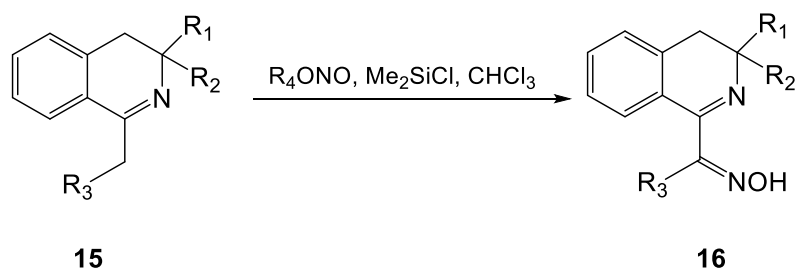
Shema 2.5.

Primarni amini **14**, koji posjeduju α -vodikove atome, oksidiraju se vodikovim peroksidom, uz prisutnost katalitičkog materijala TS-1 (prašak TiO_2 i SiO_2)^[7], te kao primaran produkt nastaje oksim **2** (do 88%). Oksidacija sekundarnih amina s H_2O_2 uz prisutnost $\text{ReO}_3\text{-CH}_3$, daje produkte u dobrom iskorištenju, dok je oksidacija benzilamina pri jednakim uvjetima selektivnija. Imini također mogu stvarati oksime, najčešće uz prisutnost O_2 i Ti-katalizatora.



Shema 2.6.

Ponekad se za sintezu oksima koriste i Schiffove baze, kao što je 1-alkil-3,4-dihidroisokinolin **15**. Taj spoj, zajedno s reagensom Me_3SiCl u kloroformu, stvara oksim **16**, s iskorištenjem reakcije od čak 98%.^[1]



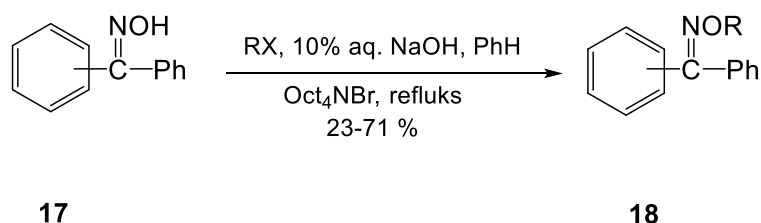
$R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{H, alkil, aril}$

Shema 2.7.

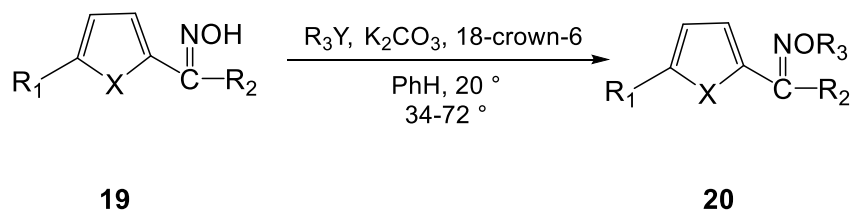
2.3. Sinteza oksimskih etera

Glavna skupina klasičnih metoda sinteze oksimskih etera temelji se na alkilaciji oksima alkilnim halogenidima ili dialkilnim sulfatima, uz prisutnost alkoksida alkalijskih metala, NaH/DMF, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ ili NaOH/ *N*-metilpirolidina. Korištenje raznih katalizatora, a najčešće PTC-a, znatno pojednostavljuje i ubrzava postupak alkilacije. Naprimjer, oksimski eter **18** lako se dobiva u PTC uvjetima (10% aq. NaOH/-Oct₄NBr/benzen) interakcijom odgovarajućeg oksima **17** s alkilnim halogenidima (RX, gdje je R=alkil, alil, benzil; X=Br, I). Konačan produkt reakcije je smjesa *E*- i *Z*-izomera.

Oksimi **19** koji sadrže tiofen i furan mogu se prevesti u etere **20**, u dvofaznom sustavu $\text{R}_3\text{Y}/\text{K}_2\text{CO}_3(\text{s})/\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_6$ ("*18-crown-6*")/benzen pri sobnoj temperaturi. Kao i u prethodnom primjeru, također nastaje smjesa *E*- i *Z*-izomera, s ukupnim iskorištenjem reakcije od 74%. Važno je za napomenuti da se vrijednost iskorištenja znatno može smanjiti, uz prisutnost alkil-klorida. Stoga se, za sintezu oksimskih etera ovom metodom, najčešće koriste alkil-jodidi ili bromidi.



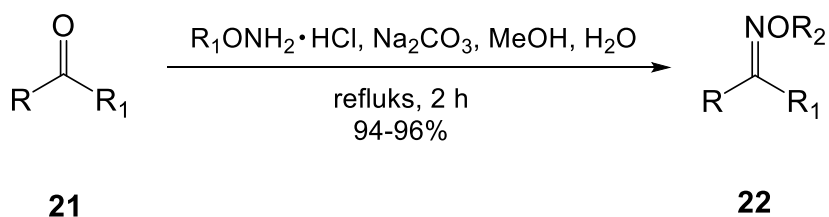
Shema 2.8.



X = O, S; R₁ = H, Me, Br; R₂ = alkil, alil; Y = Br, I

Shema 2.9.

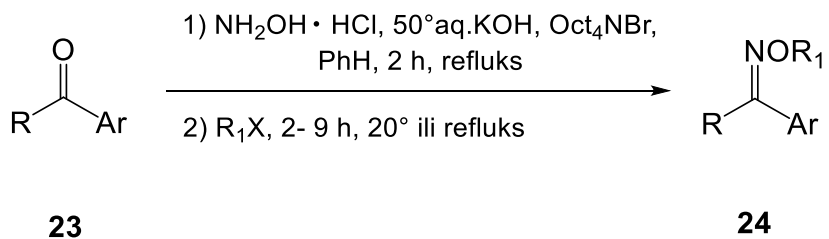
Druga skupina metoda sinteze oksimskih etera temelji se na interakciji karbonilnih (ili tiokarbonilnih) spojeva s O-alkilhidroksilaminima. Kao primjer jedne takve sinteze je reakcija aldehida/ketona **21** s O-alkilhidroksilamin-hidrokloridom, uz prisutnost Na₂CO₃/MeOH/H₂O sustava, pri čemu nastaje produkt **22**, u vrlo visokom iskorištenju. Također, kao reaktanti u ovoj sintezi mogu se koristiti i natrijev acetat u metanolu ili piridinu, međutim iskorištenje jedne takve reakcije nije izrazito visoko.



R = aril, heteraril; R₁ = H, Me; R₂ = Me, Et, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu

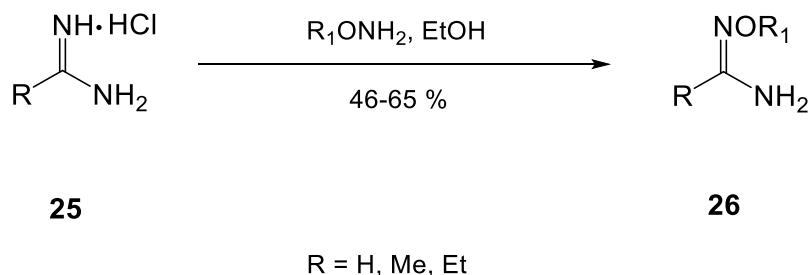
Shema 2.10.

Sinteza oksimskih etera **24**, koji u svojoj strukturi imaju aromatsku jezgru, vrlo se jednostavno pripremaju pomoću PTC sinteze, direktnom reakcijom karbonilnih spojeva **23** s NH₂OH i KOH. Kao konačni produkti uglavnom nastaju *E*-izomeri, stoga su ovakve vrste sinteza stereoselektivne.



Shema 2.11.

Oksimi **26** (O-alkilamidoksimi), mogu se uspješno sintetizirati iz imida **25**, pomoću kemijske reakcije s O-alkilhidroksilaminima u etanolu.^[1]



Shema 2.12.

2.4. Primjena

Oksimi su se razvili sredinom 50-ih godina prošlog stoljeća s ciljem liječenja živčanih stanica koje su izgubile svoju funkciju nakon trovanja, najčešće organofosfatima.^[8] Njihova primarna uloga je da reaktiviraju enzim acetilkolinesterazu, koji katalizira razgradnju acetilkolina na acetatni ion i kolin. Iako u središnjem živčanom sustavu acetilkolin ima važnu ulogu u održavanju svijesti, procesima učenja i pamćenja, vrlo je opasan neurotransmiter u perifernom živčanom sustavu, gdje izaziva kontrakciju mišića, usporavanje rada srca te proširenje krvnih žila.^[9] Učinkovitost reaktivacije uz pomoć oksima prvenstveno se pripisuje brzini nukleofilne supstitucije organofosfata, ali također ovisi i o njihovoj strukturi te brzini ostalih reakcija koje se istovremeno mogu odvijati. Osim reaktiviranja kolinesteraza, oksimi također reverzibilno inhibiraju kolinesteraze i štite ih od fosforilacije pomoću organofosfatnih spojeva.^[10]

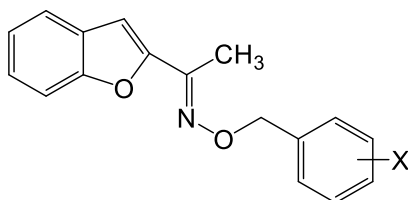
Za liječenje neurodegenerativnih bolesti (bolesti živčanog sustava), kao što su Alzheimerova, Parkinsonova i Huntingtonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza i slično, najčešće se koriste derivati klor-oksima. Ključni razlog nastajanja teških neurodegenerativnih bolesti kod ljudi su pogrešno smotani proteini u neuronima. Upravo derivati klor-oksima potiču denaturaciju takvih proteina temperaturnim šokom, odnosno kidanjem nekovalentnih interakcija, pri čemu dolazi do ponovnog nakupljanja proteina.^[11]

Osim liječenja raznih bolesti, oksimi imaju važnu primjenu kako u organskoj sintezi, tako i u analitičkoj kemiji. Pretvorba karbonilnih funkcionalnih skupina u oksime važna je

reakcija u organskoj kemiji, budući da su oksimi visoko kristalinični spojevi koji pronalaze primjenu ne samo za zaštitu aldehidne skupine, nego i za pročišćavanje i karakterizaciju karbonilnih spojeva. Također, pretvorba u nitrile, nitro-spojeve, nitrone, amine, te sinteza azo-spojeva neke su od karakterističnih sintetičkih primjena oksima. Često se koriste i kao intermedijeri u sintezi amida Beckmannovom pregradnjom. Oksimi svoju primjenu pronalaze i u anorganskoj kemiji, gdje se najčešće koriste kao ligandi, a korisni su i kao fungicidi i herbicidi.^[12]

Oksimski eteri imaju razne primjene u svakodnevnom životu, vrlo često pokazuju iznimno insekticidno djelovanje, dobri su regulatori rasta biljaka te imaju dobru antivirusnu aktivnost. Također, mnogim je istraživanjima dokazano da oksimski eteri imaju dobra antioksidativna svojstva.^[12] U posljednjih se nekoliko godina primjenjuju i kao protuupalni lijekovi te se često koriste u prehrambenoj industriji kao aktivni spojevi koji inhibiraju plijesan.^[13]

Oksimima, kao i oksimskim eterima, gore navedena svojstva uglavnom daju supstituenti i dodatne funkcionalne skupine. Primjer jednog takvog oksimskog etera, koji promjenom supstituenta X mijenja i svoja svojstva (primjenu), prikazan je na slici 2.2.^[14]



27-34

Slika 2.2. Oksimski eter

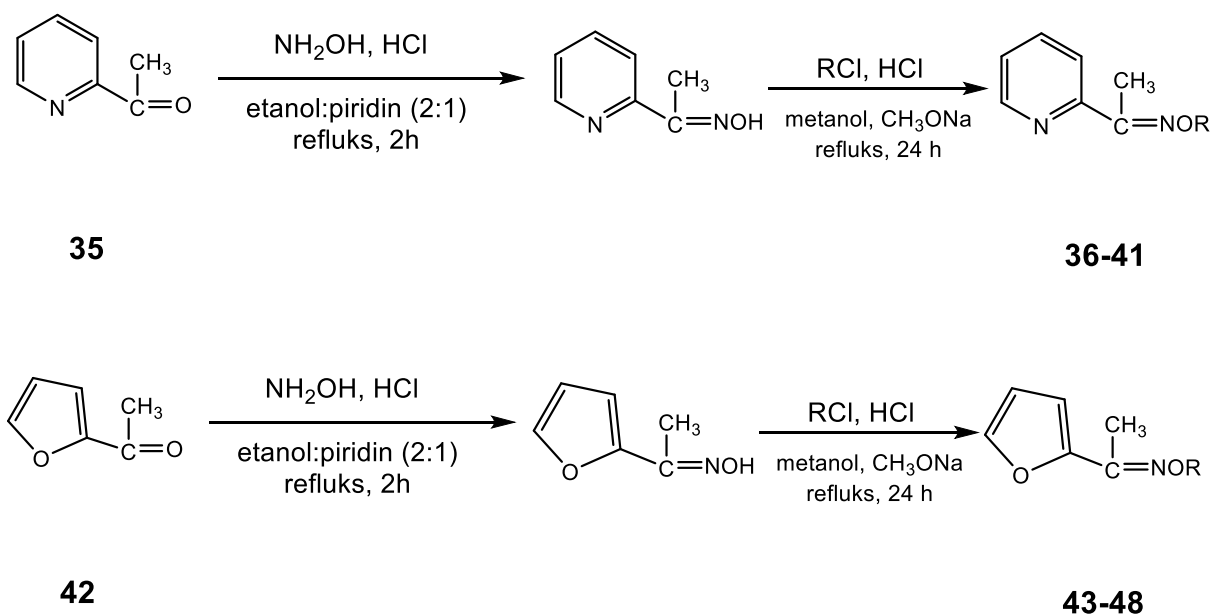
Tablica 1. Promjena supstituenta X na oksimskom eteru iz primjera 14.

X	4-NO ₂	4-Cl	2,4-diCl	4-Br	4-Br-2-F	4-CF ₃	2-F	2,6-diF
Broj	27	28	29	30	31	32	33	34

Oksimski eter **31**, koji sadrži 4-brom-2-fluorbenzilnu skupinu, jedini je gore navedeni spoj koji je aktivan protiv *E. Coli*. Derivati **33** i **34**, s 2-fluorbenzilnom i 2,6-difluorbenzilnom skupinom, pokazali su umjerenu aktivnost protiv *C. albicans*. Jedino oksimski eteri **27**, **28** i **32** nisu inhibirali rast Gram-pozitivne bakterije *S. aureus*.

Na temelju tih podataka može se zaključiti da su derivati oksimskog etera najaktivniji u borbi protiv bakterija u slučaju kada sadrže ostatke fluora.^[14]

Danas se derivati oksima i njihovih etera koriste i u borbi protiv mikroorganizama, točnije pokazuju značajnu antiprotozoansku i antimoebnu aktivnost. Često se oksimi s takvim djelovanjem sintetiziraju iz 2-acetilpiridina **35** i 2-acetilfurana **42**. Kao i u prethodno navedenom primjeru, i u ovom je slučaju promjena supstituenta zaslužna za promjenu svojstava i primjenu samog derivata. Derivati koji sadrže piperidinsku i morfolinsku skupinu (**40**, **41**, **47**, **48**) pokazuju dobru antimoebnu aktivnost, dok spojevi s alifatskim aminima (**36**, **37**, **38**, **43**, **44**, **45**) ne pokazuju nikakvu aktivnost u borbi protiv štetnih mikroorganizama.^[3]



R (**36**, **43**) = -CH₂CH₂NH₂; R (**37**, **44**) = -CH₂CH₂N(CH₃)₂; R (**38**, **45**) = -CH₂CH₂N(iso C₃H₇)₂;

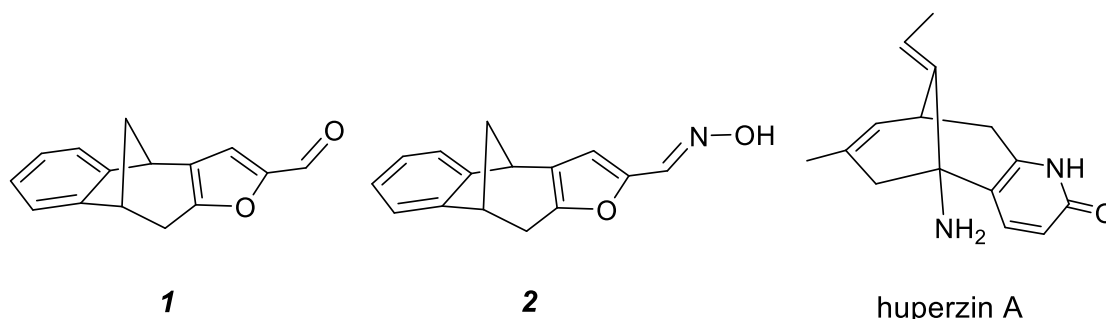
R (**39**, **46**) = -CH₂CH₂-N ; R (**40**, **47**) = -CH₂CH₂-N ; R (**41**, **48**) = -CH₂CH₂-N

Shema 2.13.

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Uvod

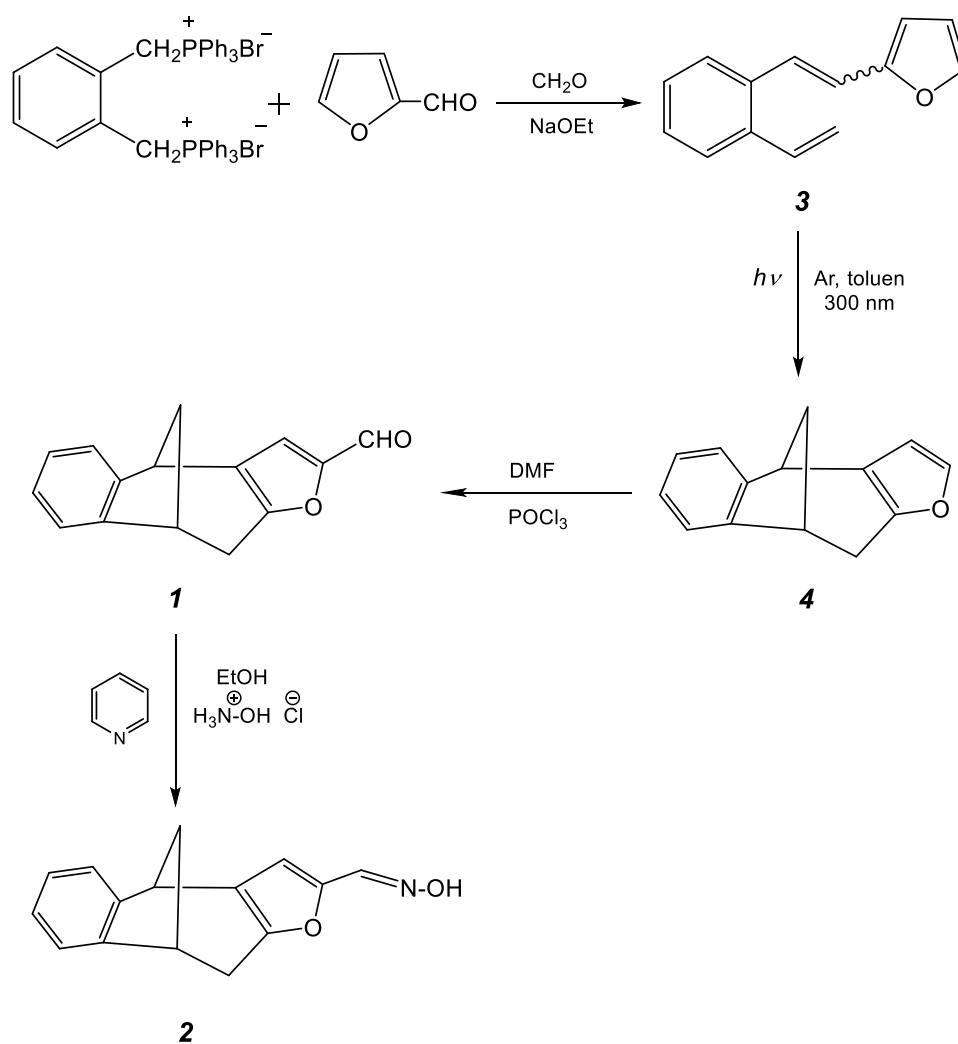
Enzim kolinesteraza opisan je 30-ih godina prošlog stoljeća, kao glavni uzročnik snižavanja razine acetilkolina (engl. *acetylcholine*, ACh) u krvi i tkivima. Budući da su kolinesteraze široko rasprostranjene u biljnom i životinjskom svijetu te imaju važnu ulogu i kod ljudi, istraživanja se provode i danas.^[15] Postoje najmanje 2 vrste kolinesteraza, acetilkolinesteraza (engl. *acetylcholinesterase*, AChE) i butirilkolinesteraza (engl. *butyrylcholinesterase*, BChE). Acetilkolinesteraza sudjeluje u neurotransmisiji u centralnom i perifernom živčanom sustavu te zaustavlja prijenos živčanih impulsa hidrolizom neurotransmitera ACh, što je neophodan proces kod zdravih ljudi. U slučaju nakupljanja ACh dolazi do prekomjerne stimulacije i poremećaja živčanih impulsa.^[16] Butirilkolinesteraza je enzim analogan AChE s oko 65% sličnog slijeda aminokiselina, ali preferirano hidrolizira butirilkolin ili benzilkolin koji su strukturno veći od acetilkolina.^[17] Oba enzima imaju aktivno mjesto, koje se sastoji od dvije podjedinice, PAS i CAS. Inhibitori mogu stvarati interakcije s PAS ili CAS podjedinicom ili s obje istovremeno.^[18] Kolinesteraze mogu inhibirati reverzibilni inhibitori koji inhibiraju enzim određeno vrijeme, nakon čega se on spontano reaktivira ili ireverzibilni inhibitori koji se kovalentno vežu i imaju toksično djelovanje. Inhibicija AChE detaljnije je istraživana od inhibicije BChE, a prvi otkriveni inhibitori AChE bili su alkaloidi koji su imali pozitivno nabijeni N atom analogno acetilkolinu koji se vezao za anionsko mjesto aktivnog mjesta što je smatrano važnim za inhibiciju.^[19] Primjer jednog često korištenog inhibitora, huperzina A, prikazan je na slici 3.1., zajedno sa spojevima **1** i **2**, koji su sintetizirani u laboratoriju. Uočena je strukturna sličnost, kao i svojstva inhibicije acetilkolinesteraze.



Slika 3.1. Prikaz spojeva **1** i **2** te poznatog inhibitora kolinesteraze, huperzina A

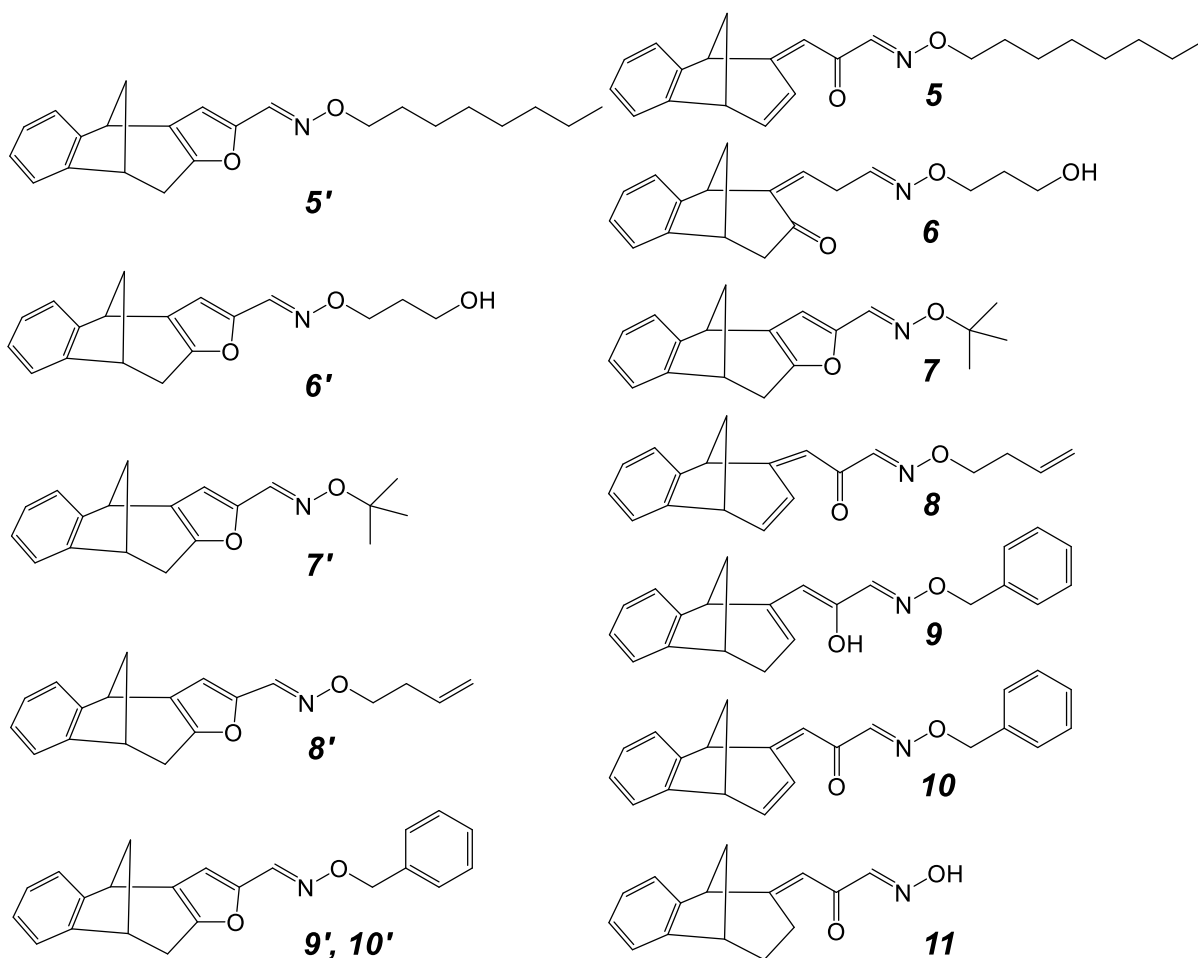
3.2. Sinteza spojeva 5-11

Početni spoj **3**, 2-(2-vinilstiril)furan, priređen je u laboratoriju pomoću Wittigove reakcije. Dobiveni je produkt u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera, koji je potom podvrgnut fotokemijskoj reakciji cikloadicije na valnoj duljini od 300 nm tijekom 16 sati. Kao glavni fotoprodukt dobiven je spoj **4** koji sadrži karakterističnu biciklo[3.2.1]oktadiensku jezgru. Daljnjom reakcijom formiliranja nastaje produkt **1**, koji se onda prevodi u oksim **2**, te on služi kao jedan od reaktanata za daljnju sintezu oksimskih etera **5-10**.



Shema 3.1.

Na slici 3.2. prikazani su očekivani oksimski eteri **5'-10'**, kao i oni dobiveni **5-10** u reakcijama te oksim s otvorenim furanskim prstenom **11**.

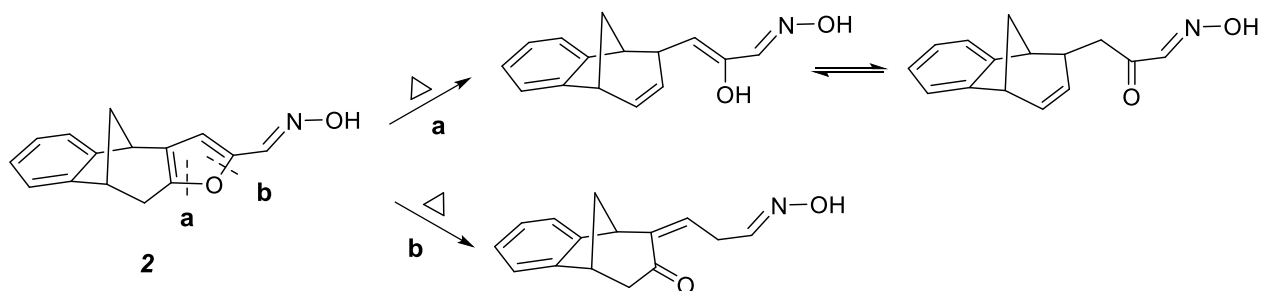


Slika 3.2. Prikaz očekivanih oksimskih etera 5'-10' te dobivenih spojeva 5-11

3.3. Otvaranje furanskog prstena

Promatrajući dobivene spojeve moguće je uočiti da gotovi svi imaju otvoren furanski prsten. Poznato je da stabilnost furanske jezgre značajno ovisi o prirodi njezinih supstituenata. Tijekom reakcija sinteze gore navedenih spojeva, dolazi do otvaranja furanske jezgre na dva načina (shema 3.2.), ovisno o supstituentu. Stabilnost furana i njegovih derivata u kiselim otopinama poučavana je kod različitih koncentracija i temperatura. One jezgre koje na sebi imaju supstituiranu skupinu koja privlači elektrone prilično su stabilne u kiseloj otopini, dok se one sa elektron-donorskim skupinama lako otvaraju. U vrućim razrijeđenim vodenim otopinama kiselina, glavna reakcija koja se odvija na furanskom

prstenu je njegovo hidrolitičko otvaranje, koje započinje protoniranjem jednog od ugljikovih atoma u prstenu.^[20] Upravo iz tog razloga ne iznenađuje zašto većina dobivenih produkata ne sadrži zatvorenu, već otvorenu furansku jezgru.

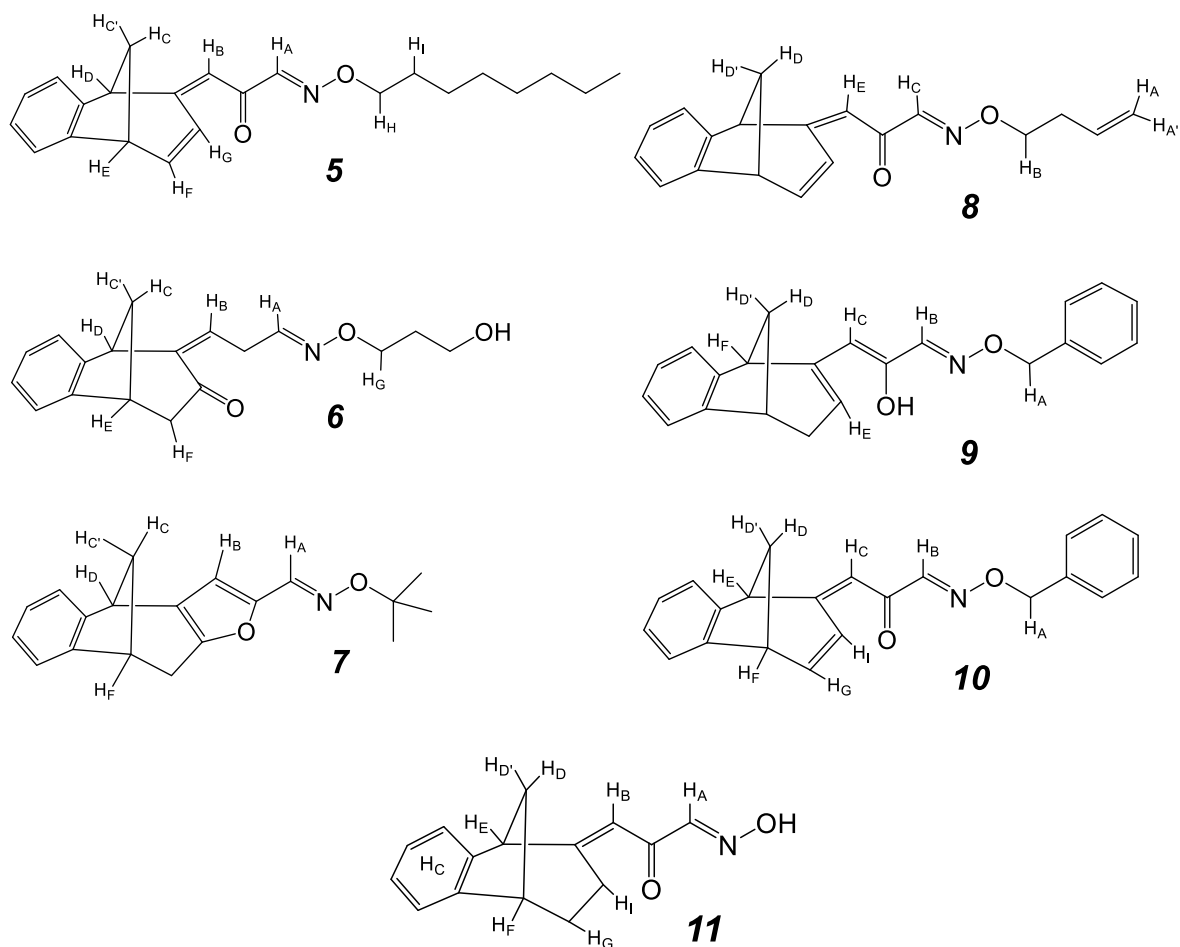


Shema 3.2.

3.4. Spektroskopska svojstva dobivenih spojeva

Oksimski eteri **5-10**, te zaostali oksim **11**, dobiveni ranije opisanim sintetskim putem, izolirani su iz reakcijske smjese uzastopnim kromatografskim odjeljivanjem na silikagelu, kao i preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu. ¹H NMR spektroskopijom ustanovljene su i potvrđene strukture svih dobivenih spojeva.

Na temelju NMR spektara, kao i slike 3.2., vidljivo je da jedino oksimski eter **6** u svojoj strukturi kisikov atom ima vezan na bicikličku jezgru u obliku karbonilne skupine. Upravo je taj spoj dobiven u najvećem iskorištenju, od čak 31,97% što je i do nekoliko puta veće od dobivenih iskorištenja drugih reakcija. Upravo to dovodi do zaključka da oksimi, koji imaju kisik vezan na biciklički dio molekule lakše reagiraju u etere od oksima s kisikovim atomom vezanim na lanac.



Slika 3.3. Prikaz dobivenih spojeva 5-11 s oznakama protona

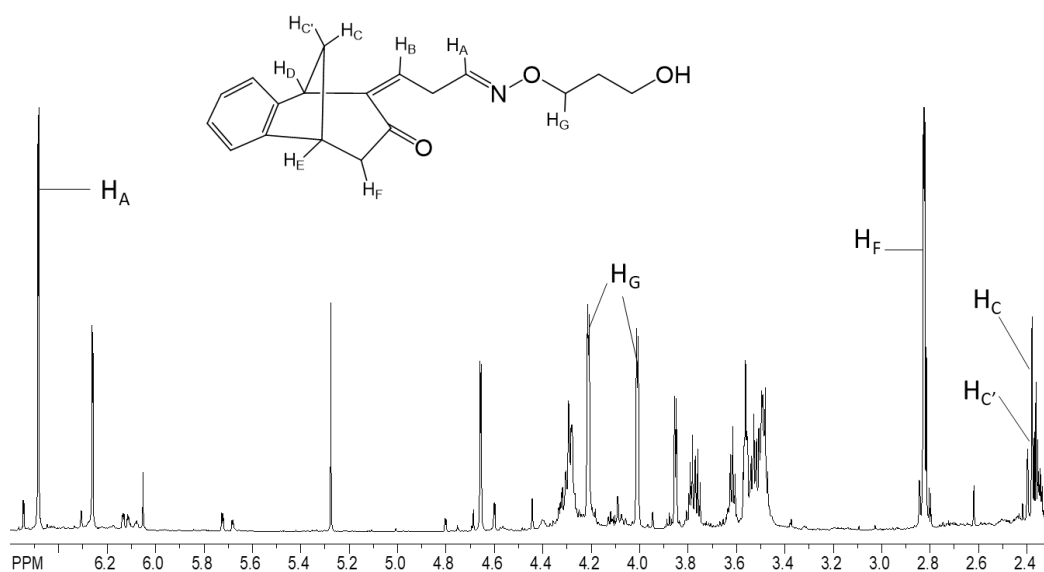
3.4.1. Oksimski eter 5

Oksimski eter **5** dobiven je kao produkt u reakciji 1-bromoktana (1,1 eq) i početnog oksima **2** (1 eq), čije je iskorištenje 30,68%. Kao i svi ostali sintetizirani spojevi, oksimski eter **5** ima karakteristične signale u ¹H NMR spektru, u području 7,43-6,96 ppm, koji označavaju protone aromatskog prstena. Idući važan signal, dublet na 6,38 ppm, s konstantom sprege od 1,8 Hz i integralom 1H, predstavlja proton H_A, dok se multiplet na 5,36-5,33 ppm, s integralom 1H, pripisuje protonu H_B. Signal za protone H_H nalazi se na 4,27-4,22 ppm, po obliku signala je multiplet, s integralom 2H. Budući da se radi o vodicima -CH₂ skupine, za koju je karakteristično područje od 1 do 2 ppm, koja je vezana direktno na atom kisika, zbog induktivnog efekta dolazi do kemijskog pomaka za oko 2 ppm. Važno je za naglasiti signale za protone metano-mosta. Multiplet na 2,56-2,52 ppm, s integralom 1H, predstavlja signal za proton H_C, dok je dublet na 2,36 ppm, s karakterističnom konstantom sprege od 10,7 Hz,

signal za H_C proton. Ostali signali u području od 2,05 do 1,17 ppm odgovaraju alifatskim protonima.

3.4.2. Oksimski eter **6**

U reakciji s 3-brom-1-propanolom (1,1 eq) i početnim oksimom **2** (1 eq) nastaje oksimski eter **6** u iskorištenju od 31,70%. Kao prethodni eter, i ovaj ima karakteristične signale za aromatske protone u području od 7,45 do 7,01 ppm. Signal za proton H_A nalazi se na 6,48 ppm, u obliku dubleta, s konstantom sprege od 1,6 Hz. Nadalje, dva dubleta, jedan na 4,21 ppm, a drugi na 4,01 ppm, s jednakom konstantom sprege od 3,5 Hz, predstavljaju protone H_F. Dublet s karakterističnom konstantom sprege od 11,1 Hz, na 2,37 ppm odgovara H_C protonu, dok je multiplet na 2,37-2,33, s integralom 1H, karakterističan za H_{C'} proton. Također je važno naglasiti signal za kiseli vodik, koji se u slučaju ovog spektra nalazi na 1,83 ppm, a oblik signala je triplet s konstantom sprege od 5,8 Hz.



Slika 3.4. ¹H NMR spektar oksimskog etera **6**

3.4.3. Oksimski eter 7

Spoj **7** nastaje kao produkt reakcije *tert*-butil-klorida (1,1 eq) i oksima **2** (1 eq), u iskorištenju od 11,84%. Ovaj oksimski eter jedini je sintetizirani spoj kod kojeg je ostala sačuvana zatvorena furanska jezgra. Tu činjenicu potvrđuje ¹H NMR spektar, točnije singlet na 6,07 ppm, koji karakterizira H_B proton. U području od 7,59 do 7,06 ppm primjećuje se multiplet s integralom 5H, odnosno uz protone aromatskog prstena nalazi se i proton H_A. Ponovno se nailazi na karakteristične signale, dublet na 2,41 ppm (konstanta sprege iznosi 10,8 Hz) te multiplet na 2,39-2,35 ppm, koji se mogu pripisati protonima H_C i H_C. Uočen je i singlet na 1,20 ppm s integralom 9H, što i ne iznenađuje, obzirom da taj signal odgovara protonima *tert*-butilne skupine, koji ne osjećaju utjecaj kisika.

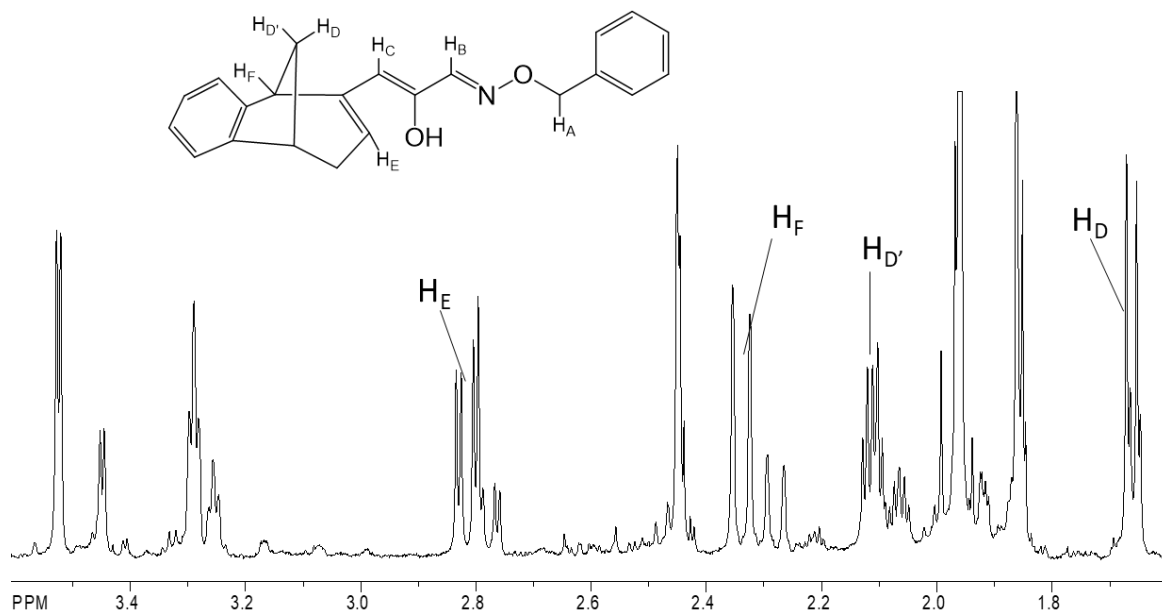
3.4.4. Oksimski eter 8

Uz oksim **2**, za sintezu etera **8** potrebno je 1,1 eq 4-brom-1-butena. Iskorištenje reakcije iznosi 10,56%. Ponovno se javlja karakterističan signal za proton na ugljiku vezan dvostrukom vezom na dušikov atom (H_C). Ovog puta nalazi se na 6,25 ppm (dublet) s konstantom sprege od 1,7 Hz. Odmah nakon dubleta slijedi multiplet na 5,91-5,84 ppm, s integralom 1H, koji odgovara protonu H_E. Multiplet na 4,10-4,04 ppm, s integralom 2H odgovara protonima -CH₂ skupine, H_B, koja je direktno vezana na kisik. Signali na 3,14 (dublet-dubleta) s konstantama sprege 17,0 Hz i 5,2 Hz, te na 2,64 (dublet-dubleta), s konstantama sprege 17,0 Hz i 1,2 Hz, karakteristični su za protone koji se nalaze na C atomu dvostruke veze, H_A te H_A. Ponovno se pojavljuju i signali za vodike metano-mosta, dublet na oko 2,05 ppm, koji predstavlja signal za proton H_D, dok multiplet na 2,36-2,32 ppm prikazuje proton H_D.

3.4.5. Oksimski eter 9

Reakcijom benzil-bromida i oksima **2**, nastaje eter **9** u iskorištenju od 14,63%. Na 6,99 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 1,7 Hz, što je karakteristično za protone vezane na dušik-ugljik dvostruku vezu, H_B. Singlet na 4,90 ppm, s integralom 2H, odgovara protonima H_A. Ne iznenađuje da su ti protoni pomaknuti gotovo za 3 ppm, obzirom da se s jedne strane osjeća utjecaj kisika, a s druge aromatske jezgre. Signal za proton H_E nalazi se na 2,81 ppm (dublet-dubleta), a odmah nakon njega, na 2,34 ppm slijedi signal za proton H_F.

Multiplet na 2,13-2,09 ppm odgovara protonu H_{D'}, dok dublet na 1,66 ppm (konstanta sprege iznosi karakterističnih 10,8 Hz) H_D protonu. Signal za vodik -OH skupine u ovom se spektru ne vidi.



Slika 3.5. ¹H NMR spektar oksimskog etera **9**

3.4.6. Oksimski eter **10**

Oksimski eter **10** izoliran je kao produkt iz reakcijske smjese kao i spoj **9** (smjesa produkata). Iskorištenje dobivenog produkta iznosilo je 5,90%. Signali koji se javljaju u području od 7,96 do 7,10 ppm odgovaraju aromatskim protonima. Signal za H_B proton se, kao i u prethodnim primjerima, nalazi na oko 6,70 ppm (dublet, konstanta sprege 2,8 Hz), dok se signal za H_C protone nalazi na 5,89 (dublet, konstanta sprege 1,2 Hz). Singlet na 4,29 ppm predstavlja H_A protone, dok su H_{D'} i H_D ponovno na uobičajenim pomacima (2,50-2,44 ppm i 2,49 ppm), s uobičajenom konstantom sprege od oko 10 Hz.

3.4.7. Oksim **11**

Uz oksimskie etera **9** i **10**, u reakcijskoj smjesi zaostao je oksim otvorenog prstena (iskorištenje od 7,64%). Prvi u nizu signala upravo je onaj za kiseli vodik, koji se nalazi na 9,02 ppm, a po obliku signala je singlet. Aromatski protoni su u karakterističnom području, od

6,94 do 6,67 ppm. Na 6,10 ppm, dublet s konstantom sprege od 1,7 Hz predstavlja H_A proton. Signal za proton H_E javlja se na 3,75 ppm (dublet, konstanta sprege iznosi 4,4 Hz). Ponovno valja naglasiti signale za protone metano-mosta bicikličkog skeleta, H_{D'} i H_D koji se ponovno nalaze u području od 1,87-1,84 ppm (multiplet) i na 1,66 ppm (dublet).

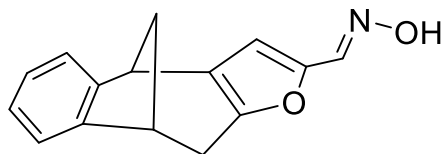
4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su nuklearna magnetska rezonancija (^1H) i IR metoda. ^1H spektri snimljeni su na spektrometru Bruker AV-600, koji radi na frekvenciji od 600 MHz. Kao otapalo za snimanje NMR spektara koristio se CDCl_3 , a kao unutarnji standard tetrametilsilan. Svi navedeni spektri snimljeni su na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu. IR spektri snimljeni su na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, na Bruker Vertex 70 FTIR spektrofotometru s MIR-ATR detektorom.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenima silika-gelom (Fluka 0,063-0,2 nm). Spojevi 3-brom-1-propanol, 1-bromoktan, *tert*-butilklorid i benzil-bromid kupovne su kemikalije. Početni oksim **2** priređen je u laboratoriju.

4.2. Sinteza početnog oksima 2



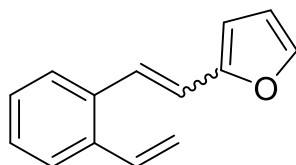
2

Oksim 2, (*E*)-9,10-dihidro-4*H*-4,9-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-*b*]furan-2-karbaldehid oksim, priređen je u laboratoriju nizom reakcija od kojih je prvi stupanj Wittigova reakcija.

U okruglu trogrlu tikvicu od 250 mL stavi se 3,94 g (5 mmol) difosfonijeve soli, priključi se dovod dušika (200 bar) te se aparatura propuhuje 10-15 minuta. Nakon toga se, pomoću menzure, doda 100 mL etanola, te uz blago zagrijavanje na električnoj miješalici bijela emulzija se razbistri. Kada se sva sol otopi, u tikvicu se dodaje 464 μ L (1,1 eq, 5,5 mmol) furan-3-karbaldehida pri čemu otopina naglo požuti. Na jedno grlo tikvice stavi se klorkalcijeva cijev, a na drugo lijevak za dokapavanje. Lijevak napunimo sa 10 mL etanola u kojem smo prethodno otopili 125 mg (1,1 eq, 5,5 mmol) elementarnog natrija. Tako pripremljena smjesa lagano se dokapava u reakcijsku tikvicu, koja se na sobnoj temperaturi idućih 60 minuta lagano miješa.

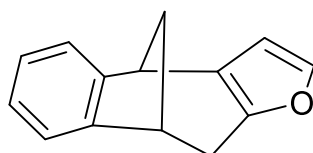
Nakon jednog sata u reakcijsku se smjesu uvodi paraformaldehid u atmosferi dušika uz zagrijavanje preko grijače čarapice. Paralelno se dokapava ranije pripremljena otopina natrijevog etoksida (125 mg natrija u 10 mL etanola). Nakon što se u reakcijsku smjesu doda sav natrijev etoksid, dva grla tikvice zatvaraju se staklenim čepovima, a na trećem se ostavlja klorkalcijeva cijev te se smjesa preko noći miješa. Blijedo-žuta prozirna otopina se nakon 24 sata miče s miješalice i etanol se otpari uz pomoć vakuuma. U otparenu se smjesu dodaju destilirana voda i toluen (3 x 30 mL) te se uz pomoć lijevka za ekstrakciju odvoje vodeni (donji) i organski (gornji) sloj. Organski se sloj potom nanese na TCL pločicu, a kao otopina za razvijanje se koristi petroleter u kojeg se dodaju 3 kapi diklor-metana. Nakon što se razvije, pločica se stavlja pod UV lampu pri čemu se jasno vide 3 mrlje. Prva mrlja najveće R_f vrijednosti odgovara željenom produktu, smjesi monosupstituiranih *cis*- i *trans*-izomera, druga predstavlja smjesu disupstituiranih izomera dok je treća mrlja, na samoj startnoj liniji, zaostala sol.

Organskom se sloju potom dodaje MgSO_4 , koji služi kao sredstvo za sušenje. Nakon toga smjesu je potrebno profiltrirati preko vate i ponovno otpariti, ovoga puta na silika-gelu. Svjetlo-žuti prah stavlja se u kolonu punjenu silika-gelom i petroleterom, te se propuštanjem otapala postepeno povećava polarnost dodavanjem diklor-metana. Otparavanjem prve frakcije u tikvici ostaje 3-[2-(2-etenilfenil)etenil]furan **3** u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera, koji je prethodno opisan u literaturi.^[21]



3

Da bismo kao konačan produkt dobili oksim **2**, na spoju **3** potrebno je provesti ciklizaciju. Zatvaranje prstena odvija se fotokemijskim putem, tako da se 500 mg spoja **3** otopi u 500 mL toluena. U kivetu s tako pripremljenom smjesom prvo se propuhuje argon, kako si se iz sustava maknuo sav zrak i onemogućila oksidacija, a potom se stavlja u fotokemijski reaktor (300 nm) na 16 sati. Nakon toga, otopina iz kivete se otparava, smola zaostala na stijenkama tikvice otopi se u diklormetanu te lagano kapaljkom nanosi na kolonu punjenu silikagelom i diklormetanom. Filtracija te smjese je potrebna kako bi se čisti produkt **4** odvojio od smola nastalih kao sporedni produkti fotokemijskom reakcijom.

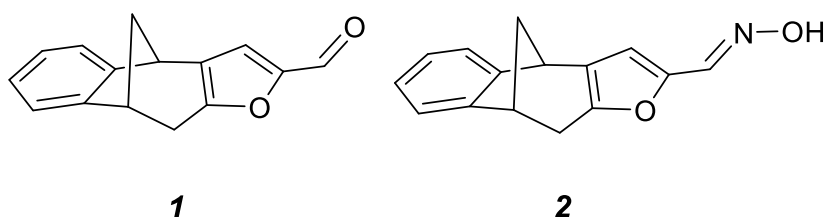


4

Nakon zatvaranja prstena fotokemijskim putem, sljedeća reakcija koja se koristi za dobivanje oksima **2** jest formiliranje. 250 mg (1,27 mmol) spoja **4** otopi se u 2 mL dimetilformamida, pa se tako pripremljena smjesa miješa 10-ak minuta u ledenoj kupelji. Potom se u reakcijsku tikvicu dodaje 132,3 μL (1,1 eq, 1,40 mmol) POCl_3 , pri čemu se boja smjese mijenja od svjetlo-žute, preko narančaste do bakreno crvene. Smjesa se miješa u kupelji idućih 28 sati, nakon čega se u nju dodaje destilirana voda i dietil-eter te se pomoću lijevka za odjeljivanje odvoji organski sloj od vodenog. Potom se ponavlja isti postupak

pročišćavanja smjese kroz kolonu punjenu silika-gelom, kao i kod pročišćavanja produkta fotokemijske reakcije **4**.

Dobiveni produkt **1** (170 mg, 0,79 mmol) dalje ulazi u reakciju s hidroksilaminom, HCl (0,5 eq, 0,3 mmol, 27,47 mg) i apsolutnim (suhim) etanolom (5 mL). Smjesa se zagrijava na refluku 90 minuta, nakon čega se dodaje 170 μ L piridina i reakcija se odvija još 40-ak minuta. Produkt **2**, željeni oksim koji je dalje korišten za dobivanje oksimskih etera **5-10**, pročisti se pomoću kolone.

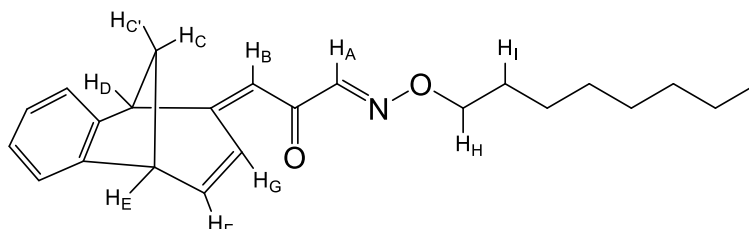


4.3. Sinteza oksimskih etera **5-10**

U okruglu tikvicu stavi se dobiveni oksim **2** (1 eq), kalijev karbonat (1,5 eq) i apsolutni (suhi) aceton. Složi se aparatura za refluku, te se prije samog početka zagrijavanja u tikvicu dodaje otopina halogeniranog spoja (1,1 eq). Reakcija se odvija 3 dana na 70°C, nakon čega se smjesa otpari na silikagelu i svjetlo-smeđi prah se nanese na kolonu u kojoj se nalazi petroleter. Sustavu se dodaje dietil-eter kako bi se povećala polarnost (od 0 do 100%), a u tikvicama ispod kolone se skupljaju frakcije, koje se kasnije otpravaju i dodano pročišćavaju ako je potrebno. Konačni produkt se odvaja iz ostatka smjese uz pomoć tankoslojne kromatografije (preparativna ploča, medij za razvijanje je smjesa diklor-metan/petroleter u različitim omjerima).

4.3.1. (1*E*,3*E*)-((5*S*,9*R*)-5,9-dihidro-6*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)-2-oksopropanal *O*-oktil oksim

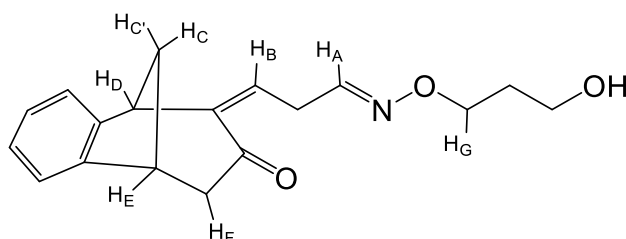
Za pripravu oksimskog etera **5** kao početni reaktant, uz oksim **2** (30 mg), koristio se 1-bromoktan (21,7 μ L).



Oksimski eter **5**: 14 mg (30,68% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 1 / 3) = 0,51; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7,43-6,96 (m, 5H), 6,38 (d, 1H, $J=1,8$ Hz, H_A), 6,14-6,11 (m, 1H, $H_{G/F}$), 5,36-5,33 (m, 1H, H_B), 4,27-4,22 (m, 2H, H_H), 4,21-4,17 (m, 2H, H_I), 4,04 (d, 1H, $J=4,1$ Hz, $H_{D/E}$), 3,66-3,63 (m, 1H, $H_{D/E}$), 2,56-2,52 (m, 1H, H_C), 2,36 (d, 1H, $J=10,7$ Hz, H_C), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,59-1,17 (m, 9H).

4.3.2. (1*E*,3*Z*)-3-((5*R*,9*R*)-7-okso-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)propanal *O*-(3-hidroksipropil) oksim

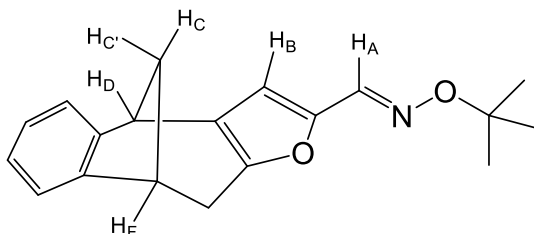
Početni reaktanti za pripravu oksimskog etera **6** su oksim **2** (100 mg) i 3-brom-1-propanol (42,3 μ L).



Oksimski eter **6**: 40 mg (31,97% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 1 / 3) = 0,29; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7,45-7,01 (m, 5H), 6,48 (d, 1H, $J=1,6$ Hz, H_A), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,21 (d, 1H, $J=3,4$ Hz, H_G), 4,01 (d, 1H, $J=3,7$ Hz, H_G), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,75-3,47 (m, 4H), 2,85-2,79 (m, 2H, H_F), 2,37 (d, 1H, $J=11,1$ Hz, H_C), 2,37 -2,33 (m, 1H, H_C), 1,83 (t, 1H, $J=5,8$ Hz, kiseli vodik), 1,77-1,66 (m, 2H).

4.3.3. (*E*)-9,10-dihidro-4*H*-4,9-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-*b*]furan-2-karbaldehid *O*-(*tert*-butil) oksim

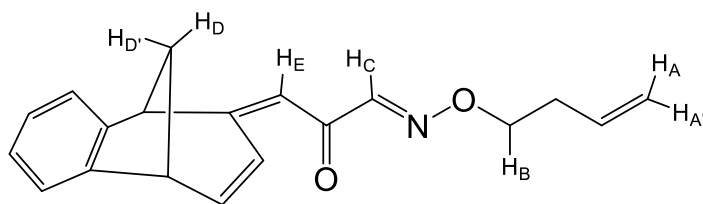
Za pripravu oksimskog etera **7** koristilo se 50 mg početnog oksima **2** i 26,3 μ L *tert*-butil-klorida.



Oksimski eter **7**: 7,3 mg (11,84% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklormetan = 1 / 1) = 0,19; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 7,59-7,06 (m, 5H), 6,07 (s, 1H, H_B), 4,62 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,80 (d, 1H, $J=4,2$ Hz, $\text{H}_{D/F}$), 3,56 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz; 2,5 Hz, $\text{H}_{D/F}$), 2,41 (d, 1H, $J=10,8$ Hz, H_C), 2,39-2,35 (m, 1H, H_C), 1,20 (s, 9H, *tert*-butilna skupina), IR / cm^{-1} : 3410, 2922, 2853, 2347, 2388, 1632, 1318, 1046, 794, 667.

4.3.4. (1*E*,3*E*)-3-((5*S*, 9*R*)-5,9-dihidro-6*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)-2-oksopropanal *O*-but-3-en-1-il oksim

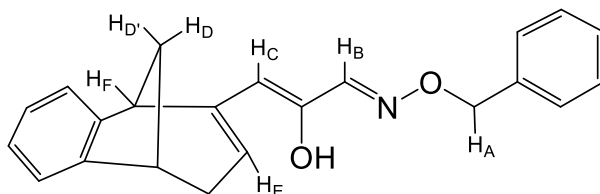
Kao početni reaktant za pripravu oksimskog etera **8**, uz 85 mg oksima **2** koristi se i 41,26 μ L 4-brom-1-butena.



Oksimski eter **8**: 11 mg (10,56% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 3 / 7) = 0,72; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 7,36-7,00 (m, 5H), 6,25 (d, 1H, $J=1,7$ Hz, H_C), 5,91-5,84 (m, 1H, H_E), 5,16 (dd, 1H, $J=17,2$ Hz; 1,8 Hz), 5,15-5,06 (m, 1H), 5,09 (d, 1H, $J=10,4$ Hz), 4,10-4,04 (m, 2H, H_B), 3,14 (dd, 1H, $J=17,0$ Hz; 5,2 Hz, $\text{H}_{A/A'}$), 2,64 (dd, 1H, $J=17,0$ Hz; 1,2 Hz, $\text{H}_{A/A'}$), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 1H, H_D), 2,05 (d, 1H, $J=10,6$ Hz, H_D), IR/ cm^{-1} : 3422, 2917, 2844, 1677, 1270, 1018, 748, 670.

4.3.5. (1Z, 3E)-3-((5S,9S)-8,9-dihidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-il)-2-hidroksiakrilaldehid O-benzil oksim

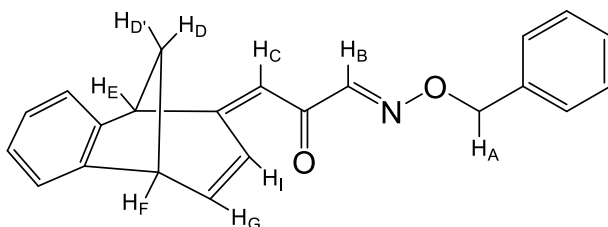
Pomoću 100 mg oksima **2** i 55,8 µL benzil-bromida pripremljen je oksimski eter **9**.



Oksimski eter **9**: 20 mg (14,63% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 1 / 3) = 0,39; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 6,99 (d, 1H, $J=1,7$ Hz, H_B), 6,94 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 6,88-6,84 (m, 4H), 6,79-6,68 (m, 5H), 6,10 (d, 1H, $J=1,7$ Hz, H_C), 4,90 (s, 2H, H_A), 3,52 (d, 1H, $J=4,5$ Hz), 3,29 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 2,81 (dd, 1H, $J=17,9$ Hz; 5,4 Hz, H_E), 2,34 (d, 1H, $J=17,9$ Hz, H_F), 2,13-2,09 (m, 1H, $\text{H}_{D'}$), 1,66 (d, 1H, $J=10,8$ Hz, H_D).

4.3.6. (1E,3E)-3-((5S, 9R)-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)-2-oksopropanal O-benzil oksim

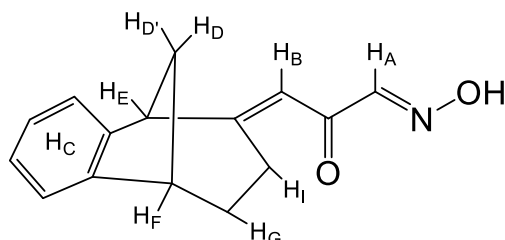
Uz oksimski eter **9** nastao je i njegov tautomer, oksimski eter **10**.



Oksimski eter **10**: 8 mg (5,90% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 1 / 3) = 0,70; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7,96 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 4H), 6,78 (d, 1H, $J=15,0$ Hz, $\text{H}_{I/G}$), 6,71 (d, 1H, $J=2,8$ Hz, H_B), 6,24 (d, 1H, $J=7,1$ Hz), 5,89 (d, 1H, $J=1,2$ Hz, H_C), 5,66 (dd, 1H, $J=15,0$ Hz; 12,0 Hz, $\text{H}_{I/G}$), 4,29 (s, 2H, H_A), 3,85 (dd, 1H, $J=6,9$ Hz; 4,0 Hz, $\text{H}_{E/F}$), 3,66-3,62 (m, 1H, $\text{H}_{E/F}$), 2,49 (d, 1H, $J=10,4$ Hz, H_D), 2,50-2,44 (m, 1H, $\text{H}_{D'}$).

4.3.7. (1*E*,3*E*)-2-okso-3-((5*S*, 9*S*)-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)propanal oksim

U smjesi produkata, osim oksimskih etera **9** i **10**, nalazio se i neizreagirani oksim **11**, s otvorenim furanskim prstenom.



Oksim **11**: 8 mg (7,64% izoliranog produkta); ulje; R_f (petroleter / diklor-metan = 1 / 3) = 0,70; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 9,02 (s, 1H, kiseli vodik), 6,94 (d, 1H, $J=7,1$ Hz, $\text{H}_{\text{C/B}}$), 6,88-6,67 (m, 4H, $\text{H}_{\text{C/B}}$), 6,10 (d, 1H, $J=1,7$ Hz, H_A), 3,52 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 3,29 (t, 1H, $J=5,3$ Hz), 2,81 (dd, 1H, $J=17,9$ Hz; 5,3 Hz), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,31 (d, 1H, $J=17,9$ Hz), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H, H_D), 1,66 (d, 1H, $J=10,9$ Hz, H_D).

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu opisan je sintetski put dobivanja oksimskih etera **5-10**, u cilju funkcionalizacije oksima **2**. Početni oksim priređen je u laboratoriju, Wittigovom reakcijom te naknadnim Vilsmeyerovim formiliranjem. Reakcijom supstitucije oksima **2** s određenim halogeniranim ugljikovodicima dobiveni su oksimski eteri koji su potencijalni inhibitori kolinesteraza. Na temelju dobivenih rezultata, vidljivo je da je samo u slučaju oksimskog etera **7** furanska jezgra ostala zatvorena. Upravo na temelju prisutnosti signala na oko 6 ppm (singlet) u ^1H NMR spektru može se zaključiti radi li se o oksimskim eterima za zatvorenim ili otvorenim furanskim prstenom, iako se u ovom trenutku ne može sa sigurnošću reći u kojem se trenutku furanski prsten otvara. Također, obzirom na iskorištenje reakcija i struktura dobivenih oksimskih etera, zaključuje se da oni oksimi kod kojih je kisik vezan, u obliku karbonilne ili hidroksilne skupine, na ciklički dio molekule (oksimski eter **6**, iskorištenje 31,97%), lakše reagiraju u etere od oksima s kisikovim atomom vezanim za alifatski dio otvorenog furanskog prstena. Za identifikaciju dobivenih produkata korištene su moderne spektroskopske metode, ^1H NMR metoda te IR metoda. Detaljnije su obrađeni signali za vodike na metano mostu, na C atomu dvostruke veze sa dušikom te karakteristični vodici -OH skupine koja je nastala otvaranjem furanskog prstena. Uz hidroksilnu skupinu uglavnom je nastala i karbonilna skupina, što se može uočiti na oksimskim eterima **9** i **10** koji su izolirani iz iste reakcijske smjese. Dobiveni i izneseni rezultati mogu se iskoristiti za daljnja istraživanja u području inhibicije kolinesteraza.

6. LITERATURA

- [1] E. Ābele, E. Lukevics, *Recent advances in the chemistry of oximes*, Organic Preparations and Procedures International 32 (2000) 235-264.
- [2] N. Gündođdu-Karaburun, K. Benkli, Y. Tunalı, Ü. Uçucu, Ş. Demirayak, *Synthesis and antifungal activities of some aryl[3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes*, European Journal of Medicinal Chemistry 41 (2006) 651-656.
- [3] M. Abid, K. Husain, A. Azam, *Synthesis and antiamebic activity of new oxime ether derivatives containing 2-acetylpyridine/2-acetylfuran*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 4375-4379.
- [4] J. Kalia, R.T. Raines, *Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes*. Angewandte Chemie International Edition 47 (2008) 7523-7526.
- [5] J. van Dijk, J. M. A. Zwagemakers, *Oxime Ether Derivatives, a New Class of Nonsteroidal Antiinflammatory Compounds*, Journal of Medicinal Chemistry 20 (1977)
- [6] B. Horowitz, *Victor Meyer- His life and work*, Journal of the Franklin Institute 182 (1916) 363-394.
- [7] B. Notari, *Titanium Silicalite: A New Selective Oxidation Catalyst*, Chemistry of Microporous Crystals, Proceedings of the International Symposium on Chemistry of Microporous Crystals (1991) 343-352.
- [8] F. Worek, H. Thiermann, T. Wille, *Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair*, Chemo-Biological Interactions 259 (2016) 93-98.
- [9] J. Glarum, D. Birou, E. Cetaruk, *Assessment of Likely Mass Casualty Events and Potential Hospital Impact*. Hospital Emergency Response Teams (2010) 19-83.
- [10] Z. Kovarik, M. Katalinić, A. Bosak, G. Šinko, *Cholinesterase Interactions with Oximes*, Current Bioactive Compounds 6 (2010) 9-15.
- [11] A. Zhang, P. Fu, Z. Zhang, H. Chen, P. Yu, *Design, Synthesis and Evaluation of Novel Chloro- oxime derivatives for Neurodegenerative Diseases*, J Pharm Biomed Sci 06 (2016) 31-38.

- [12] S. Aslam, S. Khakwani, A. Nazeer, M. Noureen Shahi, A. Yaqoob, H. Shafiq, R. Manazer, F. Hassan Nasim, M. Ain Khan, *Synthesis of arylfurfural oximes and their biological evaluation*, Asian Journal of Chemistry 28 (2016) 1210-1214.
- [13] C. Kirilmis, M. Koca, A. Çukurovali, M. Ahmedzade, C. Kazaz, *Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Novel Bisbenzofuran-2-yl-Methanone Derivatives*, Molecules 10 (2005) 1399-1408.
- [14] T. Kosmalski, J. Kutkowska, A. K. Gzella, A. Nowakiewicz, *New heterocyclic oxime ethers of 1-(benzofuran-2-yl)ethan-1-one and their antimicrobial activity*, Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research 72 (2015) 289-295.
- [15] A. Bosak, M. Katalinić, Z. Kovarik, *Cholinesterases: Structure, Role and Inhibition*. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology 62 (2011) 175-190.
- [16] G. Budryn, J. Grzelczyk, A. Jaskiewicz, D. Żyżelewicz, H. Pérez-Sánchez, JP. Cerón-Carrasco, *Evaluation of butyrylcholinesterase inhibitory activity by chlorogenic acids and coffee extracts assed in ITC and docking simulation models*, Food Res. Int. 109 (2018) 268-277.
- [17] O. Holas, K. Musilek, M. Pohanka, K. Kuca, *The progress in the cholinesterase quantification methods*. Expert Opinion on Drug Discovery 7 (2012) 1207–1223.
- [18] N. Maraković, A. Knežević, V. Vinković, Z. Kovarik, G. Šinko, *Design and synthesis of N-substituted-2-hydroxyiminoacetamides and interactions with cholinesterases*, Chemico-biological interactions 259 (2016) 122-132.
- [19] P. J. Houghton, Y. Ren, M.-J. Howes, *Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi*, Natural Product Reports 23 (2006) 181.
- [20] X. Liang, B.S. Haynes, A. Montoya, *Acid-Catalyzed Ring Opening of Furan in Aqueous Solution*, Energy & Fuels 32 (2018) 4139-4148.
- [21] I. Kikaš, I. Škorić, Ž. Marinić, M. Šindler-Kulyk, *Synthesis and phototransformations of novel styryl-substituted furo-benzobicyclo[3.2.1]octadiene derivatives.*, Tetrahedron 66 (2010) 9405-9414.