

Fotokemijskom metodologijom do funkcionaliziranih nafto[2,1-d]oksazola i heterobenzoksazola

Raić, Marin

Master's thesis / Diplomski 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:149:523277>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I
TEHNOLOGIJE SVEUČILIŠNI
PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marin Raić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, veljača 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I
TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marin Raić

FOTOKEMIJSKOM METODOLOGIJOM
DO FUKCIONALIZIRANIH NAFTO[2,1-*d*]
OKSAZOLA I HETEROBENZOKSAZOLA

DIPLOMSKI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj rada: dr. sc. Ivana Šagud

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

doc. dr. sc. Dragana Vuk

dr. sc. Lidija Furač, viši predavač

SAŽETAK

U ovom radu pripremljen je niz 4-(aril/heteroarilenil)oksazola **2-7**, skupine spojeva strukturno sličnih stilbenu u čijoj strukturi je jedna benzenska jezgra zamijenjena oksazolnim prstenom, sintetiziranih Wittigovim reakcijama iz 2-metil-oksazol-4-karbaldehida (**1**) uz odgovarajuće fosfonijeve soli. Aldehid **1** dobiven je redukcijom iz odgovarajućeg oksazolnog estera, metil-2-metiloksazol-4-karboksilata. Sintetizirani derivati oksazola su 4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazol (**2**), 2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazol (**3**), 2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazol (**4**), 2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol (**5**), 2-metil-4-(2-cijanostiril)oksazol (**6**) i 2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol (**7**).

Osim primjene fosfonijevih soli u reakciji sinteze oksazolnih derivata korišten je i TOSMIC, reagens koji zbog svojih reaktivnih skupina olakšava raspon transformacija zbog čega postaje široko primjenjivan u organskoj kemiji. Primjenom 4-dimetilamino-cimtaldehida (**a**), 4-fluor-cimtaldehida (**b**) i 4-klor-cimtaldehida (**c**) u reakciji s K_2CO_3 , MeOH i TOSMIC reagensom kao produkt također dobivamo 4-(aril/heteroarilenil)oksazole **8-10**. Sintetizirani derivati oksazola su 4-(2-dimetilaminostiril)oksazol (**8**), 5-(4-fluorstiril)oksazol (**9**) i 5-(4-klorstiril)oksazol (**10**).

Sintetizirani novi derivati 4-(aril/heteroarilenil)oksazola **4-10** podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama ciklizacije, na 300 nm ili 350 nm u otopini toluena uz dodatak joda pri čemu su kao produkti nastali novi ciklički derivati naftoksazola. Sintetizirani naftoksazolni derivati su 2-metil-8-metoksinafto[2,1-*d*]oksazol (**11**), 2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazol (**12**), 2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitril (**13**), 8-dimetilaminonafto[2,1-*d*]oksazol (**14**), 8-fluornafto[2,1-*d*]oksazol (**15**), 2-metil-8-metilnafto[2,1-*d*]oksazola (**16**) i 8-klornafto[2,1-*d*]oksazol (**17**).

Početni spojevi 4-(aril/heteroarilenil)oksazola **2-10** i spojevi **11-17** nastali kao fotoproducti fotokemijske ciklizacije, pročišćeni su kolonskom kromatografijom i dobiveni uiskorištenjima od 30-77%. Također, svaki izolirani spoj okarakteriziran je spektroskopskim metodama.

Ključne riječi: naftoksazoli, heterobenzoksazoli, TOSMIC, Wittigova reakcija, fotokemija, elektrociklizacija

SUMMARY

Photochemical Approach to Functionalized Naphtho[2,1-*d*]oxazoles and Heterobenzoxazoles

In this work, there are prepared a series of 4-(aryl/heteroarylethenyl) oxazoles **2-7**, structurally similar to stilbene compounds where one benzene core is replaced by an oxazole ring, and synthesized by Wittig reaction from 2-methyloxazole-4-carbaldehyde (**1**) and suitable phosphonium salts. Aldehyde **1** was obtained by reduction of the corresponding oxazole ester, methyl 2-methyloxazole-4-carboxylate. Synthesized and isolated oxazole derivatives are 4-(2-(furan-2-yl) vinyl)-2-methyloxazole (**2**), 2-methyl-4-(2-(thien-2-yl) vinyl)oxazole (**3**), 2-methyl-4-(4-methoxystyryl)oxazole (**4**), 2-methyl-4-(4-nitrostyryl)oxazole (**5**), 2-methyl-4-(2-cyanostyryl)oxazole (**6**) and 2-methyl-4-(4-methylstyryl)oxazole (**7**).

Apart from the application of phosphonium salts in photochemical cyclization, TOSMIC is also used as areagent which, because of its reactive groups, facilitates the range of transformations making it widely applicable in organic chemistry. Using 4-dimethylamino-cinnamaldehyde (**a**), 4-fluoro-cinnamaldehyde (**b**) and 4-chloro-cinnamaldehyde (**c**) in reaction with K₂CO₃, MeOH and TOSMIC reagent, as a product are also prepared new 4-(aryl/heteroarylethenyl) oxazoles **8-10**. The synthesized oxazole derivatives are 4-(2-dimethylaminostyryl)oxazole (**8**), 5-(4-fluorostyryl)oxazole (**9**) and 5-(4-chlorostyryl)oxazole (**10**).

4-(aryl/heteroarylethenyl) oxazole derivatives **4-10** are subjected to photochemical cyclization reactions at 300 nm or 350 nm in a toluene solution with the addition of iodine, where are produced new derivatives of naphthoxazole as photochemical products. The synthesized and isolated naphthoxazole derivatives are 2-methyl-8-methoxynaphtho[2,1-*d*]oxazole (**11**), 2-methyl-8-nitronaphtho [2,1-*d*]oxazole (**12**), 2-methylnaphtho[2,1-*d*]oxazole-6-carbonitrile (**13**), 8-dimethylaminonaphtho[2,1-*d*] oxazole (**14**), 8-fluoronaphtho[2,1-*d*]oxazole (**15**), 2-methyl-8-methylnaphtho[2,1-*d*] oxazole (**16**) and 8-chloronaphtho[2,1-*d*]oxazole (**17**).

All new compounds 4-(aryl/heteroarylethenyl) oxazole **2-10** and their new photoproducts of cyclization **11-17** are purified by column chromatography in the moderate-to-good yields of 30-77%. Also, every new compound is characterized by spectroscopic methods.

Keywords: naphthoxazoles, heterobenzoxazoles, TOSMIC, Wittig reaction, photochemistry, electrocyclization

ZAHVALE

Eksperimentalni rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ireni Škorić, na predloženoj temi, susretljivosti i ukazivanju povjerenja za vrijeme izrade ovoga rada. Također, zahvaljujem se poslijedoktorandici, dr. sc. Ivani Šagud na stručnim savjetima i pomaganju tijekom obavljanja eksperimentalnog dijela.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	3
2.1 Općenito o oksazolima	4
2.2. Biološka aktivnost derivata oksazola.....	5
2.2.1. Antibakterijska svojstva derivata oksazola	5
2.2.2. Antivirusna svojstva derivata oksazola	6
2.2.3. Antitumorska svojstva derivata oksazola	7
2.2.4. Derivati oksazola kao sredstva protiv pretilosti	8
2.3. Naftoksazolinski derivati.....	10
2.4. Općenito o antioksidansima	12
2.4.1. Klasifikacija antioksidansa	13
2.4.2. Antioksidativna aktivnost.....	13
2.4.3. Način djelovanja antioksidansa.....	14
2.4.4. Mjerenje antioksidativne aktivnosti	14
2.4.5. Točnost različitih testova za antioksidativnu aktivnost	15
2.5. WITTIGOVA REAKCIJA	15
2.5.1. Podjela Wittigovih reakcija.....	16
2.6. TOSMIC (tosilmetil-izocijanid)	17
3. Rezultati i rasprava.....	20
3.1. Uvod.....	21
3.1.1. Sinteza i identifikacija 4-(aril/heteroariletetil)oksazola	21
3.1.2. Fotokemijska ciklizacija 4-(aril/heteroariletetil)oksazola	33
4. Eksperimentalni dio.....	39
4.1. Opće napomene	40
4.2. Sinteza i identifikacija oksazola	40
4.2.1. Sinteza oksazol-4-karbaldehida (1).....	40
4.3. Fotokemijska ciklodehidrogenacija	50
5. Zaključak	55
6. Literatura	57
7. Životopis.....	59

1. Uvod

Spojevi temeljeni na oksazolnoj strukturi pokazuju široke mogućnosti u medicinskoj kemiji. Posebni elektronski bogati heterociklički oksazolni spojevi mogu se lako modificirati raznim funkcionalnim skupinama kao djelotvorni kostur, kombinirati različite bioaktivne skupine ili se ugraditi u biomolekule. Derivati oksazola odigrali su važnu ulogu u farmaceutskoj industriji razvojem velikog broja oksazolnih spojeva upotrijebljenih za pripremu lijekova. Većina tih lijekova se nalazi na tržištu. Sigurno istraživanje i razvoj oksazolnih spojeva kao lijekova i dalje će biti još jedna od najvažnijih tema u medicinskoj kemiji dosta dugo vremena.

Unatoč brojnim dostignućima, još uvijek postoji hitna potreba za razvojem novih, učinkovitijih, manje toksičnih i sigurnih antimikrobnih spojeva zbog sve većeg pojavljivanja intrinzične i stečene otpornosti, posebno različitih bolesti koji su rezistentni na veliku količinu lijekova.

Važna strategija je korištenje nekih funkcionalnih skupina ili strukturnih dijelova koji su pogodni za poboljšanje fizikalno-kemijskih svojstava i afiniteta s ciljanim mjestima za modificiranje kliničkih oksazolnih lijekova.

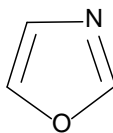
Povećanje istraživanja usmjerit će se na dizajn, sintezu, bioaktivno djelovanje i mehanizam djelovanja novih tipova oksazolnih spojeva s potpuno novim strukturama koji mogu imati različite mehanizme u usporedbi s tradicionalnim kliničkim lijekovima s poboljšanom biološkom aktivnošću.

Razvoj supramolekulskih lijekova na bazi oksazola vjerojatno bi postao jedna od najvažnijih istraživačkih tema posljednjih godina. Nevjerojatne prednosti supramolekulskih lijekova, uključujući relativno povoljne, jeftine i jednostavne za njihovu pripremu, privući će brojne napore za njihovo istraživanje i razvoj. Stoga, s povećanim naporima koji se bave istraživanjem i razvojem oksazolnih lijekova, u klinici će se koristiti sve više i više oksazolnih lijekova s dobrim ljekovitim učinkom, niskom toksičnošću i vrhunskim farmakokinetičkim svojstvima što će biti veliki doprinos u zaštiti ljudskog zdravlja.

2. Opći dio

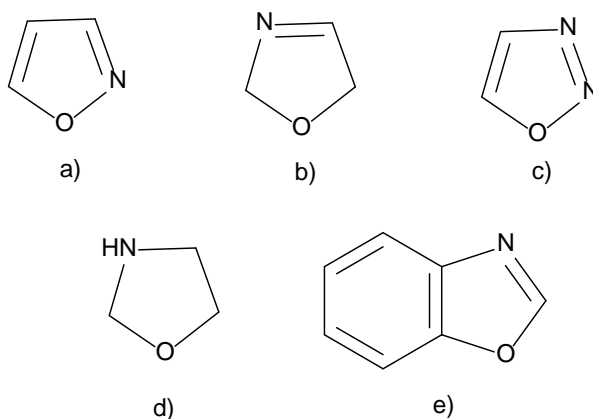
2.1 Općenito o oksazolima

Spojevi koji sadrže jezgre oksazola, izoksazola, oksazolina, oksadiazola, 2-oksazolidona i benzoksazola pokazuju različite biološke aktivnosti zbog čega se koriste u liječenju raznih vrsta bolesti. Oksazol je jedan od aromatskih predstavnika ove grupe derivata.



Slika 1. Struktura oksazola

Spojevi koji sadrže oksazolsku jezgru se lako mogu vezati s različitim enzimima i receptorima u biološkim sustavima putem ne kovalentnih interakcija i na taj način ispoljavaju različite biološke aktivnosti kao što su antibakterijska, antifungalna, antivirusna, antituberkularna, antokancergena, antitumorska, protuupalna, analgetska, antidijabetička, antiparazitska, antineuropatska, antioksidativna te se također koriste u liječenju pretilosti.



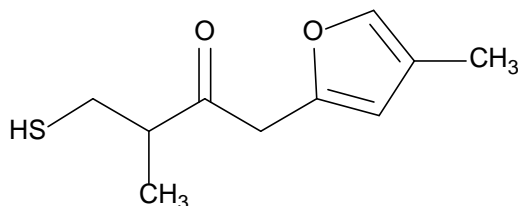
Slika 2. Struktura a) izoksazola, b) oksazolina, c) oksadiazola,
d) 2-oksazolidona i e) benzoksazola

Do sada se primjenjuje veliki broj lijekova na bazi oksazola, kao što su linezolid, oksacilin, sulfizoksazol, raltegravir, furazolidon kao i toloksaton [1].

2.2. Biološka aktivnost derivata oksazola

2.2.1. Antibakterijska svojstva derivata oksazola

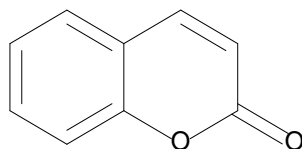
New Delhi metallo- β -laktamaza-1 (NDM-1) je novootkrivena karbapenemaza. To je enzim koji hidrolizira karbapeneme i uzrokuje otpornost na bakterije, na široki raspon β -laktamskih antibiotika [1]. Karbapenemi su β -laktamski antibiotici smatrani prvom linijom obrane protiv najtežih infekcija uzrokovanih otpornim sojevima gram-negativnih bacila. Antimikrobni učinak ostvaruju vezanjem na različite proteine koji vežu penicilinstanične stijenke gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, sprječavajući tako sintezu peptidoglikana. Najvažniji mehanizam otpornosti na β -laktamske antibiotike je proizvodnja enzima β -laktamaza a jedan od njih je i NDM-1 [2]. Metil-oksazol amid je snažan inhibitor protiv NDM-1. Istraživanja su pokazala da tiolna i amidna skupina mogu biti važne za vezanje na aktivno mjesto NDM-1 proteina, a sumporni atom i karbonilni kisik amida mogu kelirati s cinkovim ionom u aktivnom mjestu NDM-1 pri čemu dolazi do stvaranja otpornosti na bakterije.



Slika 3. Struktura 4-merkapt-3-metil-1-(4-metilfuran-2-il)butan-2-ona

Izoksazoli su usmjereni na razvoj novih antibakterijskih sredstava. Općenito, heterociklički spojevi koji sadrže aril-sulfonatnu skupinu pokazuju značajnu antibakterijsku aktivnost a jedan od njih je i izoksazol koji sadrži tosiloksi-fenilnu skupinu.

Kumarini koji su važan tip polifenola i njihovi derivati također imaju dobru biološku aktivnost. Vezivanjem izoksazol-sulfonamida na karbonilnu skupinu kumarina nastaje spoj koji pokazuje snažnu antibakterijsku aktivnost.



Slika 4. Struktura kumarina

Oksazolidoni su novi, umjetni antibakterijski lijekovi koji su široku primjenu našli u kliničkim ispitivanjima nakon sulfonamida i kinolona. Njihov jedinstveni mehanizam je mogao inhibirati ranu sintezu ribosomskih proteina. Linezolid kao prvi oksazolidonski antibiotik bio je korišten za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama kao što su *Staphylococcus aureus* (MRSA) koje su rezistentne na metilicin i vankomicin. Oksazolidon koji sadrži nitrofuranski prsten daje bolju antibakterijsku aktivnost od samog oksazolidona.

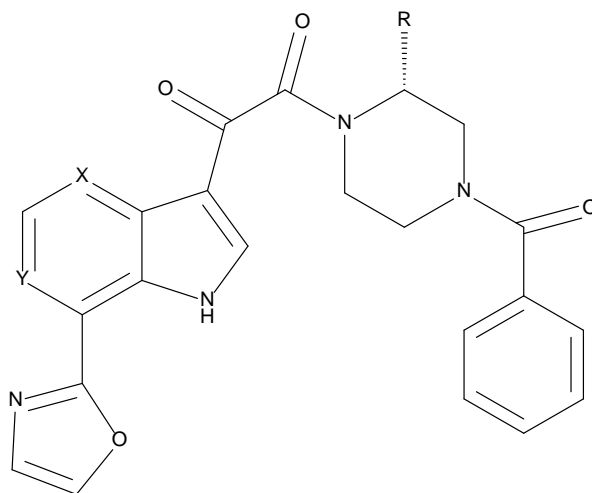
Benzoksazol kao policiklički spoj gdje fuzionirani prsteni benzena i oksazola dopuštaju produljenu konjugaciju, koja rezultira opsežnim potencijalnim primjenama u antibakterijskim aspektima. Uvođenje hidrofobne aromatske veze u strukturu benzoksazola povećava antibakterijsku aktivnost. Tri-supstituirani benzoksazoli koji u svojoj strukturi imaju karboksilnu skupinu na benzoksazolnom prstenu pokazuju bolju antibakterijsku aktivnost [1].

2.2.2. Antivirusna svojstva derivata oksazola

Virus hepatitisa C (HCV) kao malen jednostruki RNA virus važan je član obitelji Flaviviridae. Postoji najmanje šest glavnih genotipova HCV-a sa različitim djelovanjem. Nukleozidni inhibitori (NSi) su klasa izravno djelujućih antivirusnih sredstava koji pokazuju široku aktivnost preko HCV genotipova i sprječavaju virusnu rezistenciju. Prirodne purinske ili pirimidinske baze su zajednički fragmenti u nukleozidnim inhibitorima, ali ne i prirodni heterocikli koji zadržavaju ključne interakcije za sparivanje baze što može rezultirati poboljšanjem svojstava lijeka i zaustavljanjem širenja virusa. Uvođenje oksazolnog prstena u pirolo-triazin, dolazi do inhibiranja repikacije HCV RNA.. Ovaj spoj može pridonijeti razvoju nukleozidnog ili nukleotidnog lijeka za upotrebu u budućoj anti-HCV terapiji.

Učinak virusa humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) transformiran je iz akutnog u kronični oblik. Nažalost, sve je veći broj ljudi oboljelih od HIV-1 koji primjenjuje već postojeću terapiju u sprječavanju širenja virusa.. Međutim, traže se novi, strukturno i mehanički stabilniji lijekovi koji uveliko brže sprječavaju širenje virusa. Jedni od takvih lijekova su 4-azaindolni spojevi (slika 5) koji sadrže fragment oksazola sintetizirani su i testirani na aktivnost HIV-1. Spoj a (slika 2), (*R*)-1-(4-benzoil-2-metilpiperazin-1-il)-2-(7-(oksazol-2-il)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etan-1,2-dion, daje EC₅₀ vrijednost od 0,18 mM koja je bila deset puta povoljnija nego kod njegovih prethodnika, a također nije pokazivala značajnu citotoksičnost. Spoj b (slika 2), 1-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-(6-fluor-7-(oksazol-2-

il)-1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridin-3-il)etan-1,2-dion, koji nosi atom fluora pokazao je izvrsnu snagu i dobar terapijski indeks.



Slika 5. 4-azaindolni spoj sa supstuentima:

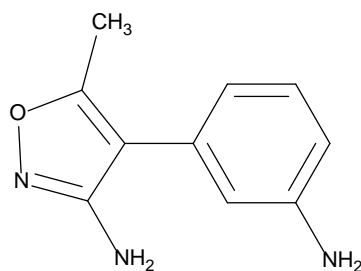
a) X=N, Y=CH, R=CH₃ b) X=C-F, Y=N, R=H

Dodatno, visoko aktivna anti-retrovirusna kombinacijska terapija (HAART) znatno je smanjila smrtnost i transformirala infekciju virusom HIV-1 u kroničnu bolest [1]. HAART terapija predstavljena je 1995. i bez sumnje je promijenila tijek bolesti i produljila život zaraženih osoba. Terapija se sastoji od istodobnog uzimanja tri lijeka iz različitih skupina, pa je poznata i kao trojna terapija [3].

2.2.3. Antitumorska svojstva derivata oksazola

Metastaze uključuju disregulaciju brojnih staničnih procesa koje omogućuju širenje malignih stanica po tijelu. U tumorskim stanicama, putevi staničnih signala su abnormalno aktivirani radi slanja signala kontinuiranog rasta, što rezultira nekontrolirani rast tumorskih stanica.

Karcinom, naziv za zloćudnu novotvorinu (zloćudni tumor ili rak), je danas smrtonosna bolest u svijetu i uzrokuje više smrti od bilo koje druge vrste bolesti. Unatoč velikom napretku u razvoju lijekova protiv karcinoma u proteklom desetljećima, otkriće novih sredstava protiv karcinoma s novim mehanizmom djelovanja, velikom selektivnošću i izvrsnom terapijskom učinkovitošću još je uvijek glavni posao kemičara. Derivati izoksazola pokazali su zanimljivu biološku aktivnost. Tri-supstituirani izoksazoli, zbog prisutnosti biarilne strukture koja nosi komplementarne donorske i akceptorske parove vodikovih veza, su do osam puta efikasniji protiv raka u odnosu na obični oksazol.



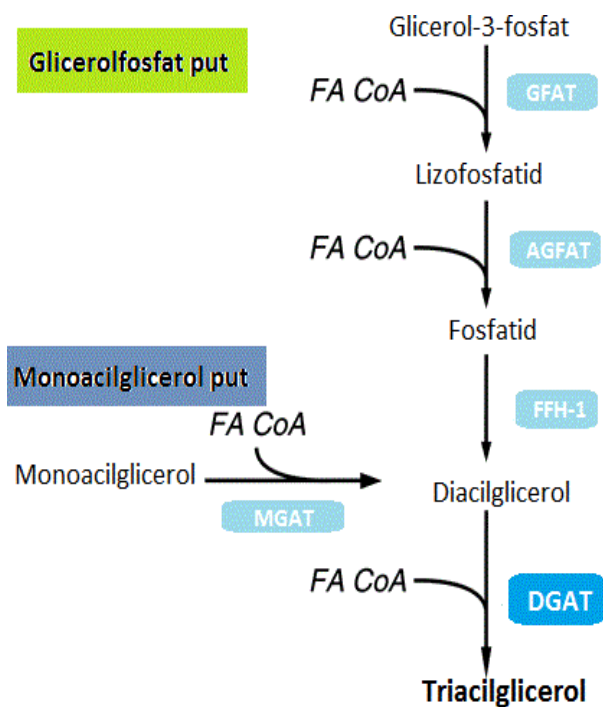
Slika 6. Struktura tri-supstituiranog izoksazola

Oksadiazolna molekula za projektiranje potencijalnog bioaktivnog agensa je toplinski stabilna i neutralna heteroaromska molekula sa snažnom farmakološkom aktivnošću zbog prisutnosti -N=C-O veze. Derivati oksadiazola privukli su značajnu pozornost zbog svoje raznolike farmakološke aktivnosti. Nove hibridne molekule koje nose oksadiazolni dio su dizajnirane i pokazale su intrigantnu antitumorsku aktivnosti.

Sulfonamidi se smatraju novim, učinkovitim lijekovima protiv karcinoma koji su karakterizirani novim mehanizmom djelovanja indisulama - novim inhibitorom staničnog ciklusa koji blokira napredovanje staničnog ciklusa na više točaka. Uvođenjem fenilnog supstituenta između 1,3,4-oksadiazola i benzensulfonamidnih dijelova dobiva se spoj koji sprječava rast tumorskih stanica te sprječava širenje leukemije i rak dojke [1].

2.2.4. Derivati oksazola kao sredstva protiv pretilosti

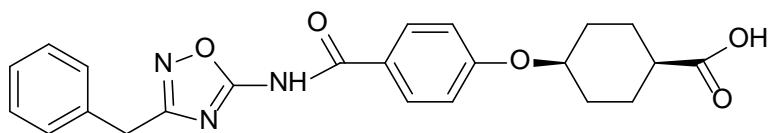
Pretilost, kao potencijalno ozbiljan zdravstveni problem, karakteriziran je viškom triglicerida, estera glicerola i masnih kiselina, u organizmu. Višak triglicerida stvara zdravstvene probleme uzrokujući bolesti poput dijabetesa tipa 2, aterosklerozu, hipertenziju i kardiovaskularnu bolest. Diacilglicerol aciltransferaza (DGAT) je važan enzim u sintezi triglicerida.



Slika 7. Sinteza triglicerida i DGAT enzimi.

Trigliceridi (triacilgliceroli) su krajnji proizvod dugog biosintetskog puta. Konačna reakcija je katalizirana s jednim od dva poznata DGAT enzima, DGAT1 i DGAT2. GFAT označava glicerol-fosfat acil-transferazu; AGFAT označava acilglicerol-fosfat aciltransferazu; FFH-1 označava fosfatidinsku kiselinu fosfohidulaza-1; MGAT označava acil CoA-monoacilglicerol aciltransferazu.

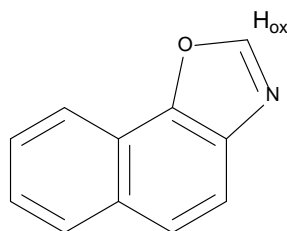
Odnos strukture i aktivnosti pokazali su da supstitucija oksazolnog prstena pomoću svoje bioizosterne amidne veze, znatno povećava bioaktivnost. Uvođenjem oksadiazola kao bioizostera triazolnog prstena u strukturu, dobija se spoj (slika 8.) koji pokazuje visoku topljivost i odličnu aktivnost prema DGAT enzimu [1].



Slika 8. Struktura spoja oksadiazolne karboksilne kiseline

2.3. Naftoksazolski derivati

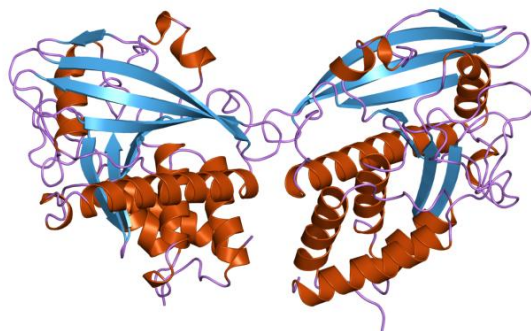
Naftoksazol, jedan od novijih derivata oksazola, bio je od velikog interesa znanstvenicima zbog svog djelovanja, biološke i kemijske primjene te njegove aktivnosti. Derivati naftoksazola su vrsta heteroatomskih spojeva koji pokazuju višestruku i jaku biološku aktivnost. Koriste se kao inhibitori imunološkog sustava, kao bakteriostatski agensi, inhibitori cistein-proteaze te pokazuju tripanocidno djelovanje.



Slika 8. Struktura nafto[2,1-*d*]oksazola

Naftoksazoli su sastavni dijelovi mnogih prirodnih proizvoda. Neke fluorescentne boje merocijana sadrže naftooksazol. Zbog svoje prirode djelovanja, derivati naftoksazola reagiraju s DNA molekulama. DNA, kao važan nositelj genetskih informacija, važan je cilj biomakromolekula (proteina) i malih molekula. Vezanje malih molekule na molekulu DNA uzrokuje ometanje brojnih procesa pogotovo u transkripciji i replikaciji molekule DNA. Interakcija između naftooksazola i molekule DNA je rijetka ali moguća. Derivat naftooksazola, 2-hidroksimetil-8-hidroksi-9-(2-hidroksi-3-metoksikarbonilnaftil)nafto[2,1-*d*]oksazol (HHM nafto[2,1-*d*]oksazol) interkalira između parova baza DNA uklanjajući hidroksilne radikale ($\bullet\text{OH}$). Uklanjanje hidroksilnog radikala jedna je od najvažnijih ciljeva antioksidacijske primjene zbog mogućnosti oštećenja membranskih proteina, stanične membrane, DNA i mogućnosti razvoja različitih bolesti. Spoj je proučavan pomoću elektronske apsorpcijske titracije, mjerenjem viskoznosti i spektrom luminiscencije [4].

Naftoksazoli se također upotrebljavaju kao inhibitori protein tirozin fosfataze-1B (PTP-1B). Protein tirozin fosfataze (PTP) su grupa enzima koji odstranjuju fosfatne grupe sa fosforiliranih tirozinskih ostataka. Protein tirozinska (pTyr) fosforilacija je česta posttranslacijska modifikacija koja formira nove motive prepoznavanja za proteinske interakcije i ćelijsku lokalizaciju pri čemu utječe na stabilnost proteina i regulira enzimska aktivnost.



Slika 9. 3D struktura protein tirozin fosfataze (PTP)

Protein tirozin fosfataze-1B (PTP-1B), enzim koji je nastao kao cilj u liječenju dijabetesa i pretilosti. Inzulinski receptor se aktivira putem autofosforilacije na ostatku tirozina pri čemu je potrebna tirozinska fosfataza da isključi taj receptor. *In vivo* ispitivanja PTP-1B su pokazala povećanu osjetljivost na inzulin i također smanjenu tendenciju pretilosti. Stoga je potraga za stabilnim malim molekulama koji bi djelovali kao inhibitori protein tirozin fosfataze-1B kao ključni cilj u reguliranju dijabetesom i pretilošću. Kao potencijalni PTP-1B inhibitori, dizajnirani i sintetizirani su derivati 2-aril-nafto[1,2-*d*]oksazola koji pokazuju dobru inhibicijsku i antidijabetsku aktivnost [5].

2.4. Općenito o antioksidansima

Antioksidansi su tvari koje usporavaju procese oksidacije u organizmu, neutraliziraju slobodne radikale i na taj način kontroliraju procese starenja i razvoj kroničnih bolesti. Antioksidansi se nastoje oduprijeti oksidacijskom stresu time što inhibiraju ili usporavaju oksidaciju drugih molekula pri čemu dolazi do sprječavanja lančanih reakcija slobodnih radikala [6].

Oksidacijski stres se definira kao pomak ravnoteže u staničnim oksidacijsko-redukcijskim reakcijama u smjeru oksidacije. Riječ je o stanju prekomjernog stvaranja slobodnih radikala i mogućnostima neke stanice da ih razgradi, a uzrokuje oštećenje stanice. Oksidacijsko oštećenje može utjecati na strukturu i funkciju brojnih biomolekula (polinezasićenih lipida, ugljikohidrata, proteina i nukleinskih kiselina), što rezultira promjene strukturi i funkciji stanica, tkiva i organa [7].

Slobodni radikali su kemijske strukture kratkog vijeka trajanja zbog nesporenog broja elektrona. Takva elektronska konfiguracija čini ih nestabilnima i izrazito reaktivnim što im omogućuje doniranje ili primanje elektrona od drugih molekula ponašajući se kao oksidansi ili reducensi. Novostvoreni slobodni radikal reagira ponovno sa drugim molekulama i time se stvara "začarani krug" koji šteti staničnim strukturama posebno molekulama kao što su DNA, proteini, ugljikohidrati i lipidi.[8] Primjeri slobodnih radikala su atomi halogena ili alkalijskih radikala, jer imaju nesporen broj elektrona. Također, molekula kisika ima nesporeni broj elektrona, bez obzira što ju čine pet elektronskih parova. Zbog toga se kisik naziva diradikalom. Slobodni radikali mogu biti električki nabijeni ioni ili nenabijene jedinice.[9] Slobodni radikali nastaju enzimskim (respiracijski lanac, fagocitoza, sinteza prostaglandina, sustav citokrom P450) i neenzimskim reakcijama kisika s organskim molekulama. Najvažnije klase slobodnih radikala su reaktivni kisikovi spojevi (ROS) i reaktivni dušikovi spojevi (RNS) [10].

U hrani, antioksidansi su tvari prisutni u malim koncentracijama uspoređujući s oksidirajućim supstratom pri čemu smanjuju njegovo djelovanje i time sprječavaju štetne učinke reaktivnih vrsta kao što su reaktivne vrste kisika i dušika. Različiti antioksidansi pokazuju znatno različitu antioksidativnu učinkovitost u hrani zbog različite molekularne strukture. Antioksidansi hrani ne smiju dati boju niti miris, moraju biti stabilni pri različitim pH vrijednostima i stabilni tijekom prerade hrane [11].

2.4.1. Klasifikacija antioksidansa

Klasifikacija antioksidansa se temelji na njegovim različitim svojstvima. Prva svojstva se temelje na funkciji (primarni, sekundarni i tercijarni) dok se drugo svojstvo temelji na enzimskim i neenzimskim antioksidansima [11].

Primarni (preventivni) antioksidansi su lančani antioksidansi koji reagiraju s lipidnim radikalima i pretvaraju ih u stabilnije te time sprječavaju nastanak novih slobodnih radikala (albumin, transferin...). Sekundarni antioksidansi ili čistači su uglavnom fenolni spojevi koji imaju funkciju hvatanja slobodnih radikala čime zaustavljaju lančane reakcije i time uklanjaju slobodne radikale (superoksid-dismutaza, katalaza, vitamin C, vitamin E, flavonoidi, karotenoidi). Tercijarni (enzim popravka) popravljaju nastala oštećenja ili uklanjaju biomolekule oštećene radikalima (fosfolipaze, proteaze, peptidaze, DNA polimeraza I...) [12].

Antioksidansi se neprestano moraju obnavljati u tijelu kako bi se uvijek uspostavila ravnoteža između njih i slobodnih radikala u tijelu. Ljudski antioksidativni obrambeni sustav sastoji se od antioksidativnih enzima i neenzimskih antioksidansa.[6] Neki od tih antioksidansa endogeno proizvedeni što uključuje enzime, molekule male molekulske mase i enzime kofaktore.[11] U antioksidativne enzime spadaju SOD, GSPHx, Aox, GSTs, katalaza i GR, a dok u neenzimske antioksidanse spadaju flavonoidi, karotenoidi, glutation, vitamin C, vitamin E, koenzim Q10 [6].

Aktivnost antioksidansa ovisi o faktorima od kojih su najvažniji: biodostupnost, oksidativni potencijal, brzina reakcije sa slobodnim radikalom, stabilnost i mala reaktivnost nastalog novog radikala [13].

2.4.2. Antioksidativna aktivnost

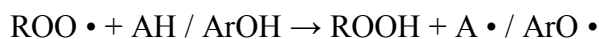
Prije samog ispitivanja i određivanja antioksidativne aktivnosti pojedinih spojeva, potrebno je objasniti razliku između antiradikalne i antioksidativne aktivnosti. Antiradikalnu aktivnost karakterizira sposobnost spojeva da reagiraju s slobodnim radikalom, dok antioksidativna aktivnost predstavlja sposobnost inhibiranja procesa oksidacije.

Kako bi se dobile informacije o stvarnoj antioksidativnoj aktivnosti s obzirom na lipide ili stabilizaciju hrane, potrebno je provesti studiju o stvarnim proizvodima. Zbog velikog broja analitičkih metoda koji ne pokazuju valjane rezultate, za određivanje antioksidativne aktivnosti proizvoda i sastojaka upotrebljavaju se razne *in vitro* kemijske metode [11].

2.4.3. Način djelovanja antioksidansa

Na temelju načina djelovanja, antioksidansi se mogu svrstati u dvije glavne skupine: prijenos vodikovog atoma (HAT) i pojedinačni prijenos elektrona (SET).

HAT ispitivanje mjeri sposobnost antioksidansa da ugasi slobodne radikale primjenom H-atoma. Reakcijom antioksidacije fenola s peroksilnim radikalom nastaje ariloksilni radikal ($\text{ArO}\bullet$) prijenosom H atoma fenola na peroksilni radikal ($\text{ROO}\bullet$).



Budući da u testovima antioksidansa na bazi HAT-a, i fluorescentna sonda i antioksidanti reagiraju s $\text{ROO}\bullet$, antioksidacijsko djelovanje može se odrediti iz kinetike konkurencije mjerenjem krivulje propadanja fluorescencijske sonde u odsutnosti i prisutnosti antioksidansa, integrirajući područje ispod krivulja i pronalaženje razlike između njih. Testovi za HAT metodu određivanja antioksidativne aktivnosti: kapacitet apsorpcije radikala kisika (ORAC), kapacitet inhibicije lipidne peroksidacije (LPIC), ukupni antioksidacijski parametar za hvatanje radikala (ZAMKA), inhibicijski unos kisika (IOC), primjena radikala dušikovog oksida, čišćenje H_2O_2 radikala, ABTS čišćenje radikala, čišćenje superoksidnih radikala pomoću lužina (SASA).

U SET ispitivanju, antioksidacijsko djelovanje se simulira s odgovarajućom vrstom redoks potencijala, naime, antioksidansi reagiraju s fluorescentnim ili oksidirajućim sredstvom umjesto s peroksilnim radikalom. Spektrofotometrijski testovi temeljeni na SET-u mjere kapacitet antioksidansa u smanjenju oksidansa pri čemu dolazi do promjene boje. Stupanj promjene boje (bilo povećanje ili smanjenje apsorpcije pri određenoj valnoj duljini) korelira se s koncentracijom antioksidansa u uzorku. 2,2'-azinobis- (3-etilbenzotiazolin-6-sulfonska kiselina) (ABTS), Trolox ekvivalentni antioksidacijski kapacitet (TEAC) i [2,2-di (4-terc-oktilfenil) -1-ciklhidrazil (DPPH)] su testovi za dekolorizaciju, dok se u Folinovoj analizi ukupnih fenola, smanjenjem antioksidacijske snage ferida (FRAP) i smanjenjem rasta antioksidansa (CUPRAC), povećava se apsorpcija na unaprijed određenoj valnoj duljini kao što antioksidans reagira s kromogenskim reagensom.

Svi navedeni testovi za HAT i SET ispitivanja pripadaju *in vitro* metodama [11].

2.4.4. Mjerenje antioksidativne aktivnosti

Testovi za mjerenje antioksidativne aktivnosti mogu se podijeliti u tri različite kategorije: spektrometrija, elektrokemijska ispitivanja i kromatografija. Testovi DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC pripadaju spektrometrijskoj kategoriji koji koriste klorometriju za određivanje

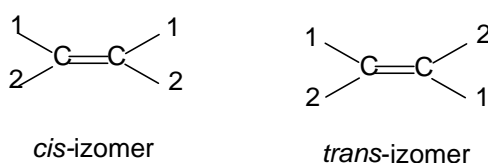
konačnog proizvoda. Testovi ABTS, DPPH, FRAP i ORAC dali su usporedive rezultate za antioksidacijsku aktivnost izmjerenu u metanolnim ekstraktima. FRAP tehnika pokazala je visoku ponovljivost, bila je jednostavna, brzo izvedena i pokazala najvišu korelaciju s askorbinskom kiselinom i ukupnim fenolima, stoga bi to bila odgovarajuća tehnika za određivanje antioksidansa u ekstraktu voća. Antioksidativna aktivnost izmjerena u ekstraktu metanola također se može procijeniti neizravno korištenjem askorbinske kiseline ili ukupnih fenola jer pokazuju visoku povezanost sa svim testovima [11].

2.4.5. Točnost različitih testova za antioksidativnu aktivnost

Vrijedno je spomenuti da navedeni testovi za testiranje antioksidacijskog kapaciteta (AOC) uistinu neće prikazati "ukupni antioksidacijski kapacitet" određenog uzorka. Ukupni kapacitet antioksidansa mora odražavati i lipofilnu i hidrofilnu sposobnost, a barem za fiziološku aktivnost treba reflektirati i diferencirati i prijenos vodikovog atoma (radikalno gašenje) i prijenos elektrona (smanjenje radikala). Osim toga, da bi se u potpunosti prikazao cjelokupni profil antioksidacijskog kapaciteta, potrebno je provesti testove koji vrednuju djelotvornost protiv raznih reaktivnih kisikovih i dušikovih čestica kao što su $O_2 \cdot^-$, $HO \cdot$ i $ONOO^-$. Danas postoje različiti testovi za određivanje antioksidacijske aktivnosti, od kojih svaki ima svoj specifičan cilj unutar matrice, a svi imaju prednosti i nedostatke. Ne postoji jedna metoda koja može dati konačan, valjan rezultat već se za određivanje antioksidativne aktivnosti primjenjuje veći broj metoda pri čemu se postignu rezultati veće točnosti. [11]

2.5. Wittigova reakcija

1953. godine dvojica kemičara Wittig i Geissler su prvi opisali reakciju supstitucije fosforova ilida s aldehidom ili ketonom u kojoj karbanionski ugljikov atom zamjenjuje karbonilni kisikov atom. U Wittigovim i srodnim reakcijama razvijeni su postupci za sintezu širokog raspona alkena u kojima se alken izravno zamjenjuje s karbonilnom skupinom utječući tako na cis- ili trans- stereoselektivnost.



Shema 1. *cis*- i *trans*-izomeri

Prednost Wittigove reakcije za razliku od ostalih metoda je visoka selektivnost koja osigurava da alken uvijek izravno zamjenjuje karbonilnu skupinu te lakoća dobivanja dvostruke C=C veze na točno određenom mjestu. Pažljivim odabirom odgovarajuće vrste fosfornog reagensa, karbonilnog spoja i reakcijskih uvjeta moguće je utjecati na cis- ili trans- stereoselektivnost željenog spoja [14].

TABLICA: Faktori koji utječu na dobivanje stereoselektivnih produkata u Wittigovoj reakciji

Stabilizirajući ilidi	
Faktori koji preferiraju <i>E</i> -alkene	Faktori koji ne preferiraju <i>E</i> -alkene
neprotonski uvjeti količina benzojeve kiseline	Li i Mg soli u DMF otapalu korištenje α -oksigeniranih aldehida ili metanola kao otapala
Destabilizirajući ilidi	
veliki i/ili alifatski aldehidi veliki fosforni ilidi, npr. fenilni ligandi uvjeti bez litija (lithium free condition)/niže temperature sterički ometani ilidi niske temperature	mali fosforni ligandi, cikloheksilni ligandi ciklički fosforni ilidi aromatski ili α,β -nezasićeni aldehidi upotreba Schlosserove modifikacije

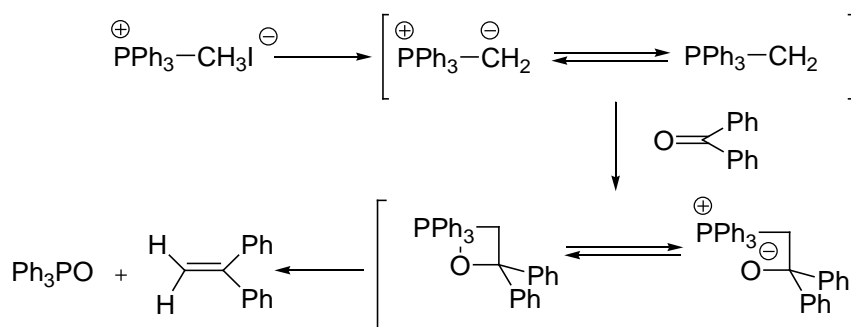
2.5.1. Podjela Wittigovih reakcija

U Wittigovim reakcijama sudjeluje veliki broj fosfornih reagensa i s obzirom na njihovu prirodu, Wittigove reakcije je moguće podijeliti u tri glavne skupine: klasična Wittigova reakcija upotrebom fosfonijevih ilida, Horner-Wadsworth-Emmonsova reakcija fosfonatnih aniona i Horner-Wittigova reakcija fosfinoksidnih aniona. Svaka od navedenih reakcija se primjenjuje ovisno o ciljanoj sintezi. Horner-Wadsworth-Emmonsova (HWE) reakcija je reakcija u kojima se upotrebljava fosfonatni anion koji su znatno reaktivniji od ilida u klasičnim Wittigovim reakcijama pri čemu lakše reagiraju s aldehydima i ketonima. Također,

prednost HWE reakcije u odnosu na klasičnu Wittigovu reakciju je konačan fosforov produkt koji je topljiv u vodi što omogućuje lakše odvajanje od željenog produkta. Horner-Wittigova (HW) reakcija je reakcija s fosfin-oksidom i bazom uz dodavanje aldehida. U prvotnim eksperimentima se kao baza upotrebljavao kalijev *tert*-butoksid dok se kasnije nije ustvrdilo da upotreba litijeve baze omogućava izoliranje i odvajanje dijastereomernih intermedijer β -hidroksi-fosfinoksida. HW reakcija, kao i HWE reakcija, dovodi do nusprodukata fosfinata koji je topljiv u vodi i time se lako odvađa za dobivanje željenog produkta.

Klasična Wittigova reakcija upotrebom fosfonijevih ilida

Mehanizam klasične Wittigove reakcije je temeljen na reakciji fosfonijeva ilida s aldehidom ili ketonom pri čemu se kao produkt dobija alken i fosfin oksid.



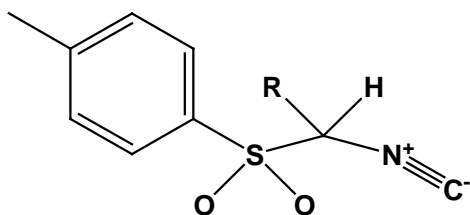
Shema 2. Mehanizam klasične Wittigove reakcije

Reakcija se provodi u blagim reakcijskim uvjetima i prikladna je za dobivanje alkena visoke stereoselektivnosti uz točno određenu dvostruku vezu [14].

2.6. TOSMIC (tosilmetil-izocijanid)

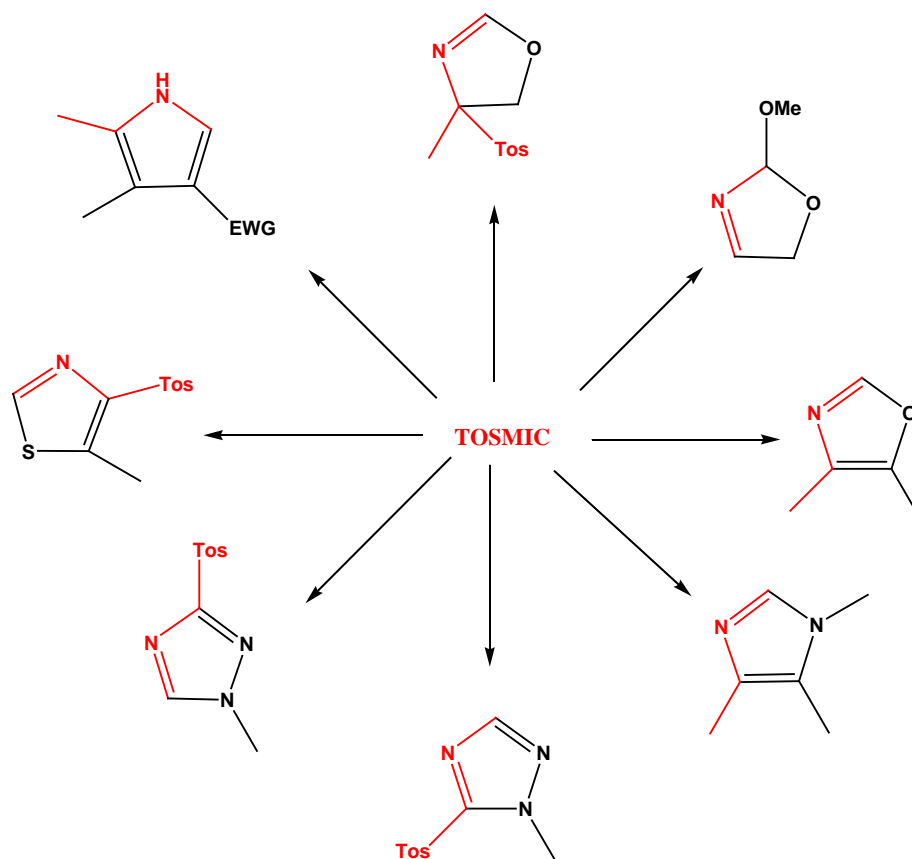
Kemičar Van Lausen, prvi primjenjuje reagens TOSMIC u organskoj sintezi. TOSMIC reagens olakšava širok raspon transformacija zbog čega postaje široko primjenjen reagens u organskoj kemiji. Višestruka reaktivnost TOSMICa proizlazi iz njegove gusto nabijene strukture. Struktura TOSMICa se sastoji od tri reaktivne skupine: izocijano, α -kisele CH i α -sulfonske grupe. Kroz izocijano grupu prolaze klasične reakcije adicije ili cikloadicije ovisno o vrsti supstituenta. Aktivna metilenska ili metinska funkcionalna skupina između izocijanatnih i sulfonskih elektronskih grupa može se lako deprotonirati s blagim bazama te se mogu čalo formirati stabilizirani nukleofilni karbanioni koji reagiraju s različitim elektrofilima. Sulfonska grupa predstavlja potencijalnu izlaznu skupinu. Geminalni

izocijanati i tosilne skupine u TOSMICu mogu se promatrati kao poseban tip N,S-acetala koji mogu reagirati na odgovarajući način.



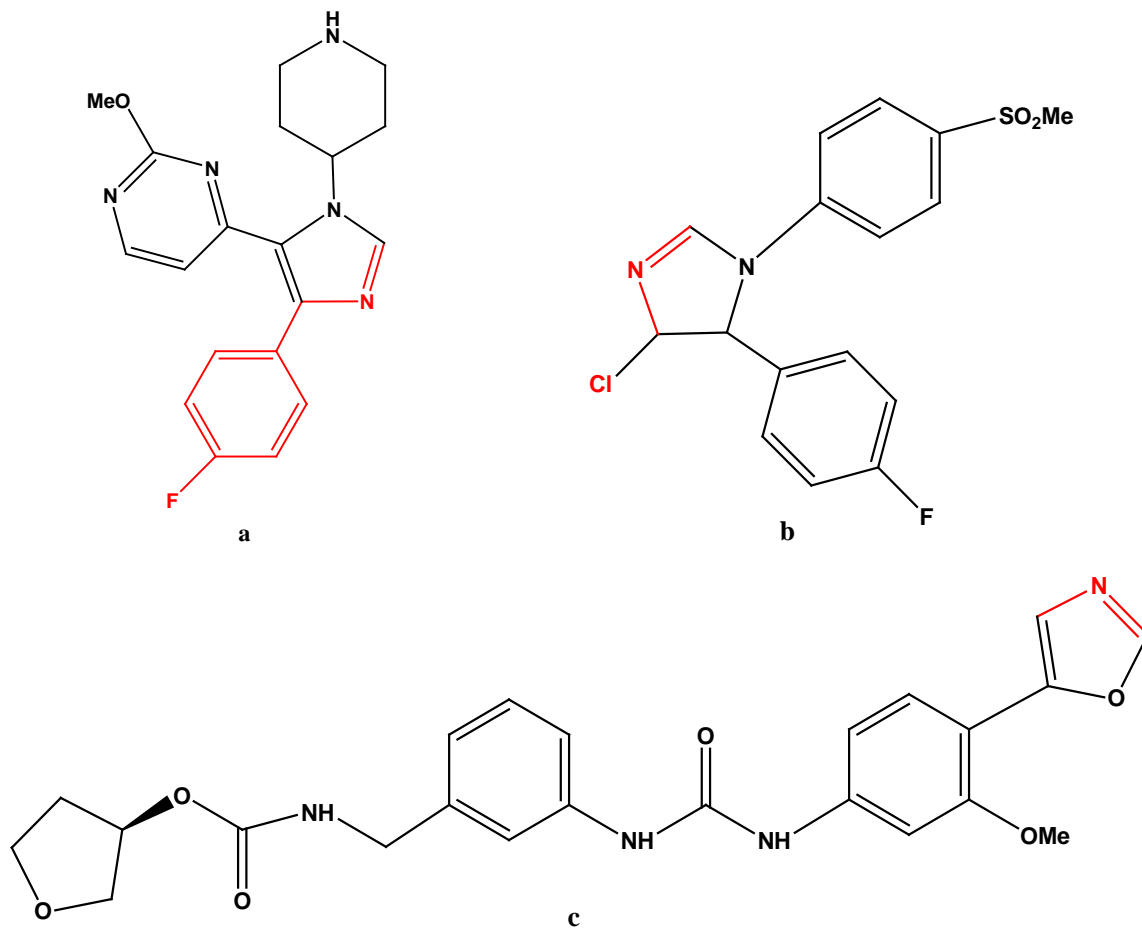
Slika 10. Struktura TOSMICa na cikličkom spoju

Zbog svoje strukture, TOSMIC se najčešće primjenjuje u tvorbi i sintezi heterocikla kao što su oksazoli, pirolu, imidazolu i tiazolu a može poslužiti kao reagens za karbonitriranje/cijaniranje, kao vezni reagens, kao reagens za sintezu ketona i mono- ili disupstituiranog CH_3 i CH_2 . Za formiranje cikličkog spoja, potrebno je da reagiraju najmanje dva bifunkcionalna ili bireaktivna sredstva. Zbog različite reaktivnosti TOSMIC reagensa, idealan je za formiranje različitih heterocikla kao što su oksazolidini, oksazoli, imidazoli, triazoli, tiazoli, indoli i pirolu reakcijama ciklizacije [15].



Slika 11. Heterociklički spojevi dobiveni primjenom TOSMIC reagensa

TOSMIC se također upotrebljava u medicinskoj kemiji. Njegovom primjenom razvijen je inhibitor p38 kinaza koji se koristi za klinička ispitivanja faze III, COX-2 selektivni inhibitor, Vertexov lijek za hepatitis C VX-497 i mnogi drugi.



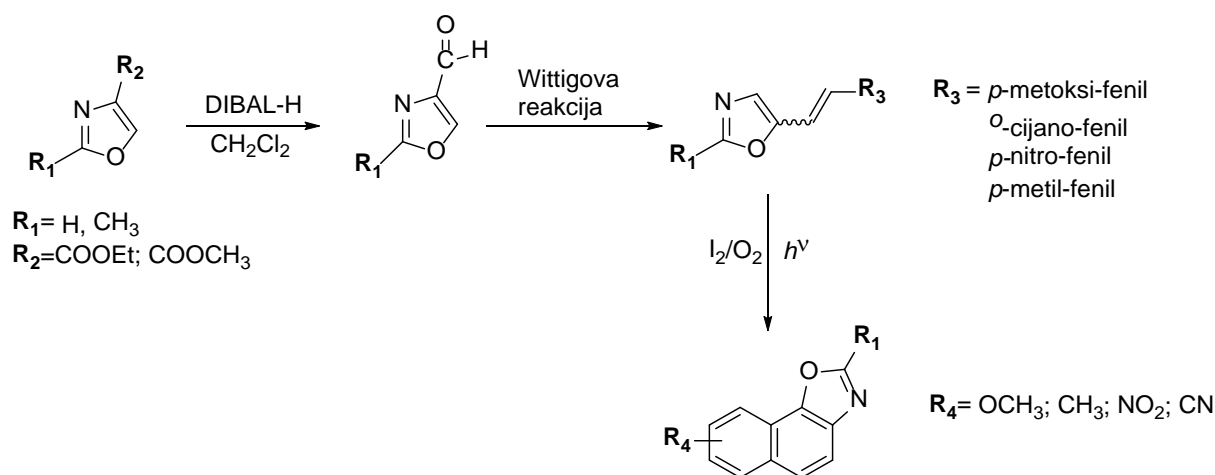
Slika 12. Strukturni prikaz: a) inhibitora p38 kinaze, b) COX-2 selektivnog inhibitora i c) VX-49

3. Rezultati i rasprava

3.1. Uvod

Naftoksazoli su vrlo važna skupina spojeva koja se proučava već dugi niz godina. Fisher se smatra prvim znanstvenikom koji je sintetizirao 2-metilnafto[1,2-*d*]oksazol i 2-metilnafto[2,1-*d*]oksazol. Potom je razvijen veliki broj sinteza od kojih niti jedna nije bila fotokemijska, i tek u novije vrijeme razvijena je sinteza naftoksazola fotokemijskom ciklizacijom.

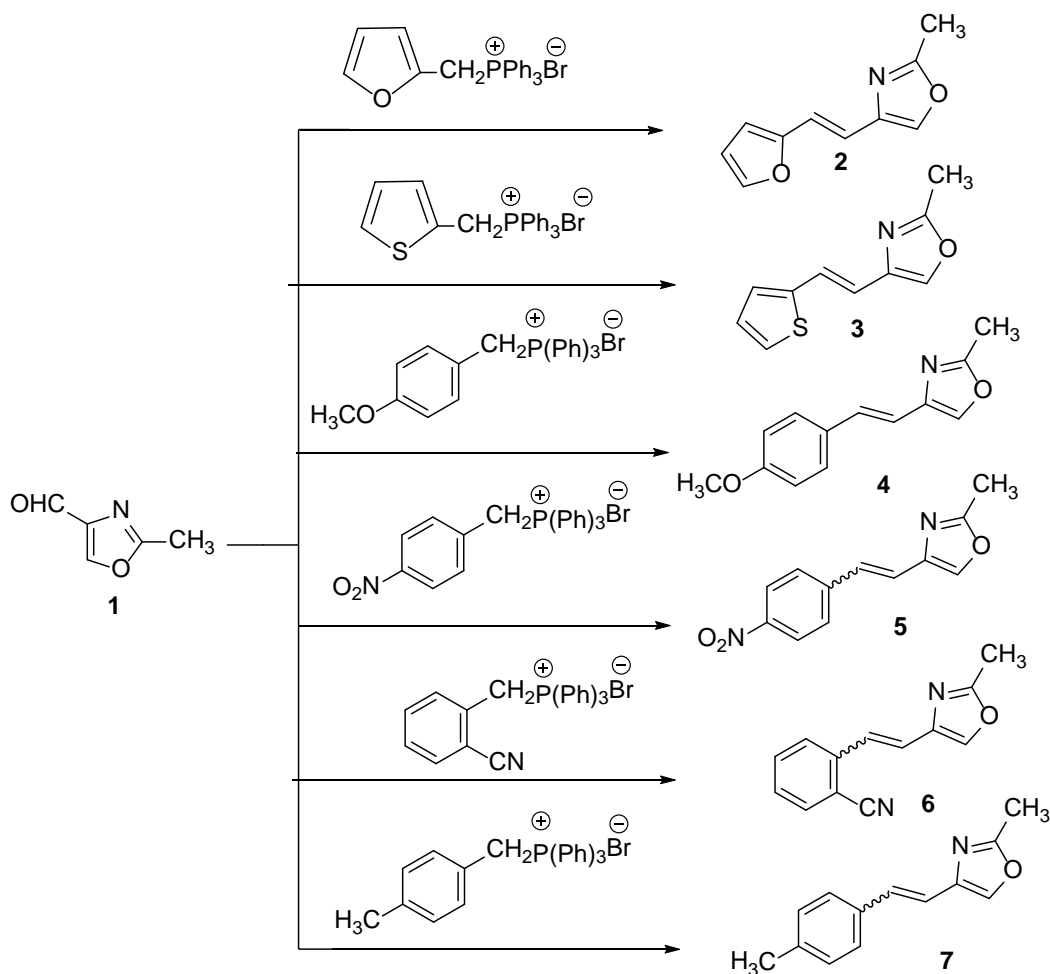
Općenito, benzoksazolna podjedinica naftoksazolske jedinice vrlo je važna za sintezu molekula značajne biološke aktivnosti te je zbog tih karakteristika vrlo poželjan razvoj njihovih novih učinkovitijih sinteza [16]. Preliminarnim ispitivanjima utvrđeno je da su ovakvi spojevi pokazali visoku antioksidativnu učinkovitost kao i mogućnost inhibicije enzima ključnih u nastanku Alzheimerove bolesti. U ovom radu sintetizirani su i okarakterizirani novi nafto[2,1-*d*]oksazolski derivati fotokemijskom intramolekulskom ciklizacijom odabranih 4-(aril/heteroarilenil)oksazola (shema 1).



Shema 1. Sinteza novih nafto[2,1-*d*]oksazolskih derivata.

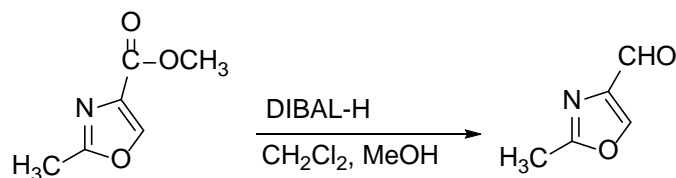
3.1.1. Sinteza i identifikacija 4-(aril/heteroarilenil)oksazola

Pripravljen je niz 4-(aril/heteroarilenil)oksazola sintetiziranih Wittigovim reakcijama iz 2-metil-oksazol-4-karbaldehida (**1**) uz odgovarajuće fosfonijeve soli (shema 2.). Reakcije su se provodile u okrugloj tikvici u kojoj se nalazila fosfonijeva sol otopljena u etanolu nakon čega je dodavan aldehyd. Potom je slijedila ekstrakcija. U lijevku za dokapavanje priređena je nalazila otopina natrijevog etoksida dodavanjem natrija u etanol. Nakon što je sav natrij izreagirao, polako se etoksid počeo dokapavati u okruglu tikvicu pri čemu je dolazilo do promjene boje otopine.



Shema 2. Sinteza 4-(aril/heteroariletetil)oksazola 2-7

Aldehid **1** pripravljen je iz odgovarajućeg estera otopljenog u CH_2Cl_2 pri čemu se dodaje aceton i kruti CO_2 zbog sniženja temperature egzotermne reakcije. Nakon sniženja temperature počinje se s dokapavanjem diizobutilaluminijevog hidrida (DIBAL-H) (shema 3.).



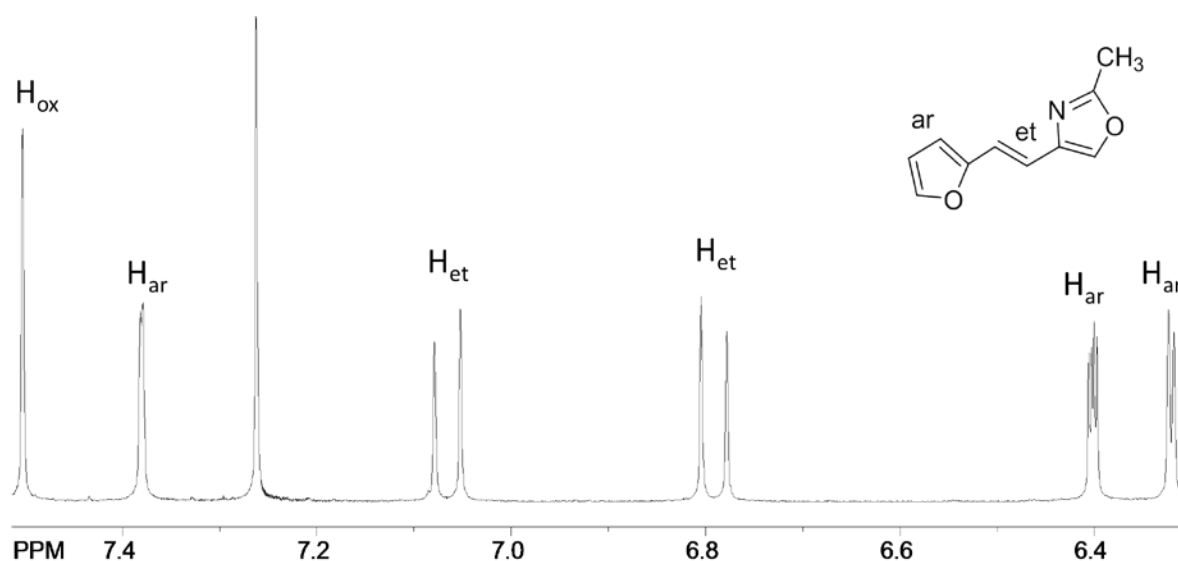
Shema 3. Priprema aldehida **1** iz odgovarajućeg estera.

Dodatkom MeOH zaustavljamo reakciju i uklanjamo neizreagirani DIBAL-H, destiliranom vodom otapamo aluminijske soli u vodi te dodajemo HCl kako bi došlo do odvajanja

organskog od vodenog sloja nakon čega se vrši ekstrakcija s CH_2Cl_2 . Organski sloj se suši iznad MgSO_4 te uparava na rotacionom uparivaču.

Identifikacija 4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazola (2)

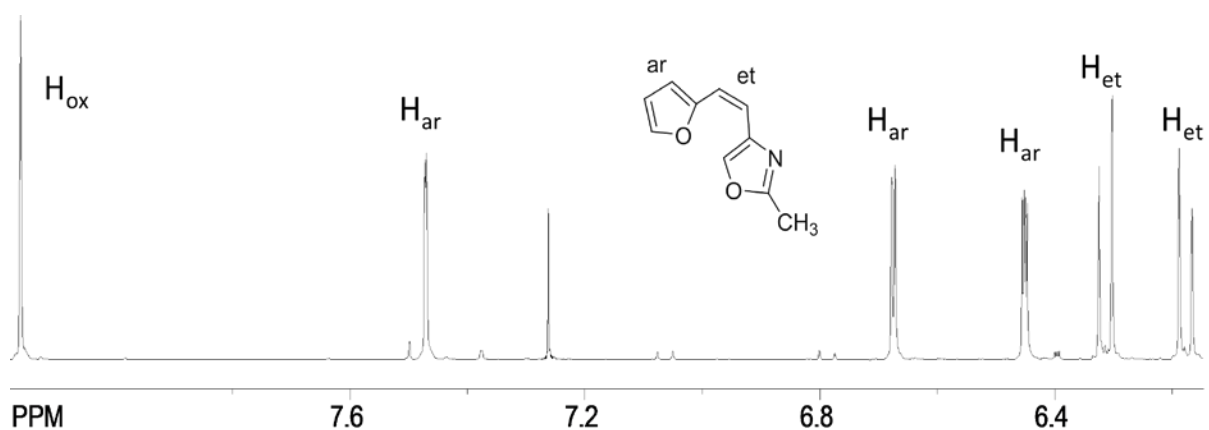
Izoliran je i identificiran i *cis*- i *trans*- izomer spoja **2**. Na slici 1. prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za heteroaromatske i etenske protone *trans*-izomera spoja **2**.



Slika 1. Dio ^1H NMR spektra *trans*-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazola (*trans*-2).

Na spetru je vidljiv singlet na kemijskom pomaku od 7,50 ppm koji pripada protonu na oksazolnom prstenu kojeg otklanja kisik. Na pomaku od 7,38 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 1,6 Hz koji pripada protonu aromatskog prstena kojeg odsjenjuje kisik. Zatim, vidljiva su dva karakteristična dubleta na pomacima od 7,07 ppm i 6,79 ppm s identičnom konstantom sprege od 16,6 Hz. Ova sprega karakteristična je za *trans*-konfiguraciju na dvostrukoj vezi, te smo na taj način ustvrdili da se radi o *trans*-izomeru. Na pomaku od 6,40 ppm nalazi se multiplet koji pripada protonu furanskog prstena. Na pomaku od 6,32 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 3,4 Hz koji pripada drugom protonu furanskog prstena. Na pomaku od 2,48 ppm nalazi se singlet za metilnu skupinu.

Na slici 2. prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za heteroaromatske i etenske protone *cis*-izomera spoja **2**.

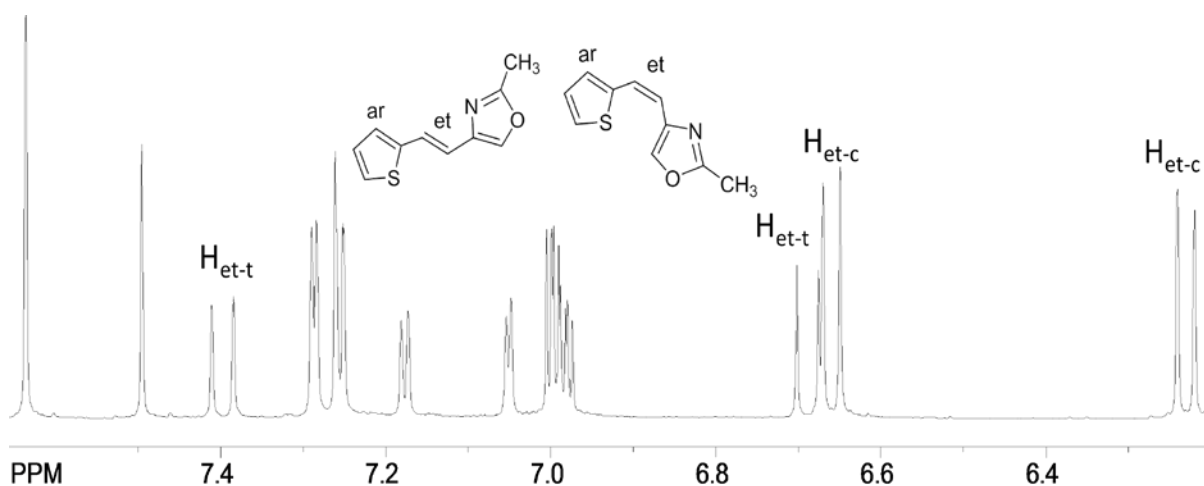


Slika 2. Dio ^1H NMR spektra *cis*-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazola (*cis*-2).

Na protonskom NMR spektru je vidljiv singlet na kemijskom pomaku od 8,16 ppm koji pripada protonu koji se nalazi na oksazolnom prstenu kojeg otklanja kisik. Na pomaku od 7,47 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 1,56 Hz koji pripada protonu heteroaromatskog furanskog prstena kojeg otklanja kisik. Zatim, vidljiva su dva dubleta na pomacima od 6,31 ppm i 6,18 ppm s identičnom konstantom sprege od 13,2 Hz. Ova spreaga karakteristična je za *cis*-konfiguraciju izomera te smo na taj način i ustvrdili da se radi o *cis*-izomeru. Na pomaku od 6,67 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 3,6 Hz koji također pripada protonu furanskog prstena. Zatim, na pomaku od 6,47 ppm nalazi se multiplet koji pripada trećem furanskom protonu. Na pomaku od 2,48 ppm nalazi se singlet za metilnu skupinu.

Identifikacija 2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazola (3)

Za spoj **3** nisu razdvojeni sintetizirani *cis*- i *trans*-izomeri. Na slici 3 su prikazani dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i heteroaromatske/tienilne protone u smjesi *cis*- i *trans*-izomera spoja **3**.

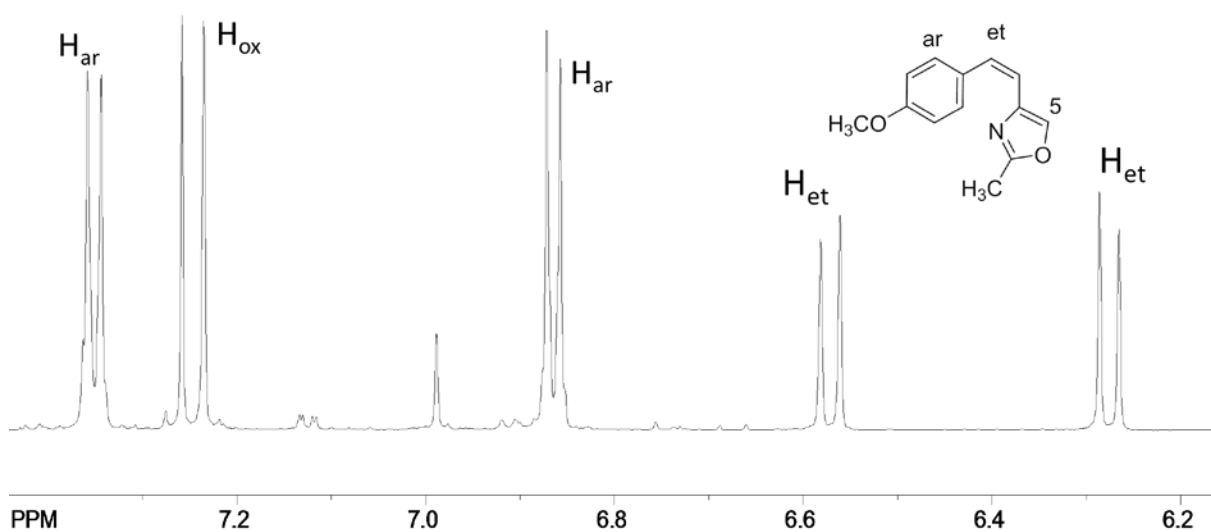


Slika 3. Dio ^1H NMR spektra *cis*- i *trans*-2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazola (**3**).

Za spoj **3** koji je smjesa *cis*- i *trans*- izomera, na pomacima 7,40 ppm i 6,69 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 15,8 Hz koja je karakteristična za *trans*-konfiguraciju izomera. Zatim su vidljiva još dva dubleta na pomacima 6,66 ppm i 6,23 ppm s identičnom konstantom sprege od 13,0 Hz koja je karakteristična za *cis*- konfiguraciju izomera. Na temelju prisutnosti *cis*- i *trans*- konfiguracije, zaljučeno je da se radi o smjesi izomera.

Identifikacija 2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazola (**4**)

Za spoj **4** identificiran je njegov *cis*-izomer. Na slici 4 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone *cis*-izomera spoja **4**.

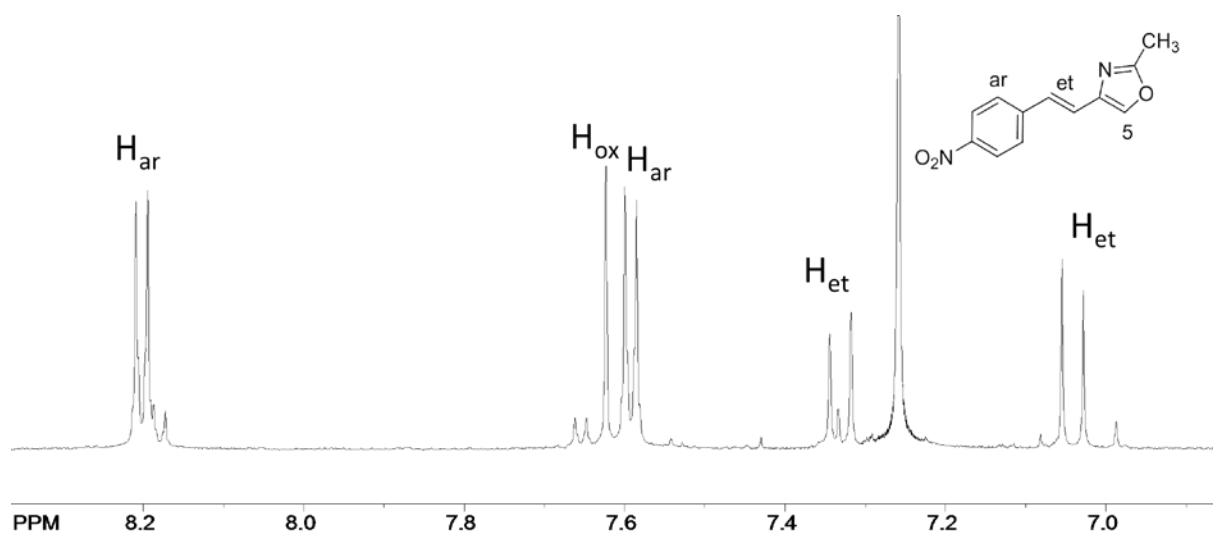


Slika 4. Dio ^1H NMR spektra *cis*-2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazola (*cis*-**4**).

Na pomacima od 7,35 ppm i 6,86 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,7 Hz koji pripadaju protonima na aromatskom prstenu. Na spektru je vidljiv jedan singlet na pomaku od 7,25 ppm koji pripada protonu oksazolskog prstena. Na spektru su također vidljiva i dva dubleta na pomacima na 6,56 ppm i 6,27 ppm s identičnom konstantom sprege od 12,4 Hz. Ova konstanta sprege karakteristična je za *cis*- konfiguraciju izomera. Na pomaku od oko 3,80 ppm nalazi se singlet koji pripada metoksi-skupini na aromatskom prstenu a na pomaku od oko 2,4 ppm se nalazi singlet metilne skupine koji se nalazi na oksazolskom prstenu.

Identifikacija 2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazola (5)

Za spoj **5** okarakteriziran je samo *trans*-izomer. Na slici 5 prikazani su dijelovi ¹H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone.

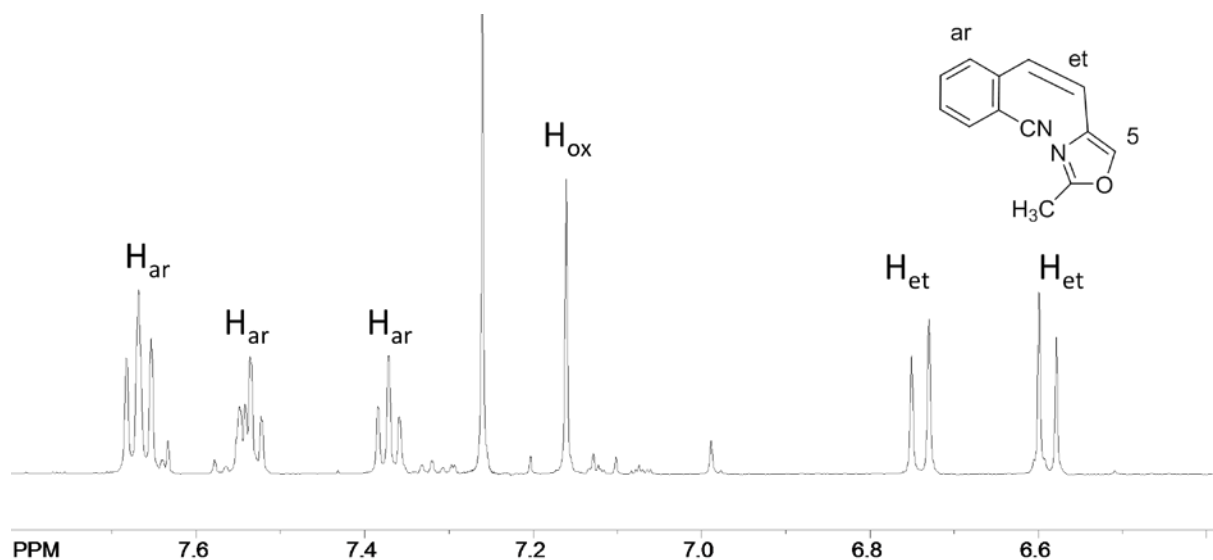


Slika 5. Dio ¹H NMR spektra *trans*-2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazola (*trans*-**5**).

Na pomacima od 8,20 ppm i 7,59 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,8 Hz koji pripadaju protonima na aromatskom prstenu. Na spektru je vidljiv i jedan singlet na pomaku od 7,62 ppm koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Na spektru su vidljiva i dva dubleta na kemijskim pomacima od 7,33 ppm i 7,04 ppm s identičnom konstantom sprege od 16,0 Hz. Ova konstanta sprege karakteristična je za *trans*-konfiguraciju izomera.

Identifikacija 2-metil-4-(2-cijanostiril)oksazola (6)

Za spoj **6** potpuno je identificiran samo *cis*-izomer. Na slici 6 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone *cis*- izomera spoja **6**.

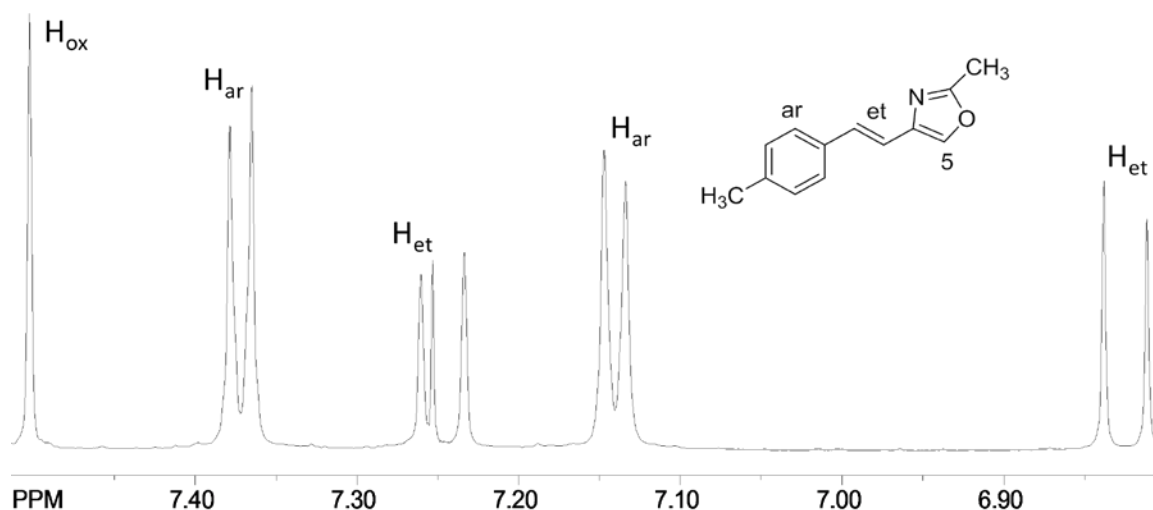


Slika 6. Dio ^1H NMR spektra *cis*-2-metil-4-(2-cijanostiril)oksazola (*cis*-**6**).

U protonskom spektru na kemijskim pomacima od 7,67 ppm i 7,37 ppm nalaze se dva tripleta s identičnom konstantom sprege od 8,8 Hz koji pripadaju protonima na aromatskom prstenu. Na spektru je vidljiv jedan multiplet na pomaku od 7,55-7,52 ppm koji pripada protonu na aromatskom prstenu. Na pomaku od 7,16 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Na spektru su vidljiva i dva dubleta na pomacima od 6,74 ppm i 6,58 ppm s identičnom konstantom sprege od 12,1 Hz. Ova konstanta sprege karakteristična je za *cis*-konfiguraciju izomera. Na pomaku od 2,38 ppm nalazi se singlet, signal karakterističan za metilnu skupinu na oksazolskom prstenu.

Identifikacija 2-metil-4-(4-metilstiril)oksazola (7)

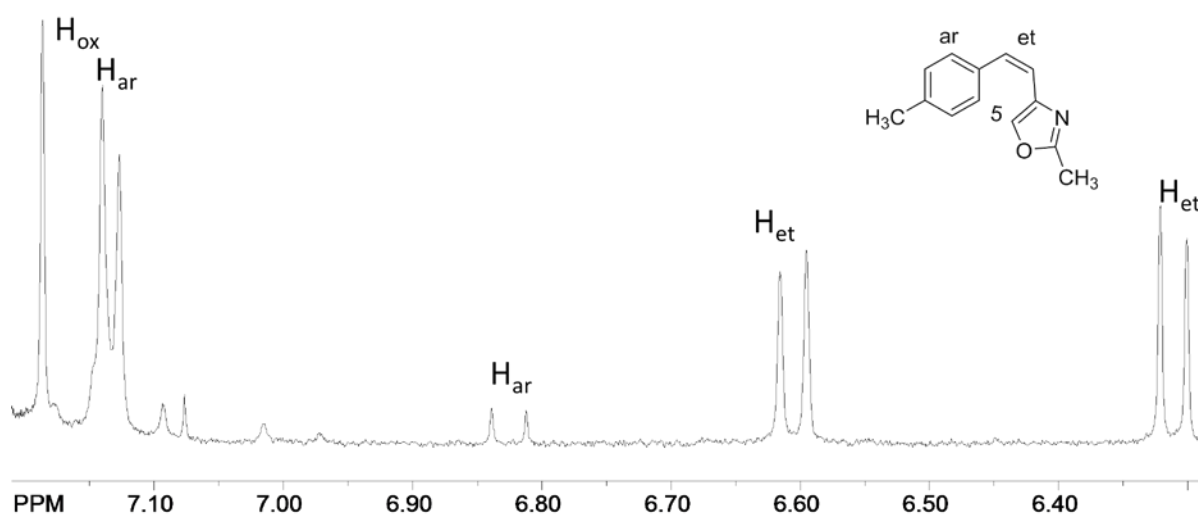
Izolirani su i identificirani *cis*- i *trans*-izomeri spoja **7**. Na slici 7 prikazani su dijelovi ^1H NMR spectra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske i etenske protone *trans*-izomera spoja **7**.



Slika 7. Dio ^1H NMR spektra *trans*-2-metil-4-(4-metilstiril)oksazola (*trans*-7).

Na pomaku od 7,50 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Zatim, na pomaku od 7,37 ppm i 7,14 ppm nalaze se dva dubleta s identičnim konstantama sprege od 7,9 Hz koji pripadaju protonima aromatskog prstena. Na pomaku od 7,24 ppm i 6,82 ppm nalaze se također dva dubleta s identičnim konstantama sprege od 16,1 Hz. Ova konstanta sprege ukazuje na to da se radi o *trans*- izomeru. Na pomaku od 2,48 ppm se nalazi singlet za metilnu skupinu na oksazolskom prstenu.

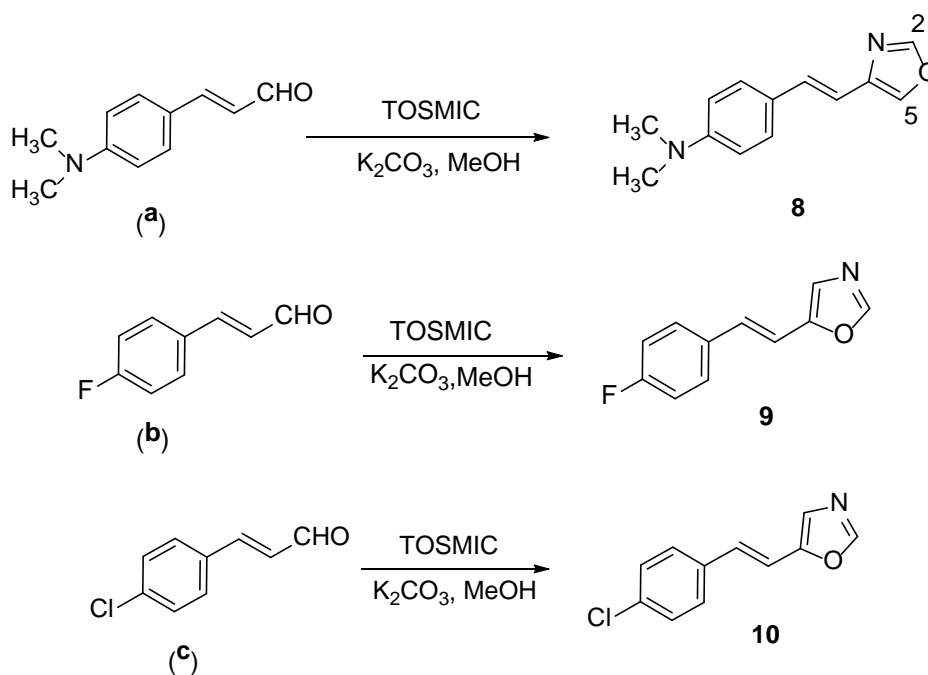
Na slici 8 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske i etenske protone *cis*- izomera spoja 7.



Slika 8. Dio ^1H NMR spektra *cis*-2-metil-4-(4-metilstiril)oksazola (*cis*-7).

Na pomaku od 7,19 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolnom prstenu. Zatim, na pomaku od 6,9 ppm i 6,82 ppm nalaze se dva dubleta s identičnim konstantama sprege od 6,9 Hz koji pripadaju protonu aromatskog prstena. Na pomaku od 6,61 ppm i 6,31 ppm nalaze se također dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 12,5 Hz. Ova konstanta sprege ukazuje na *cis*- konfiguraciju izomera. Na pomaku od 2,48 ppm se nalazi singlet za metilnu skupinu na oksazolnom prstenu.

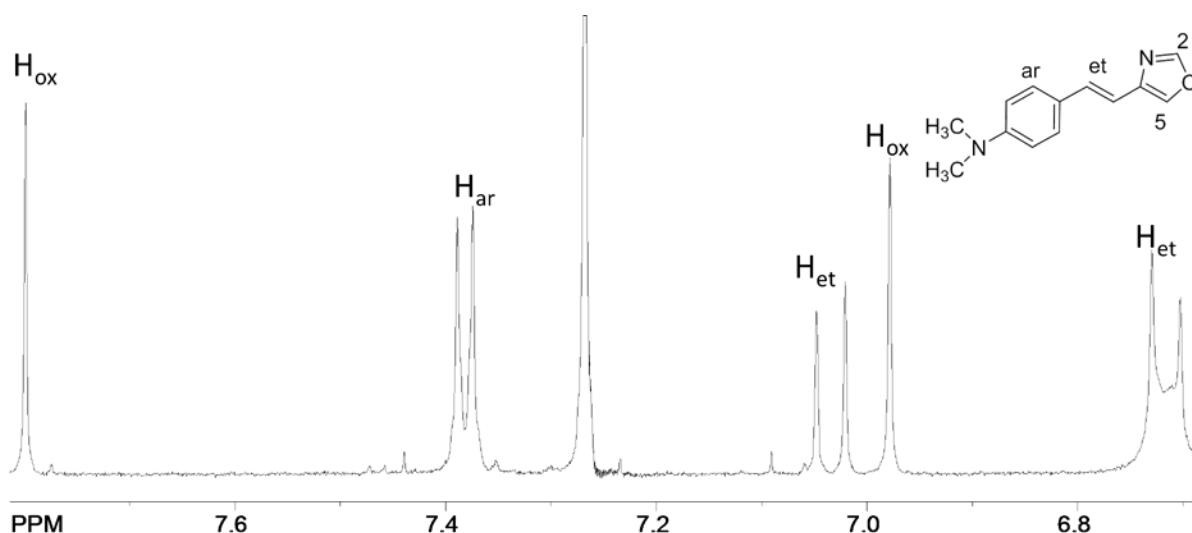
Osim primjene fosfonijevih soli u fotokemijskoj ciklizaciji, primijenjen je i TOSMIC, reagens koji zbog svojih reaktivnih skupina olakšava raspon transformacija zbog čega postaje široko primjenjivan u organskoj kemiji. Primjenom 4-dinitroamino-cimtaldehida (**a**), 4-fluor-cimtaldehida (**b**) i 4-klor-cimtaldehida (**c**) u reakciji s K_2CO_3 , MeOH i TOSMIC reagensom kao produkt također dobivamo 4-(aril/heteroarilenil)oksazole (shema 3).



Shema 3. Primjena TOSMIC reagensa za pripremu 4-(aril/heteroarilenil)oksazola **8-10**

Identifikacija 4-(2-dimetilaminostiril)oksazola (**8**)

Za spoj **8** izoliran je i identificiran *trans*-izomer. Na slici 9 prikazani su dijelovi 1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone *trans*-izomera spoja **8**.

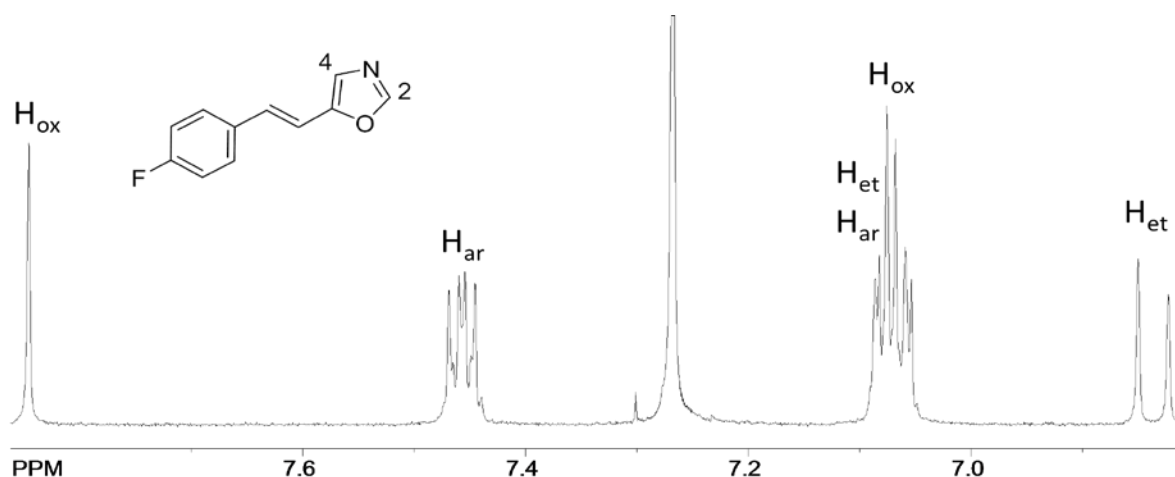


Slika 9. Dio ^1H NMR spektra *trans*-4-(2-dimetilaminostiril)oksazola (*trans*-**8**)

Na pomaku od 7,80 ppm nalazi se u protonskom spektru singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Zatim, na pomaku od 7,38 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,7 Hz koji pripada protonu aromatskog prstena. Na pomaku od 7,03 ppm i 6,72 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 16,1 Hz. Ova konstanta sprege ukazuje da se radi o *trans*-konfiguraciji izomera. Na pomaku od 6,96 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Na pomaku od 3,00 ppm nalazi se singlet koji pripada amino skupini na aromatskom prstenu.

Identifikacija 5-(4-fluorstiril)oksazola (**9**)

Za spoj **9** identificiran je *trans*-izomer. Na slici 10 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone *trans*- izomera spoja **9**.

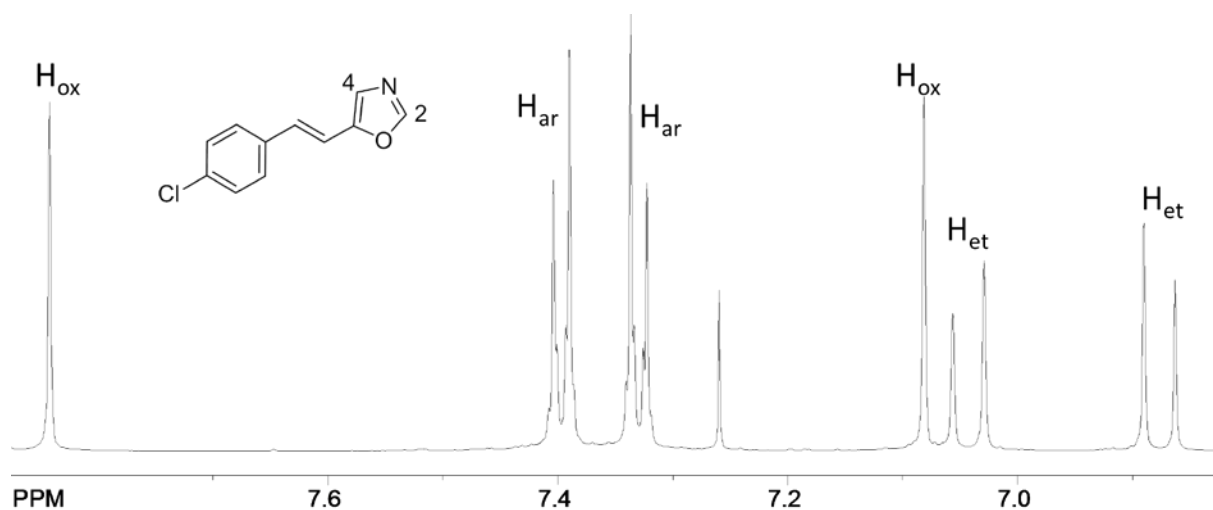


Slika 10. Dio ^1H NMR spektra *trans*-5-(4-fluorstiril)oksazola (*trans*-**9**).

Na pomaku od 7,85 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Zatim, na pomaku od 7,46 ppm nalazi se multiplet koji pripada protonu aromatskog prstena. Na pomaku od 7,07 ppm nalazi se dublet dubleta s konstantom sprege od 4,8 Hz koji pripada dvama protonima aromatskog prstena zbog identičnog okruženja. Na pomaku od 7,07 ppm i 6,84 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 16,3 Hz. Ova konstanta sprege ukazuje da se radi o *trans*- konfiguraciji izomera. Na pomaku od 7,05 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu.

Identifikacija 5-(4-klorstiril)oksazola (**10**)

Za spoj **10** identificiran je *trans*- izomer spoja. Na slici 11 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za etenske i aromatske protone *trans*-izomera spoja **10**.



Slika 11. Dio ^1H NMR spektra *trans*-5-(4-klorstiril)oksazola (*trans*-**10**).

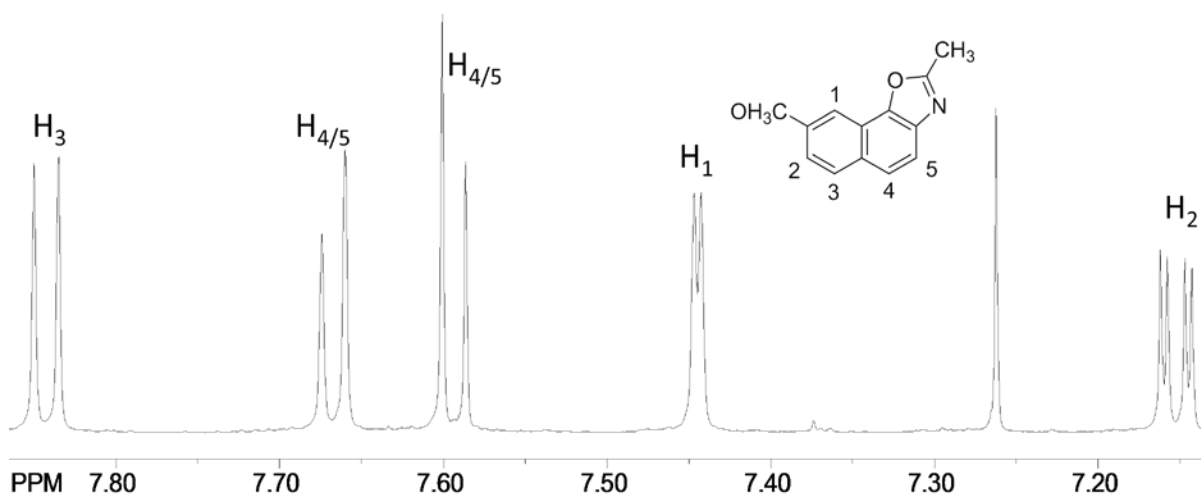
Na pomaku od 7,84 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu. Zatim, na pomaku od 7,40 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,5 Hz koji pripada protonu aromatskog prstena. Na pomaku od 7,33 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,4 Hz koji pripada protonu aromatskog prstena. Na pomaku od 7,04 ppm i 6,88 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 16,3 Hz. Ova konstanta sprege ukazuje na *trans*-konfiguraciju izomera. Na pomaku od 7,08 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu na oksazolskom prstenu.

3.1.2. Fotokemijska ciklizacija 4-(aril/heteroarilenil)oksazola

Određena količina uzoraka 4-(aril/heteroarilenil)oksazola izvagana je na analitičkoj vagi i stavljena u odmjerne tikvice u kojima se nalazi etanol radi snimanja UV/VIS spektra na VarianCary 50 UV/VIS spektrofotometru. UV spektri su snimani kako bi se znalo na kojoj valnoj duljini je potrebno osvijetljivati određeni uzorak prije same fotokemijske ciklizacije. Osvjetljavanje 4-(aril/heteroarilenil)oksazola provodilo se u kvarcnoj kiveri u toluenu uz dodatak joda u Rayonet reaktoru. Nakon osvijetljavanja, otapalo se stavlja na rotacioni uparivač radi uparavanja pri sniženom tlaku. Dobiveni produkt se pročišćava kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter/eter kao eluens.

Identifikacija 2-metil-8-metoksinafto[2,1-*d*]oksazola (**11**)

Na slici 12 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **11**.



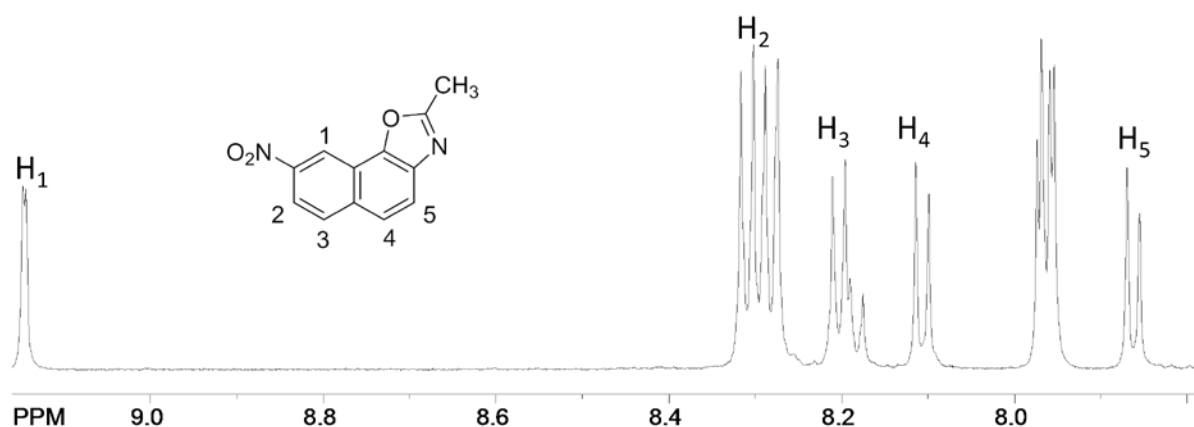
Slika 12. Dio ^1H NMR spektra 2-metil-8-metoksinafto[2,1-*d*]oksazola (**11**).

Na pomaku od 7,84 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 9,0 Hz koji pripada H_3 protonu aromatskog prstena. Na pomacima od 7,66 ppm i 7,59 ppm nalaze se dva dubleta koji pripadaju $\text{H}_{4/5}$ protonima s identičnom konstantom sprege od 8,6 Hz koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 7,44 ppm je dublet koji pripada H_1 protonu s konstantom sprege od 2,6 Hz. Zatim, na 7,16 ppm vidljiv je dublet-dubleta koji pripada H_2 protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu i ima konstantu sprege 2,6 Hz odnosno 9,0 Hz. Na kemijskom pomaku od 3,98 ppm nalazi se

singlet koji pripada metoksi-skupini a na pomaku od 2,74 ppm nalazi se singlet za metilnu skupinu.

Identifikacija 2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazola (**12**)

Na slici 13 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **12**.

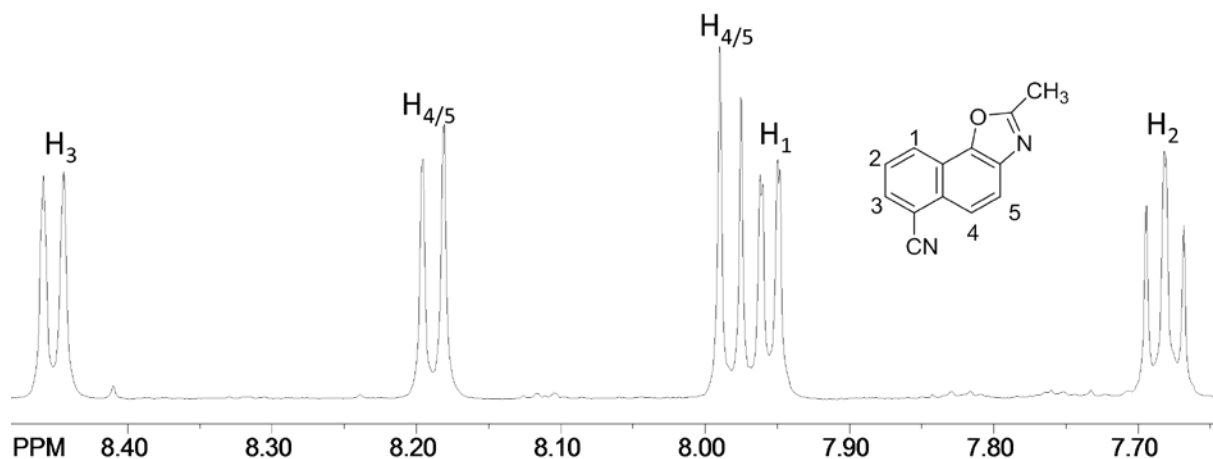


Slika 13. Dio ^1H NMR spektra 2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazola (**12**).

Na pomaku od 9,16 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 2,0 Hz koji pripada H₁ protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Zatim na 8,30 ppm vidljiv je dublet dubleta koji pripada H₂ protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu i ima konstantu sprege 8,8 Hz i 8,8 Hz. Na pomaku od 8,20 ppm je dublet koji pripada H₃ protonu s konstantom sprege od 8,7 Hz. Na pomacima od 8,11 ppm i 7,86 ppm nalaze se dva dubleta koji pripadaju H_{4/5} protonima s identičnom konstantom sprege od 8,8 Hz koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 2,74 ppm nalazi se singlet koji pripada metilnoj skupini.

Identifikacija 2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitrila (**13**)

Na slici 14 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **13**.

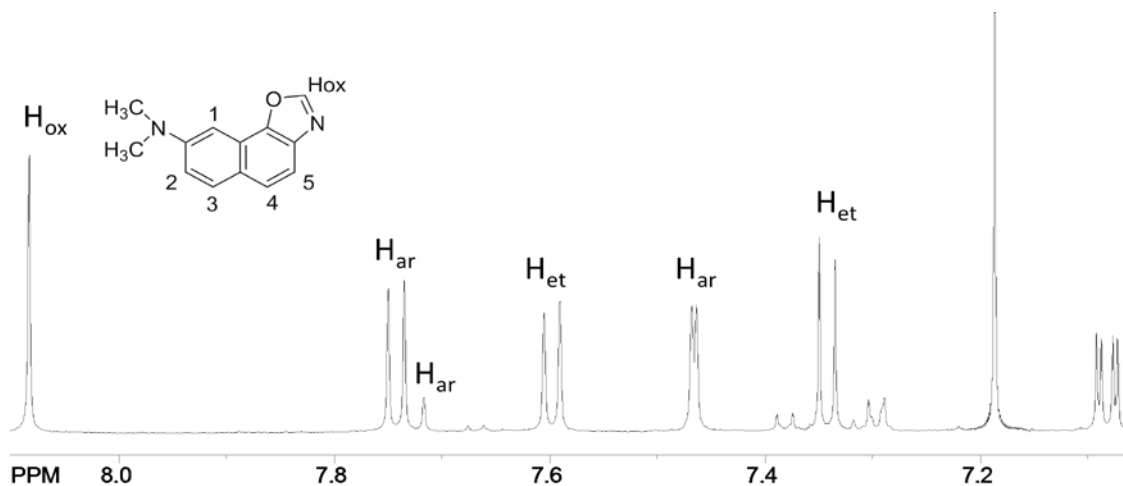


Slika 14. Dio ^1H NMR spektra 2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitrila (**13**)

Na pomaku od 8,45 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,5 Hz koji pripada H_3 protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Na pomacima od 8,18 ppm i 7,98 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,9 Hz koji pripadaju $\text{H}_{4/5}$ protonima koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 7,96 ppm je dublet koji pripada H_1 protonu s konstantom sprege od 7,3 Hz. Zatim na 7,68 ppm vidljiv je triplet koji pripada H_2 protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu i ima konstantu sprege 7,7 Hz. Na pomaku od 2,74 ppm nalazi se singlet koji pripada metilnoj skupini.

Identifikacija 8-dimetilaminonafto[2,1-*d*]oksazola (**14**)

Na slici 15 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **14**.

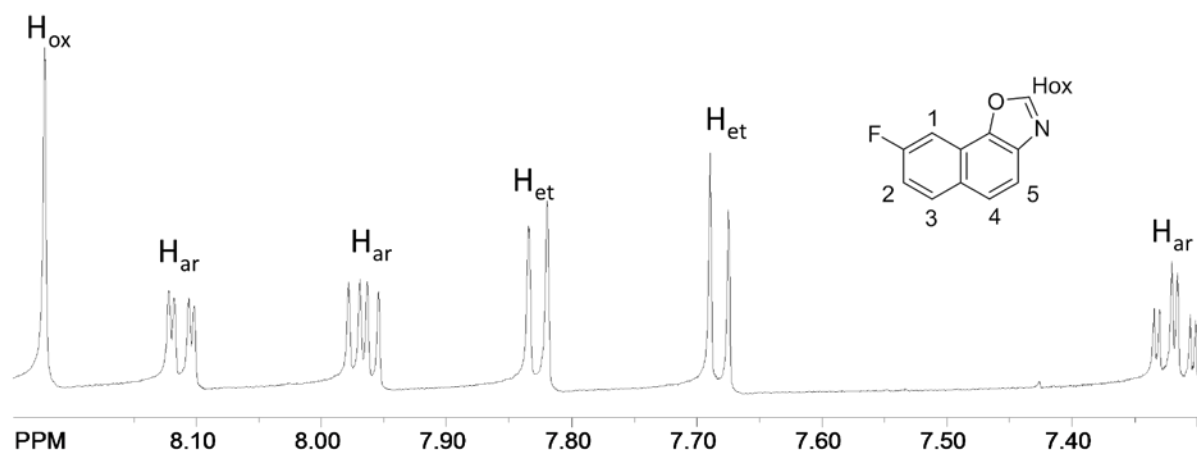


Slika 15. Dio ^1H NMR spektra 8-dimetilaminonafto[2,1-*d*]oksazola (**14**).

Na pomaku od 8,08 ppm vidljiv je singlet koji pripada protonu koji se nalazi na oksazolskom prstenu. Na pomaku od 7,74 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 9,0 Hz koji pripada H₂ protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Na pomaku od 7,72 ppm nalazi se singlet koji pripada H₁ protonu na aromatskom prstenu. Na pomacima od 8,69 ppm i 7,34 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,7 Hz koji pripadaju H_{4/5} protonima koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 7,47 ppm nalazi se dublet koji pripada H₃ protonu na aromatskom prstenu s konstantom sprege od 2,7 Hz. Na pomaku od 3,00 ppm nalazi se singlet amino skupine koji se nalazi na aromatskom prstenu.

Identifikacija 8-fluornafto[2,1-*d*]oksazola (**15**)

Na slici 16 prikazani su dijelovi ¹H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **15**.

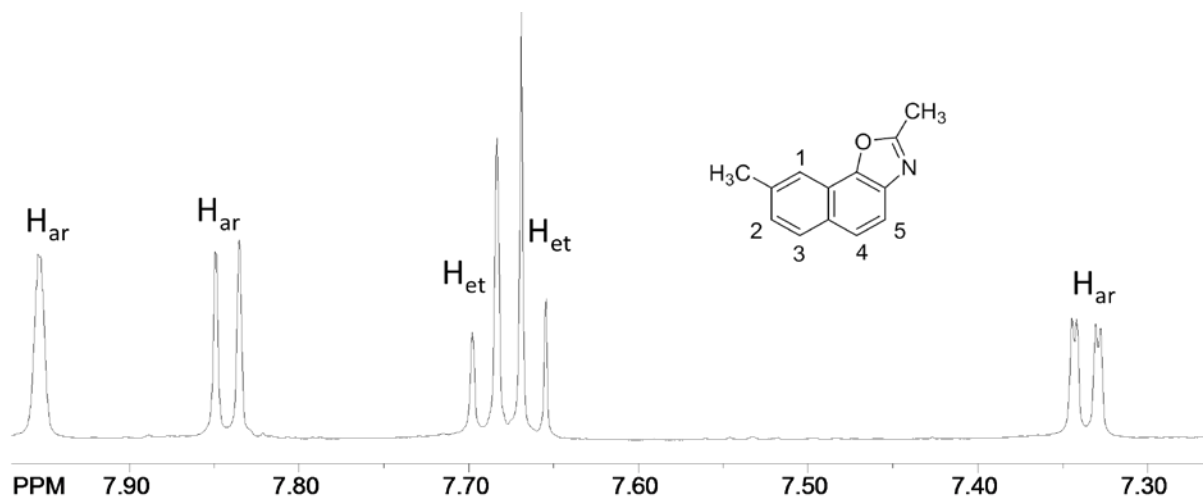


Slika 16. Dio ¹H NMR spektra 8-fluornafto[2,1-*d*]oksazola (**15**).

Na pomaku od 8,22 ppm vidljiv je singlet koji pripada protonu koji se nalazi na oksazolskom prstenu. Na pomaku od 8,11 ppm nalazi se dublet dubleta koji pripada H₁ protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Na pomaku od 7,97 ppm nalazi se dublet dubleta koji pripada H₃ protonu na aromatskom prstenu. Na pomacima od 7,83 ppm i 7,6 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 9,0 Hz koji pripadaju H_{4/5} protonima koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 7,32 ppm nalazi se dublet dubleta koji pripada H₂ protonu na aromatskom prstenu.

Identifikacija 2-metil-8-metilnafto[2,1-*d*]oksazola (**16**)

Na slici 17 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **16**.

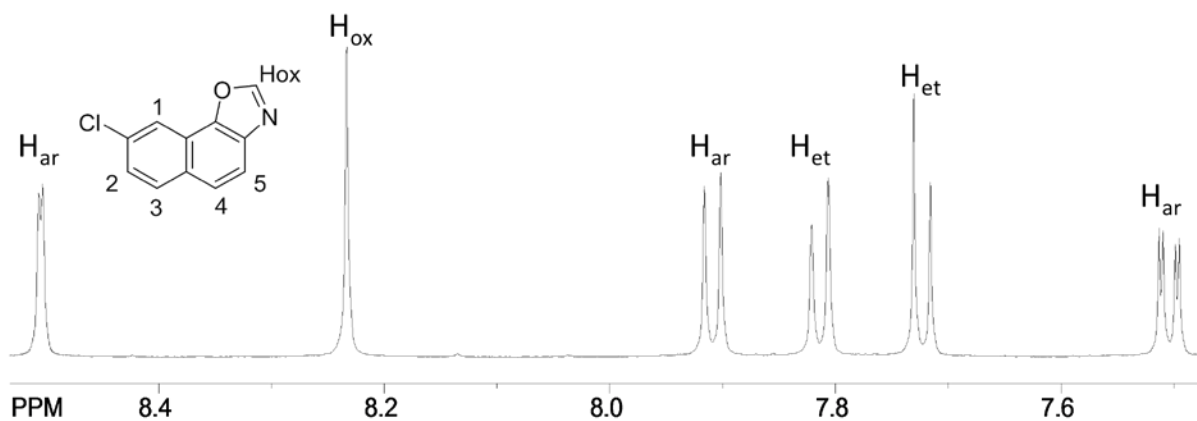


Slika 17. Dio ^1H NMR spektra 2-metil-8-metilnafto[2,1-*d*]oksazola (**16**).

Na pomaku od 7,95 ppm vidljiv je singlet koji pripada H_1 protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Na pomacima od 7,69 ppm i 7,66 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,8 Hz koji pripadaju $\text{H}_{4/5}$ protonima koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Zatim, na pomaku od 7,84 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,3 Hz koji pripada H_3 protonu na aromatskom prstenu. Na pomaku od 7,33 ppm se nalazi dublet s konstantom sprege od 7,7 Hz koji pripada H_2 protonu na aromatskom prstenu. Na pomaku od 2,74 ppm nalazi se singlet koji odgovara metilnoj skupini na oksazolskom prstenu.

Identifikacija 8-klornafto[2,1-*d*]oksazola (**17**)

Na slici 18 prikazani su dijelovi ^1H NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za aromatske protone spoja **17**.



Slika 18. Dio ¹H NMR spektra 8-klornafto[2,1-*d*]oksazola (**17**).

Na pomaku od 8,50 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 2,6 Hz koji pripada H₁ protonu koji se nalazi na aromatskom prstenu. Na pomaku od 8,23 ppm vidljiv je singlet koji pripada protonu koji se nalazi na oksazolskom prstenu. Na pomacima od 7,81 ppm i 7,72 ppm nalaze se dva dubleta s identičnom konstantom sprege od 8,8 Hz koji pripadaju H_{4/5} protonima koji su prije fotokemijske ciklizacije bili etenski a sada čine karakterističnu aromatsku spregu. Na pomaku od 7,91 ppm nalazi se dublet s konstantom sprege od 8,3 Hz koji pripada H₃ protonu na aromatskom prstenu. Na pomaku od 7,50 ppm nalazi se dublet dubleta koji pripada H₂ protonu na aromatskom prstenu.

4. Eksperimentalni dio

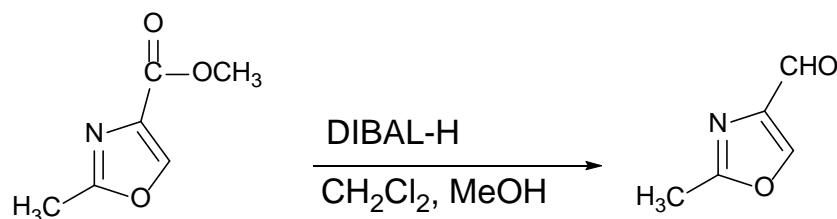
4.1. Opće napomene

Ekperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru Rayonet RPR 100, opremljenim varijabilnim brojem žarulja (1-16) uskog spektra (RPR 300 nm i RPR 350 nm) u kvarcnim ili Pyrex kivetama. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenima silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički) i na pločama prevučenim tankim slojem silikagela (0,2 mm, 60 F₂₅₄, Merck).

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su: nuklearna magnetska rezonancija (¹H i ¹³C NMR), infracrvena spektroskopija (IR) i ultraljubičasta spektrofotometrija (UV). Spektri ¹H i ¹³C NMR snimljeni su na instrumentima Bruker AV-600 na 600 MHz (¹H NMR) odnosno 150 MHz (¹³C NMR). Svi NMR spektri snimani su u CDCl₃ kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. IR spektri snimljeni su na Spectrum One FTIR spektrofotometru u području od 4000 do 450 cm⁻¹. UV spektri snimljeni su na VarianCary 50 UV/VIS spektrofotometru u 96%-tnom etanolu. Tališta sintetiziranih spojeva određena su na aparaturi opremljenoj mikroskopom „Kofler Mikroheitz Tisch“ (Reichart, Wien) i nisu korigirana. Otapala su pročišćena destilacijom. Skraćenica PE/E odnosi se na smjesu petroletera i dietiletera.

4.2. Sinteza i identifikacija oksazola

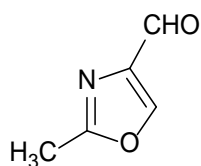
4.2.1. Sinteza oksazol-4-karbaldehida (1)



Prvo namještamo aparaturu. Postavljamo magnetsku mješalicu na koju stavljamo Dewarovu posudu s ledenom kupelji (CO₂ + aceton) i iznad postavljamo trogrlu tikvicu pričvršćenu na stalak. Kroz jedno grlo se dodaje bijeli prah, metil-2-metiloksazol-4-karboksilat (7,09 mmol, 1,15 g), kroz drugo grlo se propuhuje plinoviti dušik a u treće grlo se dodaje termometar. U tikvicu se prvo dodaje 30 mL diklormetana pri čemu dolazi do otapanja metil-2-metiloksazol-4-karboksilata i promjene boje u smeđu. Tikvicu uranjamo u ledenu kupelj. Nakon što se smjesa ohladi na -70°C, počinje dokapavanje diizobutilaluminijevog hidrida (DIBAL-H) (1,1

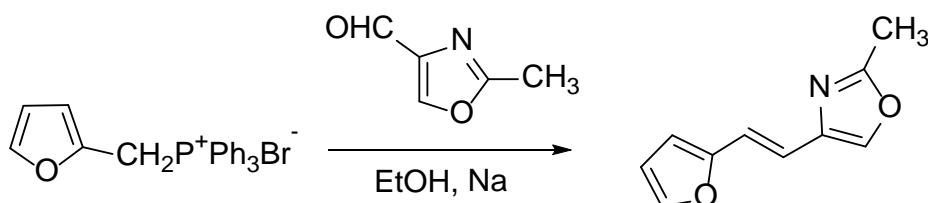
M otopina u cikloheksanu). Kap po kap dokapavamo 13 mL DIBAL-H kroz period od 30 minuta kako ne bi došlo do slabog iskorištenja i pazeći da se temperatura ne povisi budući da je riječ o jakoj egzotermnoj reakciji. Smjesa se ostavi miješati 40 minuta na temperaturi od -70°C. Nakon miješanja, dokapavamo 15 mL MeOH kako bi zaustavili reakciju i uklonili višak DIBAL-H koji nije izreagirao pri čemu dolazi do promjene boje u prozirno zelenkasto-žutu. Tikvicu smo izvadili iz kupelji, u otopinu dodajemo malo destilirane vode kako bi se otopile aluminijske soli. Pričekamo da smjesa postigne sobnu temperaturu nakon čega dodajemo p.a. (7,3%) klorovodičnu kiselinu do neutralnog pH. Nakon nekog vremena dolazi do odvajanja organskog od vodenog sloja te se vrši ekstrakcija diklormetanom. Vodeni sloj stavljamo u Erlenmeyerovu tikvicu a organski sloj se suši magnezijevim sulfatom. Dobivenu suhu otopinu podijelimo u dvije tikvice i obje uparavamo u rotacionom uparivaču u ledenoj kupelji. Dobili smo dvije odvage: $m_1 = 0,272$ g i $m_2 = 0,298$ g. Odvage se koriste u narednim Wittigovim reakcijama.

2-metiloksazol-4-karbaldehid (1)



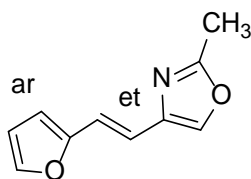
0,57 g (50%), bezbojni kristali: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 600 MHz) δ/ppm : 9,90 (s, 1H, CHO), 8,16 (široki s, 1H, H-2), 2,53 (s, 3H, CH₃).

4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazol (2)



Provodi se Wittigova reakcija. 0,272 g 2-metiloksazol-4-karbaldehida dodajemo u tikvicu u kojoj se nalazi 50 mL p.a. etanola i 1,2 g furanske soli. Miješanjem dolazi do promjene boje otopine iz prozirne u prljavo bijelu. U lijevak za dokapavanje u kojem se nalazi etanol, dodajemo 0,071 g natrija i čekamo da sav natrij izreagira. Nakon što je sav natrij izreagirao,

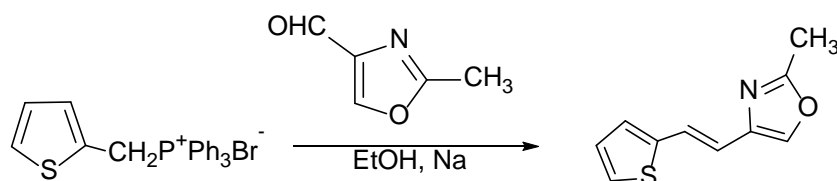
lagano dokapavamo u tikvicu pri čemu dolazi to promjene boje otopine u crvenkasto smeđu uz neprekinuto miješanje. Tikvica sa otopinom se potom postavlja na rotacioni uparivač na 55°C, cca 30 min i uparava do suha. Nakon uparavanja, u tikvicu se doda 20 mL destilirane vode (radi otapanje oksida). U Erlenmeyerovu tikvicu od 100 mL dodaje se toulen koji se u 3 dijela dodaje u tikvicu sa talogom. Prvih 30 mL toluena se dodaje kako bi se talog otopio pri čemu dolazi do odvajanja vodenog od organskog sloja. Nakon što su se slojevi odvojili, vrši se ekstrakcija. Postupak provodimo još dva puta da preostalom količinom toluena. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom pri čemu dolazi do promjene boje otopine u prozirno žućkastu. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se upara na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *cis* i *trans*- izomer 4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazola. Dobivena odvaga: m=1,02 g



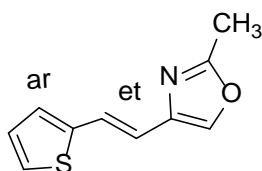
trans-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazol, ulje, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 286 (sh 7127), 297 (9437), 312 (7604), ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,50 (s, 1H, H_{ox}), 7,38 (d, $J_{\text{ar}} = 1,6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7,07 (d, $J_{\text{et}} = 16,6$ Hz, 1H, H_{et}), 6,79 (d, $J_{\text{et}} = 16,6$ Hz, 1H, H_{et}), 6,40 (m, 1H, H_{ar}), 6,32 (d, $J_{\text{ar}} = 3,4$ Hz, 1H, H_{ar}), 2,48 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 118,1 (d, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 142,1 (s), 140,0 (s), 135,3 (s), 115,0 (d), 111,6 (d), 108,9 (d).

cis-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazol, ulje, R_f (PE/E = 20:1), ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 8,16 (s, 1H, H_{ox}), 7,47 (d, $J_{\text{ar}} = 1,6$ Hz, 1H, H_{ar}), 6,31 (d, $J_{\text{et}} = 13,2$ Hz, 1H, H_{et}), 6,18 (d, $J_{\text{et}} = 13,2$ Hz, 1H, H_{et}), 6,47 (m, 1H, H_{ar}), 6,67 (d, $J_{\text{ar}} = 3,6$ Hz, 1H, H_{ar}), 2,48 (s, 3H, CH_3), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 137,3 (d, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 160,5 (s), 152,3 (s), 142,0 (s), 137,0(d), 116,7 (d), 115,8 (d), 111,8 (d), 111,7 (d).

2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazol (3)

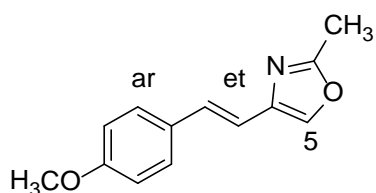


Provodi se Wittigova reakcija. 0,298 g 2-metiloksazol-4-karbaldehida dodajemo u tikvicu u kojoj se nalazi 50 mL p.a. etanol i 1,36 g tiofenske soli. Miješanjem dolazi do promjene boje otopine iz prozirne u crvenkasto smeđu. U lijevak za dokapavanje u kojem se nalazi etanol, dodajemo 0,078 g natrija i čekamo da sav natrij izreagira. Nakon što je sav natrij izreagirao, lagano dokapavamo u tikvicu pri čemu se boja otopine ne mijenja uz neprekinuto miješanje. Tikvica sa otopinom se potom postavlja na rotacioni uparivač na 55°C, cca 30 min i uparava do suha. Nakon uparavanja, u tikvicu se doda 20 mL destilirane vode radi otapanje oksida. U Erlenmeyerovu tikvicu od 100 mL dodaje se toluen koji se u 3 dijela dodaje u tikvicu sa talogom. Prvih 30 mL toluena se dodaje kako bi se talog otopio pri čemu dolazi do odvajanja vodenog od organskog sloja. Nakon što su se slojevi odvojili, vrši se ekstrakcija. Postupak provodimo još dva puta da preostalom količinom toluena. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom pri čemu dolazi do promjene boje otopine u crvenu. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se upara na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao smjesa spojeva izdvojen je *trans/cis*-2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazol. Dobivena je odvaga: $m = 0,609$ g.

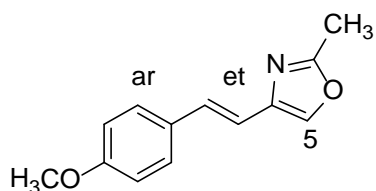


trans/cis-2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazol: smjesa, R_f (PE/E = 20:1), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3104, 2928, 1672, 1587, 1371; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,64 (s, 1H, $\text{trans-H}_{\text{ox}}$), 7,50 (s, 1H, cis-H_{ox}), 7,40 (d, $J_{\text{ar}} = 15,8$ Hz, 1H, $\text{trans-H}_{\text{et}}$), 6,69 (d, $J_{\text{et}} = 15,8$ Hz, 1H, $\text{trans-H}_{\text{et}}$), 6,66 (d, $J_{\text{et}} = 13,0$ Hz, 1H, cis-H_{et}), 6,23 (d, $J_{\text{ar}} = 13,0$ Hz, 1H, cis-H_{et}), 2,48 (s, 3H, CH_3).

2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazol (4)

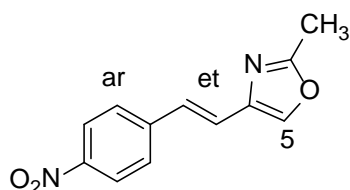


1,0 g (2,17 mmol, 1 ekv) *p*-metoksi-benzilfosfonijeve soli otopi se u 50 mL apsolutnog etanola. U lijevku za dokapavanje priredi se natrijev etoksid iz 0,06 g Na (2,17 mmol, 1,1ekv). U špricu se stavi 0,24 g otopine 2-metiloksazol-4-karbaldehida (**1**) (2,37 mmol, 1 ekv) otopljenog u 5 mL etanola. Kad je benzilfosfonijeva sol maksimalno otopljena naizmjenice se dodaje par kapi etoksida i par kapi otopine aldehida iz šprice. Nakon što je dodana cijela količina etoksida i aldehida smjesa se miješa 24h. Etanol se upari na rotacionom uparivaču, a zatim se doda destilirana voda i ekstrahira toluenom (6 × 20 mL). Kombinirani organski slojevi se suše nad bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtriraju a toluen se ukloni destilacijom pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojeni su *cis*-i *trans*-2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazol.

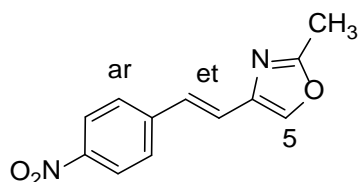


cis-4-(4-metoksistiril)-2-metiloksazol, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 284 (6796), 394 (sh 850), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,35 (d, $J_{\text{ar}} = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}2}$), 7,25 (s, 1H, H_{ox}), 6,86 (d, $J_{\text{ar}} = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}1}$), 6,56 (d, $J_{\text{et}} = 12,4$ Hz, 1H, H_{et}), 6,27 (d, $J_{\text{et}} = 12,4$ Hz, 1H, H_{et}), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 2,41 (s, 3H, CH_3).

2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol (5)

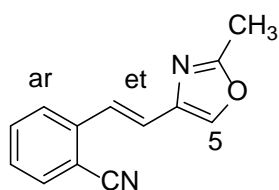


1,1 g (2,38 mmol, 1 ekv) *p*-nitro-benzilfosfonijevesoli otopi se u 50 mL apsolutnog etanola. U lijevku za dokapavanje priredi se natrijev etoksid iz 0,06 g Na (2,62 mmol, 1,1ekv). U špricu se stavi 0,26 g otopine 2-metiloksazol-4-karbaldehida (**1**) (2,37 mmol, 1 ekv) otopljenog u 5 mL etanola. Kad je benzilfosfonijeva sol maksimalno otopljena naizmjenice se dodaje par kapi etoksida i par kapi otopine aldehida iz šprice. Nakon što je dodana cijela količina etoksida i aldehida smjesa se miješa 24h. Etanol se upari na rotacionom uparivaču, a zatim se doda destilirana voda i ekstrahira toluenom (6 × 20 mL). Kombinirani organski slojevi se suše nad bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtriraju a toluen se ukloni destilacijom pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *trans*-2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol.



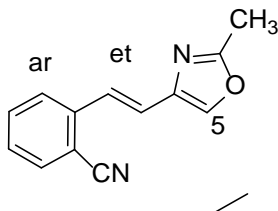
trans-2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol, žuti prah, $T_f = 181-199$ °C, (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 238 (7592), 343 (10915), IR ν_{max}/cm^{-1} (NaCl): 2950, 1600, 1520, 1350, 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ/ppm 8,20 (d, $J_{ar} = 8,8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7,62 (s, 1H, H_{ox}), 7,59 (d, $J_{ar} = 8,8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7,33 (d, $J_{et} = 16,0$ Hz, 1H, H_{et}), 7,04 (d, $J_{et} = 16,0$ Hz, 1H, H_{et}), 2,51 (s, 3H, CH_3).

2-metil-4-(2-cijanostiril)oksazol (**6**)



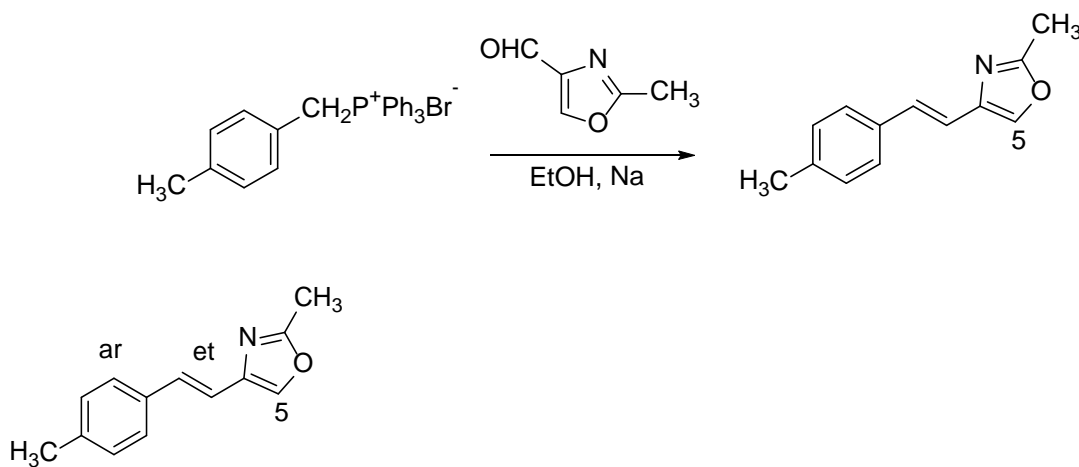
1,0 g (2,38 mmol, 1 ekv) *o*-cijano-benzilfosfonijevesoli otopi se u 50 mL apsolutnog etanola. U lijevku za dokapavanje priredi se natrijev etoksid iz 0,06 g Na (2,62 mmol, 1,1ekv). U špricu se stavi 0,26 g otopine 2-metiloksazol-4-karbaldehida (**1**) (2,37 mmol, 1 ekv) otopljenog u 5 mL etanola. Kad je benzilfosfonijeva sol maksimalno otopljena naizmjenice se dodaje par kapi etoksida i par kapi otopine aldehida iz šprice. Nakon što je dodana cijela količina etoksida i aldehida smjesa se miješa 24h. Etanol se upari na rotacionom uparivaču, a zatim se doda destilirana voda i ekstrahira toluenom (6 × 20 mL). Kombinirani organski slojevi se suše nad bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtriraju a toluen se ukloni

destilacijom pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *cis*-4-(2-cijanostiril)-2-metiloksazola.



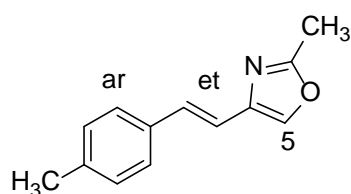
cis-4-(2-cijanostiril)-2-metiloksazol, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 284(4406), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 2926, 2224, 1589, 1109, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,67 (t, $J_{\text{ar}} = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}1/4}$), 7,55-7,52 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ar}2-3}$), 7,37 (t, $J_{\text{ar}} = 8,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ar}2/3}$), 7,16 (s, 1H, H_{ox}), 6,74 (d, $J_{\text{et}} = 12,1$ Hz, 1H, H_{et}), 6,58 (d, $J_{\text{et}} = 12,1$ Hz, 1H, H_{et}), 2,38 (s, 3H, CH_3).

2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol (7)



Provodi se Wittigova reakcija. 0,299 g (2,69 mmol, 1 ekv) *p*-metil-benzilfosfonijeve soli dodajemo u tikvicu u kojoj se nalazi 50 mL p.a. etanol i 0,299 g (2,69 mmol, 1 ekv) 2-metiloksazol-4-karbaldehida (1). Miješanjem dolazi do promjene boje otopine iz prozirne u crvenkasto smeđu. U lijevak za dokapavanje u kojem se nalazi etanol, dodajemo 0,068 g natrija i čekamo da sav natrij izreagira. Nakon što je sav natrij izreagirao, lagano dokapavamo u tikvicu pri čemu se boja otopine ne mijenja uz neprekinuto miješanje. Tikvica sa otopinom se potom postavlja na rotacioni uparivač na 55°C, cca 30 min i uparava do suha. Nakon uparavanja, u tikvicu se doda 20 mL destilirane vode radi otapanje oksida. U Erlenmeyerovu tikvicu od 100 mL dodaje se toulen koji se u 3 dijela dodaje u tikvicu sa talogom. Prvih 30

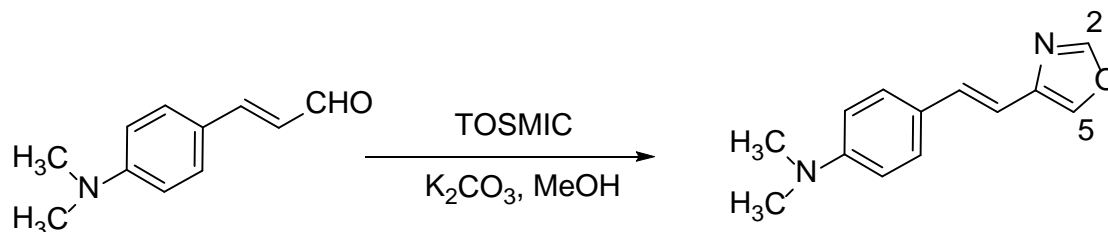
mL toluena se dodaje kako bi se talog otopio pri čemu dolazi do odvajanja vodenog od organskog sloja. Nakon što su se slojevi odvojili, vrši se ekstrakcija. Postupak provodimo još dva puta sa preostalom količinom toluena. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom pri čemu dolazi do promjene boje otopine u crvenu. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se uparava na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *cis* i *trans*-2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol. Dobivena odvaga iznosi: m = 0,299 g.

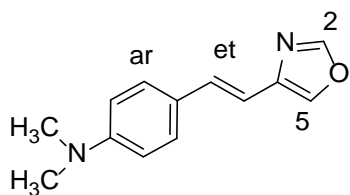


trans-2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol, bijeli prah, $T_f=99-101^{\circ}\text{C}$, $R_f(\text{PE/E} = 20:1)$, UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 225 (15071), 232 (sh 11898), 282 (sh27391), 290 (27975), 300 (sh 21951), 311 (sh 14292), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,50 (s, 1H, H_{ox}), 7,37 (d, $J_{\text{ar}} = 7,9$ Hz, 2H, H_{ar}), 7,24 (d, $J_{\text{et}} = 16,1$ Hz, 1H, H_{et}), 7,14 (d, $J_{\text{ar}} = 7,9$ Hz, 2H, H_{ar}), 6,82 (d, $J_{\text{et}} = 16,1$ Hz, 1H, H_{et}), 2,48 (s, 3H, CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 161,3 (d, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 134,4 (s), 129,3 (s), 128,9 (s), 126,1 (s), 115,1 (s), 139,0 (d), 137,2 (d), 133,5 (d)

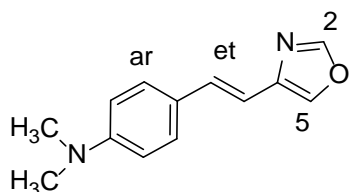
cis-2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol, bijeli prah, $T_f=99-101^{\circ}\text{C}$, $R_f(\text{PE/E} = 20:1)$, UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 225 (15071), 232 (sh 11898), 282 (sh27391), 290 (27975), 300 (sh 21951), 311 (sh 14292), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,19 (s, 1H, H_{ox}), 7,13 (d, $J_{\text{ar}} = 6,9$ Hz, 2H, H_{ar}), 6,61 (d, $J_{\text{et}} = 12,5$ Hz, 1H, H_{et}), 6,82 (d, $J_{\text{ar}} = 6,9$ Hz, 2H, H_{ar}), 6,31 (d, $J_{\text{et}} = 12,5$ Hz, 1H, H_{et}), 2,48 (s, 3H, CH_3)

4-(2-dimetilaminostiril)oksazol (8)



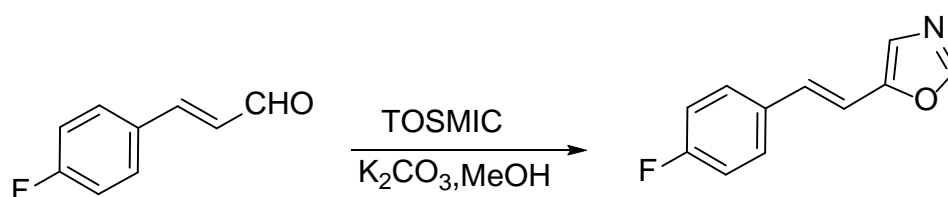


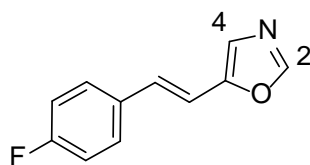
U tikvicu od 100 mL doda se 0,915 g (5,12 mmol, 1 ekv) 4-dinitroamino-cimtaldehid (**a**), 1 g (5,12 mmol, 1 ekv) i 0,71 g (5,12 mmol, 1 ekv) kalijeva karbonata. Potom se u tikvicu doda 30 mL metanol. Tikvica se stavi u uljnu kupelj, namjesti se Liebigovo hladilo i uključi magnetska miješalica i grijač. Nakon pojavljivanja refluksa, od tog trenutka otopina se miješa 3 sata. Nakon 3 sata, zaustavi se miješalica i grijač, tikvica se odvoji od hladila. Metanol je sav ispario. U tikvicu sa smjesom se doda destilirana voda sa ledom kako vi se smjesa ohladila brže. U tikvicu se potom doda eter te se vrši ekstrakcija. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se uparava na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *trans*-4-(2-dimetilaminostiril)oksazol.



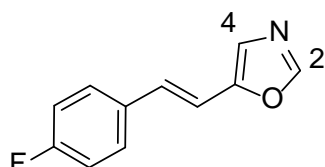
trans-4-(2-dimetilaminostiril)oksazol: bijeli prah, $T_f=129-141^{\circ}\text{C}$, (PE/E = 20:1), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3584, 2918, 1659, 1595, 1364, 808, UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 356 (27656), ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,80 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}2}$) 7,38 (d, $J_{\text{ar}} = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{ar}1}$), 7,03 (d, $J_{\text{et}} = 16,1$ Hz, 1H, H_{et}), 6,96 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}5}$), 6,72 (d, $J_{\text{et}} = 16,1$ Hz, 1H, H_{et}), 3,00 (s, amino); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 149,6 (d, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 151,3 (s), 130,6 (d, $\text{C}_{\text{ox}1}$), 127,8 (d, $\text{C}_{\text{ar}1}$), 122,4 (d, $\text{C}_{\text{ar}2}$), 112,3 (d)

5-(4-fluorstiril)oksazol (**9**)



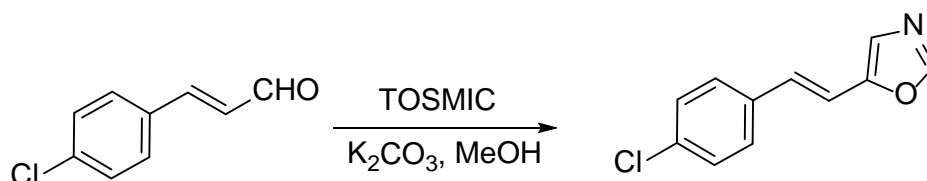


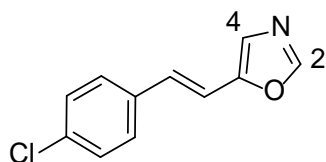
U tikvicu od 100 mL doda se 0,769 g (5,12 mmol, 1 ekv) 4-fluor-cimtaldehid (**b**), 1 g (5,12 mmol, 1 ekv) i 0,7 g (5,12 mmol, 1 ekv) kalijeva karbonata. Potom se u tikvicu doda 30 mL metanol. Tikvica se stavi u uljnu kupelj, namjesti se Liebigovo hladilo i uključi magnetska miješalica i grijač. Nakon pojavljivanja refluksa, od tog trenutka otopina se miješa 3 sata. Nakon 3 sata, zaustavi se miješalica i grijač, tikvica se odvoji od hladila. Metanol je sav ispario. U tikvicu sa smjesom se doda destilirana voda sa ledom kako vi se smjesa ohladila brže. U tikvicu se potom doda eter te se vrši ekstrakcija. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se uparava na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je 4-(2-fluorstiril)oksazol. Dobivena masa: $m=1,007$ g



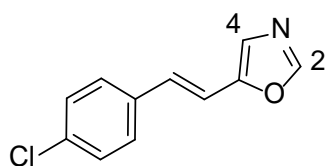
trans-5-(4-fluorstiril)oksazol: bijeli prah, $T_f = 71-76^{\circ}\text{C}$, (PE/E = 20:1), IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3584, 3117, 2919, 1645, 1534, 824; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,85 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}2}$), 7,46 (m, 1H, H_{ar}) 7,07 (dd, $J_{\text{ar}} = 4,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ar}1/2}$), 7,07 (d, $J_{\text{et}} = 16,3$ Hz, 1H, H_{et}), 7,05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}4}$), 6,84 (d, $J_{\text{et}} = 16,3$ Hz, 1H, H_{et}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 163,0 (s, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 161,4 (s, C_{ar}) 149,9 (s), 144,6 (d, $\text{C}_{\text{ox}4}$), 131,9 (s), 130,4 (d), 129,6 (d), 128,6 (d), 127,6 (d), 123,6 (d).

5-(4-klorstiril)oksazol (**10**)





U tikvicu od 100 mL doda se 0,96 g (5,76 mmol, 1 ekv) 4-klorcimetaldhid (c), 1,125 g (5,76 mmol, 1 ekv) i 0,8 g (5,76 mmol, 1 ekv) kalijeva karbonata. Potom se u tikvicu doda 30 mL metanol. Tikvica se stavi u uljnu kupelj, namjesti se Liebigovo hladilo i uključi magnetska miješalica i grijač. Nakon pojavljivanja refluksa, od tog trenutka otopina se miješa 3 sata. Nakon 3 sata, zaustavi se miješalica i grijač, tikvica se odvoji od hladila. Metanol je sav ispario. U tikvicu sa smjesom se doda destilirana voda sa ledom kako vi se smjesa ohladila brže. U tikvicu se potom doda eter te se vrši ekstrakcija. Odvajanjem vodenog od organskog sloja, organski sloj se dodatno suši sa magnezijevim sulfatom. Uzorak se filtrira kroz lijevak preko vate koja zadržava magnezijev sulfat. Tikvica sa otopinom se uparava na rotacionom uparivaču. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je *trans*-4-(2-klorstiril)oksazol. Dobivena masa: $m=1,096$ g

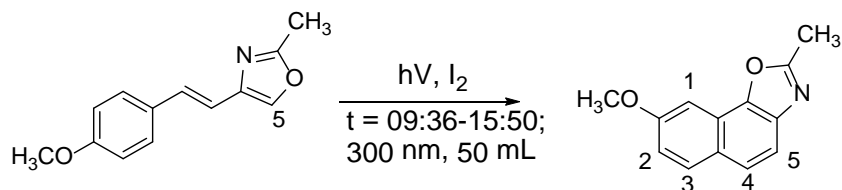


trans-5-(4-klorstiril)oksazol: bijeli prah, $T_t=78-81$, (PE/E = 20:1), IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (NaCl): 3136, 2920, 1697, 1491, 1089, 955, UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 299 (27954), 312 (29295), 326 (20977), ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,84 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}2}$) 7,40 (d, $J_{\text{ar}} = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ar}1}$), 7,33 (d, $J_{\text{ar}} = 8,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ar}2}$), 7,08 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ox}4}$), 7,04 (d, $J_{\text{et}} = 16,3$ Hz, 1H, H_{et}), 6,88 (d, $J_{\text{et}} = 16,3$ Hz, 1H, H_{et}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 150,0 (d, $\text{C}_{\text{ox}2}$), 149,6 (d, $\text{C}_{\text{ox}4}$), 134,2 (s), 133,6 (d), 128,5 (s), 128,4 (s), 127,3 (s), 124,0 (s), 112,9 (s).

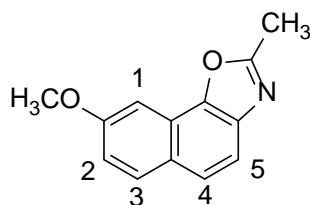
4.3. Fotokemijska ciklodehidrogenacija

U kvarcnoj kivetici osvijetljavani su 4-(aril/heteroariletetil)oksazoli u 3, 30 i 50 mL toluena, uz dodatak joda na 300 i 350 nm u Rayonet reaktoru, u vremenu od 6 sati. Nakon osvijetljavanja otapalo je otpareno na sniženom tlaku, a ostatak je pročišćavan kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter/eter kao eluens.

2-metil-8 -metoksinafto[2,1-*d*]oksazol (11)

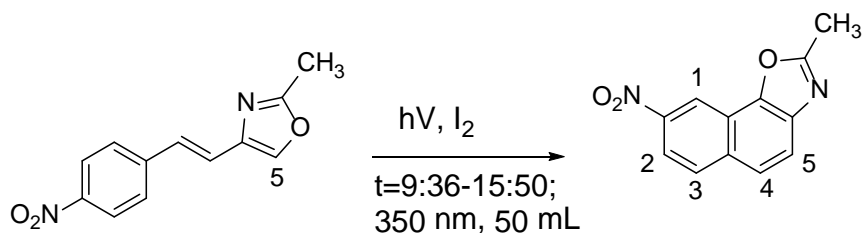


33,25 mg (0,15 mmol, 1 ekv) 2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazol (**4**) smo otopili u 8 mL toluena i dodali u kvarcnu kivetu unutar koje smo dodali još 42 mL čistog toluena. U kvarcnu kivetu smo dodali par zrna joda kako bi došli do ciklizacije i zatvaranja prstena pri čemu dolazi do promjene boje otopine u crvenu otapanjem joda. Kvarcnu kivetu stavljamo u Rayonet reaktor na 350 nm u vremenu od 6 sati i 14 min. Nakon izvjesnog vremena, otopinu iz kivete smo prebacili u tikvicu i stavili na uparavanje na rotacioni uparivač. Nakon uparavanja, dio smjese smo ostavili za kolonsku kromatografiju a dio za NMR ispitivanje. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je 2-metil-8 -metoksinafto[2,1-*d*]oksazol. Dobivena masa: m=28 mg.

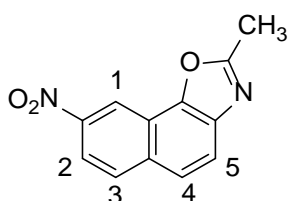


2-metil-8-metoksinafto[2,1-*d*]oksazol, bijeli prah, $T_f=121-125^{\circ}\text{C}$ R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 227 (28274), 246 (43348), 253 (35235), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 7,84 (d, $J_{2/3} = 9,0 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 7,66 (d, $J_{4/5} = 8,6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{4/5}$), 7,59 (d, $J_{4/5} = 8,6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{4/5}$), 7,44 (d, $J_{1/2} = 2,6 \text{ Hz}$, 1H, H_1), 7,16 (dd, $J_{1/2} = 2,6 \text{ Hz}$, $J_{2/3} = 9,0 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 3,98 (s, 3H, OCH_3), 2,74 (s, 3H, CH_3)

2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazol (12)

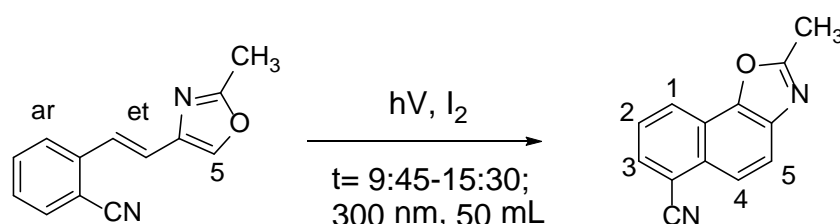


34,50 mg (0,15 mmol, 1 ekv) 2-metil-4-(4-nitrostiril) oksazol smo otopili u 16 mL toluena i dodali kvarcnu kivetu unutar koje smo dodali još 34 mL čistog toluena. U kvarcnu kivetu smo dodali par zrna joda kako bi došli do ciklizacije i zatvaranja prstena pri čemu dolazi do promjene boje otopine u crvenu otapanjem joda. Kvarcnu kivetu stavkjavmo u Rayonet reaktor na 300 nm u vremenu od 6 sati i 14 min. Nakon izvjesnog vremena, otopinu iz kivete smo prebacili u tikvicu i stavili na uparavanje na rotacioni uparivač. Nakon uparavanja, dio smjese smo ostavili za kolonsku kromatografiju a dio za NMR ispitivanje. Višekratnim kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je 2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazol. Dobivena masa: $m = 45\text{mg}$.



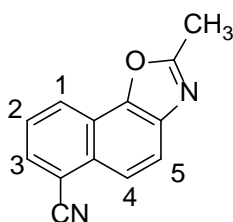
2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazol, žuti prah, $T_f=91-105^{\circ}\text{C}$, (PE/E = 20:1), UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 274 (1223), 343 (1223), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 9,16 (d, $J_{1/2} = 2,0 \text{ Hz}$, H_1), 8,30 (dd, $J = 8,8 \text{ Hz}$, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_2), 8,20 (d, $J_{2/3} = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_3), 8,11 (d, $J_{4/5} = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_4), 7,86 (d, $J_{4/5} = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_5), 2,74 (s, 3H, CH_3)

2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitril (13)



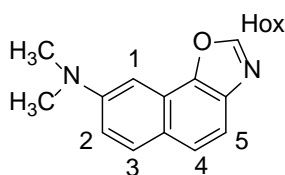
31,50 mg (0,15 mmol, 1 ekv) 2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol (6) smo otopili u 9 mL toluena i dodali kvarcnu kivetu unutar koje smo dodali još 41 mL čistog toluena. U kvarcnu kivetu smo dodali par zrna joda kako bi došli do ciklizacije i zatvaranja prstena pri čemu dolazi do promjene boje otopine u crvenu otapanjem joda. Kvarcnu kivetu stavkjavmo u Rayonet reaktor na 300 nm u vremenu od 6 sati i 14 min. Nakon izvjesnog vremena, otopinu iz kivete smo prebacili u tikvicu i stavili na uparavanje na rotacioni uparivač. Nakon uparavanja, dio smjese smo ostavili za kolonsku kromatografiju a dio za NMR ispitivanje. Višekratnim

kolonskim kromatografijama i kromatografijama na tankom sloju silikagela kao čisti spoj izdvojen je 2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitril. Dobivena masa: $m = 62$ mg.



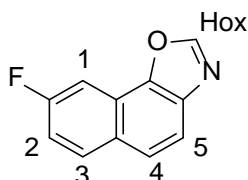
2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitril, ulje, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 304 (3345), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 8,45(d, $J_{\text{H}3} = 8,5$ Hz, 1H, H₃), 8,18 (d, $J_{\text{H}4/5} = 8,9$ Hz, 1H, H_{4/5}), 7,98 (d, $J_{\text{H}4/5} = 8,9$ Hz, 1H, H_{4/5}), 7,96 (d, $J_{\text{H}1} = 7,3$ Hz, 1H, H₁), 7,68 (t, $J_{\text{H}2} = 7,7$ Hz, 1H, H₂), 2,74 (s, 3H, CH₃)

8-dimetilaminonafto[2,1-*d*]oksazol (14)



bijeli prah, $T_t = 54-64^0\text{C}$, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 254 (17975), 315 (7072), 351 (4859), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 8,08 (s, 1H, H_{ox2}), 7,74 (d, $J_{\text{Ar}2} = 9,0$ Hz, 1H, H_{Ar2}), 7,72 (s, 1H, H_{Ar1}), 7,60 (d, $J_{\text{et}} = 8,69$ Hz, 1H, H_{et}), 7,47 (d, $J_{\text{Ar}3} = 2,68$, 1H, H_{Ar3}), 7,34 (d, $J_{\text{et}} = 8,69$ Hz, 1H, H_{et}), 3,00(s, amino); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ/ppm 150,7 (d, C_{ox}), 149,6 (s), 148,3 (s), 129,6 (d), 128,5 (s), 127,8 (s), 126,3 (d, C₃), 123,9 (d), 114,8 (d), 106,4 (d), 100,6 (d)

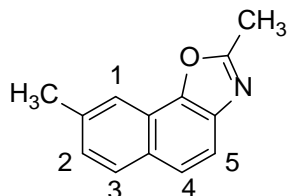
8-fluornafto[2,1-*d*]oksazol (15)



bijeli prah, $T_t = 89-91^0\text{C}$, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 274 (10794), 284 (12126), 295 (sh 7829), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ/ppm 8,22 (s, 1H, H_{ox2}), 8,11 (dd, 1H, H_{Ar1}), 7,97 (dd, 1H, H_{Ar3}), 7,83 (d, $J_{\text{et}} = 9,0$ Hz, 1H, H_{et}), 7,6 (d, $J_{\text{et}} = 89,0$ Hz,

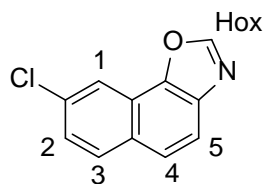
1H, H_{et}), 7,32 (dd , 1H, H_{Ar2}); 13C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ /ppm 162,6 (s), 160,9 (s), 151,5 (s), 148,2 (s), 135,4 (s), 131,1 (s), 128,0 (s), 126,4 (s), 115,7 (s), 110,1 (s), 106,4 (s)

2-metil-8-metilnafto[2,1-d]oksazol (16)



bijeli prah, T_t=121-125⁰C R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 242 (50701), 282 (5094), ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ /ppm 7,95 (s, 1H, H_{Ar1}), 7,69(d, J_{et} = 8,8 Hz, 1H, H_{et}), 7,66 (d, J_{et} = 8,8 Hz, 1H, H_{et}), 7,84 (d, J_{Ar3} = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar3}), 7,33 (d, J_{Ar2} = 7,7Hz, 1H, H_{Ar2}), 2,74 (s, 3H, CH₃); 13C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ /ppm 162,8 (s), 146,3 (s), 138,0 (s), 136,7 (s), 129,6 (s), 128,4 (s), 127,5 (s), 126,4 (s), 124,5 (s), 120,4 (s), 119,0 (s)

8-klornafto[2,1-d]oksazol (17)



bijeli prah, T_t=89-91⁰C, R_f (PE/E = 20:1), UV (EtOH) λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 287 (5207), 322 (1704), ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ /ppm 8,50 (d, J_{Ar2} = 2,5 Hz, 1H, H_{Ar1}), 8,23 (s, 1H, H_{ox2}), 7,91 (d, J_{Ar3} = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar3}), 7,81 (d, J_{et} = 8,8 Hz, 1H, H_{et}), 7,72 (d, J_{et} = 8,8 Hz, 1H, H_{et}), 7,50 (dd , 1H, H_{Ar2}); 13C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ /ppm 151,2 (s), 147,8 (s), 133,1 (s), 129,5 (d), 128,9 (s), 126,9 (s), 125,9 (d), 121,1 (d), 110,8 (d)

5. Zaključak

- Pripravljen je niz 4-(aril/heteroariletetil)oksazola **2-7**, skupine spojeva strukturno sličnih stilbenu gdje je jedna benzenska jezgra zamijenjena oksazolskim prstenom, sintetiziranih Wittigovim reakcijama iz 2-metil-oksazol-4-karbaldehida (**1**) uz odgovarajuće fosfonijeve soli.
- Aldehid **1** dobiven je redukcijom iz odgovarajućeg oksazolskog estera, metil-2-metiloksazol-4-karboksilata.
- Sintetizirani derivati oksazola su 4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metiloksazol (**2**), 2-metil-4-(2-(tien-2-il)vinil)oksazol (**3**), 2-metil-4-(4-metoksistiril)oksazol (**4**), 2-metil-4-(4-nitrostiril)oksazol (**5**), 2-metil-4-(2-cijanostiril)oksazol (**6**) i 2-metil-4-(4-metilstiril)oksazol (**7**).
- U sintezi nekih derivata primijenjen je i TOSMIC, reagens koji zbog svojih reaktivnih skupina olakšava raspon transformacija zbog čega postaje široko primjenjivan u organskoj kemiji. Primjenom 4-dimetilamino-cimtaldehida (**a**), 4-fluor-cimtaldehida (**b**) i 4-klor-cimtaldehida (**c**) u reakciji s K_2CO_3 , MeOH i TOSMIC reagensa kao produkte također dobivamo nove 4-(aril/heteroariletetil)oksazole **8-10**.
- Uz TOSMIC reagens, sintetizirani derivati oksazola su 4-(2-dimetilaminostiril)oksazol (**8**), 5-(4-fluorstiril)oksazol (**9**) i 5-(4-klorstiril)oksazol (**10**).
- Derivati 4-(aril/heteroariletetil)oksazola **4-10** podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama ciklizacije, na 300 nm ili 350 nm otopljenih u toluenu uz dodatak joda pri čemu su kao produkti nastali novi derivati naftoksazola.
- Sintetizirani i izolirani naftooksazolski fotoprodukti su 2-metil-8-metoksinafto[2,1-*d*]oksazol (**11**), 2-metil-8-nitronafto[2,1-*d*]oksazol (**12**), 2-metil-nafto[2,1-*d*]oksazol-6-karbonitril (**13**), 8-dimetilaminonafto[2,1-*d*]oksazol (**14**), 8-fluornafto[2,1-*d*]oksazol (**15**), 2-metil-8-metilnafto[2,1-*d*]oksazola (**16**) i 8-klornafto[2,1-*d*]oksazol (**17**).
- Svi početni spojevi 4-(aril/heteroariletetil)oksazola **2-10** i spojevi **11-17** nastali kao fotoprodukti ciklizacije, pročišćeni su kolonskom kromatografijom i izolirani u iskorištenjima od 30-77%. Također, svaki novi spoj u potpunosti je okarakteriziran spektroskopskim metodama.

6. Literatura

- [1] H. Z. Zhang, Z. L. Zhao, C. H. Zhou, *European Journal of Medicinal Chemistry* **44** (2017) 1-90.
- [2] M. B. Šonje, Maja Abram, *Med. Fluminensis* **2** (2014) 128-149.
- [3] S. Flint, A. Tapunni, J. Leigh, A.M. Schmidt-Westhausen, L. MacPhail, *Markers of immunodeficiency and Mechanism of HAART Therapy on Oral Lesions. Adv Dent Res.* **19** (2006) 146-151.
- [4] X. Z. Wang, G.B. Yiang, Y. Y. Xie, Y. J. Liu, *Spectrochimica acta* **1** (2013) 1-30.
- [5] A. Kumar, A. Pervez, M. Ram Awatar, A.B. Singh, A.K. Srivastava, *European Journal of Medicinal Chemistry* **44** (2009) 109-116.
- [6] V. K. Gopalakrishnan, T. Starlin: Enzymatic and non-enzymatic antioxidant properties of *Tylophora pauciflora* Wight and Arn.-an *in vitro* study, *Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research*, **4** (2013) 68-71.
- [7] www.belupo.hr/Default.aspx?sid=4763
- [8] N. Chandra, V. Lobo, A. Patil, A. Phatak: Free radicals, antioxidant and functional foods-impact on human health, *Pharmacognosy Rewiews* **4** (2010) 118-126.
- [9] L. G. Wade, ml., *Organska kemija*, prijevod 7. engleskog izdanja, prevoditelji O. Kronja, V. Rapić, I. Bregovec, 1. hrvatsko izdanje, Školska knjiga 2017.
- [10] Slobodni radikali i antioksidansi: pregled, 2011., <http://www.pharma.hr>
- [11] H. A. Moharram, M. M. Youssef: Methods for Determining the Antioxidant Activity: A review, *Alex. J. Fd. Sci. Technol.* **1** (2014) 31-42.
- [12] C. L. Huang, G. C. Yen, R. L. Prior: The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric Food Chem* **53** (2005) 1841-1856.
- [13] R. Bisby, A. Crisostomo, R. Moreno, S. Navaratnam, J. Wilkinson: Generation of superoxide and singlet oxygen from α -tocopheroquinone and analogues, *FRA* **41** (2007) 730-737.
- [14] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **44** (1953).
- [15] Van Leusen: TOSMIC and Derivates in Organic Syntesis, *Org. Rect.* **57** (2003) 419-527.
- [16] a) Šagud, I., Faraguna, F., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., *Journal of Organic Chemistry*, **76** (2011) 2904-2908. b) Botti, V., Elisei, F., Faraguna, F., Marinić, Ž., Mazzucato, U., Šagud, I., Šindler-Kulyk, M., Spalletti, V., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **329** (2016) 262-272. c) Šagud, I., Šindler-Kulyk, M., Spalletti, A., Mazzucato, U., *Croat. Chem. Acta* **87(4)** (2014) 327-333.

7. Životopis

Marin Raić, [REDACTED] Osnovnu školu završio na otoku Hvaru, u gradu Hvaru. Upisuje i završava Opću gimnaziju u Hvaru. Po završetku srednje škole, upisuje preddiplomski studij Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Završni rad izradio je na Zavodu za organsku kemiju s temom pod naslovom *Novi derivati kumarina: sinteza domino-reakcijama i strukturna karakterizacija*. Diplomski studij Primijenjena kemija upisuje 2016. na istom fakultetu.