

# Novi amino-heterostilbeni s potencijalnom inhibicijskom i protuupalnom aktivnosti. Sinteza i fotokemija

---

Goričanec, Rafael

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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:149:516954>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



zir.nsk.hr



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

Rafael Goričanec

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Rafael Goričanec

**NOVI AMINO-HETEROSTILBENI S POTENCIJALNOM  
INHIBICIJSKOM I PROTUUPALNOM AKTIVNOSTI.  
SINTEZA I FOTOKEMIJA**

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj rada: Milena Mlakić, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr. sc. Dragana Vuk

prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, 2022.

## SAŽETAK

U ovom završnom radu provedena je sinteza i spektroskopska karakterizacija novih supstituiranih derivata amino-heterostilbena kao potencijalno biološki aktivnih molekula. Sinteza novih amino-heterostilbena provedena je u nekoliko koraka. *Wittigovom* reakcijom dobiveni su *cis*- i *trans*-heterostilbeni iz tiofen-2-karbaldehida i 1-brom-2-(4-klorbenzil)fosfonijeve soli, koji su u sljedećem koraku reakcijom *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja prevedeni u spojeve **2-6**. Novonastali spojevi pročišćeni su uzastopnom kolonskom i tankoslojnom kromatografijom pomoću preparativnih ploča obloženih silikagelom. Dobiveni produkti uspješno su izolirani i okarakterizirani spektroskopskim metodama. Prilikom izrade ovog završnog rada ukupno je dobiveno deset amino-heterostilbena, te pet elektrociklizijskih produkata.

**Ključne riječi:** amini, *Buchwald-Hartwigova* reakcija, fotokemijska elektrociklizacija, heterostilbeni, sinteza, spektroskopija

## ABSTRACT

### **New amino-heterostilbenes with potential inhibitory and anti-inflammatory activity. Synthesis and photochemistry**

In this final work, the synthesis and spectroscopic characterization of new substituted derivatives of amino-heterostilbene were performed as potential biologically active molecules. The *Wittig* reaction gave *cis*- and *trans*-heterostilbenes from thiophene-2-carbaldehyde and 1-bromo-2-(4-chlorobenzyl)phosphonium salt, which were converted into compounds **2-6** by the *Buchwald-Hartwig* amination reaction in the second step. The newly formed compounds were purified by repeated column and thin-layer chromatography using preparative plates coated with silica gel. The obtained products were successfully isolated and characterized by spectroscopic methods. During the preparation of this work, a total of ten amino-heterostilbenes and five electrocyclization products were obtained.

**Key words:** amines, *Buchwald-Hartwig* reaction, photochemical electrocyclic reaction, heterostilbenes, synthesis, spectroscopy

## **Zahvala**

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

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić na danim savjetima i pruženoj potpori, ugodnoj radnoj atmosferi, te stručnom vodstvu tijekom izrade završnog rada.*

*Zahvala neposrednoj voditeljici rada Mileni Mlakić, mag. appl. chem. na iznimnom trudu i strpljivosti u prenošenju znanja za vrijeme izrade ovog rada.*

*Također, hvala svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na ugodnom radnom okruženju i pruženoj pomoći.*

*Naposljetku, hvala mojoj obitelji koja mi je bila potpora i oslonac, te hvala mojim prijateljima koji su mi pružali stalnu podršku u školovanju.*

*Veliko hvala Ani na strpljenju i ohrabrivanju.*

# SADRŽAJ

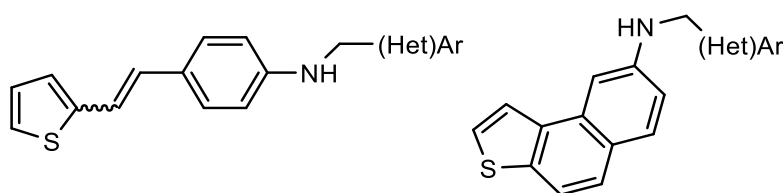
1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO.....	3
2.1. Buchwald-Hartwigovo aminiranje .....	4
2.1.1 Napredak Buchwald-Hartwigovog aminiranja.....	5
2.1.2. Mehanizam Buchwald-Hartwigovog aminiranja .....	7
2.2. Evolucija liganada .....	8
2.2.1. Prva generacija liganada.....	8
2.2.2. Druga generacija liganada .....	9
2.2.3. Sterički ometani monofosfinski ligandi .....	10
2.3. Aktivacija vodom .....	11
2.4. Nikal-katalizirano unakrsno spajanje .....	13
2.5. Biološka djelovanja amina .....	14
3. REZULTATI I RASPRAVA .....	16
3.1. Sinteza i spektroskopska karakterizacija hetero-stilbena 1 .....	17
3.2. Dobivanje novih hetero-stilbenskih amina 2-6 Buchwald-Hartwigovim aminiranjem 20	
3.3. Potvrda strukture amina 2-6 spektroskopskim metodama.....	21
3.4. Fotokemijska elektrociklizacija hetero-stilbenskih amina 2-6 .....	27
3.5. Spektroskopska karakterizacija elektrociklizacijskih fotoprodukata 7-11 .....	28
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	32
4.1. Opće naznake.....	33
4.2. Sinteza smjese <i>cis</i> - i <i>trans</i> -izomera 2-(4-klorstiril)tiofena .....	34
4.3. Priprava amina Buchwald-Hartwigovom reakcijom .....	35
4.4. Sinteza novih elektrocikličkih produkata .....	38
5. ZAKLJUČAK .....	41
6. LITERATURA.....	43

7. ŽIVOTOPIS .....	47
--------------------	----



# **1.UVOD**

Amini pripadaju skupini organskih spojeva koji sadrže jedan ili više dušikovih atoma u molekuli. Poznati su po svojoj biološkoj aktivnosti, stoga su se u našem laboratoriju istraživala i svojstva određenih amino-derivata oksazolostilbena. Heterostilbeni s oksazolom jezgrom pokazali su inhibicijska svojstva prema djelovanju enzima acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze. Vodeći se time, vrijedi pokušati uvesti drugi petočlani heterociklički prsten u strukturu stilbena, jezgru tiofena, kako bi se istražila biološka aktivnost. U ovom radu sintetizirani su novi amino-heterostilbeni (slika, lijevo) i njihovi elektrociklizacioni produkti (slika, desno).

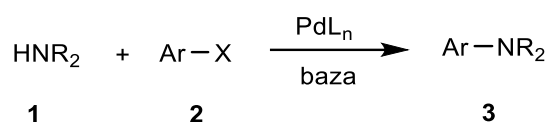


Sinteza se sastoji od tri sintetska koraka: *Wittigove* reakcije, *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja te naposljetku fotokemijske elektrociklizacije. *Buchwald-Hartwigova* reakcija spada u skupinu supstitucijskih reakcija u kojoj dolazi do zamjene atoma klora kao funkcijske skupine amino-skupinom. Strukture novih dobivenih produkata potvrđene su spektroskopskim metodama. Cilj ovog rada bio je sintetizirati nove amino-tiostilbene i njihove elektrociklizacione produkte, kako bi se ispitala njihova biološka aktivnost, inhibicijska i protuupalna svojstva.

## **2.OPČI DIO**

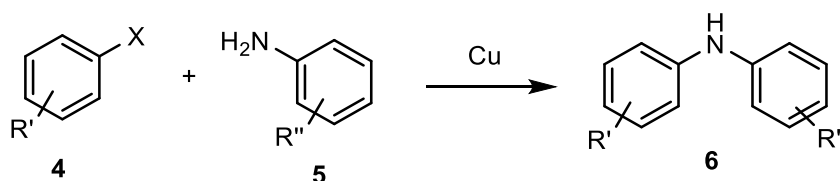
## 2.1. Buchwald-Hartwigovo aminiranje

*Buchwald-Hartwigovo* aminiranje je naziv za reakcije koje se primjenjuju u sintetskoj organskoj kemiji za stvaranje C-N veza uz paladijev katalizator unakrsnim spajanjem amina **1** i aril-halogenida **2** pri čemu nastaju aril-amini **3** (shema 1). Iako je paladijem posredovane C-N reakcije opisao *Migita* još 1983. godine, pohvale za razvoj i primjenu tih reakcija pripisuju se *Stephenu L. Buchwaldu* i *John F. Hartwigu*, čija su istraživanja između 1994. i 2000. godine prepoznala širok raspon kemijske pretvorbe kroz izgradnju C-N veze.<sup>1</sup>



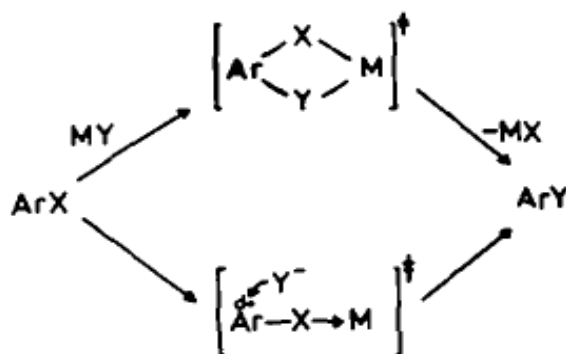
**Shema 1.** Generalni prikaz *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja.

Povijesno gledano, stvaranje C-N veza postizalo se pomoću nukleofilnih aromatskih supstitucija, pomoću kondenzacije i putem procesa posredovanih bakrom iz aril-halogenida **4** i primarnih amina **5** pri čemu nastaju sekundarni amini **6**, koje su početkom 20. stoljeća razvijali *Goldberg* i *Ullman* (shema 2).



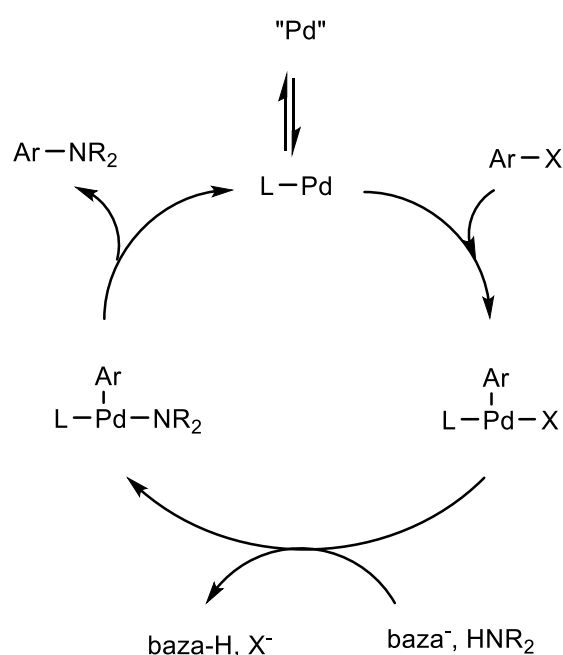
**Shema 2.** *Ullmanova* reakcija kondenzacije.<sup>2</sup>

Atom halogena u aril-halogenidima relativno je inertan u nukleofilnoj supstituciji osim ako nije aktiviran prisutnošću skupina koje privlače elektrone. Metali i metalni kompleksi mogu aktivirati ove reakcije kao što je prikazano na slici 1.<sup>3</sup>



**Slika 1.** Nukleofilna supstitucija aril-halogenida uz metalni kompleks.<sup>3</sup>

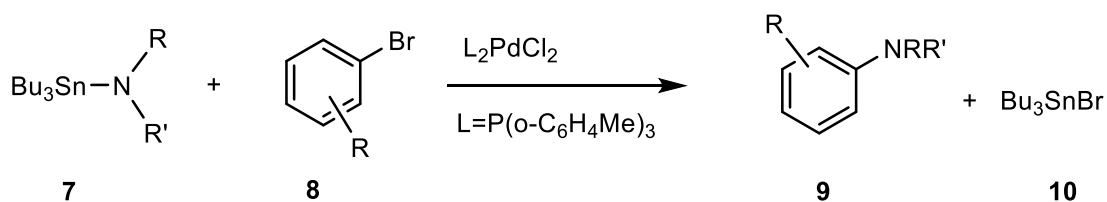
C-N reakcije unakrsnog spajanja, katalizirane paladijem, važna su tehnologija u industriji i u znanstvenom području. Unatoč značajnom napretku u tom području, ostaju mnoga ograničenja tih reakcija, te svako poboljšanje metoda izvođenja tih reakcija imat će neposredan utjecaj na razvoj kemijske zajednice.<sup>4</sup> Priroda aril-amina u lijekovima, agrokemikalijama i prirodnim proizvodima potaknula je razvoj poboljšanih katalizatora u istraživanjima industrijskih procesa. Većina poznatih reakcija stvaranja C-N veza uključuje ograničenja poput funkcijskih skupina te opsega supstrata. Otkriće *Buchwald-Hartwigove* reakcije omogućilo je lakšu i učinkovitiju sintezu aril-amina. Na shemi 3 prikazan je pojednostavljeni katalitički ciklus *Buchwald-Hartwigovog* arilnog aminiranja.<sup>5</sup>



**Shema 3.** Pojednostavljeni katalitički ciklus *Buchwald-Hartwigovog* arilnog aminiranja.

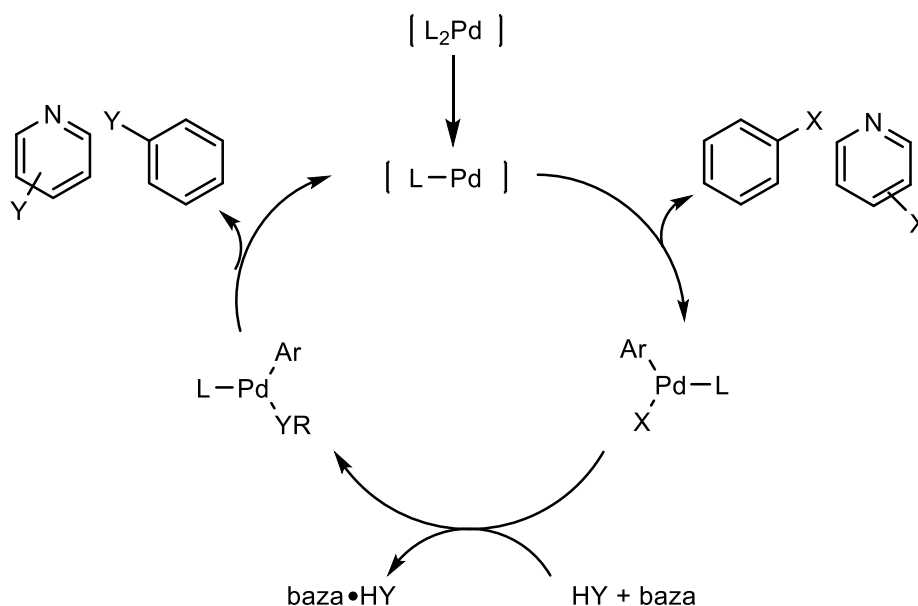
### 2.1.1 Napredak Buchwald-Hartwigovog aminiranja

*Kosugi, Kemeyama* i *Migita* prvi su predstavili reakciju formiranja C-N veze u reakciji u kojoj je korišten tributilstanan-amin **7** s aril-bromidima **8** u prisutnosti katalitičke količine L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> te je kao produkt dobiven aminobenzen **9** i bromtributilstanan **10** (shema 4).<sup>6</sup>



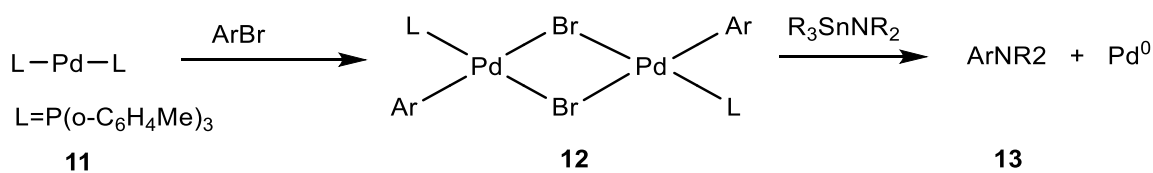
**Shema 4.** Kosugijeva reakcija uz katalizator paladij.<sup>7</sup>

Zatim je *Hartwig* unaprijedio reakcijski mehanizam uvodeći komplekse paladija te je identificirao i okarakterizirao nekoliko intermedijera. *Hartwig* je zaključio da je sinteza aril-amina komplicirana i uključuje postupke nitriranja, redukcije ili supstitucije koje su nekompatibilne s mnogim funkcionalnim skupinama i često uključuju korake skidanja zaštite. *Hartwigov* katalitički ciklus odvija se prema shemi 5.



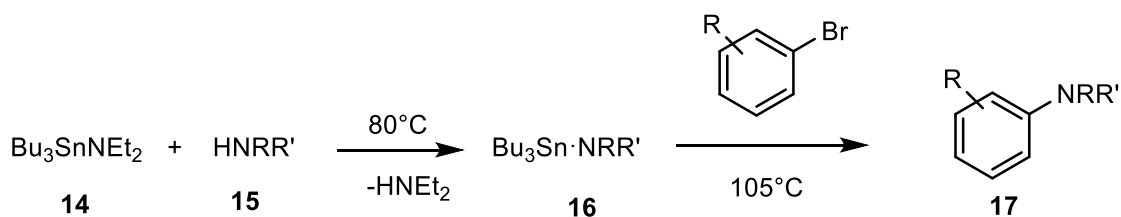
**Shema 5.** Hartwigov katalitički ciklus.<sup>7</sup>

Uvodi reduktivnu eliminaciju koja je ključni korak u procesima unakrsnog spajanja kao i u mnogim drugim reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima. Na shemi 6 imamo prikazanu reduktivnu eliminaciju.



**Shema 6.** Hartwigovo unaprjeđenje sinteze aril-amina.

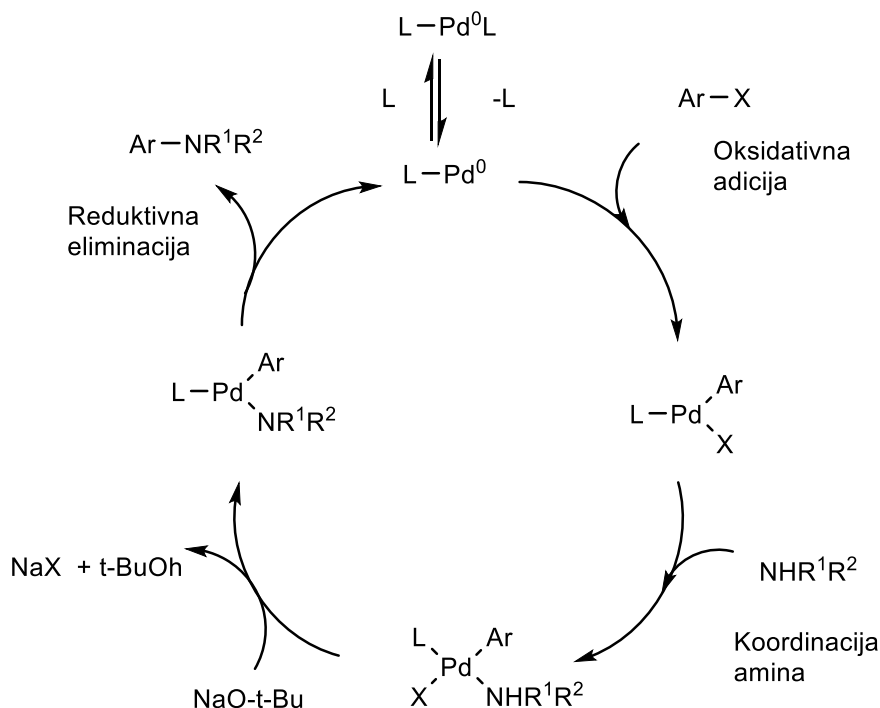
*Buchwald* je prvi opisao ligande za Pd-katalizirano unakrsno spajanje, temeljene na dialkilbilaril-fosfinima. Oni su povoljniji u usporedbi s drugim ligandima, robusni su i imaju veliki opseg supstrata i zato su široko primijenjeni. Kod aminiranja *Buchwald* uvodi kositrove reagense za proširenje opsega reakcija unakrsnog spajanja (shema 7).<sup>8</sup>



Shema 7. Uvođenje kositrovog reagensa.

### 2.1.2. Mehanizam Buchwald-Hartwigovog aminiranja

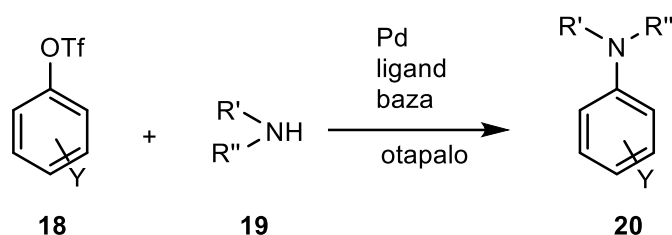
O mehanizmu *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja (shema 8) znamo mnogo zbog opsežnih eksperimentalnih i teorijskih istraživanja. Mehanizam *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja sastoji se od više koraka. Na shemi 6 prikazan je ciklus katalize. Prvotno katalizatorski kompleks tvore Pd(0) i ligand, koji prolazi kroz oksidativnu adiciju s arilnim elektrofilom, što je zajedničko većini mehanizama spajanja kataliziranih paladijem. U sljedećem stupnju nukleofilni amin koordiniran je s metalom i deprotonira se bazom. Zadnji stupanj je reduktivna eliminacija kojom se zatvara katalitički ciklus dajući konačni produkt aril-amin uz regeneraciju aktivnog katalizatora.<sup>9</sup>



Shema 8. Katalitički ciklus *Buchwald-Hartwigovog* aminiranja.

Međutim, u mehanizmu nije poznato mora li se baza uvijek prva koordinirati, otpuštajući odlazeću skupinu X, ili može li vanjska baza deprotonirati amin u koordinativno zasićenom kvadratnom planarnom kompleksu paladija. Detalji ovog dijela katalitičkog ciklusa mogu biti

važni u određivanju toga koje baze mogu biti kompetentne u cjelokupnoj reakciji.<sup>9</sup> Elektrofili koji se koriste u *Buchwald-Hartwigovom* aminiranju su aril-halogenidi i alkil-halogenidi. Elektrofili koji se uvode kao zamjena za halogenide su aril-pseudohalogenidi, aril-triflati, aril-sulfonati i aril-karbamati, no oni mogu uzrokovati neželjene kontaminacije.<sup>10</sup> Generalno, arili i alkili u kombinaciji s jodom manje su reaktivni u odnosu na klor i brom. Na shemi 9 prikazano je aminiranje aril-triflata **18** sa sekundarnim aminom **19** gdje nastaje tercijarni amin **20**.



**Shema 9.** *Buchwald-Hartwigova* reakcija ArOTf s aminima.<sup>11</sup>

Eksperimentalno je potrebno razlikovati različite vrste aaminskih nukleofila. Anilini i amidi lako se ariliraju čak i kada je baza relativno blaga i neometana. S druge strane, dialkil-amini su otporniji na deprotoniranje i zahtijevaju sterički ometane baze. Kao posljedica toga, ariliranje dialkil-amina zahtijeva rigoroznije sušenje odgovarajućeg anilina, jer voda u tragovima pretvorit će bilo koju jaku bazu u slabi hidroksid, smanjujući učinkovitost reakcije alkil-amina. Opseg mogućih baza u *Buchwald-Hartwigovoj* reakciji ovisi o različitim reakcijskim uvjetima. Nepolarna otapala odupiru se stvaranju novih naboja i stoga bi baza trebala biti anionska kako bi mogla deprotonirati neutralni kompleks paladij-amin i otpustiti anionsku izlaznu skupinu (halogenidni ion). Kod polarnih otapala disocijacija halogenida je moguća, ali ovdje će baza umjesto toga formirati kompleks s paladijem, stvarajući previše stabilno stanje mirovanja.<sup>9</sup>

## 2.2. Evolucija liganada

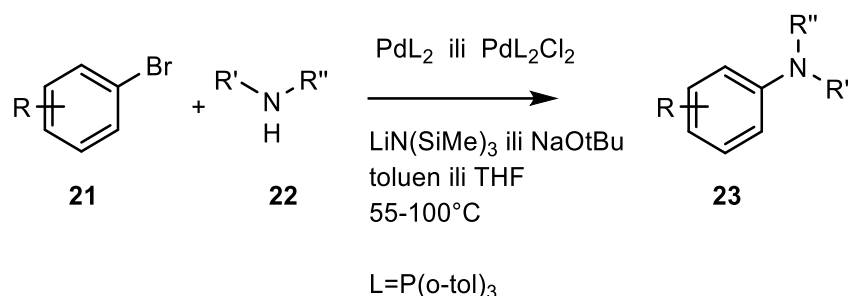
Tijekom napretka *Buchwald-Hartwigove* reakcije predstavljene su različite generacije katalizatora od kojih svaka ima drugačiji opseg spajanja funkcijskih skupina i drugačije reakcijske uvjete što omogućava reakcije gotovo svih amina s aril-halogenidima.

### 2.2.1. Prva generacija liganada

Prva generacija liganada bio je 3-*ortho*-tolilfosfin. Temeljna izvješća *Migite* i suradnika nadahnula su razvoj prvih općih postupaka za spajanje aril-bromida i amina u odsutnosti toksičnih reagensa koji se temelje na upotrebi kompleksa Pd(0)/P(*ortho*-tol)<sub>3</sub> kao katalitički aktivne vrste u prisutnosti baze i korištenjem toluena ili tetrahidrofurana (THF) kao otapala. Ovo unaprjeđenje omogućilo je pripremu niza aril-amina iz odgovarajućih dialkilnih ili



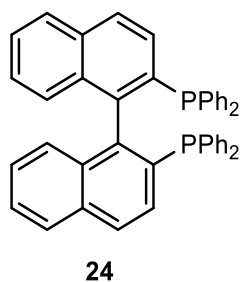
alkilarilnih sekundarnih amina (shema 10). Međutim, primarni amini nisu se mogli učinkovito spojiti zbog kompetitivnog procesa eliminacije  $\beta$ -hidrida.



**Shema 10.** Pd-katalizirano spajanje aril-bromida i sekundarnih amina s P(*ortho*-tol)<sub>3</sub> kao ligandom.

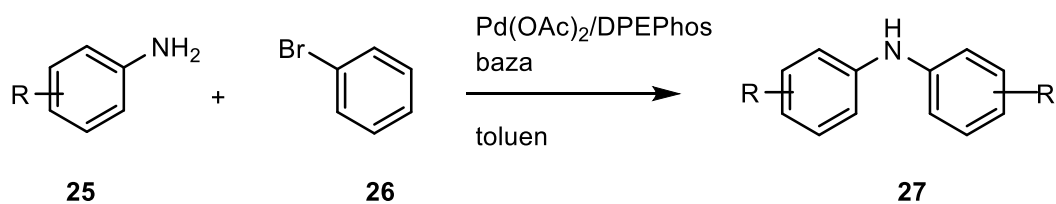
### 2.2.2. Druga generacija liganada

Upotreba aromatskih bisfosfina kao liganada za Pd-katalizirano C-N spajanje predstavljalo je prvi korak prema generalizaciji metode dobivanja C-N veze. Stoga je upotreba paladijevih kompleksa DPPF<sup>13</sup> (1,1-bis(difenilfosfanil)-ferocen) i BINAP<sup>14,15</sup> (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil) kao katalizatora omogućila uspješno ariliranje primarnih amina. Ključno obilježje ovih liganada bila je činjenica da je redukcijska eliminacija spojenih produkata bila favorizirana u odnosu na eliminaciju  $\beta$ -hidrida.<sup>16</sup> Njihov bidentatni karakter kroz  $\pi$ -koordinaciju drugog arilnog prstena pokazuje način vezivanja na Pd-centar što je potvrđeno kristalizacijom intermedijera kompleksa<sup>17,18</sup> i eksperimentalno.<sup>19,20</sup>



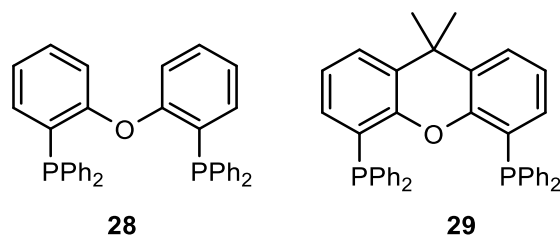
**Slika 2.** Struktura BINAP **24** liganda.<sup>21</sup>

Nadalje, paladijev kompleks bis(2-difenilfosfinofenil)eter (DPEPhos) pokazao se vrlo učinkovitim katalizatorom za spajanje anilina **25** i aril-bromida **26** s aktivnošću koja je jednaka ili veća od one odgovarajućih BINAP ili DPPF kompleksa (shema 11). Na slici 2 prikazana je struktura liganda BINAP.<sup>21</sup>



**Shema 11.** Aminiranje anilina aril-bromidom uz ligand DPEPhos.<sup>22</sup>

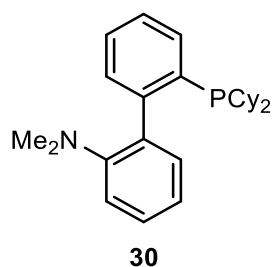
Strukturno srodni XantPhos ligand u kombinaciji s paladijem pospješio je spajanje aril-halogenida s različitim *N*-nukleofilima poput amina i amida. Na slici 3 prikazane su strukture za DPEPhos i XantPhos.



**Slika 3.** Struktura DPEPhos **28** i XantPhos **29** liganada.<sup>22</sup>

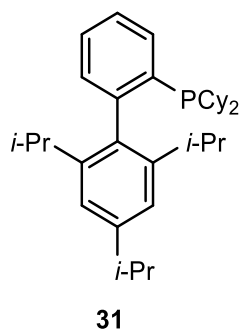
### 2.2.3. Sterički ometani monofosfinski ligandi

Ograničeni uspjeh u aminiranju aril-klorida, koji se u početku javio zbog upotrebe bidentantnih aromatskih bisfosfinskih liganada, u kombinaciji s visokim temperaturama koje su potrebne za C-N spajanje, potaknuli su potragu za ligandima koji generiraju aktivnije katalizatore kako bi se postigao širi opseg supstrata te blaži reakcijski uvjeti. *Buchwald* i suradnici sintetizirali su aminofosfinski ligand Davephos koji je omogućio aminiranje aril-bromida i aril-klorida. Na slici 4 prikazana je struktura Davephos liganada.<sup>23</sup>



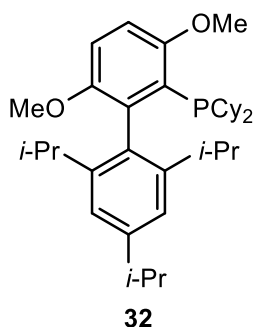
**Slika 4.** Struktura Davephos **30** liganada.<sup>23</sup>

Sterički zahtjevniji Xphos ligand omogućio je proširenje opsega aminiranja aril halida, razvoj protokola za aminiranje i amidaciju aril sulfonata, kao i prvo vodeno aminiranje koja ne zahtijeva korištenje kootapala. Na slici 5 prikazana je struktura Xphos liganada.



**Slika 5.** Struktura Xphos **31** liganda.<sup>23</sup>

Otkrićem BrettPhos liganda omogućeno je aminiranje aril mezilata i selektivna monoarilacija primarnih amina s aril-kloridima, te se pokazao korisnim u N-arilaciji primarnih anilina. Strukturno srodni tBuBrettPhos omogućio je spajanje amida s aril kloridima. Unatoč ovim poboljšanjima mnoga ograničenja ostaju. Općenito su biarildialkilfosfinski ligandi izvrsni potporni ligandi u procesima unakrsnog spajanja C-N veze, no kako bi povećali njihovu učinkovitost koriste se s Pd(II) predkatalizatorom. Na slici 6 prikazana je struktura BrettPhos liganda.<sup>24</sup>

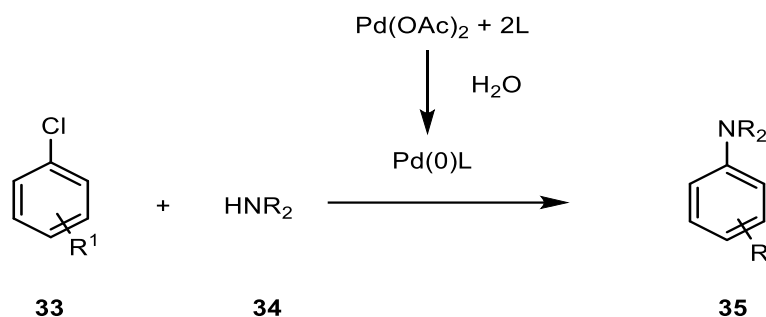


**Slika 6.** Struktura BrettPhos **32** liganda.<sup>24</sup>

### 2.3. Aktivacija vodom

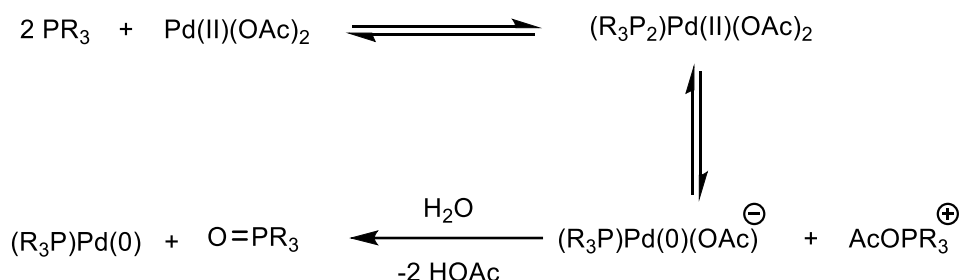
Unatoč napretku u poboljšanju učinkovitosti i primjenjivosti reakcija unakrsnog spajanja za dobivanje C-N veza kataliziranih paladijem, otkriven je postupak koji povećava učinkovitost liganada kada se koriste s Pd(II) predkatalizatorom. Stvaranje aktivnog  $L_nPd(0)$  kompleksa najčešće se postiže na više načina: upotrebom Pd(0) izvora, kao što je  $Pd_2(dba)_3$  (2-difenilfosfino-1,1-binaftil), korištenje  $[(alil)PdCl]_2$ , redukcijom Pd(II) soli (npr.:  $Pd(OAc)_2$ ), koristeći  $PhB(OH)_2$ , tercijarnim aminom i korištenjem samo jednokomponentnog katalizatora. Sve ove metode imaju nedostatke kada se koriste sa biarildialkilfosfinskim ligandima.<sup>25</sup>  $Pd_2(dba)_3$  dobro funkcionira u kombinaciji s biarildialkilfosfinskim ligandima poput Xphosa, no opažena je smanjena reaktivnost zbog koordinacije dba s paladijem.<sup>26</sup> Redukcija  $Pd(OAc)_2$

je spora zbog steričke smetnje liganada, dok s terciarnim aminom i  $\text{PhB(OH)}_2$  sporo nastaje aktivni  $\text{L}_n\text{Pd(0)}$  katalizator. Zbog ovih nedostataka razvijen je protokol koji koristi vodu. Ovu vrstu aktivacije prvi put su proveli *Ozawa* i *Hayashi* 1992. godine u kojoj su uspjeli reducirati  $\text{Pd(OAc)}_2$  u prisutnosti 3 ekvivalenta BINAP (shema 12).<sup>27</sup>



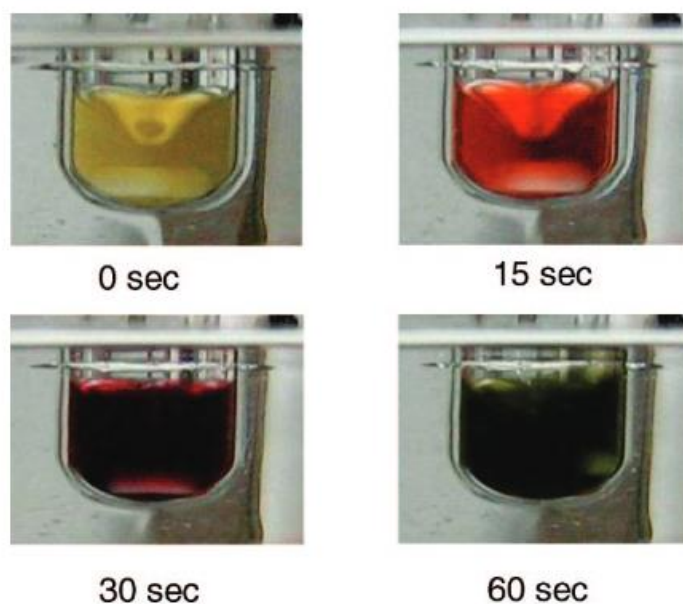
**Shema 12.** Protokol za stvaranje visokoaktivnog  $\text{Pd(0)}$  katalizatora iz  $\text{Pd(OAc)}_2$ , vode i biarildialkilfosfinskim ligandom.

Otkrili su da se redukcija nije nastavila u odsutnosti vode, nego se, dodavanjem ekvivalenata vode, brzina aktivacije može ubrzati. To je pokazalo da voda ima izravnu ulogu u stvaranju  $\text{Pd(0)}$  katalizatora (shema 13).



**Shema 13.** Nastajanje  $\text{Pd(0)}$  aktivnog katalizatora uz pomoć vode.

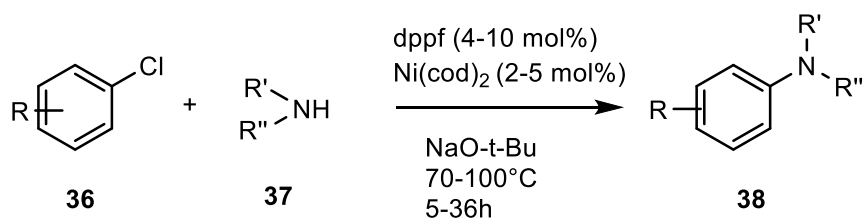
*Ozawa* i *Hayashi* su u svojim istraživanjima otkrili da voda pretvara intermedijera fosfonijeve soli u odgovarajući fosfonijev oksid u redukciji  $\text{Pd(OAc)}_2$ . Utvrdili su da se visoko aktivni katalizator može generirati zagrijavanjem  $\text{Pd(OAc)}_2$  (1 mol %), vode (4 mol %), i Xphos (3 mol %) tijekom 1 minute na  $80^\circ\text{C}$  u 1,4-dioksanu. Djelovanje vode može se vizualno pratiti promjenom boje kao što je prikazano na slici 7. Predaktivacija posredovana vodom tvori aktivni katalizator bez štetnih učinaka ometanja liganada.



Slika 7. Predaktivacija vodom fosfonijeve soli.<sup>25</sup>

## 2.4. Nikal-katalizirano unakrsno spajanje

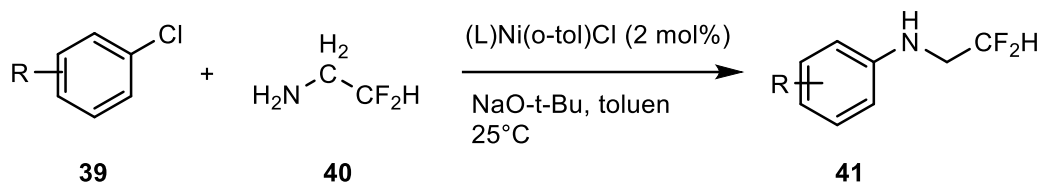
Nikal-katalizirano unakrsno spajanje NH supstrata i aril-halogenida (shema 14) prvotno je bilo zapostavljeno u odnosu na protokole bazirane na paladiju ili bakru. Osim značajnih troškovnih koristi povezanih s korištenjem nikla umjesto paladija, profil reaktivnosti nikla može pružiti korisne prednosti kod unakrsnog spajanja. Primjerice, niska elektronegativnost nikla služi za povećanje reaktivnosti u reakciji s aril-kloridima i derivatima fenola koji su relativno manje reaktivni elektrofilni. Nadalje, prošireni raspon lako dostupnih oksidacijskih stanja (od 0 do III) i veća sklonost prijenosu jednog elektrona, Ni čini korisnijim u odnosu na Pd.<sup>28</sup>



Shema 14. Ni-katalizirano unakrsno spajanje aril-klorida.

Ni-katalizirano *N*-ariliranje s  $\beta$ -fluoralkilaminima (shema 15) objavljeno je prvi put 2020. godine. Uz korištenje predkatalizatora PAd2-(DalPhos)Ni(*ortho*-tol)Cl moguće je provođenje reakcije na sobnoj temperaturi. Uvođenje fluoriranih supstituenata omogućilo je kontrolu

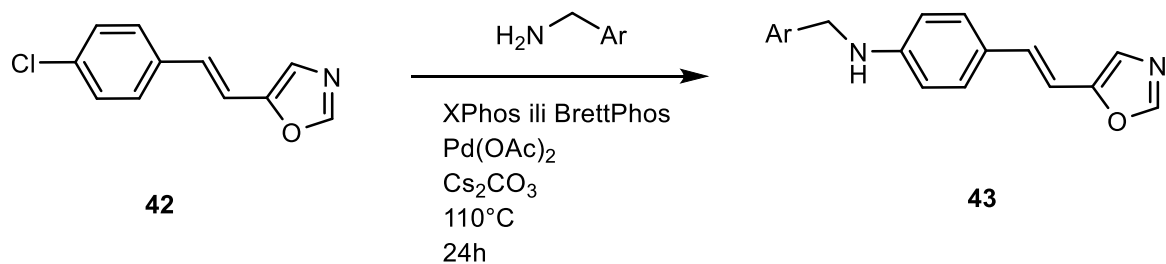
adsorpcije, distribucije i izlučivanja farmaceutskih sastojaka kao i pokretanje poželjnih profila performansi u agrokemikalijama.<sup>29</sup>



**Shema 15.** Ni-katalizirana N-arilacija fluoralkilamina.

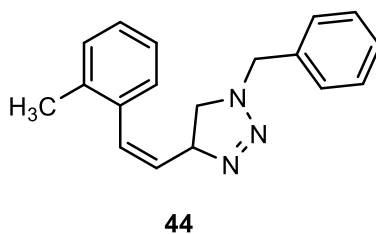
## 2.5. Biološka djelovanja amina

U našem laboratoriju kemičari su vodeći se prema *Pohanki*<sup>30</sup> sintetizirali inhibitore za enzime acetilokolinesterazu (AChE) i butirilkolinesterazu (BChE). AChE i BChE dva su srodna enzima prisutna u kralježnjacima i biljkama. Glavna razlika u njihovom aktivnom mjestu je 14 aromatskih aminokiselinskih ostataka u AChE koji odgovaraju za 8 aromatskih i 6 alifatskih ostataka u BChE. To omogućuje BChE da hidrolizira veće supstrate i ligande od AChE.<sup>31</sup> Naime, primarni cilj tih enzima je ublažavanje simptoma neurodegenerativnih bolesti. Njihova inhibicija rezultira povišenim koncentracijama neurotransmitera acetilkolina (ACh) koji podržava komunikaciju među živčanim stanicama. Inhibitori AChE i BChE su neurotoksični spojevi koji mogu izazvati središnje i periferne kolinergičke krize. Oni se temelje na premisi da povećanje dostupnosti acetilkolina na receptorima acetilkolina u mozgu rezultira boljim prijenosom između neurona što će poboljšati kognitivnu funkciju.<sup>30</sup> Acetilkolin igra ulogu u suspresiji otpuštanja citokina kroz kolinergički protuupalni put. AChE i BChE sposobni su prekinuti kolinergički protuupalni put jer mogu katalizirati hidrolizu acetilkolina. Potaknuti ovim znanjima kemičari u našem laboratoriju istraživali su spojeve koji bi mogli usporiti djelovanje AChE i BChE. Pokazano je da spojevi *trans*-4,5-ariletenuksazoli imaju umjerena inhibitorska svojstva za AChE i za BChE. Produljenje molekule oksazola i dodavanje nove NH skupine smanjuje vezivanje na aktivno mjesto enzima.<sup>31</sup> Stoga su sintetizirani novi *trans*-amino-4,5-ariletenuksazoli *Buchwald-Hartwigovim* aminiranjem koji su snažno inhibirali BChE, a slabo AChE (shema 16).



**Shema 16.** Sinteza *trans*-amino-4,5-ariletetil-oksazola.<sup>31</sup>

Nadalje, u našem laboratoriju kemičari su sintetizirali 1,2,3-triazolstilbene i fotokemijski ih transformirali u supstituirane naftotriazole kao elektrociklizacijske produkte u svrhu proučavanja inhibicijske i protuupalne aktivnosti AChE i BChE. Derivati 1,2,3-triazola zaslužuju istaknuto mjesto u razvoju bioaktivnih molekula jer su različiti farmakofori povezani preko 1,2,3-triazolnog dijela pokazali izraženo antikancerogeno djelovanje.<sup>32</sup> Dok struktura 1,2,3-triazola ima ključnu ulogu u inhibicijskoj aktivnosti, naftalenski dio je bitan za poboljšanje aktivnosti. Najbolje eksperimentalne rezultate pokazali su fotoprodukti naftotriazola pružajući zanimljiva opažanja o inhibiciji kolinesteraza povezanoj s inhibicijom proizvodnje faktora tumorske nekroze (TNF $\alpha$ )-citokina. Među testiranim triazolstilbenima samo je benzilni derivat inhibirao proizvodnju TNF $\alpha$ . Na slici 8 prikazana je struktura triazolnog stilbena s benzilnim supstituentom.<sup>34</sup>



**Slika 8.** Struktura 1-benzil-4-(2-metilstiril)-1*H*-1,2,3-triazola **44**.<sup>34</sup>

Vodeći se dobivenim rezultatima u navedenim istraživanjima u ovom radu smo na heterostilbene vezali benzilne amine s različitim supstituentima, te ih fotokemijski transformirali u elektrociklizacijske produkte.

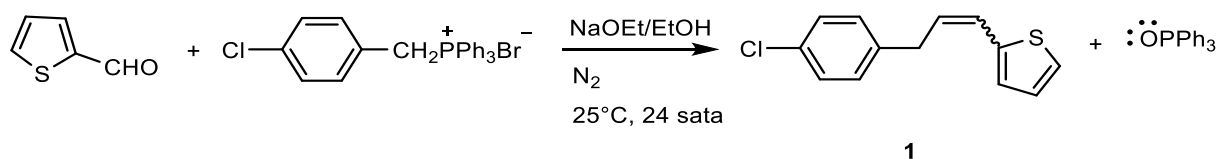
### **3.REZULTATI I RASPRAVA**



### 3.1. Sinteza i spektroskopska karakterizacija hetero-stilbena

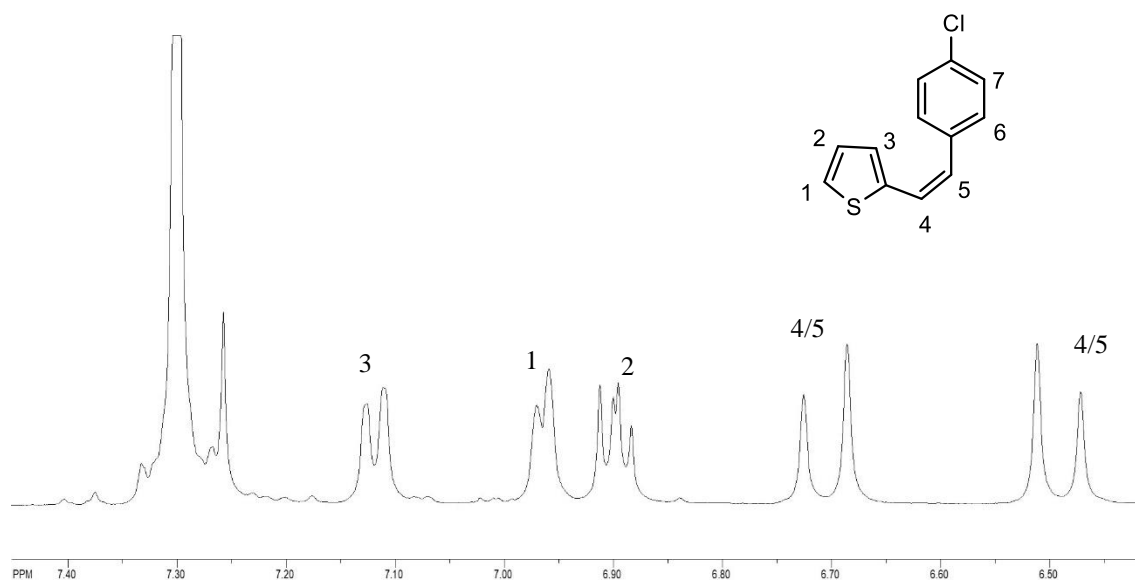
#### 1

Sinteza spoja **1** provedena je putem Wittigove reakcije prema shemi 1. Korišteni su tiofen-2-karbaldehid i fosfonijeva sol uz dodatak natrijevog etoksida prilikom čega se dobivaju dva izomera hetero-stilbena **1** koji se mogu naknadno odvojiti putem kolonske kromatografije, što je dodatno proširilo mogućnosti dobivanja izomera s različitim svojstvima. Za hetero-stilbene karakteristično je da se jedan benzenski prsten stilbena zamijeni heterociklom kao što je u našem slučaju tiofen u položaju 2.

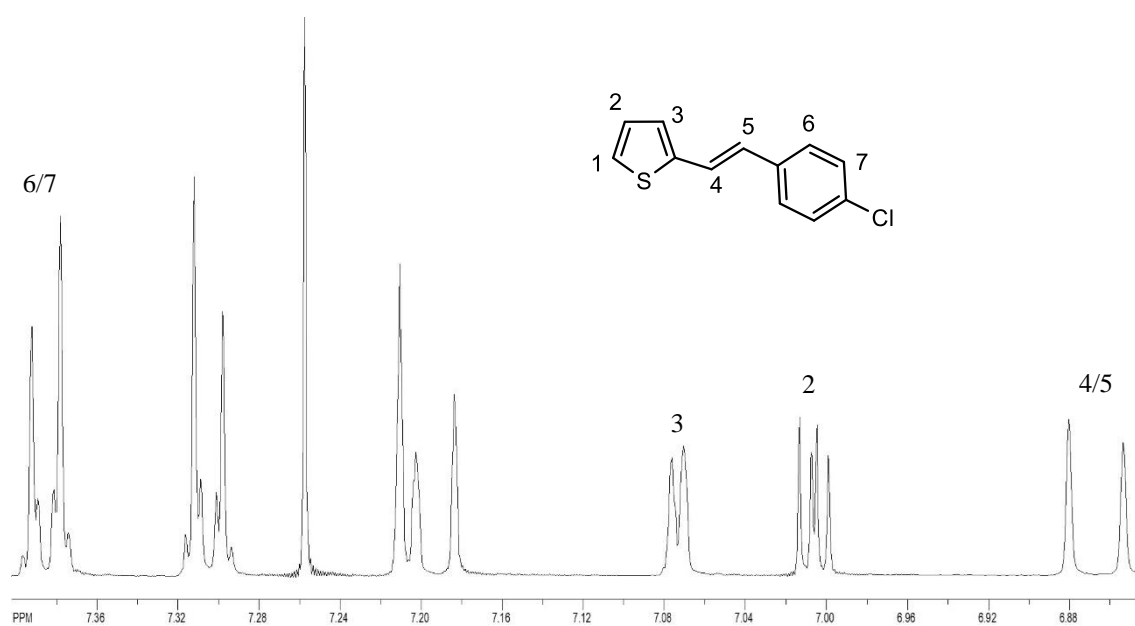


**Shema 1.** Wittigova reakcija dobivanja hetero-stilbena **1**.

Iskorištenje reakcije u prvom izvođenju iznosi 85.7 %. Za potrebe korištenja *cis*- i *trans*-izomera u daljnjem aminiranju, reakcija je ponovljena i iskorištenje te reakcije je iznosilo 85.5 %. U obje provedene reakcije nastala je smjesa izomera. Pretežito je nastajao *cis*-izomer što je pokazatelj da su reakcije kinetički kontrolirane. Produkti reakcije izolirani su kromatografskim odjeljivanjem na silikagelu, te su strukture produkata/čistih izomera potvrđene  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima, UV spektrofotometrijom i IR spektroskopijom. Za potvrdu nastajanja hetero-stilbena potrebno je dokazati nastanak dvostruke veze što je uz integrale i konstantu sprege karakterističnu za *cis*- i *trans*-izomere uspješno potvrđeno. Naime, dvostruka veza potvrđena je pomoću dva dubleta koji su u međusobnoj sprezi i imaju izraženi krovni efekt. Za *cis*-**1** izomer dubleti se nalaze u rasponu pomaka od 6.75 do 6.44 ppm, dok vrijednost konstante sprege iznosi 12.0 Hz. *Trans*-**1** izomer potvrđen je dubletima u rasponu od 7.08 ppm do 6.84 ppm uz konstantu sprege od 16.1 Hz. Izomere hetero-stilbena **1** potvrdili smo i temeljem karakterističnih signala za tiofenske i benzenske protone. Konstanta sprege tiofenskih protona iznosi oko 5 Hz za protone 1 i 2, te oko 3 Hz za protone 1 i 3 (slike 1 i 2). Aromatske protone potvrdili smo dubletima integrala 2, te konstantom sprege koja iznosi 8 Hz. Kod benzenskih protona mogu se primijetiti viši pomaci koji su posljedica induktivnog efekta klora. Na slici 1 i 2 prikazani su  $^1\text{H}$  NMR spektri za spoj **1**.

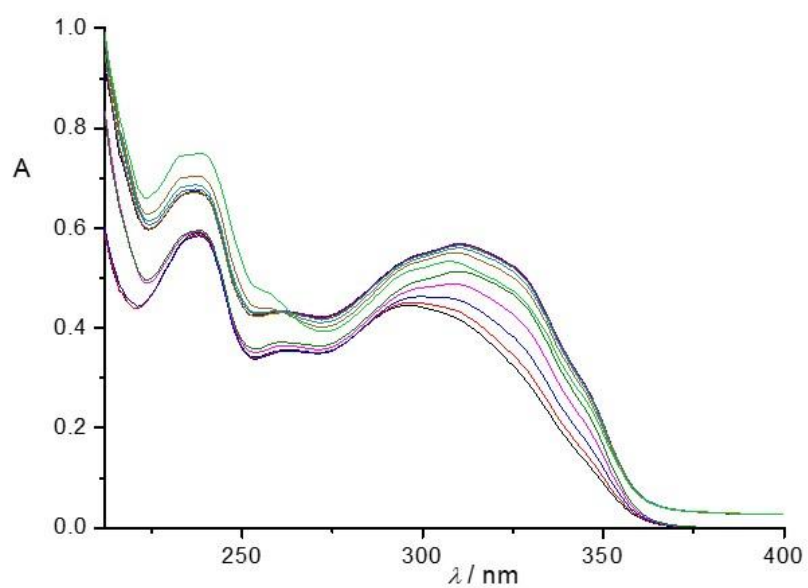


**Slika 1.** <sup>1</sup>H NMR spektar (Z)-2-(4-klorostiril)tiofena (*cis-1*).

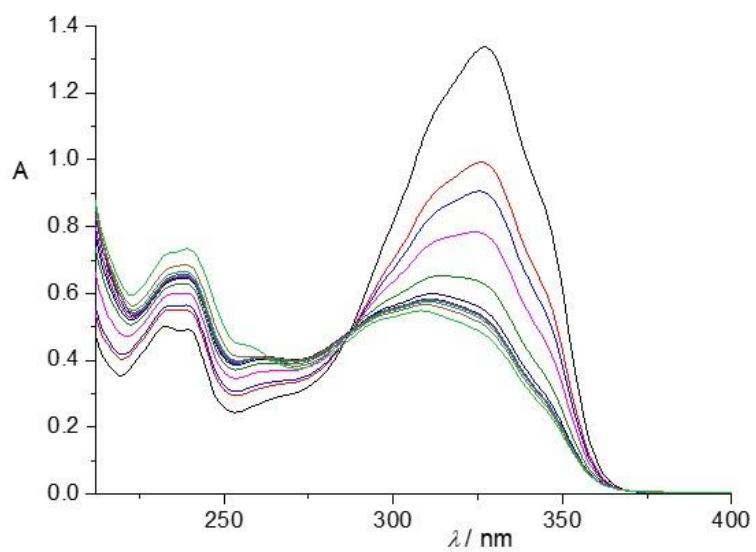


**Slika 2.** <sup>1</sup>H NMR spektar (E)-2-(4-klorostiril)tiofena (*trans-1*).

Iz UV spektara možemo uočiti apsorpcijski maksimum novih čistih spojeva te promjene prilikom izlaganja u kratkim intervalima odabranoj valnoj duljini zračenja. Tako za *cis*-izomer spoja **1** apsorpcijski maksimum iznosi 295 nm, dok za *trans*-izomer apsorpcijski maksimum iznosi 327 nm. Na slici 3 i 4 prikazana je i promjena apsorpcijskog spektra pri izlaganju *cis-1* i *trans-1* valnoj duljini od 300 nm.



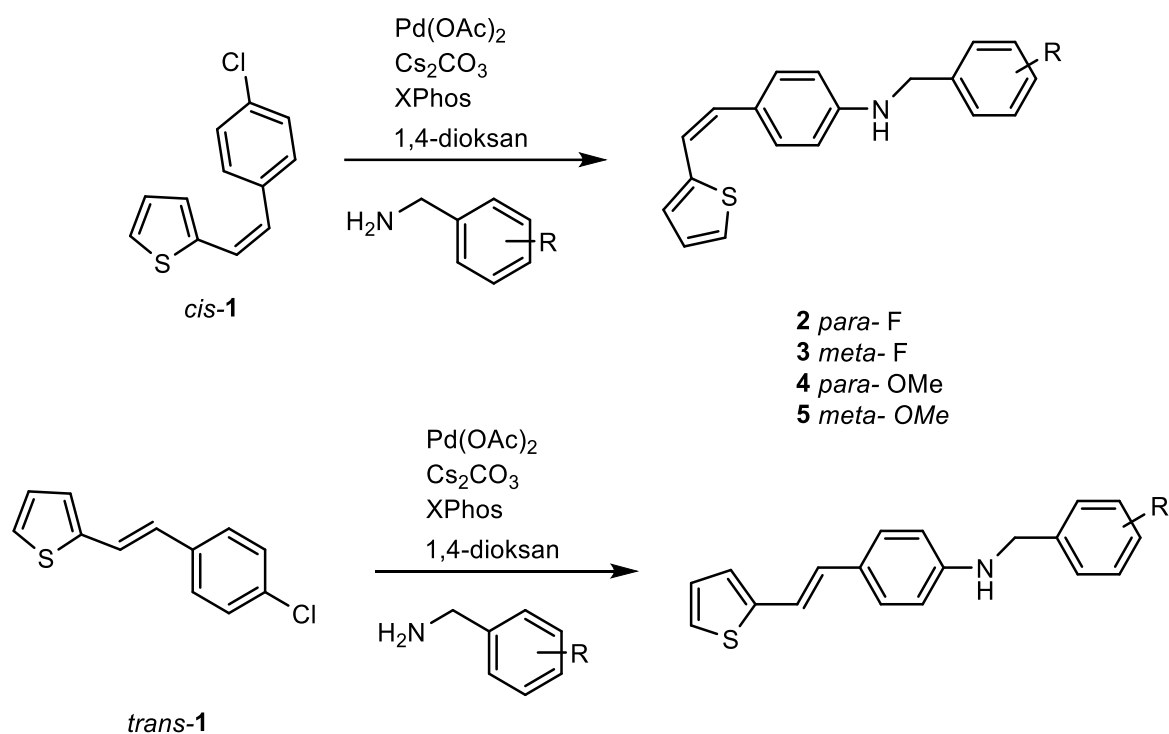
**Slika 3.** Fotoliza (*Z*)-2-(4-klorostiril)tiofena (*cis*-**1**) u vremenu 0 – 4096 s (spektar crne boje je početni).



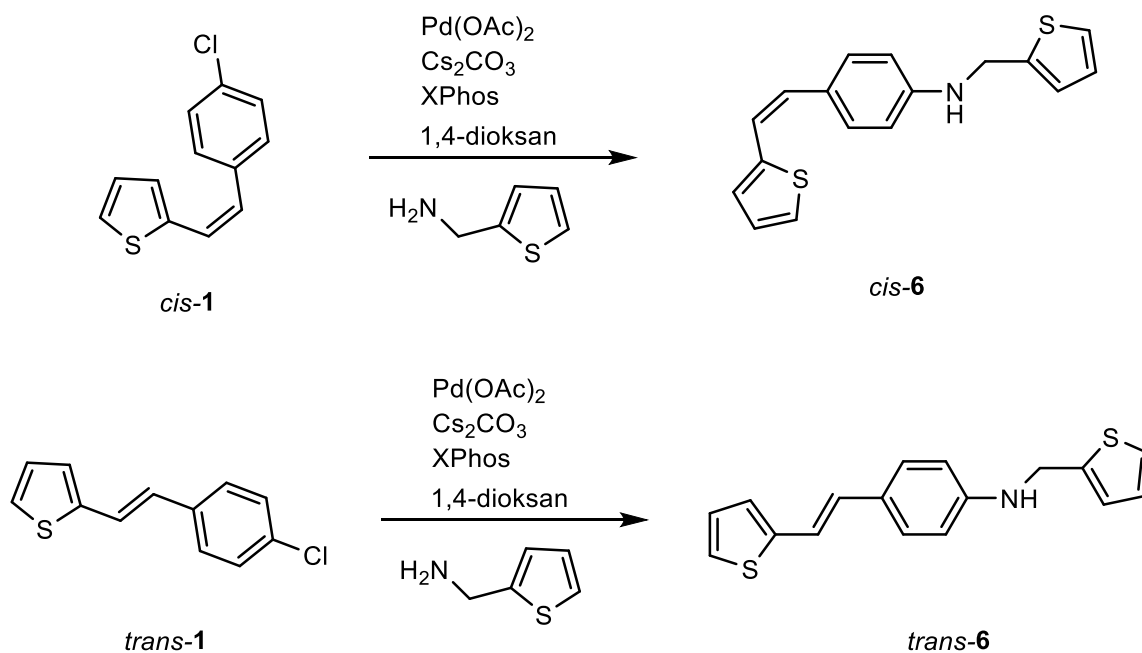
**Slika 4.** Fotoliza (*E*)-2-(4-klorostiril)tiofena (*trans*-**1**) u vremenu 0 – 4096 s (spektar crne boje je početni).

### 3.2. Dobivanje novih hetero-stilbenskih amina 2-6 Buchwald-Hartwigovim aminiranjem

Sinteza spojeva **2-6** provedena je putem *Buchwald-Hartwigove* reakcije aminiranja. Kao polazni spojevi u reakcijama aminiranja korišteni su čisti izolirani izomeri (*Z*)-2-(4-klorstiril)tiofen (*cis-1*) ili (*E*)-2-(4-klorstiril)tiofen (*trans-1*). Za sintezu se koristi još Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kao baza, Pd(OAc)<sub>2</sub> kao katalizator, XPhos kao ligand i otapalo 1,4-dioksan. Uvjeti reakcije aminiranja za ovu vrstu supstrata, razrađeni su prethodno u našem laboratoriju. Na shemi 2 i 3 prikazana je sinteza hetero-stilbenskih amina **2-6** iz različitih benzilnih amina.



**Shema 2.** *Buchwald-Hartwigova* reakcija aminiranja.



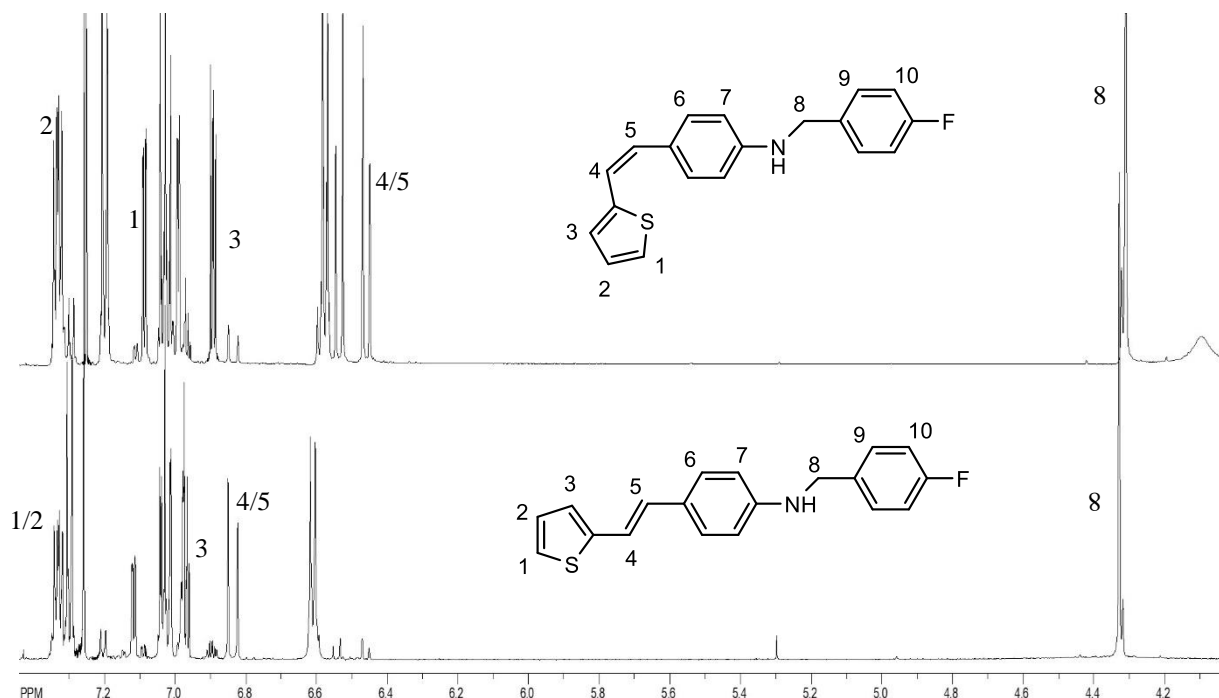
**Shema 3.** Buchwald-Hartwigova reakcija aminiranja uz tiofen-2-il-metanamin.

Dobiveni produkti aminiranja pročišćeni su kolonskom kromatografijom na silikagelu uz PE/DCM (20 - 100 %) kao eluens i okarakterizirani različitim spektroskopskim metodama. Najbolje iskorištenje reakcije od 76 % dobiveno je uvođenjem tiofen-2-il-metanamina, a razlog tome je vjerojatno najmanje steričko ometanje tiofenske strukture. Najlošije iskorištenje reakcije od 12 % dobiveno je uvođenjem (4-metoksifenil)metanamina, što se pripisuje elektronskim utjecajima. Kod uvođenja (3-metoksifenil)metanamina nismo uspjeli razdvojiti *cis*- od *trans*-izomera..

### 3.3. Potvrda strukture amina 2-6 spektroskopskim metodama

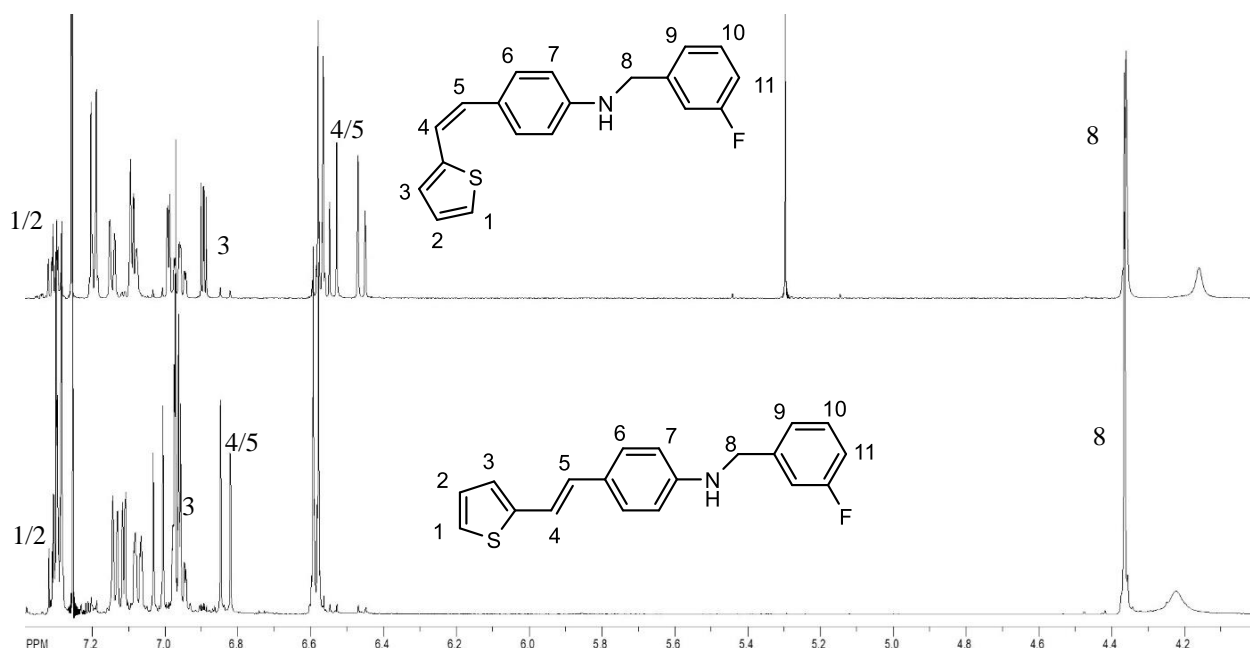
Za sve čiste spojeve 2-6 snimljeni su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri, te UV i IR spektri. Pomoću  $^{13}\text{C}$  NMR spektara određujemo položaje ugljikovih atoma. Svi dobiveni spojevi 2-6 imaju karakteristični signal metilenske skupine,  $-\text{CH}_2-$ , oko 48 ppm, dok se kvaterni ugljikovi atomi nalaze između 121 ppm i 147 ppm. Na slikama 5, 6 i 9 vidimo  $^1\text{H}$  NMR spektar spojeva *cis*- i *trans*-2, 3 i 6. Vide se karakteristični pomaci prema kojima se na najvišoj vrijednosti nalaze tiofenski protoni zbog utjecaja induktivnog efekta sumpora. Kod svakog produkta izražen je krovni efekt koji je karakterističan za dvostruku vezu sa sličnim kemijskim okolinama protona dvostruke veze. Za *cis*-2 produkt to područje se nalazi od 6.54 ppm do 6.46 ppm s konstantom sprege od 11.9 Hz, dok se kod *trans*-2 izomera to područje nalazi od 7.10 ppm do 6.84 ppm s konstantom sprege od 16.0 Hz. Iskorištenje reakcije *cis*-2 spoja iznosilo je 45 %, dok *trans*-2

spoja 16 %. Kod *cis-3* produkta područje dvostruke veze nalazi se od 6.55 ppm do 6.43 ppm s konstantom sprege od 11.9 Hz, te njegovo iskorištenje reakcije iznosi 65 %.



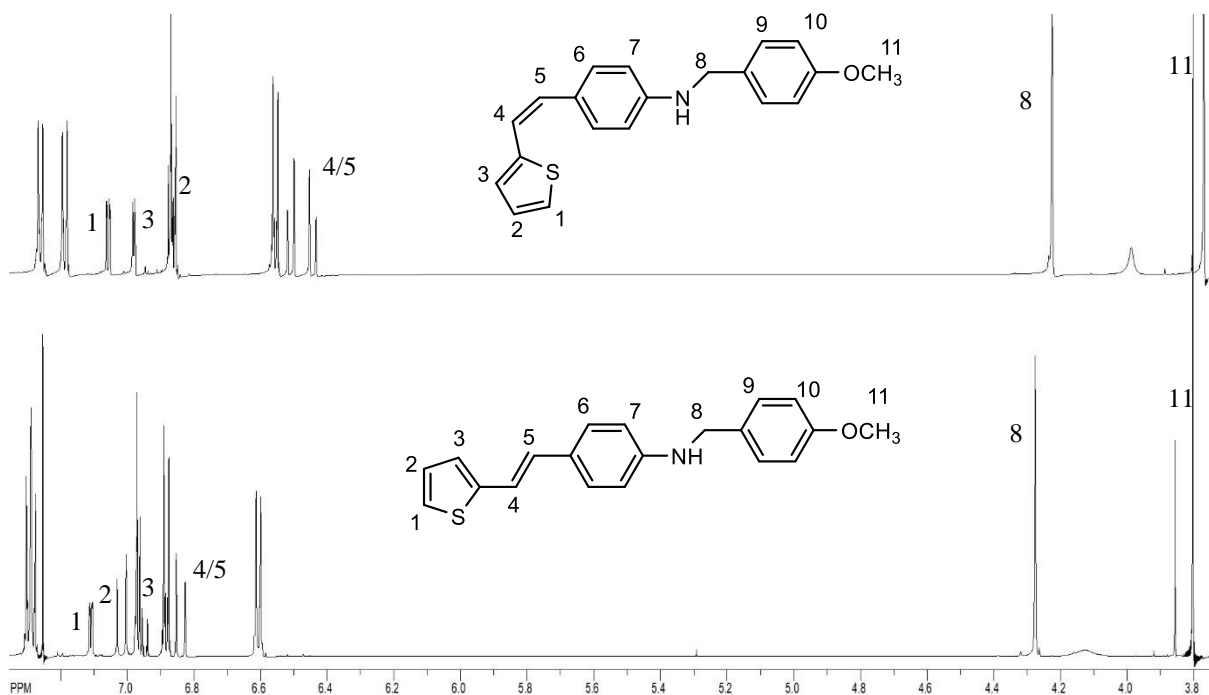
**Slika 5.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*Z*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*cis-2*) i (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*trans-2*).

Područje dvostruke veze za spoj *trans-3* nalazi se od 7.02 ppm do 6.83 ppm s konstantom sprege od 16.0 Hz. Iskorištenje reakcije spoja *trans-3* iznosi 62 %. Kod svakog spoja vidljiv je karakterističan singlet u području od 4.35 ppm do 4.28 ppm koji odgovara protonima CH<sub>2</sub> skupine, koja povezuje amino-skupinu s aromatskim prstenom. U području od 4.20 ppm do 4.00 ppm vidljiv je široki singlet, signal koji odgovara NH-skupini. Tiofenski protoni potvrđeni su konstantama sprege od 5 Hz za protone 1 i 2, te oko 3 Hz za protone 1 i 3. Benzenski protoni potvrđeni su karakterističnom konstantom sprege od 8 Hz i daju integral od 2. Iz spektara pri praćenju kromatografije je vidljivo da nastaju nečistoće i da zaostaje aldehid te je ujedno i to razlog manjim iskorištenjima reakcije.

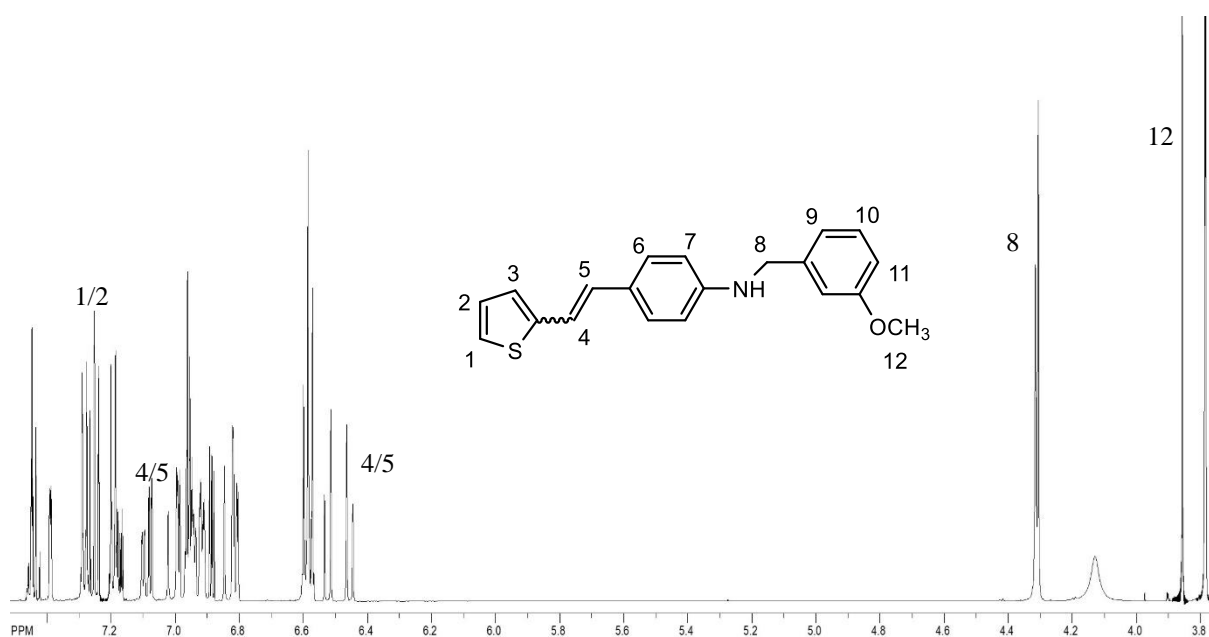


**Slika 6.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*Z*)-*N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*cis*-**3**) i (*E*)-*N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*trans*-**3**).

Na slici 7 i 8 vidimo  $^1\text{H}$  NMR spektar *cis*- i *trans*-izomera spojeva **4** i **5**. Spojevi **4** i **5** razlikuju se po položaju metoksi-skupine. Kod spoja *cis*-**4** područje dvostruke veze nalazi se između 6.51 ppm i 6.44 ppm s konstantom sprege od 11.9 Hz, dok se to isto područje kod *trans*-**4** spoja nalazi između 7.05 ppm i 6.84 ppm s konstantom sprege od 16.4 Hz. Iskorištenje reakcije *cis*-**4** spoja iznosi 53 %, dok iskorištenje *trans*-**4** spoja iznosi 12 %. Spoj **5** nismo uspjeli odvojiti kolonskom kromatografijom na čiste izomere, već je uvijek zaostalo *cis*- unutar *trans*-izomera i obrnuto, vjerojatno zbog sklonosti ka brzom izomerizaciji. Uspoređujući spektre *cis*- i *trans*-izomera vidimo da su signali kod *cis*-izomera pomaknuti u zasjenjeniji dio spektra, dok su signali *trans*-izomera pomaknuti u odsjenjeniji dio spektra.



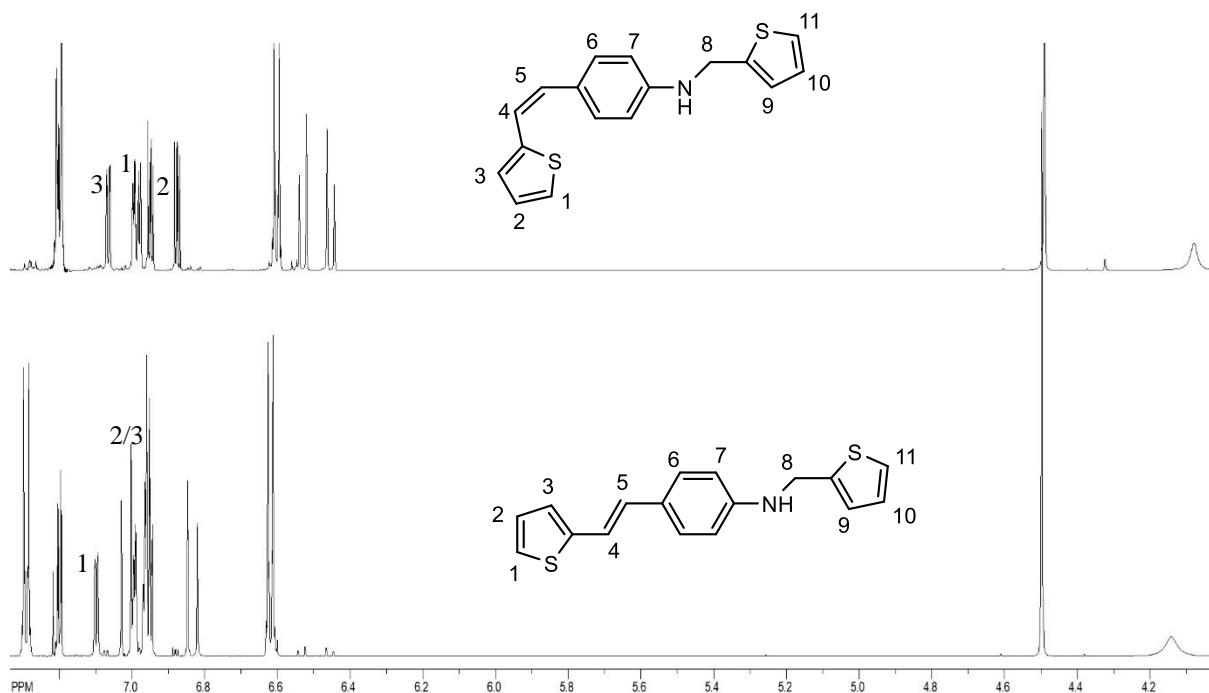
**Slika 7.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*Z*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*cis-4*) i (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*trans-4*).



**Slika 8.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*Z*)-*N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*cis-5*) i (*E*)-*N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (*trans-5*).

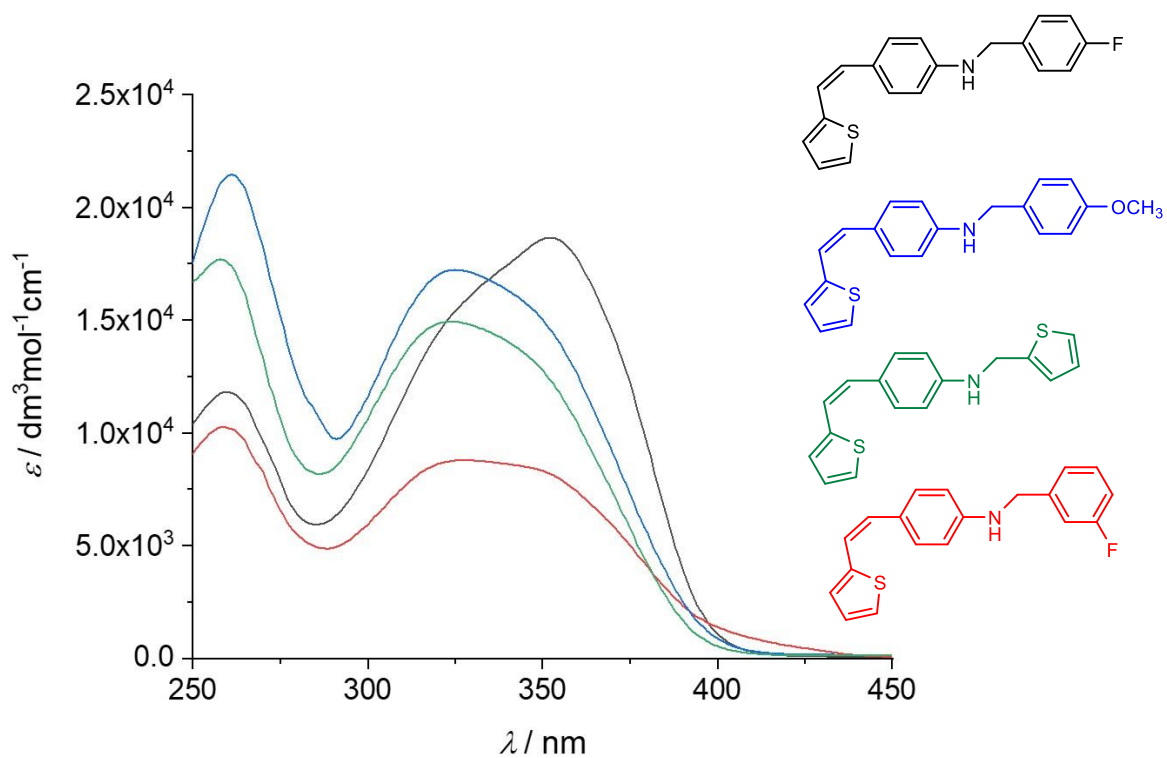
Za spoj *cis-6* (slika 9) područje dvostruke veze nalazi se od 6.54 ppm do 6.45 ppm, te iskorištenje reakcije iznosi 74 %, dok se područje dvostruke veze za *trans-6* nalazi od 7.01 ppm do 6.83 ppm s iskorištenjem reakcije od 64 %.



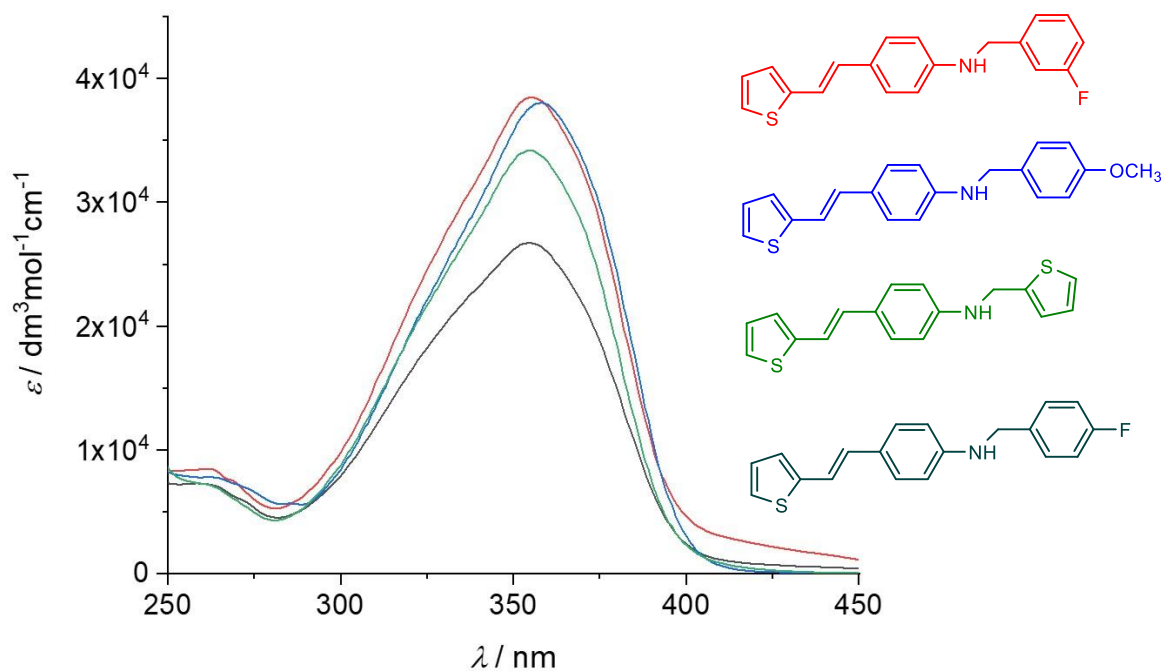


**Slika 9.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*Z*)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (*cis*-**6**) i (*E*)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (*trans*-**6**).

Iz UV spektara čistih izoliranih spojeva, na slici 10 i 11 možemo uočiti da *cis*-produkti imaju dva apsorpcijska maksimuma, dok *trans*-produkti imaju jedan apsorpcijski maksimum. Za *cis*-produkte apsorpcijski maksimum s manjim intenzitetom nalazi se u području od 325 nm do 375 nm, dok onaj s većim intenzitetom u području od 260 nm do 270 nm. Za *trans*-produkte apsorpcijski maksimum nalazi se u području od 340 nm do 360 nm. Uspoređujući nastale *cis*- i *trans*-produkte s početnim spojem **1**, vidimo da je došlo do batokromnog pomaka, odnosno pomaka prema većim apsorpcijskim maksimumima uvođenjem amino-skupine.



**Slika 10.** UV spektri *cis*-hetero-stilbenskih amina 2-6.

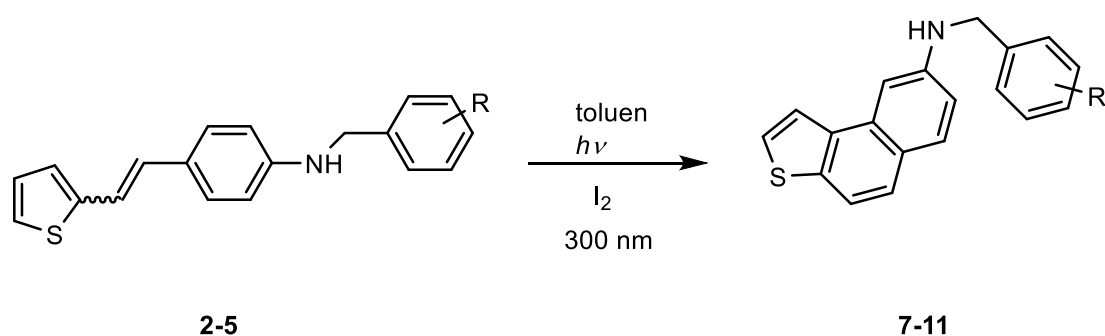


**Slika 11.** UV spektri *trans*-hetero-stilbenskih amina 2-6.

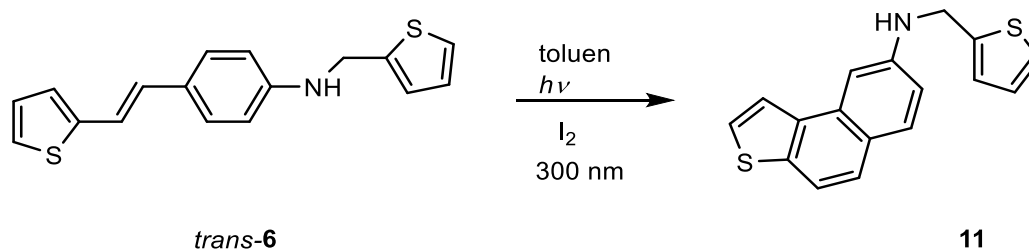
Prema IR spektru možemo odrediti prisutnost glavnih funkcijskih skupina poput NH skupina. Također, IR spektroskopija pruža nam mogućnost utvrđivanja dvostruke veze i karakterističnih aromatskih istezanja koja su specifična u našim dobivenim spojevima. U području  $3320\text{ cm}^{-1}$  do  $3412\text{ cm}^{-1}$  vidimo istezanja koja se pripisuju N-H skupini. U području oko  $1600\text{ cm}^{-1}$  imamo istezanja koja se pripisuju postojanju dvostruke veze, dok na nešto nižim vrijednostima oko  $1100\text{ cm}^{-1}$  imamo istezanja koja ukazuju na vrstu supstitucije na arilnom prstenu.

### 3.4. Fotokemijska elektrociklizacija hetero-stilbenskih amina 2-6

Elektrociklizacija je jedna od osnovnih fotokemijskih reakcija u kojoj konjugirana molekula apsorbira zračenje, nastaje prvo pobuđeno singletno stanje, iz kojeg se zatvara šesteročlani prsten usklađenim procesom. Apsorpcijom fotona nastaje *Franck-Condonovo* pobuđeno stanje u kojem je konformacija molekule ista kao i u osnovnom stanju. Kod elektrocikličkih reakcija zatvaranja prstena nova  $\sigma$  veza formira se između krajeva konjugiranog  $\pi$  sustava.<sup>35</sup> Upravo ta mogućnost zatvaranja prstena dala je povod elektrociklizaciji hetero-stilbenskih amina s namjerom da će dobiveni produkti imati još bolje inhibicijsko i protuupalno djelovanje, kako je primijećeno u prijašnjim ispitivanjima na oksazolskim derivatima. Za sintezu spojeva **7-11** korištene su prethodno sintetizirane smjese hetero-stilbenskih amina **2-6**. Na shemi 4 i 5 prikazana je fotokemijska elektrociklizacija hetero-stilbenskih amina **2-6**.



**Shema 4.** Fotokemijska elektrociklizacija hetero-stilbenskih amina **2-5**.

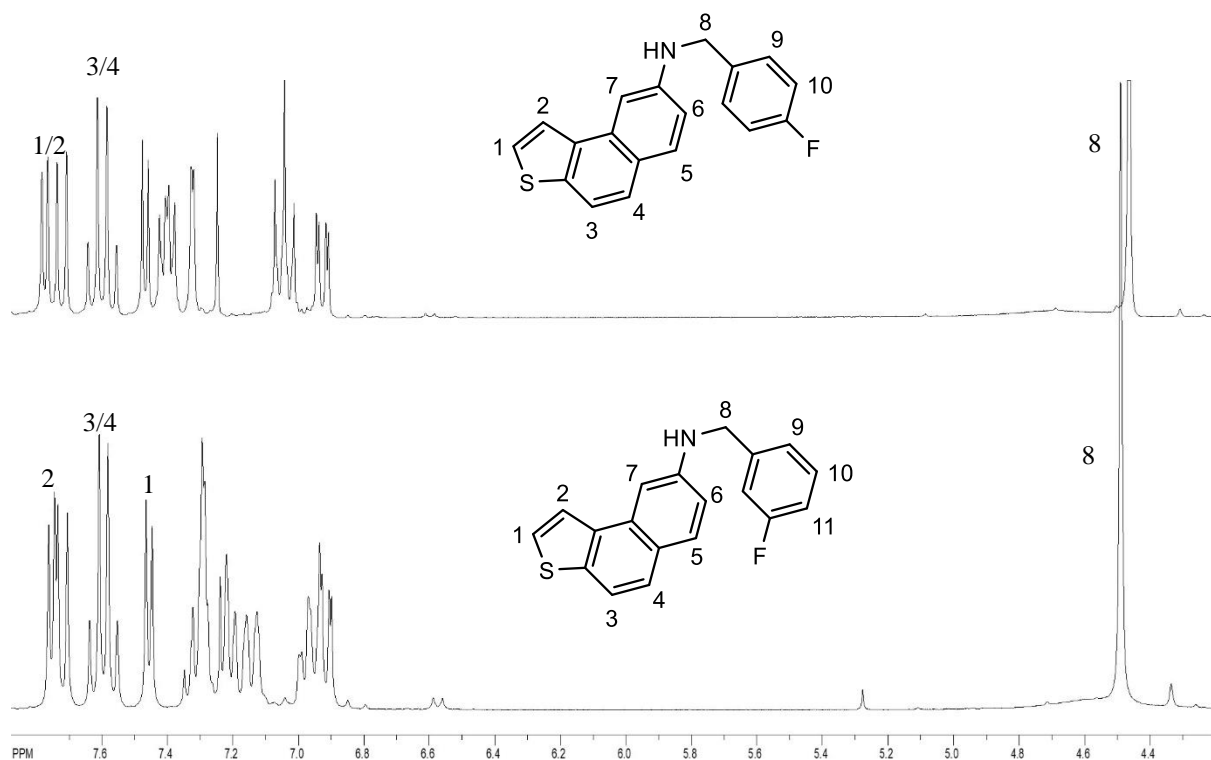


**Shema 5.** Fotokemijska elektrociklizacija (*E*)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilina (*trans*-**6**).

Za aromatizaciju nastalog šesteročlanog prstena koristili smo jod, I<sub>2</sub> i osvjetljavali lampama od 300 nm. Reakcija se odvijala u intervalima od 30 minuta do 6 sati, osim za *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin gdje je osvjetljavanje trajalo 7 sati do potpune konverzije. Iskorištenja dobivenih produkata nalaze se u intervalu od 12 % do 78 %. Dobiveni produkti izolirani su kolonskom kromatografijom na silikagelu uz PE/DCM (30 - 50 %) kao eluens, te im je struktura potvrđena različitim spektroskopskim metodama.

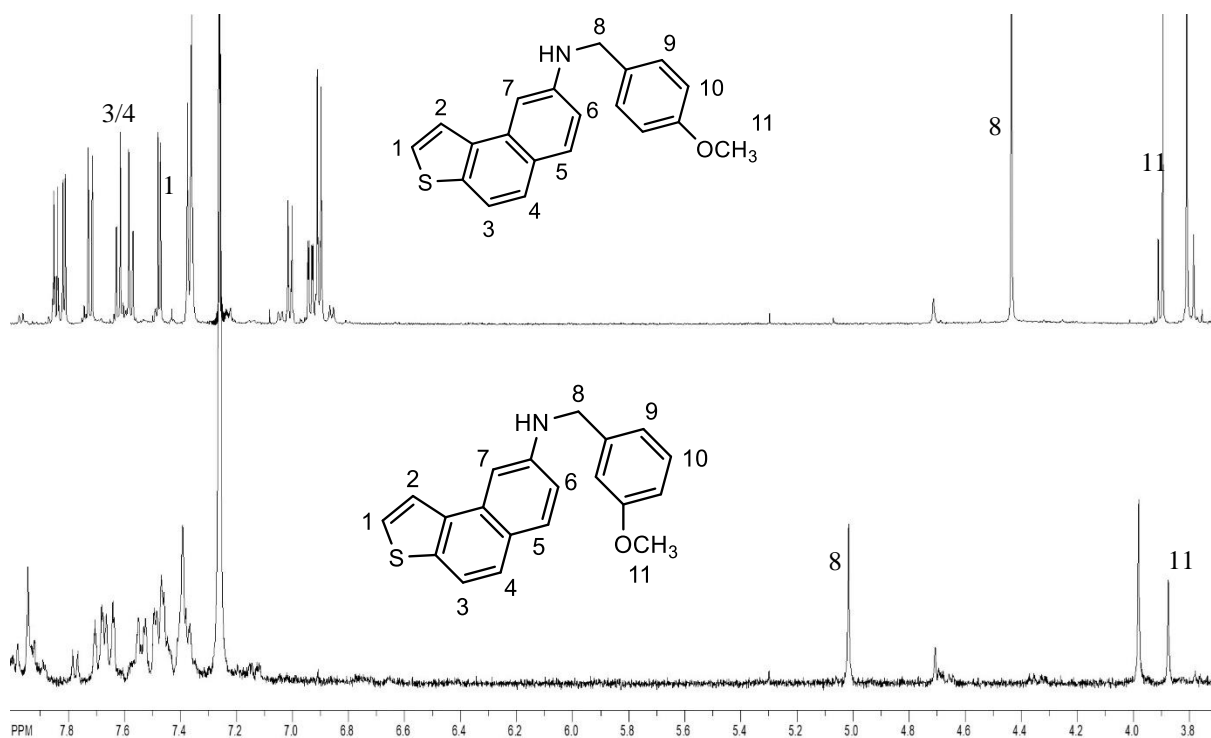
### 3.5. Spektroskopska karakterizacija elektrociklizacijskih fotoprodukata 7-11

Za spojeve od **7-11** snimljeni su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri. Kako bi potvrdili nastajanje elektrociklizacijskih produkata potrebno je dokazati da u spektrima nema signala dvostruke veze koji se pojavljivao kod početnih amina **2-6** uz konstantu sprege oko 12 Hz ili oko 16 Hz, ovisno o tome radi li se o *cis*- ili o *trans*-izomeru. Na slikama 10-14 vidi se da nema signala dvostruke veze koji je imao karakterističan krovni efekt, te možemo potvrditi da je došlo do zatvaranja prstena. Signali nastalih aromatskih protona pokazuju sprege od oko 9 Hz i 10 Hz u odnosu na ostale aromate općenito kojima konstanta sprege iznosi 8 Hz. Tako se kod spoja **7** u području od 7.72 ppm do 7.62 ppm nalaze benzenski protoni koji se nalaze unutar zatvorenog prstena, dok se ti signali kod spoja **8** nalaze u području 7.74 ppm do 7.57 ppm uz konstantu sprege od 9.1 Hz. Tiofenski protoni nalaze se u području od 7.78 ppm do 7.76 ppm uz konstantu sprege od 5 Hz. Iskorištenje reakcije spoja **7** iznosi 69 %, dok za spoj **8** iskorištenje reakcije iznosi 76 %.



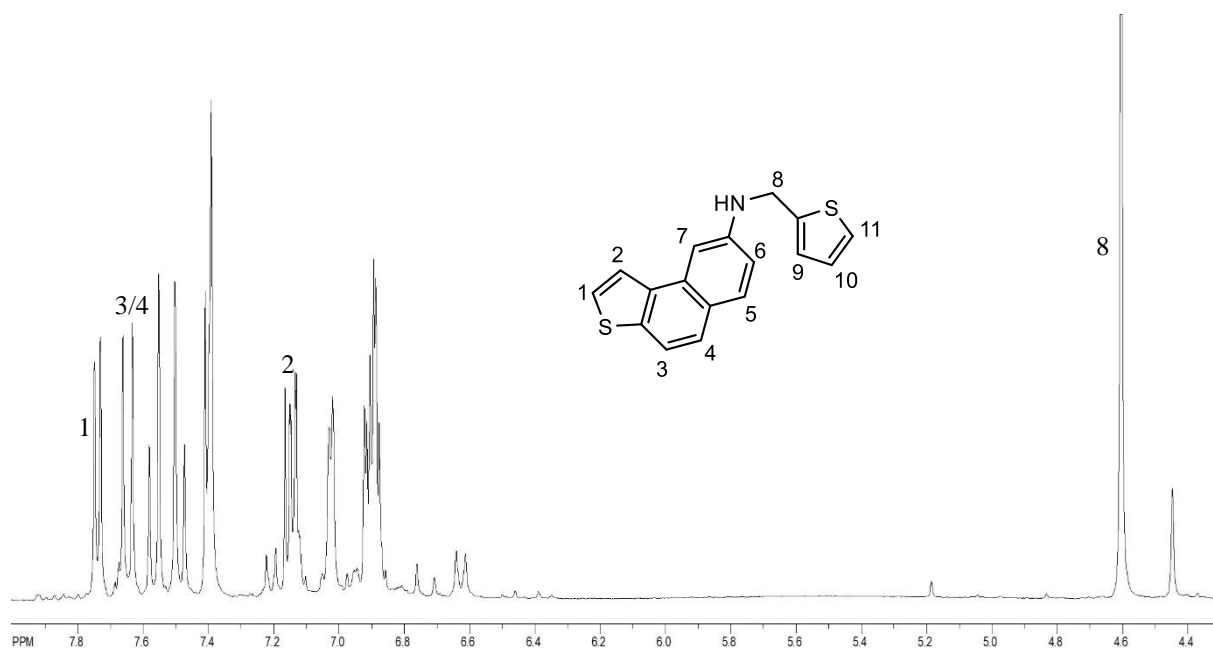
**Slika 12.**  $^1\text{H}$  NMR spektar *N*-(4-fluorbenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (**7**) i *N*-(3-fluorbenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (**8**).

Kod spoja **9** (slika 13) signali aromata koji se nalaze unutar zatvorenog prstena nalaze se u području od 7.84 ppm do 7.58 ppm, a iskorištenje reakcije za spoj **9** iznosi 12 %. Spoj **10** bilo je teško izolirati, te je bilo potrebno više sinteza kako bi došli do produkta. Iskorištenje reakcije spoja **10** iznosi 27 %. Za spoj **10** signali aromata koji se nalaze unutar zatvorenog prstena nalaze se u području od 7.73 ppm do 7.56 ppm. Karakteristične signale za metoksi-skupine u području od 3.95 ppm do 3.75 ppm s integralom od 3, vidimo samo kod spojeva **9** i **10**.

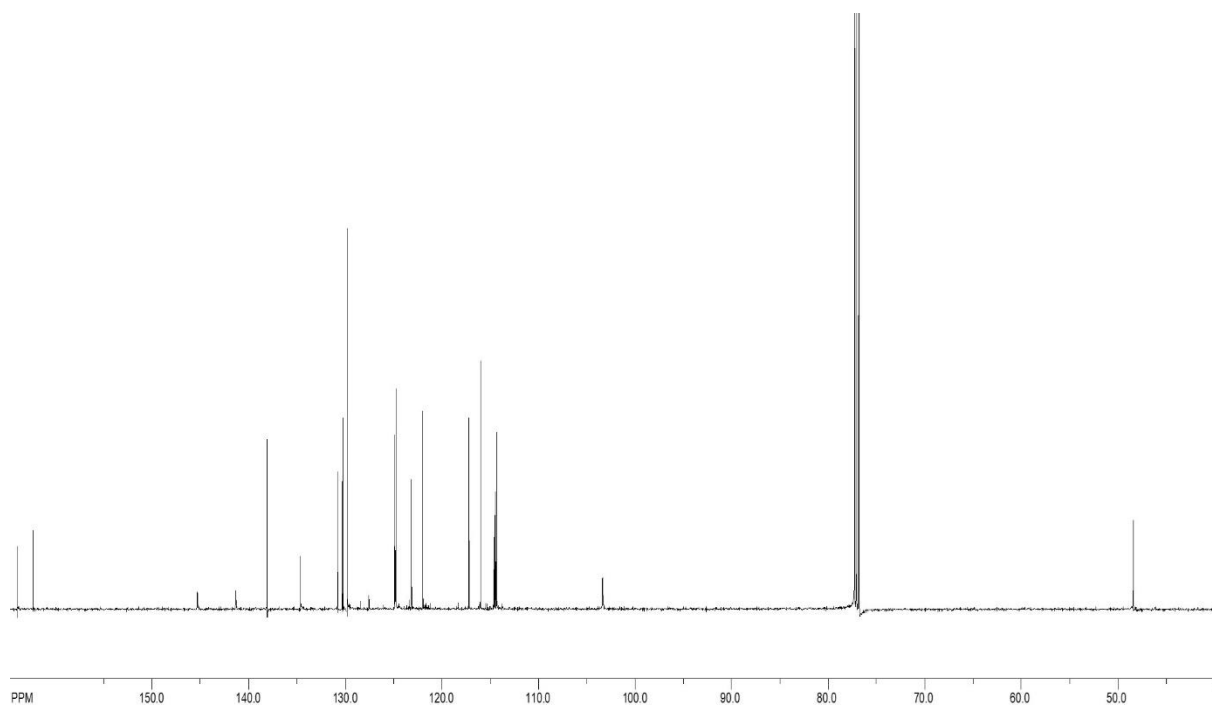


**Slika 13.**  $^1\text{H}$  NMR spektar *N*-(4-metoksibenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amina (**9**) i *N*-(3-metoksibenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amina (**10**).

Kod spoja **11** signali protona koji se nalaze u zatvorenom prstenu nalaze se u području od 7.65 ppm do 7.49 ppm, te iskorištenje reakcije za spoj **11** iznosi 78 %. Karakteristični singlet koji pripada protonima  $\text{CH}_2$  skupine vidljiv je kod svih spojeva u području od 4.70 ppm do 4.40 ppm. Svih 6 fotoprodukata je izolirano i dobiveno u dovoljnim količinama za spektroskopsku potvrdu i za daljnja biološka ispitivanja. Na slici 15 prikazan je i jedan reprezentativan  $^{13}\text{C}$  NMR spektar za spoj *N*-(3-fluorbenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (**8**).



**Slika 14.**  $^1\text{H}$  NMR spektar *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amina (**11**).



**Slika 15.** Reprezentativan  $^{13}\text{C}$  NMR spektar *N*-(3-fluorobenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (**8**).

Svi izolirani čisti spojevi poslani su i na snimanje masenih spektara te HRMS analizu, kako bi se i na taj način potvrdila točna struktura te njihova čistoća.

## **4.EKSPERIMENTALNI DIO**



## 4.1. Opće naznake

Identifikacija sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće provedeno je nuklearnom magnetskom rezonancijom ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR), UV/Vis spektrofotometrijom, masenom spektrometrijom (MS) i infracrvenom spektroskopijom (IR). Spektri  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  snimljeni su na instrumentu Bruker Avance 300 MHz i 600 MHz. Spektri su snimani u deuteriranom kloroformu,  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. UV spektri su snimljeni na Varian Cary 300 spektrofotometru. HRMS spektri dobiveni su na masenom spektrometru MALDI TOF/TOF. HRMS analize bit će provedene na masenom spektrometru (MALDI TOF/TOF analizator), opremljenom Nd:YAG laserom koji radi na 355 nm s brzinom paljenja od 200 Hz.

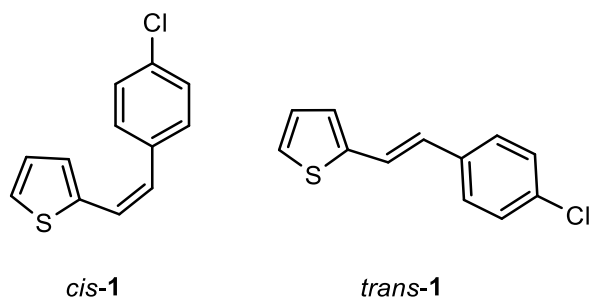
Korištena su komercijalno dostupna otapala koja su prethodno pročišćena destilacijom. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 60 Å, tehnički) i tankoslojnom kromatografijom pomoću ploča obloženih silikagelom (0,2mm, Kisegel 60 F254). U eksperimentima je korištena uljna kupelj od parafinskog ulja. Bezvodni magnezijev sulfat,  $\text{MgSO}_4$  korišten je za sušenje organskog sloja nakon ekstrakcije.

Osvjetljavanje spojeva provedeno je u fotokemijskim reaktorima (Rayonet RPR 100, Luzchem), opremljenim s 16 žarulja uskog spektra (350 nm) u kvarcnim kivetama.

Koriste se sljedeće kratice : s – singlet; d – dublet; t – triplet; d.d. – dublet-dubleta; m – multiplet, NMR – nuklearna magnetska rezonancija, UV – ultraljubičasta spektrofotometrija, MS – masena spektrometrija, IR – infracrvena spektroskopija, PE – petroleter, DCM – diklor metan, AcCN – acetonitril, EtOH – etanol, E - dietileter.

## 4.2. Sinteza smjese *cis*- i *trans*-izomera 2-(4-klorstiril)tiofena

Spoj **1** kao smjesa *cis*- i *trans*-izomera pripravljen je iz tiofen-2-karbaldehida i 1-brom-2-(4-klorbenzil)fosfonijeve soli Wittigovom reakcijom. U trogloj okrugloj tikvici od 250 mL pomiješa se 420  $\mu$ L tiofen-2-karbaldehida i 2.1 g 1-brom-2-(4-klorbenzil)fosfonijeve soli. Prvo se trogrla tikvica propuše dušikom 15 minuta i u nju se ulije 40 mL apsolutnog EtOH (sušenog na sitima 3Å). 30 mL EtOH ulije se u lijevak za dokapavanje, te se u tikvicu doda 113.8 mg prethodno izvaganog natrija pri čemu je EtOH polako dokapan iz lijevka. Pričeka se da natrij izreagira i doda se u reakcijsku smjesu malo pripravljenog natrijevog etoksida kap po kap, te se u reakcijsku tikvicu doda fosfonijeva sol. Reakcija se odvija 24 sata na sobnoj temperaturi uz konstantno miješanje pomoću magnetske miješalice. Otapalo je otpareno pomoću rotacijskog uparivača. Kruta reakcijska smjesa ekstrahirana je toluenom, a sušenje je provedeno iznad MgSO<sub>4</sub>. Reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu upotrebom PE kao eluensa. S kolone najprije silazi *cis*-, a zatim *trans*-izomer.



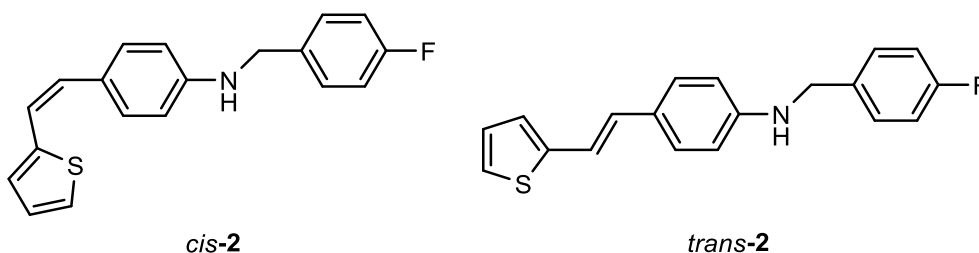
**(Z)-2-(4-klorstiril)tiofen (*cis*-1):** 470 mg (izolirano, 56%), bijelo ulje;  $R_f$  (PE) = 0.89; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 294 (9618); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 2911, 2850, 1726, 1617, 1489, 1400, 1082, 947; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.12 (dd,  $J = 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.01 – 6.84 (m, 2H), 6.71 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta/ppm$ : 139.3 (s), 135.7 (s), 133.3 (s), 130.2 (d), 128.7 (d), 128.4 (d), 127.5 (d), 126.6 (d), 125.7 (d), 123.9 (d).

**(E)-2-(4-klorstiril)tiofen (*trans*-1):** 370 mg (izolirano, 44%), bijeli prašak;  $T_f = 98-100$  °C;  $R_f$  (PE) = 0.85; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 327 (35185); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 2911, 2850, 1726, 1617, 1489, 1400, 1082, 947; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.07 (dt,  $J = 3.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 142.5 (s), 135.5 (s), 133.1 (s), 128.9 (d), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.9 (d), 126.4 (d), 124.7 (d), 122.4 (d).

### 4.3. Priprava amina Buchwald-Hartwigovom reakcijom

Spojevi **2-6** sintetizirani su odgovarajućim primarnim benzilnim aminima i početnim heterostilbenom **1** Buchwald-Hartwigovom reakcijom.

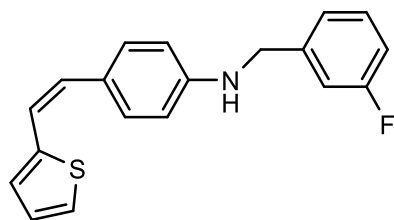
U staklenu bočicu odvagan je ligand Xphos (0,081 mmol, 0,2 ekv) i katalizator Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,033mmol, 0,05 ekv), te baza Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1mol, 1,5ekv). Početni spoj **1** otopimo u 1 mL suhog dioksana. Zatim reakcijsku smjesu propuhujemo argonom. Reakcija se odvija 24 sata u uljnoj kupelji na temperaturi od 120 °C uz konstantno miješanje pomoću magnetske miješalice. Reakcijska smjesa nakon reakcije upari se do suha na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom suha reakcijska smjesa pročišćena je na silikagelu uz smjesu PE/DCM promjenjivog omjera (0-60 %). Eventualni nusprodukti i neizreagirani spojevi prvom kolonom su uklonjeni, osim *trans*-**3** produkta koji je naknadno pročišćen tankoslojnom kromatografijom pomoću preparativnih ploča obloženih silikagelom. Iskorištenja na izoliranim spojevima i dobivene mase dane su za svaki spoj posebno. Izolirani su sljedeći spojevi:



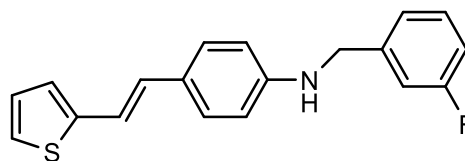
**(Z)-N-(4-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin** (*cis*-**2**); 30 mg (izolirano, 45%), bezbojno ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 30%) = 0.35; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 352 (18650); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 2918, 2850, 1730, 1601, 1512, 1224, 942; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 7.09 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.89 (dd,  $J = 5.1, J = 3.5$  Hz, 1H), 6.61 – 6.55 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J = 11.9, J = 0.8$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta/ppm$ : 162.9 (s), 161.3 (s), 147.5 (s), 147.2 (s), 143.7 (s), 140.4 (s), 134.7 (s), 132.2 (s), 130.1 (d), 129.5 (d), 129.0 (d), 127.4 (d), 126.5 (d), 124.8 (d), 123.2 (d), 121.2 (d), 47.7 (t).

**(E)-N-(4-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin** (*trans*-**2**); 13 mg (izolirano, 16%), bijeli prah;  $T_f = 119-120^\circ C$ ;  $R_f$  (PE/E = 5%) = 0.11; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 355 (26710); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 2918, 2850, 1730, 1601, 1512, 1224, 942; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.63 – 6.59 (m, 2H), 4.33 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)

$\delta$ /ppm: 163.00 (s), 161.3 (s), 143.7 (s), 133.9 (s), 130.5 (s), 132.5 (d), 129.1 (d), 128.4 (d), 127.6 (d), 126.6 (d), 124.8 (d), 123.3 (d), 118.3 (d), 115.5 (d), 47.8 (t).



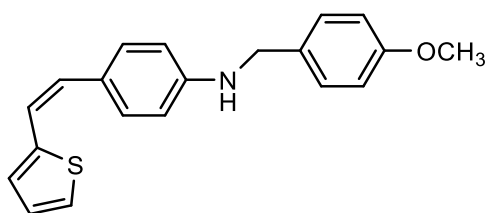
*cis*-3



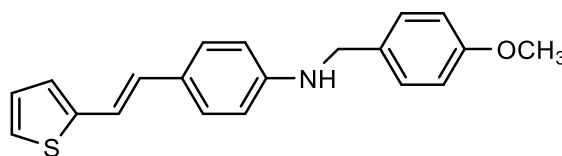
*trans*-3

**(Z)-N-(3-fluorobenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (*cis*-3)**; 42 mg (izolirano, 65%), žuto ulje;  $R_f$  (PE/E = 5%) = 0.21; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 327 (8788);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.30 (dd,  $J = 8.0, 5.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.15 (ddd,  $J = 7.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.60 – 6.51 (m, 2H), 6.46 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 146.9 (s), 140.3 (s), 137.6 (s), 133.1 (s), 127.0 (s), 130.1 (d), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.5 (d), 127.6 (d), 126.5 (d), 124.9 (d), 123.3 (d), 121.2 (d), 118.9 (d), 113.2 (d), 47.6 (t).

**(E)-N-(3-fluorobenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (*trans*-3)**; 61 mg (izolirano, 62%), žuti prah;  $T_i = 95-99^\circ C$ ;  $R_f$  (PE/DCM = 30%) = 0.53; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 355 (38641);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.30 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 16.1, 0.8$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.83 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.21 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 164.7 (s), 161.4 (s), 145.8 (s), 143.5 (d), 140.5 (s), 130.3 (d), 130.2 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 125.0 (d), 123.4 (d), 123.2 (d), 121.8 (s), 118.7 (d), 114.7 (d), 114.3 (d), 48.5 (q).



*cis*-4

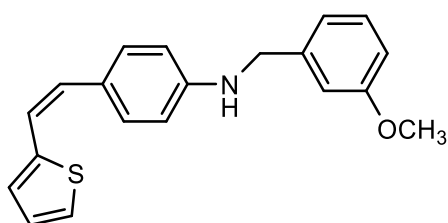


*trans*-4

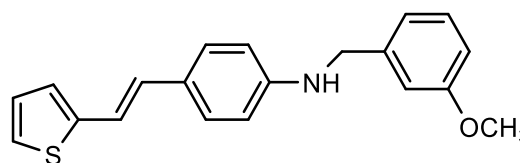
**(Z)-N-(4-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (*cis*-4)**; 95.2 mg (izolirano, 53%), žuto ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.43; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 325 (17223); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3412, 2994, 2834, 1601, 1508, 1332, 1233, 1178, 1035, 814;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.06 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 6.98 (dt,  $J = 3.6, 1.0$  Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 3H), 6.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.51

(dd,  $J = 11.9, 0.8$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.77 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 158.9 (s), 147.7 (s), 140.6 (s), 131.2 (s), 130.1 (d), 129.7 (d), 128.9 (d), 127.6 (d), 126.5 (d), 126.2 (s), 124.8 (d), 120.9 (d), 114.1 (d), 112.6 (d), 55.3 (t), 47.8 (q).

**(E)-N-(4-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (trans-4)**; 11 mg (izolirano, 12%), žuti prah;  $T_f = 99\text{-}102$  °C;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.37; UV (AcCN)  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 358 (38016);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.11 (dd,  $J = 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 159.2 (s), 143.6 (s), 134.0 (s), 130.1 (s), 129.6 (d), 129.4 (d), 128.4 (d), 127.5 (d), 126.5 (s), 125.1 (d), 123.4 (d), 118.7 (d), 114.7 (d), 114.1 (d), 55.3 (t), 48.9 (q).



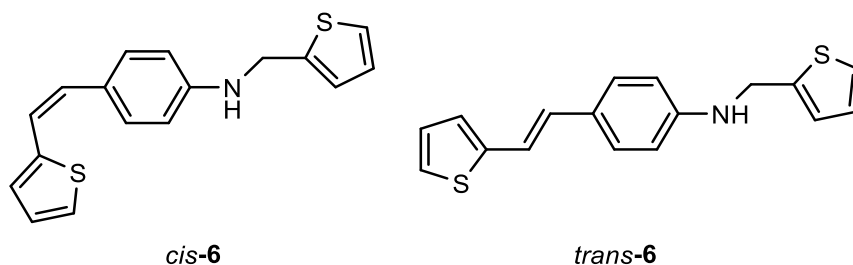
*cis-5*



*trans-5*

**(Z)-N-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (cis-5)**; 35.4 mg, žuto ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.50; UV (AcCN)  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 353 (29371); IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3402, 2840, 1710, 1602, 1516, 1464, 1322, 1257, 1148, 1047, 777;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J = 5.9, 1.7$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 5.2, 3.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

**(E)-N-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin (trans-5)**; 35.4 mg, žuti prah;  $R_f$  (PE/DCM=50%) = 0.46; UV (AcCN)  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 353 (29371); IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3376, 3010, 1598, 1520, 1464, 1313, 1253, 961, 822;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.43 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J = 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.91 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).



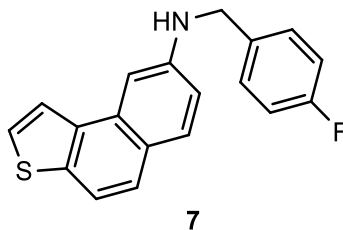
**(Z)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)anilin (*cis-6*)**; 72.5 mg (izolirano, 74%), žuto ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.60; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 325 (14930); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3396, 3017, 2853, 1595, 1520, 1394, 1319, 1250, 1164, 823;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 7.07 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.88 (dd,  $J = 5.1, 3.6$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta/ppm$ : 147.1 (s), 142.6 (s), 140.5 (s), 130.1 (d), 129.5 (d), 127.5 (d), 126.9 (d), 126.8 (s), 126.5 (d), 125.2 (d), 124.8 (d), 124.7 (d), 121.2 (d), 112.9 (d), 43.4 (t).

**(E)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)anilin (*trans-6*)**; 74.0 mg (izolirano, 64%), žuti prah;  $T_f = 103-105^\circ C$ ;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.58; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3mol^{-1}cm^{-1}$ ) 355 (34147);  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 5.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 5.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.99 – 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.50 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 4.14 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta/ppm$ : 143.3 (s), 128.0 (s), 127.5 (d), 127.1 (d), 125.6 (s), 125.4 (s), 123.7 (s).

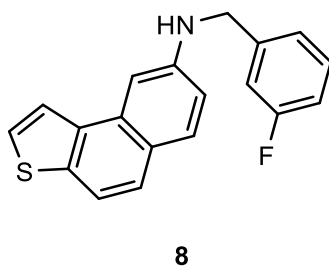
#### 4.4. Sinteza novih elektrocikličkih produkata

Sinteza novih elektrocikličkih produkata **7-11** provodi se u fotokemijskim reaktorima s lampama od 350 nm. Osvjetljavanje se prati u određenim vremenskim intervalima putem TLC kromatografske pločice. Uzorak se priprema u kvarcnoj kivetu od 50 mL. 30 mg početnog spoja, odnosno (*E*)-*N*-(4-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina, (*E*)-*N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina i (*E*)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilina otopi se u 50 mL toluena tako da koncentracija bude  $3 \times 10^{-3}$  mmol/mL. U kivetu dodamo na vrh špahtlice joda, I<sub>2</sub> koji potiče aromatizaciju. Potom se otopina osvjetljava u fotokemijskom reaktoru u intervalima od 30 minuta, 1 sat, 2 sata, 4 sata, 8 sati. Nakon završetka fotokemijske reakcije (što se utvrđuje TLC pločicom) otapalo se upari na rotacijskom

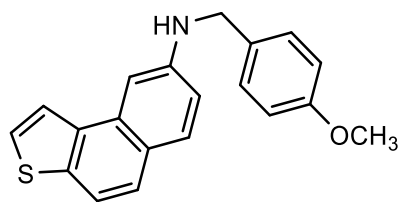
uparivaču. Reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz PE/DCM (0-100%) kao eluens.



**N-(4-fluorobenzil)nafto[2,1-*b*]tiefen-8-amin (7)**; 12.7 mg (izolirano, 69%), smeđe ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.35; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ) 356 (6577);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 6.0, 8.1$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 163.1 (s), 161.4 (s), 138.1 (s), 134.6 (s), 130.7 (s), 129.7 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 124.9 (d), 124.8 (d), 124.8 (d), 121.9 (d), 117.2 (s), 116.1 (s), 115.7 (d), 115.5 (d), 48.4 (t).

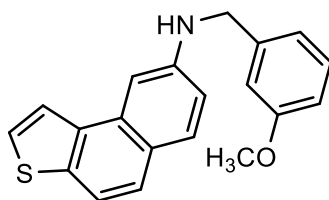


**N-(3-fluorobenzil)nafto[2,1-*b*]tiefen-8-amin (8)**; 17.4 mg (izolirano, 76%), smeđe ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 30%) = 0.53; UV (AcCN)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ) 357 (7291);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 7.74 (dd,  $J = 10.0, 7.1$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta/ppm$ : 163.9 (s), 162.3 (s), 145.3 (s), 141.3 (s), 138.6 (d), 134.6 (d), 130.7 (d), 130.3 (d), 129.8 (d), 124.9 (d), 124.8 (s), 123.1 (d), 122.1 (d), 117.2 (d), 116.0 (d), 114.6 (d), 114.3 (d), 103.3 (s), 48.4 (t).



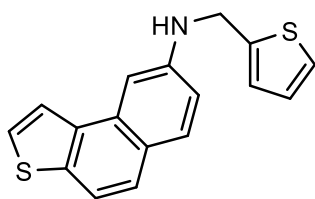
9

***N*-(4-metoksibenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (9)**; 6.4 mg (izolirano, 12%), smeđe ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.37;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).



10

***N*-(3-metoksibenzil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (10)**; 8.1 mg (izolirano, 27%), smeđe ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.46;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.82 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).



11

***N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (11)**; 18.8 mg (izolirano, 78%), smeđe ulje;  $R_f$  (PE/DCM = 50%) = 0.58; UV (AcCN)  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 354 (10827);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.74 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 5.1, 2.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 138.1 (d), 136.3 (s), 135.2 (d), 135.1 (d), 129.9 (d), 129.8 (d), 128.5 (d), 128.5 (s), 128.3 (s), 127.2 (d), 126.5 (d), 125.6 (d), 124.5 (d), 122.1 (d), 119.4 (s), 118.8 (d), 118.1 (s).



## **5.ZAKLJUČAK**

Kroz ovaj rad uspješno su sintetizirani novi amino-heterostilbeni te produkti njihove fotokemijske elektrociklizacije. Sinteza amino-heterostilbena sastojala se od dva koraka, dok smo za provođenje amino-heterostilbena u elektrociklizacijske produkte koristili fotokemijski reaktor. Prvi korak bila je *Wittigova* reakcija, a drugi korak uvođenje amino-skupine *Buchwald-Hartwigovom* reakcijom. Benzilni amini koji su korišteni razlikuju se prema prirodi i prema položaju supstituenata na benzenskom prstenu (*meta-* i *para-*).

Ukupno je dobiveno deset amino-heterostilbena i pet elektrociklizacijskih produkata. Fotokemijska elektrociklizacija provedena je pri valnim duljinama od 300 nm jer su u tom području apsorbirali spojevi **2-6**. Najbolje iskorištenje reakcije amino-heterostilbena pokazao je (*Z*)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilin (*cis*-**6**) od 74 %, dok je najbolje iskorištenje elektrociklizacijskih produkata dobiveno za *N*-(tiofen-2-ilmetil)nafto[2,1-*b*]tiofen-8-amin (**11**) od 78 %. Gledamo li vrstu supstituenata vidimo da su produkti s najboljim iskorištenjem oni koji sadrže dodatnu tiofensku jezgru uvedenu aminiranjem. Najviše problema zadala je metoksi-skupina u položaju 3 arilnog prstena.

Svi dobiveni produkti nastali su u dovoljnoj količini za ispitivanje bioloških aktivnosti, inhibicijske prema enzimima kolinesterazama te protuupalne aktivnosti. Za identifikaciju novonastalih spojeva korištene su spektroskopske metode,  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR, UV i IR.

## **6. LITERATURA**

1. Heravi, M. M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, M., Malmir, M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2018**, *861*, 17–104.
2. Sperotto, E., van Klink, G. P. M., van Koten, G., de Vries, J. G. *The mechanism of the modified Ullmann reaction*. *Dalton Transactions*, **2010**, *39*, 10338 – 101351.
3. Lindley J., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1433-1456.
4. Fors, B. P., Watson, D. A., Biscoe, M. R., Buchwald, S. L.. *A Highly Active Catalyst for Pd-Catalyzed Amination Reactions: Cross-Coupling Reactions Using Aryl Mesylates and the Highly Selective Monoarylation of Primary Amines Using Aryl Chlorides*. *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *130*, 13552–13554.
5. Ruiz-Castillo, Buchwald S.L., *Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions*, **2016**, *116*, 12564 – 12649.
6. Kosugi M., Kameyama M. and Migita T., *Chemistry Letters*, **1983**, *12*, 927-928.
7. Hartwig, J. F..*Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism*. *Angewandte Chemie International Edition*, **1998**, *37*, 2046–2067.
8. Surry, D. S., Buchwald. D. L. *Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination*. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6338 - 6361.
9. Sunesson, Y., Limé, E., Nilsson Lill, S. O., Meadows, R. E., Norrby, P.-O. *Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination*. *The Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 11961–11969.
10. Inoue, F., Kashihara, M., Yadav, M. R., Nakao, Y. *Buchwald-Hartwig Amination of Nitroarenes*. *Angewandte Chemie International Edition*, **2017**, *56*, 13307–13309.
11. Åhman, J., Buchwald, S. L. *An Improved Method for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Triflates*. *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 6363–6366.
12. Dorel, R., Grugel, C. P., Haydl, A. *The Buchwald-Hartwig Amination after 25 Years*. *Angewandte Chemie International Edition*, **2019**.
13. Driver M. S., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7217–7218.
14. a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7215–7216. b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1144 – 1157.

15. Rivas, F. M., Riaz, U., Giessert, A., Smulik, J. A., Diver, S. T. *A Versatile Synthesis of Substituted Benzimidazolium Salts by an Amination/Ring Closure Sequence. Organic Letters*, **2001**, *3*, 2673–2676.
16. Driver, M. S., Hartwig, J. F. *A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary Amines from Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl<sub>2</sub>. Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 7217–7218.
17. Kocovsky, P., Vyskocil, S., Cisarova, I., Srijbal, J., Tislerova, I., Smrcina, M., LloydJones, G. C., Stephen, S. C., Butts, C. P., Murray, M., Langer, V. J., *Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7714–7715.
18. Yin, J., Rainka, M.P., Zhang, X.-X., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1162–1163.
19. Buchwald J. P., S.L.J., *Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1264–1267.
20. Meadows R. E., Woodward S., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1218–1224.
21. Ozawa, F., Kubo, A., Hayashi, T.. *Generation of Tertiary Phosphine-Coordinated Pd(0) Species from Pd(OAc)<sub>2</sub> in the Catalytic Heck Reaction. Chemistry Letters*, **1992**, *21*, 2177–2180.
22. Sadighi, J. P., Harris, M. C., Buchwald, S. L. *A highly active palladium catalyst system for the arylation of anilines. Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 5327–5330.
23. Fors, B. P., Dooleweerd, K., Zeng, Q., Buchwald, S. L. *An efficient system for the Pd-catalyzed cross-coupling of amides and aryl chlorides. Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6576–6583.
24. Maiti, D., Fors, B. P., Henderson, J. L., Nakamura, Y., Buchwald, S. L. *Palladium-catalyzed coupling of functionalized primary and secondary amines with aryl and heteroaryl halides: two ligands suffice in most cases. Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 57–68.
25. Fors, B. P., Krattiger, P., Strieter, E., Buchwald, S. L.. *Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C–N Cross-Coupling Reactions. Organic Letters*, **2008**, *10*, 3505–3508.
26. Huang, X., Anderson, K. W., Zim, D., Jiang, L., Klapars, A., Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6653–6655.

27. Ozawa, F., Kubo, A., Hayashi, T.. *Generation of Tertiary Phosphine-Coordinated Pd(0) Species from Pd(OAc)<sub>2</sub> in the Catalytic Heck Reaction. Chemistry Letters*, **1992**, 21, 2177–2180.
28. Lavoie, C. M., Stradiotto, M. *Bisphosphines: A Prominent Ancillary Ligand Class for Application in Nickel-Catalyzed C–N Cross-Coupling. ACS Catalysis*, **2018**, 8, 7228–7250.
29. McGuire R., Yadav A., Stradiotto M. *Nickel-Catalyzed N-Arylation of Fluoroalkylamines. Angewandte Chemie International Edition*, **2020**.
30. Pohanka, M. *Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Meet Immunity. International Journal of Molecular Sciences*, **2014**, 15, 9809–9825.
31. Šagud, I., Maček Hrvat, N., Grgičević, A., Čadež, T., Hodak, J., Dragojević, M., ... Škorić, I., *Design, synthesis and cholinesterase inhibitory properties of new oxazole benzylamine derivatives. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2020**, 35, 460–467.
32. Steiner I., Stojanovic N., Bolje A., Brozović A., Polančec D., Ambriović-Ristov A., Radić-Stojković M., Piantanida I., Eljuga D., Košmrlj J., Osmak M., *Discovery of 'click' 1,2,3-triazolium salts as potential anticancer drugs, Radiol. Oncol.*, **2016**, 50, 280–288.
33. N.P. Słomka, R. Mikstacka, J. Ronowicz, S. Sobiak, *Hybrid cis-stilbene Molecules: Novel Anticancer Agents, Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, 20, 1300.
34. Mlakić, M., Faraho, I., Odak, I., Talić, S., Vukovinski, A., Raspudić, A., Bosnar, M., Zadavec, R., Ratković, A., Lasić, K., Marinić, Ž., Barić, D., Škorić, I., *Synthesis, photochemistry and computational study of novel 1,2,3-triazole heterostilbenes: Expressed biological activity of their electrocyclization photoproducts*, **2022**.
35. Škorić, I.; Odak, I.: *"Organska fotokemija-principi i primjena"*, Prvo izdanje, FKIT, Hrvatska, **2017**.

## **7. ŽIVOTOPIS**

**Rafael Goričanec** ██████████ Osnovnu školu završio je u Svetom Martinu na Muri 2014. i te iste godine upisuje Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu, matematički smjer. 2018. upisao je Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij Kemija i inženjerstvo materijala. Tijekom preddiplomskog studija stručnu praksu odradio je na Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za organsku kemiju. Završni rad izradio je na Zavodu za organsku kemiju uz mentorstvo prod. dr. sc. Irene Škorić s temom *Novi amino-heterostilbeni s potencijalnom inhibicijskom i protuupalnom aktivnosti.*