

# Sinteza i karakterizacija novih amino derivata furostilbena kao potencijalnih inhibitora kolinesteraza

---

**Kovačec, Petra**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:122896>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Petra Kovačec

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Petra Kovačec

**SINTEZA I KARAKTERIZACIJA NOVIH AMINO DERIVATA  
FUROSTILBENA KAO POTENCIJALNIH INHIBITORA  
KOLINESTERAZA**

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

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

prof. dr. sc. Sanja Martinez

dr. sc. Marko Racar

Zagreb, srpanj 2020.

## SAŽETAK

Do danas su provedena mnoga istraživanja usmjerena ka inhibiciji enzima kolinesteraza. Među ranijim primjerima je istraživanje benzilaminskih oksazola koje uključuje njihovu sintezu, izolaciju i karakterizaciju. Ovaj rad svojevrsni je nastavak takvih istraživanja, a provedena je sinteza novih amino derivata tiostilbena. Početni spoj **1** sintetiziran je Wittgovom reakcijom, a daljnje aminacije provedene su Buchwald-Hartwigovom aminacijom. Korišteni su benzilni amini koji su u položaju 3 supstituirani metilnom i metoksi-skupinom, te fluorom i heterociklički furanski i tiofenski amin. Svi su spojevi (**2, 3, 4, 5, 6**) sintetizirani najprije uz BrettPhos kao ligand, a kasnije su sve reakcije ponovljene s ligandom XPhosom, osim one s metilnim supstituentom čiji su prvotni rezultati bili zadovoljavajući. Svi su spojevi okarakterizirani <sup>1</sup>H NMR metodom te je u svim dobivenim uzorcima detektirana očekivana masa masenom spektrometrijom (MS). Ukupna iskorištenja su određena na temelju <sup>1</sup>H NMR spektara.

**Ključne riječi:** amini, Buchwald-Hartwigova aminacija, kolinesteraza, tiostilbeni

## **SUMMARY**

### **Synthesis and characterization of new amino derivatives of fu-rostilbenes as potential cholinesterase inhibitors**

To date, many studies have been conducted aimed at inhibiting the enzyme cholinesterases. One of earlier examples is the study of benzylamine oxazoles which includes their synthesis, isolation and characterization. This work is a continuation of such research, and the synthesis of new amino derivatives of thiostilbene derivatives was performed. Initial compound **1** was synthesized by the Wittig reaction, and further aminations were performed by Buchwald-Hartwig amination. Benzyl amines substituted in position 3 by methyl and methoxy group and fluorine. Also heterocyclic furan and thiophene amines were used. All compounds (**2, 3, 4, 5, 6**) were synthesized at first with BrettPhos as a ligand, and later all reactions were repeated with the XPhos ligand, except that with a methyl substituent whose initial results were satisfactory. All compounds were characterized by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and expected masses were also detected by mass spectrometry (MS) in all samples. Overall yields were estimated based on <sup>1</sup>H NMR spectra.

**Keywords:** amines, Buchwald-Hartwig amination, cholinesterase, thiostilbenes

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

*Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ireni Škorić na pruženoj prilici da uz njenu pomoć i vodstvo steknem nova znanja, vještine i iskustva iz područja organske kemije. Hvala na strpljenju, srdačnosti i predanosti tijekom izrade završog rada.*

*Veliko hvala svim dragim osobama, obitelji i prijateljima na podršci, ljubavi i snazi koju mi pružaju tijekom školovanja i cijelog života.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO.....</b>	<b>2</b>
2.1. Buchwald-Hartigova aminacija .....	2
2.1.1. Uvod u Buchwald-Hartwigovu aminaciju .....	2
2.1.2. Povijesni razvoj Buchwald-Hartwigove aminacije.....	3
2.1.3. Najnovija otkrića vezana uz Buchwald-Hartwigovu aminaciju .....	4
2.1.4. Ligandi i predaktivacija u Buchwald-Hartwigovim aminacijama.....	8
2.1.5. Predkatalizatori paladija koji uspješno stvaraju LPD(0) specije.....	13
2.2. Razvoj i dosadašnja dostignuća u sintezi inhibitora kolinesteraza.....	16
2.2.1. Dizaj, karakterizacija i inhibicijska sposobnost derivata benzilaminskih oksazola .....	17
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>21</b>
3.1. Uvod.....	21
3.2. Sinteza 2-(4-klorstiril)tiofena.....	21
3.3. Sinteza amino derivata tiostilbena .....	22
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>32</b>
4.1. Opće napomene .....	32
4.2. Sinteza 2-(4-klorstiril)tiofena (1).....	32
4.3. Sinteza amino derivata tiostilbena .....	33
4.3.1. Sinteza N-(3-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (2) .....	33
4.3.2. Sinteza N-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (3).....	34
4.3.3. Sinteza N-(3-flourbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (4) .....	35
4.3.4. Sinteza 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-N-(tiofen-2-ilmetil)anilina (5) .....	36
4.3.5. Sinteza N-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (6).....	38
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>40</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>41</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>46</b>

## 1. UVOD

Acetilholinesteraza (AChE) i butirilkolinesteraza (BChE) srodni su enzimi koji su prisutni u ljudskom organizmu. S obzirom na koncentraciju u kojoj se javljaju u ljudskom tijelu mogu imati pozitivan i negativan učinak. Ako je njihova razina previsoka mogu se javiti razni simptomi različitih bolesti demencije kao što su Parkinsonova i Alzheimerova bolest. Upravo zbog toga inhibicija kolinesteraza odnosno sinteza odgovarajućih inhibitora posljednjih je godina, ali i danas aktualna tema.

Danas je poznato da je inhibicija potencijalno moguća primjenom ariloksazola koji su dodatno poboljšani uvođenjem novih amino skupina. Od početnog saznanja nadalje su se provodile reakcije aminacije, uvođenje novih heterocikličkih jezgara i arilnih derivata, ne bi li se poboljšala svojstva inhibicije za navedene enzime.

U ovom radu cilj je i sintetizirati i okarakterizirati nove amino-derivate tiostilbena kao potencijalne inhibitore kolinesteraza. Tiostilbeni odabrani su za spojeve od interesa umjesto furanske jezgre zbog sklonosti furanske jezgre raspadanju odnosno osmoljavanju. Dvostruka veza između trifenil(tiofen-2-ilmetil)-fosfonijevog bromida i 4-klorbenzaldehida, kao pogodnog supstrata za aminaciju, sintetizirana je Wittigovom reakcijom. Daljnje aminacije s različito supstituiranim benzilnim aminima provedene su Buchwald-Hartwigovom reakcijom. Cilj ovih eksperimenata bio je provesti aminacije s različito supstituiranim benzilnim aminima kako bismo dobili što čistije spojeve u što višem iskorištenju sa što boljim potencijalnim inhibicijskim svojstvima. Isto tako, nastojali su se pronaći što bolji uvjeti provedbe Buchwald-Hartwigove aminacije za dobivanje što kvalitetnijeg produkta, koji će biti dan na ispitivanje inhibicijskih potencijala na enzime AChE i BChE.



## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Buchwald-Hartigova aminacija

#### 2.1.1. Uvod u Buchwald-Hartwigovu aminaciju

Buchwald-Hartwigova aminacija kemijska je reakcija korištena u organskoj kemiji za sintezu ugljik-dušik veze preko paladijevih spojeva kao katalizatora.<sup>1</sup> U reakciji dolazi do interakcije amina s arilnim halogenidima. Do razvitka Buchwald-Hartwigove reakcije došlo je zbog nedostataka konvencionalnih i do tada poznatih metoda aminacije kao što su na primjer Gabrielova sinteza i reduktivna aminacija. Također, ograničenja u sintezi amina javila su se i u smislu steričkih smetnji prilikom nastajanja strukturno složenijih i različito supstituiranih amina.<sup>2</sup> Razvojem novih katalizatorskih sustava omogućena je reakcija različitih amina s arilnim halogenidima pri blažim uvjetima i s većim manvarskim mogućnostima složenije supstitucije amina i arilnih spojeva. Kompleks metala, na primjer paladija, i različitih liganada čini katalizator velike aktivnosti i selektivnosti koji omogućava sintezu složenih organskih molekula bez potrebe za agresivnim reakcijskim uvjetima, zaštitnim skupinama ili unaprijed aktiviranih supstrata.<sup>3</sup>

Paladijem katalizirane reakcije unakrsnog spajanja amina s arilnim halogenidima ili arilnim sulfonatima zajedničim imenom zovu se Buchwald-Hartigove aminacije.<sup>1</sup> Brojni paladijevi kompleksi koji služe kao katalizatori reakcija aminacije izvedeni su iz velikih i elektronima bogatih alkilfosfinskih liganada. Kao takvi su jako dobri katalizatori reakcija spajanja nereaktivnih, ali relativno jeftinih arilnih klorida s aminima. Iz tog razloga, posljednjih godina sve više napreduje razvoj novih liganidnih struktura za paladijem katalizirane reakcije unakrsnog spajanja. Cilj je dobivanje liganada koji poboljšavaju reaktivnost arilnih klorida u blagim reakcijskim uvjetima, ali isto tako i što manje opterećuju katalizator odnosno paladij.<sup>4-5</sup> U središte zanimanja stavljeni su elektronima bogati i sterički ometani, najprije monodentatni ligandi kao što su monodentatni fosfin ili jednostavni bisfosfinski ligandi.<sup>6a,6b</sup> Konkretni primjeri takvih liganada koji pokazuju visoku aktivnost za kombinaciju s paladijevim prekursorima u reakcijama udruživanja s arilnim kloridima su trialkilfosfini, arildialkilfosfini te

heterociklički karbeni. Kasnije su se počeli razvijati strukturno složeniji bidentatni ligandi s boljom katalitičkom aktivnošću.

### **2.1.2. Povijesni razvoj Buchwald-Hartwigove aminacije**

U posljednjih 25 godina paladijem katalizirana aminacija arilnih halogenida i pseudohalogenida postala je jedna od najčešće primjenjivanih metoda sinteze C-N veze. Potreba za takvom vrstom sinteze proizlazi iz činjenice da su arilni amini te njihovi srodni heterociklički produkti zahvaljujući svojim svojstvima sve više prisutni u brojnim lijekovima, ali isto tako i organskim kemikalijama i materijalima. U samim počecima, sinteza C-N veze temeljila se na različitim nukleofilnim aromatskim supstitucijama te reakcijama koje su bile posredovane bakrom kao katalizatorom. Jedan od primjera takve reakcije aromatskog prstena s aminima je Glodbergova reakcija.<sup>7</sup> Međutim, ovakve vrste reakcija i bakar kao katalizator imale su mnoge nedostatke kao što su visoke reakcijske temperature, dugotrajne reakcije, agresivna i toksična otapala te velika opterećenja bakra. Neke od tih prepreka prevladane su upotrebom bakra kao katalizatora, ali s kelirajućim ligandima. No ipak, danas se sve više pribjegava korištenju paladija kao katalizatora umjesto bakra. Temelje korištenja paladija kao katalizatora postavili su 1983. godine Magita i njegovi suradnici utvrdivši da paladijev kompleks  $P(o\text{-tol})_3$  katalizira reakciju nastajanja arilnih amina iz arilnih bromida i aminostanata.<sup>8</sup> Međutim, ovakav način sinteze nije bio najbolji zbog ograničene upotrebe supstrata te toksičnosti aminostanata. Postavljene temelje spajanju arilnih halogenida i amina nastavili su nadograđivati Stephen L. Buchwald i John F. Hartwig. Oni su 1994. godine neovisno jedan o drugome poboljšali reakcijske procese spajanja arilnih bromida i aminostanata,<sup>9</sup> da bi 1995. godine uspjeli provesti reakciju arilnih bromida i amina kataliziranu paladijem bez upotrebe kositra.<sup>10</sup> Bio je to tek početak razvoja, razumijevanja i uspostavljanja mehanizma novog načina stvaranja C-N veze danas poznate pod nazivom Buchwald-Hartwigova aminacija.

Buchwald-Hartwigova reakcija provedena je do danas za različite vrste arilnih halogenida i amina. Utvrđeno je da izbor katalizatora uvelike ovisi o reaktantima - o njihovim elektronskim i geometrijskim karakteristikama.<sup>11</sup> Iz tog je razloga od

prvih otkrića do danas kontinuiran razvitak katalitičkog sustava paladija kao i liganada s kojima paladij koordinira.

### **2.1.3. Najnovija otkrića vezana uz Buchwald-Hartwigovu aminaciju**

Kao što je i ranije spomenuto, kao najčešći katalizatori u Buchwald-Hartwigovim aminacijama koriste se metali prijelaznih elemenata, od toga najviše paladij. Međutim, paladij ima mnoge nedostatke kao što su toksičnost, visoka cijena, osjetljivost na vlagu te otežana regeneracija. Iz tog razloga za provedbu katalize s paladijem potrebni su toksični i skupi fosfinski ligandi. Da bi se izbjegle navedene teškoće sve se više pribjegava novim metodama katalize te njenim poboljšanjima istražujući nove materijale i spojeve.<sup>12,13</sup> U nastavku će biti opisana najnovija otkrića vezana za Buchwald-Hartwigovu reakciju i nove mogućnosti njene katalize, od novih liganada do nekih novih katalizatorskih sustava.

#### **2.1.3.1. Dizajn, priprema i karakterizacija nanokompozitnog aerogela NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> kao katalizatora za višekratnu uporabu za reakciju unakrsnog C-N spajanja**

Aerogelovi su porozni, nekristalni, čvrsti materijali s visokim specifičnim površinskim prostorom, trodimenzionalnom, poroznom strukturom te ultra-niske gustoće. To su nanokompoziti koji su proizvedeni koristeći sol-gel te superkritične postupke sušenja. CO<sub>2</sub> superkritično sušenje (SCD) je najmoćniji postupak sušenja koji osigurava svojstva kao što su velika poroznost, mala gustoća te visoka toplinska vodljivost. Upravo je taj postupak upotrijebljen za dobivanje nanokompozitnog aerogela NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> koji je primijenjen kao katalizator za reakcije unakrsnog C-N spajanja.<sup>14</sup> Nastali katalizator okarakteriziran je rendgenskom strukturnom analizom (XRD), energetski disperzivnom rendgenskom spektroskopijom (EDS), pomoću FE-SEM (field emission scanning electron microscopy), elementarnim skeniranjem i metodom

BET (Brunauer-Emmett-Teller). Organski produkti okarakterizirani su FTIR (Fourier-transform infrared spectroscopy) te protonskom nuklearnom magnetskom rezonancijom ( $^1\text{H}$  NMR).<sup>14</sup>

Nanokatalizatori su zanimljivi zbog svoje velike katalizatorske površine koju duguju poroznosti svoje strukture. Nanokompozitni aerogel NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> namijenjen je katalizi reakcije sinteze difenilamina.

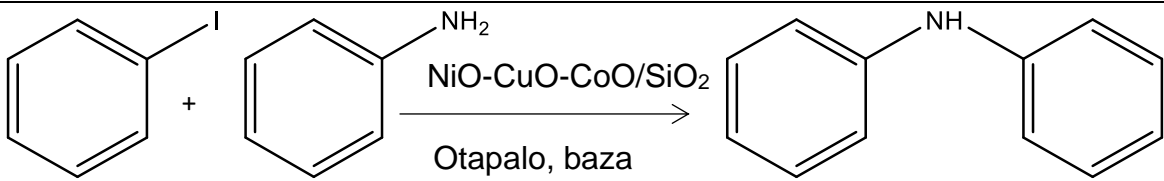
Nanokompozitni aerogel NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> sintetiziran je sol-gel metodom i CO<sub>2</sub> superkričnim sušenjem (SCD). Najprije se metalni prekursori proizvedu *in-situ* na površinama sol-silika gela iz miješane otopine Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> i Co<sup>2+</sup> iona. Miješana otopina metalnih iona pripremi se miješanjem bakrova(II)-klorida, niklova(II)-klorida te kobaltova(II)-klorida, disperzijom u destiliranoj vodi i podvrgava sonikaciji (metoda ultrazvučne ekstrakcije otapalima). Silika-sol pripremljena je miješanjem tetraetilortosilikata (TEOS), destilirane vode i etanola u omjeru 1:4:8. Ionska otopina metalnih iona i silika-sol pomiješane su u omjeru 1:1 te se pH podešava na 3 dodavanjem 1,2 M otopine klorovodične kiseline. Dodavanjem 2,5 M tekućeg amonijaka pH vrijednost kombinirane otopine namjesti se na 11. Nakon minute reakcijska je smjesa stavljena u okruženje konstantnih reakcijskih uvjeta. Nakon 45 minuta reakcijska smjesa postaje vlažan gel. Vlažan gel je zamijenjen etanolom te zatim ostavljen u etanolu 3 dana radi poboljšanja svojstava gela. Vlažan gel izmijenjen s tekućim CO<sub>2</sub> osušen je hladnim SCD postupkom (CO<sub>2</sub> superkričnim sušenjem) na 35°C i 7,3 MPa. Nakon toga odzračuje se CO<sub>2</sub> te se dobiva nanokompozitni gel. Osušeni se gel zatim zagrijava radi stabilizacije nanočestica.<sup>14</sup>

U tikvici su pomješani arilni halogenid, anilin, NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> nanokompozitni aerogel te KOH. Otapalo je DMF, a reakcijska smjesa se miješa u atomsferi zraka na 130°C. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Nakon završetka reakcije dodan je etil-acetat, a katalizator je odvojen filtracijom. Organski sloj je ispran vodom i osušen iznad bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Produkt se izolira kromatografijom na koloni. Upotrijebljeni katalizator je ispran etanolom i vodom i sušen na 80°C za daljnju upotrebu.<sup>14</sup>

Katalitička učinkovitost sintetiziranih NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> nanokompozitnih aerogelova za organsku sintezu ispitivana je Buchwald-Hartwigovom C-N

sintezom. Reakcija jodbenzena i anilina koristila se kao modelna reakcija. Kako bi se odredili optimalni uvjeti za sintezu C-N veze iz spomenutih spojeva, aktivnost katalizatora ispitivana je ovisno o različitim čimbenicima kao što su otapalo i temperatura. Usporedni prikaz nalazi se u *Tablici 1*. Može se zaključiti da su niska iskorištenja u reakciji sinteze difenilamina dobivena korištenjem toluena i metilnitrila kao otapala, a najbolja uz DMF pri temperaturi od 130°C.<sup>14</sup>

*Tablica 1.* Optimizacija reakcijskih uvjeta za sintezu difenilamina

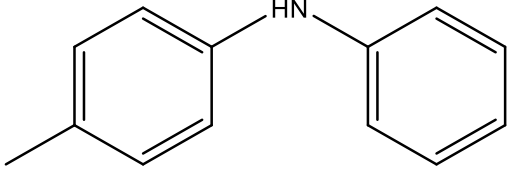
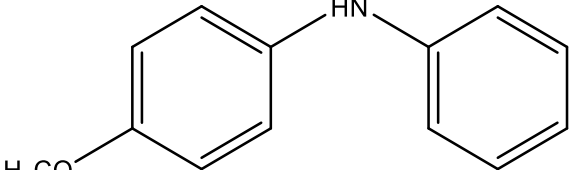
					
	Otapalo	Temperatura/°C	Katalizator/mg	Vrijeme/min	Iskorištenje/%
1	EtOH	Refluks	15	240	92
2	CH <sub>3</sub> CN	Refluks	15	280	72
3	DMF	140	15	120	86
4	Toluen	140	15	45	96
5	H <sub>2</sub> O	Refluks	15	420	68
6	PEG	Refluks	5	260	87
7	H <sub>2</sub> O/EtOH	140	5	300	89
8	DMF	Refluks	5	260	89
9	DMF	140	10	25	95
10	DMF	140	5	45	92
11	DMF	140	20	40	94
12	DMF	130	3	30	97
13	DMF	120	3	55	90
14	DMF	100	3	70	88

Nakon optimizacije uvjeta s raznim otapalima, bazama, punjenjem katalizatora i pri različitim temperaturama, provedena je reakcija stvaranja C-N veze anilina s

različitim arilnim halogenidima. Neki rezultati od interesa koji bi možda mogli vrijediti i za sintezu amino-derivata tiostiblena prikazani su u *Tablici 2*. No, to se ne može sa sigurnošću potvrditi dok se takvo istraživanje eksperimentalno i ne provede, već se na temelju sličnosti s navedenom reakcijom može pretpostaviti tijek i rezultati reakcije. Različiti arilni jodidi, bromidi i kloridi, uključujući različite elektron-odvlačeće i elektron-donorske supstituente učinkovito reagiraju s anilinom. Rezultati pokazuju da su arilni jodidi reaktivniji od arilnih bromida i arilnih klorida. Postojanje elektron-odvlačećih skupina, poput -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -CN i -COCH<sub>3</sub> na arilnim halogenidima, osigurava na odgovarajućim difenilaminskim produktima najveće iskorištenje. Arilni halogenidi s elektron-donorskim skupinama poput -CH<sub>3</sub> i -OCH<sub>3</sub>, učinkovito su reagirali s anilinom u dobrim iskorištenjima, ali ne bolje od arilnih halogenida koji sadrže elektron-odvlačeće skupine.<sup>14</sup>

*Tablica 2.* Sinteza derivata difenilamina

R/X	Reakcijski uvjeti	Produkt	Vrijeme	Iskorištenje
CH <sub>3</sub> /Cl			88	84
CH <sub>3</sub> /Br			69	78

CH <sub>3</sub> /Br		95	78
OCH <sub>3</sub> /Br		112	77

Analiza rezultata je dokazala superiornost CO<sub>2</sub> nadkritičnog načina sušenja. Upotreba nadkritičnog sušenja (SCD) za pripremu nanokompozitnih aerogelova dovela je do značajnog povećanja površine katalizatora, a time i do povećanja učinkovitosti katalizatora. Kada se ekstrakcija otapala dogodi u nadkritičnim uvjetima, stvara se izuzetno porozan materijal male gustoće. Iskorištenje reakcija stvaranja C-N veze kataliziranih novim katalizatorom mnogo je bolji od onih ostalih poroznih katalizatora u uvjetima bez liganada. Raspon reakcija upotrebom nanokompozitnih aerogela NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> je širok – ovim postupkom s aminima reagiraju različiti arilni halogenidi, i oni koji sadrže elektron-donorske i oni koji sadrže elektron-odvlačeće skupine. Najveća iskorištenja dobivena su tijekom kratkih reakcijskih vremena i kod spojeva s elektron-donorskim i kod spojeva s elektron-odvlačećim supstituentima.<sup>14</sup>

#### 2.1.4. Ligandi i predaktivacija u Buchwald-Hartwigovim aminacijama

Danas se u praksi još uvijek najčešće kao katalizator Buchwald-Hartwigovih reakcija aminacije koristi katalizatorski sustav paladija. On uključuje paladij(II) koji vezivanjem na određeni ligand tvori djelotvoran katalizatorski sustav u kojem se paladij nalazi u Pd(0) formi. Naravno da ligandi imaju veoma značajan utjecaj na svojstva i djelotvornost ovakvog katalizatorskog sustava. Također, na katalizatorski sustav utječe i moguća predaktivacija nekim spojem kao što je, na primjer, voda. Nastali kompleks podliježe oksidativnoj adiciji s arilnim elektrofilom. Amin se zatim koordinira s metalom, a kompleks deprotonira

bazom. Na kraju se odvija nukleofina redukcija pri čemu nastaje arilni amin, a katalizator se regenerira.<sup>15</sup> Ovo je ukratko objašnjeni mehanizam Buchwald-Hartwigove aminacije, no naglasak u ovom teorijskom dijelu rada je na najnovijim saznanjima vezanim uz spomenutu reakciju, a koja bi mogla biti održiva konkretno u sintezi amino-derivata tiostiblena koji su tema eksperimentalnog dijela ovoga rada.

Za stvaranje aktivnih vrsta katalizatora koristi se širok raspon izvora paladija od jednostavnih paladijevih soli do preformiranih kompleksa metal-ligand. U gotovo svim slučajevima, vrsta paladija dodana reakciji služi samo kao preteča pravih aktivnih vrsta. Mogući su različiti putevi za stvaranje aktivnih vrsta. U mnogim se slučajevima paladij i ligand dodaju odvojeno, uz očekivanje da će potporni ligand koordinirati s paladijevim izvorom. Alternativno se koriste gotovi kompleksi sa željenim potpornim ligandom koji su već koordinirani na paladij. Ovakav pristup može pružiti bolju kontrolu omjera ligand-paladij i efikasnije generiranje aktivnih vrsta.<sup>16</sup> Paladij(0) je potreban za promicanje oksidativnog dodavanja organskih halogenida, ali i izvori paladija(II) i paladij(0) mogu se učinkovito koristiti u tim reakcijama.<sup>17</sup> Izvori paladija(0), poput kompleksa Pd(dba)<sub>n</sub> ili L<sub>n</sub>Pd(0), mogu izravno ući u katalitički ciklus kroz postupke supstitucije liganda.<sup>16</sup> Izvori paladija(II) (npr. Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, itd.) obično se koriste zbog nižih troškova i veće stabilnosti u odnosu na izvore Pd(0). U tim slučajevima mora se reducirati vrsta Pd(II) u Pd(0) prije započinjanja katalitičkog mehanizma.<sup>16</sup>

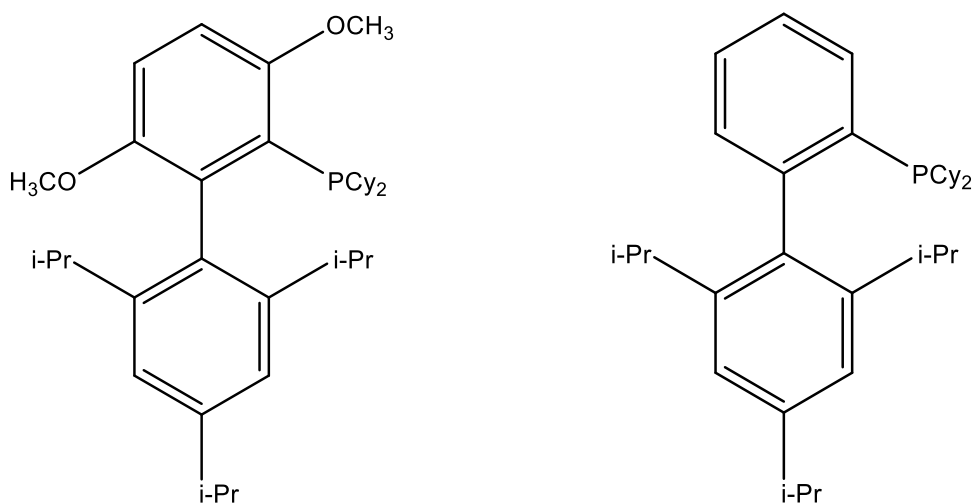
Razvoj katalizatorskog sustava iznimno je usmjeren na sintezu novih liganada koji kordiniraju paladij. Novi primjeri uključuju kelirajuće difenilfosfino-ligande kao što su BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), DPPF (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene), XantPhos (4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene), višekelirajuće fosfine koji doniraju elektrone, na primjer JohnPhos, *N*-heterocikličke karbene i trialkilfosfine, a koji su pomogli da se često puta poveća broj supstrata.<sup>18</sup> Da bi ligandi bili povoljni za neku reakciju i doprinosili učinkovitosti katalizatorskog sustava oni moraju pokazivati dobru stabilnost i visoku reaktivnost, no potrebno je voditi računa i o tome da budu dostupni, ali i ekonsomski pristupačni i isplativi. Isto tako, odabir liganda uveliko ovisi o vrsti rektanata, pa tako kada se govori o arilnim spojevima treba voditi računa o vrsti i položaju supstitucije na aromatskom prstenu.



U laboratorijima se vrlo često koriste BrettPhos i XPhos kao ligandi za koordinaciju paladijevog katalizatorskog sustava.

BrettPhos je prvi puta objavljen 2008. godine za paladijem kataliziranu aminaciju arilnih mesilata i arilnih halogenida. Ovaj ligand sudjeluje u spajanju slabih nukleofila s arilnim halogenidima. Primijećeno je da je ovaj ligand visoko selektivan za monoarilaciju primarnih amina uz minimalno stvaranje diariliranog produkta. BrettPhos je također kemoselektivan za primarne amine u odnosu na sekundarne amine.<sup>19</sup> Nekoliko izmijenjenih verzija BrettPhos također je komercijalno dostupno. Pokazalo se da je *t*-Bu-BrettPhos snažan ligand u katalitičkoj pretvorbi arilnih triflata i arilnih bromida u arilne fluoride<sup>20</sup> kao i u sintezi aromatskih nitro-spojeva.<sup>21</sup>

XPhos prvi je puta predstavljen 2003. godine na primjeru aminacije arensulfonata i arilnih halogenida.<sup>22</sup> Postoje i modificirane verzije XPhosa kao što su *t*-Bu-XPhos i Me<sub>4</sub>*t*-Bu-XPhos. One su upotrebljene za stvaranje dietilnih etera.<sup>23</sup>



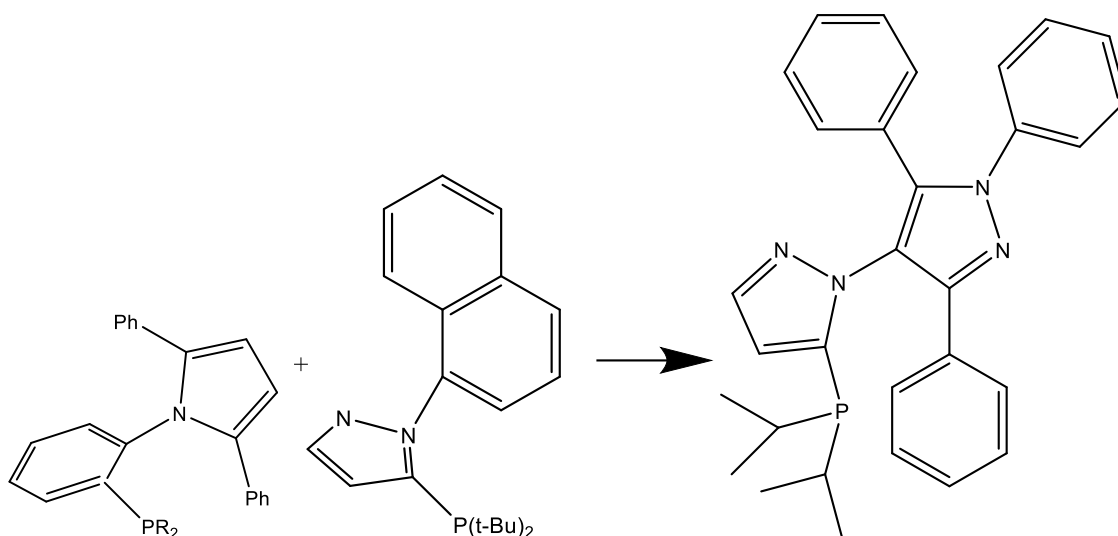
Slika 1. BrettPhos

XPhos

### 2.1.4.1. BippyPhos: vrlo svestrani ligand za Pd katalizirana unakсна C-N spajanja

Najvažnija primjena BippyPhos katalizatora uključuje reakciju primarnog amina s arilnim kloridom koji nije bogat elektronima. Svaki bi novi ligand trebao biti idealno zamišljen za ovu transformaciju. Sekundarni cilj je pokriti relativno širok opseg supstrata za potencijalne primjene paralelne sinteze.<sup>24</sup>

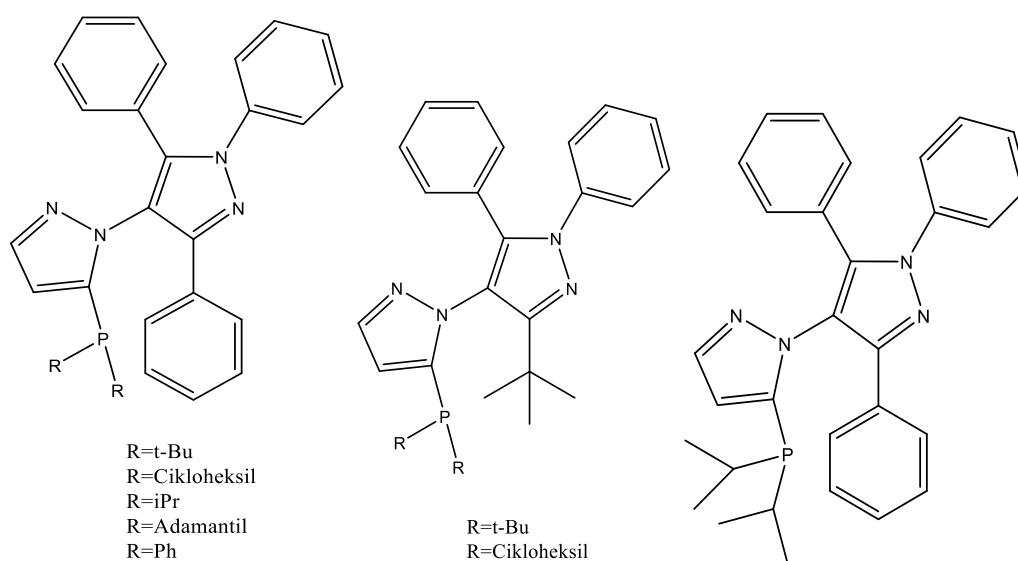
Ova nova vrsta liganda (BippyPhos) može se lako pripremiti iz pirazola koji je podvrgnut alkilaciji s 2-brom-1,3-diketonom, dajući međuprodukt nakon čega slijedi kondenzacija s hidrazinskim derivatom, čime se dobiva drugi pirazol. Postupak je prikazan na *Shemi 1*.



*Shema 1.* Koncept dizajna BippyPhos liganda

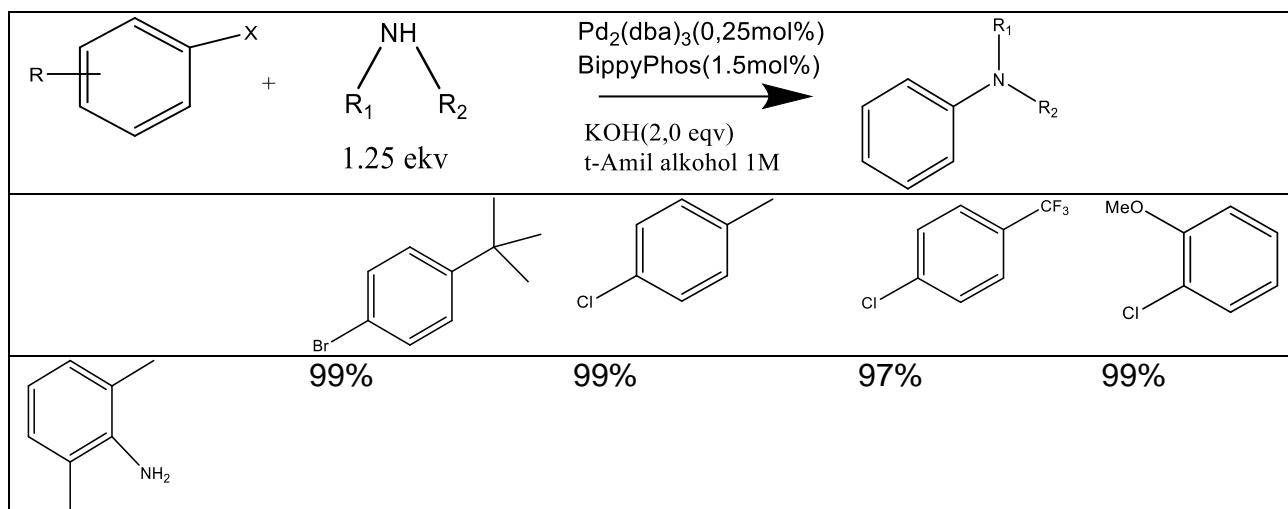
Mogućnosti i širina primjene BippyPhos ubrzo su ocijenjene. Ligand je visoko učinkovit u Pd-kataliziranim C-N reakcijama unakrsnog povezivanja primarnih amina, uključujući slučaj i elektronima siromašnog arilnog klorida. Optimizirani uvjeti za istraživanje bili su *t*-amilni alkohol kao otapalo i KOH kao baza, te temperatura u rasponu od 90–103°C uz 0,5 mmol% Pd. U tim uvjetima, anilini i sekundarni amini također su dobiveni u visokim iskorištenjima. Istraživanja koja

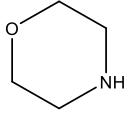
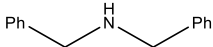
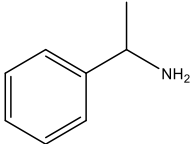
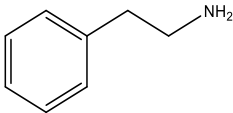
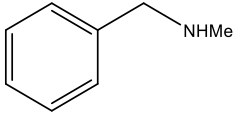
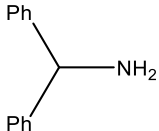
su uključivala spajanje heteroarilnih halogenida s primarnim i sekundarnim aminima potvrdila su da je *t*-amilni alkohol optimalan kao otapalo. Ako se voda koristi uz njega, brzina reakcije je nešto sporija.<sup>24</sup> Pripremljen je i ispitan niz derivata BippyPhos (Slika 2). Općenito, sterički više ometani derivati daju odlična svojstva za reakcije primarnih amina, a sterički manje ometani derivati prikladni su za reakcije sekundarnih amina s arilnim halogenidima. Proučeni su brojni derivati BippyPhos kako bi se bolje razumjeli odnosi strukture i aktivnosti liganda (Tablica 3).



Slika 2. Derivati BippyPhos

Tablica 3. Iskorištenje BippyPhosa s različitim aminima i aril halidima

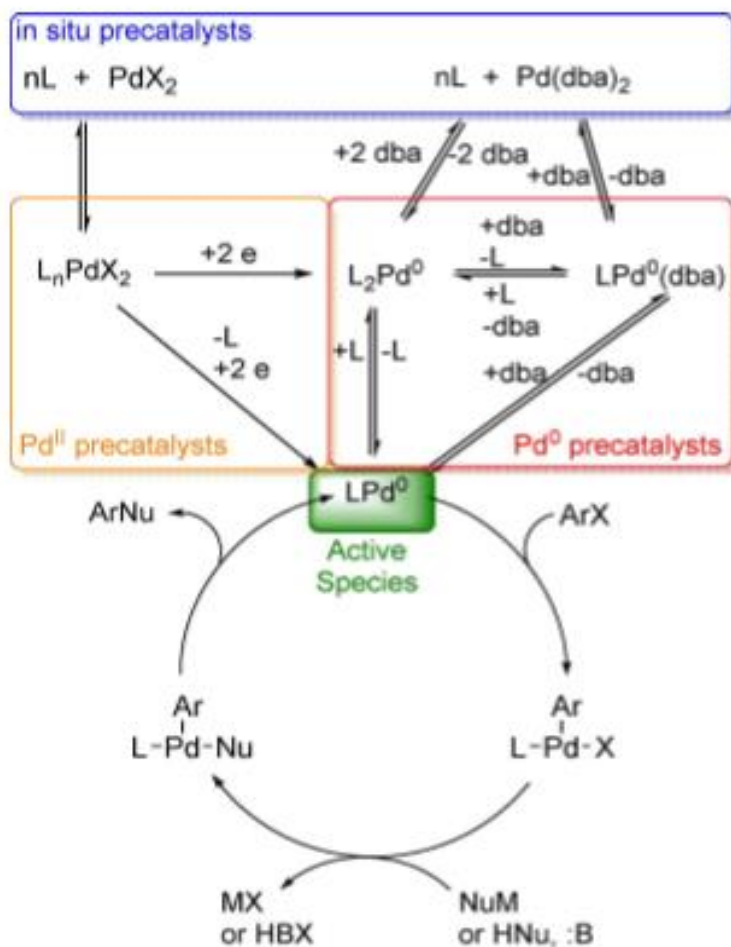


	99%	94%	93%	99%
	86%	88%	60%	<5%
	95%	98%	95%	99%
	84%	79%	93%	95%
	96%	98%	87%	93%
	95%	99%	92%	96%

### 2.1.5. Predkatalizatori paladija koji uspješno stvaraju LPD(0) specije

Razvojem vrlo učinkovitih katalizatorskih sustava došlo je do prelaska s upotrebe *in situ* generiranih katalizatora dobivenih iz izvora liganda i prekursora paladija na upotrebu prethodno formiranih kompleksa paladij-ligand koji mogu učinkovito generirati aktivne vrste. Dizajn ovih sustava usredotočio se na optimizaciju generacije LPd(0) vrsta za koje se pretpostavlja da su aktivni katalizatori u većini najsvremenijih sustava liganda.<sup>16</sup>

Iako interes za primjenu drugih metala, poput bakra, nikla ili željeza, i dalje raste, paladijevi katalizatori ostaju najprimjenjiviji za većinu nukleofilnih supstitucija veza C-halogen, C-pseudohalogen i CH veza. Za stvaranje aktivnih vrsta katalizatora koristi se širok raspon izvora paladija od jednostavnih paladijevih soli do preformiranih kompleksa metal-ligand. U gotovo svim slučajevima, vrsta paladija dodana reakciji služi samo kao preteča pravih aktivnih vrsta. Mogući su različiti putevi za stvaranje aktivnih vrsta (*Shema 2*).<sup>16</sup>



Shema 2. Različiti putevi za stvaranje aktivnih vrsta Pd<sup>16</sup>

### 2.2.5.1. PEPPSI prekatalizator

Postoje različite vrste prekatalize paladijevog katalizatorskog sustava ovisno o izvoru paladija. Jedna od nasuvremenijih i najmodernijih prekataliza je zasigurno PEPPSI prekataliza.

Skupina organskih kemičara razvila je vrlo učinkovitu obitelj prekatalizatora temeljenu na (NHC)PdCl<sub>2</sub>(piridin) sustavu.<sup>25</sup> Vrsta prekatalizatora PEPPSI, poboljšana piridinskim prekatalizatorima, dizajnirana je na način da sadrži (NHC)Pd fragment u zraku stabilnom paladij(II) obliku s četvrtim koordinacijskim mjestom koje zauzima piridinski ligand. PEPPSI prekatalizatori se lako dobivaju reakcijom imidazolijske soli s paladijevim kloridom u prisutnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i željenog

piridinskog liganda.<sup>26</sup> I NHC i piridinski ligand utječu na svojstva PEPPSI prekatalizatora. Sterički neometani piridini, poput 3-klorpiridina, daju aktivnije katalizatore za reakcije umrežavanja organometalnih reagensa od sterički ometanih piridina, poput 2,6-lutidina.<sup>26b</sup> Rekoordinacija piridina za stabilizaciju LPd(0) aktivnih vrsta veoma je važna za aktivnost katalizatora. Ogromni piridini lako disociraju kako bi pokrenuli katalizu, ali učinkovito ne stabiliziraju aktivni katalizator što rezultira kratkim vijekom trajanja. Međutim, u reakcijama spajanja C-S i C-N, 2-pikolin daje aktivnije katalizatore.<sup>27</sup> U tim slučajevima, pojačana aktivacija koja je otežana piridinskim ligandom rezultira učinkovitijim katalizatorom.

Sterički ometani NHC ligandi s arilnim prstenovima, supstituiranima u položajima 2 i 6 aromatske jezgre, općenito predstavljaju najaktivnije katalizatore.<sup>26b</sup> Postoje i ostale podvrste PEPPSI prekatalizatora kao što su PEPPSI-IHept, IPent i Ipr.<sup>16</sup>

Prekatalitički sustav PEPPSI zahtijeva vanjsko reduksijsko sredstvo da ga pretvori u aktivno stanje paladija(0). Rane primjene PEPPSI prekatalizatora bile su ponajprije za unakrsno spajanje arilnih halogenida i organometalnih reagensa. Redukcijska eliminacija i disocijacija piridinskog liganda daje aktivni (NHC)Pd(0) fragment.<sup>26b</sup> PEPPSI prekatalizatori su također učinkoviti za arilaciju anilinskih derivata i tiolata.<sup>27a, 28, 29</sup> Utvrđeno je da dodavanjem reducirajućih tvari, poput izopropoksida, dibutil-magnezija ili morfolina nastaju aktivniji katalizatori.<sup>29</sup> Smatra se da spomenuti reducensi u početku stvaraju Pd(0), ali isto tako i da obnavljaju Pd(II) iz neaktivnih tiolatih kompleksa.<sup>27c</sup>

Iako se paladijevi katalizatori generirani *in situ* i dalje koriste u reakcijama unakrsnog spajanja, njihova primjena u spomenutim reakcijama često rezultira niskom konverzijom. Ovo je istraživanje pokazalo da izbor prekursora paladija može imati značajan utjecaj na svojstva katalizatora i mora se pažljivo razmotriti kao i izbor liganda. Trenutno najsuvremeniji sustavi uključuju prekatalizatore PEPPSI skupine, paladijeve cinamilne i *t*-butilindenilne komplekse i 2-aminobifenilne paladijeve prekatalizatore. Pokazalo se da su ovi sustavi učinkoviti u raznim izazovnim reakcijama unakrsnog spajanja. Mnogi od ovih prekatalitičkih sustava dostupni su u prodaji i trebali bi biti sastavni dio alata za sintetičke kemikalije.<sup>16</sup>

## 2.2. Razvoj i dosadašnja dostignuća u sintezi inhibitora kolinesteraza

Acetilkolinesteraza (AChE) i butirilkolinesteraza (BChE) srodni su enzimi koji su prisutni u ljudskom organizmu. Oni su produkti različitih vrsta gena, no zajedničko im je 54% aminokiselinskog slijeda.<sup>30</sup> Osnovna razlika u njihovom aktivnom mjestu leži u 14 aromatskih aminokiselinskih ostataka u acetilkolinesterazi (AChE) u odnosu na 8 aromatskih i 6 alifatskih aminokiselinskih ostataka u butirilkolinesterazi (BChE). To omogućava butirilkolinesterazi hidrolizu većih supstrata i liganada u odnosu na acetilkolinesterazu.<sup>31-34</sup> Bez obzira na razliku u njihovoj strukturi obje imaju veoma važnu ulogu u normalnom funkcioniranju ljudskog organizma.

AChE ima važnu fiziološku ulogu u ljudskom tijelu. Ona kontrolira prijenos živčanih impulsa u kolinergičkim sinapsama središnjeg i perifernog živčanog sustava hidrolizom neurotransmitera acetilkolina. Također, ona je odgovorna i za staničnu adheziju, komunikaciju između stanica, ali isto tako i za stvaranje amiloidnih vlakana koja su karakteristična za Alzheimerovu bolest.<sup>35-37</sup> S druge strane, BChE nema toliko značajnu fiziološku ulogu kao AChE već sudjeluje u detoksikaciji ksenobiotika kao što su organski fosfori, kokain i aspirin te u bioaktivaciji lijekova poput bebuterola koji se koristi u liječenju astme.<sup>38,39</sup> Osim ovih uloga, butirilkolinesteraza također može biti koregulator prijenosa živčanih impulsa u kolinergičkim sinapsama te ima sposobnost katalizirati hidrolizu acetilkolina. Utvrđeno je da visoke razine butirilkolinesteraze imaju ulogu u simptomima koji se javljaju kod Alzheimerove bolesti kao što su neurofibrilarni zapleti i neuritski plakovi. Oba enzima, i acetilkolinesteraza i butirilkolinesteraza, u prevelikim količinama mogu uzrokovati probleme odnosno neurodegenerativne poremećaje u ljudskom organizmu.<sup>40,41</sup> Iz tog razloga, inhibicija kolinesteraza godinama unazad važna je i istraživana tema. Utvrđeno je da je inhibicija promatranih enzima potencijalno moguća primjenom 4/5-ariletaniloksazola, a kasnije i poboljšana aminacijom istih u smislu boljeg vezanja molekule u aktivno mjesto enzima.<sup>42</sup>

### 2.2.1. Dizaj, karakterizacija i inhibicijska sposobnost derivata benzilaminskih oksazola

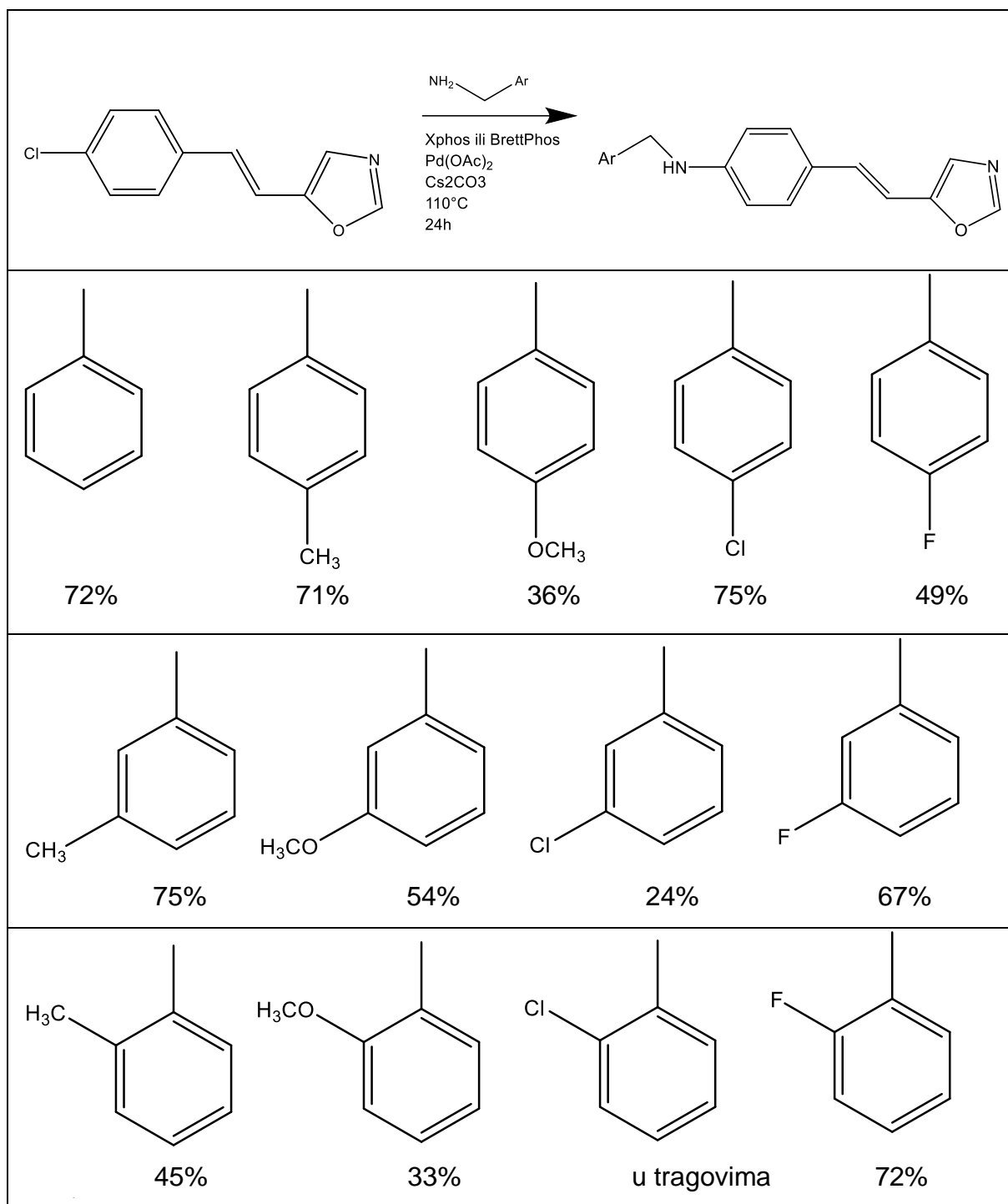
Dizajnirani su novi derivati *trans*-amino-5-ariletetil-oksazola u kojima se NH skupina nalazi na arilnom dijelu molekule oksazolskih stilbena. Za sintezu stiriloksazola korištena je Van Leusenova reakcija. Stiriloksazol s klorom kao supstituentom je *N*-alkiliran primjenom Buchwald-Hartwigove reakcije.<sup>43</sup> Nastali benzilaminski oksazoli testirani su kao inhibitori kolinesteraza. Svi stiriloksazolski amini su fotokemijski ciklizirani da bi se dobili naftoksazolni benzilamini.<sup>44</sup> Oni su također podvrgnuti ispitivanju. Zahvaljujući tome dobivene su različite molekule oksazola i naftoksazola čije su inhibicijske sposobnosti testirane na kolinesterazama.<sup>43</sup>

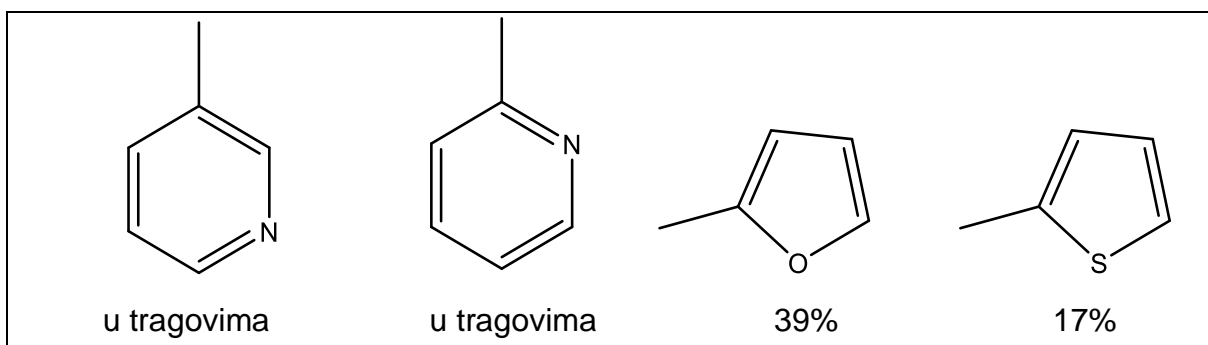
Korištenjem reakcije *N*-alkiliranja na prethodno sintetiziranim *trans*-klor-ariletetiloksazolima novi *trans*-amino-5-ariletetiloksazol<sup>44</sup> derivati su sintetizirani u cilju uvođenja nove funkcionalne skupine koji podsjeća na acetilkolin, supstrat kolinesteraze. Derivati su prikazani u *Tablici 4* zajedno s iskorištenjima koja su za pojedini derivat dobivena. Buchwald-Hartwigove reakcije katalizirane su s dva katalizatora - BrettPhos i XPhos. Također, reakcija je optimirana na najpovoljnije uvjete kako bi se povećalo iskorištenje. Cezijev karbonat zamijenio je prvotno upotrijebljenu bazu natrijev *t*-butoksid. Naime, korištenjem natrijevog *t*-butoksida kao baze došlo je do dehalogeniranja čime je provedba Buchwald-Hartwigove reakcije bila otežana. Pri optimizaciji uvjeta reakcije mijenjana je, osim baze, i temperatura, ali i otapalo kako bi se dobila što viša iskorištenja i konverzije reaktanata. Spojevi s piridinskim prstenom i 2-klorfenilnim supstituentom sintetizirani su samo u tragovima i nisu dalje istaživani. Piridinski derivati nisu se mogli dobiti vjerojatno zbog utjecaja bazičnosti heteroaromatskog prstena koji sadrži dušik na složene reakcijske korake reakcije Buchwald-Hartwigove aminacije. Samo su neki spojevi uspješno fotokemijski ciklizirani u nove policikličke derivate. Ostali početni amini nisu reagirali u reakciji elektrociklizacije i ostali su neprореagirani u reakcijskoj smjesi, od kojih su neki smjesa konfiguracionih izomera. Fotokemijski reaktivni anilini pokazali su sposobnost *cis-trans* fotoizomerizacije tijekom fotoreakcije i kao posljedica toga dobiveni su fotociklički produkti. Valja naglasiti da je samo *cis*-konfiguracija pogodna za



fotociklizaciju. Svi spojevi su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani, a struktura i čistoća nastalih spojeva potvrđena  $^{13}\text{C}$  i  $^1\text{H}$  dvodimenzionalnim NMR tehnikama i HRMS analizama.<sup>43</sup>

Tablica 4. Iskorištenja različitih amina dobivenih Buchwald-Hartwigovom reakcijom





Jedanaest novih sintetiziranih derivata *trans*-amino-5-ariletetil-oksazola testirano je u širokom rasponu koncentracija kao BChE inhibitori kako bi se procijenila koncentracija inhibitora koja inhibira 50% aktivnosti enzima ( $IC_{50}$ ). Najmoćniji BChE inhibitori bili su spojevi *trans*-*o*-metoksifenil, *trans*-*m*-fluorofenil i *trans*-*m*-metoksifenil s  $IC_{50}$  od oko 30mM. BChE je imao najmanji afinitet vezanja za spoj *trans*-*o*-metilfenil, koji je 5,5 puta niži od najsnažnijeg inhibitora *trans*-metoksifenila. Najmoćnijim inhibitorima su se pokazali spojevi koji sadrže *ortho*-metoksi-, *meta*-fluor- i *meta*-metoksi-supstituente u fenilnim prstenima. U slučaju metilnog supstituenta, njegov položaj u jezgri nema utjecaja jer su svi metilni derivati bez obzira na supstitucijski položaj imali sličan  $IC_{50}$  i bili najslabiji inhibitori među ispitivanim spojevima. Zaključuje se da *para*-supstitucijski položaj i metilni supstituenti uzrokuju neaktivnost spojeva, dok su *ortho*- i *meta*-supstitucijski položaji s metoksi-supstituentom te *meta*-supstitucijski položaj s fluorom kao supstituentom dali iznimno aktivne spojeve. Jedanaest derivata *trans*-amino-5-ariletetil-oksazola inhibiralo je maksimalno 20% AChE aktivnosti i  $IC_{50}$  vrijednosti nije bilo moguće odrediti.<sup>43</sup>

Četiri policiklička nafto[1,2-*d*]oksazola i dva izolirana *cis*-izomera amino-5-ariletetiloksazola također su ispitani kao potencijalni inhibitori kolinesteraza. Svi su osim jednoga inhibirali oba enzima s više od 50%. Zanimljivo je također spomenuti da su *cis*-izomeri pokazali veći učinak inhibicije BChE od njihovih elektrocikličkih produkata.<sup>43</sup>

U slučaju AChE, čini se da su elektrocilizacija i *trans*-*cis* fotoizomerizacija derivata amino-5-ariletetil-oksazola omogućili dodatne interakcije na aktivnom mjestu poboljšavajući sposobnost inhibicije. Dobiveni rezultati pokazuju da se

ispitivani oksazolni amini kao i odgovarajući nafto [1,2-*d*]okszolni derivati mogu klasificirati kao selektivni inhibitori BChE.<sup>43</sup>

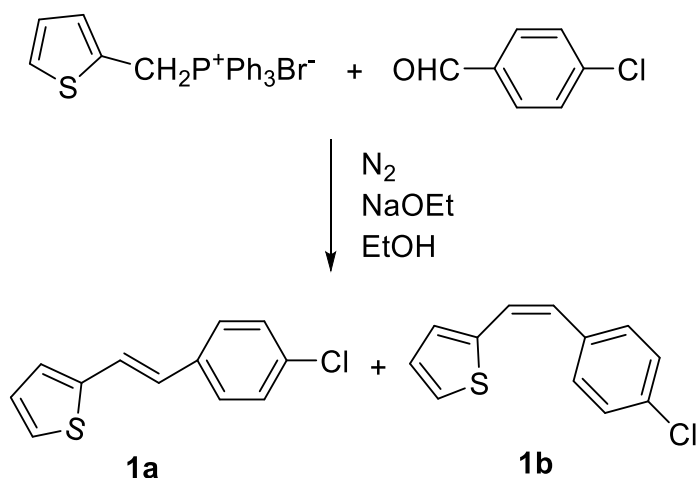
### 3. REZULTATI I RASPRAVA

#### 3.1. Uvod

U teorijskom dijelu istaknuta je važnost i uloga inhibicije kolinesteraza u današnjoj farmaceutskoj industriji. Ranija istraživanja u našoj istraživačkoj grupi pokazala su da benzilaminski oksazoli pokazuju dobra inhibicijska svojstva. Oni sadrže oksazolsku podjedinicu, izražene biološke aktivnosti, koja na sebi ima vezanu konjugiranu dvostruku vezu. No isto tako amino-skupina u benzilaminskim oksazolima posjeduje značajna farmakološka svojstva. Kao svojevrsni nastavak takvog istraživanja u ovom radu umjesto oksazolske jezgre korištena je tiofenska koja je ipak imala prednost nad furanskom zbog svoje veće stabilnosti. Također s biološkog aspekta sumpor bi bio zanimljiviji za proučavanje pa su stoga rađeni sumporovi analozi furana - tiofeni.

#### 3.2. Sinteza 2-(4-klorstiril)tiofena

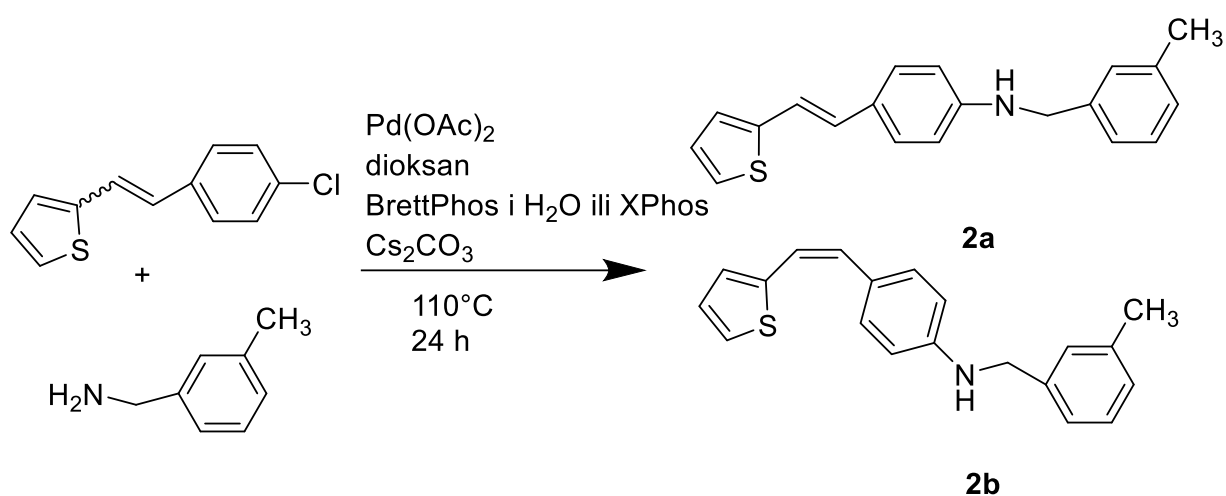
Za sintezu 2-(4-klorstiril)tiofena korištena je Wittigova reakcija (Shema 3). Kao reaktanti korišteni su trifenil(tiofen-2-ilmetil)fosfonijev bromid i 4-klorbenzaldehyd. Kao produkt dobivena je smjesa *trans*- i *cis*- izomera 2-(4-klorstiril)tiofena. Dobivena smjesa produkata analizirana je <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom.



Shema 3. Dobivanje 2-(4-klorstiril)tiofena (1).

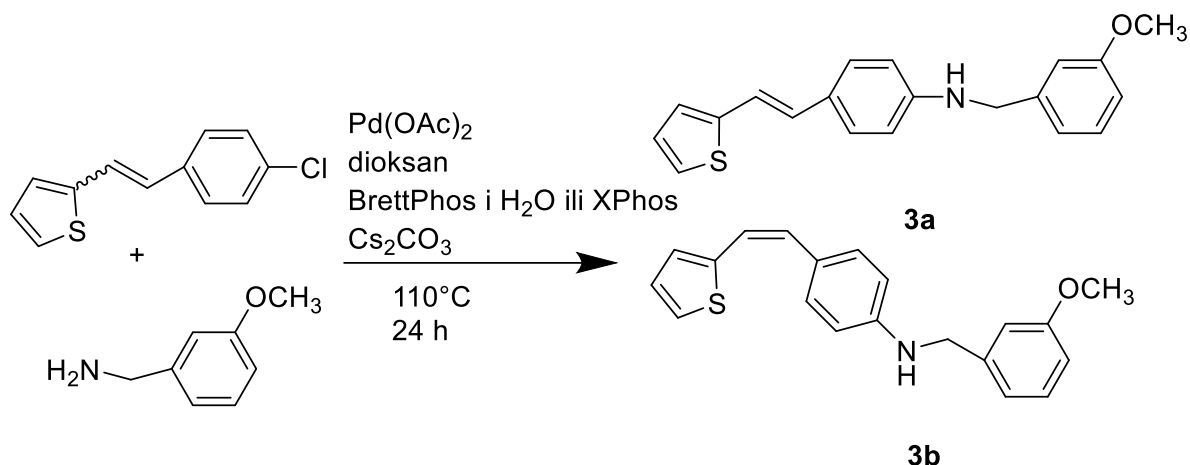
### 3.3. Sinteza amino derivata tiostilbena

Za sintezu amino derivata tiostilbena **2-6** korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija (Shema 4), opisana u teorijskom uvodu (poglavlje 2.1.). Smjesa *trans*-2-(4-klorstiril)tiofena i *cis*-2-(4-klorstiril)tiofena korištena je kao polazni spoj u reakcijama aminacije s nizom različitih amina (Shema 4). Korišteni su benzilni amini, koji su u položaju 3 supstituirani metilnom skupinom, metoksi-skupinom, klorom ili fluorom, te 2-tiofenmetilamin i 2-furfurilamin.



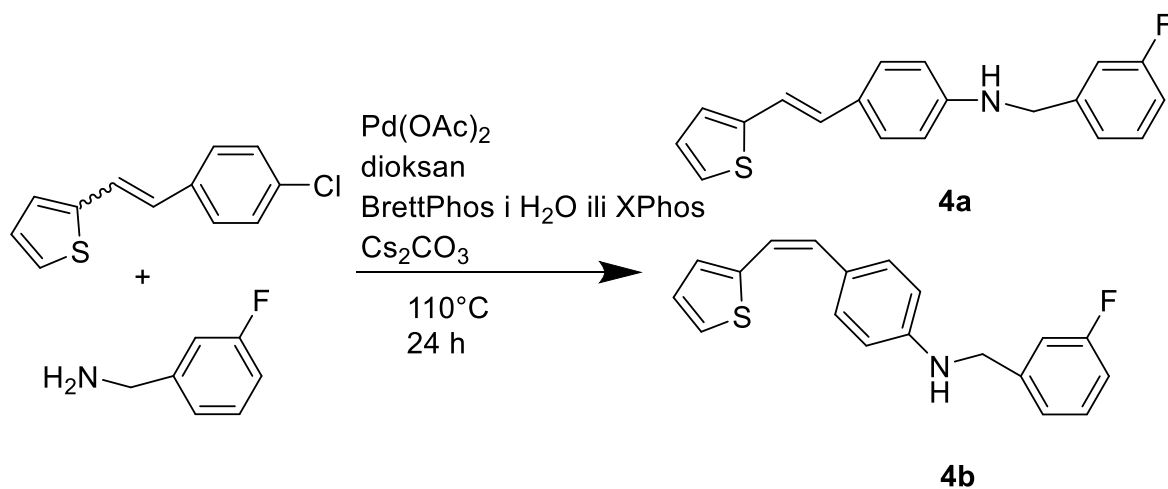
Shema 4. Sinteza *N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**2**).

Tijekom sinteze navedenih amino derivata tiostilbena varirani su različiti uvjeti provedbe Buchwald-Hartwigove aminacije.



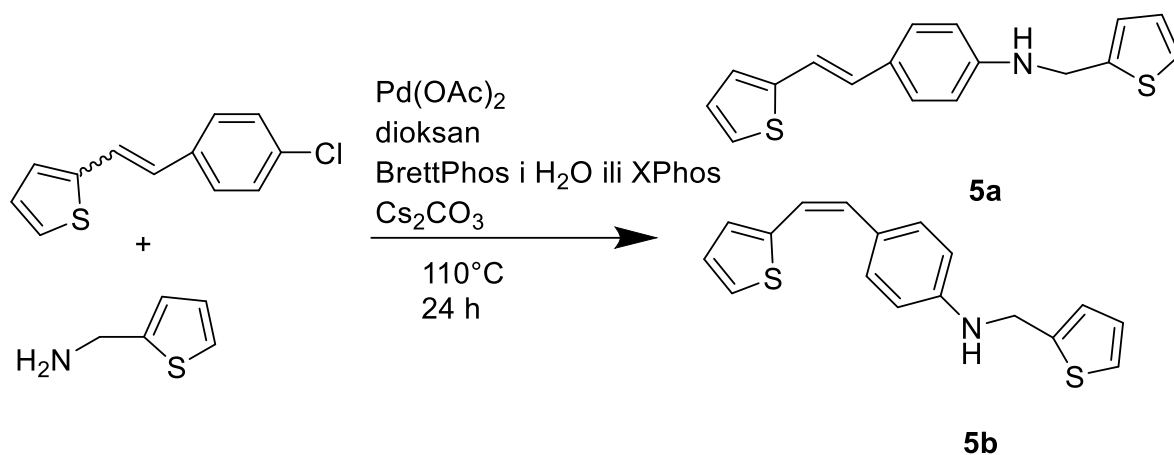
Shema 5. Sinteza *N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**3**).

Svi amino derivati sintetizirani su naprije uz BrettPhos kao ligand te uz prisutnost vode. Zatim su provedene sinteze s XPhosom kao ligandom, no bez prisutnosti vode.



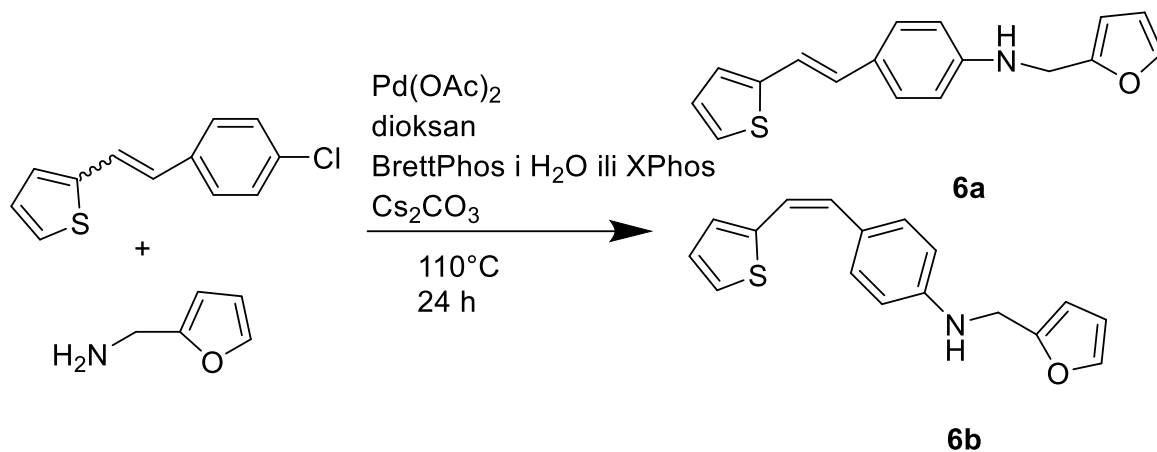
Shema 6. Sinteza *N*-(3-flourbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**4**).

Također mijenjan je i redoslijed dodavanja katalizatora,  $\text{Pd(OAc)}_2$ , te način njegova vaganja. Najprije je vagan u lađici i zatim prebačen u reakcijsku bočicu, a kasnije je vagan direktno u reakcijsku bočicu zbog njegove velike higroskopnosti. U prvom je slučaju dodan u reakcijsku bočicu nakon dioksana i BrettPhosa, a u drugom je slučaju, kada je vagan direktno u reakcijsku bočicu, dodan prvi.



Shema 7. Sinteza 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilina (**5**).

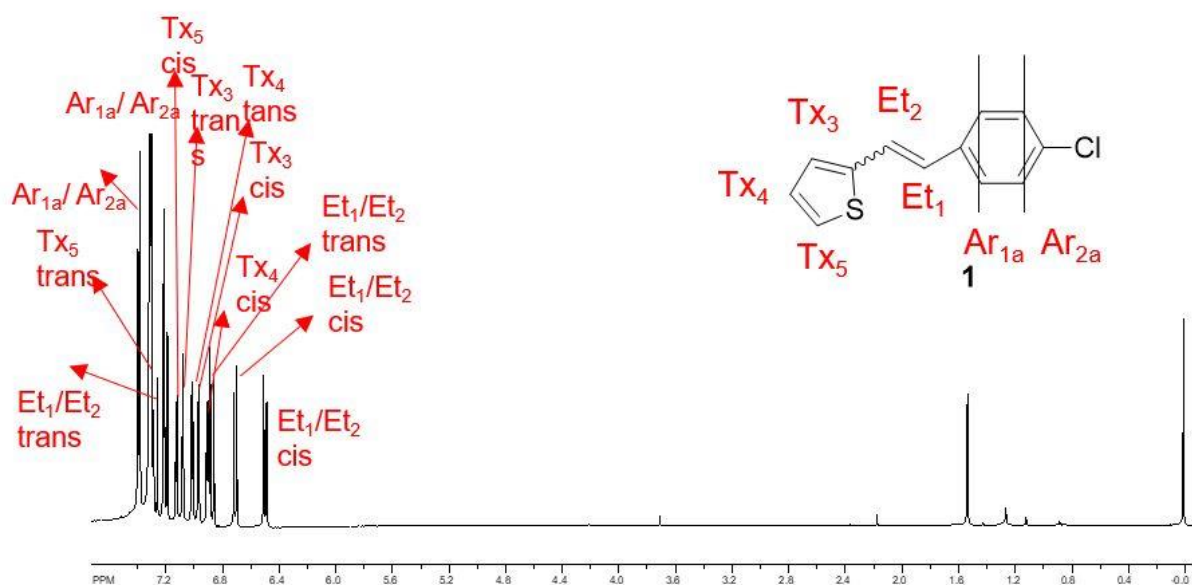
Također početni je spoj (**1**) uziman u obliku alikvota i dodavan u reakcijsku bočicu. Najprije je bio otopljen u smjesi etera i metanola te se iz navedene smjese uzeo alikvot. Smjesa metanola i etera otparila se, a početni spoj (**1**) otopio u dioksanu i takav dodavao u reakcijsku bočicu.



Shema 5. *N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**6**).

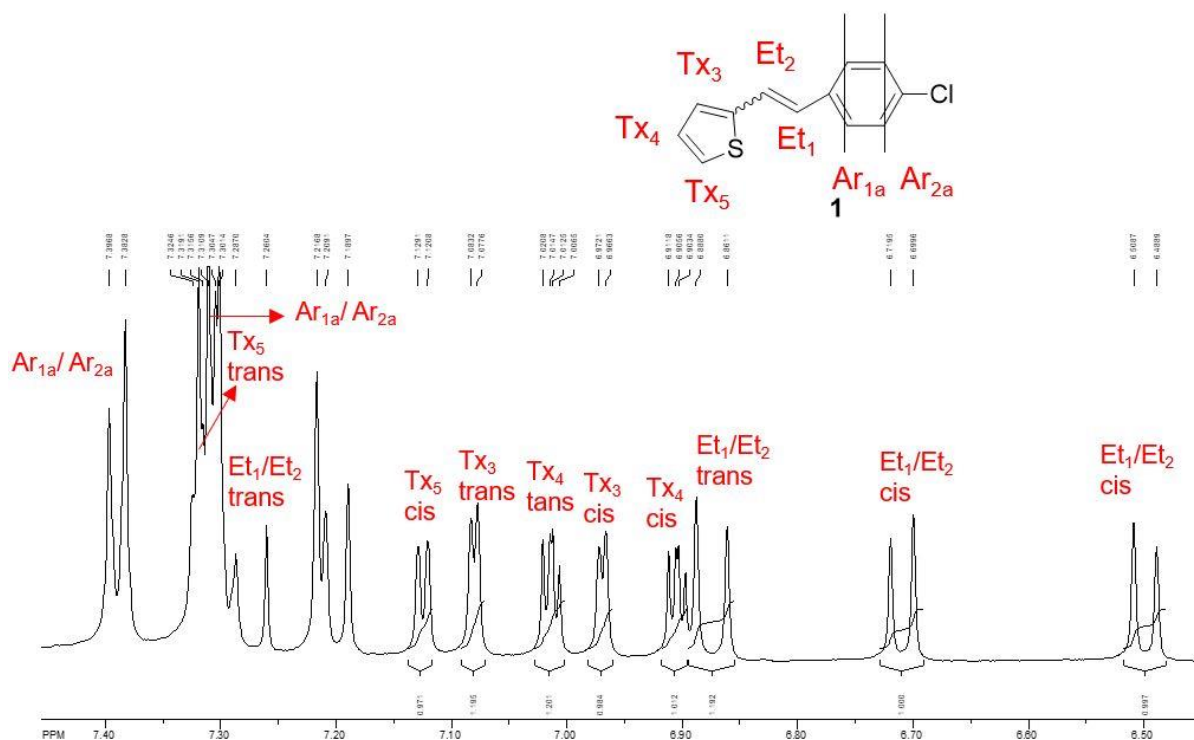
U drugom slučaju početni je spoj bio otopljen u dioksanu i iz navedenog se uzeo alikvot koji je direktno dodan u reakcijsku bočicu.

Za početni spoj, 2-(4-klorstiril)tiofen (**1**) na *slikama* 3 i 4 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar. Spektar prikazuje da je spoj **1** očekivano nastao u Wittigovoj reakciji kao smjesa *cis*- i *trans*- izomera. Benzenski protoni,  $\text{Ar}_{1a}$  i  $\text{Ar}_{2a}$ , sprežu se na dublete i nalaze u području karakterističnom za aromatske protone (7 - 9 ppm).



*Slika* 3.  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-(4-klorstiril)tiofena (**1**).



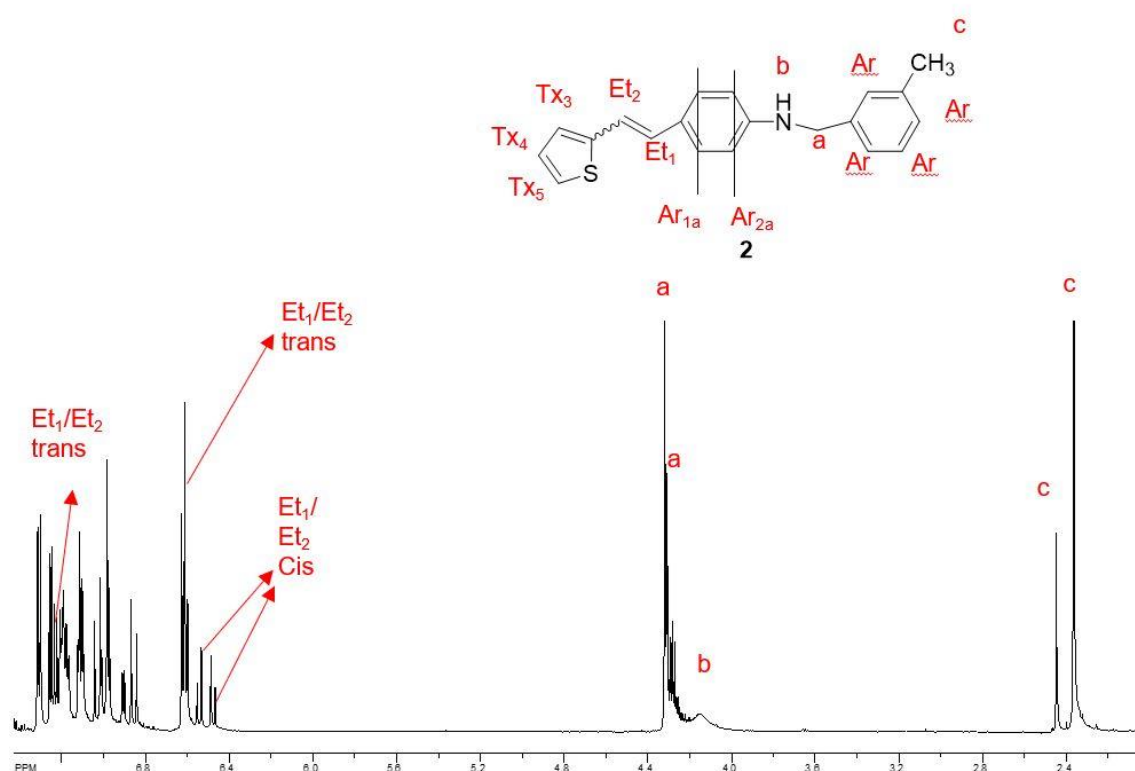


Slika 4.  $^1\text{H}$  NMR spektar aromatskog dijela 2-(4-klorostiril)tiofena (**1**).

Za aromatske protone ne možemo sa sigurnošću tvrditi koji signal pripada konkretno kojem protonu zbog njihove sličnosti i djelomičnog preklapanja signala. Zbog toga su u spektru označeni kao  $\text{Ar}_{1a}$  i  $\text{Ar}_{2a}$ . Jedan dublet, s ujedno najvećim integralom od 2 u spektru i pripada jednom paru ekvivalentnih protona. Protoni tiofenskog prstena, također (hetero)aromatski protoni, nalaze se na nešto manjim kemijskim pomacima od onih benzenskih. Proton  $\text{Tx}_4$  spreže se na dublet-dubleta. Pretpostavlja se da se na 6,90 ppm nalazi signal koji se pripisuje *cis*-, a na 7,01 ppm signal koji se prepisuje *trans*- izomeru. Proton  $\text{Tx}_3$  spreže se na dublet, te u spektru pokazuje dva signala. Pretpostavlja se da signal na 6,97 ppm pripada *cis*-, a na 7,05 ppm *trans*- izomeru. Proton  $\text{Tx}_5$  spreže se s protonom  $\text{Tx}_4$  na dublet. U spektru se vidi jedan njegov signal na 7,12 ppm te se pretpostavlja da on pripada *cis*- izomeru. Dublet *trans*- izomera je u području benzenskih protona (7,30 ppm - 7,35 ppm) te se vjerojatno preklopio s njihovim signalima. Etenški su protoni označeni u spektru oznakom  $\text{Et}_1/\text{Et}_2$  jer se također ne može sa sigurnošću tvrditi koji signal pripada konkretno kojem etenskom

protonu zbog njihove slične kemijske okoline. Signali koji se javljaju na 6,50 ppma i 6,71 ppma pripadaju *cis*- izomeru što potvrđuje konstanta sprege od 11,89 ppma. Dublet na 6,87 ppm s konstantom sprege od 16,18 Hz te dublet na 7,25 ppma s konstantom sprege od 16,12 Hz pripadaju *trans*- izomeru, što iznos konstante sprege dokazuje.

Na *slici 5*. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-metilbenzil)-4-(2(tiofen-2-il)vinil)anilinom **2**.

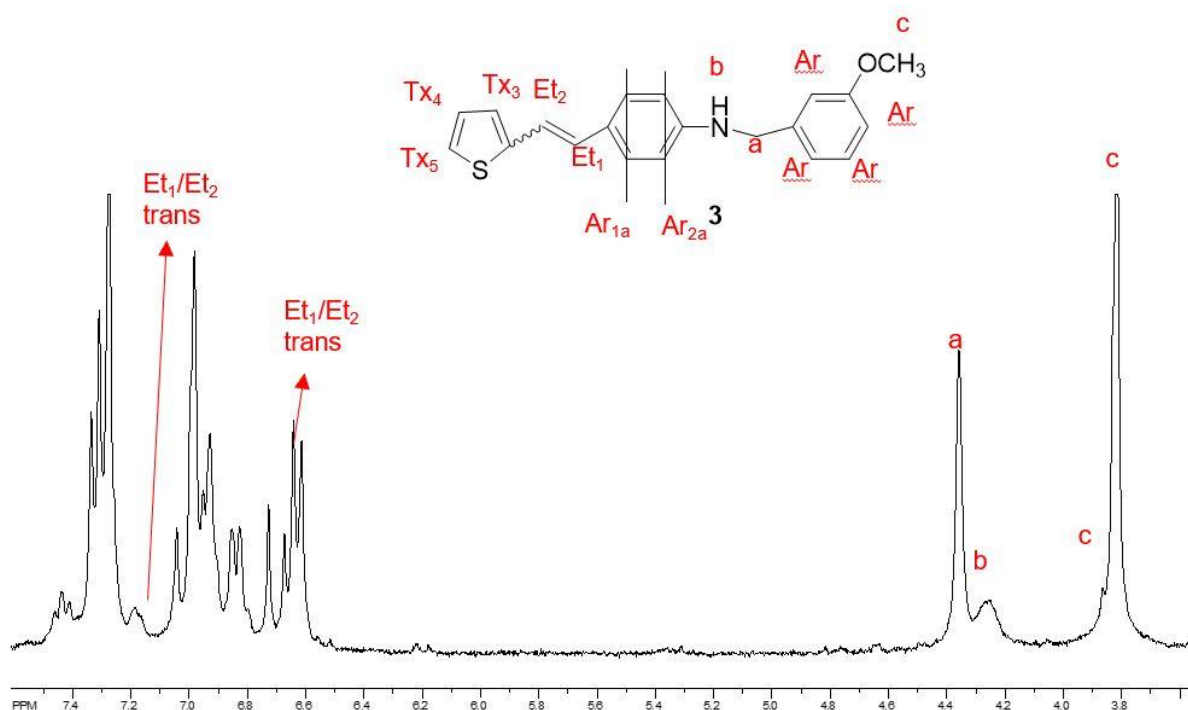


*Slika 5.*  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilinom (**2**).

U odnosu na početni spoj uočavaju se signali koji se mogu pripisati nastalom produktu. Između 2,25 ppma i 2,50 ppma nalaze se dva singleta protona **c** karakteristična za  $\text{sp}^3$  hibridizirane protone vezane na benzenski prsten. Singlet između 4,00 ppma i 4,20 ppma prepisuje se protonu **b**. To je proton amino skupine i ujedno dokaz nastalog amina. Dva singleta između 4,30 i 4,40 ppma

pripadaju protonima a dva geometrijska izomera. Dva singleta protona c i dva singleta protona a dokazuju da je nastala smjesa produkata *cis*- i *trans*- izomera. Singleti protona a i c s integralom od 2 pripadaju istoj molekuli, a isto vrijedi i za singlete protona a i c s integralom od 3. Između signala b i a pojavljuje se na  $\approx 4,20$  ppm triplet koji pripada neizreagiranom 3-metilbenzilaminu.

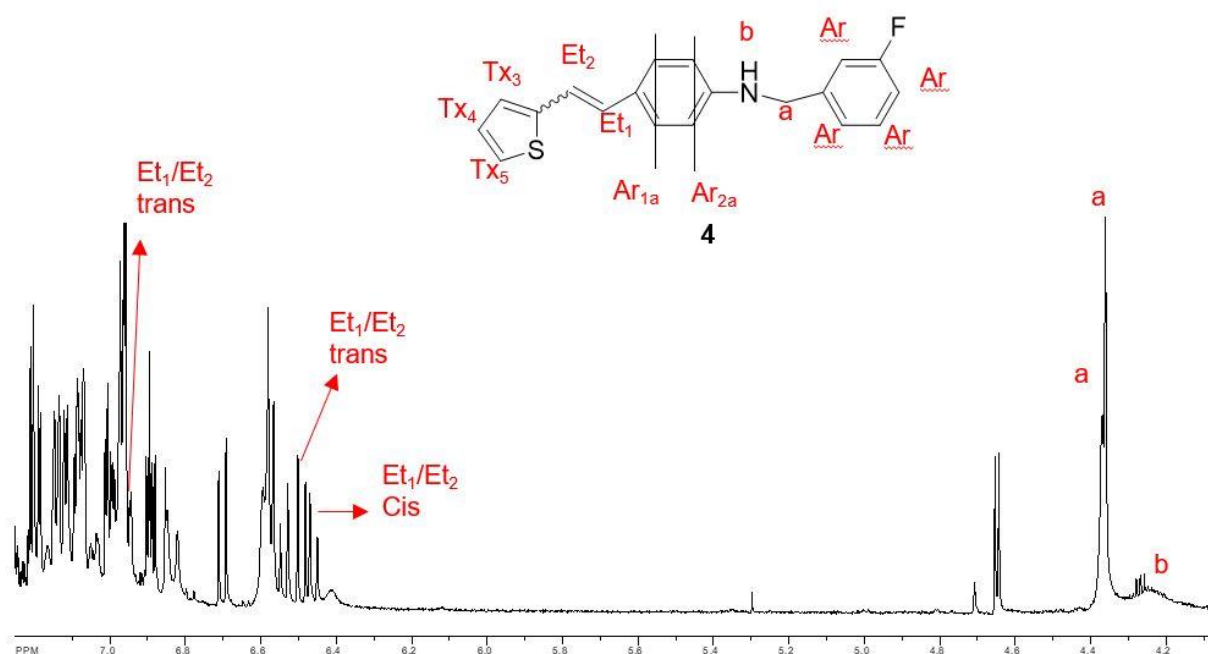
Na slici 6 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilinom (**3**).



Slika 6.  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilinom (**3**).

U odnosu na početni spoj uočavaju se signali koji se mogu prepisati nastalom produktu. Između 3,70 ppm i 3,90 ppm nalazi se singlet protona c. On je nešto otklonjeniji zbog induktivnog efekta kisika. Široki singlet između 4,20 ppm i 4,30 ppm prepisuje se protonu b. To je proton amino skupine i ujedno dokaz nastalog amina. Proton a pokazuje singlet između 4,30 ppm i 4,40 ppm. Signali *cis*-izomera protona Et<sub>1</sub>/Et<sub>2</sub> veoma su slabo izraženi, gotovo nevidljivi, između 6,15 ppm i 6,25 ppm. Signali *trans*-izomera protona Et<sub>1</sub>/Et<sub>2</sub> nalaze se između 6,55

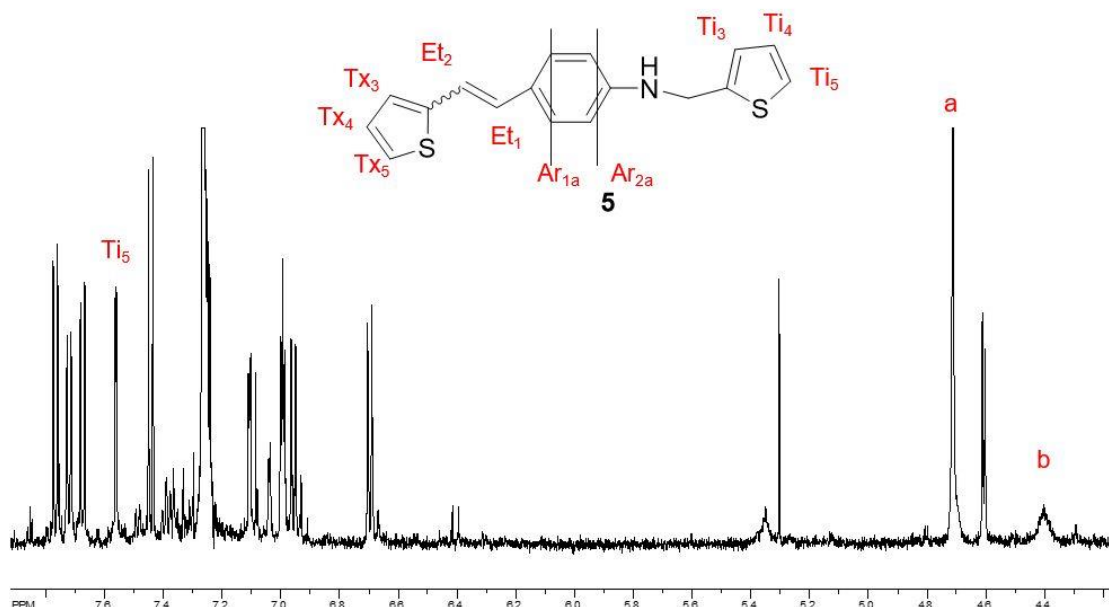
ppma i 6,65 ppma odnosno između 7,05 i 7,15 ppma te se dobro vide. Zaključuje se da je kao većinski nastao *trans*- izomer što može biti posljedica utjecaja metoksi-skupine.



Slika 7. <sup>1</sup>H NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilinom (**4**).

Na slici 7 prikazan je <sup>1</sup>H NMR spektar frakcije obogaćene *N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilinom (**4**). U odnosu na početni spoj uočavaju se signali koji se mogu prepisati nastalom produktu. Singlet između 4,20 ppma i 4,30 ppma prepisuje se protonu b. To je proton amino skupine i ujedno dokaz nastalog amina. Proton a pokazuje dva singleta između 4,30 ppma i 4,40 ppma, što upućuje da je prisutna smjesa *cis*- i *trans*- izomera. Na ≈4,2 ppma pojavljuje se triplet za kojeg se smatra da pripada neizreagiranom 3-fluorbenzilaminu. Signali *cis*- izomera protona Et<sub>1</sub>/Et<sub>2</sub> slabije su izraženi između 4.40 ppma i 4.50 ppma u odnosu na signale *trans*- izomera koji se nalaze između 6,55 ppma i 6,65 ppma odnosno između 6,90 ppma i 7,00 ppma. Zaključuje se da je većinski nastao *trans*- izomer što može biti posljedica utjecaja fluora kao supstituenta.

Na slici 8 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilinom (**5**). U odnosu na početni spoj uočavaju se signali koji se mogu prepisati nastalom produktu.



Slika 8.  $^1\text{H}$  NMR spektar frakcije obogaćene 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilinom (**5**).

Singlet između 4,35 ppm i 4,45 ppm prepisuje se protonu b. To je proton amino skupine i ujedno dokaz nastalog amina. Proton a pokazuje singlet između 4,70 ppm i 4,80 ppm. Signali *cis*- izomera protona  $\text{Et}_1/\text{Et}_2$  veoma su slabo izaženi, gotovo nevidljiv, između 6,35 ppm i 6,45 ppm. *Trans*- konstanta prevladava u spektru, pa se zaključuje da je većinski produkt *trans*- konfiguracije.

Dodatno, snimljeni su i maseni spektri svih uzoraka/frakcija nakon aminacije te provedene kolonske kromatografije u kojima je prisutno najviše očekivanih produkata, i u njima su detektirane neparne mase produkata.

Svi su amini **2-6** sintetizirani najprije pomoću liganda BrettPhos, a zatim su sve reakcije ponovljene s XPhos ligandom. Prilikom sinteze s ligandom BrettPhos provodila se prekataliza vodom. BrettPhos se pokazao kao bolji ligand u sintezi amina **2** koji u položaju 3 ima supstituiranu metilnu skupinu na benzilnom prstenu. Amini **3** i **4** koji u položaju 3 na benzilnom prstenu imaju supstituiranu

metoksi-skupinu odnosno F, te amin **5** s 2-metiltiofenskom jezgrom u većem su iskorištenju sintetizirani pomoću liganda XPhos. Amin **6** s furfuralnom jezgrom nije uspješno sintetiziran niti s ligandom XPhos niti s ligandom BrettPhos. Posljedica toga je sklonost furanske jezgre raspadanju to jest osomljavanju. Valja naglasiti da se prilikom korištenja liganda XPhos aparatura propuhivala argonom, dok prema propisanom postupku pri korištenju liganda BrettPhos to nije potrebno. Također, prilikom sinteze amina **2** s ligandom BrettPhos početni spoj **1** uziman je kao alikvot iz smjese metanola i etera, nakon čega je smjesa otapala otparena na rotacijskom uparivaču, a spoj **1** zatim otopljen u maloj količini dioksana i dodan u reakcijsku bočicu. Ostala količina dioksana dodana je zasebno u reakcijsku bočicu na samom početku. U svim ostalim slučajevima sinteze s ligandom BrettPhos, osim kod metoksi-skupine početni spoj otopljen je u dioksanu te kao alikvot zajedno s njim dodan u reakcijsku bočicu što je također moglo utjecati na ishod reakcije.

Kod nekih spojeva situacija je puno čistija tj. vidi se lijepo signal amina, kao što je slučaj kod spoja **2** i **3** (*slike 5* i *6*). Kod spojeva **4** i **5** (*slike 7* i *8*) situacija je složenija, pa se može pretpostaviti da nije nastao većinski samo jedan amin, već se pojavljuje u obliku smjese, ali i da postoje signali neizreagiranih liganada koji su vidljivi u spektrima, jer su eluiranjem na kolonkoj kromatografiji imali sličnije vrijednosti  $R_f$  očekivanim produktima.

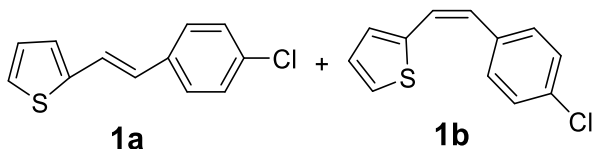
## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

### 4.1. Opće napomene

Eksperimenti reakcija aminacije provedeni su u uljnoj kupelji, a korišteno je parafinsko ulje. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm). Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene je nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  NMR) i masena spektrometrija (MS). Spektri  $^1\text{H}$  NMR snimljeni su na Bruker AV600 na 300 MHz ( $^1\text{H}$  NMR). Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. Koriste se sljedeće kratice: s, singlet; d, dublet; t, triplet; dd, dublet-dubleta. Skraćenica PE/DCM odnosi se na smjesu petroletera i diklormetana, DCM/MeOH na smjesu diklormetana i metanola.

### 4.2. Sinteza 2-(4-klorstiril)tiofena (1)

U okrugloj trogrolj tikvici od 250 mL otopi se 2,354 g (0,0082 mol) trifenil(tiofen-2-ilmetil)fosfonijeva bromida u 100 mL apsolutno suhog etanola u struji dušika. Otopini se doda 1,043 g (0,0074 mol) 4-klorbenzaldehida i smjesa se počne miješati na magnetskoj miješalici. U lijevku za dokapavanje priredi se otopina natrijevog etoksida iz 0,240 g (0,0100 mol) natrija u 10 mL apsolutno suhog etanola i polako dokapava u reakcijsku smjesu. Reakcija se ostavi miješati do sljedećeg dana. Iz narančasto-crvene otopine upari se etanol, doda vode (oko 20 mL) i produkt se ekstrahira toluenom ( $4 \times 20$  mL). Organski sloj se suši 2 h iznad  $\text{MgSO}_4$ , upari se toluen. Ostatak se kromatografira na koloni uz silika-gel kao adsorbens i čisti petroleter kao eluens. Sve je praćenom TLC-om na 254 nm. TLC pločica razvijena je u čistom petroleteru. Nakon otparavanja eluensa na stijenkama tikvice sakupio se žuti i bijeli takog, a također uz praškasti uočava se i uljasti produkt. Iz TLC pločice može se zaključiti da je kao produkt dobivena smjesa *cis*- i *trans*-izomera **1** te da je jedan od izomera obojeniji u odnosu na drugi.



**2-(4-klorostiril)tiofen (1a)**; žuto-bijeli kristali;  $R_f$  (PE, 100%) = 0,59;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  /ppm: 7.30 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}1\text{a} / \text{Ar}2\text{a}} = 5.25$  Hz, H -  $\text{Ar}1\text{a} / \text{Ar}2\text{a}$ ), 7.25 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1, \text{Et}2 \text{ trans}} = 16.12$ , H -  $\text{Et}_1, \text{Et}_2 \text{ trans}$ ), 7.08 (d, 1H,  $J_{\text{Tx}3 \text{ trans}} = 3.48$  Hz, H -  $\text{Tx}_3 \text{ trans}$ ), 7,01 (dd, 1H,  $J_{\text{Tx}4 \text{ trans}} = 8,61$  Hz, H -  $\text{Tx}_4 \text{ trans}$ ), 6.87 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1, \text{Et}2 \text{ trans}} = 16.18$ , H -  $\text{Et}_1, \text{Et}_2 \text{ trans}$ )

**2-(4-klorostiril)tiofen (1b)**; žuto-bijeli kristali;  $R_f$  (PE, 100%) = 0,60;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta$  /ppm: 7.39 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}1\text{a} / \text{Ar}2\text{a}} = 8.80$  Hz, H -  $\text{Ar}1\text{a} / \text{Ar}2\text{a}$ ), 7.12 (d, 1H,  $J_{\text{Tx}5 \text{ cis}} = 5.00$  Hz, H -  $\text{Tx}_5 \text{ cis}$ ), 6.97 (d, 1H,  $J_{\text{Tx}3 \text{ cis}} = 3.55$  Hz, H -  $\text{Tx}_3 \text{ cis}$ ), 6,90 (dd, 1H,  $J_{\text{Tx}4 \text{ cis}} = 8,75$  Hz, H -  $\text{Tx}_4 \text{ cis}$ ), 6.71 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1, \text{Et}2 \text{ cis}} = 11.89$  Hz, H -  $\text{Et}_1, \text{Et}_2 \text{ cis}$ ), 6.50 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1, \text{Et}2 \text{ cis}} = 11.89$  Hz, H -  $\text{Et}_1, \text{Et}_2 \text{ cis}$ )

### 4.3. Sinteza amino derivata tiostilbena

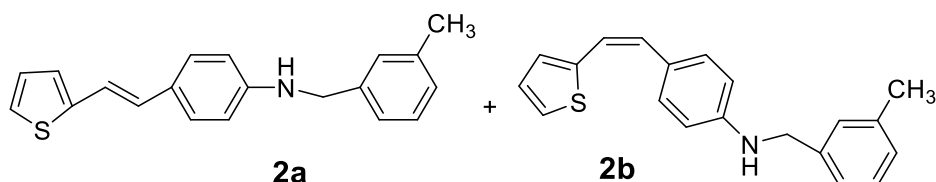
#### 4.3.1. Sinteza *N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (2)

Sinteza s ligandom BrettPhos

0,853 g početnog spoja **1** otopi se u 30 mL smjese etera i metanola. Za reakciju se uzme 3 mL otopljenog spoja (0,085 g spoja **1** / 3 mL smjese etera i metanola). Smjesa etera i metanola otpari se na rotacijskom uparivaču. Nakon toga se u reakcijsku bočicu doda 2 mL dioksana i 0,0207 g (0,0000386 mol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa. Uključi se mijašanje, a zatim doda 0,0043 g (0,0000193 mol, 0,05 ekvivalent)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  i 0,010 mL  $\text{H}_2\text{O}$ . Sve se zagrije nekoliko minuta na  $120^\circ\text{C}$ . Zatim se u dioksanu otopi 0,085 g (0,000386 mol) spoja **1** i doda u reakcijsku bočicu. Na kraju se još doda 0,0975 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 3-metilbenzilamina i 0,1863 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalenta)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od  $110^\circ\text{C}$  uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 24 sata. Nakon provedene reakcije



dioksan se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (5-20 % diklormetana) kao eluens. Iz navedenog načina sinteze spoja **2**, dobiveno je na temelju protonskog NMR-a 0,014 g (16%) *N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina.



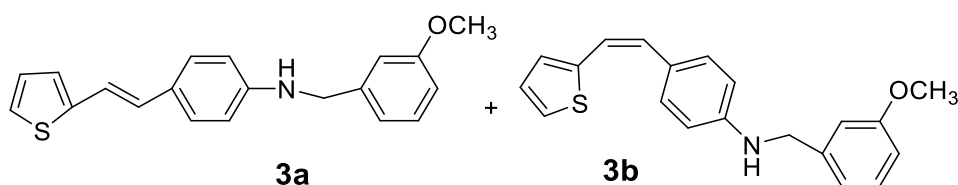
#### 4.3.2. Sinteza *N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**3**)

##### a) Sinteza s ligandom BrettPhos

Za reakciju se uzme 3 mL otopljenog spoja (0,085 g spoja **1** / 3 mL smjese metanola i etera). Smjesa etera i metanola otpari se na rotacijskom uparivaču. U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0043 g (0,0000193 mol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, zatim doda 2 mL dioksana, 0,0207 g (0,0000386 mol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa i 0,010 mL H<sub>2</sub>O. Nakon toga se u dioksanu otopi 0,085 g (0,000386 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** i doda u reakcijsku bočicu. Zatim se doda 0,0993 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 3-metoksibenzilamina, uključujući miješanje i sve zagrije nekoliko minuta na 120°C. Na kraju se doda 0,1863 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalenta) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 24 sata. Nakon provedene reakcije dioksan se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (5-100% diklormetana) i MeOH (100%) kao eluense.

##### b) Sinteza s ligandom XPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0043 g (0,0000193 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,085 g (0,000386 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana, 0,0368 g (0,0000772 mol, 0,2 ekvivalent) Xphosa, 0,1864 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 0,0993 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 3-metoksibenzilamina. Nakon toga uključi se mijašanje i reakcijska smjesa propuše se argonom, dobro se zatvori čepom te se stavi zagrijavati u uljnu kupelj na 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Zagrijavanje se provodi 24 sata, a nakon toga dioksan se otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom pri čemu je korištena smjesa PE/DCM (10-100 % diklormetana) kao eluens. Iz ova dva navedena načina sinteze spoja **3**, dobiveno je na temelju protonskog NMR-a 0,070 g (18%) *N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina.



#### 4.3.3. Sinteza *N*-(3-flourbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**4**)

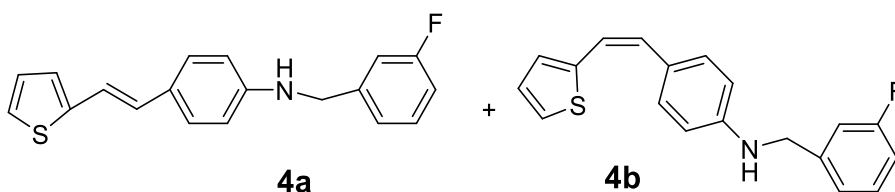
##### a) Sinteza s ligandom BrettPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0043 g (0,0000193 mol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,0085 g (0,000386 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana. Uključi se mijašanje . Nakon toga doda se 0,0207 g (0,0000386 mol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa i 0,010 mL H<sub>2</sub>O. Reakcijska se smjesa zagrije nekoliko minuta na 120°C. Zatim se doda 0,0881 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 3-flourbenzilamina, i 0,1863 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalenta) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 24 sata. Nakon

provedene reakcije dioksan se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (10-100% diklormetana) i DCM/MeOH (10-20% MeOH) kao eluense.

#### b) Sinteza s ligandom XPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0056 g (0,000025 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,110 g (0,0005 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana, 0,0476 g (0,0001 mol, 0,2 ekvivalent) XPhosa i 0,2414 g (0,00075 mmol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 0,1141 mL (0,0010 mol, 2 ekvivalenta) 3-flourbenzilamina. Nakon toga uključuje se mijašanje i reakcijska smjesa propuše se argonom, dobro se zatvori čepom te se stavi zagrijavati u uljnu kupelj na 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Zagrijavanje se provodi 24 sata, a nakon toga dioksan se otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom pri čemu je korištena smjesa PE/DCM (10-100 % diklormetana) kao eluens. Iz ova dva navedena načina sinteze spoja **4**, pročišćeni produkt je spojen te je izolirano 0,080 g (20%) *N*-(3-flourbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina.



#### 4.3.4. Sinteza 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilina (**5**)

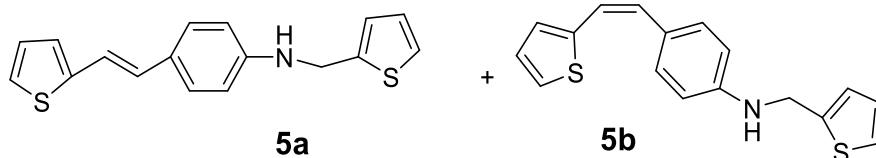
##### a) Sinteza s ligandom BrettPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0043 g (0,0000193 mol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,0085 g (0,000386 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana. Uključuje se mijašanje. Nakon toga doda se 0,0207 g (0,0000386

mol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa i 0,010 mL H<sub>2</sub>O. Reakcijska se smjesa zagrije nekoliko minuta na 120°C. Zatim se doda 0,0792 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 3-flourbenzilamina, i 0,1863 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalenta) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 24 sata. Nakon provedene reakcije dioksan se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (10-100% diklormetana) i DCM/MeOH (10% metanola) kao eluense.

#### b) Sinteza s ligandom XPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0036 g (0,0000160 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,0700 g (0,000318 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana, 0,0303 g (0,0000636 mol, 0,2 ekvivalent) XPhosa i 0,1536 g (0,000477 mol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 0,0653 mL (0,000636 mol, 2 ekvivalenta) 2-tiofenmetilamina. Nakon toga uključi se mijašanje i reakcijska smjesa propuše se argonom, dobro se zatvori čepom te se stavi zagrijavati u uljnu kupelj na 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Zagrijavanje se provodi 24 sata, a nakon toga dioksan se otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom pri čemu je korištena smjesa PE/DCM (30-100 % diklormetana) kao eluens. Iz ova dva navedena načina sinteze spoja **5**, dobiveno je na temelju protonskog NMR-a 0,0028 g (8%) 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)anilina.



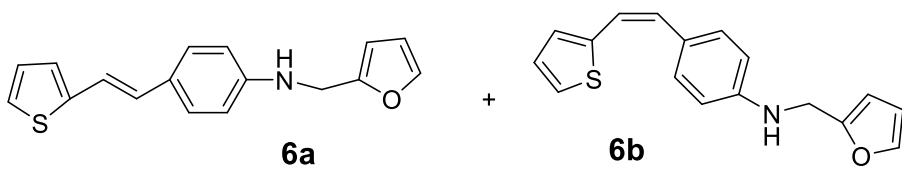
#### 4.3.5. Sinteza *N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (6)

##### a) Sinteza s ligandom BrettPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0043 g (0,0000193 mol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,0085 g (0,000386 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana. Uključi se mijašanje. Nakon toga doda se 0,0207 g (0,0000386 mol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa i 0,010 mL H<sub>2</sub>O. Reakcijska se smjesa zagrije nekoliko minuta na 120°C. Zatim se doda 0,0683 mL (0,000772 mol, 2 ekvivalenta) 2-furfurilamina, i 0,1863 g (0,000579 mol, 1,5 ekvivalenta) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcijska smjesa zagrijava se u uljnoj kupelji na temperaturi od 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici kroz 24 sata. Nakon provedene reakcije dioksan se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (10-100% diklormetana) i DCM/MeOH (10% metanola) kao eluense.

##### b) Sinteza s ligandom XPhos

U reakcijsku bočicu direktno se izvaže 0,0036 g (0,0000160 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, a zatim doda 0,0700 g (0,000318 mol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana, 0,0303 g (0,0000636 mol, 0,2 ekvivalent) XPhosa i 0,1536 g (0,000477 mol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 0,0561 mL (0,000636 mol, 2 ekvivalenta) 2-furfurilamina. Nakon toga uključi se mijašanje i reakcijska smjesa propuše se argonom, dobro se zatvori čepom te se stavi zagrijavati u uljnu kupelj na 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici. Zagrijavanje se provodi 24 sata, a nakon toga dioksan se otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom pri čemu je korištena smjesa PE/DCM (10-100 % diklormetana) kao eluens. Iz ova dva navedena načina sinteze spoja **6**, na temelju protonskog NMR-a nije dobiven *N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilin.



## 5. ZAKLJUČAK

Provedene su reakcije aminacije tiostilbena s benzilnim i heterocikličkim aminima na početnom lorovom derivatu **1** Buchwald-Hartwigovom reakcijom. Važnost i smisao ovih vrsta spojeva leži u njihovoj farmakološkoj i biološkoj aktivnosti zahvaljujući amino skupini te heterocikličkoj tiofenskoj jezgri. Jedna od takvih potencijalnih aktivnosti navedenih spojeva jest inhibicija enzima kolinesteraza, te će se aktivnost produkata istražiti u daljnjim biološkim testiranjima. Dobiveni su spojevi **2** - **5** kao smjese *cis*- i *trans*- izomera. U produktima **3** i **4** većinski prevladava *trans*- izomer što je vjerojatno posljedica utjecaja metoksi skupine te fluora kao supstituenata na benzenskoj jezgri prilikom aminacije. Sve su reakcije provedene najprije s ligandom BrettPhos, a zatim s XPhos ligandom. Ostali spojevi, **3** - **5**, uspješnije su sintetizirani s ligandom XPhos. Jedina sinteza koja nije dala povoljne rezultate bila je ona spoja **6**. Razlog leži u tome što se furanski prsten već pri prvom uvođenju na tiostilben osmolio. To potvrđuje da je furanski prsten izrazito nestabilan i da je odluka da se sintetiziraju amino derivati tiostilbena povrh amino derivata furostilbena bila dobra. Iskorištenja reakcija procijenjena na temelju <sup>1</sup>H protonskog spektra za spojeve **2** - **5** iznose od 8 - 12%. Zaključuje se da ona nisu velika no otvoren je prostor njihovu povećanju u budućnosti optimiranjem reakcijskih uvjeta kao što su na primjer temperatura, upotrijebljena baza ili ligand.

## 6. LITERATURA

1. Forero-Cortés, P. A., Haydl, A. M., The 25th Anniversary of the Buchwald–Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook, 2019, 23, 1478-1483.
2. Weygand, C., Hilgetag, G., Martini, A., Weygand/Hilgetag Preparative Organic Chemistry (4th ed.), New York, 1972, str. 461.
3. Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 4442–4489.
4. Zhang, C., Trudell, M. L., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 595-598.
5. Buchwald, S. L., Fox, J. M., *The Strem Chemiker*, 2000, 18, 1-12.
6. (a) Wolfe, J. P., Wagaw, S., Marcoux, J. F., Buchwald, S. L., *Acc. Chem. Res.*, 1998, 31, 805–818., (b) Hartwig, J. F., *Acc. Chem. Res.*, 1998, 31, 852–860.
7. Ullmann, F., *Chem. Ber.*, 1903, 36, 2382–2384.
8. a) Kosugi, M., Kameyama, M., Migita, T., *Chem. Letters*, 1983, 12, 927–928., b) Kosugi, M., Kameyama, M., Sano, H., Migita, T., *Nippon Kagaku Kaishi*, 1985, 3, 547–551.
9. a) Guram, A. S., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 7901–7902., b) Paul, F., Patt, J., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 5969–5970.
10. a) Louie, J., Hartwig, J. F., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3609–3612., b) Guram, A. S., Rennels, R. A., Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 1348–1350.
11. Dorel, R., Grugel, C. P., Haydl A.M., The Buchwald-Hartwig amination after 25 years, 2019, 58, 17118-17129.
12. Nobari, N., Behboudnia, M., Maleki, R., *Appl. Surf. Sci.*, 2016, 385, 9–17.



13. Ruffoni A., Ferri, N., Pinto, A., Pellegrino, S., Contini, A., Clerici, F., *Medchemcomm*, 2019, 10, 310–314.
14. Ghasemi, A. H., Naiemi, H., Design, preparation and characterization of aerogel NiO-CuO-CoO/SiO<sub>2</sub> nanocomposite as a reusable catalyst for C-N cross-coupling reaction, 2020, 44, 5056-5063.
15. Sunesson, Y., Limé, E., Nilsson Lill, S. O, Meadows, R. E., Norrby, P., Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination, *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 11961–11969.
16. Shaughnessy, K. H., Development of Palladium Precatalysts that Efficiently Generate LPd(0) Active Species, 2020, 60, 180-194.
17. a) Amatore, C., Jutand, A., *Coord. Chem. Rev.*, 1998, 180, 511–528., b) Fairlamb, I. J. S., Kapdi, A. R., Lee, A. F, *Org. Lett.*, 2004, 6, 4435–4438., c) Cong, M., Fan, Y., Raimundo, J.-M., Tang, J., Peng, L., *Org. Lett.*, 2014, 16, 4074–4077., d) Janusson, E., Zijlstra, H. S., Nguyen, P. P. T., MacGillivray, L., Martelino, J., McIndoe, J. S., *Chem. Commun.*, 2017, 54, 854–856.
18. Heravi, M. M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, Malmir, M., Buchwald-Hartwig reaction: An overview, 2018, 861, 17-104.
19. 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, 130, 13552–13554.
20. Watson, D .A., Su, M., Teverovskiy, G., Zhang, Y., García-Fortanet, J., Kinzel, T., Buchwald, S. L., Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic Conversion of Aryl Triflates to Aryl Fluorides, 2009, 325, 1661-1664.
21. Fors, Brett P.; Buchwald, S. L., Pd-Catalyzed Conversion of Aryl Chlorides, Triflates, and Nonaflates to Nitroaromatics, 2009, 131, 12898–12899.

22. Huang, X., Anderson, K. W., Zim, D., Jiang, L., Klapars, A., Buchwald, S. L., Expanding Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions., 2003, 125, 6653–6655.
23. Burgos, C. H., Barder, T. E., Huang, X., Buchwald, S. L., Significantly Improved Method for the Pd-Catalyzed Coupling of Phenols with Aryl Halides: Understanding Ligand Effects, 2006, 45, 4321–4326.
24. Singer, R. A., BippyPhos: A Highly Versatile Ligand for Pd-Catalyzed C–N, C–O and C–C Couplings, 2020, 60, 294–302.
25. a) Valente, C., Çalimisiz, S., Hoi, K. H., Mallik, D., Sayah, M., Organ, M. G., Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 3314–3332., b) Valente, C., Pompeo, M., Sayah, M., Organ, M. G., Org. Process Res. Dev., 2014, 18, 180–190.
26. a) O'Brien, C. J., Kantchev, E. A. B., Valente, C., Hadei, N., Chass, G. A., Lough, A., Hopkinson, A. C., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2006, 12, 4743–4748., b) Nasielski, J., Hadei, N., Achonduh, G., Kantchev, E. A. B., O'Brien, C. J., Lough, A., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2010, 16, 10844–10853.
27. a) Pompeo, M., Farmer, J. L., Froese, R. D. J., Organ, M. G., Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53, 3223–3226., b) Sayah, M., Lough, A. J., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2013, 19, 2749–2756., c) Sayah, M., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2013, 19, 16196–16199.
28. a) Hoi, K. H., Coggan, J. A., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2013, 19, 843–845., b) Sharif, S., Rucker, R. P., Chandrasoma, N., Mitchell, D., Rodriguez, M. J., Froese, R. D. J., Organ, M. G., Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 9507–9511.
29. Sayah, M., Organ, M. G., Chem. Eur. J., 2011, 17, 11719–11722.
30. Taylor, P., Radic, Z., The cholinesterases: from genes to proteins. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1994, 33, 281–320.
31. Kovarik, Z., Amino acid residues conferring specificity of cholinesterases. Period Biol, 1999, 101, 7–15.

32. Radic, Z., Pickering, N. A., Vellom, D. C., et al., Three distinct domains in the cholinesterase molecule confer selectivity for acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Biochemistry*, 1993, 32, 2074–84.
33. Saxena, A., Redman, A. M.G., Jiang, X., et al., Differences in active site gorge dimensions of cholinesterase revealed by binding of inhibitors to human butyrylcholinesterase. *Chem Biol Interact*, 1999, 119–120, 61–9.
34. Taylor, P., Radilc, Z., Hosea, N. A., et al., Structural bases for the specificity of cholinesterase catalysis and inhibition. *Toxicol Lett*, 1995, 2–83, 453–8.
35. Soreq, H., Seidman, S., Acetylcholinesterase – new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2, 294–302.
36. Silman, I., Sussman, J. L., Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5, 293–302.
37. Pienica, C., Soreq, H., MicroRNA regulators of cholinergic signaling link neuromuscular, cardiac and metabolic systems. *Period Biol*, 2016, 118, 373–9.
38. Chatonnet, A., Lockridge, O., Comparison of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochem J*, 1989, 260, 625–34.
39. Cokugras, A. N., Butyrylcholinesterase: structure and physiological importance. *Turk J Biochem*, 2003, 28, 54–61.
40. Guillozet, A. L., Mesulam, M. M, Smiley, J. F., Mash, D. C., Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol*, 1997, 42, 909–18.
41. Mesulam, M. M., Geula, C., Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol*, 1994, 36, 722–7.
42. Sagud, I., Skoric, I., Burcul, F., Naphthoxazoles and heterobenzoxazoles: cholinesterase inhibiting and antioxidant activity. *Turk J Chem*, 2019, 43, 118-24.

43. Sagud, I., Sindler-Kulyk, M., Skoric, I., et al., Synthesis of naphthoxazoles by photocyclization of 4-/5-(phenylethenyl)oxazoles. *Eur J Org Chem*, 2018, 2018, 3326–3335.
44. Sagund, I., Hrvat, N. M, Grgicevic, A., Cadez, T., Hodak, J., Dragojevic, M., Lasic, K., Kovarnik, Z., Skoric, I., Design, synthesis and cholinesterase inhibitory properties of new oxazole benzylamine derivatives, 2020, 35, 460-467.

## ŽIVOTOPIS

Moje ime je Petra Kovačec. [REDACTED] Od 2005. do 2013. godine pohađala sam Osnovnu školu „Ljudevit Gaj“ u Krapini. 2013. godine upisujem Opću gimnaziju u Srednjoj školi Krapina. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam 2017. godine te iste godine upisala prediplomski sveučilišni studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Tijekom prediplomskog obrazovanja odradila sam stručnu praksu u Centru za forenzična ispitivanja istraživanja i vještačenja „Ivan Vučetić“. Tijekom prakse upoznala sam s IR, HPLC, GC-FID, MS tehnikama te tankoslojnom kromatografijom (TLC) u procesu identifikacije i detekcije narkotičkih sredstava. Na trećoj godini prediplomskog studija ostvarila sam pravo na STEM stipendiju u području prirodnih znanosti.