

Sinteza i karakterizacija novih benzilnih derivata heterostilbena

Ratajec, Maja

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:149:916334>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Maja Ratajec

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Maja Ratajec

**SINTEZA I KARAKTERIZACIJA NOVIH BENZILNIH
DERIVATA HETEROSTILBENA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

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

izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

doc. dr. sc. Jozefina Katić

Zagreb, srpanj 2020.

SAŽETAK

U svrhu nastavka proučavanja biološke aktivnosti heterostilbena kojima je jedna benzenska jezgra zamijenjena heterocikličkom jezgrom, razvijena je sinteza novih amino-supstituiranih derivata 2-stiriltiofena (**2-6**). U strukturi imaju tiofensku podjedinicu i amino-skupinu, odgovorne za farmakološku aktivnost tih spojeva. Wittigovom reakcijom pripremljen je početni spoj **1** koji nastaje u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera te se ta smjesa podvrgla aminacijama. Reakcije sinteze tekle su Buchwald-Hartwigovim mehanizmom uz različito supstituirane benzilne amine. Tijekom razvoja sinteze ispitano je nekoliko reakcijskih uvjeta te je utvrđen postupak koji dovodi do nastanka spojeva s najvećim iskorištenjima. Reakcije su provedene u prisutnosti paladijevog Pd(OAc)₂ katalizatora, otapala 1,4-dioksana te liganada XPhosa i BrettPhosa. Dobiveni su produkti izolirani kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela. Svi su spojevi okarakterizirani spektroskopskim metodama (¹H NMR i MS).

Ključne riječi: amini, Buchwald-Hartwigova aminacija, spektroskopija, tiofeni, Wittigova reakcija

SUMMARY

Synthesis and characterization of new benzyl derivatives of heterostilbenes

In the interest of further studying the biological activity of heterostilbenes where one benzene ring has been substituted with a heterocyclic ring, synthetic route for new amino substituted derivatives of 2-styrylthiophenes (**2-6**) has been developed. In their structure these compounds bear the thiophene moiety and an amino group which display pharmacological activity. Wittig reaction was used for obtaining the starting compound **1** obtained as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers that was subjected to aminations. The synthesis reactions were proceeded according to the Buchwald-Hartwig mechanism with varying benzylamines. Developing the synthetic route some reaction conditions were tested and the procedure which insured formation of products with the highest yield was established. Reactions were carried out in the presence of palladium Pd(OAc)₂ catalyst, 1,4-dioxane as solvent and ligands XPhos and BrettPhos. Synthesized products were isolated by column chromatography on a silica gel column. All compounds were characterized by spectroscopic methods (¹H NMR, MS).

Key words: amines, Buchwald-Hartwig amination, spectroscopy, thiophenes, Wittig reaction

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

Zahvljujem se svima bez čije pomoći ne bih sada pisala zahvalu na svom završnom radu.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. Novi katalizatori.....	2
2.1.1. Sinteza novog Pd katalizatora na temelju nanoslojeva zeolita.....	2
2.1.2. Ispitivanje aktivnosti i selektivnosti novog Pd katalizatora na temelju nanoslojeva zeolita.....	3
2.1.3. Problem ispiranja metala u reakcijama s metalnim katalizatorima	6
2.1.4. Nekonvencionalan medij za reakcije s metalnim katalizatorima	6
2.2. Optička svojstva i procedure sinteze novih tienostilbena <i>11-16</i>	8
2.2.1. Optička svojstva novih tienostilbena <i>11-16</i>	8
2.3.1. Optička svojstva novih tienostilbena <i>11-16</i>	12
2.3. Optička svojstva i procedure sinteze novih tienostilbena <i>17-22</i>	13
3. REZULTATI I RASPRAVA	17
3.1. UVOD	17
3.2. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH TIOFENA	18
3.2.1. Sličnosti i razlike u procedurama	19
3.3. SPEKTROSKOPSKA SVOJSTVA SPOJA 1 I DOBIVENIH AMINO DERIVATA 2-6	19
3.2.1. Spektroskopska svojstva produkta 2	22
3.2.2. Spektroskopska svojstva produkta 3	23
3.2.3. Spektroskopska svojstva produkta 4	23
3.2.4. Spektroskopska svojstva produkta 5	24
3.2.5. Spektroskopska svojstva produkta 6	25
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	28
4.1. OPĆE NAPOMENE	28
4.2. SINTEZA 2-(4-KLORSTIRIL)TIOFENA (1)	29
4.3. SINTEZA AMINO SUPSTITUIRANIH TIOFENA.....	30
4.3.1. Sinteza s ligandom BrettPhos.....	30
4.3.2. Sinteza s ligandom XPhos.....	30
4.4. Sinteza tiofena s drugim benzilnim-aminima	31
5. ZAKLJUČAK	33
6. LITERATURA	34
7. ŽIVOTOPIS	39

1. UVOD

Heterostilbeni, poglavito tienostilbeni, zbog svoje duge konjugacije veza pokazuju razna interesantna fotofizikalna, fotokemijska i biološka svojstva. Time nalaze svoju primjenu u farmakološkoj, agrokemijskoj i prehrambenoj industriji. Brojna svojstva mogu se daljnjom funkcionalizacijom poboljšati, a jedan je od načina funkcionalizacije uvođenje nove amino-skupne s različitim supstituentima.

Za sintezu tienostilbena u ovom se radu primijenila Buchwald-Hartwigova aminacija, tijekom koje dolazi do supstitucije klora kao funkcionalne skupine na početnoj organskoj molekuli aminom. Buchwald-Hartwigova aminacija je detaljno proučavana te danas postoje razni pristupi: od varirajućih početnih spojeva, liganada, baza i slično. A procedura nalaže i korištenje paladijevog katalizatora čija je važna uloga i raširenost u sintetskoj organskoj kemiji neosporna.

Dobiveni su amino-supstituirani 2-stiriltiofeni koji sadrže tiofensku jezgru čija se biološka aktivnost, a time i moguća farmakološka primjena, nastoji proučavati u budućnosti. Za identifikaciju i određivanje strukture sintetiziranih amino-supstituiranih produkata korištene su spektroskopske metode (^1H NMR i MS).

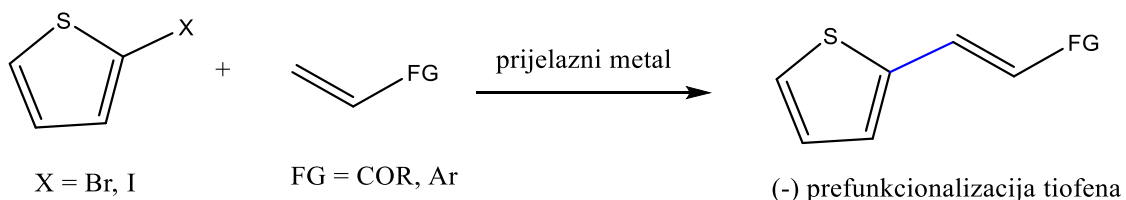
2. OPĆI DIO

2.1. Novi katalizatori

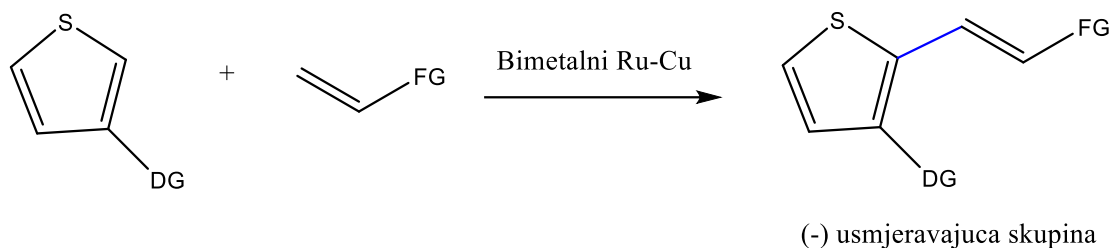
2.1.1. Sinteza novog Pd katalizatora na temelju nanoslojeva zeolita

Alkenilirani se tiofeni sintetiziraju unakrsnim kopuliranjem tiofena s alkenima u homogenom sustavu katalizatora prijelaznog metala.¹ No aktivnost i selektivnost takvih reakcija su obično nezadovoljavajući. Kako bi se povećala aktivnost molekule reaktanta tiofenski supstrat se pred-funkcionalizira s halogenom², no taj pristup može dovesti do stvaranja stehiometrijskih količina anorganskih soli. Drugi je način poboljšanja aktivnosti i selektivnosti reakcije korištenje tiofena sa supstituiranim usmjeravajućim skupinama ili korištenje relativno aktivnijih akrilatnih derivata.^[3-5] Te strategije ne samo da sužavaju izbor početnih reaktanata već dodatno kompliciraju reakciju. U suštini, potrebno je razviti vrlo aktivni i selektivni heterogeni metalni katalizator za direktno viniliranje tiofena. Poznato je da su zeoliti kristalinični porozni materijali, sa širokom primjenom kao nosači metalnih katalizatora.⁶ Njihova je jedinstvena struktura upotrijebljena za pripremu visoko aktivnog Pd katalizatora – prvi su puta sintetizirani nanoslojevi zeolita Y (NS-Y) adicijom silanskog surfaktanta $[(C_2H_5O)_3SiC_3H_6N(CH_3)_2C_{18}H_{37}]Br$ otopini zeolita Y hidrotermalnom metodom. Nakon sastavljanja Pd s NS-Y ionskom izmjenom u otopini $Pd(NO_3)_2$, dobiveni Pd/NS-Y katalizator je pokazao visoku aktivnost i izvrsnu selektivnost u direktnom viniliranju tiofena uspoređujući ga s homogenim $Pd(OAc)_2$, $Pd(NO_3)_2$ i $Pd(PPh_3)_4$ katalizatorima.

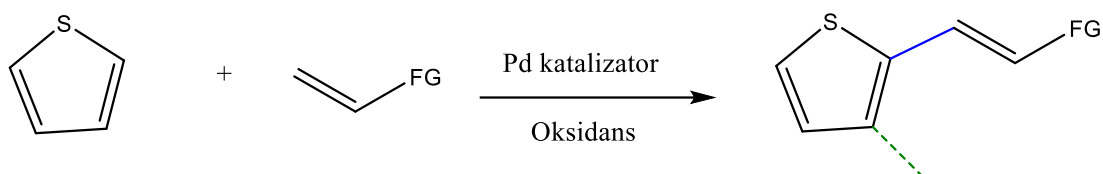
a)



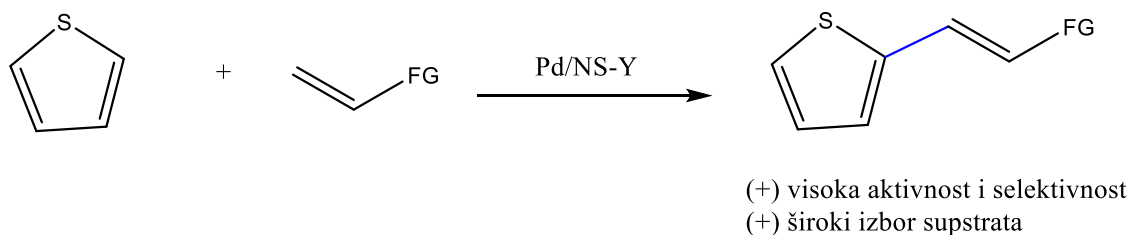
b)



c)



d)



Shema 1. Prikaz vinilacije tiofena koristeći razne strategije (FG – funkcionalna skupina; DG – usmjeravajuća skupina)

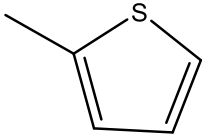
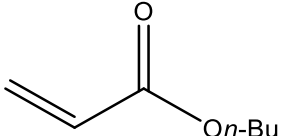
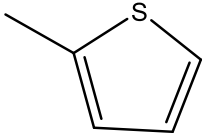
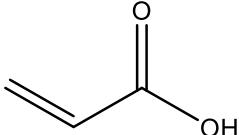
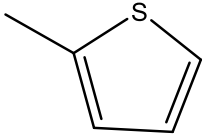
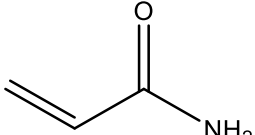
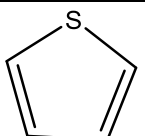
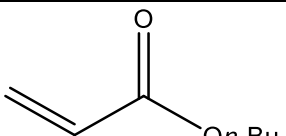
Na temelju sorpcije dušika te SEM i TEM slika, zaključeno je kako NS-Y ima mikro-meso-makroporoznu strukturu koja može olakšati prijenos mase i poboljšati katalitički učinak Pd/NS-Y katalizatora.

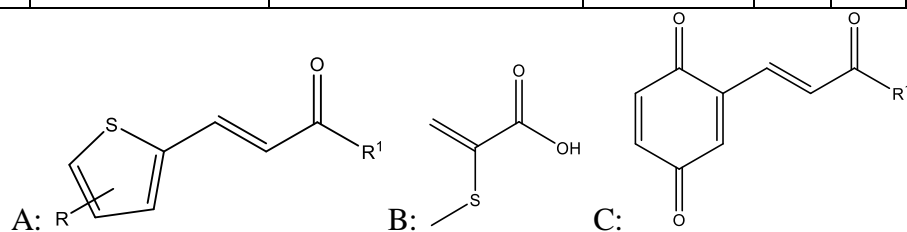
2.1.2. Ispitivanje aktivnosti i selektivnosti novog Pd katalizatora na temelju nanoslojeva zeolita

Aktivnost Pd/NS-Y katalizatora najprije je istražena unakrsnim kopuliranjem 2-metiltiofena s butilnim akrilatom u različitim otapalima te je najveća aktivnost primijećena koristeći DMSO kao otapalo. Uspoređujući s homogenim Pd(OAc)₂, Pd(NO₃)₂ i Pd(PPh₃)₄ katalizatorima, zaključeno je kako je Pd/NS-Y najefektivniji. Kako bi se proučila razlika u selektivnosti između homogenih i Pd/NS-Y katalizatora provedene su daljnje reakcije u kojima su polazni spojevi bili različito supstituirani tiofeni i alkeni. Glavni su nusprodukti ovakvog

unakrsnog kopuliranja α -(metiltio)akrilni derivat (B) i α -funkcionalizirani benzokinon (C). Dispergirani Pd na NS-Y nosaču može koordinirati benzokinon što dovodi do aktivacije elektronom bogatih alkena. Selektivnost Pd/NS-Y katalizatora bila je najviša kada su korišteni elektron-odvlačeći alkeni kao početni reaktanti i u drugom slučaju, kada su korišteni halogenom i metilnom skupinom supstituirani stireni.

Tablica 1. Selektivnost Pd/NS-Y i Pd(OAc)₂ katalizatora u viniliranju tiofena

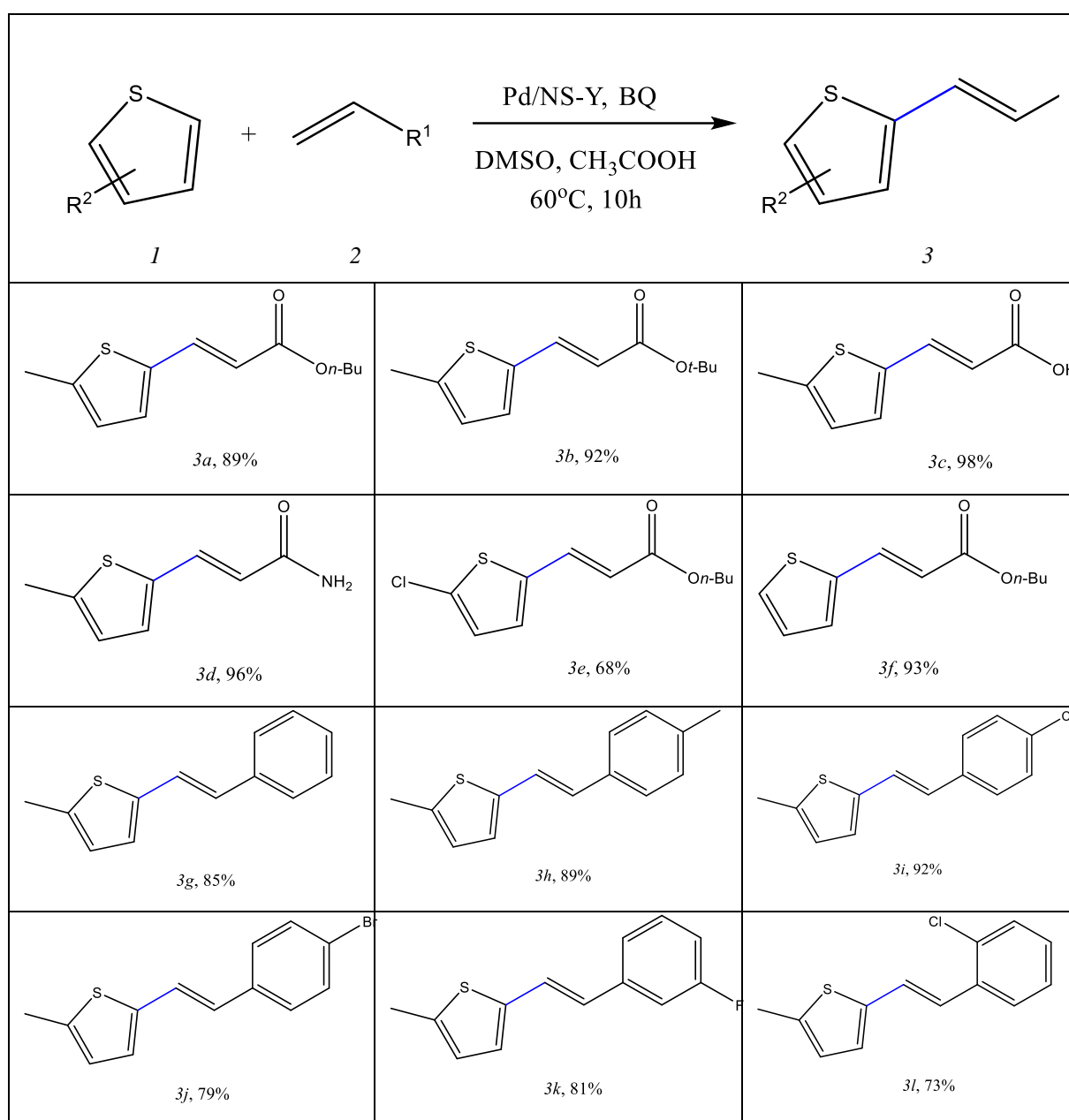
Katalizator	Tiofen	Alken	Konverzija	Selektivnost / %			
				S _A / %	S _B / %	S _C / %	Ostalo / %
Pd(OAc) ₂ Pd/NS-Y			98	60	21	12	7
			97	90	3	4	3
Pd(OAc) ₂ Pd/NS-Y			96	37	47	10	6
			94	97	2	-	1
Pd(OAc) ₂ Pd/NS-Y			95	54	32	9	5
			97	99	-	-	1
Pd(OAc) ₂ Pd/NS-Y			93	49	49	-	2
			95	87	12	-	1

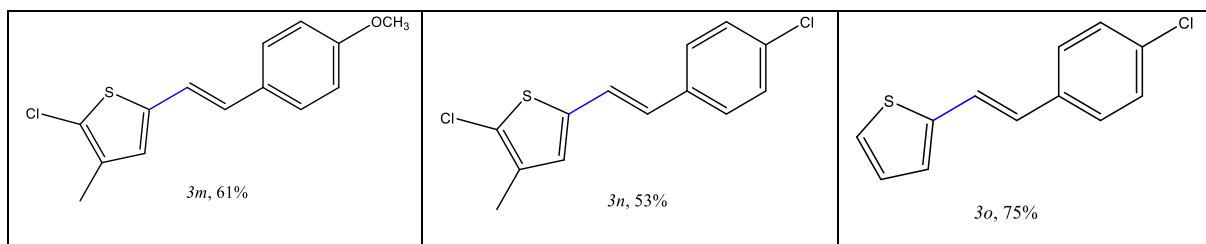


Istražena je i efikasnost viniliranja tiofena s Pd/NS-Y katalizatorom te su rezultati prikazani u tablici 2. Svi dobiveni produkti pokazuju odličnu regioselektivnost na C2 položaju

tiofena s *E*-konfiguracijom. α,β -nezasićeni karbonilni derivati s različitim supstuentima kao –*On*-Bu, –*Ot*-Bu, –OH i –NH₂ su uspješno primijenjeni s dobrim do visokim iskorištenjima. Nadalje, stiren i 4-metil stiren su favorizirani za stvaranje željenog produkta s 85% i 89% iskorištenja. Međutim, stireni s elektron-odvlačećim skupinama u *o*-, *m*- i *p*- položaju također rezultiraju željenim produktom s iskorištenjima od 73-93%. Tiofeni s elektron-odvlačećim skupinama u C2 položaju daju produkte *3m* i *3n* s relativno niskim iskorištenjem a tiofen se lagano preveo u željeni produkt *3o* sa 75% iskorištenjem. Ovi rezultati demonstriraju da Pd/NS-Y katalizator pokazuje dobru kompatibilnost sa širokim opsegom funkcionalnih skupina.

Tablica 2. Unakrsno kopuliranje tiofena i alkena





Nanoslojevi mikro-mezo-makroporozne strukture zeolita Y uspješno su sintetizirani i primijenjeni na preparaciju Pd katalizatora u svrhu direktnog C2-viniliranja tiofena. U usporedbi s Pd(OAc)₂, Pd(NO₃)₂ i Pd(PPh₃)₄ katalizatorima, Pd/NS-Y pokazuje visoku aktivnost i selektivnost te dobru kompatibilnost s širokim opsegom funkcionalnih skupina. To se može pripisati prijenosu elektrona sa zeolita Y na Pd. Također, mezo-makroporozna struktura NS-Y može olakšati prijenos mase i dodatno poboljšati katalitička svojstva Pd/NS-Y katalizatora.⁷

2.1.3. Problem ispiranja metala u reakcijama s metalnim katalizatorima

Uspješnost ispiranja metala s površine katalizatora je jedan od najvećih mana heterogenih kataliza, pošto ispiranje slijedi i vremenski zahtjevno i skupo ispiranje produkta. Isprani metal i promjena u morfologiji i veličini čestice metala može strukturno promijeniti heterogeni katalizator i utjecati na njegovu daljnju efektivnost. Heckova reakcija danas se uobičajeno izvodi koristeći toksična konvencionalna dipolarna aprotična otapala⁸ kao što su dimetilformamid (DMF) i *N*-metil-2-pirolidon (NMP). Dobra zamjena za takva otapala u unakrsnim kopuliranjima s metalnim katalizatorima je γ -valerolakton (GVL) – siguran i netoksičan, derivat je obnovljive lignocelulozne biomase. Ovakav medij minimizira ispiranje metala.

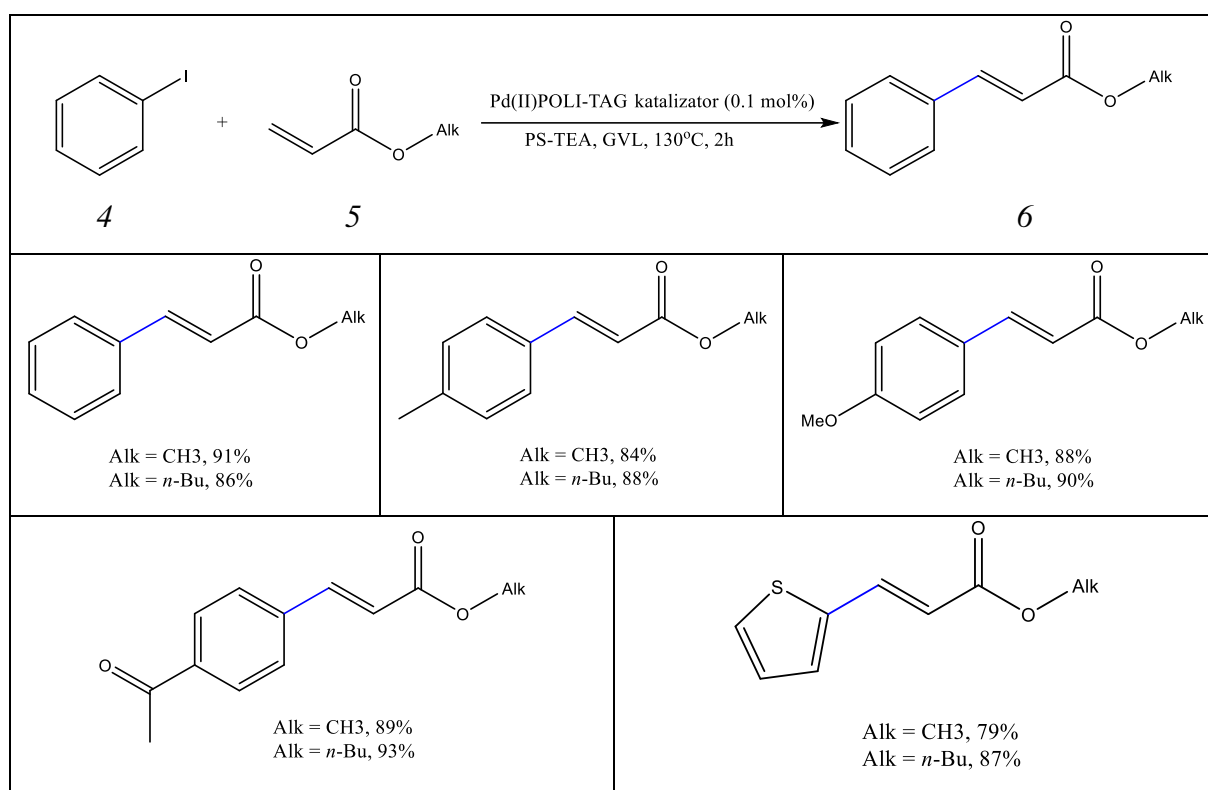
2.1.4. Nekonvencionalan medij za reakcije s metalnim katalizatorima

Razvijena je procedura za alternativni pristup organskoj sintezi kombinirajući GVL s kontinuiranim protokom i koristeći posebno dizajnirani heterogeni paladijev katalizator od POLimernog ionskog skeleta (POLI-TAG) koji djeluje kao potpora formiranju paladijevog(II) kompleksa (Pd(II)-POLI-TAG).⁹ Ovaj polimer pokazuje visoku termalnu i mehaničku stabilnost te kompatibilnost sa sigurnijim (zelenim) polarnim reakcijskim medijima i omogućuje supstituciju klora u relativno blagim uvjetima.

Efikasnost takvog novog imobiliziranog anionskog paladijevog kompleksa se najprije ispitala u Heck-Mizoroki reakciji pri konvencionalnim uvjetima. Reprezentativna reakcija

polazi od jodbenzena (4) i suviška (20%) metilakrilata (5) u GVL (0.8 M u odnosu na 4) s trietilaminom na nosaču od polistirena (PS-TEA) kao heterogenoj bazi. Pri ovakvim uvjetima ostvarena je kvantitativna konverzija u željeni produkt (6). Koristeći homogeni TEA kao bazu dolazi do četiri puta boljeg ispiranja metala što se pripisuje većoj mogućnosti TEA da koordinira aktivni Pd iz heterogenog katalizatora, povećavajući time količinu ispranog metala u otapalu.

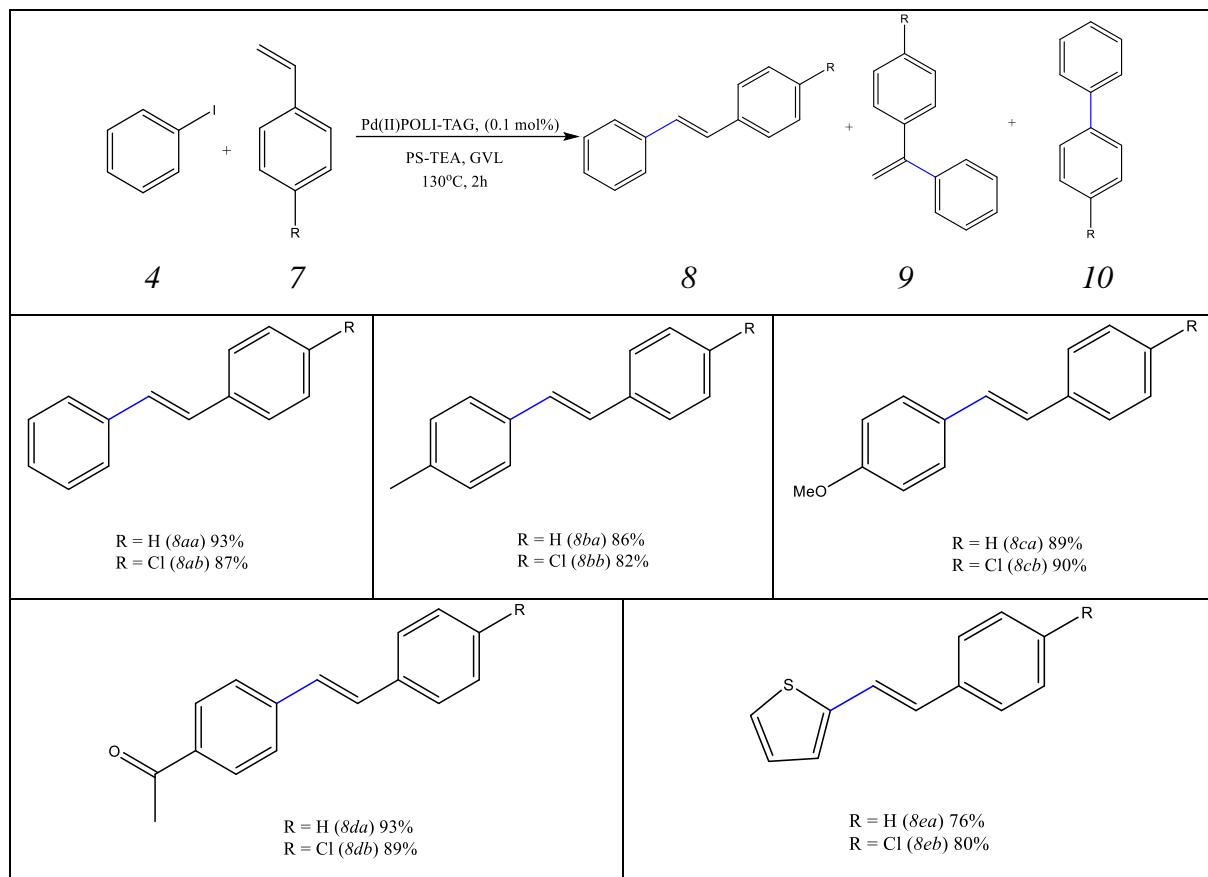
Tablica 3. Heck-Mizoroki kopuliranje jodbenzena 4 i akrilata 5 u GVL. Reakcijski uvjeti: 4 (1 mmol), 5 (1.2 mmol), baza (1.5 mmol), GVL (1.25 mL), 130°C, 2h.



Uz optimalne uvjete, u kratkom vremenu (2h) dobivena su dobra ali i odlična (76-93%) iskorištenja.

Koristeći stiren 7 dobivene su male količine *gem*-supstituiranog regioizomera 9 opažene u svim slučajevima. Nusprodukt 10 nastaje homokopuliranjem pri reagiranju 2-jodotiofena, no stilbeni 8ea i 8eb su jednostavno dobiveni.

Tablica 4. Sinteza stilbena 5. Reakcijski uvjeti: 4 (1 mmol), 7 (1.2 mmol), baza (1.5 mmol), GVL (1.25 mL), 130°C, 2h.



Kako bi se dodatno procijenila izdržljivost katalitičkog sustava Pd(II)POLI-TAG, izmjerena je količina paladija ispranog u reakcijsku smjesu na kraju svakog ciklusa te je ta količina neznatna, s prosječnom vrijednošću od 0,05 ppm. Nisko ispiranje i kontinuirani tok osiguravaju visoku stabilnost i izdržljivost katalizatora koji je sposoban konzistentno davati identične i ponovljive rezultate što se tiče katalitičke efikasnosti i kontaminacije produkta metalom.³

2.2. Optička svojstva i procedure sinteze novih tienostilbena 11-16

2.2.1. Optička svojstva novih tienostilbena 11-16

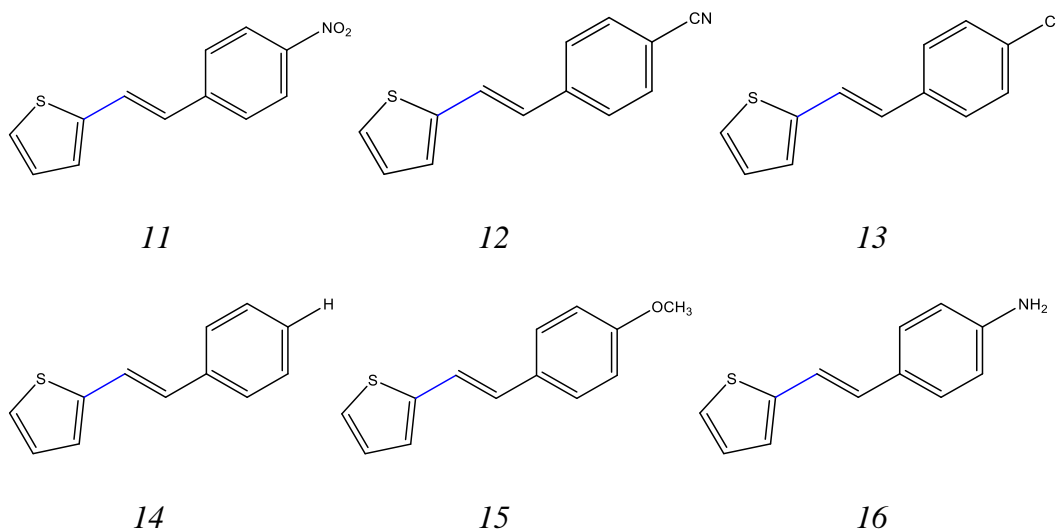
Donor-akceptor konjugirane organske molekule imaju široku primjenu u kemiji, biologiji^[10-15], organskoj elektronici^[16,17] kao što su nelinearna optika,^[17-29] diode koje emitiraju

svjetlo^[18,19] i solarne ćelije s osjetljivom bojom.^[30-36] Nekolicina takvih molekula prikazane su na slici 1.

Sintetizirani *p*-fenil etenil-*E*-tiofeni s raznim elektron donorskim i elektron odvlačećim supstytutentima (NO₂, CN, Cl, H, OCH₃, NH₂) pokazuju razlike u optičkim svojstvima kao što su dipolni moment, tranzicijski dipolni moment, snaga osciliranja, razmak optičkog pojasa i hiperpolarizitet. Ta su svojstva proučena solvatokromizmom i teorijom funkcionalnosti gustoće. Ustvrđeno je da se tiofen u prisutnosti elektron odvlačećeg *p*-fenil supstytutenta (NO₂, CN, Cl) ponaša kao slabi elektron donor dok se u prisutnosti elektron donorskog *p*-fenil supstytutenta (H, OCH₃, NH₂) ponaša kao slabi elektron akceptor.

Kako bi se steklo više uvida u metodu solvatokromizma na sintetiziranim je spojevima proučavana β vrijednost, tj prva hiperpolarizabilnost – koliko je lako inducirati dipolne molekule u prisutnosti električnog polja. Veća β vrijednost ostvaruje se produženom konjugacijom u organskim molekulama.

Eteniski spojevi (11-16) sa supstytutentima NO₂, CN, Cl, H, OCH₃, NH₂ su navedeni na slici 1. prema opadajućem elektron-akceptorskom djelovanju.



Slika 1. Elektron donor-akceptor supstytutirani etenil-*E*-tiofeni

Za sva mjerenja apsorpcije i fluorescencije pripremljene su $0,5 \times 10^{-5}$ M otopine sintetiziranih spojeva u raznim otapalima koje su potom snimane koristeći kvarcnu kivetu 1 cm x 1 cm. Fluorescencijski spektar je snimljen pobuđivanjem uzoraka na njihovoj maksimalnoj apsorpcijskoj valnoj duljini. Energija osnovnog i pobuđenoga stanja ovih spojeva izračunata je

iz njihovih odgovarajućih maksimalnih apsorpcijskih ($\lambda_{\text{abs max}}$) i fluorescirajućih ($\lambda_{\text{em max}}$) valnih duljina koristeći jednadžbe Eq. 1a i 1b.

$$E_{\text{abs}} = (hc / \lambda_{\text{abs max}}) = (1.24 / \lambda_{\text{abs max}}) [\text{KeV}] \quad (1a)$$

$$E_{\text{em}} = (hc / \lambda_{\text{em max}}) = (1.24 / \lambda_{\text{em max}}) [\text{KeV}] \quad (1b)$$

Promjena ekscitiranog dipolnog momenta izračunata je iz spektralnih podataka dobivenih za apsorpciju i fluorescenciju spojeva koristeći McRae-evu jednadžbu Eq. 2.

$$\begin{aligned} \nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}} &= (\delta_{\text{abs}} + \delta_{\text{em}}) + (2\Delta\mu^2/hca^3)F(\epsilon, n) = \text{konstanta} + mF(\epsilon, n) \\ F(\epsilon, n) &= [(\epsilon-1)/(\epsilon+2) - (n^2-1)/(n^2+2)] \\ m &= (2\Delta\mu^2/hca^3) \end{aligned} \quad (2)$$

gdje je ν_{abs} valni broj apsorpcijskog a ν_{em} emisijskog maksimuma, $\nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}}$ je Stokesov pomak. δ_{abs} i δ_{em} su razlika u vibracijske energije molekule u ekscitiranom i osnovnom stanju a $\Delta\mu$ je razlika u dipolnom momentu. h je Planckova konstanta ($6.62 \cdot 10^{-34}$ Js), c brzina svjetlosti u vakuumu ($3 \cdot 10^8$ m/s), ϵ relativna permitivnost (dielektrična konstanta) a n je refrakcijski index otapala. Onsagerov polumjer šupljine, a izračunava se prema Eq. 3.

$$a = (3M/4\pi\delta N)^{1/3} \quad (3)$$

gdje je M molekularna masa, N Avogadrova konstanta ($6.023 \cdot 10^{23}$) a δ molekularna gustoća.

Prva hiperpolarizabilnost (β) je povezana s drugim redom nelinearnih optičkih svojstava molekule. Izračunata je putem solvatokromizma koristeći Ouderovu formulu, Eqs. 4 i 5.

$$\beta = (3/2h^2c^2) \times \{(\nu_{\text{abs}})^2(r_g)^2(\Delta\mu)\} / \{(\nu_{\text{abs}}^2 - \nu^2)(\nu_{\text{abs}}^2 - 4\nu^2)\} \quad (4)$$

$$(r_g)^2 = [(3e^2h) / (8\pi^2mc)] \times (f / \nu_{\text{abs}})$$

gdje su ν referentni valni broj, r_g tranzicijski dipolni moment a f snaga osciliranja.

Osnovno stanje dipolnog momenta izračunato je koristeći teoriju funkcionalnosti gustoće u plinskoj fazi i u metanolu.

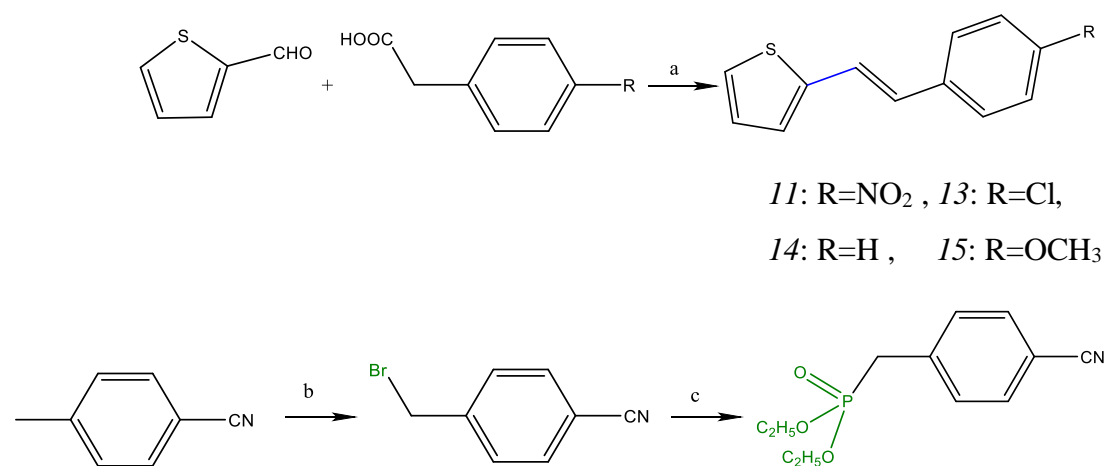
2.2.2. Pregled procedura za sintezu novih tienostilbena 11-16

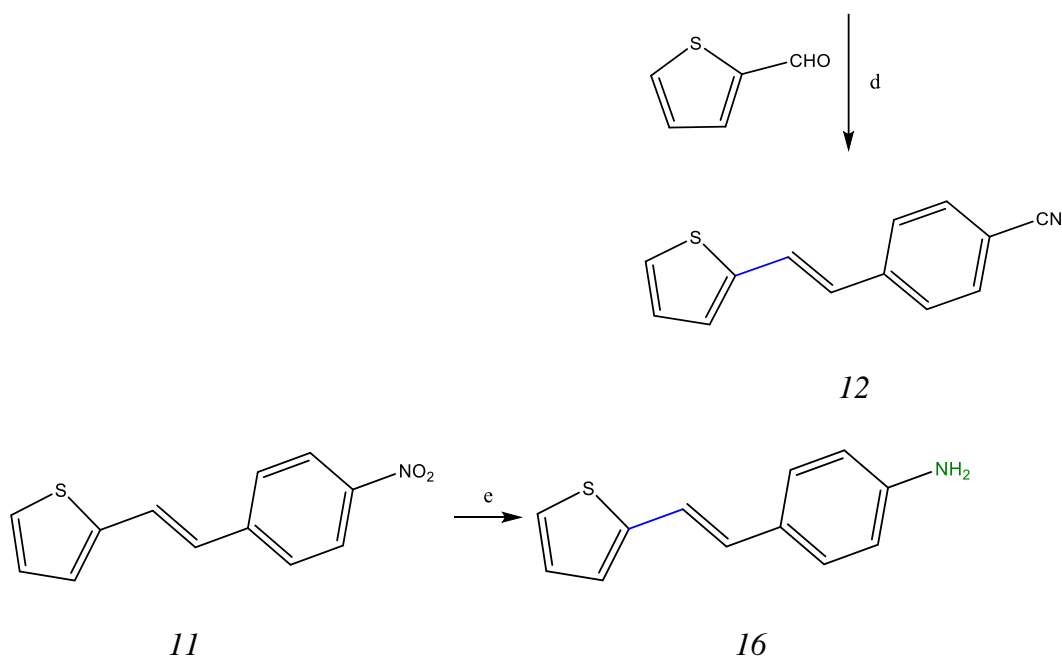
Supstituirani *p*-fenil etenil-*E*-tiofeni (11 i 13-15) sintetizirani su kondenzacijom *p*-supstituirane fenil-octene kiseline s odgovarajućim 2-formiltiofenom (2:1 M omjer) u prisutnosti smjese piridina i piperidina.³⁷ Tako je za dobivanje molekule 11 2-formiltiofen dodan smjesi svježe destiliranog piridina, piperidina i *p*-nitrofenil-octene kiseline. Napredak

reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom. Reakcijska smjesa se nakon hlađenja na sobnu temperaturu ulijeva se u ledeno hladnu vodu u koju se potom dodaje razrijeđene klorovodične kiseline kako bi se uklonio višak piridina iz smjese. Cigleno crveni produkt je ekstrahira se i pročišćuje kolonskom kromatografijom, kada je željeni produkt dobiven u iskorištenju od 31%.

Cijano produkt *12* pripremljen je kondenzacijom odgovarajućeg 2-formiltiofena s *p*-cijanobenzil fosfonatom (NC-C₆H₄-CH₂-P:O(OEt)₂) (1:2 M omjer) koristeći Emmons-Hornerovu reakciju kondenzacije kao što je vidljivo na shemi 2. Za tu je upotrebu *p*-cijanobenzil fosfonat pripremljen refluksiranjem *p*-cijanobenzil bromida i trietil fosfita in situ. Dobiveni je *p*-cijanobenzil fosfonat špricom dodan u suspenziju natrijevog metoksida u svježe destiliranom suhom dimetilformamidu. Potom je 2-formil tiofen u suhom dimetilformamidu polagano dodan kroz špicu u reakcijsku posudu te je nastavljeno miješanje. Napredak reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom.

Produkt *16* pripremljen je redukcijom produkta *11*. U tu je svrhu sustav etenil tiofena *11* u etanolu refluksiran u prisutnosti otopine željezovog sulfata (aq) i amonijaka. Produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom. Svi produkti *11-16* pokazuju zadovoljavajuća fizikalno-kemijska svojstva (okarakterizirana UV-Vis, FTIR, ¹H i ¹³C NMR, GC-MS i CHNS analizom).





Shema 2. Sintetički putevi i reakcijski uvjeti za dobivanje etenil tiofena. (a) piridin, piperidin, 100°C, reflux 8h; (b) N-bromo sukcinimid, CCl₄, benzoil peroksid, 100°C, reflux 3h; (c) tri-etil fosfit, 150°C, reflux 3h, (d) natrijev hidrid, DMF, 0°C, 1h; (e) FeSO₄, aq. NH₃, etanol 100°C, 3h

Sintetizirani etenil-tiofeni pokazuju apsorpcijski koeficijent između 21,000 i 44,500 mol⁻¹cm⁻¹ u metanolu, što upućuje na π-π* prirodu elektronskih prijelaza.

2.3.1. Optička svojstva novih tienostilbena 11-16

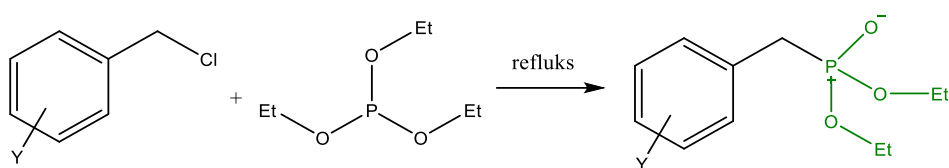
U slučaju jakog elektron-odvlačećeg nitro-supstituenta (11) i jakog elektron-donirajućeg supstituenta (16), apsorpcijski maksimum ($\lambda_{\text{abs max}}$) pokazuje umjereni batokromni pomak od 15 i 17 nm uz povećavanje polarnosti otapala, od *n*-heksana to dimetilformamida (DMF). A u slučaju spojeva 12-15 apsorpcijski maksimum ($\lambda_{\text{abs max}}$) je umjereno osjetljiv na polarlost otapala te pokazuje batokromni pomak od samo 3-6 nm. Nadalje, fluorescencijski maksimum ($\lambda_{\text{em max}}$) za spojeve 11 i 16 pokazuje znatni batokromni pomak od 156 i 45 nm uz povećanje polarlosti otapala od *n*-heksana do DMF, dok je za spojeve 12-15 taj pomak manji i iznosi 6, 8, 13 i 9 nm. Pobuđeno stanje 11 i 16 dodatno je stabilizirano u polarnom protonskom otapalu kao što su metanol (za 11) i DMF (za 16) te su uočeni fluorescencijski maksimumi ($\lambda_{\text{em max}}$) od 614 i 44 nm.

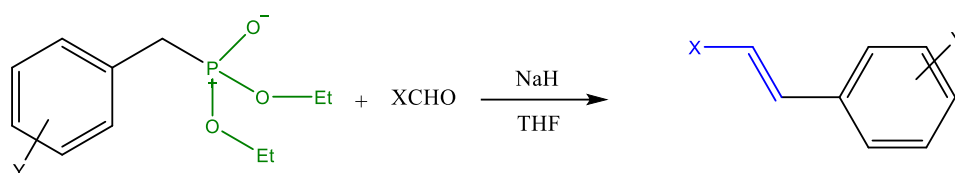
Za spojeve s jakim elektron-odvlačećim supstituentima osnovno je stanje dodatno stabilizirano učinkovitom delokalizacijom π elektrona dok je u prisustvu elektron-donirajućeg supstituenta, kao što je metoksi-grupa, ta delokalizacija ometana. Nadalje, delokalizacija π elektrona uzrokuje manji razmak između optičkog pojasa te *11* i *16* pokazuju bolja nelinearna optička svojstva. β vrijednost raste s porastom elektron-donirajuće prirode fenilnog prstena (*15-16*) dok *11* pokazuje najveću β vrijednost. Ovi su rezultati korisna informacija pri mijenjaju optičkih svojstva etenilskih sustava baziranih na heterocikličkom i fenilnom prstenu.³⁷

2.3. Optička svojstva i procedure sinteze novih tienostilbena 17-22

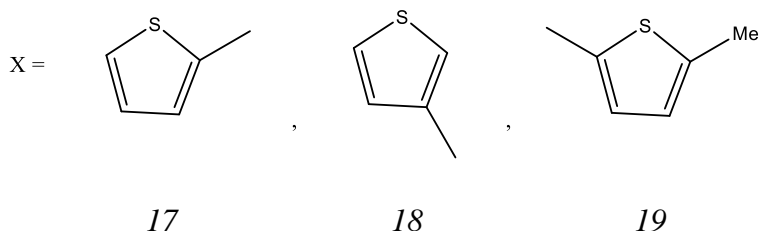
Supstituirani stilbeni $XArCH=CHArY$, kao npr. *p/m*- $XC_6H_4CH=CHC_6H_4Y$ - *p/m* ($X, Y = Ome, Me, H, F, Cl, CF_3, CN$ i NO_2) su tipične konjugirane organske molekule s 2 arilne grupe na vinilidenskom skeletu. Svoju su primjenu našle u medicini^[38-41], prehrambenoj industriji⁴² i industriji materijala⁴³ te drugim poljima zbog svoje specifične strukture i karakteristika. Tienilna je grupa uobičajena optički aktivna grupa i često se nalazi u organskim molekulama. Ciljne molekule *17-19* sintetizirane su Wittig-Hornerovom reakcijom te su njihove strukture okarakterizirane 1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. *E*-izomeri spojeva dobiveni su kolonskom kromatografijom i potvrđeni su apsorpcijskim frekvencijama dobivenim vibracijama rastezanja deformacijom $-HC=CH-$ skupine u infracrvenom spektru i veličinom $^1H-^1H$ konstante sprezanja u nuklearnoj magnetskoj rezonanciji.

Sintetički put prikazan je na shemi 3. U reakcijsku posudu dodan je supstituirani benzil klorid i trietil fosfit te je smjesa miješana 4 h na temperaturi refluksa. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu bez razdvajanja dobivenog produkta, u smjesu je dodan tiofenkarbaldehid i tetrahidrofur. Zatim se reakcijska posuda uronila ledenu kupelj te je polako dodan NaH. Reakcijska je smjesa ponovno grijana na temperaturi refluksa. Po završetku reakcije smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i uz konstantno miješanje prenesena u tikvicu s ledenom vodom.⁴³





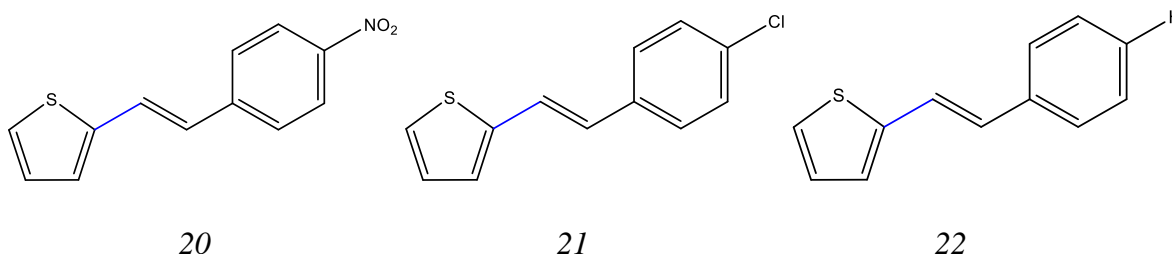
Y (*p* ili *m*) = OMe, Me, H, F, Cl, CF₃, CN, NO₂



Shema 3.. Sintetski put E-2-tienostilbena

Fotoizomerizacija inducirana svjetlošću u linearnim polienima ima važnu ulogu u biološkim fotoreceptorima kao što su rodopsin⁴⁴ i bakteriorodopsin.⁴⁵

Provedena je *cis-trans* fotoizomerizacija tri etenilna tiofena (20-22) koja ovisi o prijenosu naboja pri direktnom zračenju. Izračunato pobuđeno stanje dipolnog momenta, koristeći Lippert-Mataga, Bakshiev i Kawski jednažbe, govori da je pobuđeno stanje 20 vrlo dipolarno, pokazuje prijenos naboja i ne podliježe toliko fotoizomerizaciji kao 21 i 22. Njihova su pobuđena stanja u usporedbi s 20 nepolarna i uspješno podliježu fotoizomerizaciji.



Slika 5. Supstituirani etenil tiofeni po opadajućem elektron-akceptorskom svojstvu

U ovakvom se sustavu tiofen ponaša kao slabi elektron-donor a supstituirani *p*-fenilni dio kao elektron-akceptor. Mijenjajući nitro-skupinu halogenom ili vodikom, učinkovitost fotoizomerizacije etena se drastično povećava.

Spojevi 20-22 sintetizirani su dodavanjem tiofen-2-aldehida i odgovarajuće supstituirane fenil acetatne kiseline u smjesu svježe destiliranog piridina i piperidina. Reakcijska je smjesa potom refluksiranatomkom 8h. Po zaustavljanju reakcije, smjesa je

ohlađena na sobnu temperaturu i prenesena u ledeno hladnu vodu s2N klorovodičnom kiselinom kako bi se uklonio višak piridina. Sirovi je produkt ekstrahiran u diklormetanu i pročišćen kolonskom kromatografijom. Spojevi su okarakterizirani ^1H i ^{13}C NMR, GC-MS i FTIR tehnikama.

Apsorpcijski koeficijent spojeva 20-22 u metanolu je između 21,00 i 30,400 mol⁻¹cm⁻¹, što ukazuje na π - π^* prirodu elektronskih prijelaza u enetil tiofenu. Za nitro supstituirani eten, 20, apsorpcijski maksimum ($\lambda_{\text{abs max}}$) pokazuje umjereni batokromni pomak od 15 nm uspoređujući snimanje s *n*-heksanom i dimetilformamidom. S druge strane, $\lambda_{\text{abs max}}$ spojeva 21 i 22 nisu toliko osjetljivi na polarnost otapala i primijećen je batokromni pomak od samo 4 nm. U heksanu se $\lambda_{\text{abs max}}$ povećava od 322 nm (u slučaju spoja 22) do 365 nm (spoj 20). Za razliku od apsorpcijskog, fluorescirajući maksimum ($\lambda_{\text{f max}}$) pokazuje značajan batokromni pomak povećavajući polarnost otapala od heksana do acetonitrila za 169 nm, 21 nm i 52 nm (20-22). Pobuđeno stanje spoja 20 stabilizirano je protičnim otapalom, metanolom i pokazuje $\lambda_{\text{f max}}$ od 614 nm. Razlike u $\lambda_{\text{f max}}$ u protičnom otapalu metanolu je posljedica ukupne stabilizacije pobuđenog stanja zbog specifičnih interakcija između otapala otopljene tvari. To sugerira da je pobuđeno stanje 20 po prirodi vrlo dipolarno i snažno međudjeluje s polarnim otapalom.

Batokromni pomak $\lambda_{\text{f max}}$ se pripisuje povećanoj konjugaciji i delokalizaciji elektrona od elektron-donirajuće do elektron-odvlačeće skupine. Spoj 20 u usporedbi s 21 i 22 pokazuje najveći batokromni pomak u $\lambda_{\text{f max}}$. Razlog tome je prisutnost snažne elektron-akceptorske –NO₂ skupine u *p*-položaju fenilnog prstena koja inducira umjerenu delokalizaciju elektrona u osnovnom stanju i snažnu u pobuđenom stanju. Formiranje visoko polarnog pobuđenog stanja spoja 20 bi moglo biti posljedica uvijanja iznad jednostruke veze *sp*² ugljika fenilnog prstena i dušika nitro-skupine.

Pri direktnom zračenju spojevi 20-22 podliježu *trans-cis* fotoizomerizaciji. U relativno nepolarnom heksanu 20, 21, i 22 fotoizomeriziraju iz *trans*- u *cis*- konfiguraciju uz iskorištenje od 35.9%, 77.3% i 56.3%. U polarnom otapalu metanolu uočeno je samo 16.3% *cis*-izomera za spoj 20 te 64.2% i 41.2% za spojeve 21 i 22. To upućuje na to da je *trans-cis* fotoizomerizacija u 21 i 22 vrlo slična i u nepolarnom i u polarnom otapalu. S druge strane, uspješnost *trans-cis* fotoizomerizacije u 20 opada od heksana prema metanolu. Derivat 20 pokazuje efikasan dipolarni prijelaz elektrona u pobuđenom stanju te je zbog toga pobuđeno stanje više stabilizirano povećavanjem polarnosti otapala. Nadalje, uz slabiju elektron-

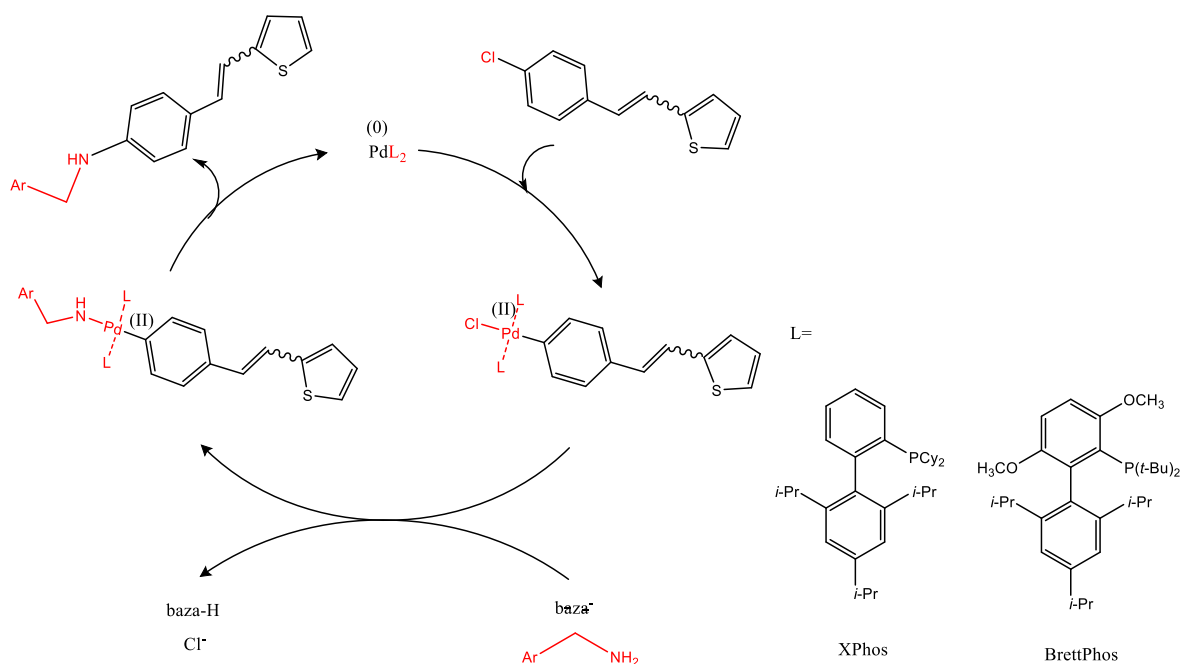
odvlačeću skupinu na fenilnom prstenu (npr. Cl i H u slučaju 21 i 22) fotoizomerizacija se drastično povećava.

Zaključno, pokazano je da je pobuđeno stanje etenilnih tiofena vrlo osjetljivo na otapalo i supstituent na fenilnom prstenu. Tako eten sa snažnom elektron-akceptorskom skupinom pokazuje batokromni pomak u fluorescenciji ovisan o otapalu a javlja se zbog prijelaza elektrona u pobuđenom stanju. To dovodi do neefikasne *trans-cis* fotoizomerizacije. U drugu ruku, apsorpcijska i fluorescirajuća svojstva etena sa slabom elektron-akceptorskom skupinom su umjereno osjetljiva na polarnost otapala. Takva molekula ima nepolarno pobuđeno stanje i pretežno podliježe *trans-cis* fotoizomerizaciji.⁴⁶

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. UVOD

Buchwald-Hartwigova aminacija, tj formiranje C-N veze uz paladijev katalizator, jedna je od najvažnijih reakcija transformacije u sintetskoj kemiji i jedna od najšire korištenih transformacija u farmaceutskoj i agrokemijskoj industriji.⁴⁷ Upravo je iz tih razloga mehanizam detaljno istraživan te je u pojednostavljenom obliku prikazan na shemi 5.



Shema 5. Pojednostavljeni katalitički mehanizam Buchwald-Hartwigove aminacije klorovog derivata **1** uz nastanak amina **2-6**.

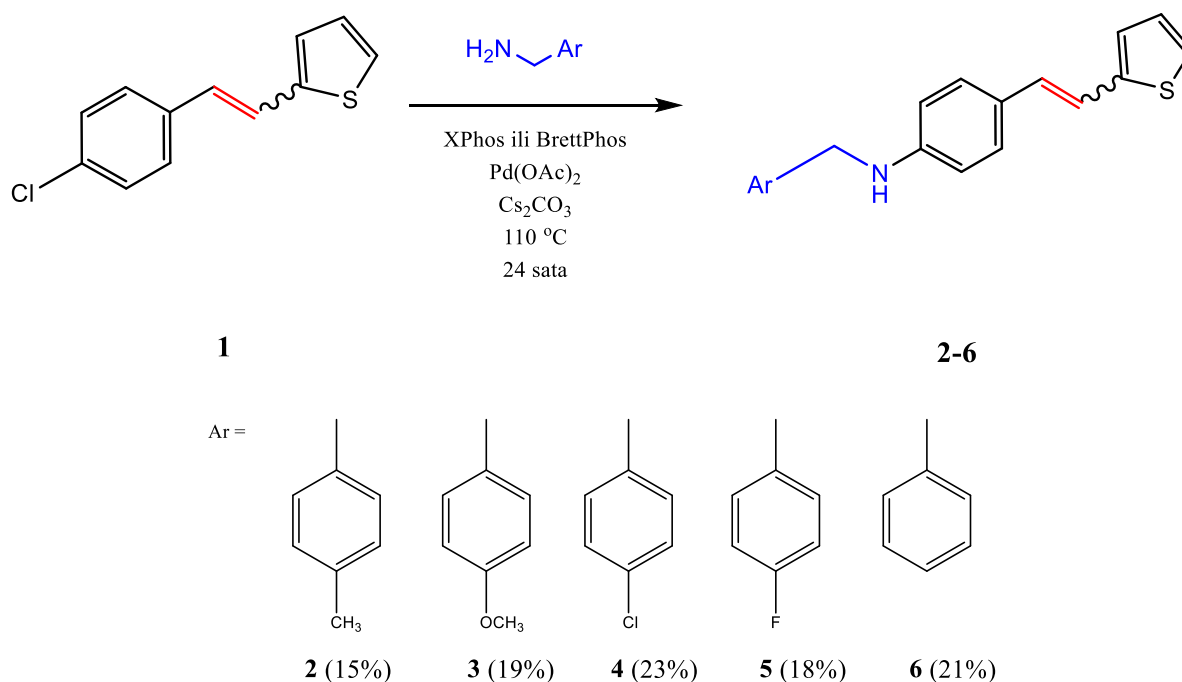
Pd(0) i ligand, u našem slučaju XPhos i BrettPhos, tvore katalitički kompleks koji podliježe oksidativnoj adiciji s arilnim elektrofilom. Potom se nukleofilni amin koordinira metalom i deprotonira bazom. Katalitički kompleks se zatvara redukcijском eliminacijom dajući naposljetku produkt arilamin pri čemu dolazi do regeneracije aktivnog katalizatora.⁴⁸ Detaljan redosljed koraka, koordinacije i deprotoniranja još uvijek nije dovoljno razjašnjen jer je zbog velike brzine reakcije s nekim klompleksima teško proučavati ravnotežu.⁴⁹

Oksidativna adicija na arilnim halogenidima ograničene je brzine što je u skladu s opisanim mehanizmom te je brzina reakcije povećana primjenom Pd(OAc)₂ katalizatora

umjesto Pd₂(dba)₃. Korak koji ograničava ukupnu brzinu reakcije može biti i ovisan o supstratu pošto razgranati primarni ili sekundarni amini reagiraju sporije od nerazgranatih primarnih amina. Također su relativno spore reakcije zapažene primjenom baze Cs₂CO₃ umjesto NaOt-Bu što ukazuje na to da korištenje slabije baze, tj deprotoniranje, utječe na korak koji ograničava brzinu reakcije.⁵⁰

3.2. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH TIOFENA

Za sintezu amino-supstituiranih tiofena **2-6** korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija prikazana shemom 5. Početni je spoj u svim aminacijama 2-(4-klorstiril)tiofen – produkt **1** – dobiven Wittigovom reakcijom. Uz produkt **1** korišteni su benzilni amini supstituirani u položaju 4 metilnom ili metoksi skupinom, klorom ili fluorom te nesupstituirani benzil-amin.



Shema 6. Sinteza amino-supstituiranih tiofena **2-6**.

Tijekom razvoja sinteze varirani su ligandi BrettPhos i XPhos te redosljed dodavanja reagensa, no uvijek je korišten cezijev karbonat kao slaba i učinkovita baza. Sve su reakcije aminacije provedene koristeći kombinaciju katalizator-ligand Pd(OAc)₂ – BrettPhos i kombinaciju Pd(OAc)₂ – XPhos. Kombinacija Pd(OAc)₂ i BrettPhosa daje veće iskorištenje

jedino u sintezi produkta **4** dok Pd(OAc)₂ uz XPhos daje veće iskorištenje u sintezi ostalih produkata **2**, **3**, **5** i **6**.

Prema shemi 6. uočljivo je kako iskorištenja ne variraju znatno ovisno o supstituentu no produkt **4** nastaje s najvišim iskorištenjem od 23%, zatim produkt **6** s 21% te produkt **3** koji nastaje uz iskorištenje od 19%. Produkt **5** nastaje uz nešto slabije iskorištenje od 18% dok je najniže iskorištenje od 15 % uočeno pri sintezi produkta **2**.

3.2.1. Sličnosti i razlike u procedurama

XPhos u reakciji s Pd(OAc)₂ dovodi do sporije redukcije katalizatora zbog steričkih smetnji liganda no uz primarne i sekundarne amine s β -vodicima ta redukcija i stvaranje aktivnog L-Pd(0) katalizatora dobro napreduju.⁵¹ Procedura uz XPhos ne diktira određeni redoslijed dodavanja reagensa pa se postupci razlikuju jedino po trajanju propuhivanja reakcijske smjese argonom.

BrettPhos je standardni i vrlo učinkoviti ligand no reakcije u kojima je korišten slabije napreduju. Razlog može biti i u različitim koracima pri samoj sintezi. Tako je koristeći BrettPhos u sintezama **2** i **3** odvagana stehiometrijska količina Pd(OAc)₂ stajala na zraku izvjesno vrijeme prije dodavanja u reakcijsku bočicu čime je zaostajala na papirnatost lađici. Isti je slučaj i za odvagu početnog produkta **1**. Uočivši taj problem u svakoj je slijedećoj aminaciji katalizator vagan direktno u reakcijsku bočicu. Pri sintezi produkta **4**, koji je uspješnije nastao uz BrettPhos, početni je produkt **1** dodan kao alikvot prije koraka među-zagrijavanja, za razliku od neuspješnih sinteza **2** i **3** gdje je početni **1** dodan kao odvaga nakon zagrijavanja reakcijske smjese. U svim je daljnjim sintezama uz BrettPhos produkt **1** dodavan kao alikvot prije zagrijavanja na 110 °C.

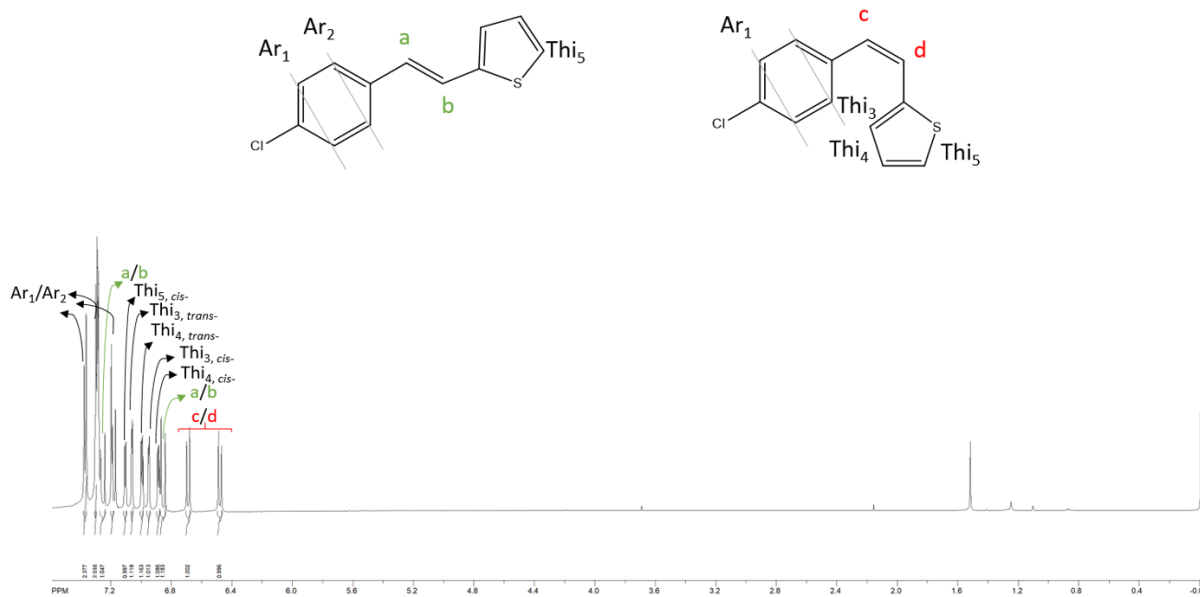
3.3. SPEKTROSKOPSKA SVOJSTVA SPOJA 1 I DOBIVENIH AMINO DERIVATA 2-6

Produkti **2-6** odvojeni su iz reakcijske smjese kromatografskom separacijom na stupcu silikagela. Na slikama 6-12 prikazani su dijelovi ¹H NMR spektara u kojima se nalaze karakteristični signali za tiofenske, etenske, aromatske, metilenske i NH protone spojeva **1-6**.

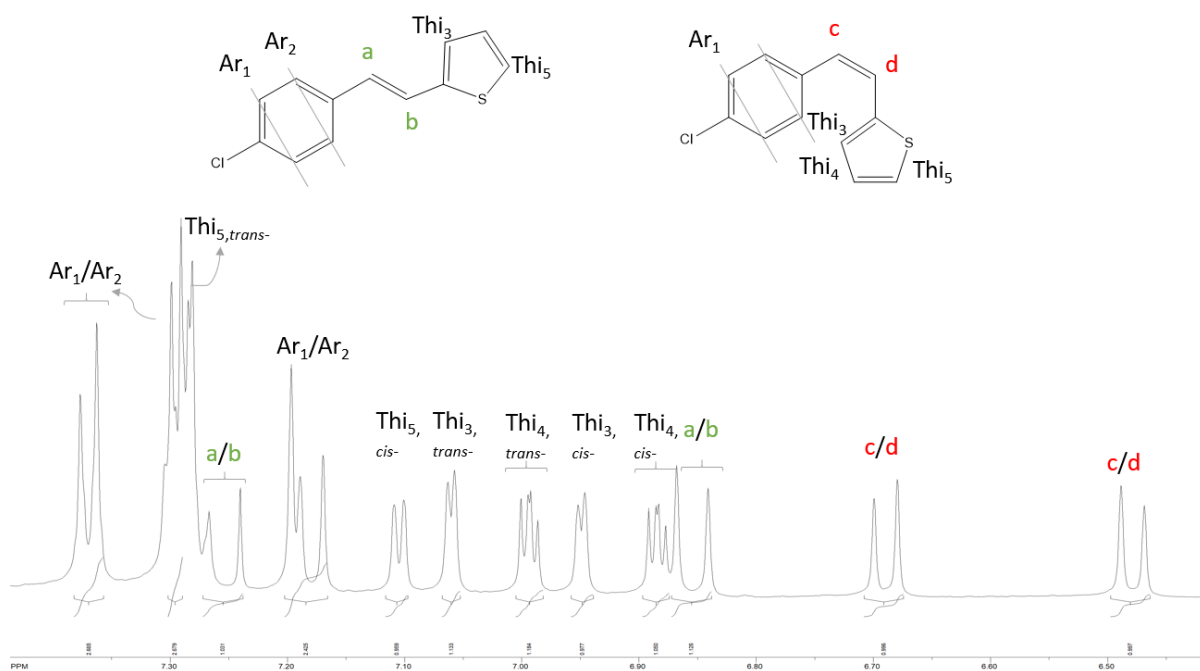
Slike 6 i 7 prikazuju ^1H NMR spektar smjese *cis*- i *trans*-izomera produkta **1**. Svi su karakteristični signali u području 6.70-7.40 ppm. Signal za aromatske vodike Ar_1/Ar_2 u obliku dubleta uočava se na 7.37 ppm dok je signal za preostale aromatske vodike u području od 7.31 do 7.29 u obliku multiplleta. Razaznaju se signali za vodike na tiofenskoj jezgri i *cis*- i *trans*-izomera. Očekuje se da se vodik u položaju 5 *trans*-izomera nalazi u nezasjenjenijem području, ~7.30 ppm kao dublet koji se poklapa s ostalim signalima u tom području, dok se Thi_5 vodik *cis*-izomera razaznaje na 7.10 ppm kao dublet. Tiofenski vodik u položaju 4 Thi_4 je dublet-dubleta na 6.99 ppm za *trans*-izomer dok je za *cis*-izomer dublet-dubleta na 6.88 ppm. Dublet Thi_3 na 7.06 ppm je signal za tiofenski vodik u položaju 3 *trans*-izomera, a dublet na 6.95 ppm za *cis*-izomer. Primjećuju se etenski vodici a/b i c/d u obliku dubleta te razlikujemo vodike *cis*- i *trans*-konfiguracije: a/b vodici *trans*-izomera nalaze se u nezasjenjenijem području kao dubleti na 7.25 i 6.86 ppm te imaju veću konstantu sprege: $J=16,14$ Hz, $J=16,18$ Hz; c/d vodici *cis*-izomera nalaze u zasjenjenijem području na 6.69 i 6.48 ppm s manjom konstantom sprege naspram *trans*-izomera: $J=11,89$ Hz, $J=11,89$ Hz).

Za spojeve **1-6** nisu odvajani izomeri te možemo samo pretpostaviti o većinskom udjelu pojedinog izomera u smjesi ili znatnoj količini oba izomera na temelju konstanti sprege etenskih protona – gdje su konstante sprege za vodike *trans*-izomera veće naspram vodika *cis*-izomera – i omjera njihovih integrala.

Dobiveni amini **2-6** osim opisanih signala pokazuju i signale za dušikov vodik, signale supstituenata pojedinih benzilnih amina te nove signale u aromatskom području što sve upućuje na nastanak nove strukture.



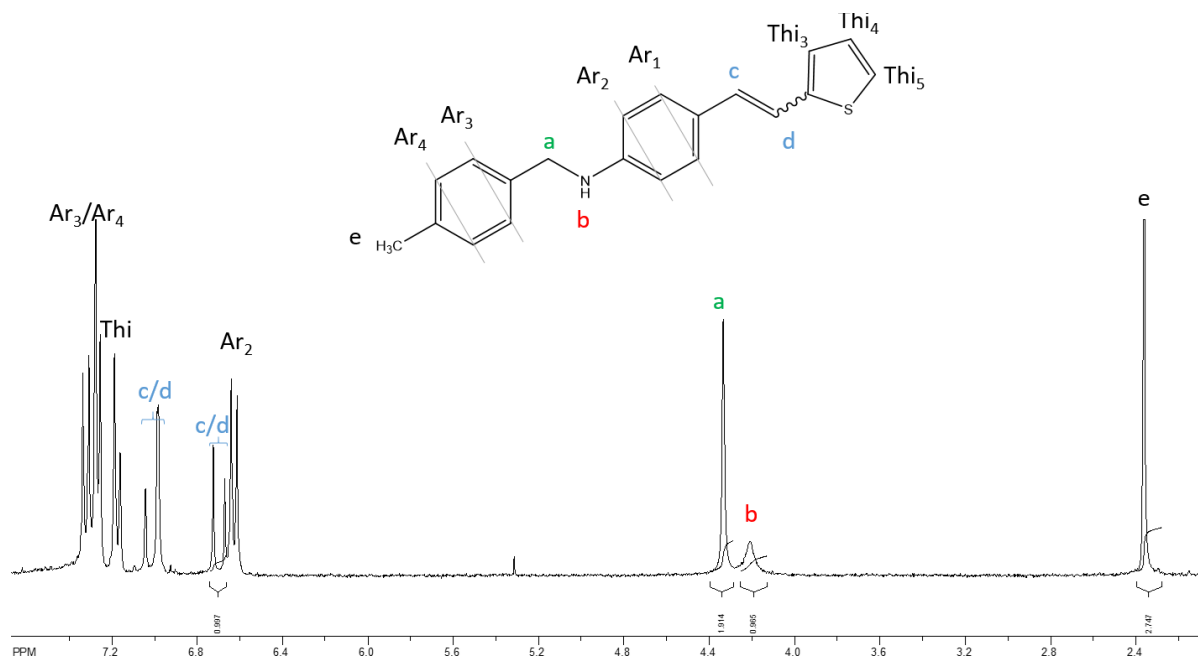
Slika 6. ^1H NMR spektar 2-(4-klorstiril)tiofena (**1**).



Slika 7. Uvećani prikaz ^1H NMR spektra 2-(4-klorstiril)tiofena (**1**).

3.2.1. Spektroskopska svojstva produkta 2

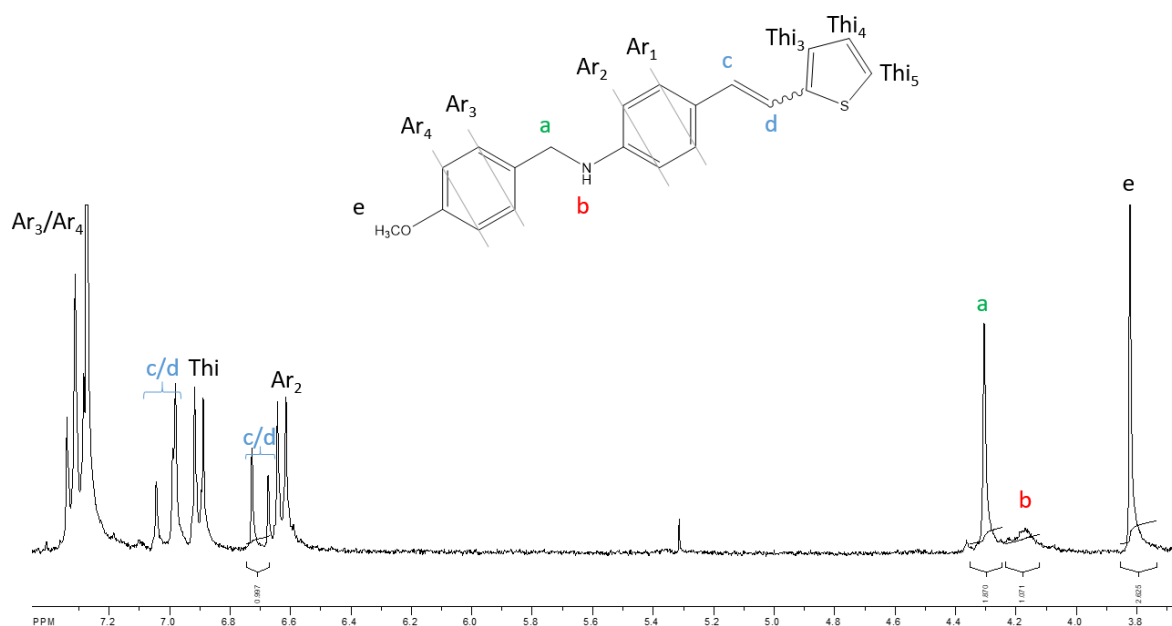
Uočavamo singlet protona **a** na ~4.35 ppm koji pripada protonu CH₂-skupine koji povezuje aromatski prsten s amino skupinom, a široki singlet protona **b** na ~4.20 ppm pripada dušikovom vodikom. Upravo su ova dva signala najjasniji pokazatelji prisutnosti željenog produkta i te karakteristične signale uočavamo kroz slike 8-12. Singlet **e** na ~2.35 ppm pripada ekvivalentnim vodicima metilnog supstituenta benzilnog amina. Na slici 8. jasno se vide dubleti na ~7.00 i ~6.70 ppm koji potječu od etenskih vodika te na temelju njihove velike konstante sprege ($J=11-18$ Hz) zaključujemo kako je riječ o *trans*-izomeru. Kako izostaje jasan signal za *cis*-izomer, zaključujemo da se u smjesi većinski nalazi *trans*-izomer spoja **2**. U aromatskom području nalazi se dublet Ar₂ na ~6.50 ppm koji pripada aromatskim protonima koji se nalaze na benzenskom prstenu u neposrednoj blizini amino-skupine te je prisutan induktivni i rezonancijski efekt, dok signal Ar₁ nije vidljiv, no očekuje se kao dublet u nižem polju na ~7.70 ppm. Na ~7.20 ppm javlja se dublet koji pripada tiofenskom vodikom, no zbog otežane distinkcije o kojem se vodikom radi (položaj 3, 4 ili 5) na slici 8. signal je označen s Thi. Preostali se tiofenski vodici očekuju kao dublet i dublet-dubleta u aromatskom području. Vidljivi su novi signali u aromatskom području: oni pripadaju protonima benzenske jezgre koja potječe aaminskog dijela molekule te se nalaze na ~7.30 ppm u obliku dubleta. Uz singlete **a** i **b**, pokazatelj nastanka nove strukture su i upravo opisani novi signali u aromatskom području.



Slika 8. ¹H NMR spektar N-(4-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**2**).

3.2.2. Spektroskopska svojstva produkta 3

Uočljivi su karakteristični signali: singlet **a** na ~4.30 ppm koji pripada CH₂- skupini koja povezuje amin i benzensku jezgru te široki singlet **b** na ~4.20 ppm od dušikovog vodika. Singlet **e** na ~2.35 ppm pripada vodicima metoksi-supstituenta benzilnog amina. Na ~7.00 i ~6.70 ppm su dubleti relativno velike konstante sprege ($J=15-16$ Hz) koji pripadaju etenskim vodicima što upućuje na *trans*-konfiguraciju. Time zaključujemo kako spoj **3** nastaje u obliku smjese izomera čiji je većinski upravo *trans*-izomer. Signali koji upućuju na nastanak nove strukture, Ar₃ i Ar₄, potječu od benzenskih vodika metoksi-supstituiranog benzilnog amina a javljaju se u obliku dubleta na ~7.30 ppm. U aromatskom području razaznajemo dublet tiofenskog vodika no ne možemo zaključiti nalazi li se u položaju 3, 4 ili 5 te je označen samo oznakom Thi; preostale tiofenske vodike u obliku jednog dubleta i jednog dubleta-dubleta također očekujemo u aromatskom području. Ne uočavamo ni Ar₁ vodike benzenske jezgre s početnog kostura molekule, već samo Ar₂ vodike koji su u neposrednoj blizini amino-skupine koji se javljaju u obliku dubleta na ~ 6.6 ppm.

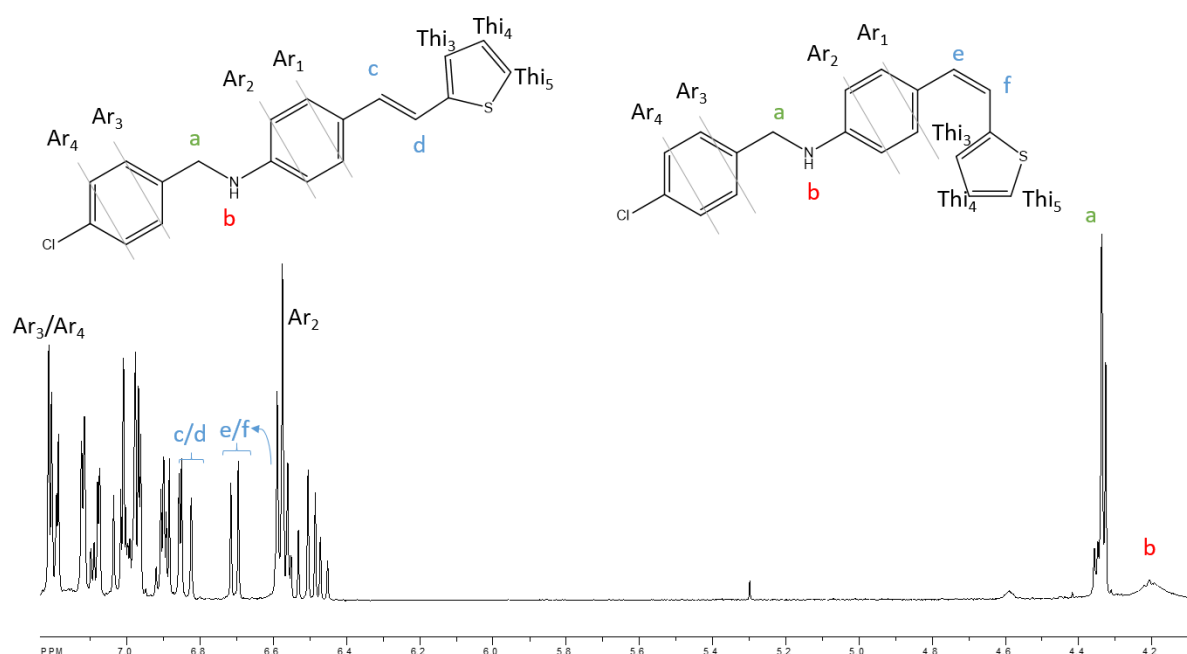


Slika 9. ¹H NMR spektar N-(4-metoksibenzil)-4-(2-tiofen-2-il)vinil)anilina (3).

3.2.3. Spektroskopska svojstva produkta 4

Signal **a** nalazi se na ~4.35 ppm u obliku dubleta zbog sprege vodika –CH₂ skupine s vodikom dušika, koji se ponovno javlja kao široki singlet **b** na ~4.20 ppm. Jasan dublet na ~6.70

ppm i dublet koji se djelomično stopio s drugim signalom na ~6.60 ppm pripadaju etenskim e/f vodicima *cis*- izomera. Uočava se i signal c/d za etenske vodike *trans*-izomera kao dublet na ~6.80 ppm te je konstanta sprege ovog dubleta relativno veća od e/f dubleta, međutim teško je precizirati položaj drugog c/d signala. Upravo prisustvo oba izomera u znatnoj količini doprinosi velikom broju signala u aromatskom području. Signale za nove benzenske vodike očekujemo u najnezasjenjenijem području te uočavamo dublet na ~7.30 ppm, no kao i u prijašnjim slučajevima ne razaznajemo Ar₃ od Ar₄. Signal za benzenski vodik u neposrednoj blizini amino skupine, Ar₂, nalazi se na ~6.60 ppm kao dublet, dok signal za Ar₁ ne uočavamo. U aromatskom području očekujemo i signale za tiofenske vodike oba izomera, kao dva dublet-dubleta koji potječu od vodika u položaju 4, a od vodika u položajima 3 i 5 očekujemo četiri dubleta.

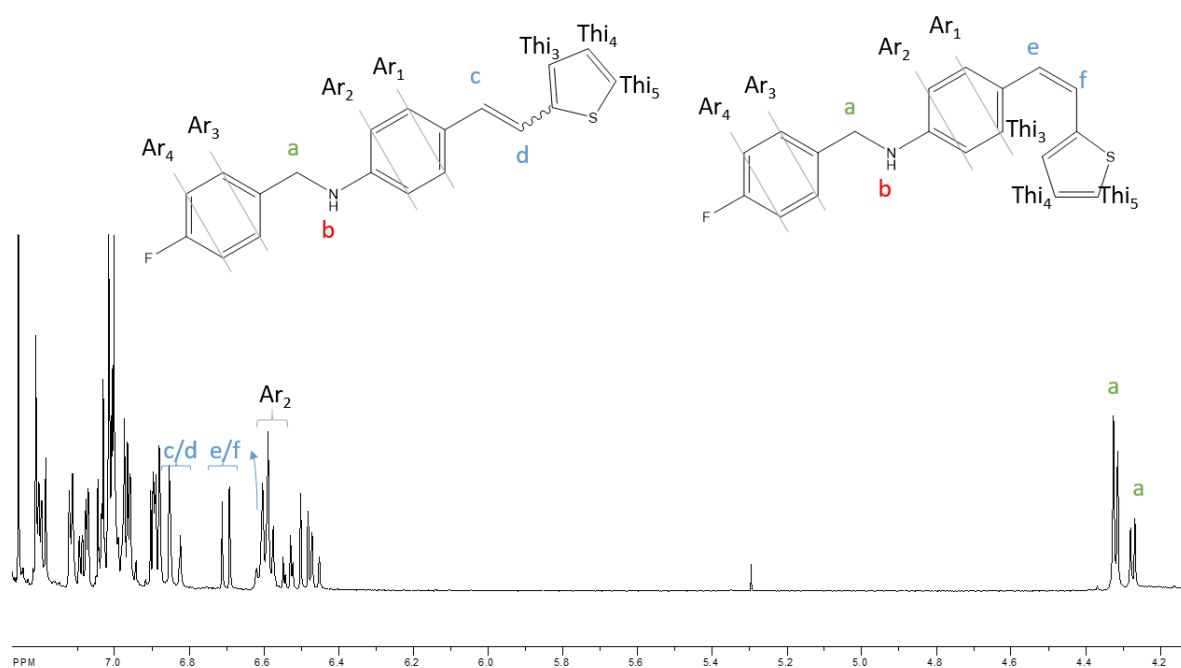


Slika 10. ¹H NMR spektar *N*-(4-klorbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**4**).

3.2.4. Spektroskopska svojstva produkta 5

Vodici –CH₂ skupine što spajaju benzensku jezgru s amino skupinom sprežu se s dušikovim vodikom što rezultira dubletima a na ~4.35 i ~4.25 ppm. Jedan dublet pripada *trans*-izomeru a drugi *cis*-izomeru. Izostaje signal za dušikov vodik b u obliku širokog singleta u području ~4.20 ppm. Na ~6.60 ppm vidljiv je dublet benzenskih vodika Ar₂ u neposrednoj blizini amino skupine. Dublet na ~6.70 ppm potječe od e/f etenskog vodika *cis*- izomera dok se

sljedeći e/f signal sjedinio s Ar₂ dubletom, no ipak se razaznaje na ~6.60 ppm. Razaznaje se i signal c/d etenskog vodika *trans*-izomera na ~6.85 ppm kao dublet čija je konstanta sprege veća u usporedbi s konstantom sprege signala e/f. Zaključujemo kako se u nastaloj smjesi spoja **5** nalaze oba izomera u znatnoj količini. Zbog toga se u aromatskom području nalazi puno signala te zbog neizbježne nepreciznosti ne pripisujemo preostalim vodicima njihove signale. Očekujemo preostali c/d dublet etenskog vodika – slične konstante sprege kao i označenog c/d signala – na ~6.85 ppm. Očekujemo i signale novih benzenskih vodika od benzilnog aminskog dijela molekule u obliku dubleta u području 7.00-7.40 ppm. U aromatskom području se nalaze i signali tiofenskih vodika oba izomera te ih očekujemo kao dva dublet-dubleta koji potječu od vodika u položaju 4, a od vodika u položajima 3 i 5 očekujemo ukupno četiri dubleta.

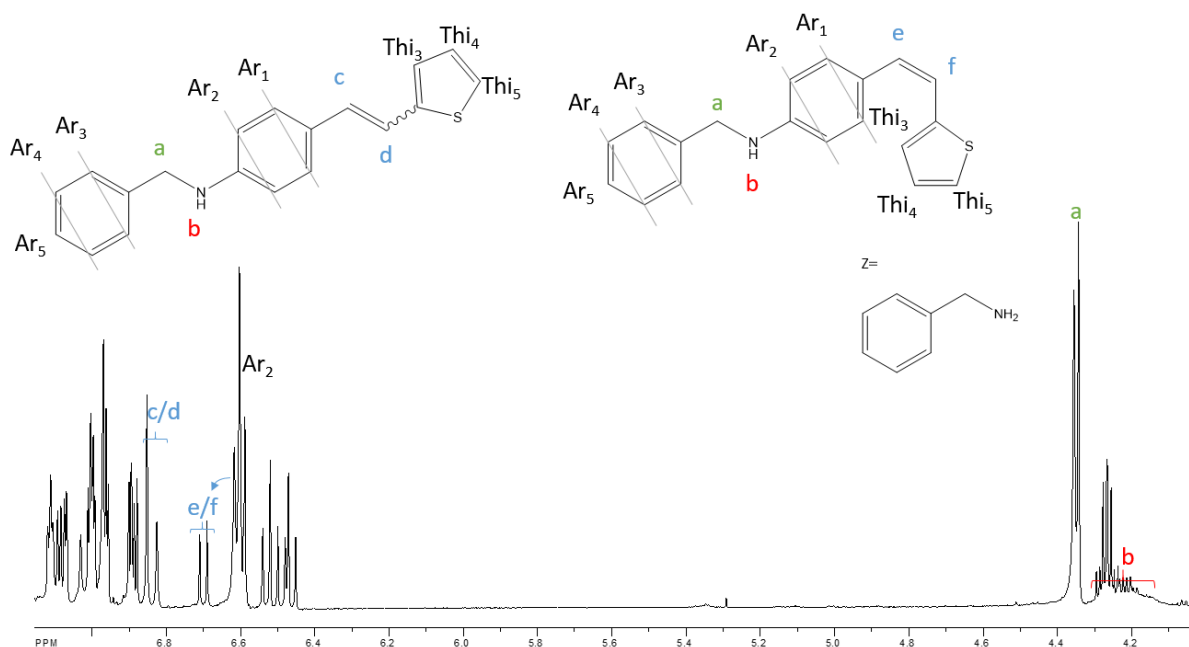


Slika 11. ¹H NMR spektar *N*-(4-fluorobenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**5**).

3.2.5. Spektroskopska svojstva produkta **6**

Karakteristični signali a i b se ponovno nalaze na ~4.35 i ~4.25 ppm no naizgled gube svoju karakterističnu formu uskog i širokog singleta. Signal a je za vodike CH₂- skupine dublet zbog sprezanja s vodikom amino skupine. Signal b dušikovog vodika pokazuje široku bazu signala što upućuje na uobičajeni široki singlet, no sjedinio se s tripletom koji potječe od početnog benzilnog amina, prikazan na slici 12 oznakom Z. Benzilni amin Z (fenilmetanamin) je primarni amin te se vodici CH₂- skupine sprežu s vodicima dušika dajući triplet te se na slici

12 vidi preklapanje signala početnog amina i produkta **6**. Nadalje se uočavaju e/f signali etenskih vodika *cis*-izomera kao dubleti na ~6.70 i ~6.60 ppm, gdje se e/f signal na ~6.60 ppm sjedinio s dubletom Ar₂ signala za vodike benzenske jezgre početnog skeleta molekule. Vidljiv je i c/d dublet etenskog vodika na ~6.85 ppm te zaključujemo da se radi o vodicima *trans*-izomera pošto je konstanta sprege u odnosu na konstante sprege signala e/f veća. U smjesi se nalazi znatna količina oba izomera te se u aromatskom djelu spektra nalazi puno signala koje ne označavamo detaljno: očekuje se preostali c/d dublet etenskog vodika *trans*-izomera. Za vodike nove benzenske jezgre očekuje se ukupno četiri dubleta koji pripadaju vodicima Ar₃ i Ar₄ te dva dublet-dubleta vodika Ar₅. Nadalje se za tiofenske vodike očekuju četiri dubleta koji potječu od vodika u položajima 3 i 5 te dva dublet-dubleta od vodika u položaju 4.



Slika 12. ¹H NMR spektar *N*-benzil-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**6**).

3.2.6. Usporedba reakcija aminacije s različitim benzilnim aminima

Svi derivati su sintetizirani uz kombinaciju paladijevog katalizatora i liganda XPhosa i uz kombinaciju s BrettPhosom te je prema ¹H NMR spektrima zaključeno kako spojevi **2**, **3**, **5** i **6** daju veća iskorištenja uz XPhos a jedino produkt **4**, amin supstituiran klorom koji daje veće iskorištenje uz BrettPhos. Nadalje zapaženo je kako u slučaju dobivanja produkata **2** i **3**, čiji su supstituenti metilna i metoksi-skupina, nastaje smjesa u kojoj većinski udio ima *trans*-izomer. Pri nastajanju smjese produkata **4**, **5** i **6** oba su izomera prisutna u znatnom udjelu. Prikupljene

frakcije s kolonske kromatografije su dane na analizu masenom spektrometrijom te se u svim spektrima frakcija obogaćenih na produktu vide neparne mase očekivanih aaminskih produkata, što predstavlja dodatnu potvrdu nastajanja traženih produkata **2-6**.

Iskorištenja se kreću od 15 do 23% te je sljedeći korak u istraživanju spojeva **2-6** svakako optimizacija aminacije – više temperature, različiti ligandi i baze, uspostavljanje potpuno inertne atmosfere u reakcijskoj posudi te izmjene u redoslijedu dodavanja reagenasa.

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. OPĆE NAPOMENE

Za reakcije aminacije korištene su uljne kupelji s parafinskim uljem. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički).

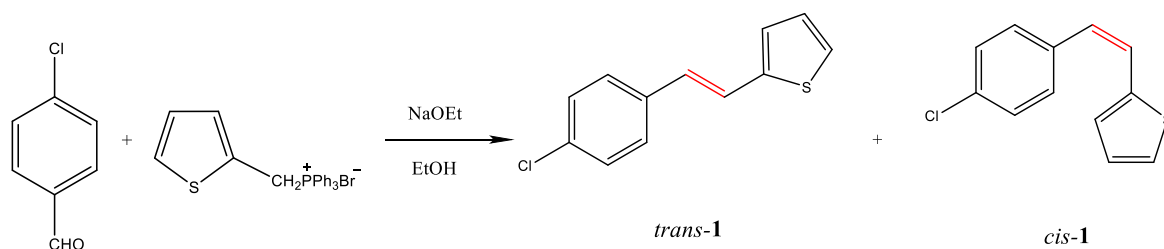
Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištena je nuklearna magnetska rezonancija (^1H NMR). Spektri ^1H NMR snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 na 300 MHz na Institutu Ruđer Bošković. Svi su NMR spektri snimani u otapalu CDCl_3 uz tetrametilsilan kao unutarnji standard. Koriste se sljedeće kratice: d, dublet; dd, dublet-dubleta.

Otapala su pročišćena destilacijom.

Skraćenica PE/DCM odnosi se na smjesu petroletera i diklormetana, a DCM/MeOH na smjesu diklormetana i metanola.

4.2. SINTEZA 2-(4-KLORSTIRIL)TIOFENA (1)

Spoj **1** pripremljen je iz 4-klorbenzaldehida Wittigovom reakcijom uz korištenje benziltrifenilfosfonijeve soli. U okrugloj trogloj tikvici od 250 mL otopi se 2,3450 g (0,0082 mol) benziltrifenilfosfonijeve soli u 100 mL apsolutno suhog etanola u struji dušika te otopina uz zamućenje požuti. Otopini se doda 1,0430 g (0,0074 mol) 4-klorbenzaldehida i smjesa se počne miješati na magnetskoj miješalici. Dodatkom aldehida smanjio se intezitet boje i smjesa se razbistrila. U lijevku za dokapavanje priredi se otopina natrijevog etoksida iz 0,2400 g (0,0100 mol) natrija u 10 mL apsolutno suhog etanola i polako dokapava u reakcijsku smjesu. Promjena pH prema lužnatom uočava se promjenom boje smjese u crveno-narančastu. Reakcija se ostavi miješati do sljedećeg dana. Iz bistre smeđe-crvene otopine upari se etanol, doda vode (oko 20 mL) i produkt se ekstrahira toluenom (4 × 20 mL). Organski se sloj suši 2h iznad MgSO₄, upari se toluen i dobije žućkasto ulje. Smjesa se kromatografira na koloni uz silika-gel kao adsorbens, visine 3 cm, i petroleter kao eluens. Spoj **1** dobiven je u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera. Iskorištenje na čistom produktu (**1**) iznosi 63,45% (1,033 g).



Shema 7. Sinteza produkta **1** Wittigovom reakcijom.

(E)-2-(4-klorstiril)tiofen (1), žuti kristali; R_f (PE, 100%)=0,63; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7.37 (d, 2H, J_{Ar1/Ar2}=8,74 Hz, H-Ar₁/Ar₂), 7.31-7.27 (m, 3H, H-Ar₁/Ar₂, H-Thi₅, *trans*-), (d, 1H, J_{a/b}=16,14 Hz, H-a/b), 7.06 (d, 1H, J_{Thi3}=3,41 Hz, H-Thi₃, *trans*-), 6.99 (dd, 1H, J_{Thi4}=8,99 Hz, H-Thi₄, *trans*-), 6.86 (d, 1H, J_{a/b}=16,18 Hz, H-a/b).

(Z)-2-(4-klorstiril)tiofen (1), žuti kristali; R_f (PE, 100%)=0,62; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7.31-7.29 (m, 2H, J_{Ar1/Ar2}=8,46 Hz, H-Ar₁/Ar₂), 7.20-7.17 (m, 2H, H-Ar₁/Ar₂), 7.10 (d, 1H, J_{Thi5}=5,01 Hz, H-Thi₅, *cis*-), 6.95 (d, 1H, J_{Thi3}=3,69 Hz, H-Thi₃, *cis*-), 6.88 (dd, 1H, J_{Thi4}=8,79 Hz, H-Thi₄, *cis*-), 6.69 (d, 1H, J_{c/d}=11,89 Hz, H-c/d), 6.48 (d, 1H, J_{c/d}=11,89 Hz, H-c/d).

4.3. SINTEZA AMINO SUPSTITUIRANIH TIOFENA

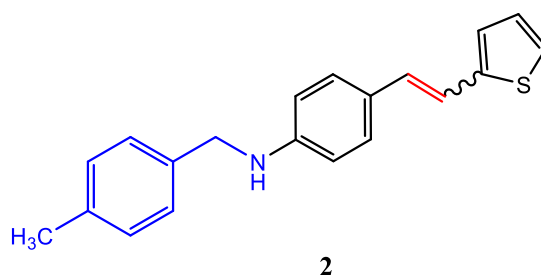
Sinteza *N*-(4-metilbenzil)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)anilina (**2**)

4.3.1. Sinteza s ligandom BrettPhos

U maloj bočici otopi se 0,0207 g (0,0386 mmol, 0,1 ekvivalent) BrettPhosa, 0,0043 g (0,0193 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)₂ u 2 mL dioksana i 0,01 mL vode te se smjesa zagrijava 10 minuta na 120 °C. Potom se u smjesu doda 0,0980 mL (0,7720 mmol, 2 ekvivalenta) benzil-amina, 0,0850 g (0,3860 mmol, 1 ekvivalent) spoja **1** i 0,1863 g (0,5790 mmol, 1,5 ekvivalent) Cs₂CO₃. Reakcijska se smjesa zagrijava u uljnoj kupelji na temperaturi od 110 °C uz konstantno miješanje na magnetskoj miješalici 24 sata. Po završetku se reakcije dioksan upari na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela, visine 10 cm, koristeći smjesu PE/DCM (20-100 % diklormetana) kao eluens.

4.3.2. Sinteza s ligandom XPhos

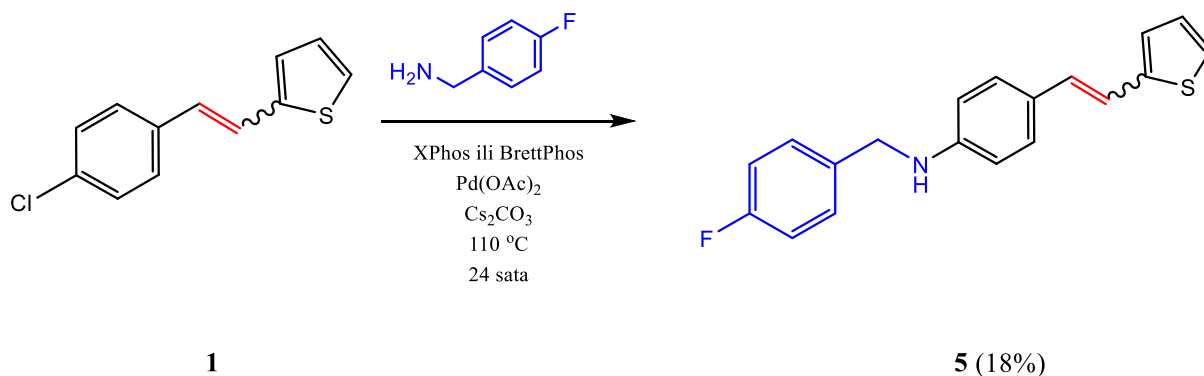
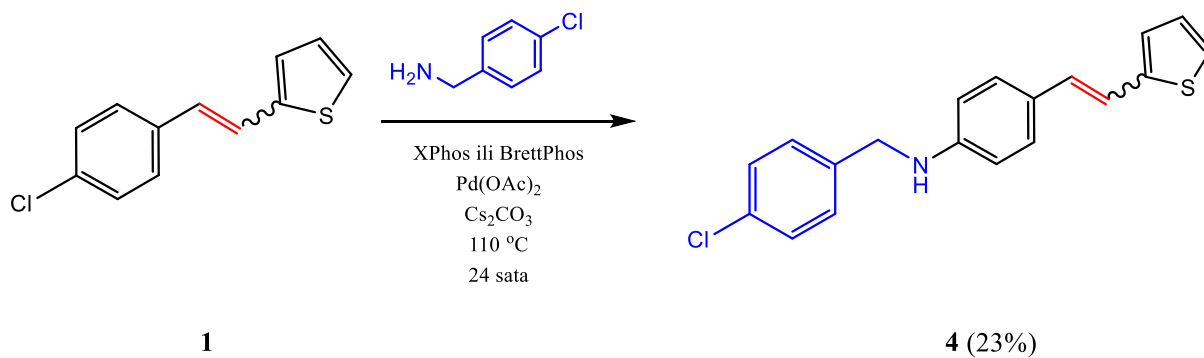
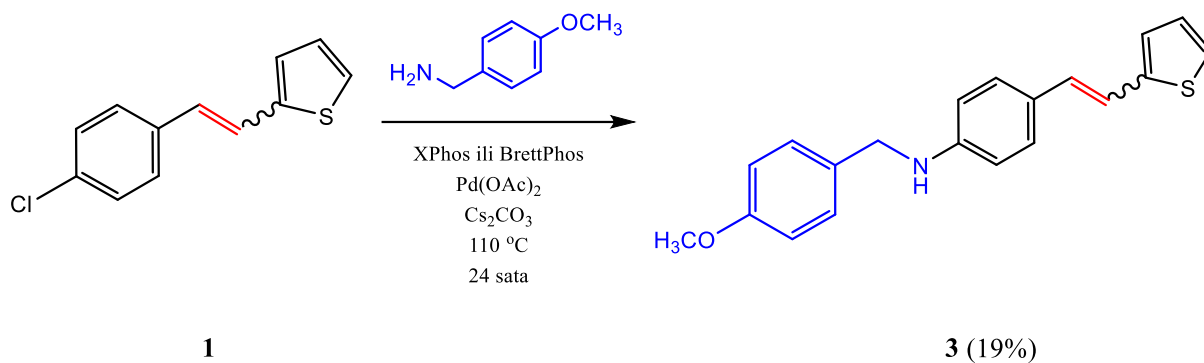
U malu bočicu odvagano je 0,0052 g (0,0234 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)₂, 0,1030 g (0,4680 mmol, 1 ekvivalent) spoja **1** otopljenog u 2 mL dioksana, 0,0446 g (0,0936 mmol, 0,2 ekvivalent) XPhosa, 0,2260 g (0,7020 mmol, 1,5 ekvivalent) Cs₂CO₃ te je dodano 0,1188 mL (0,9360 mmol, 2 ekvivalenta) benzil-amina. Reakcijska je smjesa propuhana argonom, dobro začepljena i zagrijava u uljnoj kupelji na 110 °C 24 sata. Potom se dioksan otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela, visine 10 cm, uz smjese otapala PE/DCM (10-100 % diklormetana) te DCM/MeOH (10 % metanola) kao eluense.

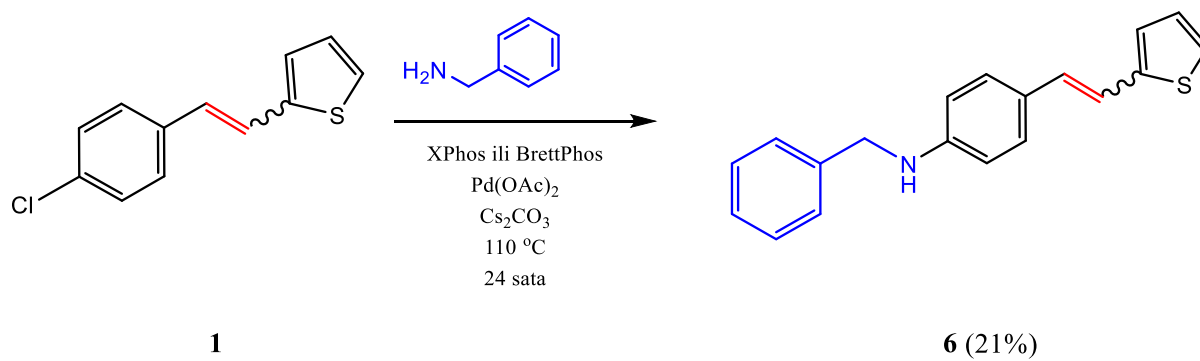


Slika 13. Smjesa *cis*- i *trans*-izomera sintetiziranog produkta **2**.

4.4. Sinteza tiofena s drugim benzilnim-aminima

Sinteza spoja **2** pokazuje više iskorištenje uz ligand XPhos te je taj postupak korišten u sintezi svih ostalih spojeva **3-6**. Iznimka je spoj **4** koji veće iskorištenje pokazuje uz korištenje BrettPhosa. Količine početnog spoja **1**, Pd(OAc)₂, Xphosa, tj BrettPhosa i Cs₂CO₃ su iste u preostalim sintezama. Svi se spojevi pročišćavaju kolonskom kromatografijom na stupcu silikagela, uz smjese otapala PE/DCM (10-100 % diklormetana) i DCM/MeOH (20-100 % metanola) kao eluense. Jedina je razlika u postupcima korišteni benzil-amin, no njegov je ekvivalent u svakoj sintezi 2.





Shema 8. Smjese cis- i trans-izomera produkata 3-6 dobivene Buchwald-Hartwig reakcijama aminacije početnog produkta 1.

5. ZAKLJUČAK

Za sintezu novih 2-stiriltiofena **2-6** korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije s različito supstituiranim benzilnim aminima te su utvrđena relativno niska iskorištenja. Korištena su dva sintetska puta: kombinacija paladijevog katalizatora uz ligand BrettPhos i kombinacija paladijevog katalizatora uz XPhos. Kao početni spoj korišten je 2-(4-klorstiril)tiofen, sintetiziran Wittigovom reakcijom koji je spektroskopski okarakteriziran.

Iskorištenje reakcije ne ovisi znatno o supstituentu ali je ipak u najvišem iskorištenju nastao amin supstituiran klorom, **4** (23%), zatim nesupstituirani amin, **6** (21%). Produkti s nešto slabijim iskorištenjem su amin supstituiran metoksi-skupinom, **3** (19%) te fluorom, **5** (18%), dok je s najnižim iskorištenjem nastao amin supstituiran metilnom skupinom, **2** (15%). Sve su aminacije provedene na dva načina: uz ligand BrettPhos i XPhos te je utvrđeno kako jedino produkt **4** nastaje u konkretnoj količini uz BrettPhos, čije je iskorištenje najviše naspram svih sintetiziranih produkata. Ostali spojevi, **2**, **3**, **5** i **6** bolje nastaju uz XPhos.

Slijedeći je korak u istraživanju dobivenih spojeva optimizacija uvjeta uz varirajuću temperaturu zagrijavanja, ligande, baze, izmjenu redoslijeda dodavanja reagenasa, postizanje inertne atmosfere u reakcijskoj posudi, itd. Nastajanje uz veće iskorištenje i moguće nove funkcionalizacije omogućuju primjenu amino-supstituiranih stiriltiofena u farmakološke svrhe.

Sintetizirani spojevi okarakterizirani su ¹H NMR spektroskopijom dok je uz MS dodatno potvrđeno nastajanje očekivanih struktura.

6. LITERATURA

¹ (a) K. Kobayashi, A. Sugie, M. Takahashi, K. Masui and A. Mori, Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Bromothiophenes at the C–H Bond Adjacent to the Sulfur Atom with a New Activator System, AgNO₃/KF, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5083; (b) D.-H. Lee, A. Taher, S. Hossain and M.-J. Jin, An Efficient and General Method for the Heck and Buchwald–Hartwig Coupling Reactions of Aryl Chlorides, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 5540; (c) M. Oberholzer, R. Gerber and C. M. Frech, Cyanation of Aryl Bromides with K₄[Fe(CN)₆] Catalyzed by Dichloro[bis{1-(dicyclohexylphosphanyl)piperidine}]palladium, a Molecular Source of Nanoparticles, and the Reactions Involved in the Catalyst-Deactivation Processes, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 627; (d) C. Petrucci, G. Strappaveccia, F. Giacalone, M. Gruttadauria, F. Pizzo and L. Vaccaro, An E-Factor Minimized Protocol for a Sustainable and Efficient Heck Reaction in Flow, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2014, **2**, 2813.

² (a) A. G. Myers, D. Tanaka and M. R. Mannion, Development of a Decarboxylative Palladation Reaction and Its Use in a Heck-type Olefination of Arene Carboxylates, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 11250; (b) E. M. Beccalli, E. Borsini, S. Brenna, S. Galli, M. Rigamonti and G. Brogginì, σ -Alkylpalladium Intermediates in Intramolecular Heck Reactions: Isolation and Catalytic Activity, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 1670; (c) J. F. Cívicos, D. A. Alonso and C. Najera, Oxime Palladacycle-Catalyzed Suzuki–Miyaura Alkenylation of Aryl, Heteroaryl, Benzyl, and Allyl Chlorides under Microwave Irradiation Conditions, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1683; (d) S.-M. T. Toguem, I. Malik, M. Hussain, J. Iqbal, A. Villinger and P. Langer, Palladium nanoparticles supported on polymer: An efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Suzuki cross-coupling reactions and aerobic oxidation of alcohols, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 160; (e) K. Karami, M. Ghasemi and N. H. Naeini, Per-6-amino- β -cyclodextrin as a Chiral Base Catalyst Promoting One-Pot Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4-quinolones, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1352; (f) K. Kanagaraj and K. Pitchumani, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 14425; (g) M. Oberholzer and C. M. Frech, Mizoroki–Heck reactions catalyzed by palladium dichloro-bis(aminophosphine) complexes under mild reaction conditions. The importance of ligand composition on the catalytic activity, *Green Chem.*, 2013, **15**, 1678.

³ (a) T. Ueyama, S. Mochida, T. Fukutani, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, Ruthenium-Catalyzed Oxidative Vinylation of Heteroarene Carboxylic Acids with Alkenes via Regioselective C–H Bond Cleavage, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 706; (b) L. Ackermann, L. Wang, R. Wolfram and A. V. Lygin, Ruthenium-Catalyzed Oxidative C–H Alkenylations of Anilides and Benzamides in Water, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 728.

⁴ (a) M. Tani, S. Sakaguchi and Y. Ishii, Pd(OAc)₂-Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Benzenes with Olefins in the Presence of Molybdovanadophosphoric Acid under Atmospheric Dioxygen and Air, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 1221; (b) A. Maehara, T. Satoh and M. Miura, Palladium-catalyzed direct oxidative vinylation of thiophenes and furans under weakly basic conditions, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 5982; (c) J. Zhao, L. Huang, K. Cheng and Y. Zhang, Palladium-catalyzed alkenation of thiophenes and furans by regioselective C–H bond functionalization, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2758; (d) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura, Palladium-Catalyzed Direct Oxidative Alkenylation of Azoles, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 5421; (e) Y. Zhang, Z. Li and Z.-Q. Liu, The Large Sky Area Multi-Object Fiber Spectroscopic Telescope (LAMOST), *Org. Lett.*, 2012, **14**, 226.

- ⁵ (a) A. Vasseur, D. Harakat, J. Muzart and J. L. Bras, Palladium-catalysed inter- and intramolecular formation of C–O bonds from allenes, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 59; (b) S. Verma, J. L. Bras, S. L. Jain and J. Muzart, A photoactive bimetallic framework for direct aminoforylation of nitroarenes, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 14454.
- ⁶ (a) A. Corma, From Microporous to Mesoporous Molecular Sieve Materials and Their Use in Catalysis, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2373; (b) H. Xin, A. Koekkoek, Q. Yang, R. van Santen, C. Li and E. J. M. Hensen, A hierarchical Fe/ZSM-5 zeolite with superior catalytic performance for benzenhydroxylation to phenol *Chem. Commun.*, 2009, **48**, 7590; (c) H. Xin, J. Zhao, S. Xu, J. Li, W. Zhang, X. Guo, E. J. M. Hensen, Q. Yang and C. Li, Enhanced Catalytic Oxidation by Hierarchically Structured TS-1 Zeolite, *J. Phys. Chem. C*, 2010, **114**, 6553; (d) T. Tang, L. Zhang, W. Fu, Y. Ma, J. Xu, J. Jiang, G. Fang and F. S. Xiao, Design and Synthesis of Metal Sulfide Catalysts Supported on Zeolite Nanofiber Bundles with Unprecedented Hydrodesulfurization Activities, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 11437; (e) C. Jo, K. Cho, J. Kim and R. Ryoo, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 4175; (f) W. Fu, L. Zhang, D. Wu, M. Xiang, Q. Zhuo, K. Huang, Z. Tao and T. Tang, MFI zeolite nanosponges possessing uniform mesopores generated by bulk crystal seeding in the hierarchical surfactant-directed synthesis, *J. Catal.*, 2015, **330**, 423.
- ⁷ F. Wenqian, et al., Zeolite Y nanosheet assembled palladium catalysts with high catalytic activity and selectivity in the vinylation of thiophenes, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 3115.
- ⁸ (a) S. B. Park and H. Alper, Highly Efficient, Recyclable Pd(II) Catalysts with Bisimidazole Ligands for the Heck Reaction in Ionic Liquids, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3209–3212; (b) A. Spencer, A highly efficient version of the palladium-catalysed arylation of alkenes with aryl bromides, *J. Organomet. Chem.*, 1983, **258**, 101–108.
- ⁹ H. Mahmoudi, et al., A tailored polymeric cationic tag–anionic Pd(II) complex as a catalyst for the low-leaching Heck–Mizoroki coupling in flow and in biomass-derived GVL, *Green Chem.*, 2019, **21**, 355.
- ¹⁰ K. Palczewski, Chemistry and biology of vision, *J. Biol. Chem.*, 2012, **287**, 1612–1619.
- ¹¹ C. Dugave, L. Demange, Cis-trans isomerisation of organic molecules and biomolecules: implications and applications, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 2475–2532.
- ¹² A. Wand, I. Gdor, J. Zhu, M. Sheves, S. Ruhman, Shedding new light on retinal protein photochemistry, *Annu Rev. Phys. Chem.*, 2013, **64**, 437–458.
- ¹³ A. K. Singh, P. K. Hota, Development of bacteriorhodopsin analogues and studies of charge separated excited states in the photoprocesses of linear polyenes, *Photochem Photobiol*, 2007, **83**, 50–62.
- ¹⁴ H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano, New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2620–2640.
- ¹⁵ A. K. Singh, P. K. Hota, Ethenyl indoles as neutral hydrophobic fluorescence probes, *J. Phys. Org. Chem.*, 2007, **20**, 624–629.
- ¹⁶ H. Meir, The photochemistry of stilbenoid compounds and their role in materials technology, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 1399–1420.

- ¹⁷ B.-K. An, J. Gierschner, S. Y. Park, π -Conjugated cyanostilbene derivatives: a unique self-assembly motif for molecular nanostructures with enhanced emission and transport, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 544–554.
- ¹⁸ L. Beverina, G. A. Pagani, π -Conjugated zwitterions paradigm of donor-acceptor building blocks in organic based materials, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 319–329.
- ¹⁹ L. Zhu, Y. Zhao, Cyanostilbene-based intelligent organic optoelectronic materials, *J. Mater. Chem. C.*, 2013, **1**, 1059–1065.
- ²⁰ D.S. Chemla, J. Zyss, et. al., Nonlinear optical properties of organic molecules and crystals, Academic, New York, 1987, vol 1–2.
- ²¹ P. N. Prasad, D. J. Williams, Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers, Wiley, New York, 1991.
- ²² D. R. Kani, M. A. Ratner, T. J. Marks, Design and construction of molecular assemblies with large second order optical nonlinearities, Quantum chemical aspects, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 195–242.
- ²³ J. Zyss, I. Ledoux I, Nonlinear optics in multipolar media: theory and experiments, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 77–105.
- ²⁴ E. Goovaerts, W. Wenseleers, M. H. Garcia, G. H. Cross, Design and characterization of organic and organometallic molecules for second order nonlinear optics, *Nonlinear optical materials*, 2001, **9**, 127–191.
- ²⁵ S. Boomadevi, H. P. Mittal, R. Dhasekaran, Synthesis, crystal growth and characterization of 3-methyl 4-nitropyridine-1-oxide (POM) single crystal, *J. Cryst. Growth.*, 2004, **261**, 55–62.
- ²⁶ S. R. Forrest, M. E. Thompson, Introduction: organic electronics and optoelectronics, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 923–925.
- ²⁷ G. S. He, L-S. Tan, Q. Zheng, P. N. Prasad, Multiphoton absorbing materials: molecular designs, characterizations and applications, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 1245–1330.
- ²⁸ J. Campo, A. Painelli, F. Terenziani, T. V. Regemorter, D. Beljonne, E. Goovaerts, W. Wenseleers, First hyperpolarizability dispersion of the octupolar molecule crystal violet : multiple resonances and vibrational and solvent effects, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 16467–16478.
- ²⁹ D. Dini, M. J. F. Calvete, M. Hanack, Nonlinear optical materials for the smart filtering of optical radiation, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 13043–13233.
- ³⁰ H. Hug, M. Bader, P. Mair, T. Glatzel, Biophotovoltaics: natural pigments in dye-sensitized solar cells, *Appl. Energy.*, 2014, **115**, 216–225.
- ³¹ J. A. Mikroyannidis, D. V. Tsagkournos, S. S. Sharma, Y. K. Vijay, G. D. Sharma, Conjugated small molecules with broad absorption containing pyridine and pyran units: synthesis and application for bulk heterojunction solar cells, *Org. Electron.*, 2010, **11**, 2045–2054.
- ³² T. Wang, et al., A new isoindigo-based molecule with ideal energy levels for solution-processable organic solar cells, *Dyes Pigments*, 2013, **98**, 11–16.

- ³³ S. Paek, J. K. Lee, J. Ko, Synthesis and photovoltaic characteristics of push–pull organic semiconductors containing an electronrich dithienosilole bridge for solution-processed small-molecule organic solar cells, *Sol. Energy. Matter. Sol. Cells.*, 2014, **120**, 209–217.
- ³⁴ L. Beverina, G. A. Pagani, π -Conjugated zwitterions as paradigm of donor-acceptor building blocks in organic based material, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 319–329.
- ³⁵ J. K. Lee, B-S. Jeong, J. Kim, C. Kim, J. Ko, Synthesis and photochemical characterization of fumaronitrile based organic semiconductor and its use in solution processed small molecule organic solar cells, *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.*, 2013, **251**, 25–32.
- ³⁶ G. D. Sharma, J. A. Mikroyannidis, S. S. Sharma, T. K R. Justin Thomas, Bulk heterojunction organic photovoltaic devices based on small molecules featuring pyrrole and carbazole and 2-(4-nitrophenyl)acrylonitrile acceptor segments as donor and fullerene derivatives as acceptor, *Dyes Pigments*, 2012, **94**, 320–329.
- ³⁷ N. Kumar, M. Paramasivam, J. Kumar, A. Gusain, P. Kumar Hota, Substituent Dependent Optical Properties of *p*-phenyl substituted ethenyl-*E*-thiophenes, *Journal of Fluorescence*, 2018, **28**, 1207–1216.
- ³⁸ H. Arichi, Y. Kimura, H. Okuda, K. Baba, M. Kozawa, S. Arichi, Effects of Stilbene Components of the Roots of Polygonum Cuspidatum Sieb. Et Zucc. On Lipid Metabolism, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, **30**, 1766.
- ³⁹ I. Papandreou, M. Verras, B. Mcneil, A. C. Koong, N. C. Denko, Plant Stilbenes Induce Endoplasmic Reticulum Stress and Their Anti-Cancer Activity Can Be Enhanced by Inhibitors of Autophagy, *Cell. Res.*, 2015, **339**, 147.
- ⁴⁰ S. D. Niemeijer-Kanters, J. D. Banga, D. W. Erkelens, Lipid-lowering therapy in diabetes mellitus, *Neth. J. Med.*, 2001, **58**, 214.
- ⁴¹ P. Jeandet, B. Delaunois, A. Conreux, D. Donnez, V. Nuzzo, S. Cordelier, C. Clément, E. Courot, Biosynthesis, Metabolism, Molecular Engineering, and Biological Functions of Stilbene Phytoalexins in Plants, *BioFactors*, 2010, **36**, 331.
- ⁴² F. Messina, G. Guglielmini, M. Curini, S. Orsini, P. Gresele, M.C. Marcotullio, Effect of Substituted Stilbenes on Platelet Function, *Fitoterapia*, 2015, **105**, 228.
- ⁴³ J. Qu, C-T. Cao, C. Cao, Determining the excited state substituent constants of furyl and thienyl groups, *J. Phys. Org. Chem.*, 2018, **31**, e3799.
- ⁴⁴ C. Dugave, L. Demange, Cis-trans isomerisation of organic molecules and biomolecules: implications and applications, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 2475–2532.
- ⁴⁵ A. K. Singh, P. K. Hota, Development of bacteriorhodopsin analogues and studies of charge separated excited states in the photoprocesses of linear polyenes, *Photochem. Photobiol.*, 2007, **83**, 50–62.
- ⁴⁶ N. Kumar, J. Kumar, P. Kumar Hota, Substituent Dependence Charge Transfer and Photochemical Properties of Donor Acceptor Substituted Ethenyl Thiophenes, *J. Fluoresc.*, 2017, **27**, 1729–1738.
- ⁴⁷ a) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 12564-12649; b) C. Torborg, M. Beller, Recent Applications of

Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 3027-3043; c) J. Magano, J. R. Dunetz, Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals, *Chem. Rev.*, 2011, **111** 2177-2250.

⁴⁸ Y. Sunesson, E. Limé, S. O. Nilsson Lill, R. E. Meadows, P. Norrby, Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 11961–11969.

⁴⁹ Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, 2010.

⁵⁰ S. Urgaonkar, J. H. Xu, J. G. Verdake, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 8416.

⁵¹ B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C-N Cross-Coupling Reactions, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3505-3508.

7. ŽIVOTOPIS

Maja Ratajec [REDACTED] Osnovnu je školu završila u Zaprešiću 2011. i iste godine upisuje Srednju školu Ban Josip Jelačić u Zaprešiću, opći smjer gimnazije. Kao kadetkinja 2014. osvaja titulu državne prvakinje u streličarstvu, disciplina olimpijski luk. Maturirala je 2015. i iste godine upisala preddiplomski studij Agroekologija na Agronomskom Fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Uspješno završava verificirani program osposobljavanja za poslove trenera u streličarstvu 2016. u organizaciji Učilišta Magistra. Kao prelaznik s Agronomskog Fakulteta 2016. upisuje preddiplomski studij Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme preddiplomskog studija, odradila je stručnu praksu u Laboratoriju za biomimetičku kemiju na Institutu Ruđer Bošković.