

# Funkcionalizacija 5-(4-klorstiril)oksazola i 8-klornafto[1,2-d]oksazola Buchwald-Hartwigovom aminacijom benzilnim aminima

---

Hodak, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:887083>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



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

Josipa Hodak

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Josipa Hodak

**FUNKCIONALIZACIJA 5-(4-KLORSTIRIL)OKSAZOLA  
I 8-KLORNAFTO[1,2-D]OKSAZOLA BUCHWALD-  
HARTWIGOVOM AMINACIJOM BENZILNIM AMINIMA**

DIPLOMSKI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj rada: dr. sc. Ivana Šagud, poslijedoktorand

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Irena Škorić

dr. sc. Ivana Šagud, poslijedoktorand

dr. sc. Lidija Furač, viši predavač

Zagreb, srpanj 2018.

## SAŽETAK

U cilju nastavka proučavanja biološke aktivnosti 5-(ariletenil)oksazola razvijena je sinteza novih amino-supstituiranih derivata (**2-17**). Oni u svojoj strukturi imaju oksazolsku podjedinicu i amino-skupinu, koje su odgovorne za farmakološku aktivnost tih spojeva. Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije korištena je za sintezu ove serije novih spojeva upotrebom niza različitih benzilnih-amina, piridinskih-amina i furfuralnih-amina. Ispitano je nekoliko različitih uvjeta ove reakcije te je utvrđen najbolji put, koji vodi nastanku navedenih produkata s vrlo dobrim iskorištenjem. Dobiveni produkti su uspješno izolirani i pročišćeni kolonskom kromatografijom nakon čega su u potpunosti spektroskopski opisani. Jedan od dobivenih derivata, spoj **2**, podvrgnut je fotokemijskoj reakciji na 350 nm kako bi se pripravila nova biciklička struktura koja u sebi ima i amino-skupinu. Ovim fotokemijskim putem sintetiziran je *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**18**) s vrlo dobrim iskorištenjem. Dobiveni produkt je uspješno izoliran kolonskom kromatografijom. Polazni spoj 5-(4-klorstiril)oksazol (**1**) kao i svi njegovi produkti **2-17** i fotoprodukt **18** okarakterizirani su modernim spektroskopskim metodama (jednodimenzionalni i dvodimenzionalni NMR, UV i IR) te prevedeni u kloridne soli radi povećanja vodotopivosti i daljih ispitavanja biološke aktivnosti. Novi spojevi pogodni su i za daljnje transformacije i funkcionalizacije.

**Ključne riječi:** Buchwald-Hartwigova aminacija, oksazoli, amini, fotokemija, spektroskopija.

## SUMMARY

In order to continue the study of the biological activity of 5-(arylethenyl)oxazole the synthesis of new amino-substituted derivatives (**2-17**) have been developed. In their structure these compounds have the oxazole moiety and an amino group which are responsible for the pharmacological activity. New series of compounds (**2-17**) were synthesized by Buchwald-Hartwig amination using a range of different benzyl-amines, pyridine amines and furfurylamine. A number of different conditions for this reaction were examined and the best way which leads to the appearance of these products with very good yields has been determined. The resulting products were successfully isolated and purified by column chromatography and spectroscopically described. One of the obtained derivatives, compound **2**, has been exposed to photochemical reaction at 350 nm to provide a new bicyclic structure that also contains the amino group. *N*-benzylnaphto[1,2-*d*]oxazol-8-amine (**18**) was synthesized in this photochemical method with a very good yield. The resulting product was successfully isolated by column chromatography. The starting compound 5-(4-chlorostyryl)oxazole (**1**) as well as all products **2-17** and photoproduct **18** were characterized by modern spectroscopic methods (one-dimensional and two-dimensional NMR, UV and IR) and translated into a chloride salt to enhance water solubility and enable further biological activity testing. New compounds are suitable for further transformation and functionalization.

**Keywords:** Buchwald-Hartwig amination, oxazoles, amines, photochemistry, spectroscopy.

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić, na spremnosti da mi bude mentor, pruženom povjerenju, vodstvu, stručnim savjetima i pomoći tokom izrade ovog rada. Hvala na prenesenom znanju tokom čitavog studija, na susretljivosti i strpljivosti.*

*Hvala i svim kolegicama Zavoda za organsku kemiju, a osobito poslijedoktorandici dr. sc. Ivani Šagud, na pristupačnosti, edukaciji, te na trudu i neizmjerne pomoći pri izradi eksperimentalnog dijela, kao i cijelog diplomskog rada.*

*Naposljetku, hvala osobama koje su mi bile uzor, potpora, utjeha i radost: mojoj obitelji i svim dragim prijateljima koji su mi pružali stalnu podršku u mom školovanju, kao i u cijelom životu i posebno hvala mojoj majci, znam da si uvijek uz mene.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. REAKCIJE AMINACIJE .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Sinteza arilamina .....	4
2.1.1.1. Starije paladijem katalizirane reakcije .....	5
2.1.1.2. Nedostatci prvih sinteza .....	6
2.1.2. Buchwald-Hartwigova reakcija.....	6
2.1.2.1. Mehanizam Buchwald-Hartwigove reakcije .....	7
2.1.2.2. Utjecaj baze i vrste predkatalizatora na aminaciju .....	9
2.1.2.3. Preaktivacija vodom .....	11
2.1.3. Primjene reakcija aminacije .....	13
2.1.3.1. Sinteza iz prirode izoliranih biološki aktivnih produkata .....	13
2.1.3.2. Primjena u kemiji materijala .....	14
2.1.4. Visoko aktivni katalizatori za paladijem katalizirane aminacije pri povezivanju arilnih mesilata, primarnih amina i arilnih klorida.....	14
2.1.4.1. Visoko selektivna monoarilacija primarnih amina uz korištenje arilnih klorida .....	16
<b>2.2. BIOLOŠKI AKTIVNI SPOJEVI S OKSAZOLSKOM JEZGROM.....</b>	<b>18</b>
2.2.1. Iz prirode izolirani oksazoli.....	18
2.2.1.1. Prirodni produkti s oksazolskom jedinicom na koju je vezana konjugirana dvostruka veza.....	25
2.2.2. Sinteza biološki aktivnih spojevi s oksazolskom jezgrom .....	27
2.2.2.1. Derivati pseudomonične i monične kiseline .....	28
2.2.2.2. Inhibitori fosfodiesteraza ( PDE) .....	29
2.2.2.3. Prostaciklinski mimetici .....	31
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>32</b>

<b>3.1. UVOD .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA.....</b>	<b>35</b>
<b>3.3. FOTOCIKLIZACIJA .....</b>	<b>52</b>
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO.....</b>	<b>55</b>
<b>4.1. OPĆE NAPOMENE .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2. SINTEZA (E)-5-(4-KLORSTIRIL)OKSAZOLA (1).....</b>	<b>57</b>
<b>4.3. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA.....</b>	<b>58</b>
4.3.1. Sinteza (E)-N-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (2).....	58
4.3.2 Sinteza oksazola s drugim benzilnim aminima .....	59
<b>4.4. SINTEZA CIKLIZIRANOG OKSAZOLA S BENZIL-AMINO     SUPSTITUENTOM .....</b>	<b>63</b>
4.4.1. Sinteza 8-klornafto[2,1- <i>d</i> ]oksazola (19).....	63
4.4.2. Sinteza N-benzilnafto[2,1- <i>d</i> ]oksazol-8-amina (18).....	63
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>65</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>67</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>75</b>



## **1. UVOD**

Danas je razvoj i istraživanje novih lijekova, nerijetko inspirirano prirodnim spojevima. Spojevi koji u svojoj strukturi sadrže oksazolsku podjedinicu često su dio prirodnih produkata, koji pokazuju značajnu biološku aktivnost kao što su citotoksičnost, antifungalna, antibakterijska, antitumorska i antivirusna aktivnost. To je potaknulo razvoj laboratorijske sinteze takvih spojeva. U ovom radu korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija za dobivanje amina. Ova aminacija pripada skupini supstitucijskih reakcija gdje na organskoj molekuli dolazi do zamjene jedene funkcionalne skupine amino-skupinom. Buchwald-Hartwigova reakcija je paladijem katalizirana reakcija, pri čemu nastaju aminirani produkti, koji imaju široku primjenu u organskoj kemiji. Iz tog razloga ova reakcija postala je vrlo zanimljiva i istraživana.

Sintetizirani su amino-supstituirani 5-(ariletenil)oksazoli, koji u svojoj strukturi sadrže oksazolsku podjedinicu za koju je ranije utvrđeno da ima važnu ulogu u biološkoj aktivnosti ovih spojeva. Klorov atom na molekuli 5-(ariletenil)oksazola zamijenjen je nekim od amina, a u cilju daljnjeg povećanja biološke aktivnosti molekule. Za identifikaciju dobivenih amino-supstituiranih produkata te određivanje njihove strukture korištene su spektroskopske metode (UV spektrofotometrija, IR spektroskopija i jednodimenzionalne te dvodimenzionalne  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR tehnike).

Cilj ovog rada također je bio i pokušati pripremiti nafto[1,2-*d*]oksazole iz gore navedenih amino-supstituiranih produkata. Jedan od produkata priređen je fotokemijskim osvjetljavanjem amino-supstituiranog 5-(ariletenil)oksazola pri čemu dolazi do zatvaranja molekule u željeni biciklički produkt. Ovaj spoj je također identificiran i okarakteriziran navedenim spektroskopskim metodama.

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. REAKCIJE AMINACIJE

Reakcije aminacije pripadaju skupini supstitucijskih reakcija. Reakcije supstitucije kemijske su reakcije prilikom kojih u molekuli dolazi do zamjene jedne funkcionalne skupine drugom skupinom. One su od velike važnosti u organskoj kemiji i klasificiraju se ili kao elektrofilne ili nukleofilne reakcije ovisno o vrsti reagensa koji se koristi.<sup>1,2</sup>

Aminacije su reakcije supstitucije kod kojih na organskoj molekuli dolazi do zamjene jedne funkcionalne skupine amino-skupinom. U živim organizmima reakcije aminacije provode enzimi, aminaze. Kemijske aminacije se mogu odvijati na više različitih načina te uključuju reakcije alkiliranja, redukcijske aminacije i Mannichovu reakciju s amonijakom ili nekim drugim aminom.<sup>3</sup> U elektrofilnim aminacijama, amin kao nukleofil reagira s drugom organskom molekulom koja je elektrofil. Kada se amin koristi kao elektrofil, reakcija se naziva elektrofilna aminacija.<sup>4</sup> Jedna od reakcija aminacije je i Buchwald-Hartwigova reakcija koja je temeljna reakcija u sintezi arilamina.

### 2.1.1. Sinteza arilamina

Arilamini su spojevi sa širokom primjenom u organskoj kemiji. Oni su dio molekula sa značajnim biološkim djelovanjem, molekula koje imaju strukturno zanimljiva svojstva te materijala važnih elektroničkih i mehaničkih svojstava. Veza između arilne skupine i dušika prisutna je u dušikovim heterociklima kao što su indoli,<sup>5,6</sup> izoditirozini (vankomicin),<sup>7</sup> koji su često baza prirodnih produkata te u konjugiranim polimerima (polianilin)<sup>8</sup> i lako oksidirajućim triarilaminima koji se koriste u elektroničkoj industriji (*N,N'*-difetil-*N,N'*-bis(3-metilfenil)-1,1'-bifenil-4,4'-diamin (TPD)).<sup>9,10</sup>

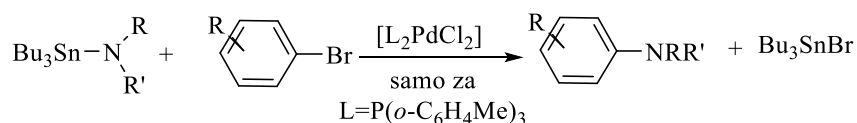
Unatoč strukturnoj jednostavnosti samih arilamina, sinteza ovih spojeva je često zahtjevna. Postupak sinteze koji uključuje nitriranje te redukciju ili supstituciju je nepovoljan za mnoge funkcionalne skupine i često zahtjeva međustupnjeve stavljanja zaštite i skidanja zaštite. Redukcijske aminacije, koje uključuju formiranje imina iz arilamina i zatim redukciju imina, podrazumijevaju dva koraka, te suvišak amina, a sama reakcija redukcije je vrlo spora.<sup>1</sup> S druge strane, supstitucije uz posredovanje bakra odvijaju se na visokim temperaturama,<sup>11</sup> i obično daju diarilirane produkte. Dodavanje amina na benzinske intermedijere rezultira dobivanjem regioizomera,<sup>12</sup> te je za izravnu nukleofilnu supstituciju arilnih halogenida obično potreban veliki suvišak reagensa, visoko polarna otapala te ili visoke temperature reakcije ili visoko aktivirani arilni halogenidi.<sup>13,14</sup> Rješenje za ubrzavanje reakcije supstitucije arilnih

klorida pronađeno je u korištenju kompleksa nastalog povezivanjem prijelaznog metala i arena, ali u ovom slučaju potrebne su stehiometrijske količine kompleksa prijelaznog metala.<sup>15,16</sup> Na ovaj način dizajniran je novi katalitički postupak za zamjenu atoma halogena ili triflatne skupine na arilnom prstenu aminom koji vodi nastajanju arilamina.<sup>17</sup>

Za paladijem katalizirane reakcije dokazano je da su dobar postupak za formiranje nove C-C veze na arilnom halogenidu ili triflatu zamjenom arilnog halogena i pseudohalogenom ugljikovim nukleofilom.<sup>18</sup> Niz glavnih skupina i prijelaznih metala su korišteni kao izvor ugljikovih nukleofila. Kositar i bor su spojevi koji se najčešće koriste, no aluminij, cink, magnezij i silicij su reagensi koji su također učinkoviti u ovakvom kemijskom povezivanju. Danas se kao najčešći katalizatori koriste nikal i paladij.<sup>17</sup>

#### 2.1.1.1. Starije paladijem katalizirane reakcije

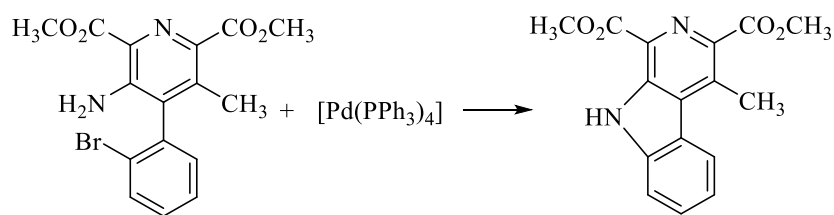
Nekoliko rezultata iz 1980-ih godina sugeriraju da bi bilo moguće općim metal-kataliziranim metodama formirati arilamine iz arilnih halogenida. *Kosugi* je s grupom suradnika 1983. godine objavio kratki rad u kojem prikazuju reakciju tributilkositrenogamida s arilnim bromidom kataliziranu  $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3)_2$  (shema 1).<sup>19</sup>



**Shema 1.** Paladijem katalizirana aminacija arilnih bromida s tributilitin amidom.

Opseg ove reakcije čini se da je ograničen na dialkilamide i elektron-neutralne arilne halogenide. Na primjer, upotreba arilnih halogenida s nitro, acilnim, metoksi i dimetilamino supstituentom u reakcijama kataliziranim tributildietilamid-paladijem rezultira slabim iskorištenjem. Nadalje, arilni bromidi jedini su arilni halogenidi koji vode do nastanka produkta u ovim reakcijama. U nekim slučajevima korištenje vinil-bromida rezultiralo je nastankom enamina u skromnom iskorištenju. Samo sterički neometani dialkilamidi daju značajne količine aminacijskog produkta te ovakav mehanizam ne uključuje radikale ili benzinske intermedijere.<sup>17</sup>

*Boger* i skupina istraživača su u svojim studijama pokazali da se paladijem kataliziranim ciklizacijama dobije prstenasti sustav lavendamicina, shema 2.<sup>20</sup>



**Shema 2.** Reakcija nastanka prstenastog sustava lavendamicina Pd-kataliziranom ciklizacijom.

Ove su reakcije bile provedene sa stehiometrijskim količinama  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Kada je molarni volumen  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  1% ne dolazi do reakcije, razlog toga je najvjerojatnije odsutnost baze.<sup>17</sup>

#### 2.1.1.2. Nedostatci prvih sinteza

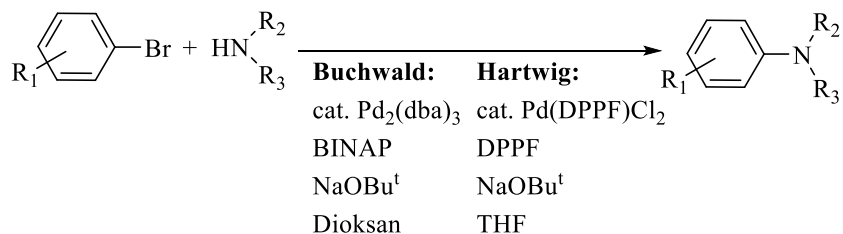
Početni rezultati koji se odnose na aminacije arilnih halogenida i rezultati o nastajanju arilnih sulfida i fosfana sugeriraju da je moguć razvoj reakcija u kojima će se iz arilnih halogenida moći pripraviti arilamini. Međutim, izvori amino-skupine moraju biti manje toksični, termički stabilni te stabilni na zraku. Ovoj vrsti reakcije trebali bi se moći podvrgnuti, osim elektron-neutralnih arilnih halogenida i arilni kloridi, arilni jodidi i arilni triflati. Naravno heteroaromatski amini i halogenidi su također važni spojevi u ovim reakcijama. Možda su najvažnije reakcije primarnih amina, budući da će aminiranje arilnih halogenida s primarnim aminima dati sekundarne alkilarilamine. Metode za pripremu takvih kemijskih spojeva su vrlo složene, a bilo bi vrlo poželjno i proširiti ovaj tip reakcije na formiranje arilnih etera i fenola s obzirom da ne postoje pogodne metode za ove transformacije. Također brzina reakcija kataliziranih na ovaj način mora biti mnogo veća od brzina reakcija prikazanih u navedenim studijama.<sup>17</sup>

#### 2.1.2. Buchwald-Hartwigova reakcija

Buchwald-Hartwigova reakcija se može pronaći još u radu koji je pisao *Migita* iz 1983. godine,<sup>19</sup> a postupno i istovremeno su je objavili službeno Buchwald<sup>21</sup> i Hartwig<sup>22</sup> 1994. godine. To je reakcija unakrsnog povezivanja arilnih halogenida ili pseudohalogenida (triflata) i primarnih ili sekundarnih amina katalizirana prijelaznim metalom (paladijem) kako bi se dobili aromatski amini. Ova reakcija je općenito poznata kao Buchwald-Hartwig aminacija.<sup>23</sup> Osim toga, ova reakcija se također može nazivati Buchwald-Hartwigovom amidacijom,<sup>5,6</sup> Buchwald-Hartwigovom arilaminacijom, Buchwald-Hartwigovim C-N povezivanjem, Buchwald-Hartwigovim povezivanjem, Buchwald-Hartwigovim C-N

unakrsnim povezivanjem, i u vrlo rijetkim slučajevima kao Buchwald-Hartwig-Migita tip povezivanja.<sup>24</sup>

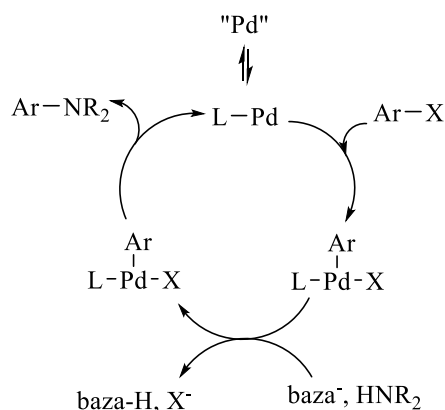
Razvoj metalom kataliziranog mehanizma za sintezu arilamina posljedica je već istaknute sveprisutnosti tih spojeva u prirodnim produktima i drugim tvarima. Ključan u Buchwald-Hartwigovim arilnim aminacijama je paladij kao katalizator (shema 3).<sup>25,26</sup>



**Shema 3.** Opća shema Buchwald-Hartwigove arilaminacije.

### 2.1.2.1. Mehanizam Buchwald-Hartwigove reakcije

Zbog opsežnih eksperimentalnih i teorijskih istraživanja, znamo mnogo o mehanizmu i posebnim zahtjevima Buchwald-Hartwigove reakcije.<sup>27</sup> Pojednostavljeni katalitički ciklus ove važne reakcije prikazan je na slici 1. Katalizatorski kompleks tvore Pd(0) i ligand, i ovaj kompleks podliježe oksidativnoj adiciji s arilnim elektrofilom, što je zajedničko većini mehanizama koji se odvijaju paladijem kataliziranim reakcijama. U sljedećem koraku, nukleofilni amin koordiniran je metalom i deprotonira se bazom. Katalitički ciklus zatvoren je redukcijom eliminacijom dajući u konačnici arilamin kao produkt pri čemu dolazi do regeneracije aktivnog katalizatora.<sup>28</sup>



**Slika 1.** Pojednostavljeni katalitički mehanizam Buchwald-Hartwigove arilaminacije.

U ovoj reakciji povezivanja, izvori paladija mogu biti Pd(OAc)<sub>2</sub> ili Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (tri(dibenzilidenaceton)dipaladij). Brojni ligandi korišteni su za stvaranje katalizatora, te je nađeno da kada se primjenjuju jako ometajući fosfinski ligandi, osim PPh<sub>3</sub><sup>25,29</sup> ili vrlo moćni *N*-heterociklički karbeni, iskorištenje reakcije je veliko.<sup>30,31,32</sup> Među navedenim ligandima, najčešći su primjenjivani DPPF (1,1-bis-(difenilfosfanil)-ferocen) i BINAP (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil).<sup>33,34,35</sup> Njihov način vezanja na Pd-centar se ustvari pokazuje njihovim bidentatnim karakterom kroz  $\pi$ -koordinaciju drugog arilnog prstena, što je potvrđeno eksperimentalno<sup>36,37</sup> i kristalizacijom intermedijera kompleksa.<sup>38,39</sup> Kod Pd(II) kompleksa sa zaštićenim monodentatnim ili semilabilnim ligandima, poput biarilfosfina, jak *trans* učinak arilne skupine omogućuje formiranje T-oblikovanih kompleksa, gdje je položaj *trans*-arilne skupine slobodan,<sup>40</sup> te je tako olakšan pristup amino-supstratu. Semilabilno ponašanje mogu pokazati i neki bisfosfinski ligandi kao što je BINAP, čime su se ove klase liganda također pokazale učinkovitima u reakcijama katalize.<sup>28</sup>

Detaljan redosljed koraka, koordinacije i deprotoniranja još uvijek nije dovoljno razjašnjen jer su reakcije s nekim kompleksima vrlo brze i teško je proučavati ravnotežu.<sup>24</sup> Očito je iz relativne vrijednosti  $pK_a$  da se amin može deprotonirati uobičajenim bazama kao što su alkoksidi samo ako je amin već aktiviran koordinacijom na metal. Međutim, nije poznato da li je uvijek potrebno da se prvo odvijee koordinacija odlaskom halogene skupine ili vanjska baza može deprotonirati amin u zasićenom planarnom paladijevom kompleksu.<sup>28</sup>

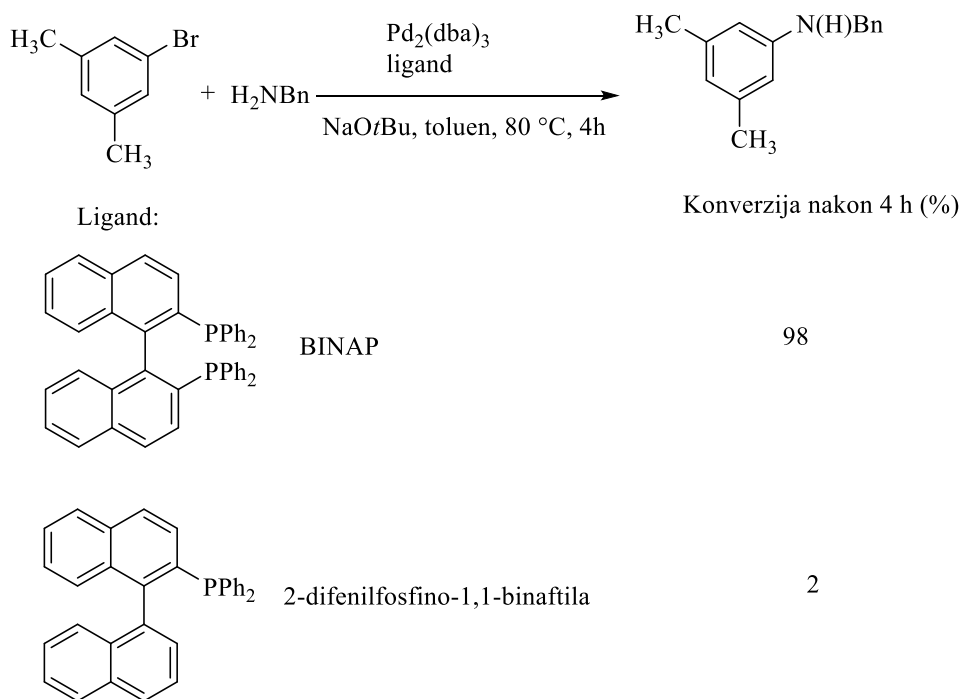
Nađeno je da se Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> može primijeniti pri intramolekularnom povezivanju (ciklizaciji), te su u tom slučaju reaktivniji arilni jodidi u odnosu na odgovarajuće arilne bromide.<sup>29</sup> Visoka iskorištenja reakcije postižu se kada se arilni jodidi koriste u intermolekularnom povezivanju pri reakciji sekundarnih amina u dioksanu. Kada se koriste primarni amini, bolje iskorištenje može se dobiti kada se u reakciji koriste arilni jodidi s *orto*-supstituentom.<sup>41</sup> Međutim, kada se BINAP koristi kao ligand, nije potrebno imati *orto*-supstituirani arilni halogenid i velika količina katalizatora može se reducirati.<sup>34</sup> Za usporedbu, DPPF je dobar ligand za reakcije povezivanja u kojima sudjeluje arilni halogenid koji je siromašan elektronima tako da nije potrebno koristiti sterički ometane fosfine kao ligande. Pod takvim uvjetima, redukcijско oslobađanje preko  $\beta$ -vodika je vjerojatnije zbog pogodnog strukturnog oblika i položaja paladija, ali ne i zbog prostornih efekata.<sup>42</sup> Utvrđeno je da ako se kao izvor paladija koristi Pd(OAc)<sub>2</sub>, mora se ukloniti BINAP-om prije dodavanja baze, inače se formira samo mala količina pogodnog kompleksa s katalizatorom, što dovodi do usporavanja reakcije i slabijeg iskorištenja.<sup>43</sup>



Ova reakcija se može proširiti na sintezu arilnih etera zamjenom primarnih ili sekundarnih amina alkoholima ili fenolima,<sup>44,45</sup> gdje paladij može biti zamijenjen bakrom.<sup>46,47</sup> Reakcija je našla široku primjenu u pripremi arilamina,<sup>48</sup> nukleotidnih derivata,<sup>49</sup> tetracikličkih sustava, itd.

### 2.1.2.2. Utjecaj baze i vrste predkatalizatora na aminaciju

Učinkovitost BINAP-a u paladijem kataliziranoj arilaciji primarnih amina može biti rezultat njegove sposobnosti da inhibira stvaranje katalitički neaktivnog paladij-bis(amino)arilhalogenidnog kompleksa<sup>50</sup> i pregrađivanja amido-kompleksa,<sup>48</sup> zbog kelacije obje fosfino-skupine na metal. Postoji istaknuta razlika u reaktivnosti između BINAP-a i 2-difenilfosfino-1,1-binaftila što je prikazano na shemi 4. Neučinkovitost 2-difenilfosfino-1,1-binaftila u reakciji benzilamina i 5-brom-ksilola je najvjerojatnije zbog formiranja bis(amino)-kompleksa sličnog onima koji su primijećeni kod drugih monodentatnih fosfina.<sup>50</sup>



**Shema 4.** Razlika u učinkovitosti liganada.

Strukturne značajke specifične za BINAP su ključne za uspjeh ovog katalizatora. Disocijacija jednog kraka kelatnog liganda može dovesti do povećanja nastanka  $\beta$ -hidrida. Kako produkt eliminacije,<sup>51</sup> tako i krutost binaftilnog skeleta<sup>48</sup> BINAP-a u odnosu na<sup>52</sup> DPPF vjerojatno dovodi do formiranja kelata dviju strukturno bliskih fosfino-skupina s metalom. Veličina BINAP-a u odnosu na ostale kelatne liganade također onemogućuje dvostruko

ariliranje primarnih amina i potiče reduktivnu eliminaciju pri čemu kao produkt nastaje arilamin.<sup>48</sup>

Brzina reakcije povećana je primjenom Pd(OAc)<sub>2</sub> kao katalizatora umjesto Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, što podržava mehanizam koji uključuje brzinom ograničenu oksidativnu adiciju na arilnim bromidima. Tome u prilog ide činjenica da dodavanje dibenzilidenacetona (dba) smanjuje brzinu reakcije. Međutim, činjenica da razgranati primarni amini ili sekundarni amini reagiraju mnogo sporije nego nerazgranati primarni amini, sugerira da korak koji ograničuje brzinu reakcije može biti ovisan o supstratu. Relativno spore reakcije su zapažene kada se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> koristi umjesto NaOt-Bu što sugerira da na korak koji ograničuje brzinu u katalitičkom ciklusu utječe korištenje slabije baze i čini se vjerojatnim da je deprotoniranje korak koji ograničava brzinu u reakcijama aminacije.<sup>48</sup>

Razlozi za povećanu učinkovitost u reakcijama s cezij-karbonatom u odnosu na ostale slabe baze nisu potpuno jasni. Njegova topljivost je povećana u odnosu na druge karbonate alkalijskih metala što može imati važnu ulogu u aktivnosti, ali niti jedan od karbonata alkalijskih metala nije jako topiv u toluenu ili dioksanu. Učinkovitost cezij-karbonata u odnosu na „jače” organske baze može biti poboljšana zbog njegovog ionskog karaktera. Iako je pK<sub>a</sub> cezij-karbonata niža u vodi od nekih jačih baza, utvrđeno je da je navedena baza jako bazična u nepolarnom otapalu.<sup>48</sup>

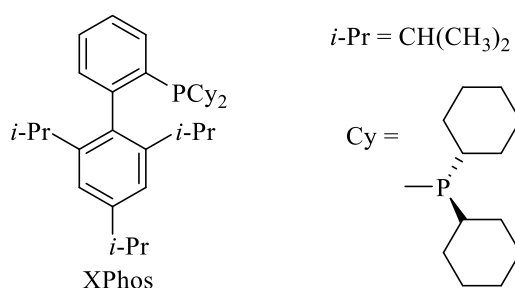
Jedno moguće objašnjenje za sporije brzine reakcije koje kataliziraju BINAP i paladij-acetat, kada se doda baza bez prethodnog miješanja katalizatora, je da je stvaranje Pd(Ot-Bu)<sub>n</sub> kompleksa inhibirano koordinacijom BINAP liganda na metal zbog veličine –Ot-Bu skupine. NMR studije su pokazale da u reakciji Pd(OAc)<sub>2</sub> i NaOt-Bu nastaje novi kompleksni oblik, i takav kompleks ne reagira značajnom brzinom s BINAP ligandom. Kako bi se reakcija ubrzala potrebno je potaknuti razgradnju *tert*-butoksidnog kompleksa, dodatkom veće količine katalizatora i prethodnim miješanjem Pd(OAc)<sub>2</sub> i BINAP-a. Brzina reakcija, kod koje se ne upotrebljavaju prethodno pripremljeni katalizatori, se ne povećava s vremenom, što ukazuje da nije jednostavna konverzija *tert*-butoksidnog kompleksa u katalitički aktivnu vrstu tijekom trajanja reakcije. Opažena je niska reaktivnost primarnih anilina kad se katalitički prekursori (paladij-acetat, BINAP) ne pomiješaju što je problematično zbog redukcije Pd(II) predkatalizatora. Put kojim se Pd(II) reducira u Pd(0), kada se koriste primarni anilini, nije potpuno jasan.<sup>48</sup>

Pd/BINAP katalitički sustav je vrlo učinkovit pri arilaciji supstrata primarnih amina. Različite vrste supstrata mogu se podvrgnuti ovakvom katalitičkom mehanizmu, uključujući razgranate amine ili one koji sadrže funkcionalne skupine poput olefina ili acetala. Dobri se

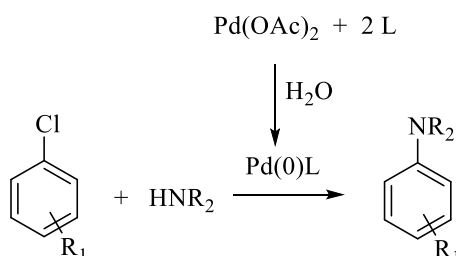
rezultati postižu i pri ariliranju cikličkih sekundarnih amina, iako aciklički sekundarni amini često reagiraju slabo pod tim uvjetima. Raspon funkcionalnih skupina koje se mogu podvrgnuti ovakvim reakcijskim uvjetima, kada je upotrijebljena blaga baza cezijkarbonat, je širok i tu spadaju esteri, nitrili, nitro-skupine, itd. Kombinacija kelirajuće sposobnosti PPh<sub>2</sub>-skupine, rigidnost skeleta liganda i malog kuta između krakova liganda najvjerojatnije su odgovorni za učinkovitost ovog liganda u katalitičkim reakcijama aminacije. Dokazano je da je BINAP jedan od najučinkovitijih liganada za arilaciju primarnih amina s arilnim bromidima, a vrlo je učinkovit i u reakcijama funkcionaliziranih arilnih halogenida.<sup>48</sup>

### 2.1.2.3. Preaktivacija vodom

Mehanizam oblikovanja visoko aktivnog Pd(0) katalizatora s Pd(OAc)<sub>2</sub>, vodom i biarildialkilfosfinskim ligandom prikazan je na shemi 5. Ovaj mehanizam generira sustav katalizatora, koji pokazuje odličnu reaktivnost i učinkovitost u spajanja raznih amida i anilina s arilnim kloridima. Biradikaldifosfini, za koje je kao primjer naveden XPhos (dicikloheksil(2',4',6'-triizopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfan) (slika 2), su ligandi koji su našli izvrsnu primjenu u procesima C-N unakrsnog povezivanja. Također se učinkovitost tih liganada može povećati u primjeni s Pd(II) predkatalizatorom.<sup>53</sup>



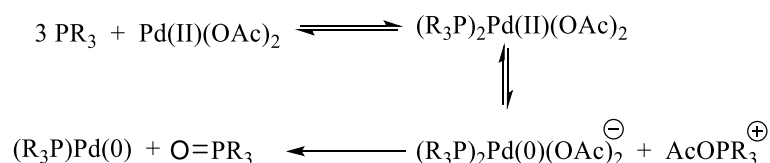
**Slika 2.** Struktura XPhosa.



**Shema 5.** Mehanizam oblikovanja visoko aktivnog Pd(0) katalizatora s Pd(OAc)<sub>2</sub>, vodom i biarildialkilfosfinskim ligandom.

Formiranje aktivnog  $L_nPd(0)$  kompleksa najčešće se ostvaruje na jedan od slijedećih načina: upotreba  $Pd(0)$  izvora, kao što su  $Pd_2(dba)_3$ , korištenje  $[(alil)PdCl]_2$ , redukcija  $Pd(II)$  soli [primjerice,  $Pd(OAc)_2$ ] pomoću  $PhB(OH)_2$ , tercijarnog amina, ili amin supstrata, i korištenjem samo jedne komponente predkatalizatora.<sup>53</sup> Postoje mnogi nedostaci ovih postupaka kada se koriste s biarildialkilfosfinskim ligandom. Iako se u mnogim slučajevima pokazalo da je  $Pd_2(dba)_3$  učinkovit u kombinaciji s XPhosom,<sup>54</sup> reaktivnost je smanjena s obzirom na koordinaciju dba i paladija, a to je jedna od poznatih posljedica korištenja dba kao katalizatora.<sup>53</sup> Također pokušaj korištenja  $[(alil)PdCl]_2$  s biarildialkilfosfinskim ligandom nije se pokazao produktivnim. Redukcija  $Pd(OAc)_2$  s XPhosom pokazala se spora zbog prostornih smetnji liganda, a početni rezultati pokazuju da je upotreba tercijarnih amina ili  $PhB(OH)_2$ , kao redukcijskog sredstva, potaknula polagano nastajanje aktivnog  $L_nPd(0)$  katalizator. Konačno, redukcija  $Pd(OAc)_2$  se pokazala zadovoljavajućom u reakcijama s primarnim ili sekundarnim aminskim supstratima koji imaju  $\beta$ -vodik. Međutim, ako se koriste nereducirajući nukleofili, kao što su anilin ili amidi, nastanak  $L_nP(0)$  je neučinkovit.<sup>53</sup>

Zbog ovih nedostataka razvijen je mehanizam u kojem se voda koristi zajedno s XPhosom u redukciji  $Pd(OAc)_2$  za stvaranje aktivnog  $L_nPd(0)$  kompleksa. Ovu vrstu reakcije aktivacije prvi put su proveli *Ozawa* i *Hayashi* 1992. godine, kada su pokušali reducirati  $Pd(OAc)_2$  u prisutnosti BINAP liganda.<sup>55</sup> Otkrili su da se vrijeme redukcija ne produžava u odsutnosti vode, međutim, dodavanjem dodatnih ekvivalenata vode brzina aktiviranja se može ubrzati. To pokazuje da voda ima važnu ulogu u nastajanju  $Pd(0)$  katalizatora. *Amatore* i *Jutand* dalje daju metodu u kojoj se voda i nekoliko različitih tercijarnih fosfina upotrebljavaju kao redukcijska sredstva, čime se dobije  $Pd(0)$  kompleks koji se može podvrgnuti oksidativnoj adiciji na arilne halogenide (shema 6).<sup>56</sup> U svojim istraživanja pokazuju da voda prevodi intermedijernu fosfonijevu sol u odgovarajući fosfinoksid pri redukciji  $Pd(OAc)_2$ .



**Shema 6.** Vodom potaknuta aktivacija  $Pd(OAc)_2$ .

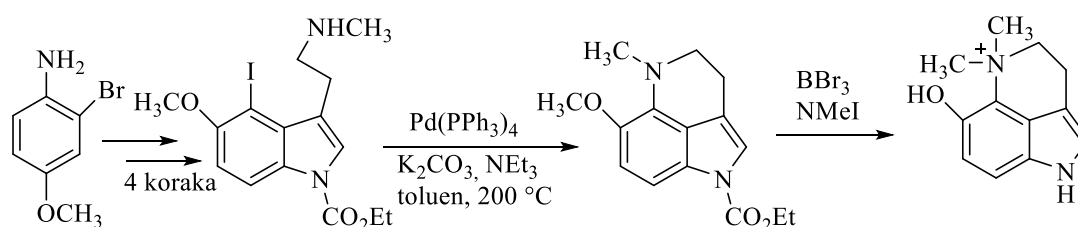
Ovaj mehanizam omogućava niže količine katalizatora, kraće vrijeme reakcija i isključuje upotrebu aditiva, kao što su  $Et_3B$  u povezivanju amida s arilnim kloridima. On

također pruža pristup sustavu koji pokazuje i visoku aktivnost i odličnu stabilnost katalizatora u reakcijama aminacije anilina s manjkom elektrona.<sup>53</sup>

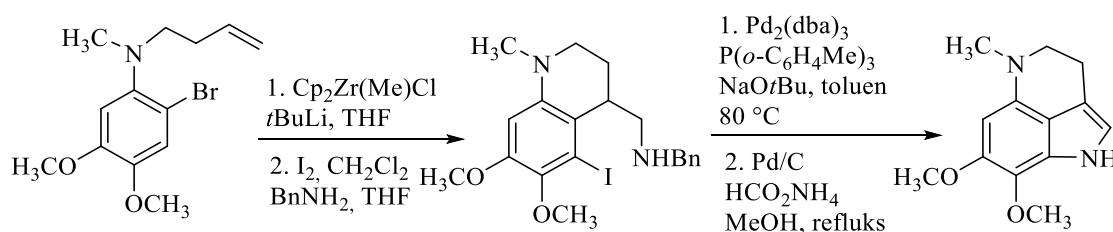
## 2.1.3. Primjene reakcija aminacije

### 2.1.3.1. Sinteza iz prirode izoliranih biološki aktivnih produkata

*Boger i suradnici* objavili su da u sintezi biološki aktivnih prirodnih spojeva sudjeluju paladijem stehiometrijski katalizirane reakcije. Također *Buchwald i suradnici* objavili su totalnu sintezu niza tetrahidropirolokinolina provedenu paladijem kataliziranom aminacijom.<sup>57</sup> Kratki mehanizam reakcija prikazan je u shemama 7 i 8.



**Shema 7.** Sinteza dehidrobufoteina paladijem kataliziranom aminacijom.



**Shema 8.** Totalna sinteza makalumaveina C i damirona A i B paladijem kataliziranom aminacijom.

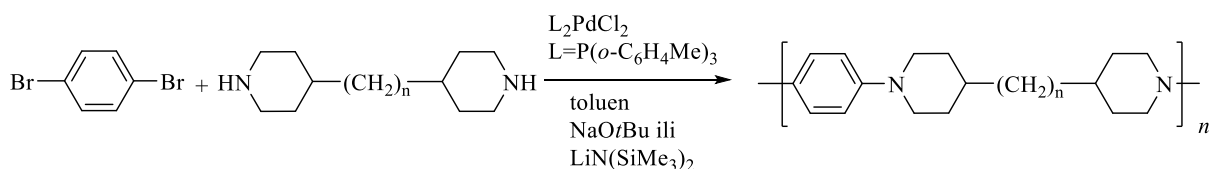
Jedan pristup uključuje formiranje šesteročlanog prstena paladijem kataliziranom intramolekularnom aminacijom. Ciklizacija se provodi na visokoj temperaturi pri čemu koriste  $K_2CO_3$  kao bazu. Međutim, upotreba  $NaOtBu$ , koja bi vjerojatno omogućila reakciju na nižim temperaturama, dovodi do cijepanje karbamata, a produkt cijepanja inhibira aktivnost katalizatora.<sup>17</sup>

Drugi pristup uključuje nastajanje indolnog peteročlanog prstena reakcijama aminacije, a šesteročlani prsten nastaje u reakciji kataliziranom metal-benzin kompleksom. Ovaj mehanizam je prikazana u shemi 8. U tom slučaju se mogu primijeniti optimalni uvjeti

ciklizacije, a temperatura reakcije je niža. Produkti nastali ciklizacijom su međuprodukti u totalnoj sintezi makaluvamina C i damirona A i B.<sup>17</sup>

### 2.1.3.2. Primjena u kemiji materijala

Objavljeni su i radovi o sintezi oligomera ili polimera paladijem kataliziranim reakcijama aminacije.<sup>45</sup> Jedna skupina istraživača koristila se početnim reakcijama aminacije arilnih halogenida s dialkilaminima, za dobivanje arilaminskih polimera.<sup>58</sup> Ovakav pristup je rastući korak u polimerizaciji. Na shemi 9 prikazana je reakcija dobivanja polimera za koju su korišteni bifunkcionalni diamini i dihaloareni. Najviše postignute molekulske mase kreću se u rasponu od 5000-6000, što ukazuje na prosječno 20 monomera u svakom lancu.<sup>17</sup>



**Shema 9.** Sinteza arilaminskog polimera paladijem kataliziranim aminacijama.

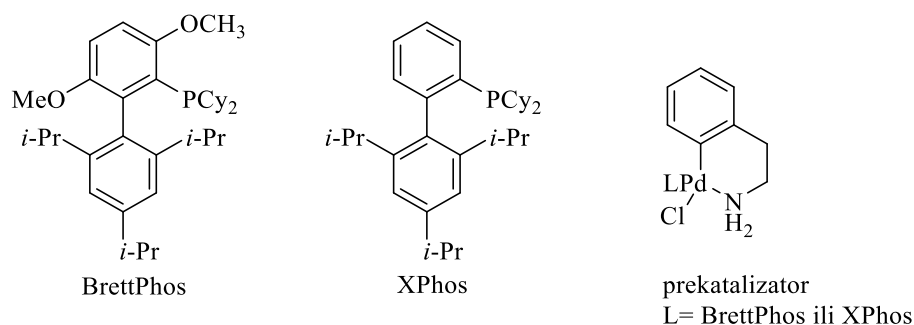
Druga skupina istraživača pripremila je visoko razgranate triarilamine.<sup>59</sup> Taj materijal sadrži isključivo *p*-fenilendiaminske veze i triarilaminske jedinice. Triarilamini su nastali povezivanjem benzilom zaštićenog 4,4'-dibromodiarilamina i litijevog diarilamida. Iskorištenje reakcije nastajanja triarilaminske veze između arilnih bromida i litijevog diarilamida iznosi više od 90% i reakcija je provedena u blagim uvjetima s paladijevim katalizatorom. Konačni produkti ove reakcije su odvojene sekvence oligomera *p*-fenilenamina s velikom molekulskom masom. Ovaj materijal pokazuje vrlo dobra mehanička i toplinska svojstva koja su nužna u kemiji materijala.<sup>17</sup>

### 2.1.4. Visoko aktivni katalizatori za paladijem katalizirane aminacije pri povezivanju arilnih mesilata, primarnih amina i arilnih klorida

Reakcije C-N unakrsnog povezivanja s paladijem kao katalizatorom su važne reakcije kako u industriji tako i u znanstvenim istraživanjima. Unatoč napretku u ovom području, još uvijek postoje značajna ograničenja zbog čega je potrebno dodatno unaprijediti te postupke

što će imati izravan utjecaj na cjelokupnu kemiju ovog područja. Kako bi se to postiglo ispituju se novi katalizatori koji se sastoje od novih biarildialkilfosfinskih liganada odlične reaktivnosti i stabilnosti u C-N reakcijama unakrsnog povezivanja i nadilaze mnoga ograničenja koja su se pojavljivala kod prethodnih katalizatora. Ovako poboljšani ligandi omogućuju aminaciju arilnih mesilata, te također visoko selektivnu monoarilaciju primarnih amina uz nisku količinu katalizatora zasnovanih na monofosfinu.<sup>60</sup>

Arilni mesilati predstavlja važnu skupinu supstrata za reakcije C-N unakrsnog povezivanja što im omogućuje njihova visoka stabilnost, dobar raspored atoma u molekuli i niska cijena.<sup>61,62</sup> Pokazano je da supstitucija fosfinskih arena u molekulama biarilmonofosfinskih liganada može imati velike učinke na reaktivnost u katalitičkim reakcijama.<sup>64</sup> Prilikom stalnog istraživanja ovog efekta, pripremljen je novi ligand s metoksi-skupinom supstituiranom na fosfinskom arenu (BrettPhos),<sup>60</sup> slika 3, i otkriveno je da ima dobru učinkovitost u aminacijama arilnih mesilata.<sup>60</sup>



**Slika 3.** Biarilmonofosfinski ligandi.

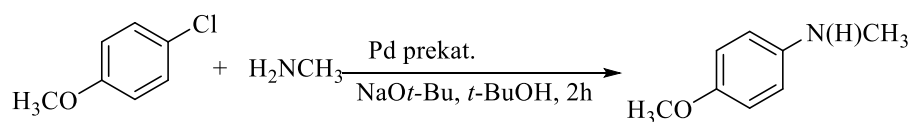
Početne studije bile su usmjerene na spajanja 4-*tert*-butilfenilmetansulfonata i anilina. Korišteni katalizatori temeljili su se na kombinaciji Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> i BrettPhosa pri čemu reakcija nije rezultirala nastankom produkta, međutim reakcija s predkatalizatorom<sup>65</sup> i BrettPhosom kao ligandom daje iskorištenje reakcije od 98 % u 3 sata. Slično tome, reakcije u kojima je korištena voda kao posrednik u aktivaciji katalizatora BrettPhosa i Pd(OAc)<sub>2</sub> daju željeni produkt u 99 %-tnom iskorištenju.<sup>53</sup> Nasuprot tome, upotreba liganda XPhosa kao predkatalizatora ili u reakcijama kod kojih je aktivacija katalizatora potaknuta vodom, kod kojeg nedostaju metoksi skupine, pokazala je da se dobije produkt samo u tragovima,<sup>60</sup> iako se za njega pokazalo da je učinkovit u aminaciji drugih arilnih sulfonata,<sup>54</sup>

Kako ovi rezultati jasno upućuju na važnost supstitucije arena u kojoj kao ligand sudjeluje BrettPhos, također su ispitane mogućnosti reakcije aminacije korištenjem tetra-metil supstituiranog liganda, srodnog ligandima koji su se pokazali učinkovitim u reakcijama

aminacije.<sup>64</sup> Za razliku od reakcija gdje se kao ligand koristio BrettPhos, u reakcijama u kojima se koristio tetra-metil supstituirani ligand nije nastala dovoljna količina željenog produkta. Ovi rezultati pokazuju da svojstva supstituiranih arena, koji se koriste u navedenim reakcijama, trebaju biti vrlo slična svojstvima BrettPhosa kako bi učinkovitost bila dobra. Nadalje, kako bi se pokazalo da aktivnost ne ovisi samo o *ortho*-metoksi supstituentu kod ovog liganda, sintetiziran je dimetoksi ligand. Kao i u slučaju tetra-metil-supstituiranog liganda, uporaba ovog liganda nije osigurala nastanak produkta koji bi se mogao detektirati.<sup>60</sup> Ovi rezultati ukazuju na sinergistički učinak između metoksi-supstituenata i biarildialkylfosfina i ukazuju na važnost katalitičkih reakcija koje koriste BrettPhos kao ligand.

#### 2.1.4.1. Visoko selektivna monoarilacija primarnih amina uz korištenje arilnih klorida

Kako su se katalizatori na bazi BrettPhosa pokazali učinkoviti u reakcijama aminacija koje su obuhvaćale arilne mesilate, *Brett* i *suradnici* ispitali su ponašanje ovih katalizatora u monoarilaciji primarnih amina.<sup>60</sup> Iako je ova transformacija provedena s arilnim bromidima,<sup>43</sup> istraživanja su proširena i na arilne kloride.<sup>66</sup> Proučavana je monoarilacija metilamina jer je to najmanji alifatski primarni amin i stoga vrlo zanimljiv za reakciju monoarilacije. U reakciji je korišten predkatalizator s ligandom BrettPhosom, koji je omogućio uspješno povezivanje metilamina s 4-kloranisolom sa selektivnosti većom od 97:3, u korist monoarilacije prema diarilaciji, shema 10. Analogna reakcija u kojoj se kao ligand u predkatalizatoru koristi XPhos nije dala produkt na sobnoj temperaturi. Povećanjem temperature do 80° C odvijala se reakcija u kojoj je došlo do diarilacije, dakle selektivnost se promijenila u korist diarilacije na 20:80.<sup>60</sup> Upotreba BrettPhosa uspješno inhibira reakciju koja uključuje disupstituirani amin i omogućuje visoko selektivnu monoarilaciju metilamina na sobnoj temperaturi.



**Shema 10.** Monoarilacija metilamina.

Proučavana je i selektivna monoarilacija drugih primarnih alifatskih amina, koju je bilo teško postići korištenjem biarilfosfinskih liganada. Uspješno je provedena monoarilacija nekoliko primarnih alifatskih amina i arilnih klorida pri kojoj se u katalitičkom sustavu kao ligand koristio BrettPhos te je iskorištenje reakcije bilo visoko čak i uz mali molarni udio



katalizatora uz vrijeme reakcije od 1 sat. Također je vrijedno istaknuti da je zabilježeno manje od 1% diariliranog produkta u svim ispitivanim slučajevima.<sup>60</sup> Može se zaključiti da su kelirajući bisfosfinski ligandi potrebni za ovakva povezivanja kako bi se spriječio nastanak diariliranih produkata. Međutim, ovi rezultati nisu samo pokazatelji da biarilmonofosfini mogu učinkovito katalizirati reakcije C-N povezivanja koje uključuju primarne alifatske amine, nego i da su oni u nekim slučajevima učinkovitiji od bisfosfinskog sustava. Na primjer, za povezivanje oktilamina i 4-kloranisola s bisfosfinom kao temeljnim katalizatorom prethodno je bilo potrebno 0.1 mol% Pd, a vrijeme reakcije je bilo 48 sata.<sup>66</sup> S katalitičkim sustavom na temelju BrettPhosa, reakcija heksilamina i 4-kloranisola završena je nakon 1 sata uz korištenje samo 0,05 mol% Pd.<sup>60</sup>

Reakcija aminacije anilina s arilnim kloridom uspješno je provedena sa sustavom katalizatora u kojem je ligand XPhos pri čemu je molarni udio katalizatora bio 0,05%.<sup>53</sup> Međutim, uz korištenje liganda BrettPhosa smanjen je molarni udio katalizatora na 0,01%, a vrijeme reakcije je 1 sat.<sup>60</sup> To je najniži korišteni molarni udio katalizatora u do tada objavljenim istraživanjima paladijem kataliziranih reakcija primarnih anilina s arilnim kloridima.<sup>67</sup> Ovi rezultati jasno pokazuju izvanrednu aktivnost navedenih liganada u ovim reakcijama u usporedbi s prethodno korištenim katalitičkim sustavima.

Možemo dakle uočiti da se BrettPhos pokazao kao dobar ligand u reakcijama aminacije. Primjena ovog liganda omogućila je visoka iskorištenja paladijem kataliziranih reakcija aminacije arilnih mesilata. Po prvi put su provedena ariliranja metilamina sa izuzetnom selektivnosti za monoarilaciju. Također je omogućeno da se primarni alifatski amini i anilin povezuju s arilnim kloridima pri niskim molarnim udjelima katalizatora te malo vrijeme reakcije pokazuje izuzetnu reaktivnost i stabilnost katalizatora izvedenih iz BrettPhosa. Konačno, izolacija oksidacijsko-adicijskih kompleksa BrettPhosa dovela je do spoznaje da metoksi-skupina ima važnu ulogu u reaktivnosti ovog katalitičkog sustava.<sup>60</sup>

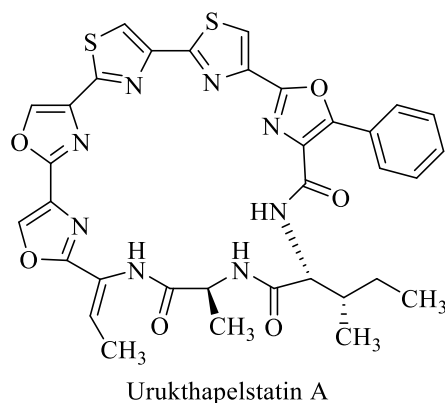
## 2.2. BIOLOŠKI AKTIVNI SPOJEVI S OKSAZOLSKOM JEZGROM

Oksazolska jezgra jedna je od glavnih jedinica u strukturi biološki aktivnih spojeva izoliranih iz prirode. Mnogi od tih spojeva pokazuju visoku biološku aktivnost i dobra farmakološka svojstva. Iz tog razloga razvijaju se totalne sinteze tih prirodnih produkata, koji bi se mogli iskoristiti kao potencijalni novi lijekovi. Veliki broj lijekova, koji se danas koriste, su prirodnog podrijetla. Kao posljedica toga, razvoj i istraživanje novih lijekova, inspirirano prirodnim produktima je dobilo na pozornosti u posljednjih nekoliko godina. Razvijaju se i sinteze derivata prirodnih produkata, te novih spojeva, koji imaju oksazolski fragment, a pokazuju farmakološki dobra svojstva. U takvim spojevima često je prisutna oksazolska podjedinica koja na sebi ima vezanu konjugiranu dvostruku vezu. Konjugirana dvostruka veza te NH-skupina vezane na oksazolsku jezgru pokazali su se kao dobri farmakofori.

### 2.2.1. Iz prirode izolirani oksazoli

Veliki broj prirodnih produkata, posebno onih čiji izvori su u moru, sadrži tiazole, oksazole, tiazoline ili heterocikličke oksazoline. U mnogim slučajevima, identificirano je da ovi spojevi pokazuju obećavajući učinak u borbu protiv tumora te da imaju antibakterijsku, antivirusnu, antimalarijsku i antihelmetičku aktivnost.<sup>68</sup>

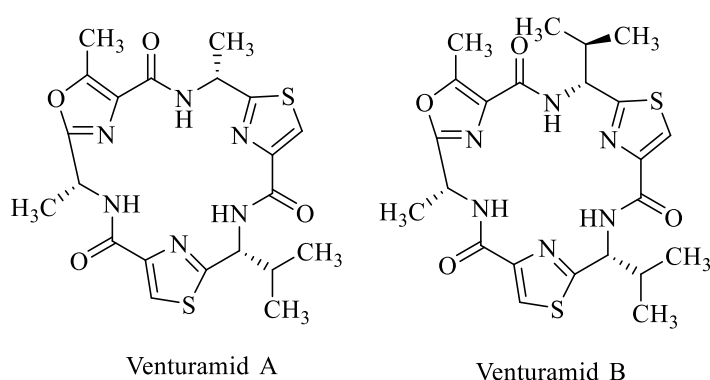
Tiopeptidni antibiotik, urukthapelstatin A, slika 4, izoliran je iz kulture *Thermoactinomycetaceae* bakterije *Mechercharimyces asporophorigenens* YM11-542.<sup>69</sup>



**Slika 4.** Struktura Urukthapelstatina A.

Njegova struktura je određena spektroskopskim metodama i kemijskom razgradnjom, te potvrđena rendgenskom kristalografskom analizom. To je dvadesetčetveročlani ciklički sustav koji u svojoj strukturi ima prisutan oksazolski i tiazolski prsten. Urukthapelstatin A inhibira rast stanica karcinoma pluća A549 te također pokazuje citotoksično djelovanje protiv velikog broja drugih staničnih linija karcinoma.<sup>68</sup>

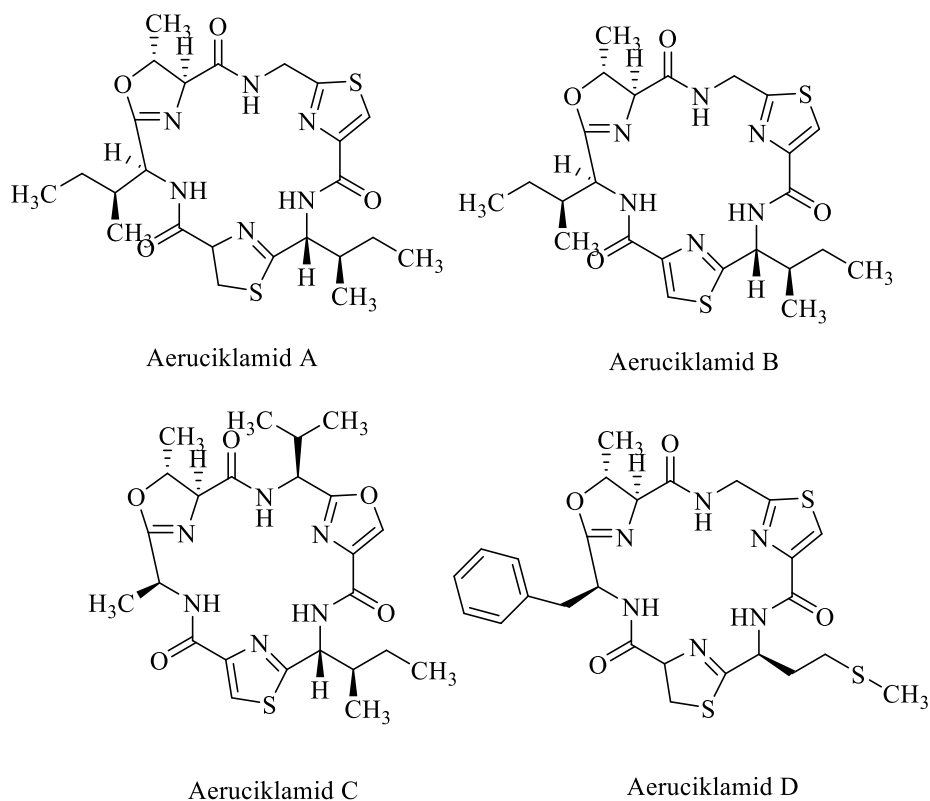
Venturamidi A i B, slika 5, pripadaju skupini cikličkih heksapeptida i izolirani su iz morske cijanobakterije *Oscillatoria*.<sup>70</sup>



**Slika 5.** Struktura venturamida A i B.

Ovi spojevi pokazali su *in vitro* antimalarijsku aktivnost u borbi protiv parazita *Plasmodium falciparum*, te je također uočena njihova blaga citotoksičnost u Vero stanicama sisavaca. Pokazuju i blago djelovanje protiv parazita *Trypanosoma cruzi* i *Leishmania donovani*.<sup>68</sup>

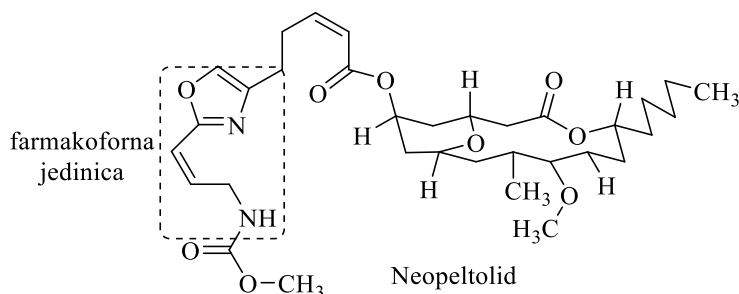
Modificirani heksaciklopeptidi, aeruciklamidi A, B, C i D, slika 6, izolirani su iz slatkovodne toksične cijanobakterije *Microcystis aeruginosa* PCC 7806,<sup>71,72</sup> a njihova struktura obuhvaća heksamernu ciklopeptidnu naizmjenično raspoređenu na hidrofobnim aminokiselinama te heterociklički oksazolin, tiazolin, tiazol ili oksazol.



**Slika 6.** Struktura aeruciklamida A, B, C i D.

Aeruciklamid B pokazao se učinkovit protiv klorokina, K1, iz vrlo otpornog soja *P. falciparum*. Osim toga, ovaj spoj pokazuje veliku selektivnost prema parazitima iz L6 stanične linije mioblasta štakora. Aeruciklamidi A, C i D pokazuju nisku aktivnost protiv *P. falciparum*. Najaktivniji od navedenih spojeva, protiv *T. brucei rhodesiense*, je aeruciklamid C, ali ta aktivnost je umjerena.<sup>68</sup>

Neopeltolid (slika 7) je makrolid izoliran iz morske spužve koja pripada rodu *Neopeltidae*. Njegova struktura objašnjena je na osnovi spektroskopske analize.

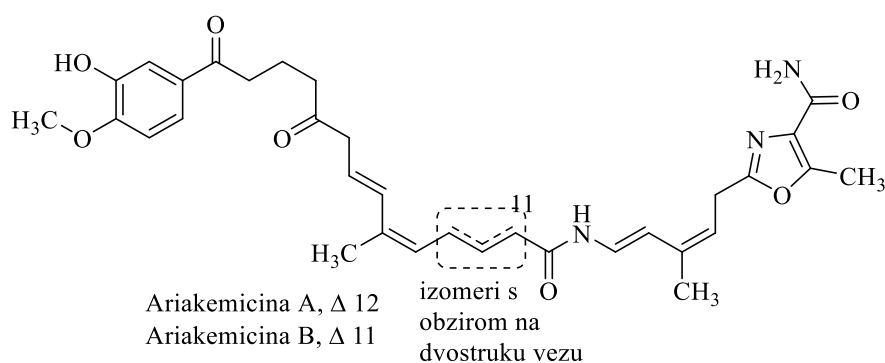


**Slika 7.** Struktura neopeltolida.

Neopeltolide je aktivni inhibitor proliferacije, *in vitro*, A-549, humanog adenokarcinoma pluća, NCI-ADR-RES, humanog sarkoma jajnika, kao i leukemije mišje stanične linije P388

te je također dokazano da inhibira rast gljivičnih patogena *Candida albicans* uz minimalnu inhibitornu koncentraciju.<sup>73</sup> Neopeltolid u svojoj strukturi sadrži specifični farmakofor koji pridonosi njegovom biološkom djelovanju, a to je, kao što je prikazano na slici 7, oksazolska jedinica za koju je konjugiranom dvostrukom vezom vezana NH-skupina.

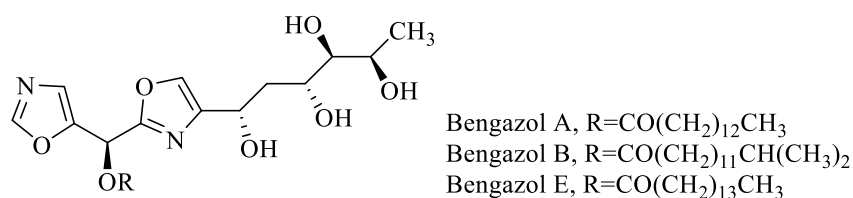
Ariakemicin A i B, slika 8, neuobičajeni su linearni hibridi antibiotika koji su dobiveni iz fermentacijskog ekstrakta morske bakterije *Rapidithrix* sp.<sup>74</sup>



**Slika 8.** Struktura ariakemicina A i B.

Ta dva metaboliti su izomeri s obzirom na dvostruku vezu i kromatografski se ne mogu odvojiti, te je proučavana struktura na osnovi smjese izomera. Oni su antibiotici koji selektivno inhibiraju rast Gram-pozitivnih bakterija.<sup>68</sup>

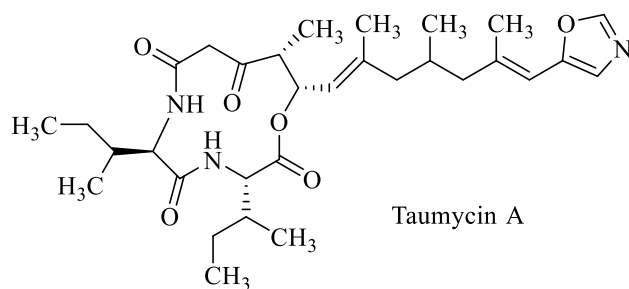
Biološki test frakcioniranja ekstrakta spužvu *Dorypleres splendens* doveo je do otkrića novog prirodnog izvora Bengazola A,B i E, slika 9, zajedno sa Bengamidom A.



**Slika 9.** Struktura bengazola A,B i E.

Smatralo se da je izvor tih spojeva ograničen isključivo na *Jaspis* vrstu te je ovo prvi put da su bengazoli izolirani iz drugog roda. Pokazuju aktivnost inhibiranja rasta sedam mišjih i ljudskih staničnih linija raka.<sup>75</sup>

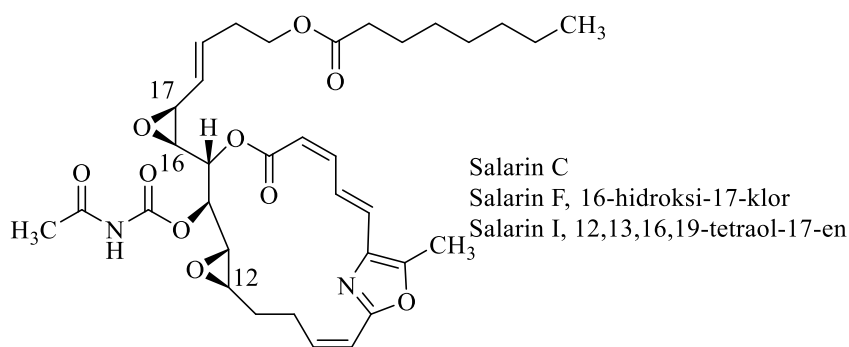
Oksazolski lipodepsipeptid, Taumycin A, slika 10, izoliran je iz spužve roda *Fascaplysinopsis* zajedno s drugim usko povezanim metabolitom, koji u svojoj strukturi nema oksazol, Taumycin B.



**Slika 10.** Struktura Taumycina A.

Strukturno su vrlo slični, karakterizira ih isti 12-člani oksodepsipeptidni prstenasti sustav. Taumycin A, ali ne i Taumycin B, inhibira rast humane, UT-7 stanične linije leukemije. Struktura ova dva spoja potvrđena je masenom analizom te 1D i 2D NMR podacima.<sup>76</sup>

Oksazolnski makrolid, Salarin C, slika 11, također je izoliran iz spužve roda *Fascaplysinopsis*.

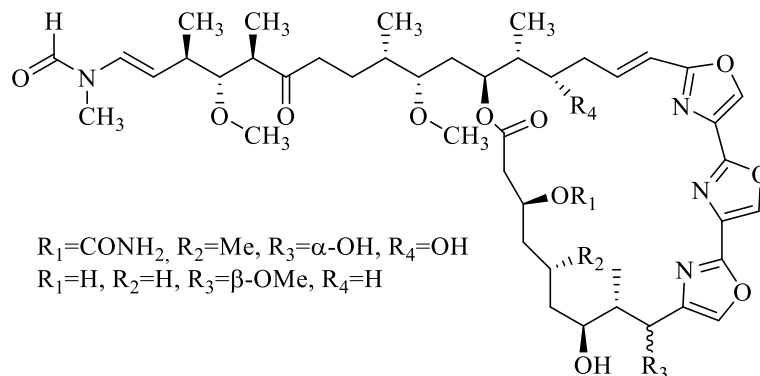


**Slika 11.** Struktura Salarina C, F i I.

Struktura spoja dobivena je analizom masa i 1D i 2D NMR spektara. Salarin C je usko povezan sa Salarinom A i smatra se da je preteča Salarina A i B. Utvrđeno je da se oksidacijom na zraku Salarin C prevodi u Salarin A. Ustanovljeno je da Salarin C inhibira staničnu proliferaciju humanih staničnih linija leukemije, UT-7 i K562, te mišji pro-B stanične linije Ba/F3.<sup>77</sup>

Otkriveno je i sedam novih dušikovih makrolida, označenih kao salarini D-J, koji su usko povezani sa Salarinima A-C, te su izolirani iz istog izvora. Salarini F i I, slika 10, imaju isti oksazolnski makrolid koji se pojavljuje kod Salarina C. Citotoksičnost protiv K562 i UT-7 humanih stanica leukemije ispitana je za sve spojeve. U slučaju Salarina D, E, H i J inhibicije proliferacije ovisi o dozi i vremenu, a Salarini F i I nisu se pokazali aktivni u ovim ispitivanjima.<sup>78</sup>

Trisoksazolski makrolidi, 9-*O*-desmetilkabiramid B i 33-metil-tetrahydrohalichondramid, slika 12, izolirani su u submikromolekularnim količinama, zajedno s dva tiazola koji sadrži cikličke peptide, iz jednog uzorka *Hexabranhus sanguineus*, puža golaća iz Pacifika.

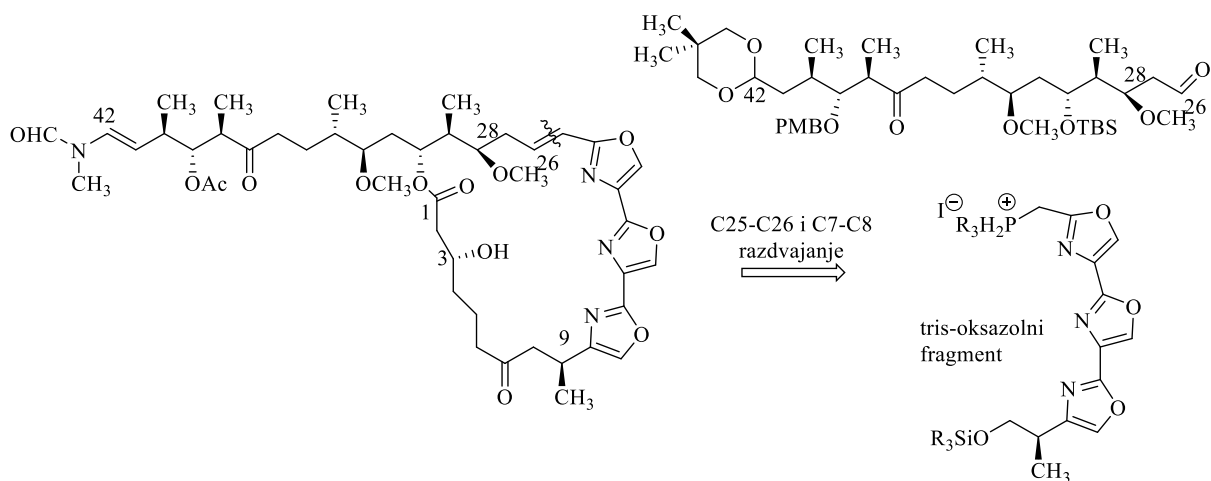


**Slika 12.** Struktura trisoksazolskih makrolida.

Struktura tih vrlo malih metabolita otkrivena je upotrebom visoko osjetljive  $^1\text{H}$  NMR metode na visokoj temperaturi.<sup>79</sup>

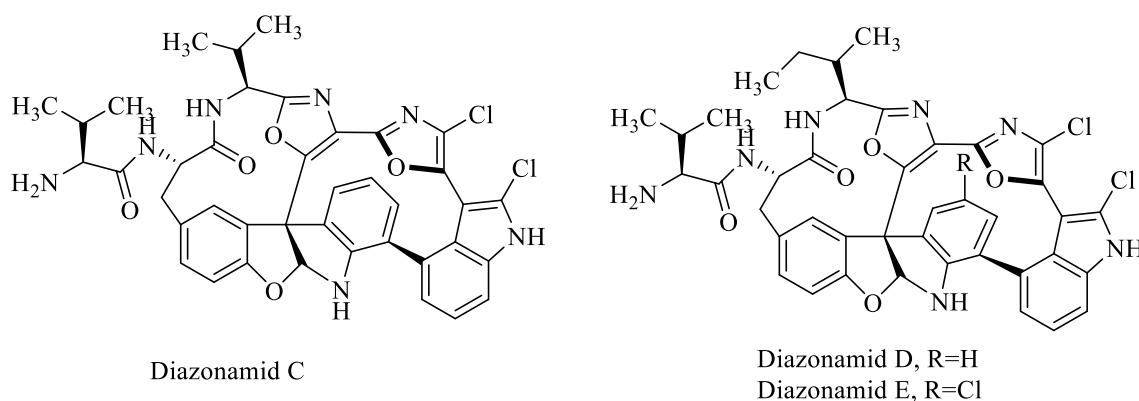
Ulapualid A pripada novom razredu sekundarnih metabolita, prvi izolirani iz jaja morskih puževa. Utvrđeno je da strukturno srodni članovi posjeduju tris-oksazolski fragment. Ulapualid A pokazuje inhibitornu aktivnost protiv proliferacije L1210 stanica leukemije i antifungalnu aktivnost.<sup>80</sup> Iako nije utvrđen relativni i apsolutni strukturni odnos Ulapualida, strukturne sličnosti između ovih makrolida upućuju na slično stereokemijsko ponašanje. Trenutno se stereokemija temelji na korelaciji s odgovarajućim prirodnim produktima pronađenim u moru, Cytophycin C,<sup>81</sup> koji posjeduje gotovo identičan bočni lanac i čija je stereostruktura određena rendgenskom kristalografijom i NMR analizom.<sup>80</sup>

Razvijeno je i nekoliko totalnih sinteza ovog spoja koje se provode u velikom broju koraka. Molekula Ulapualida A sintetizira se iz manjih fragmenata, kao što je tris-oksazolski fragmen. Shema 11 pokazuje retrosintetsko cijepanje molekule ovog spoja na manje i jednostavnije fragmente, koji onda služe za sintezu ove i sličnih molekula.<sup>82</sup>



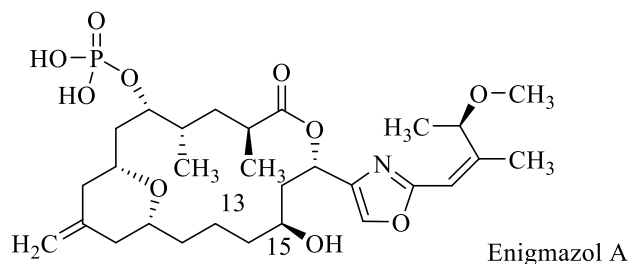
**Shema 11.** Retrosintetsko cijepanje molekule Ulapualida A.

Makrociklički peptidi, Diazonamidi C-E, slika 13, izolirani su uz prethodno izolirane Diazonamide A i B iz uzoraka morskih životinja iz roda *Diazona* prikupljenih u Indoneziji. Citotoksična aktivnost novih spojeva i Diazonamida A utvrđena je kod tri tumorske stanične linije, uključujući karcinom pluća (A549), debelog crijeva (HT29) i dojke (MDA-MB-231).<sup>83</sup>



**Slika 13.** Struktura diazonamida.

Enigmazol A je makrolid koji sadrži fosfate, slika 14, i izoliran je iz zbirke spužvi *Cinachyrella enigmatica*.<sup>84</sup>



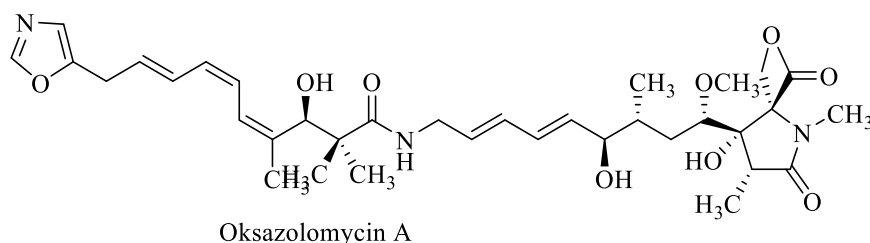
**Slika 14.** Struktura Enigmazola A.



Spoj se sastoji od 18-članog fosfomakrolida koji sadrže ugrađeni egzometilenski supstituirani tetrahidropiranski prsten i aciklički dio unutar kojeg se nalazi oksazolska skupina. Također su izolirana i dva dodatna analoga ovog spoja, 15-*O*-metilenigmazol A i 13-hidroksi-15-*O*-metilenigmazol A. Enigmazoli su prvi fosfomakrolidi izolirani iz morskog izvora i utvrđeno je da Enigmazol A pokazuje značajnu citotoksičnost u NCI-60 staničnoj liniji karcinoma.<sup>68</sup>

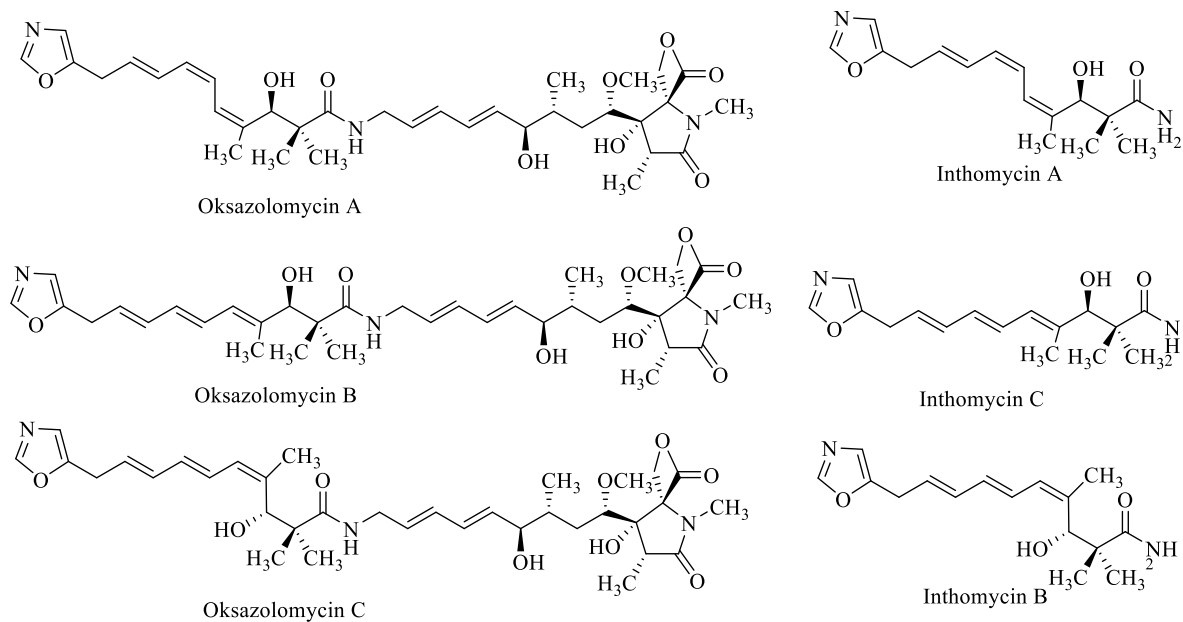
### 2.2.1.1. Prirodni produkti s oksazolskom jedinicom na koju je vezana konjugirana dvostruka veza

Tijekom proteklih dvadeset godina veliki broj složenih bioaktivnih prirodnih produkata, koji sadrže u svojoj strukturi metilen-oksazolil-triensku jedinicu, izolirano je iz roda *Streptomyces sp.* Oksazolomycin A,<sup>85,86</sup> slika 15, izoliran 1985. godine, prvi je član ove skupine antibiotika.



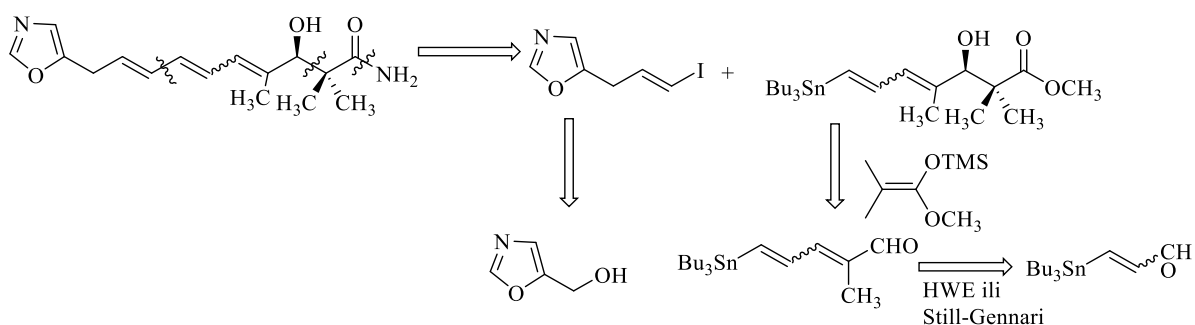
**Slika 15.** Struktura Oksazolomycina A

Kasnije su otkriveni srodni spojevi, koji sadrže primarne amine umjesto složenog spirocikličkog pirolidinon-aminskog sustava. Ti spojevi svrstavaju se u skupinu oksazolomycina.<sup>87,88</sup> Opisana je izolacija *Streptomyces* derivata, pod nazivom Phthoksazolin A.<sup>87</sup> Nakon toga se nastavilo proučavati rod *Streptomyces* i opisana je izolacija Inthomycina A za koji se pokazalo da ima istu strukturu kao Phthoksazolin A, te su uz njega također izolirani i geometrijski izomeri, Inthomycin B i C.<sup>88</sup> Nakon toga ova skupina spojeva se proširila i opisan je niz novih, u prirodi prisutnih, hidroksiliranih inthomycina.<sup>89</sup> Treba napomenuti da, iako Inthomycini A-C u svojoj strukturi sadrže metilen-oksazolil-triensku jedinicu koja je prisutna u oksazolomycinskoj skupini (slika 16), biosintetskim studijama je utvrđeno da Inthomycin A nije intermedijer u biosintezi Oksazolomycina A.<sup>90</sup>



**Slika 16.** Strukture oksazolomycin i inthomycin skupina spojeva.

Istraživanja su pokazala da su inthomycini visoko specifični inhibitori biosinteze celuloze, prikazujući selektivno *in vitro* antimikrobnu aktivnost protiv *Phytophthora parasitica* i *P. cactorum*.<sup>88</sup> Novi derivati Inthomycina A se primjenjuju kao herbicidna sredstva,<sup>91</sup> a 2004. godine provedeno je istraživanje u kojem je pokazano da Inthomycin A također može inhibirati rast stanica raka prostate.<sup>92</sup> Postoje totalne sinteze spojeva iz ove skupine, koje su vrlo složene i odvijaju se u nekoliko koraka. Potrebno je krenuti od manjih analoga molekule, pa tako na shemi 12 vidimo retrosintetski pristup molekuli Inthomycina u kojoj su istaknute manje strukturne jedinice koje su nužne za sintezu ove molekule.<sup>93</sup>

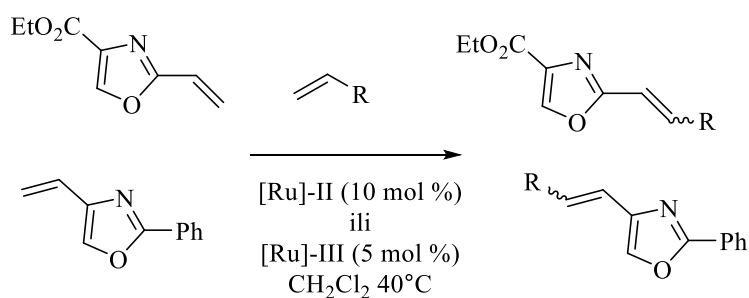


**Shema 12.** Retrosintetski pristup molekuli Inthomycina.

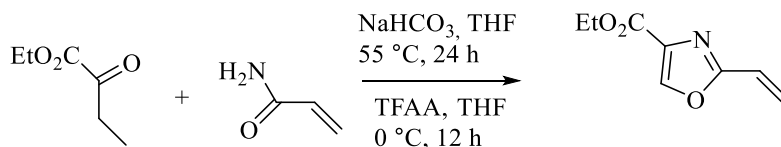
## 2.2.2. Sinteza biološki aktivnih spojevi s oksazolskom jezgrom

Kao što se vidi iz navedenog, tijekom posljednja dva desetljeća izoliran je širok spektar prirodnih produkata koji u svojoj strukturi sadrže oksazolsku podjedinicu, a to je potaknulo razvoj laboratorijske sinteze sličnih spojeva. Taj interes nastao je iz činjenice kako mnogi od tih spojeva pokazuju značajnu biološku aktivnost kao što su citotoksičnost te antifungalna, antibakterijska, antitumorska i antivirusna aktivnost.<sup>94,95</sup>

Olefin unakrsna sinteza katalizirana rutenij-karbenskim kompleksima široko je upotrebljavana kao pogodan postupak za sintezu različitih alkena koje se inače teško sintetiziraju. Reakcija je relativno jednostavna i komercijalno je dostupno nekoliko dobro definiranih katalizatora, kao što je [Ru]-I (Grubbsova prva generacija katalizatora), [Ru]-II (Grubbov katalizator druge generacije), i [Ru]-III (Hoveyda-Grubbs katalizator),<sup>96</sup> što je ovu sintezu učinilo jednim od najčešće korištenih sintetičkih postupaka u izgradnji ugljik-ugljik veze.<sup>97</sup> Kako se utvrdilo da vinilna skupina ima utjecaj na biološku aktivnost razvijana je sinteza 2- i 4-vinilnih oksazola, shema 13. Potrebni 2-vinilni oksazoli lako se pripremaju iz etil-brompiruvata i akrilamida *Holzapfel* modificiranim postupkom *Hantzschove* metode,<sup>98</sup> kako je prikazano na shemi 14.



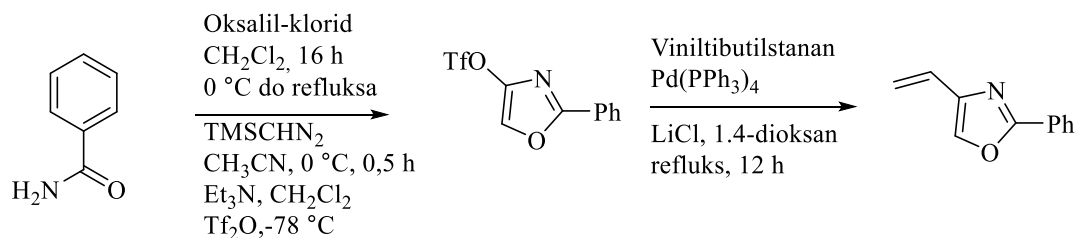
**Shema 13.** Olefin unakrsna sinteza 2- i 4-vinil-funkcionaliziranih oksazola.



**Shema 14.** Sinteza 2-vinil-funkcionaliziranih oksazola Holzapfelovim postupkom.

Utvrdivši da je ova reakcija pogodna za sintezu 2-viniloksazola, proširena je na sintezu oksazola kod kojih je vinilna skupina u položaju 4 na prstenu. Takav supstrat je pripremljen u dva koraka polazeći od benzamida. Sinteza uključuje *in situ* adiciju trimetilsilildiazometana na acil-izocijanat što vodi nastanku oksazolidina,<sup>99,100</sup> koji se onda prevodi u enol-triflat. On

se zatim veže s viniltributiltinom pod *Stille* uvjetima pri čemu se u spoj uvodi vinilna skupinu, te na taj način nastaje 4-viniloksazol, shema 15.<sup>96</sup>

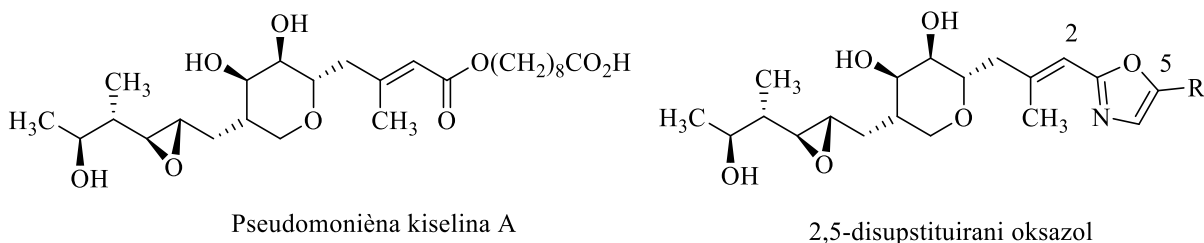


**Shema 15.** Sinteza 4-vinil-funkcionaliziranih oksazola.

Općenito, uporaba ove reakcije dokazala se kao potencijalno dobra metoda za povezivanje vinil-oksazola s različitim spojevima s dvostrukom vezom. Činjenica je da mnoge poznate biološki aktivne molekule u svojoj strukturi imaju ovakav specifičan fragment.

#### 2.2.2.1. Derivati pseudomonične i monične kiseline

Opisani su polusintetski derivati prirodnih antibiotika pseudomonične kiseline A prikazane na slici 17,<sup>101</sup> uključujući niz heterocikličkih derivata, u kojem je metabolički labilana esterska skupina zamijenjena različitim heterociklima.<sup>102</sup>

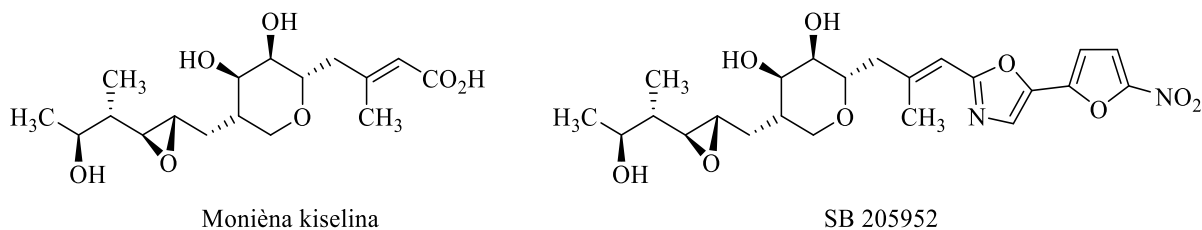


**Slika 17.** Struktura pseudomonične kiseline A i njenog heterocikličkog derivata.

Među tim derivatima najveću biološku aktivnost pokazali su spojevi u kojima je heterociklički derivat 2,5-disupstituirani oksazol, slika 17. Utvrđena je *in vitro* antibakterijska aktivnost takvih spojeva, kada je u položaju  $\text{R}_5$  alkilni i arilni supstituent.<sup>103</sup> Također je utvrđeno da se antibakterijsko djelovanje poboljšava, u odnosu na prethodno navedene derivate, kod derivata u kojima je R heterociklička skupina. Za sintezu ovakvih heterocikličkih oksazola koriste se dvije metode i obje sinteze počinju od monične kiseline A.<sup>104</sup>

Polusintetski derivati monične kiseline pripremljeni su s ciljem poboljšanja njihovog spektra aktivnosti u odnosu na Mupirocin, a osobito s ciljem postizanja aktivnosti protiv

stafilokoka otpornih na Mupirocin.<sup>105</sup> Mupirocin (pseudomonična kiselina A) je produkt *Pseudomonas fluorescens* NCIB 10586,<sup>106</sup> i inhibira bakterijsku izoleucil-tRNA sintetazu (IRS),<sup>107</sup> koja veže svoje srodne tRNA s izoleucinom. SB 205952 je jedan od niza C-1 oksazola, koji ispunjava kriterije poboljšanja aktivnosti moničnih derivata. SB 205952 (5-[5-nitrofur-2-il]-2-[1-normon-2-il]oksazol A, slika 18, pokazao je izuzetna svojstva u nekoliko područja.



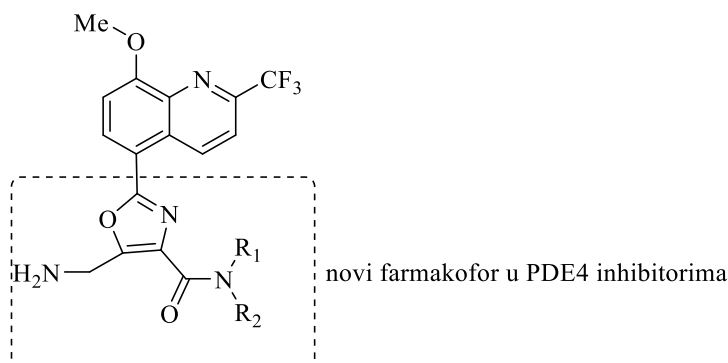
**Slika 18.** Struktura monične kiseline i njenog biološki aktivnog derivata SB 205952.

Taj spoj ne samo da pokazuje povećanu antibakterijsku moć i širok spektar bakterija na koje djeluje, već pokazuje i baktericidna svojstva protiv stafilokoka. Ta proširena svojstva SB 205952 mogu se povezati s posjedovanjem terminalne nitrofurilne skupine.<sup>108</sup>

#### 2.2.2.2. Inhibitori fosfodiesteraza ( PDE)

Fosfodiesteraze (PDE) su raznoliki enzimi koji su odgovorni za hidrolizu cAMP i cGMP, te su također ključne komponente signalnog sustava cikličkih nukleotida.<sup>109</sup> Fosfodiesteraze 4 (PDE4), jedni od cAMP specifičnih PDE izoenzima, koji se pretežno predominantno pokazuju u upalnim i imunim stanicama. Inhibicija PDE4 učinkovito povećava intracelularnu razinu cAMP-a, što pak daje kritički negativnu regulaciju različitih staničnih funkcija u ovim stanicama. Zato je razvoj PDE4 inhibitora, kao protuupalnih lijekova, izazvao veliki interes i potaknuo mnoga istraživanja. Protuupalno djelovanje PDE4 inhibitora, testirano na životinjama, pokazalo se učinkovito pri liječenju upala dišnih putova, kao i u drugim biološkim poremećajima. Nekoliko PDE4 inhibitora su također testirani u različitim fazama kliničkog ili predkliničkog razvoja te su pokazali obećavajuću učinkovitost za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOPB), astmu, alergijski rinitis, Crohnovu bolest, psorijazu, atopični dermatitis, i depresije. Usprkos značajnom napretku u tom području, PDE4 inhibitori često su povezani s nuspojavama, kao što su mučnina, povraćanje, i vaskulopatije, koji ograničavaju njihovu terapijsku upotrebljivost. To dodatno naglašava potrebu da se otkriju novi farmakofori za inhibiciju PDE4 koji bi pokazali poboljšani terapijski indeks.<sup>110</sup> Za početak, napravljena je sinteza i farmakološke studije SCH 351591, moćnog i oralno

aktivnog PDE4 inhibitora. Međutim, u više studija se pokazalo da rastuće doze ovog spoja uzrokuju vaskulopatije kod majmuna.<sup>111</sup> Stoga je bilo potrebno poboljšati njegovo djelovanje pa je razvijana sinteza PDE4 inhibitora s novim farmakoforima, slika 19.<sup>110</sup>

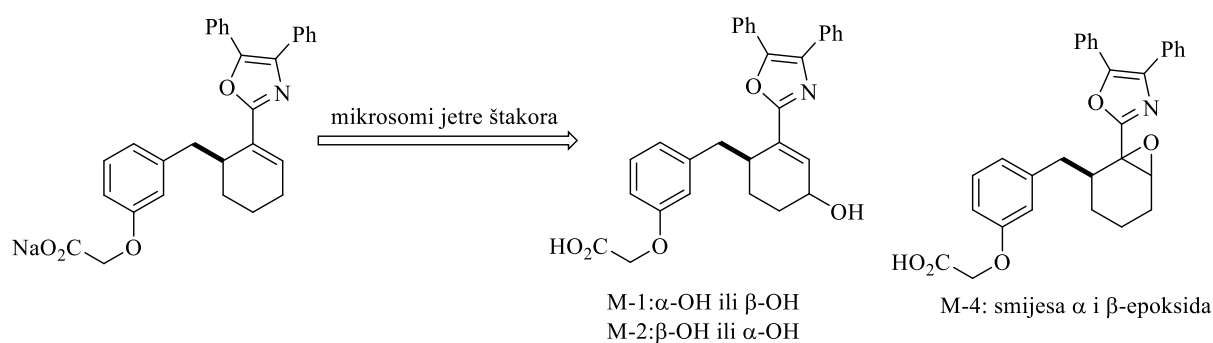


**Slika 19.** PDE4 inhibitor s novom farmakofornom jedinicom.

Studije modeliranja SCH 351591 i srodnih spojeva pokazale su da se kinolinska skupina veže na mjesto prepoznavanja adenzina, dok amidni dio služi kao sidro za povezujuću skupinu građenu od polarnog atoma koji daje povoljne interakcije s metal-ion mjestom vezanja PDE4. Stoga se istraživanje proširilo na pronalazak nove kombinacije poveznice i polarne kranjnjke skupine, kao PDE4 farmakofora, koja bi zamijenila dikloropiridinsku *N*-oksidnu skupinu. Prvo se istraživao peteročlani heterociklički prsten kao moguća zamjena za poveznicu amidnog dijela. Za oksazolsku skupinu je utvrđeno da je vrlo dobra poveznica i postala je jezgra serije PDE4 inhibitora. Spojevi izvedeni iz ove jezgre ispitivani su *in vitro* uz PDE4B,<sup>112</sup> podtip PDE4 predominantno izražen u upalnim stanicama. U početku se samo položaj 4 oksazola koristi za vezivanje polarne skupine. Zanimljivo je da su vrlo različite polarne skupine, kao što je aminometilni ostatak i karboksamidna skupina, pokazale dobru inhibitornu aktivnost PDE4. Također, kako oksazolski prsten može zauzeti bilo koju od dvije konformacije, koje međusobno konvertiraju okretanjem za 180° u odnosu na kinolinsku skupinu, pretpostavljeno je da pričvršćivanje dvije različite polarne skupine, jedne na položaj 4, a druge na položaj 5 oksazolskog prestena, može dati više sinergističkih interakcija s enzimom.<sup>110</sup> Oksazolska jezgra sintetizira se iz kinolil-kiseline i *L*-treoninmetilnog estera. Amidni ester se ciklizira u oksazolin, koji se zatim oksidira s BrCCl<sub>3</sub>/DBU u oksazol. Sinteza je provedena u osam koraka.<sup>110</sup>

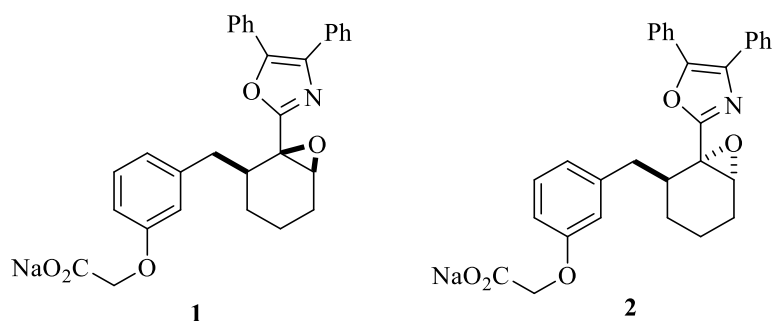
### 2.2.2.3. Prostaciklinski mimetici

Opisana je i dizajnirana sinteza i farmakologija difeniloksazolinskih derivata s cikloheksanskim prstenom, FR181175, kao prostaglandin agonista ( $\text{PGI}_2$  agonista).<sup>113</sup>  $\text{PGI}_2$  agonisti su hormonski agonisti koji djeluju na prostaglandin. Istraživanjem metabolita FR181175, korištenjem mikrosoma jetre štakora, identificirani su novi aktivni metaboliti M-1, M-2 i M-4, shema 16.



**Shema 16.** Identifikacija novih metabolita proučavanjem FR181175.

Aktivni metabolit M-4 dobiven je kao smjesa izomera, slika 20, te je ponovno sintetiziran i biološki testiran.



**Slika 20.** Smjesa izomera metabolita M-4.

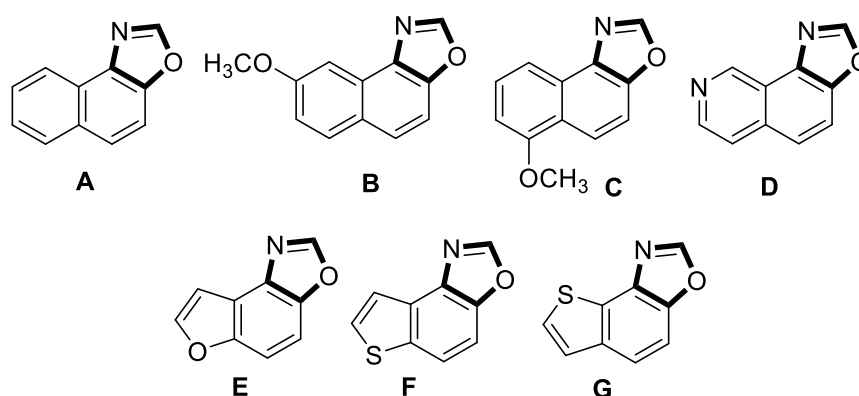
Od svih pripremljenih oksazolinskih derivata, izomer **1** pokazao je najjaču aktivnost prema IP receptorima i također izvrsnu selektivnost u odnosu na drugih osam PG receptora. Sinteza ovog spoja sastoji se od 8 koraka i on pripada skupini novih oralno aktivnih prostaciklinskih mimetika s visokom selektivnosti za IP receptore.<sup>114</sup>

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



### 3.1. UVOD

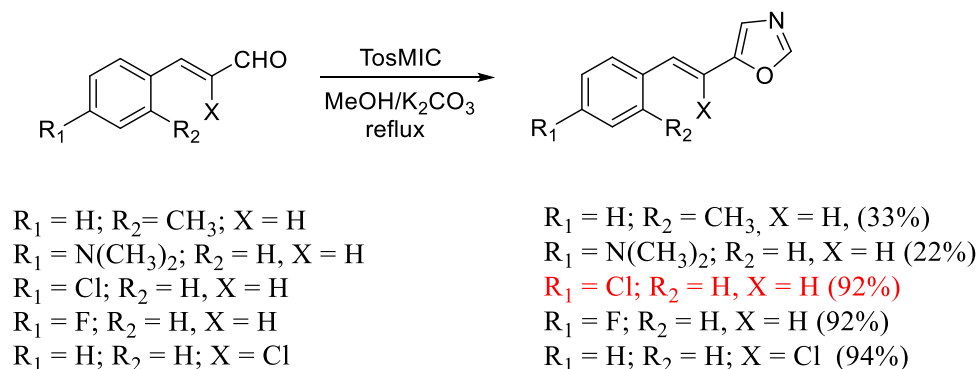
U teorijskom dijelu istaknuto je kako su benzoksazoli i naftoksazoli važni građevni dijelovi u sintezi biološki aktivnih molekula, te postoji veliki broj sintetskih putova, u osnovnom stanju, koji vode do ovih kondenzirani policiklički oksazolskih spojeva.<sup>115-122</sup> Jedan od pristupa za formiranje policikličkih spojeva je reakcija fotociklizacije u pobuđenom stanju. Utvrđeno je da su stilbeni dobri supstrati za sintezu heterobenzoksazola i naftoksazola.<sup>123</sup> Prve studije o reaktivnosti stilbena u pobuđenom stanju temeljile su se na fotokemijskim izomerizacijama i reakcijama ciklizacije. Sintetski učinkovite fotociklizacije postale su izvedive tek 1964. godine, kada je *F. Mallory* otkrio da jod može katalizirati ovakve oksidacije.<sup>124</sup> Fotociklizacije heterostilbenskih spojeva s oksazolskim prstenom ugrađenim u njihovu strukturu opisane su u studijama fotokemijskih transformacija 5-ariletenil-/5-heteroarileteniloksazola.<sup>125</sup> U toj studiji prikazan je jednostavan fotokemijski put koji vodi do nastanka fuzioniranih nafto[1,2-*d*]oksazola te heterobenzoksazola. Za neke od sintetiziranih nafto[1,2-*d*]oksazola i heterobenzoksazola (**A-G** slika 1) ispitano je antioksidativno djelovanje, kao i inhibitorna aktivnost prema acetilkolinesterazama i butirilkolinesterazama.<sup>126</sup> Ovi spojevi pokazali su dobar stupanj inhibicije kolinesteraza i jako visoko antioksidativno djelovanje, veće od onog vitamina C. Acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze uz oksidativni stres igraju veliku ulogu u različitim fazama Alzheimerove bolesti te su neki od ispitanih spojeva obećavajuće mete u potrazi za lijekom protiv te bolesti.<sup>123</sup>



**Slika 1.** Biološki aktivni nafto[1,2-*d*]oksazoli i heterobenzoksazoli.

Ovi kondenzirani oksazolski spojevi su također testirani na širok spektar ostale biološke aktivnosti te je ispitana njihova lipofilnost i metabolička stabilnost.<sup>127</sup> Obzirom da su ovi spojevi pokazali pozitivne rezultate, ovaj jednostavan i brz fotokemijski pristup sintezi

proširen je na sintezu novih nafto[1,2-*d*]oksazola kao i seriju novih nafto[2,1-*d*]oksazola i kondenziranih heterobenzoksazola.<sup>127</sup> Iz novih 4-(aril/heteroarilenil)- i 5-(arilenil)oksazola fotokemijskom ciklizacijom dobiveni su različiti nafto[2,1-*d*]oksazoli i nafto[1,2-*d*]oksazoli. Za sintezu polaznih 4-aril-/5-heteroarileniloksazola korištene su dvije metode sinteze, Wittigova reakcija i Van Leusenova reakcija (shema 1).<sup>123</sup>

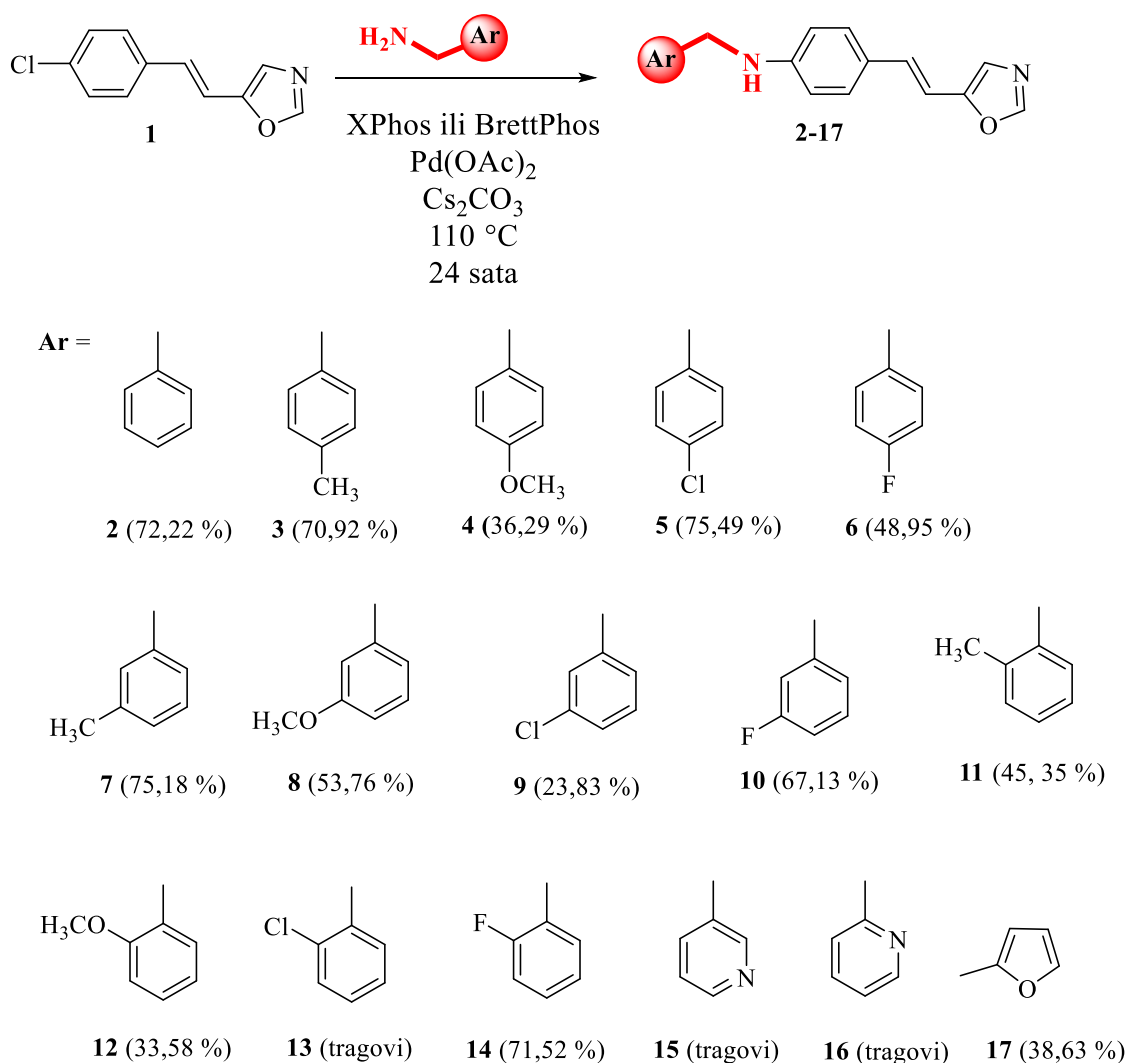


**Shema 1.** Sinteza 5-(arilenil)oksazola.

U ovom radu dalje je studiran klorov derivat 5-(arilenil)oksazola, koji se Van Lausenovom reakcijom dobije u visokom iskorištenju, shema 1. Rađene su Buchwald-Hartwigove aminacije na ovom spoju te je sintetiziran čitav niz novih spojeva, koje je dalje moguće fotokemijski ciklizirati u amino-supstituirane nafto[1,2-*d*]oksazole.

## 3.2. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA

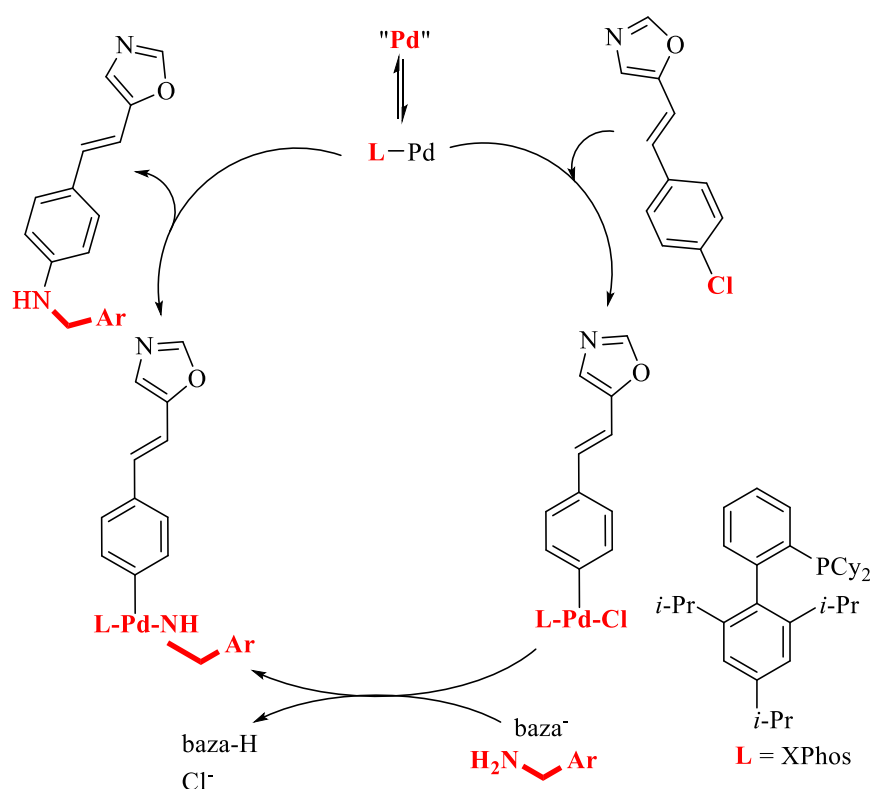
Za sintezu amino-supstituiranih oksazola **2-17** korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija (shema 2), opisana u teorijskom uvodu (poglavlje 2.1., shema 3). (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazol korišten je kao polazni spoj u reakcijama aminacije s nizom različitih amina, shema 2. Korišteni su benzilni amini, koji su u položaju 2, 3 ili 4 supstituirani metilnom skupinom, metoksi skupinom, klorom ili fluorom, te 2-piridilmetanamin, 3-piridilmetanamin i 2-furfurilamin.



**Shema 2.** Sinteza amino-supstituiranih oksazola **2-17**.

Tijekom razvoja sinteze ovih spojeva ispitani su različiti uvjeti reakcije te su varirani neki reagensi, kako bi iskorištenje reakcije bilo što optimalnije. Na samom početku utvrđeno je da je kalijev *terc*-butoksid prejak baza za sintezu ovih spojeva, te je došlo do dehalogenacije i nastanka nafto[1,2-*d*]oksazola. Cezijev karbonat pokazao se kao dovoljno blaga i veoma

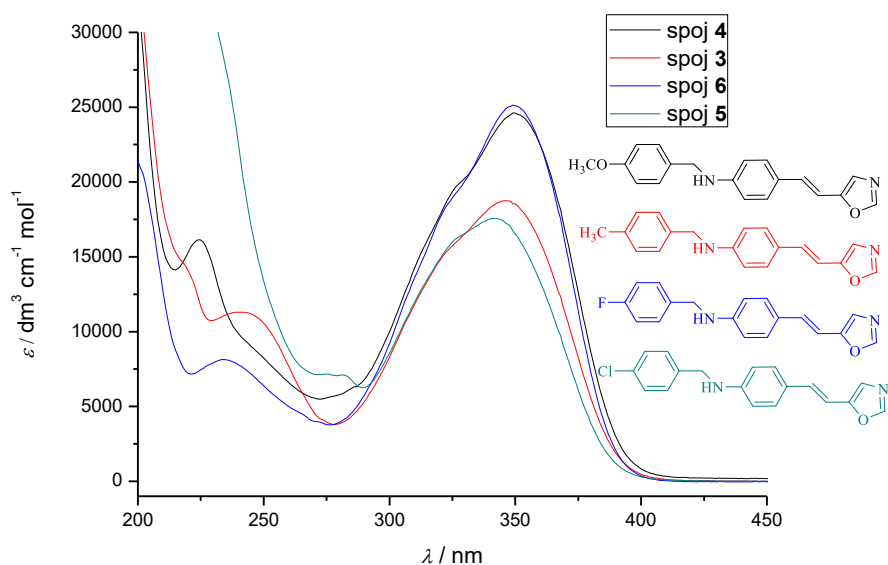
učinkovita baza. Također je ispitano nekoliko kombinacija paladijevog katalizatora i liganada koji bi bili pogodni u ovoj sintezi. U slučaju korištenja XantPhosa i  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  nije dobiven nikakav produkt. Utvrđeno je da  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  u kombinaciji s niti jednim drugim ligandom ne katalizira reakciju dovoljno dobro. Zamjetno iskorištenje pokazale su reakcije u kojima je kao katalizator korištena kombinacija BrettPhosa i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  i kombinacija XPhosa i  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Prethodne studije ukazuju na to da je redukcija  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  s XPhosom relativno spora zbog prostornih smetnji liganda,<sup>53</sup> međutim, u našim ispitivanjima katalitički mehanizam u kojem se kao ligand koristi XPhos, slika 2, pokazao se puno učinkovitijim, odnosno iskorištenje reakcije bilo je znatno veće nego u drugim slučajevima s drugim ligandima.



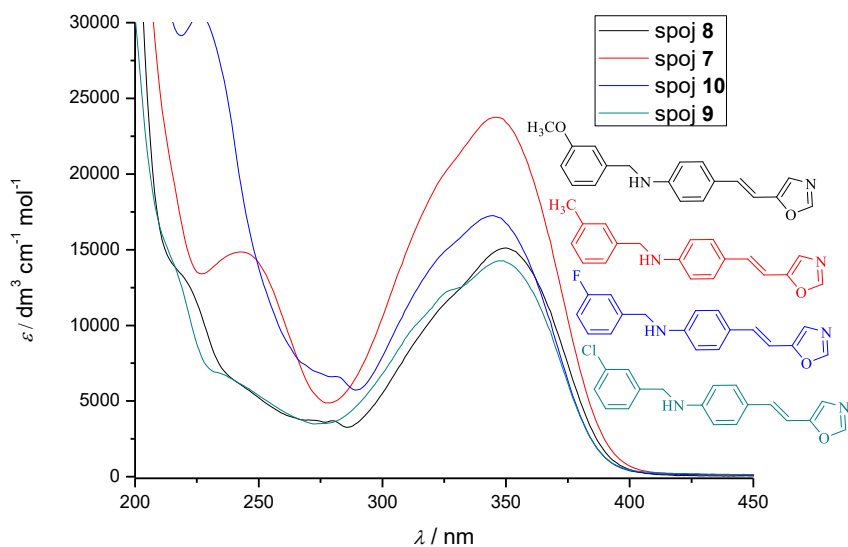
**Slika 2.** Pojednostavljeni katalitički mehanizam Buchwald-Hartwigove aminacije klorovog derivata **1** uz nastanak arilnih amina **2-17**.

Gotovo u svim slučajevima dobiveni su produkti Buchwald-Hartwigove aminacije s iskorištenjima reakcije koji se kreću između 20 % i 75 %, kao što je vidljivo na shemi 2. Produkt nije dobiven u nekoliko slučajeva (**13**, **15**, **16**), kada je klorov derivat **1** aminiran s (2-klorofenil)metanaminom, 3-piridilmetanaminom i 2-piridilmetanaminom. Dobiveni produkti su izolirani kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter/diklormetan (20 % - 100 %) kao eluens. Struktura spojeva potvrđena je različitim spektroskopskim metodama.

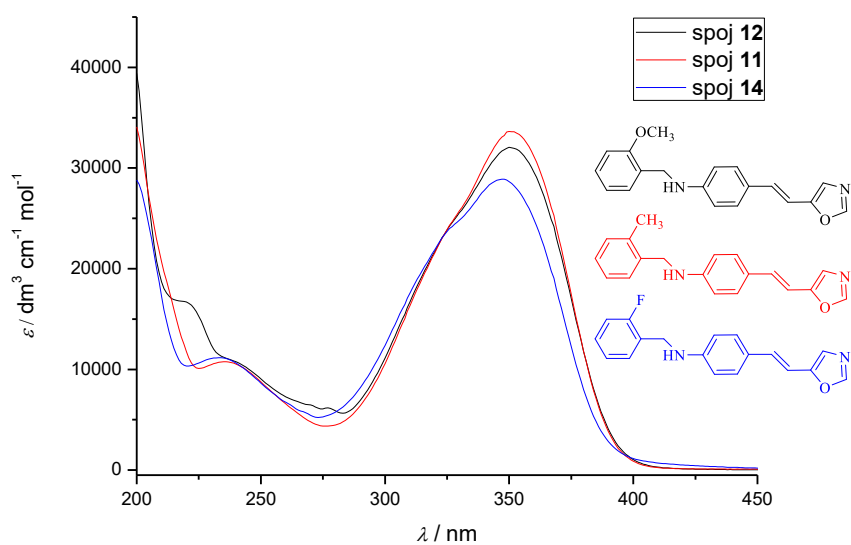
Za sve čiste spojeve **2-12**, **14** i **17** snimljeni su UV spektri (slike 3, 4, 5 i 6) iz kojih možemo utvrditi pri kojim valnim duljinama izolirani spojevi apsorbiraju UV zračenje.



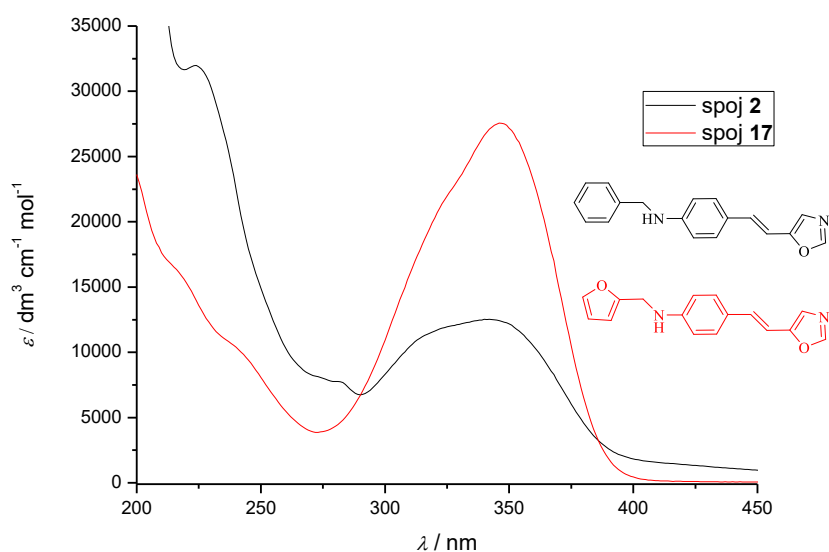
**Slika 3.** UV spektri spojeva 3-6.



**Slika 4.** UV spektri spojeva 7-10.



**Slika 5.** UV spektri spojeva **11**, **12** i **14**.

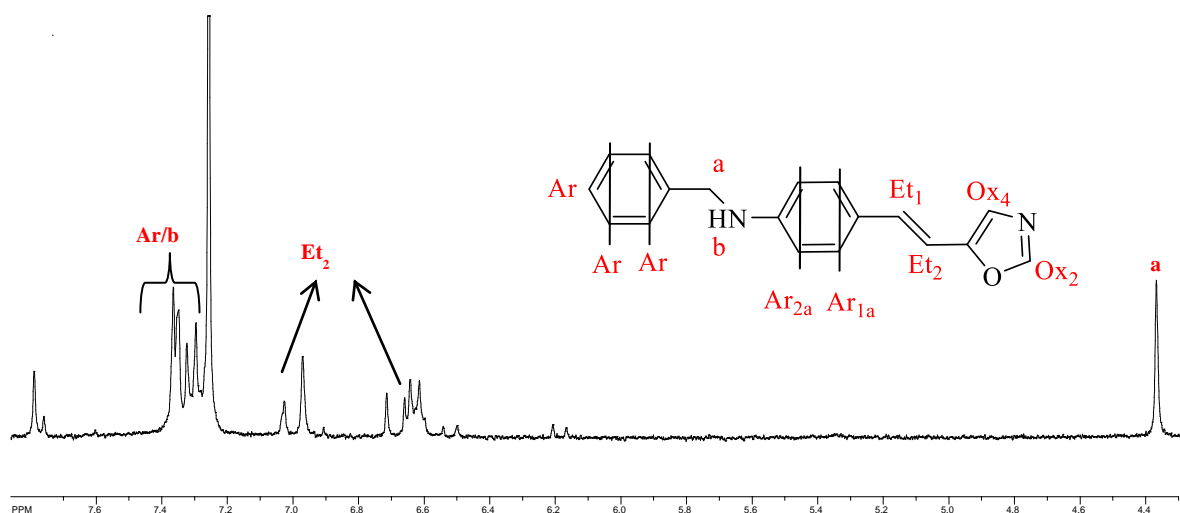


**Slika 6.** UV spektri spojeva **2** i **17**.

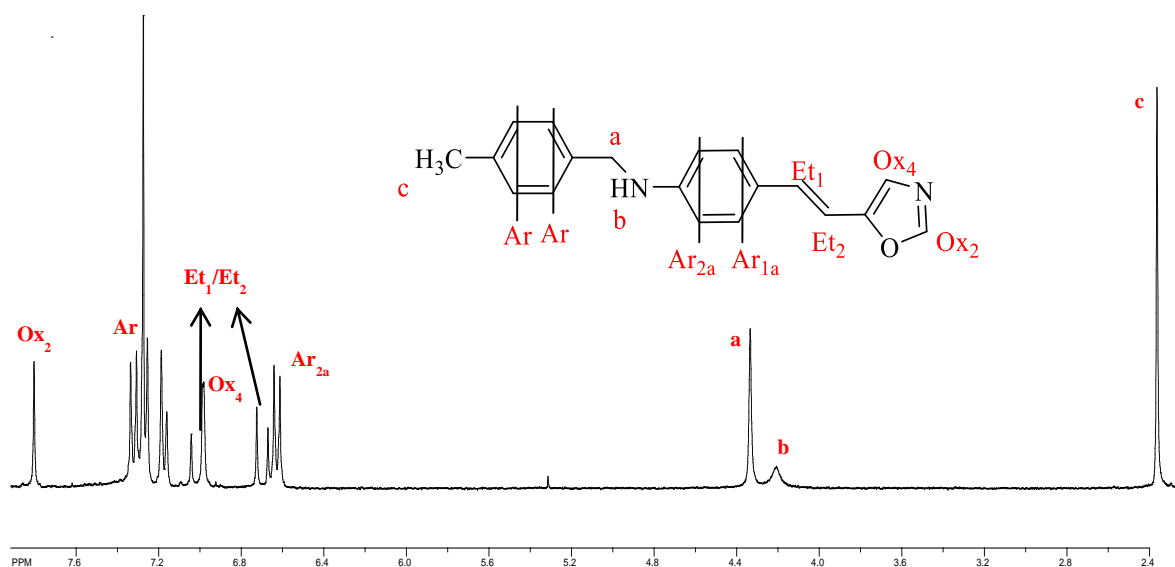
Iz UV spektara možemo uočiti da se za gotovo sve navedene spojeve pojavljuju dva apsorpcijska maksimuma. Apсорpcijski maksimum s manjim intenzitetom pojavljuje se u području ~ 215 nm do 242 nm. Apсорpcijski maksimum s višim intenzitetom, koji se pojavljuje za sve čiste izolirane spojeve, vidljiv je u području ~ 340 nm do 350 nm. Uspoređujući UV spektre dobivene za čiste spojeve s UV spektrom početnog spoja **1** možemo primijetiti da je došlo do batokromnog pomaka apсорpcijskog maksimuma, koji je u slučaju spoja **1** u području od ~ 310 nm.

Za sve čiste spojeve snimljeni su i IR spektri. U svim IR spektrima vidljiva je vrpca u području  $\sim 3325\text{ cm}^{-1}$  do  $3416\text{ cm}^{-1}$  koja se pripisuje N-H istezanju. Također se može uočiti vrpca u području oko  $1600\text{ cm}^{-1}$  koja se pripisuje istezanju dvostruke veze, koja je vidljiva u IR spektrima svih spojeva, te nekoliko vrpca u području  $\sim 1450\text{ cm}^{-1}$  do  $1600\text{ cm}^{-1}$  koje su karakteristične za aromatska istezanja i prisutne u spektrima svih izoliranih spojeva. Snimljeni su i  $^1\text{H}$  NMR spektri čistih spojeva (**2-12**, **14**, **17**).

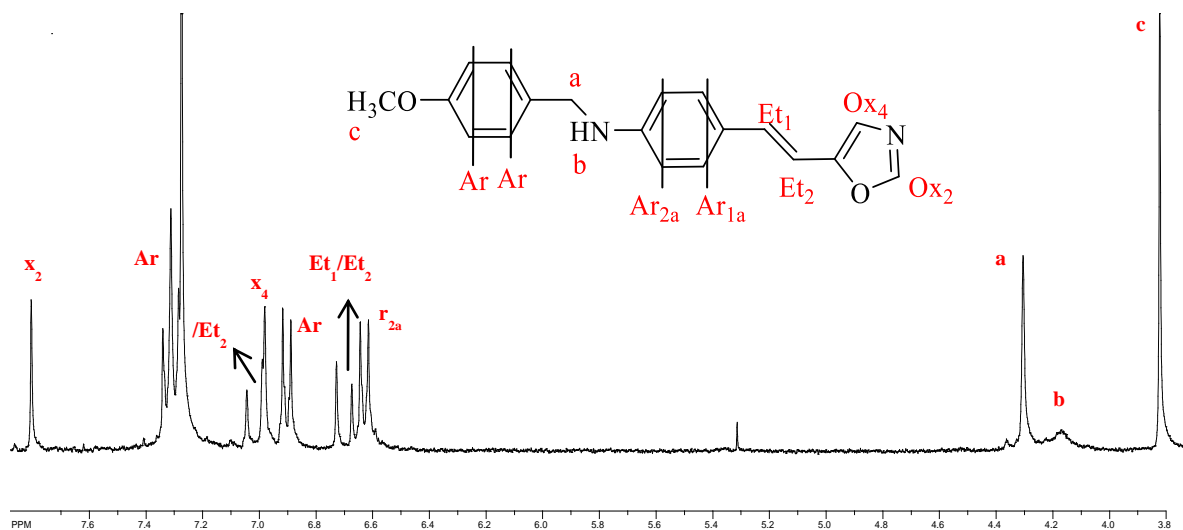
Na slikama 7-19 prikazani su dijelovi  $^1\text{H}$  NMR spektara u kojima se nalaze karakteristični signali za oksazolske, etenske, aromatske, metilenske, furanske i NH protone spojeva od **2-12**, **14** i **17**.



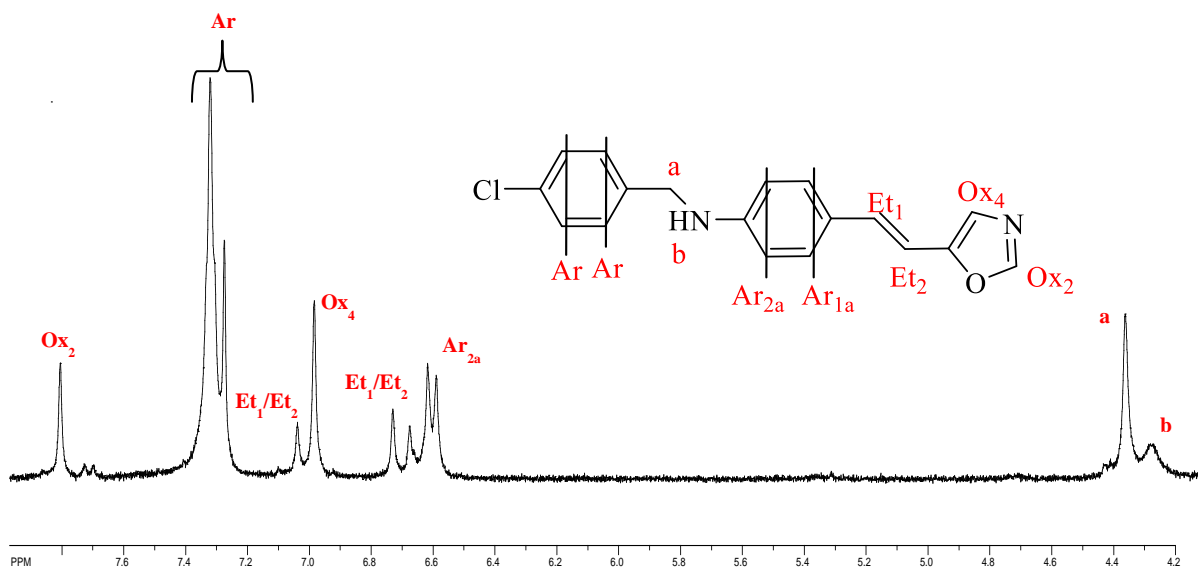
**Slika 7.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**2**).



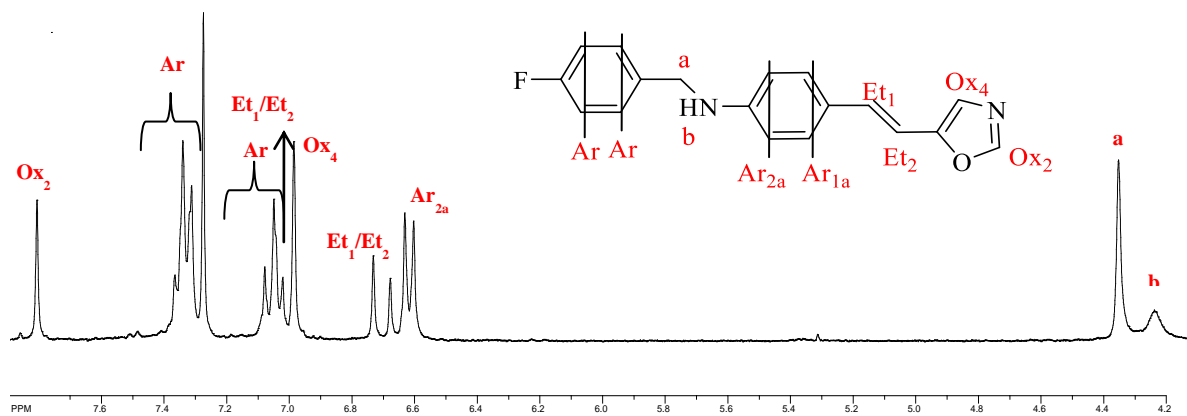
**Slika 8.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**3**).



Slika 9.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (4).

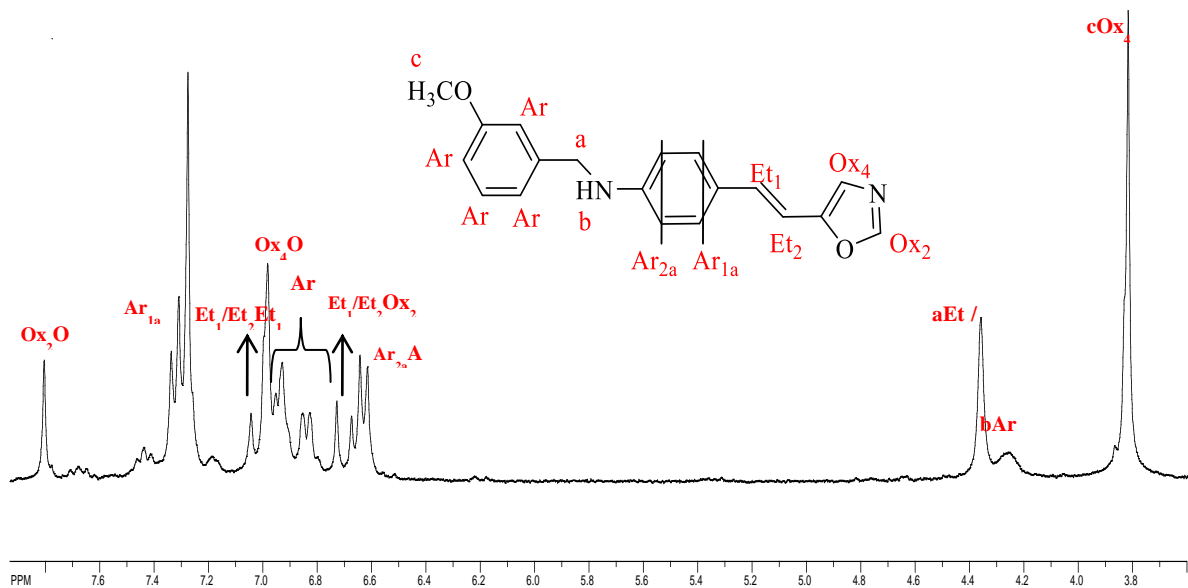


Slika 10.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(4-klorobenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (5).

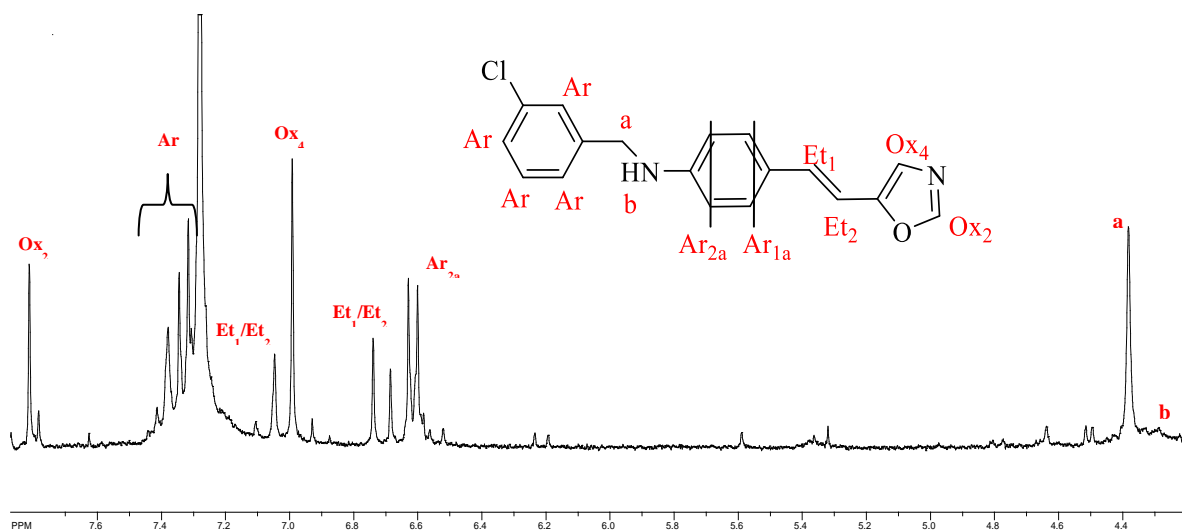


Slika 11.  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(4-fluorobenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (6).

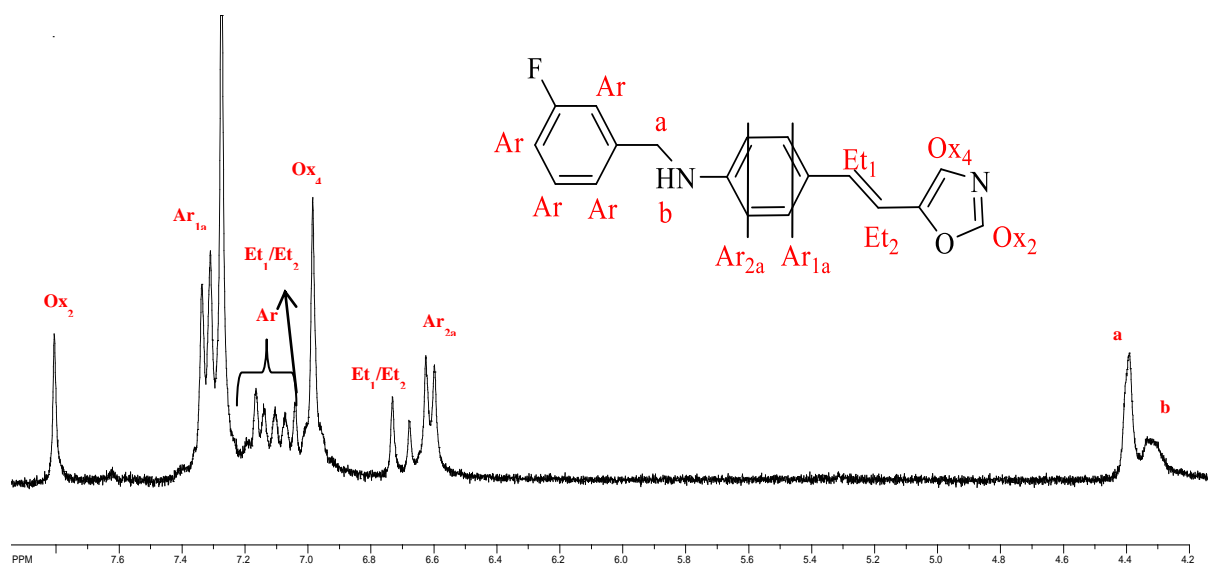




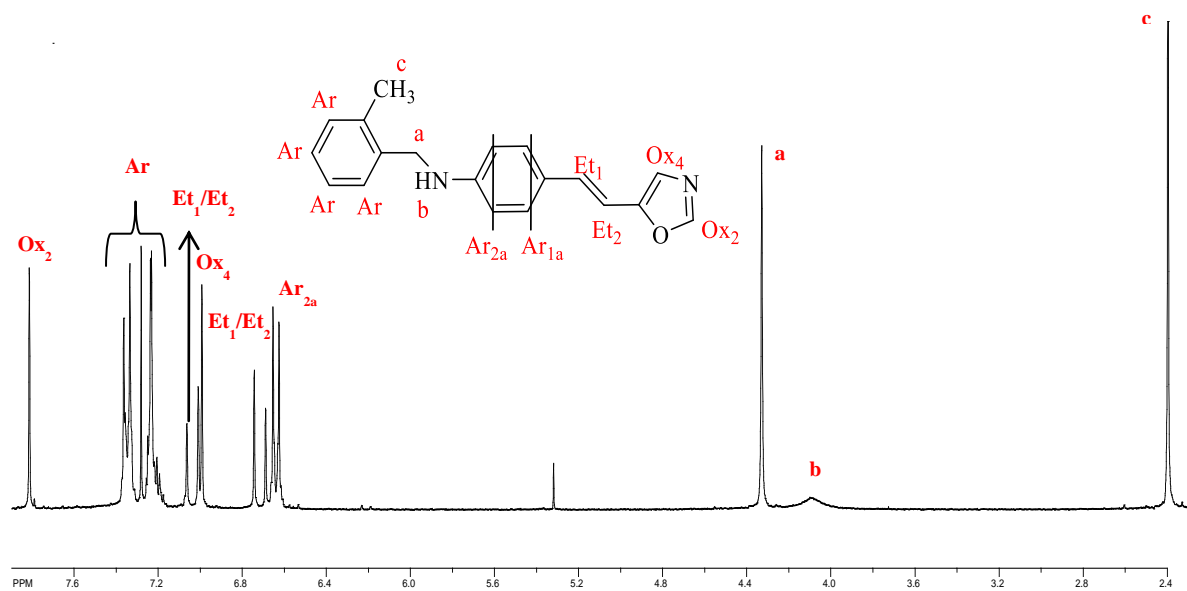
**Slika 12.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-*N*-(3-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**8**).



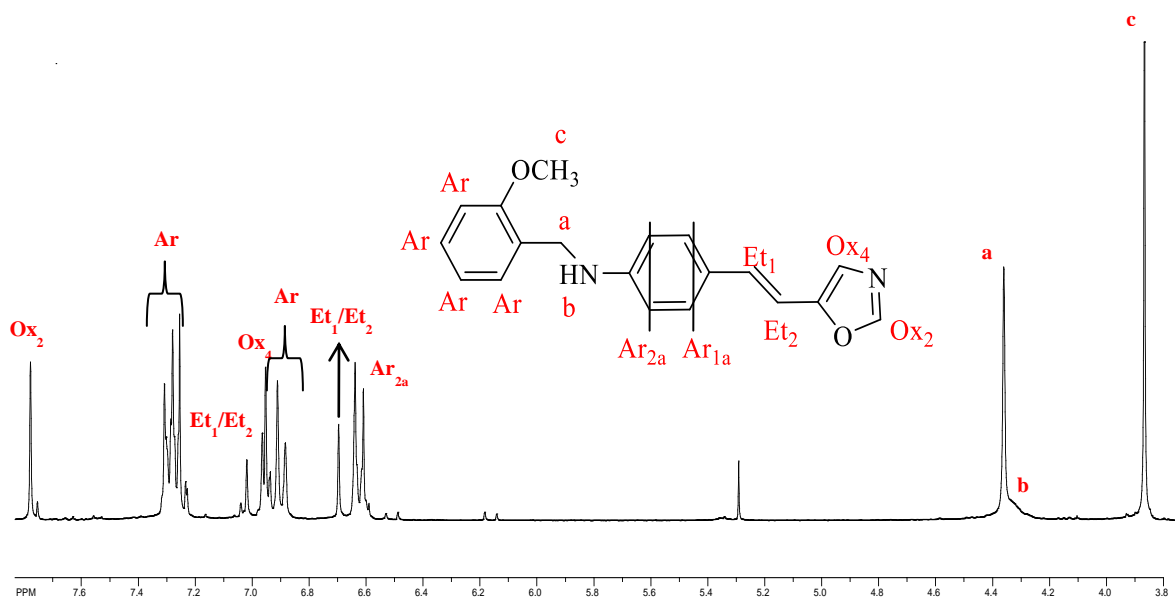
**Slika 13.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-*N*-(3-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**9**).



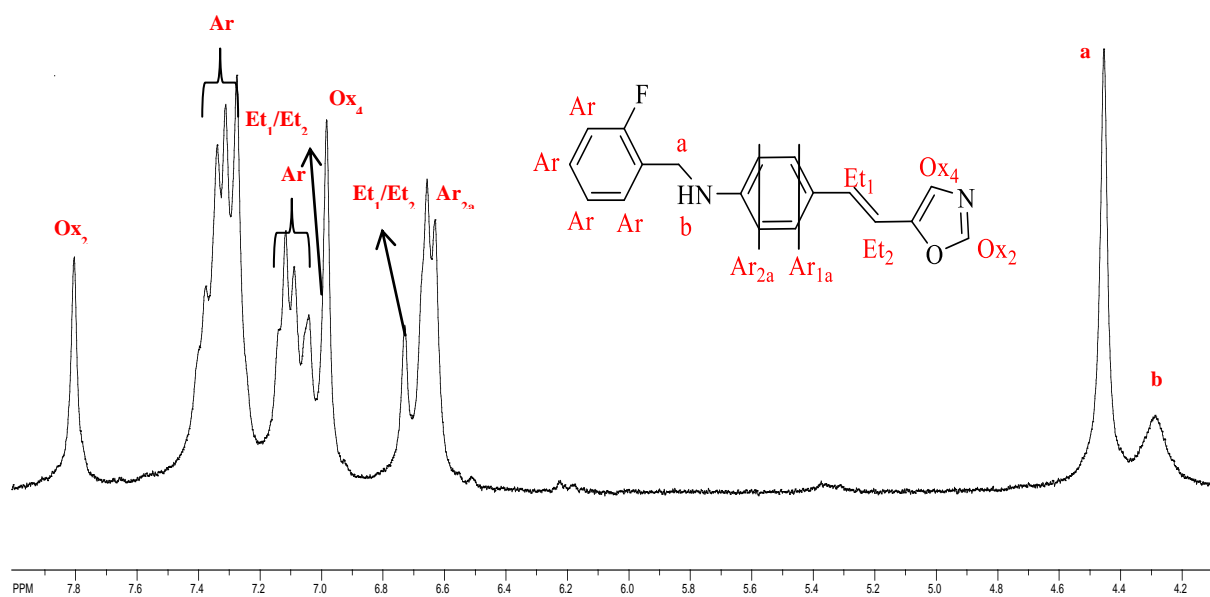
**Slika 14.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-*N*-(3-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**10**).



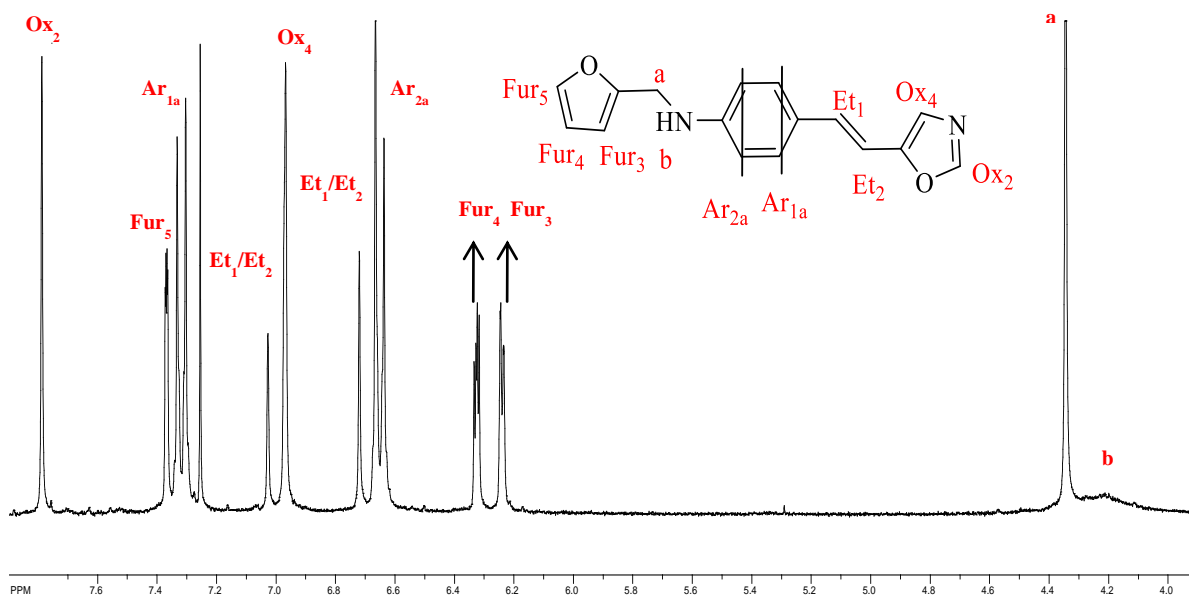
**Slika 15.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-*N*-(2-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**11**).



**Slika 16.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(2-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**12**).



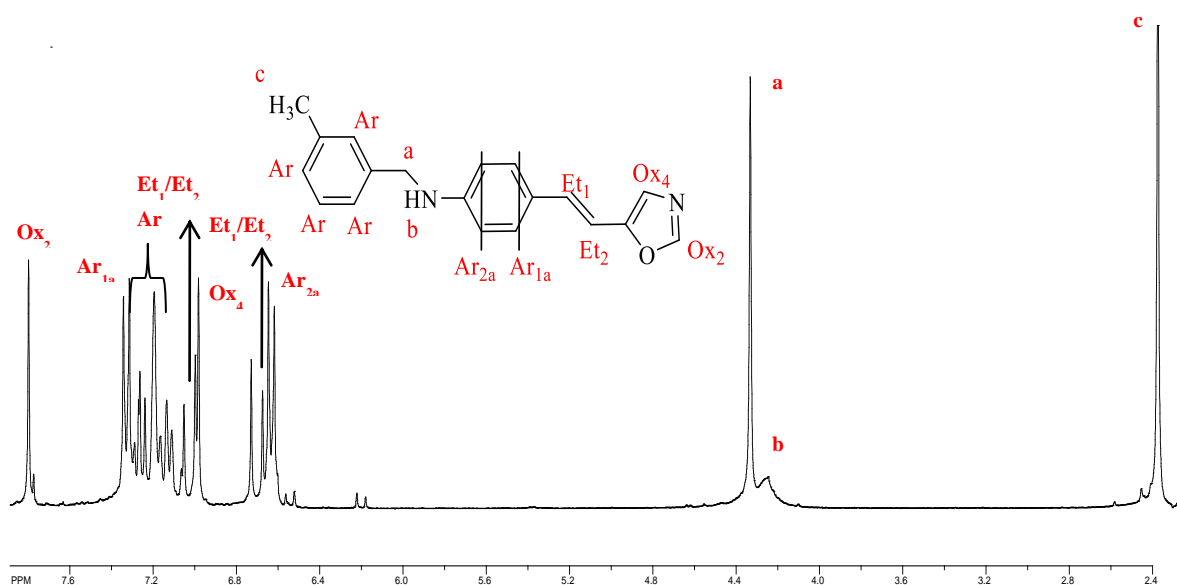
**Slika 17.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(2-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**14**).



**Slika 18.**  $^1\text{H}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**17**).

Za sve čiste izolirane spojeve (slike 7 do 19) vidljiv je singlet u području od 7,78 ppm do 7,81 ppm, koji se pripisuje  $\text{Ox}_2$  protonu, koji se nalazi u položaju-2 na oksazolskom prstenu te je zbog utjecaja dušika i kisika, koji se nalaze u njegovoj neposrednoj blizini nezasjenjen i pomaknut u niže polje za razliku od protona, koji se nalazi na položaju-4 oksazolskog prstena,  $\text{Ox}_4$ , i za koji je vidljiv singlet u području od 6,95 ppm do 6,99 ppm kod svih izoliranih spojeva. Karakteristični etenski protoni, koji su prisutni u svim izoliranim spojevima, vidljivi su kao dublet u području od 6,99 ppm do 7,08 ppm s konstantom sprege između 16 Hz i 17 Hz, koja je karakteristična za *trans*-izomere kao u našem slučaju, za proton  $\text{Et}_1$  i dublet u području od 6,67 ppm do 6,72 ppm s konstantom sprege između 16 Hz i 17 Hz, koji se pripisuje  $\text{Et}_2$  protonu i nalazi se više desno u spektru jer oksazolski prsten ima manji utjecaj na njega za razliku od utjecaja na  $\text{Et}_1$  proton. Također za sve spojeve u spektrima je uočljiv dublet  $\text{Ar}_{2a}$  u području od 6,60 ppm do 6,65 ppm koji se pripisuje aromatskim protonima koji se nalaze na benzenskom prstenu u neposrednoj blizini NH-skupine te je kod njega prisutan utjecaj induktivnog i rezonancijskog efekta, a sam signal je pomaknut u više polje u spektru za razliku od signala za ostale aromatske protone oksazola supstituiranih benzil-aminima (slike 7-19), koje možemo uočiti u području od 6,90 ppm do 7,45 ppm. U svim spektrima vidljiv je karakteristični singlet u području od 4,31 ppm do 4,45 ppm koji odgovara protonima  $\text{CH}_2$ -skupine, koja povezuje aromatski prsten s amino skupinom u svim proučavanim aminima. Signal za NH-skupinu vidljiv je u području od 4,10 ppm do 4,33 ppm, kao „long range“ signal. Također je vidljiv singlet u području od 2,36 ppm do 2,40 ppm, koji

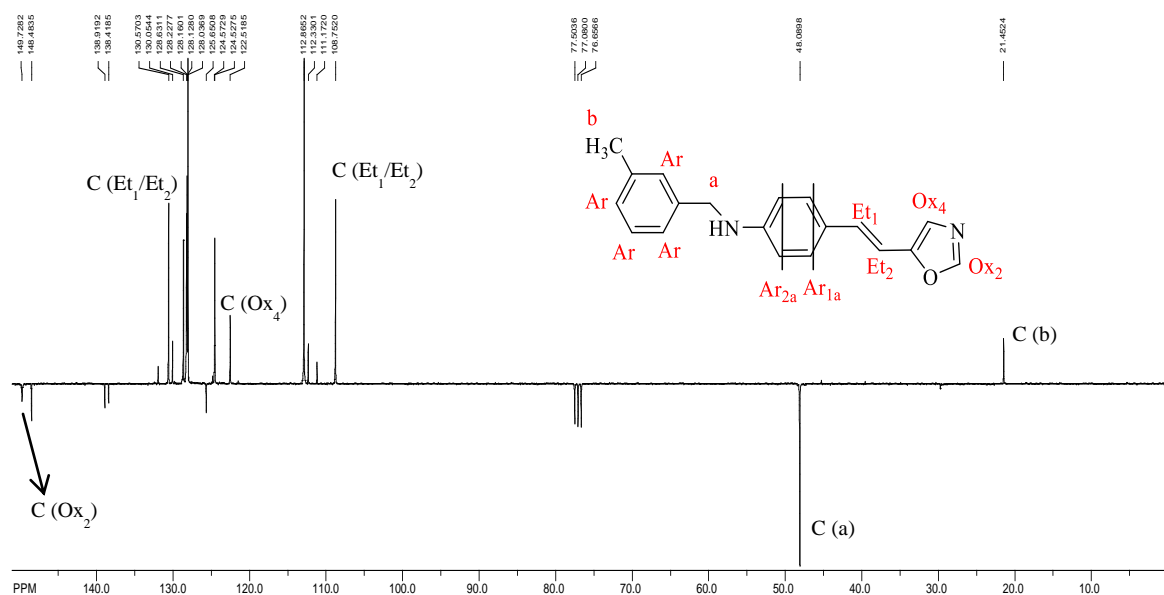
se pripisuje CH<sub>3</sub>-protonima, odnosno protonima metilne skupine koja se nalazi na aromatskom prstenu (slike 8, 15 i 19), te singlet u području od 3,82 ppm do 3,87 ppm, koji se pripisuje protonima metoksi skupine koji se nalaze na aromatskom prstenu (slike 9, 12 i 16). Za spoj **17** vidljivi su karakteristični signali furanskog prstena (slika 18). Na 6,24 ppm vidljiv je dublet, koji se pripisuje Fur<sub>3</sub> protonu, koji se nalazi u položaju-3 furanskog prstena, zatim je vidljiv dublet-dubleta na 6,32 ppm koji se pripisuje Fur<sub>4</sub> protonu, koji se nalazi u položaju-4 furanskog prstena te se može uočiti još jedan dublet na 7,37 ppm, koji se pripisuje Fur<sub>5</sub> protonu i nalazi se u položaju-5 furanskog prstena, te je pomaknut u niže polje jer je nezasjenjen zbog neposredne blizine kisika.



**Slika 19.** <sup>1</sup>H NMR spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).

Usporedbom <sup>1</sup>H NMR spektara spojeva lako je uočivo da sam supstituent na benzenskoj jezgri ne utječe znatno na pomake protona u ostatku molekule. Signal NH protona vidljiv je u gotovo svim spektrima i odgovara po integralu ostalim protonima.

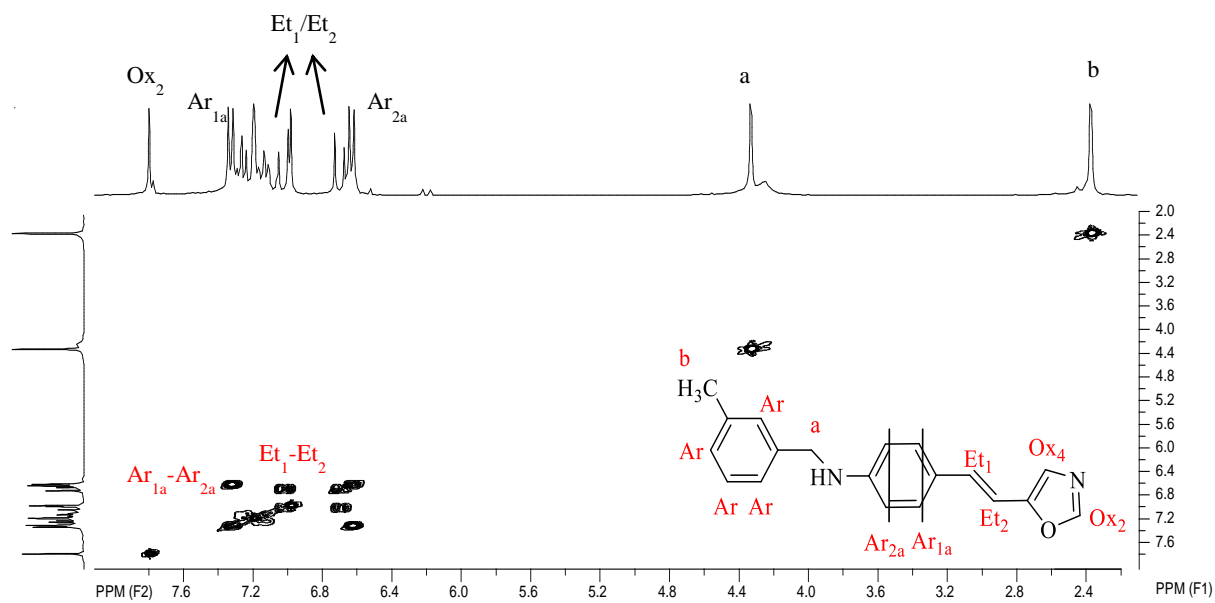
Na slici 20 prikazan je <sup>13</sup>C NMR spektar spoja **7**.



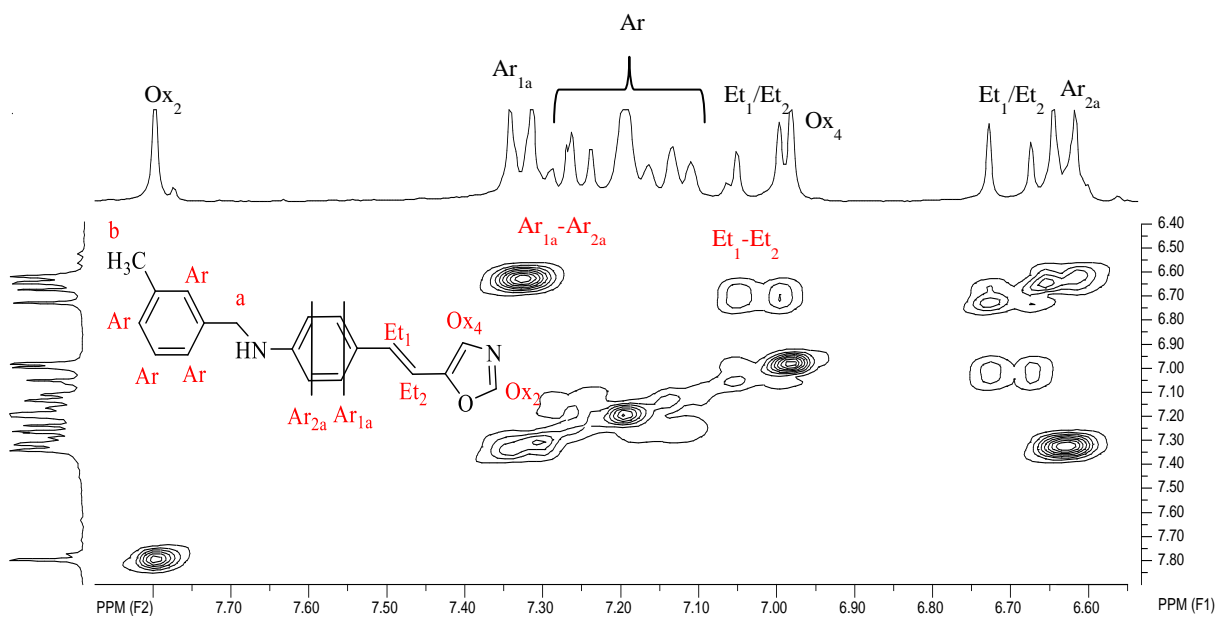
**Slika 20.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).

U spektru (slika 20) su vidljivi singleti na 149,73 ppm, 148,48 ppm, 138,92 ppm, 138,42 ppm i 125,65 ppm koji se pripisuju kvaternim ugljicima. Dubleti vidljivi u području od 124,53 ppm do 128,63 ppm pripisuju se aromatskim ugljicima, te se također na 112,86 ppm može vidjeti dublet, koji se pripisuje ugljiku aromatskog prstena u čijoj je neposrednoj blizini NH-skupina. Signali za etenske ugljike su dubleti na 130,57 ppm i 108,7 ppm pri čemu se na većim pomacima nalazi signal za ugljik koji je pod većim utjecajem oksazolskog prstena, a dubleti na 151,23 ppm i 122,52 ppm pripisuju se ugljicima oksazolskog prstena, s tim da je u više u lijevo pomaknut signal ugljika koji se nalazi pod utjecajem kisika i dušika u oksazolskom prstenu. Također u spektru možemo uočiti triplet na 48,09 ppm, koji pripada ugljiku  $\text{CH}_2$ -skupine koja povezuje aromatski prsten i NH-skupinu, te kvartet na 21,45 ppm, koji pripada ugljiku iz metilne skupine koja se nalazi na aromatskom prstenu.

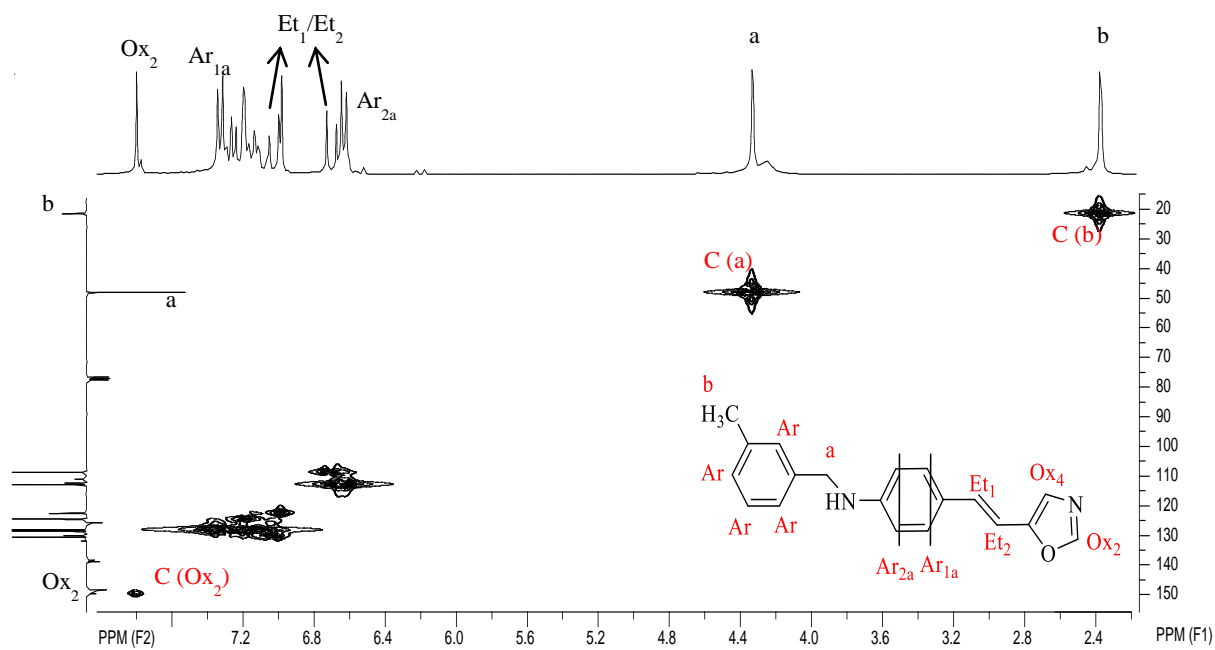
Da bi mogli u potpunosti okarakterizirati produkte snimane su i 2D NMR tehnike (COSY, HETCOR i NOESY) za spoj **7**. Pomoću tih spektara potvrđene su međusobne interakcije određenih protona u strukturi spoja **7** (slike 21-26).



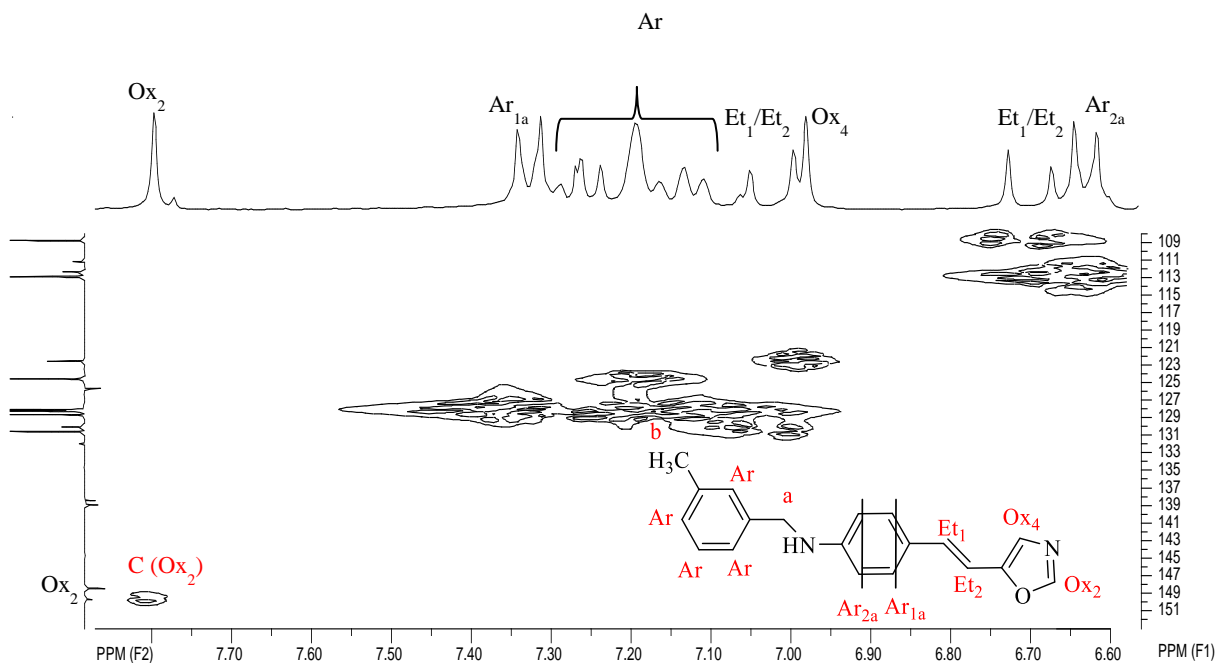
Slika 21. COSY spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).



Slika 22. COSY spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).

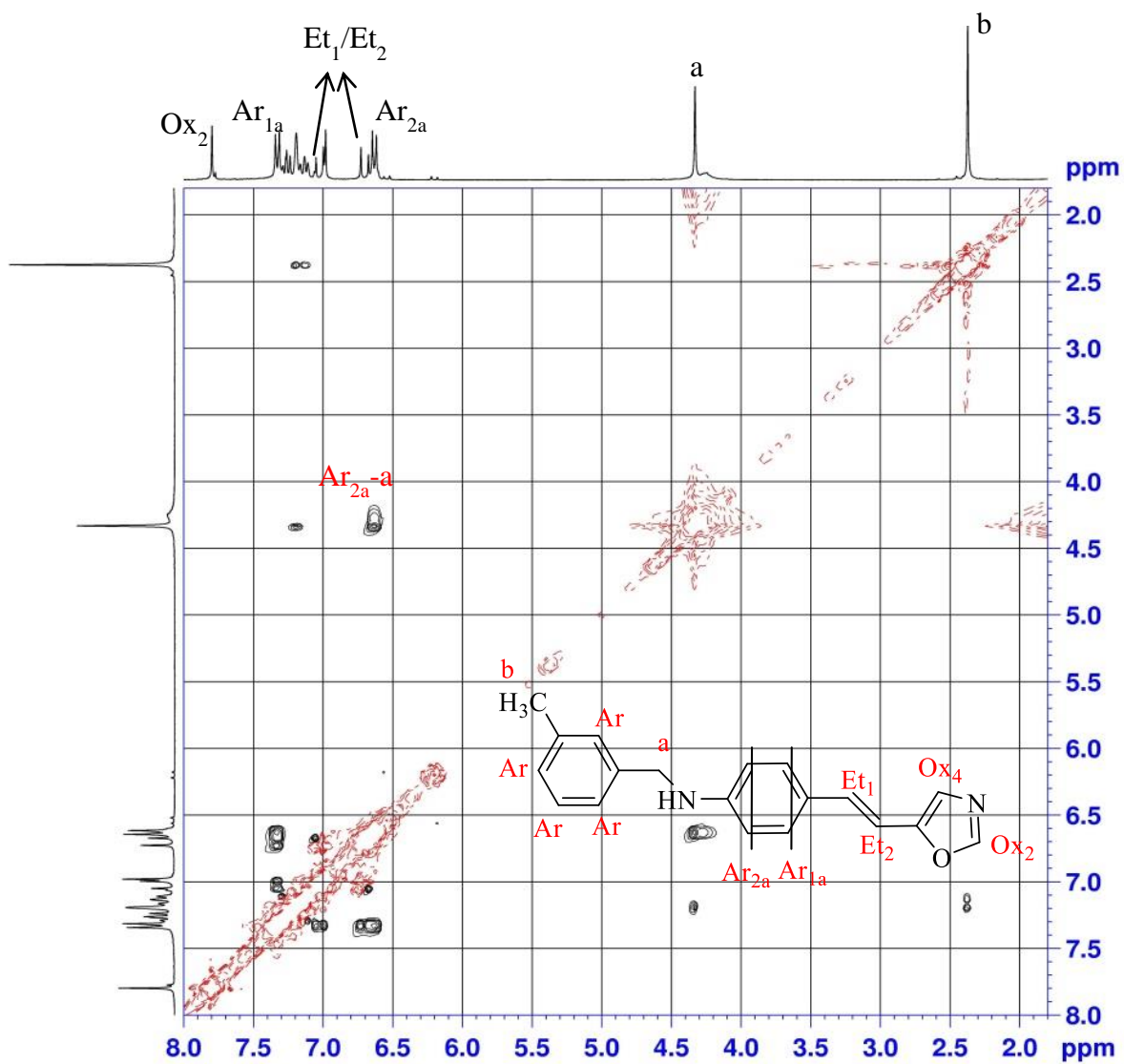


Slika 23. HETCOR spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).

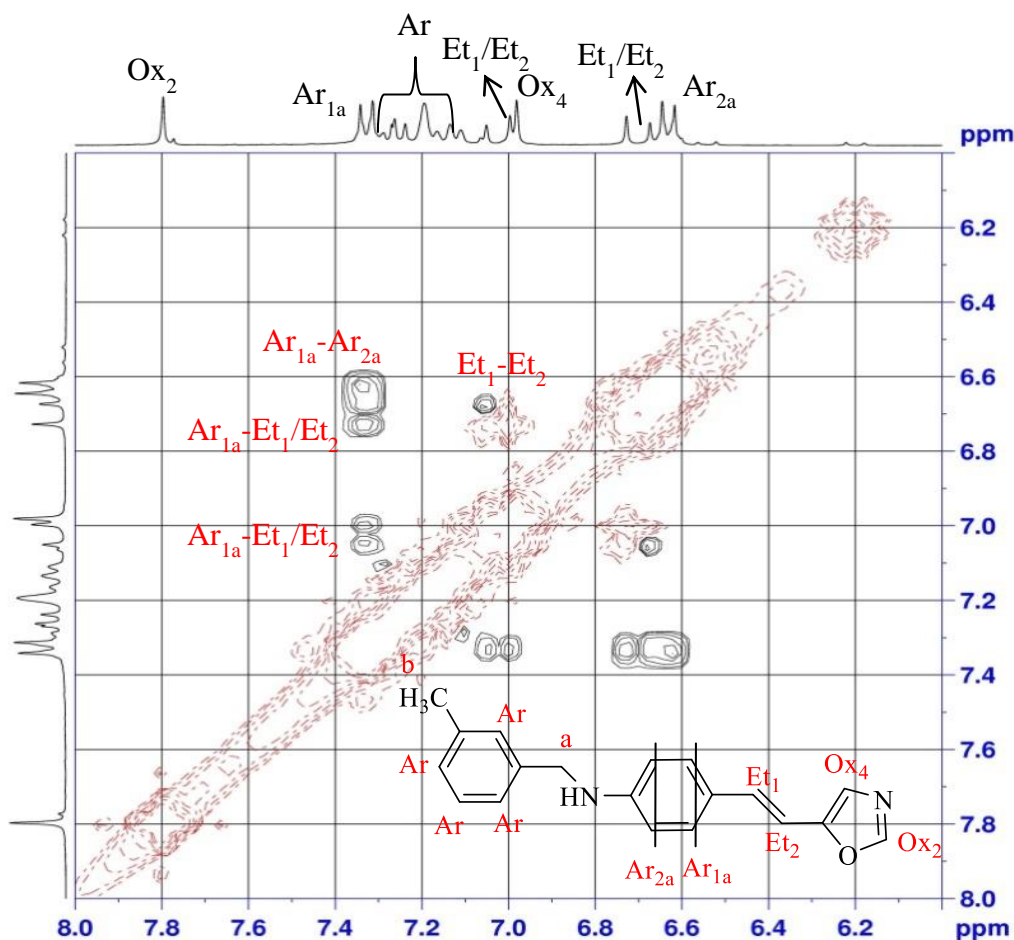


Slika 24. HETCOR spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).





Slika 25. NOESY spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (7).



**Slika 26.** NOESY spektar (*E*)-*N*-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**7**).

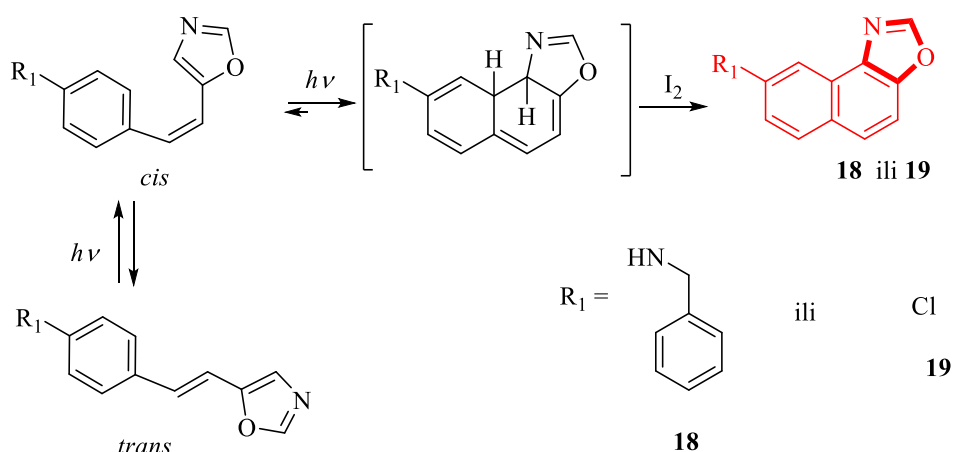
COSY spektar (slike 21 i 22) potvrđuje nam sva sprezanja utvrđena u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **7**. Također možemo uočiti međusobna sprezanja etenskih protona ( $\text{Et}_1$ - $\text{Et}_2$ ), te protona aromatskog prstena ( $\text{Ar}_{1a}$ - $\text{Ar}_{2a}$ ). U HETCOR spektru (slika 23 i 24) potvrđene su interakcije protona i ugljika na kojima se nalaze. Uočeno je da se signal za oksazolski ugljik ( $\text{Ox}_2$ ) u APT  $^{13}\text{C}$  NMR spektru premjestio na drugu stranu u odnosu na ostale signale za ugljike koji su u interakciji s neparnim brojem protona. U NOESY spektru (slika 25 i 26) također su utvrđena navedena sprezanja protona, ali možemo uočiti i sprezanje između aromatskih i etenskih protona ( $\text{Ar}_1$ - $\text{Et}_1/\text{Et}_2$ ), čime su potvrđeni signali  $^1\text{H}$  NMR spektra za aromatski prsten A.

Na shemi 2 možemo primijetiti da se iskorištenja Buchwald-Hartwigove reakcije znatno međusobno razlikuju. Produkti s najboljim iskorištenjem reakcije dobiveni su u slučaju primjene benzilnih-amina (spojevi **2-14**) iako i tom slučaju iskorištenje reakcije znatno ovisi o položaju i vrsti supstituenta na benzenskom prstenu. Pa su se tako u slučaju ove reakcije kao

najbolji benziln-amini pokazali oni kod koji se supstituent nalazi u položaju 4 na benzenskom prstenu (produkti **3-6**), zatim u položaju 3 (produkti **7-10**), a najslabije iskorištenje reakcije zamijećeno je prilikom primjene benzilnih-amina sa supstituentom u položaju 2 (produkti **11-14**). Promotri li se vrsta supstituenta uočava se da se produkti s najboljim iskorištenjem dobivaju u slučaju kada se u reakciji koriste benzil-amini supstituirani metilnom skupinom (spojevi **3, 7 i 11**), zatim oni amini koji su supstituirani fluorom (produkti **6, 10 i 14**). Produkti s nešto slabijim iskorištenjem dobiveni su u slučaju aminacije s benzilnim-aminima supstituiranim metoksi skupinom (produkti **4, 8 i 12**), a daleko najmanje iskorištenje uočeno je prilikom primjene benzilnih-amina supstituiranih klorom (produkti **5, 9 i 13**). Produkti u tragovima dobiveni su pri korištenju piridinskih-amina u reakcijama aminacije (produkti **15 i 16**), dok se u slučaju primjene furfuralnog amina dobije produkt sa dobrim iskorištenjem (**17**).

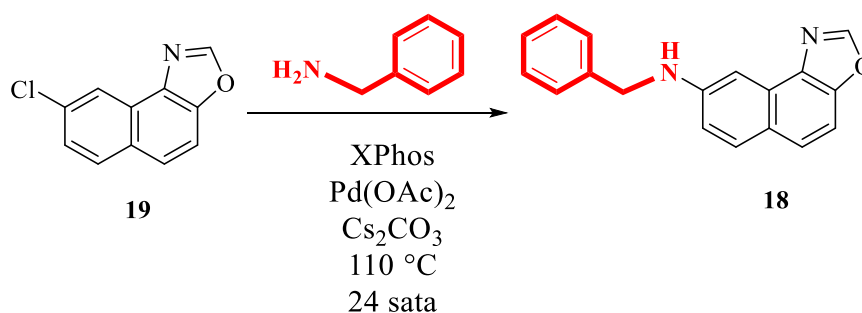
### 3.3. FOTOCIKLIZACIJA

Fotociklizacija se u prethodnim studijama pokazala kao jednostavan put kojim se 5-(arilenil)oksazoli mogu ciklizirati u nafto[1,2-*d*]oksazole.<sup>123</sup> U ovom radu naftoksazolski produkt pripremljen je na dva načina. Jedan pristup uključuje fotociklizaciju (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**2**). Spoj **2** otopljen je u toluenu uz dodatak malo joda te je osvijetljena Rayonet reaktorom s lampama od 300 i 350 nm pri čemu je nastao *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**18**), shema 3.



**Shema 3.** Fotociklizacija 5-(arilenil)oksazola u nafto[1,2-*d*]oksazole.

Drugi pristup u dobivanju *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (**18**) je aminacija cikliziranog 8-klornafto[1,2-*d*]oksazola (**19**). Spoj **19** podvrgnut je Buchwal-Hartwigovoj aminaciji s benzilnim-aminom uz kombinaciju katalizatora Pd(OAc)<sub>2</sub> i XPhos, što je rezultiralo nastankom produkta **18** (shema 4).

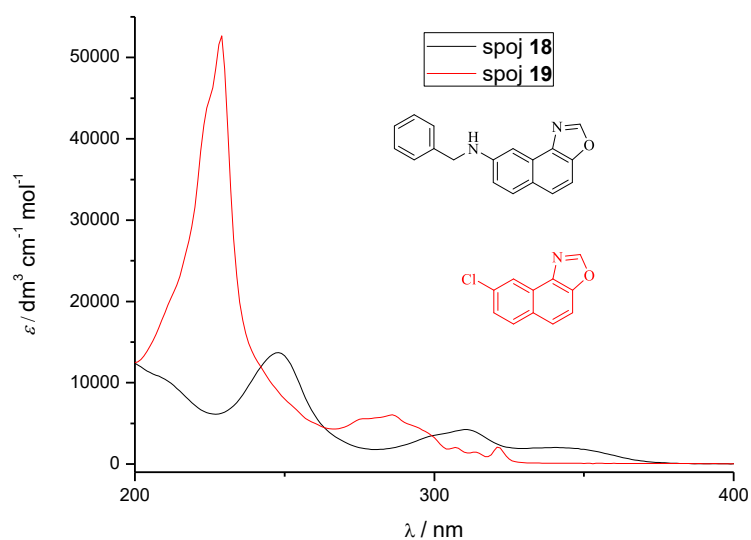


**Shema 4.** Buchwald-Hartwigova aminacija cikliziranog derivata **19**.

Ovom Buchwald-Hartwigovom aminacijom dobiven je produkt **18** s iskorištenjem reakcije od 36,45 %. Dobiveni produkt izoliran je kolonskom kromatografijom na silikagelu

uz petroleter/diklormetan (20 % - 100 %). Struktura spoja potvrđena je različitim spektroskopskim metodama.

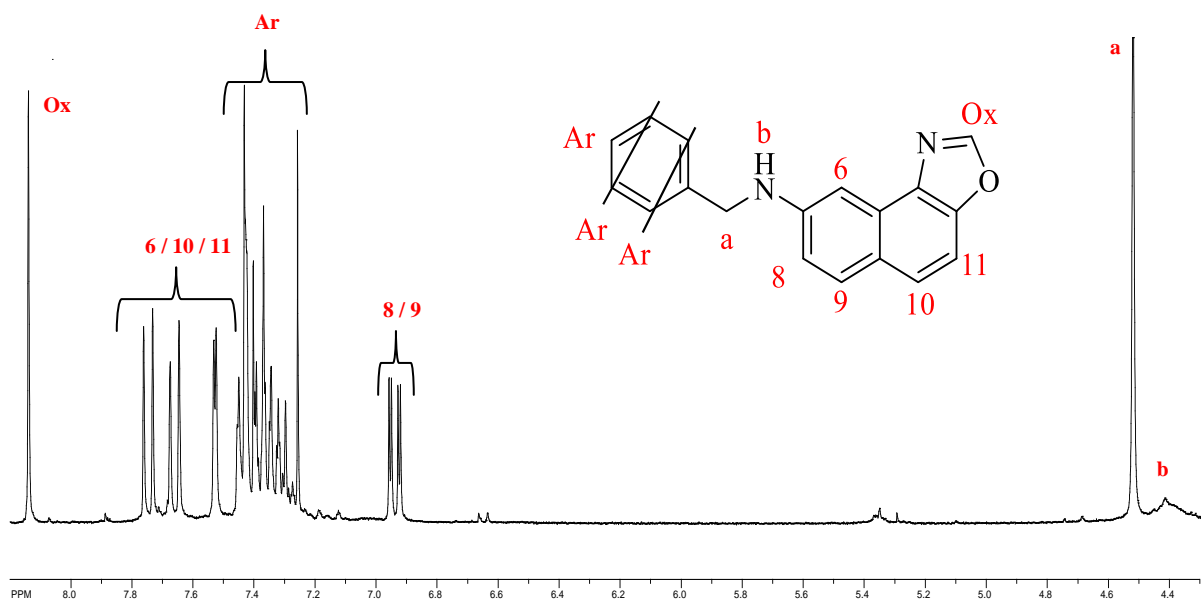
Za čisti spoj **18** snimljen je UV spektar (slika 27) iz kojeg se mogu utvrditi valne duljine UV zračenja koje ovaj spoj apsorbira.



**Slika 27.** UV spektar spoja **18** i **19**.

Iz UV spektra spoja **18** vidimo dva apsorpcijska maksimuma, gdje se onaj s jačim intenzitetom pojavljuje na 247 nm, a drugi sa slabijim intenzitetom pojavljuje se na 311 nm. Uspoređujući taj spektar sa UV spektrom početnog ciklizacijskog spoja **19** možemo vidjeti batokromni i hipokromni pomak prvog apsorpcijskog maksimuma spoja **18** u odnosu na isti apsorpcijski maksimum početnog spoja koji je na  $\sim 228$  nm, a za drugi apsorpcijski maksimum uočavamo hiperkromni i batokromni pomak u odnosu na apsorpcijski maksimum početnog spoja koji je na  $\sim 286$  nm.

Snimljen je  $^1\text{H}$  NMR spektar čistog spoja **18**. Na slici 28 prikazan je dio  $^1\text{H}$  NMR spektra u kojem se nalaze karakteristični signali za oksazolske, aromatske, metilenske i NH protone za spoj **18**.



**Slika 28.**  $^1\text{H}$  NMR spektar *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina **18**.

Za čisti izolirani spoj **18** u spektru (slika 28) je vidljiv singlet na 8,14 ppm, koji se pripisuje H-Ox protonu, koji se u strukturi nalazi na oksazolskom prstenu i njegov signal je pomaknut najviše u lijevo u spektru, odnosno prema većim pomacima zbog utjecaja konjugiranog sustava i kisika i dušika između kojih se nalazi u spektru. Zatim signali za protone koji se nalaze na bicikličkom sustavu vidljivi su kao dublet na 7,75 ppm s konstantom sprege od 8,74 Hz, dublet na 7,66 ppm s istom konstantom sprege i ti signali pripisuju se protonima na prstenu koji je biciklički povezan s oksazolom, zatim dublet na 6,96 ppm s konstantom sprege od 2,50 Hz, dublet na 6,93 ppm s konstantom sprege od 2,47 Hz i dublet na 7,53 ppm s konstantom sprege od 2,57 ppm, koji se pripisuju protonima koji se nalaze na trećem prstenu bicikličkog sustava. U području od 7,27 ppm do 7,47 ppm vidljiv je multiplet, koji se pripisuje H-Ar protonima, odnosno protonima koji se nalaze na aromatskom prstenu. U spektru se također vidi signal za proton NH-skupine na 4,41 ppm i signal za protone  $\text{CH}_2$  skupine, koja povezuje aromatski prsten s NH-skupinom, kao singlet na 4,52 ppm.

## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 4.1. OPĆE NAPOMENE

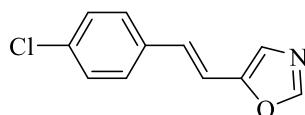
Eksperimenti reakcija aminacije provedeni su u uljnoj kupelji, a korišteno je parafinsko ulje. Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru (Rayonet RPR 100), opremljenim s 16 žarulja uskog spektra (RPR 300 nm i RPR 350 nm) u kvarcnim ili pyrex kivetama. Kromatografska odjeljivanja 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 korištene su: nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR), infracrvena spektroskopija (IR), ultraljubičasta spektrofotometrija (UV). Spektri  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR snimljeni su na Bruker AV-600 na 300 MHz ( $^1\text{H}$  NMR) odnosno 75 MHz ( $^{13}\text{C}$  NMR). Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. Za asignaciju signala korištene su dodatne tehnike: 2D-CH korelacija (HETCOR), 2D-HH-COSY i NOESY. Koriste se sljedeće kratice: s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kvartet, dd, dublet-dubleta; m, multiplet. Otapala su pročišćena destilacijom. IR spektri snimljeni su na Spectrum One FTIR spektrofotometru u području 4000 do  $450\text{ cm}^{-1}$ . UV spektri snimljeni su na Varian Cary 300 UV/VIS spektrofotometru. Skraćenica PE/DCM odnosi se na smjesu petroletera i diklormetana, a skraćenica PE/E odnosi se na smjesu petroletera i dietiletera.



## 4.2. SINTEZA (*E*)-5-(4-KLORSTIRIL)OKSAZOLA (1)

Spoj **1** pripravljen je iz (*E*)-3-(4-klorfenil)akrilaldehida Van Lausenovom reakcijom uz korištenje tosilmetil-izocianida (TosMIC). U okrugloj tikvici od 100 mL pomiješa se 1,000 g (6,00 mmol, 1 ekvivalent) (*E*)-3-(4-klorfenil)akrilaldehida, 1,125 g (5,76 mmol, 0,96 ekvivalent) TosMIC-a i 0,800 g (5,79 mmol, 0,96 ekvivalent) kalijevog karbonata. Smjesa se otopi u 30 mL metanola te se zagrijava na uljnoj kupelji uz konstantno miješanje pomoću magnetske miješalice. Zagrijavanje se provodi 3 sata na temperaturi refluksa smjese od 86 °C. Nakon 3 sata refluksa, metanol se otkloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču, a u tikvicu s reakcijskom smjesom ulije se hladna voda s ledom, sve sa stijenki se dobro sastruže u vodu i ekstrahira s eterom. Nakon toga provodi se sušenje magnezijevim sulfatom, koji se iz reakcijske smjese otkloni filtriranjem preko filter papira, a eter se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu petroleter/dietileter kao eluens. Izolirano je 0,950 g (77,24 %) spoja (*E*)-5-(4-klorstiril)oksazola (**1**).



**1**

**(*E*)-5-(4-klorstiril)oksazola (1)**; žuti kristali; Tt = 70-75 °C; Rf (PE/E, 20%) = 0,59; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 299 (27977), 312 (29351), 326 (20895); IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 1697, 1610, 1491, 1089;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz):  $\delta/\text{ppm}$  7.84 (s, 1H, H-2), 7.40 (dd,  $J_{\text{ar}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{ar}} = 6.6$  Hz, 2H, H-ar), 7.33 (dd,  $J_{\text{ar}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{ar}} = 6.6$  Hz, 2H, H-ar), 7.08 (s, 1H, H-4), 7.04 (d,  $J_{\text{et}} = 16.2$  Hz, 1H, H-et), 6.88 (d,  $J_{\text{et}} = 16.2$  Hz, 1H, H-et).

### 4.3. SINTEZA AMINO-SUPSTITUIRANIH OKSAZOLA

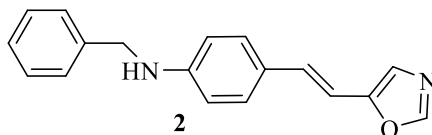
#### 4.3.1. Sinteza (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**2**)

##### a) Sinteza s ligandom BrettPhos

U maloj bočici otopi se 0,0130 g (0,024 mmol 0,1 ekvivalent) BrettPhosa, 0,0027 g (0,012 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub> u 2 mL dioksana te se doda 0,01 mL vode i ta se smjesa zagrijava na 120 °C kroz 2 minute. Nakon toga u tu smjesu doda se 0,05 g (0,243 mmol, 1 ekvivalent) spoja **1**, 0,1187 g (0,365 mmol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 0,053 mL (0,486 mmol, 2 ekvivalenta) benzil-amina. 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 (20-100 % diklormetana) kao eluens.

##### b) Sinteza s ligandom XPhos

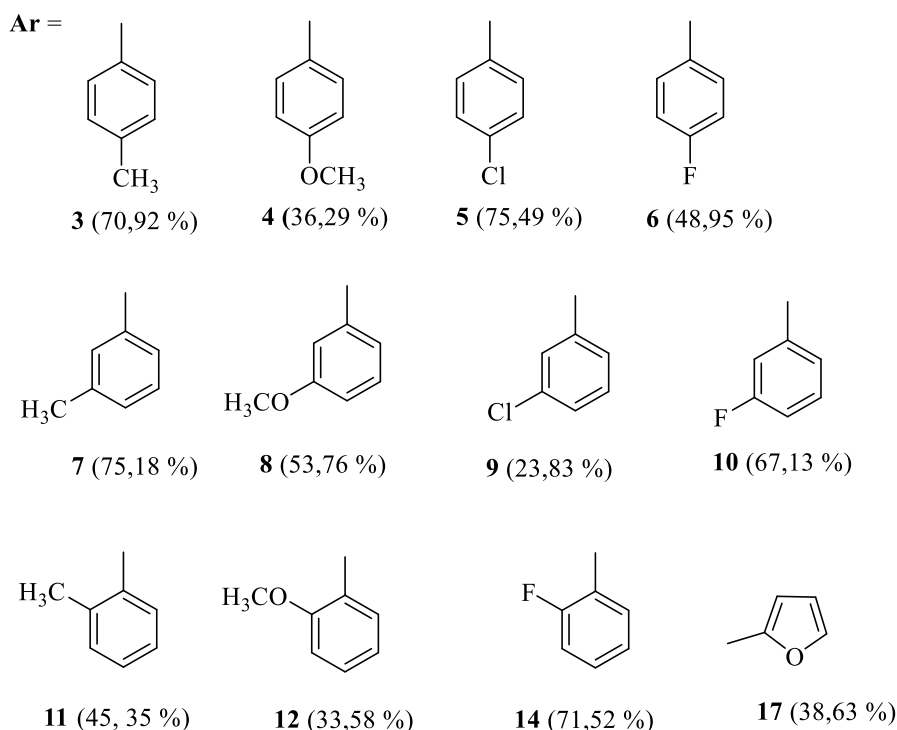
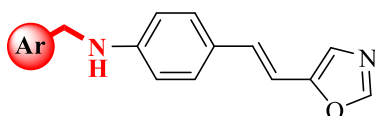
U malu bočicu odvagano je 0,05 g (0,243 mmol, 1 ekvivalent) spoja **1**, 0,0233 g (0,049 mmol, 0,2 ekvivalent) XPhosa, 0,0027 g (0,012 mmol, 0,05 ekvivalent) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,1187 g (0,365 mmol, 1,5 ekvivalent) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Sve se otopi u 2 mL dioksana i doda im se 0,053 mL (0,486 mmol, 2 ekvivalenta) benzil-amina. Reakcijska smjesa propuhuje se argonom 2 minute, 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 (20-100 % diklormetana) kao eluens. Iz ova dva navedena načina sinteze spoja **2**, pročišćeni produkt je spojen te je izolirano 0,097 g (72,22 %) (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**2**).



**(*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (**2**)**, žuti kristali; Tt = 112-118 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,32; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3421, 2924, 1748, 1607, 1524, 1490, 1453, 955, 817, 744, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 224 (32046), 319 (Sh, 11687), 343 (12469); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,79 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,37-7,28 (m, 8H, H-Ar, H-NH), 7,00 (d, 1H,  $J_{\text{Et1,Et2}} = 16,07$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,97 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,69 (d, 1H,  $J_{\text{Et2,Et1}} = 16,42$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{\text{Ar2a,Ar1a}} = 8,74$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,37 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>);

### 4.3.2 Sinteza oksazola s drugim benzilnim aminima

Za sintezu spoja **2** drugi način pokazao se bolji, odnosno kada se kao katalizator koristi ligand XPhos. Stoga je taj postupak korišten u sintezi svih ostalih spojeva **3-14**. Količine početnog spoja, XPhosa, Pd(OAc)<sub>2</sub> i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> su iste u sintezi svih spojeva. Pročišćavanje svih spojeva obavljeno je kolonskom kromatografijom pri čemu je korištena smjesa PE/DCM (20-100 % diklormetana) kao eluens. Jedina razlika je drugačiji amin, koji se veže na početni spoj, ali pri tome ekvivalent amina je 2 (0,468 mmol) u svim slučajevima.



**(E)-N-(4-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (3)**, žuti kristali; Tt = 128-131 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,43; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3416, 2925, 1612, 1577, 1558, 1519, 1476, 953, 820, 637; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 242 (11249), 325 (Sh,15804), 346 (18719); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,32 (d, 2H,  $J_{\text{Ar1aAr2a}} = 8,58$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 7,27 (d, 2H,  $J_{\text{Ar3bAr4b}} = 7,82$  Hz, H-Ar<sub>3b</sub>), 7,18 (d, 2H,  $J_{\text{Ar4bAr3b}} = 7,82$  Hz, H-Ar<sub>4</sub>), 7,02 (d, 1H,  $J_{\text{Et1Et2}} = 16,65$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,98 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{Et2Et1}} = 16,40$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{\text{Ar2aAr1a}} = 8,58$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,34 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,21 (s, 1H, H-NH), 2,36 (s, 3H, H-CH<sub>3</sub>);

**(E)-N-(4-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (4)**, žuti kristali; Tt = 153-159 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,38; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3376, 2925, 1601, 1514, 1468, 952, 822, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 224 (16148), 328 (Sh, 19991), 350 (24578);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,34-7,29 (m, 4H, H-Ar), 7,02 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_1,\text{Et}_2} = 16,51$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,98 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,90 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{1a},\text{Ar}_{2a}} = 8,77$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_2,\text{Et}_1} = 16,26$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{2a},\text{Ar}_{1a}} = 8,51$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,31 (s, 1H, H-CH<sub>2</sub>), 4,17 (s, 1H, H-NH), 3,82 (s, 3H, H-OCH<sub>3</sub>);

**(E)-N-(4-klorobenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (5)**, žuti kristali; Tt = 120-125 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,43; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3325, 2924, 1605, 1520, 1473, 953, 818, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 242 (14854), 325 (Sh, 20225), 346 (23776);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,33-7,28 (m, 6H, H-Ar), 7,01 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_1,\text{Et}_2} = 16,15$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,99 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_2,\text{Et}_1} = 16,15$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,60 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{2a},\text{Ar}_{1a}} = 8,39$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,28 (s, 1H, H-NH);

**(E)-N-(4-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (6)**, žuti kristali; Tt = 137-142 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,43; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3325, 2925, 1606, 1520, 1509, 1470, 953, 818, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 234 (8159), 326 (Sh, 19305), 349 (25076);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,36 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{1a},\text{Ar}_{2a}} = 8,56$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 7,34 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{4b},\text{Ar}_{3b}} = 8,83$  Hz, H-Ar<sub>4b</sub>), 7,05 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_1,\text{Et}_2} = 16,86$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 7,06 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{3b},\text{Ar}_{4b}} = 8,83$  Hz, H-Ar<sub>3</sub>), 6,99 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,71 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_2,\text{Et}_1} = 16,32$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,62 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{2a},\text{Ar}_{1a}} = 8,56$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,24 (s, 1H, H-NH);

**(E)-N-(3-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (7)**, žuti kristali; Tt = 75-80 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,31; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3413, 3325, 2921, 1605, 1520, 1489, 1469, 953, 817, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 242 (14732), 325 (Sh, 19824), 346 (23783);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,34-7,13 (m, 6H, H-Ar), 7,08 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_1,\text{Et}_2} = 16,54$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,98 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{Et}_2,\text{Et}_1} = 16,54$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}_{2a},\text{Ar}_{1a}} = 8,14$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,34 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,23 (s, 1H, H-NH), 2,37 (s, 3H, H-CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 151,23 (d, C-Ox<sub>2</sub>), 149,73 (s), 148,48 (s), 138,92 (s), 138,42 (s), 130,57 (d, C-Et<sub>1</sub>), 128,63 (d, C-Ar), 128,23 (d, C-Ar), 128,16 (d, C-Ar), 128,04 (d, C-Ar), 125,65 (s), 124,53 (d, C-Ar), 122,52 (d, C-Ox<sub>4</sub>), 112,86 (d, C-Ar<sub>1a</sub>), 108,75 (d, C-Et<sub>2</sub>), 48,09 (t, C-CH<sub>2</sub>), 21,45 (q, C-CH<sub>3</sub>);

**(E)-N-(3-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (8)**, ulje; Rf (DCM, 100%) = 0,27; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3307, 2927, 1605, 1522, 1489, 1465, 953, 817, 639; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 219 (Sh, 13312), 326 (Sh, 11808), 349 (15095);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300

MHz)  $\delta$ /ppm: 7,81 (s, 1H, H-O<sub>X2</sub>), 7,33 (d, 2H,  $J_{Ar1a,Ar2a} = 8,56$  Hz, H-Ar<sub>1</sub>), 7,02 (d, 1H,  $J_{Et1,Et2} = 16,51$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,98 (s, 1H, H-O<sub>X4</sub>), 6,97-6,90 (m, 1H, H-Ar<sub>5b</sub>), 6,93 (s, 1H, H-Ar<sub>2b</sub>), 6,84 (d, 2H,  $J_{Ar4b,6b,Ar5b} = 8,00$  Hz, H-Ar<sub>4b</sub>, H-Ar<sub>6b</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{Et2,Et1} = 16,38$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{Ar2a,Ar1a} = 8,38$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,25 (s, 1H, H-NH), 3,82 (s, 3H, H-OCH<sub>3</sub>);

**(E)-N-(3-klorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (9)**, ulje; R<sub>f</sub> (DCM, 100%) = 0,27; IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3325, 2925, 1606, 1520, 1473, 953, 818, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 216 (Sh, 13861), 234 (6874), 329 (Sh, 12349), 347 (14260); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,81 (s, 1H, H-O<sub>X2</sub>), 7,41-7,31 (m, 6H, H-Ar), 7,02 (d, 1H,  $J_{Et1,Et2} = 16,22$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,99 (s, 1H, H-O<sub>X4</sub>), 6,71 (d, 1H,  $J_{Et2,Et1} = 16,22$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,62 (d, 2H,  $J_{Ar2a,Ar1a} = 8,48$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,38 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 1H, H-NH);

**(E)-N-(3-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (10)**, žuti kristali; T<sub>t</sub> = 92-95 °C; R<sub>f</sub> (DCM, 100%) = 0,32; IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3419, 2926, 1606, 1520, 1487, 1448, 953, 817, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 226 (30378), 325 (Sh, 14962), 345 (17263); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,81 (s, 1H, H-O<sub>X2</sub>), 7,32 (d, 2H,  $J_{Ar1a,Ar2a} = 8,19$  Hz, H-Ar<sub>1</sub>), 7,18-6,99 (m, 4H, H-Ar), 7,02 (d, 1H,  $J_{Et1,Et2} = 16,38$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,99 (s, 1H, H-O<sub>X4</sub>), 6,71 (d, 1H,  $J_{Et2,Et1} = 16,38$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,61 (d, 2H,  $J_{Ar2a,Ar1a} = 8,19$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>), 4,39 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,32 (s, 1H, H-NH);

**(E)-N-(2-metilbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (11)**, ulje; R<sub>f</sub> (DCM, 100%) = 0,30; IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3413, 3324, 2923, 1604, 1520, 1495, 1462, 953, 817, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 236 (10757), 329 (Sh, 25544), 350 (33604); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,81 (s, 1H, H-O<sub>X2</sub>), 7,37-7,31 (m, 1H, H-Ar<sub>3</sub>), 7,35 (d, 2H,  $J_{Ar1a,Ar2a} = 8,81$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 7,26-7,18 (m, 1H, H-Ar<sub>4b</sub>), 7,24 (d, 2H,  $J_{Ar2b,Ar3b} = J_{Ar5b,Ar4b} = 1,70$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>, H-Ar<sub>5</sub>), 7,04 (d, 1H,  $J_{Et1,Et2} = 16,48$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,99 (s, 1H, H-O<sub>X4</sub>), 6,72 (d, 1H,  $J_{Et2,Et1} = 16,48$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,64 (d, 2H,  $J_{Ar2a,Ar1a} = 8,81$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,33 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,10 (s, 1H, H-NH), 2,40 (s, 3H, H-CH<sub>3</sub>);

**(E)-N-(2-metoksibenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (12)**, ulje; R<sub>f</sub> (DCM, 100%) = 0,18; IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 3413, 2930, 1605, 1521, 1490, 1463, 953, 817, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 221 (16630), 327 (Sh, 24690), 350 (32084); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,78 (s, 1H, H-O<sub>X2</sub>), 7,32-7,23 (m, 1H, H-Ar<sub>3b</sub>), 7,29 (d, 2H,  $J_{Ar1a,Ar2a} = 8,45$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 6,99 (d, 1H,  $J_{Et1,Et2} = 16,18$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,96-6,88 (m, 3H, H-Ar<sub>2b,3b,4b</sub>), 6,95 (s, 1H, H-O<sub>X4</sub>), 6,67 (d, 1H,  $J_{Et2,Et1} = 16,18$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,63 (d, 2H,  $J_{Ar2a,Ar1a} = 8,45$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,36 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 1H, H-NH), 3,87 (s, 3H, H-OCH<sub>3</sub>);

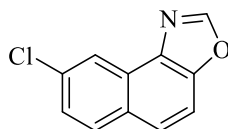
**(E)-N-(3-fluorbenzil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (14)**, žuti kristali; Tt = 119-122 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,26; 3398, 2926, 1605, 1520, 1487, 1455, 952, 815, 758, 638; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) : 233 (11204), 326 (Sh, 24144), 346 (28843);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,81 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,40-7,25 (m, 1H, H-Ar<sub>3b</sub>), 7,34 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}1\text{a},\text{Ar}2\text{a}} = 8,15$  Hz, H-Ar<sub>1a</sub>), 7,14-6,97 (m, 3H, H-Ar<sub>2b,3b,4b</sub>), 7,02 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1,\text{Et}2} = 16,30$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,99 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,70 (d, 1H,  $J_{\text{Et}2,\text{Et}1} = 16,30$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,64 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}2\text{a},\text{Ar}1\text{a}} = 8,15$  Hz, H-Ar<sub>2a</sub>), 4,45 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,29 (s, 1H, H-NH);

**(E)-N-(furan-2-ilmetil)-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilin (17)**, žuti kristali; Tt = 97-102 °C; Rf (DCM, 100%) = 0,22; IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl): 3407, 2926, 1609, 1519, 1492, 964, 951, 820, 738, 637; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) : 215 (Sh, 16540), 241 (Sh, 10289), 325 (Sh, 22270), 346 (27578);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,79 (s, 1H, H-Ox<sub>2</sub>), 7,37 (d, 1H,  $J_{\text{Fur}5,\text{Fur}4} = 1,80$  Hz, H-Fur<sub>5</sub>), 7,32 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}1,\text{Ar}2} = 8,48$  Hz, H-Ar<sub>1</sub>), 7,00 (d, 1H,  $J_{\text{Et}1,\text{Et}2} = 16,60$  Hz, H-Et<sub>1</sub>), 6,97 (s, 1H, H-Ox<sub>4</sub>), 6,69 (d, 1H,  $J_{\text{Et}2,\text{Et}1} = 16,60$  Hz, H-Et<sub>2</sub>), 6,65 (d, 2H,  $J_{\text{Ar}2,\text{Ar}1} = 8,48$  Hz, H-Ar<sub>2</sub>), 6,32 (dd, 1H,  $J_{\text{Fur}4,\text{Fur}5} = 1,81$  Hz,  $J_{\text{Fur}4,\text{Fur}3} = 3,16$  Hz, H-Fur<sub>4</sub>), 6,24 (d, 1H,  $J_{\text{Fur}3,\text{Fur}4} = 3,16$  Hz, H-Fur<sub>3</sub>), 4,35 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,21 (s, 1H, H-NH)

## 4.4. SINTEZA CIKLIZIRANOG OKSAZOLA S BENZIL-AMINO SUPSTITUENTOM

### 4.4.1. Sinteza 8-klornafto[2,1-*d*]oksazola (**19**)

U kvarčnoj kivetu od 500 mL otopi se 0,300 g (1,500 mmol, 1 ekvivalent) spoja (**1**) u 500 mL toluena tako da koncentracija otopine bude  $3 \cdot 10^{-3}$  mmol/mL te se u otopinu doda vrlo malo joda. Otopina je osvijetljavana u fotokemijskom rektoru s lampama od 300 nm, a osvijetljavanje je provedeno kroz 4 sata. Nakon osvijetljavanja toluen se ukloni uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/E (5%) kao eluens. Izolirano je 0,245 g (80,33%) spoja **19**.



**19**

**8-klornafto[1,2-*d*]oksazola (**19**)**, žuti kristali;  $T_f = 129-134$  °C;  $R_f$  (PE/E, 20%) = 0,59; UV (EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 224 (Sh, 44422), 228 (52618), 276 (Sh, 5706), 286 (6078); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$  (NaCl): 1690, 1620, 1451;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz):  $\delta/ppm$  8.50 (d,  $J_{ar} = 2.1$  Hz, H-1), 8.23 (s, 1H, H-ox2), 7.91 (d,  $J_{ar} = 8.7$  Hz, 1H, H-3), 7.81 (d,  $J_{ar} = 9.0$  Hz, 1H, H-et), 7.81 (d,  $J_{ar} = 9.0$  Hz, 1H, H-et), 7.50 (dd,  $J_{ar} = 8.7$  Hz,  $J_{ar} = 2.1$  Hz, 1H, H-2);

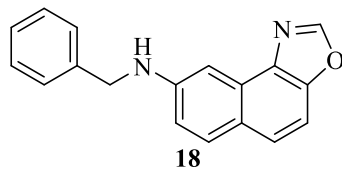
### 4.4.2. Sinteza *N*-benzilnafto[2,1-*d*]oksazol-8-amina (**18**)

#### a) Aminacija 8-klornafto[2,1-*d*]oksazola (**19**)

U malu bočicu odvažano je 0,05 g (0,245 mmol, 1 ekvivalent) spoja **19**, 0,0142 g (0,024 mmol, 0,1 ekvivalent) XantPhosa, 0,0027 g (0,012 mmol, 0,05 ekvivalent)  $Pd(OAc)_2$ , 0,1197 g (0,367 mmol, 1,5 ekvivalent)  $Cs_2CO_3$ . Sve se otopi u 2 mL dioksana i doda im se 0,053 mL (0,486 mmol, 2 ekvivalenta) benzil-amina. Reakcijska smjesa propuhuje se argonom 2 minute, 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 (20-100 % diklormetana) kao eluens. Izolirano je 0,015 g (22,32%) spoja **18**.

#### b) Osvjetljavanje (*E*)-*N*-benzil-4-(2-(oksazol-5-il)vinil)anilina (**2**)

0,0414 g (0,15 mmol, 1 ekvivalent) spoja **2** otopi se u 50 mL toluena. Otopina se stavi u kivetu te joj se doda malo joda. Osvjetljavanje se provodi u fotokemijskom rektoru s lampama od 350 nm kroz 4 sata. Sirova reakcijska smjesa pročišćava se kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu PE/DCM (50-100%). Izolirano je 0,015 g (36,45%) spoja **18**.



**N-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amina (18)**, ulje; R<sub>f</sub> (DCM, 100%) = 0,48; UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 27 (13713), 299 (Sh, 3525), 311 (4215), 343 (Sh, 2002); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,14 (s, 1H, H-Ox), 7,75 (d, 1H,  $J_{10,11} = 8,74$  Hz, H<sub>10</sub>), 7,66 (d, 1H,  $J_{11,10} = 8,74$  Hz, H<sub>11</sub>), 7,53 (d, 1H,  $J_{2,3/8} = 2,57$  Hz, H<sub>2</sub>), 7,47-7,27 (m, 5H, H-Ar), 6,96 (d, 1H,  $J_{8,9} = 2,50$  Hz, H<sub>8</sub> / H<sub>9</sub>), 6,93 (d, 1H,  $J_{9,8} = 2,47$  Hz, H<sub>9</sub> / H<sub>8</sub>), 4,52 (s, 2H, H-CH<sub>2</sub>), 4,41 (s, 1H, H-NH).



## **5. ZAKLJUČAK**

Sintetizirani su novi 5-(ariletenil)oksazoli **2-17**, kod kojih je u većini slučajeva utvrđeno vrlo dobro iskorištenje reakcije. Za sintezu ovih spojeva korištena je Buchwald-Hartwigova reakcija aminacije s različitim benzilnim, piridinskim i furfuralnim aminima i upravo je razlika u iskorištenju posljedica odabranog amina. Kao početni spoj korišten je 5-(4-klorstiril)oksazol, koji je sintetiziran prethodno u istraživačkoj grupi i u potpunosti spektroskopski okarakteriziran.

Produkti s najboljim iskorištenjem reakcije dobiveni su u slučaju primjene benzilnih amina u reakcijama Buchwald-Hartwigove aminacije (spojevi **2-14**) iako i u tom slučaju iskorištenje reakcije znatno ovisi o položaju i vrsti supstituenta na benzenskom prstenu. Tako su se u slučaju ove reakcije kao najbolji benzilni amini pokazali oni kod kojih se supstituent nalazi u položaju 4 na benzenskom prstenu (produkti **3-6**), zatim u položaju 3 (produkti **7-10**), a najslabije iskorištenje reakcije utvrđeno je prilikom primjene benzilnih amina sa supstituentom u položaju 2 (produkti **11-14**). Promotri li se vrsta supstituenta uočava se da se produkti s najboljim iskorištenjem dobivaju u slučaju kada se u reakciji koriste benzilni amini supstituirani metilnom skupinom (spojevi **3, 7 i 11**), a zatim oni amini koji su supstituirani fluorom (produkti **6, 10 i 14**). Produkti s nešto slabijim iskorištenjem dobiveni su u slučaju aminacije s benzilnim aminima supstituiranim metoksi skupinom (produkti **4, 8 i 12**) a daleko najmanje iskorištenje uočeno je prilikom primjene benzilnih amina supstituiranih klorom (produkti **5, 9 i 13**). Produkti u tragovima dobiveni su pri korištenju piridinskih amina u reakcijama aminacije (produkti **15 i 16**), dok se u slučaju primjene furfuralnog amina dobije produkt s vrlo dobrim iskorištenjem (**17**).

Sintetizirani spojevi apsorbiraju UV zračenje u području valnih duljina od 340 do 350 nm. Stoga su daljnji fotokemijski eksperimenti provedeni na 350 nm. Osvjetljavanjem spoja **2** kao glavni fotoprodukt dobiven je ciklizacijski, biciklički produkt *N*-benzilnafto[1,2-*d*]oksazol-8-amin (**18**) u vrlo dobrom iskorištenju. Svi dobiveni produkti u potpunosti su okarakterizirani spektroskopskim metodama, prevedeni u vodotopive kloridne soli te će se u daljnjim istraživanjima proučavati njihova biološka aktivnost i ADME svojstva.

## **6. LITERATURA**

1. March, J., *Wiley, New York Ed.* **3** (1985).
2. Imyanitov, Naum S., *J. Chem. Educ.* **70** (1993) 14–16.
3. Eller, K, Henkes, E., Rossbacher, R., Höke, H., "Amines, Aliphatic" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, *Wiley-VCH, Weinheim*, (2005).
4. Huang, L., Arndt M., Gooßen, K., Heydt, H., Gooßen, L.J., *Chem. Rev.* **115** (2015) 2596–2697.
5. Glennon, R. A., *J. Med. Chem.* **30** (1987) 1-12.
6. b) Hugel, H., Kennaway, D. J., *Org. Prep. Proced. Int.* **27** (1995) 1-31.
7. Boger, D. L., Yohannes, D., *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 2053-2056.
8. Zhao, Y., Truhlar, D. G., *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 157-167.
9. Stolka, M., Yanus, J. F., Pai, D. M., *J. Phys. Chem.* **88** (1984) 4707-4714.
10. Strukelj, M., Jordan, R. H., Dodabalapur, A., *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 1213-1214.
11. Lindley, J., *Tetrahedron*, **40** (1984) 1433-1456.
12. Heaney, H., *Chem. Rev.* **62** (1962) 81-97.
13. Rossi, R., de Rossi R. H., Aromatic Substitution by the SRN1 Mechanism, *American Chemical Society, Washington, DC* **178** (1983).
14. Shaw, J. E., Kunerth, D. C., Swanson, S. B., *J. Org. Chem.* **41** (1976) 732-733.
15. Pearson, A. J., Park, J. G., Yang S. H., Chuang, Y.-H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1989) 1363-364.
16. Collman, J. P., Hegedus, L. S., Norton, J. R., Finke, R. G., Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry, *University Science Books, Mill Valley* (1987).
17. Hartwig, J. F., Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism, *Angew. Chem.* **37** (1998) 2046-2067.
18. a) Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.* **66** (1994) 213, b) Mitchell, T. N., *Synthesis* (1992) 803-815.
19. Kosugi, M., Kameyama, M., Migita T., *Chem. Lett.* (1983) 927-928., b) Kosugi, M., Kameyama, M., Sano, H., Migita, T., *Nippon Kagaku Kaishi* **3** (1985) 547-551.
20. Boger, D. L., Panek, J. S., *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3175-3178.
21. Guram, A. S., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 7901-7902.
22. Paul, F., Patt, J., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 5969-5970.
23. Li, J. J., Wang, Z., Mitchell, L. H., *J. Org. Chem.* **72** (2007) 3606-3607.

24. Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, (2010).
25. Hartwig, J. F., *Acc. Chem. Res.* **31** (1998) 858–860.
26. Hartwig, J. F., *Nature* **455** (2008) 314–322, c) Surry, D. S., Buchwald, S. L., *Chem. Sci.* **2** (2011) 27–50, d) Guram, A. S., Rennels, R. A., Buchwald, S. L., *Angew. Chem.*, **34**, (1995) 1348–1350, e) Louie, J., Hartwig, J. F., *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 3609–3612.
27. Hartwig, J., *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books: Sausalito, CA (2010).
28. Sunesson, Y., Limé, E., Nilsson Lill, S.O., Meadows, R.E., Norrby, P., Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 11961–11969.
29. Wolfe, J. P., Wagaw, S., Marcoux, J. F., Buchwald, S. L., *Acc. Chem. Res.* **31** (1998) 805–818.
30. Navarro, O., Kaur, H., Mahjoor, P., Nolan, S. P., *J. Org. Chem.* **69** (2004) 3173–3180.
31. Herrmann, W.A., *Angew. Chem.* **41** (2002) 1290–1309.
32. Grasa, G.A., Viciu, M.S., Huang, J., Nolan, S. P., *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7729–7737.
33. Rivas, F. M., Riaz, U., Giessert, A., Smulik, J. A., Diver, S. T., *Org. Lett.* **3** (2001) 2673–2676.
34. Kocovsky, P., Malkov, A.V., Vyskocil, S., Lloyd-Jones, G. C., *Pure & Appl. Chem.* **71** (1999) 1425–1433.
35. Wolfe, J. P., Wagaw, S., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 7215–7216.
36. Wolfe, J. P. Buchwald, S.L.J., *Org. Chem.* **62** (1997) 1264–1267.
37. Meadows, R. E., Woodward, S., *Tetrahedron* **64** (2008) 1218–1224.
38. Kocovsky, P., Vyskocil, S., Cisarova, I., Srjbal, J., Tislerova, I., Smrcina, M., Lloyd-Jones, G. C., Stephen, S. C., Butts, C. P., Murray, M., Langer, V. J., *Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 7714–7715.
39. Yin, J., Rainka, M.P., Zhang, X.-X., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 1162–1163.
40. Bäcktorp, C., Norrby, P.-O., *Dalton Trans.* **40** (2011) 11308–11314.
41. Wolfe, J. P., Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.*, **61** (1996) 1133–1135.
42. Driver, M. S., Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 7217–7218.
43. Wolfe, J. P., Buchwald, S.L., *J. Org. Chem.* **65** (2000) 1144–1157.
44. Aranyos, A., Old, D. W., Kiyomori, A., Wolfe, J. P., Sadighi, J. P., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 4369–4378.

45. Palucki, M., Wolfe, J. P., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 10333-10334.
46. Klapper, A. Huang, X., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 7421-7428.
47. Kwong, F. Y., Klapars, A., Buchwald, S. L., *Org. Lett.* **4** (2002) 581-584.
48. Urgaonkar, S., Xu, J. H., Verkade, J. G., *J. Org. Chem.*, **68** (2003) 8416-8423.
49. Lakshman, M. K. Keeler, J. C. Hilmer, J. H., Martin, J. Q., *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6090-6091.
50. Widenhoefer, R.A., Buchwald, S. L., *Organometallics* **15** (1996) 3534-3542.
51. Whitesides, G. M., Gaasch, J. F., Stedronsky, E. R. J., *Am. Chem. Soc.* **94** 1972 5258-5270.
52. Ozawa, F. Kubo, A., Matsumoto, Y., Hayashi, T., Nishioka, E., Yanagi, K., Moriguchi, K., *Organometallics* **12** (1993) 4188-4196.
53. Fors, B. P, Krattiger, P., Strieter, E., Buchwald S. L., *Org. Lett.* **10** (2008) 3505-3508.
54. Huang, X., Anderson, K. W., Zim, D., Jiang, L., Klapars, A., Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 6653-6655.
55. Ozawa, F., Kubo, A., Hayashi, T., *Chem. Lett.* (1992) 2177-2180.
56. Amatore, C., Jutand, A., Khalil, F., *ArkiVoc* **4** (2006) 38-48.
57. Peat, A. J., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 1028-1030.
58. Kanbara, T., Honma, A., Hasegawa, K., *Chem. Lett.* (1996) 1135-1136.
59. Louie, J., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 11695-11696.
60. Fors, B. P., Watson, D. A., Biscoe, M. R., Buchwald, S. L., *J Am Chem Soc.* **130** (2008) 13552–13554.
61. Anderson, K. W., Mendez-Perez, M., Priego, J., Buchwald, S. L., *J. Org. Chem* **68** (2003) 9563-9573.
62. Roy, A. H., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 8704-8705.
63. So, C. M., Zhou, Z., Lau, C., Kwong, F., *Angew. Chem. Int. Ed* **47** (2008) 6402-6406.
64. Ikawa, T., Barder, T. E., Biscoe, M.R., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc* **129** (2007) 13001-13007.
65. Biscoe, M. R., Fors, B. P, Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc* **130** (2008) 6686-6687.
66. Shen, Q., Ogata, T., Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc* **130** (2008) 6586-6596.
67. Marion, N., Navarro, O., Mei, J., Stevens, E. D., Scott, N. M., Nolan, S. P., *J. Am. Chem. Soc* **128** (2006) 4101-4111.
68. Davyt, D., Serra, G., *Mar. Drugs* **8** (2010) 2755-2780.

69. Matsuo, Y., Kanoh, K., Imagawa, H., Adachi, K., Nishizawa, M., Shizuri, Y., *Mechercharimyces asporophorigenens* YM11-542. *J. Antib.* **60** (2007) 256–260.
70. Linington, R. G., González, J., Ureña, L., Romero, L. I., Ortega-Barría, E., Gerwick, W.H *J. Nat. Prod.* **70** (2007) 397–401.
71. Portmann, C., Blom, J. F., Gademann, K., Jüttner, F. *J. Nat. Prod.* **71** (2008) 1193–1196.
72. Portmann, C., Blom, J. F., Kaiser, M., Brun, R., Jüttner, F., Gademann, K., *J. Nat. Prod.* **71** (2008) 1891–1896.
73. Wright, A. E., Cook Botelho, J., Guzmán, E., Harmody, D., Linley, P., McCarthy, P. J., Pitts, T. P., Pomponi, S. A., Reed, J. K *J. Nat. Prod.* **70** (2007) 412–416.
74. Oku, N., Adachi, K., Matsuda, S., Kasai, H., Takatsuki, A., Shizuri, Y., *Org. Lett.* **10** (2008) 2481–2484.
75. Pettit, G. R., Hogan, F., Xu, J. P., Tan, R., Nogawa, T., Cichacz, Z., Pettit, R. K., Du, J., Ye, Q. H., Cragg, G. M., Herald, C. L., Hoard, M. S., Goswami, A., Searcy, J. Tackett, L., Doubek, D. L., Williams, L., Hooper, J. N., Schmidt, J. M., Chapuis, J. C., Tackett, D. N., Craciunescu, F., *J. Nat. Prod.* **71** (2008) 438–444.
76. Bishara, A., Rudi, A., Aknin, M., Neumann, D., Ben-Califa, N., Kashman, Y., *Org. Lett.* **10** (2008) 4307–4309.
77. Bishara, A., Rudi, A., Aknin, M., Neumann, D., Ben-Califa, N., Kashman, Y., *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 4355–4358.
78. Bishara, A., Rudi, A., Aknin, M., Neumann, D., Ben-Califa, N., Kashman, Y., *Tetrahedron* **66** (2010) 4339–4345.
79. Dalisay, D. S., Rogers, E. W., Edison, A. S., Molinski, T. F., *J. Nat. Prod.* **72** (2009) 732–738.
80. Celatka, C. A., Liu, P., Panek, J. S., *Tetrahedron Letters* **38** (1997) 54-49-5452.
81. Kiefel, M. J., Maddock, J., Pattenden, G., *Tetrahedron Lett.* **22** (1992) 3227-3230.
82. Masse, C. E., Panek, J. S., *Chem. Rev.* **95** (1995) 1293-1316.
83. Fernández, R., Martín, M. J., Rodríguez-Acebes, R., Reyes, F., Francesch, A., Cuevas, C., *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 2283–2285.
84. Oku, N., Takada, K., Fuller, R. W., Wilson, J. A., Peach, M. L., Pannell, L. K., McMahon, J. B., Gustafson, K. R., *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 10278–10285.
85. Mori, T., Takahashi, K., Kashiwabara, M., Uemura, D., Katayama, C., Iwadare, S., Shizuri, Y., Mitomo, R., Nakano, F., Matsuzaki, A., *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 1073-1076.

86. Tonew, E., Tonew, M., Grafe, U., Zopel, P., *Acta Virol.* **36** (1992) 166-172.
87. Omura, S., Tanaka, Y., Kanaya, I., Shinose, M., Takahashi, Y. J., *Antibiot.* **43** (1990) 1034-1036; Tanaka, Y., Kanaya, I., Shiomi, K., Tanaka, H., Omura, S.J., *Antibiot.* **46** (1993) 1214-1218.
88. Henkel, T., Zeeck, A., *Liebigs Ann. Chem.* (1991) 367-373.
89. Shiomi, K., Arai, N., Shinose, M., Takahashi, Y., Yoshida, H., Iwabuchi, J., Tanaka, Y., Omura, S. J., *Antibiot.* **48** (1995) 714-719.
90. Grafe, U., Kluge, H., Thiericke, R., *Liebigs Ann. Chem.* (1992) 429-432.
91. Legrende, F., Maturano, M. D., Etienne, G., Klæbe, A., Tiraby, G. J., *Antibiot.* **48** (1995) 341-343.
92. Kawada, M., Yoshimoto, Y., Minamiguchi, K., Kumagai, H., Someno, T., Masuda, T., Ishizuka, M., Ikeda, D., *Anticancer Res.* **24** (2004) 1561-1568.
93. Webba, M. R., Addie M. S., Crawforth, C. M., Dale, J. W., Franci X., Pizzonero, M., Donald, C., Taylor, R. J. K., *Tetrahedron* **64** (2008) 4778-4791.
94. Jin, Z., *Nat. Prod. Rep.* **2** (2005) 196-229.
95. de Souza, M. V. N.J. *Sulf. Chem* **26** (2005) 429-449.
96. Hoffman, T. J., Rigby, J. H., Arseniyadis, S., Cossy, J., *J. Org. Chem.* **73** (2008) 2400-2403.
97. Nicolaou, K.C., Bulger, P.G., Sarlah, D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **44** (2005) 4490-4527.
98. Ahmed, F., Donaldson, W. A., *Synth. Commun.* **33** (2003) 2685-2693.
99. Hari, Y., Iguchi, I., Aoyama, T., *Synthesis* (2004) 1359-1362.
100. Flegeau, E. F., Popkin, M. E., Greaney, M. F., *Org. Lett.* **8** (2006) 2495-2498.
101. Forrest, A. K., O'Hanlon, P. J., Walker, G., *Tetrahedron* (1994) 10739- 10748.
102. Crimmin, M. J., O'Hanlon, P. J., Rogers, N. H., Sime, F. M., Walker, G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1989) 2059-2063.
103. Walker, G., Brown, P., Crimmin, M. J., Forrest, A. K., O'Hanlon, P. J., Pons, J. E., *Eds. P. H. Bentley & R. Ponsford* (1993) 106-116.
104. Broom, N. J. P., Elder, J. S., Hannan, P. C. T., Pons, J. E., O'Hanlon, P. J., Walker, G., Wilson, J., Woodall P., *The Journal of Antibiotics* **48** (1995) 1336-1344.
105. Walker, G., Brown, P., Crimmin, M. J., Forrest, A. K., O'Hanlon, P. J., Pons, J. E., *P. H. Bentley and R. Ponsford* (1993) 106-116.
106. Fuller, A. T., Mellows, G., Woodford, M., Banks, G. T., Barrow, K. D., Chain, E. B., *Nature* **234** (1971) 416-417.



107. Hughes, J., Mellows, G. *J. Antibiot.* **31** (1978) 330–335.
108. Wilson, M., Oliva, B., Cassels, R., O’Hanlon, P. J., Chopra, I., *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **39** (1995) 1925–1933.
109. Bender, A. T., Beavo, J. A., *Pharmacol. Rev.* **58** (2006) 488-520.
110. Kuang, R., Shue, H-J., Blythin, D. J., Shih, N-Y., Gu, D., Chen, X., Schwerdt, J., Lin, L., Ting, P.C., Zhu, X., Aslanian, R., Piwinski, J. J., Xiao, L., Prelusky, D., Wu, P., Zhang, J., Zhang, X., Celly, C.S., Minnicozzi, M., Billah, M., Wang, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (2007) 5150–5154.
111. Losco, P. E., Evans, E. W., Barat, S. A., Blackshear, P. E., Reyderman, L., Fine, J. S., Bober, L. A., Anthes, J. C., Mirro, E. J., Cuss, F. M., *Toxicol. Pathol.* **32** (2004) 295-308.
112. Bian, H., Zhang, J., Wu, P., Varty, L. A., Jia, Y., Mayhood, T., Hey, J. A., Wang, P. *Biochem. Pharmacol.* **68** (2004) 2229-2236.
113. Hattori, K., Tabuchi, S., Okitsu, O., Taniguchi, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003) 4277-4279.
114. Hattori, K., Takamura, F., Tanaka, A., Takasugi, H., Taniguchi, K., Nishio, M., Koyama, S., Seki, J., Sakane, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 3284–3287.
115. Desai, R. D., Hunter, R. F., Khalidi, A. R. K., *J. Chem. Soc.* (1938) 321–329.
116. Somayajulu, V. V., Subba Rao, N. V., *Proc. Indian Acad. Sci. Sect. A* **61** (1964) 139–145.
117. Moskal, J., Van Stralen, R., Postma, D., Van Leusen, A. M., *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 2173–2176.
118. Kauffman, J. M., Litak, P. T., Adams, J. K., *J. Heterocycl. Chem.* **29** (1992) 1245–1273.
119. Katrizky, A. R., et al. *J. Heterocycl. Chem.* **30** (1993) 135–139.
120. Nicolaides, D. N., Wajih Awad, R., Varella, E. A., *J. Heterocycl. Chem.* **33** (1996) 633–637.
121. Nicolaides, D. N., Wajih Awad, R., Papageorgiou, G. K., *J. Heterocycl. Chem.* **34** (1997) 1651–1656.
122. Novikov, R. A., Klimenko, I. P., Shulishov, E. V., Korolev, V. A., Tomilov, V., *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **57** (2008) 1718–1724.
123. Šagud, I., Šindler-Kulyk, M., Škorić, I., Kelava, V., Marinić, Ž., rezultati u procesu objavljivanja.
124. Mallory, F. B., Mallory, C. W., *Org. React* **30** (1984).

125. Šagud, I., Faraguna, F., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., *J. Org. Chem.* **76** (2011) 2904-2908.
126. Rezultati u procesu objavljivanja.
127. Neobjavljeni rezultati.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Josipa Hodak [REDACTED] Osnovnu školu završila je u Rakovici 2009. i te iste godine upisuje X. gimnaziju *Ivan Supek* u Zagrebu, opći smjer. Maturirala je 2013. s odličnim uspjehom i iste godine upisala preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij *Primijenjena kemija*. Za vrijeme preddiplomskog studija, odradila je stručnu praksu u Pliva d.o.o. u Centru za istraživanje i razvoj na odjelu za organsku sintezu. Završni rad izradila je na Zavodu za organsku kemiju uz mentorstvo prof. dr. sc. Irene Škorić s temom *Termičke transformacije 3- i 4-[4-(2-vinifenil)buta-1,3-dienil]piridina*. 2016. upisuje diplomski studij *Primijenjena kemija*, modul *Primijenjena organska kemija*, na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.