

# Sinteza i strukturna karakterizacija ferocenzokinolinskih hibrida

---

Lojan, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:052248>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Petra Lojan

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI SUTDIJ PRIMIJENJENE KEMIJE

Petra Lojan

**SINTEZA I STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA FEROCEN -  
IZOKINOLINSKIH HIBRIDA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. Tatjana Gazivoda Kraljević

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
2. Izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
3. Dr. sc. Andrijana Meščić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

## *Zahvala*

*Izv. prof. Tatjani Gazivodi Kraljević koja mi je ukazala čast prihvaćanjem mentorstva. Zahvaljujem se na predloženoj temi, stručnom vodstvu te savjetima i uputama pri izradi završnog rada.*

*Veliko hvala svima koji su mi na bilo koji način pomogli prilikom izrade ovog rada, te svima koji su mi bili podrška tijekom studiranja.*

*Posebno se zahvaljujem kolegama i djelatnicima zavoda za organsku kemiju na ukazanom povjerenju i ugodnoj radnoj atmosferi.*

## SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza novih derivata izokinolina i ferocen-izokinolinskog hibrida te njihova strukturna karakterizacija. Reakcijom ciklizacije potpomognutom mikrovalnim zračenjem 2-klorbenzaldehida i odgovarajućih terminalnih alkina sintetizirani su derivati izokinolina supstituirani u položaju 3 alkilnim lancima (**1-3**). Reakcijom bromiranja izokinolina NBS-om uveden je u položaj 5 izokinolinskog prstena pri  $-25^{\circ}\text{C}$ , koji je potom preveden u 5-azidoizokinolin (**5**) s  $\text{NaN}_3$ . Mikrovalnim zračenjem potpomognutom „klik“ reakcijom 5-azidoizokinolina s etinilferocenom uz Cu katalizator pripremljen je 4-ferocenil-1,2,3-triazol-izokinolinski hibrid (**6**). Strukturna karakterizacija derivata izokinolina provedena je  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: izokinolin, ferocen, klik reakcija, ciklizacije potpomognutom mikrovalnim zračenjem

## SUMMARY

Synthesis and structural characterization of novel isoquinoline derivatives and a ferrocene- isoquinoline hybrid were described in this paper. Microwave assisted cyclization of 2-chlorobenzaldehyde with corresponding terminal alkynes gave isoquinoline derivatives substituted at position 3 with alkyl side chain (**1-3**). 5-Bromoisquinoline was prepared by bromination reaction of isoquinoline with NBS at  $-25^{\circ}\text{C}$ , which was converted to 5-azido isoquinoline (**5**) with  $\text{NaN}_3$ . 4-Ferrocenyl-1,2,3-triazole- isoquinoline hybrid (**6**) was synthesized by microwave assisted „klik“ reaction of 5-azido isoquinoline with ethynylferrocene in the presence of Cu as catalyst. Structural characterization of novel isoquinoline derivatives was performed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

Key words: isoquinoline, ferrcene, klik reaction, microwave assisted cyclization.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost HRZZ-5596.

# Sadržaj:

<b>1.</b>	Uvod .....	1
<b>2.</b>	Opći dio .....	2
2.1.	Izokinolin .....	3
2.1.1.	Biološko djelovanje izokinolina .....	6
2.1.2.	Sinteza izokinolina .....	10
2.2.	Ferocen .....	16
2.2.1.	Kemija ferocena .....	17
2.2.2.	Biološko djelovanje ferocena .....	19
2.3.	„Klik“ kemija .....	21
<b>3.</b>	Eksperimentalni dio .....	29
3.1.	Opće napomene .....	30
3.2.	Priprava spojeva .....	31
<b>4.</b>	Rezultati i rasprava .....	33
4.1.	Pregled sintetiziranih spojeva .....	34
4.2.	Sinteze spojeva .....	35
4.3.	Strukturna karakterizacija spojeva <sup>1</sup> H NMR spektroskopijom .....	38
<b>5.</b>	Zaključak .....	42
<b>6.</b>	Literatura .....	44



## **1.UVOD**

Medicinska kemija multidisciplinarna je znanost koja uključuje znanja biokemije, sintetske organske kemije i farmakologije, odnosno grana kemije koja se bavi dizajnom, razvojem i sintezom farmaceutskih lijekova. Dizajn bioaktivnih molekula uključuje sintezu takvih molekula, optimiranje sinteze te istraživanje sintetiziranih spojeva kao potencijalnih lijekova kako bi se dobile informacije o medicinskom učinku lijeka i njegovim nuspojavama.<sup>1</sup>

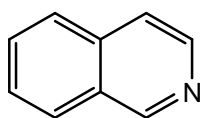
Krajem devetnaestog i početkom dvadesetog stoljeća biologija i kemija preuzimaju ulogu dominantnih bazičnih znanosti na koje se medicina oslanja što ima za posljedicu sve brži razvoj medicinskih znanosti.<sup>2</sup> Taj napredak postaje impresivan zadnjih pedeset godina kada su otkriveni lijekovi za liječenje mnogih zaraznih i smrtonosnih bolesti pomoću kojih su one iskorijenjene (npr. tuberkuloza) ili su dovedene pod kontrolu i postale kronične (npr. AIDS). Ipak, s napretkom medicine, tehnologije i društva, napreduju i bolesti. Bakterije postaju otporne na antibiotike, a ni 200 godina od početka istraživanja o uzroku nastanka i liječenja malignih bolesti nije pronađen lijek za tu opaku bolest. Rak je ogroman problem za čovječanstvo i vodeći je uzrok smrtnosti u svijetu. U 2012. godini kod gotovo 14 milijuna ljudi diljem svijeta dijagnosticiran je određeni karcinom, a istraživanja govore da će u idućih 20 godina taj broj narasti na čak 22 milijuna ljudi. Svjetska zdravstvena organizacija prije četiri godine objavila je da je diljem svijeta utrošeno ukupno 1,16 trilijuna dolara za borbu protiv raka, što pokazuje da on ne uništava samo ljudske živote, već i ekonomije, čak i najbogatijih zemalja, a pogotovo siromašnih zemalja. Dakle, rak predstavlja ogroman socioekonomski problem za svako društvo, a suvremena su društva pod velikim pritiskom da razviju strategije kojima bi se pobijedilo u borbi protiv raka.<sup>3</sup> Uz karcinom, Parkinsonova bolest i malarija vodeće su bolesti od kojih boluje više desetaka milijuna ljudi diljem svijeta. U ovom radu koji se bavi sintetskom organskom kemijom posvećena je pažnja sintezi izokinolin-ferocenskih hibrida, spojevima čiji su se derivati pokazali kao potencijalni lijekovi za navedene bolesti.

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. IZOKINOLIN

Heterociklički spojevi, u koje se ubrajaju i derivati izokinolina, predstavljaju najbrojniju skupinu organskih spojeva. Prisutni su u mnogim prirodnim i sintetskim organskim spojevima, počevši od same srži živog svijeta, molekule DNA, zatim u različitim spojevima izoliranim iz prirodnih tvari te sintetski priređenim spojevima koji se upotrebljavaju u farmaceutskoj i drugim granama industrije.<sup>4</sup>

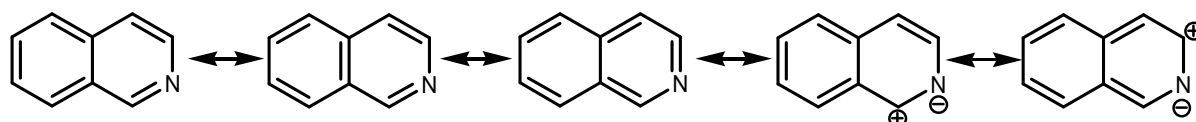
Izokinolin ili benzo[*c*]piridin je slabo bazični heterociklički spoj molekulske formule  $C_9H_7N$  i molekulske mase  $129,16 \text{ g mol}^{-1}$ . Strukturni je izomer kinolina, koji sadrži dušik na položaju 1, od kuda u nazivu dolazi prefiks izo- (slika 1).



Slika 1. Struktura izokinolina

Hoogewerf i Van Dorp prvi su izolirali izokinolin iz katrana kamenog ugljena 1885. godine. Zatim je izoliran i frakcijskom kristalizacijom iz smjese kiselih sulfata. Izokinolin je na sobnoj temperaturi higroskopna i bezbojna tekućina neugodnog mirisa.<sup>5</sup> Nečisti uzorci mogu biti smečkaste boje, što je tipično za heterocikličke spojeve s dušikom. Kristalizira u obliku kristala slabo topljivih u vodi, ali se dobro otapa u etanolu, acetonu, dietil-eteru, ugljikovom disulfidu i drugim organskim otapalima. Izokinolin je benzopiridin, odnosno sastoji se od benzenskog prstena na koji je kondenziran piridinski prsten. U širem smislu pojam izokinolin označava izokinolinske alkaloidne. Naime, izokinolinski prsten pojavljuje se kao strukturni element u prirodnim alkaloidima poput papaverina i morfija. Izokinolinski prsten u ovim prirodnim spojevima potječe od aromatske aminokiseline tirozina.<sup>6</sup>

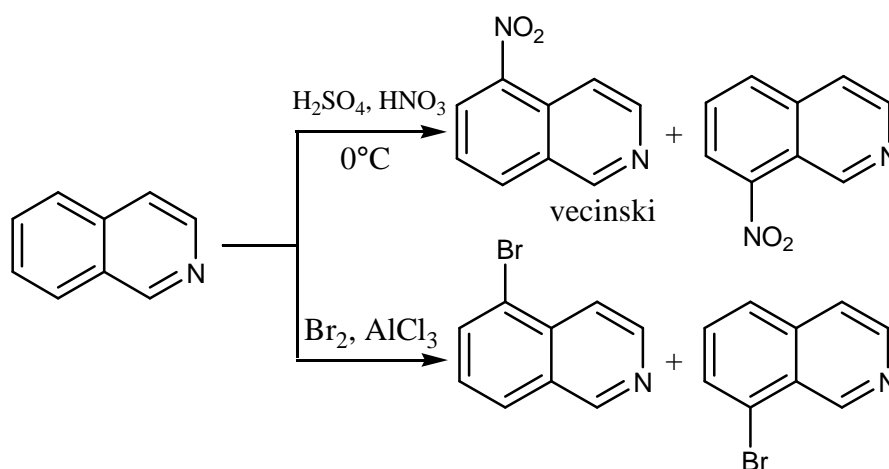
Izokinolin je planarna molekula s  $10 \pi$  elektrona u kojoj su svi atomi  $sp^2$  hibridizirani te svaki od njih sa po jednom p-orbitalom sudjeluje u stabilizaciji prstena rezonancijom (slika 2).



Slika 2. Rezonantne strukture izokinolina

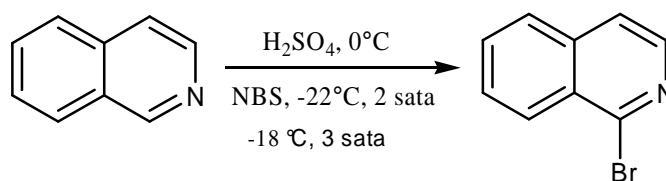
Prsten koji sadrži dušik ponaša se kao piridin, a drugi prsten (benzenski) se ponaša kao naftalen. Dušik ima deaktivirajući efekt prema elektrofilnoj supstituciji kao i u slučaju piridina. No ipak,

elektrofilna supstitucija izokinolina zahtijeva umjerenije uvjete u usporedbi s elektrofilnom supstitucijom piridina. Zbog toga se reakcije elektrofilne aromatske supstitucije zbivaju na benzenskom prstenu na položajima 5 i 8 (shema 1).<sup>7</sup>



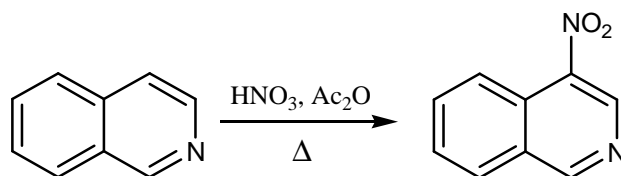
Shema 1. Reakcija elektrofilne aromatske supstitucije na izokinolinu

Brombenzazini i brombenzdiazini zanimljivi su kemičarima kao prekursori za heterocikličke spojeve jer daju mogućnost sinteze širokog spektra tih spojeva preko Grignardovih reakcija ili reakcija spajanja upotrebom prijelaznih metala. Ovi se gradivni materijali stoga koriste posebice u medicinskoj kemiji, kao početni materijali za sintezu brojnih farmakološki aktivnih spojeva. Pošto reakcija bromiranja izokinolina upotrebom  $\text{Br}_2/\text{AlCl}_3$  (shema 1) daje smjesu 5-bromizokinolina i 8-bromizokinolina bilo je potrebno pronaći novi način sinteze koja će imati veću selektivnost prema jednom od produkata odnosno biti pogodna za pripremu bromiranih benzazina i benzdiazina u većim količinama. Prijedlog takve učinkovite sinteze dali su W. D. Brown i sur. a reakcija bromiranja provodi se uz NBS u  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (konc.) ili  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (konc.) i prikazana je na shemi 2.<sup>8</sup>



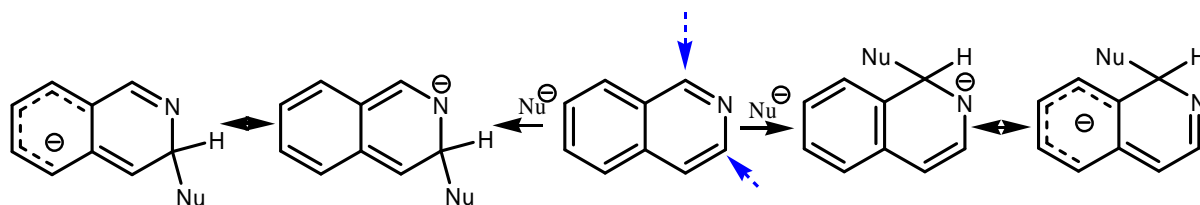
Shema 2. Bromiranje izokinolina

Ipak, reakcija elektrofilne aromatske supstitucije moguća je i na piridinskom prstenu, upotrebom dušične kiseline i acetanhidrida pri čemu nastaje izokinolin supstituiran nitro skupinom na položaju 4 (shema 3).<sup>7</sup>



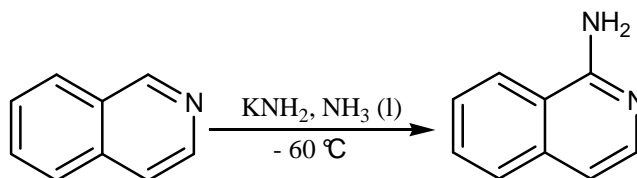
Shema 3. Elektrofилna aromatska supstitucija (nitiranje izokinolina)

Reakcije nukleofilne supstitucije u pravilu se događaju na ugljiku piridinskog prstena jer piridinski prsten sadrži dušik koji sa svojim slobodnim elektronskim parom pogoduje reakcijama nukleofilne supstitucije. Izokinolini su u usporedbi s piridinom bitno osjetljiviji na reakcije nukleofilne supstitucije što se objašnjava činjenicom da intermedijari koji nastaju prilikom adicije nukleofila sadrže benzenski prsten s pripadajućom rezonancijskom stabilizacijom (shema 4).<sup>9</sup>



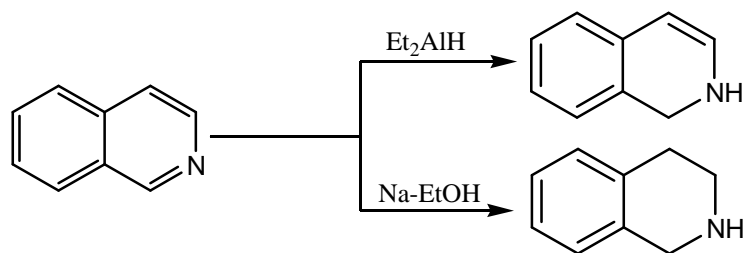
Shema 4. Stabilizacija intermedijara izokinolina pri reakciji nukleofilne supstitucije

Primjer takve reakcije je aminiranje izokinolina kalijevim aminom u tekućem amonijaku (shema 5).



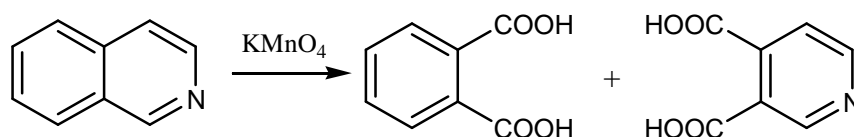
Shema 5. Reakcija nukleofilne supstitucije (aminiranje izokinolina)

Što se tiče reakcija redukcije, piridinski prsten se mnogo lakše reducira od benzenskog. Stoga se izokinolin lako može prevesti u 1,2-dihidro ili 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin redukcijom s dietilaluminijevhidridom ili natrijevim etoksidom (shema 6).



Shema 6. Reakcija redukcije izokinolina

Izokinolini podliježu reakciji oksidacije sa kalijevim permanganatom prilikom koje se molekula cijepa i nastaju piridin-3,4-dikarboksilna kiselina i ftalna kiselina (shema 7).<sup>7</sup>

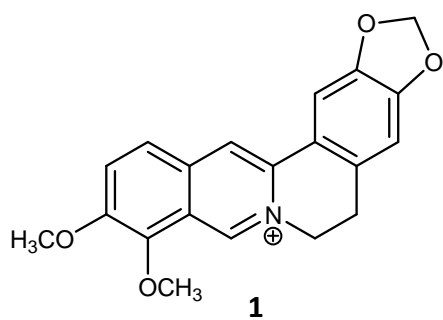


Shema 7. Reakcija oksidacije izokinolina

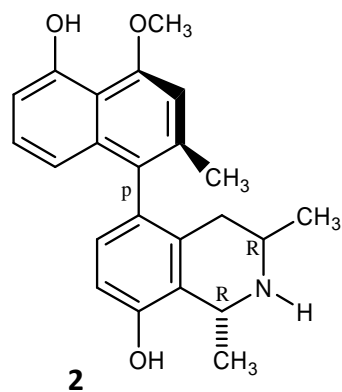
### 2.1.1. BIOLOŠKO DJELOVANJE IZOKINOLINA

Alkaloidi su grupa spojeva koji su široko rasprostranjeni u prirodi, a koriste se za imenovanje farmakološki aktivnih dušikovih spojeva koji se nalaze pretežno u biljkama cvjetnjačama. Iako se uglavnom pojavljuju u biljkama, alkaloidi su također izolirani iz algi, insekata, morskih i kopnenih životinja, mikroorganizama i gljiva. Još od samih početaka civilizacije postoje zapisi o alkaloidima iz biljnih ekstrakata koji su se koristili u razne svrhe. Tako je na primjer poznato da je starogrčki filozof Sokrat bio otrovan konzumiranjem alkaloida koniina, ekstrakta otrovne biljke kukute.

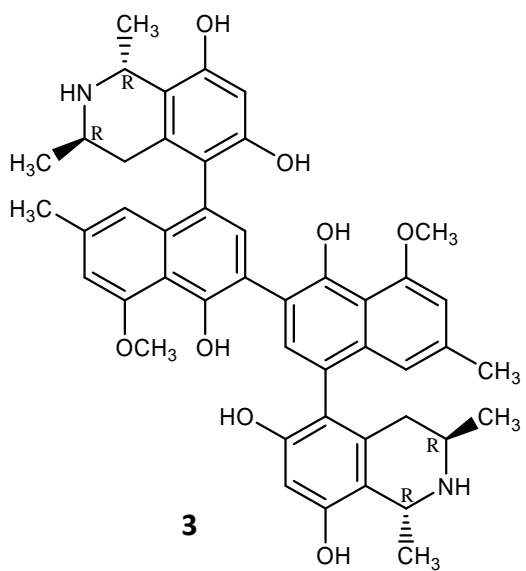
U alkaloidne spojeve spadaju i izokinolinski alkaloidi. Ovi spojevi prvotno su se dobivali iz prirodnih izvora, no zbog izražene biološke aktivnosti i relativno jednostavnih struktura privukli su velik interes znanstvene zajednice, posebice znanstvenika koji se bave kemijom prirodnih spojeva i organskom sintezom. Važnost ovih spojeva neupitna je, s obzirom da se neki napretci postignuti u bitci s bolestima kao što su malarija, leukemija, AIDS, karcinomi i neurodegenerativne bolesti ne bi dogodili bez korištenja ovih supstanci.<sup>10</sup> Neki od derivata izokinolina koji pokazuju antimalarijsku (**1-4**), antibakterijsku (**1, 5-7**), antitumorsku (**8-12**), citotoksičnu (**13, 14**) i anti-HIV (**15, 16**) aktivnost prikazani su na slici 3. Izokinolinski derivati koriste se i kao emetici (**17**), analgetici (**18**) i vazodilatatori (**19**) (slika 4).



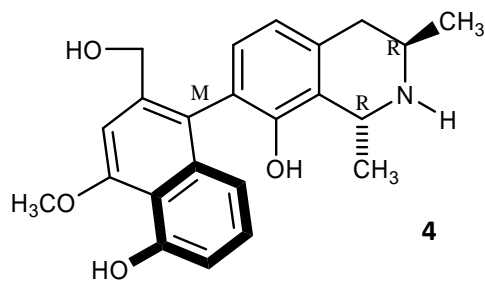
Berberin



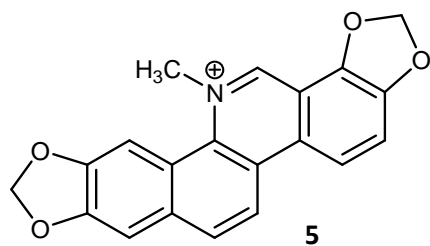
Dioncophillyne C



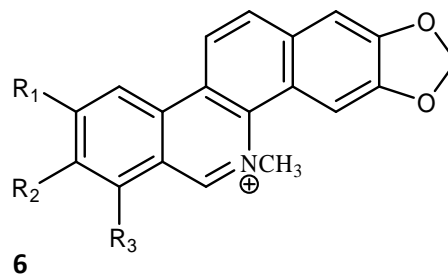
Michellamine A



Dioncopeltine A

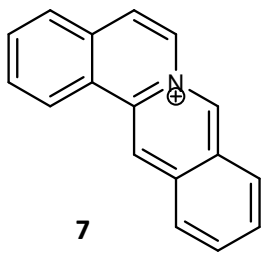


Sanguinarin



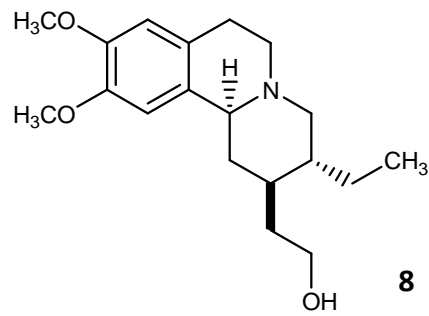
Benzo[c]phenanthridine





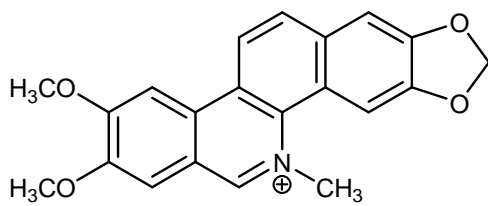
7

Protoberberine



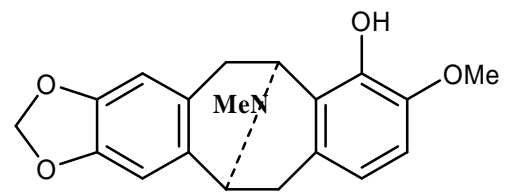
8

Protoemetinol



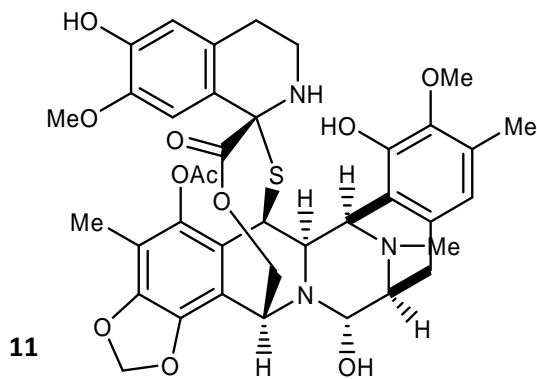
9

Nitidin



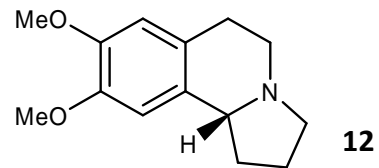
10

Neocaryachine



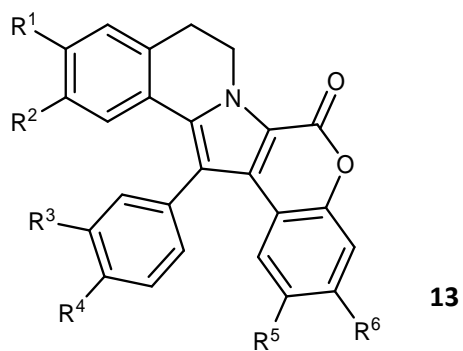
11

Ecteinascidin 743



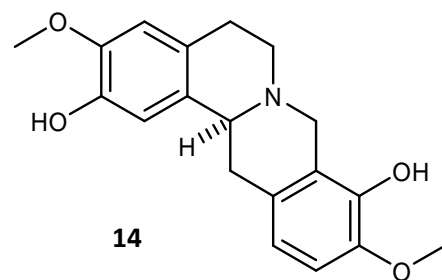
12

Crispine A



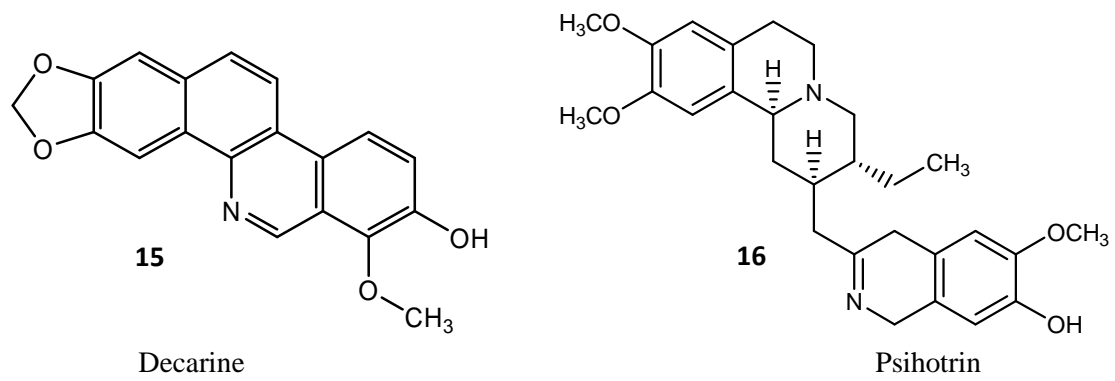
13

Lamellarin

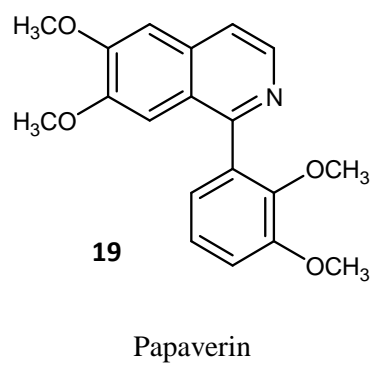
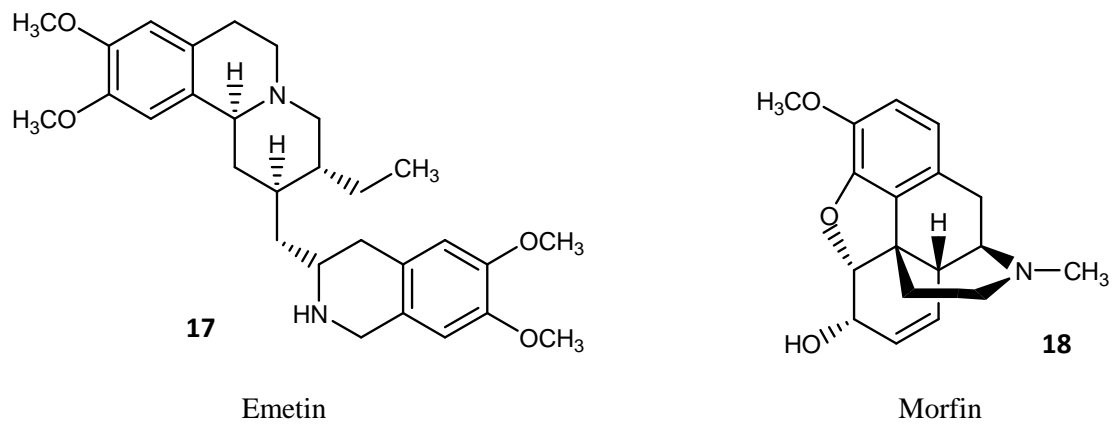


14

Scoulerine



Slika 3. Biološki aktivni derivati izokinolina



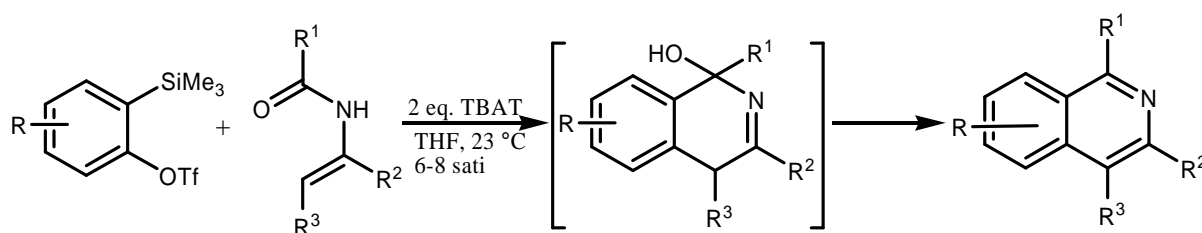
Slika 4. Derivati izokinolina kao lijekovi

## 2.1.2. SINTEZA IZOKINOLINA

Zbog izraženog biološkog djelovanja izokinolina povećan je interes kemičara za otkrivanjem novih učinkovitih metoda sinteze s maksimalnim iskorištenjem produkata.<sup>11</sup> Tradicionalni pristupi sintezi izokinolina kao što su Pictet-Spengler, Pomeranz-Fritsch i Bischler-Napieralski reakcije često su korištene u sintezi izokinolinskih alkaloida. Međutim, sve te reakcije obično zahtijevaju reakcijske uvjete uz visoke temperature i jake kiseline, zahtjevne reakcijske postupke i visoko aktivne supstrate. Kako bi se zaobišli ovi problemi zadnjih dvadeset godina organski kemičari intenzivno rade na razvoju novih puteva sinteze izokinolina i njegovih derivata.<sup>12</sup>

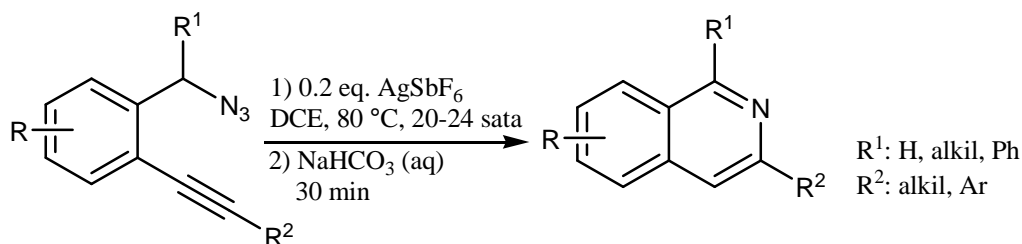
Cikloadicijske reakcije, koriste se dugo vremena, a i poput Diels-Adlerove reakcije i [2+2] ciklodimerizacije, arinske ciklizacije su se dokazale kao dobra metoda za dobivanje heterocikličkih molekula bez upotrebe metala.

C. D. Gilmore i sur.<sup>13</sup> objavili su 2007. godine rezultate ispitivanja reakcije različito supstituiranih enamina i arina 2-(TMS)feniltriflata u TBAT i THF kao izvoru flourida i otapalu. Tim su reakcijama nastali strukturno različiti, polifunkcionalizirani izokinolinski derivati (shema 8).



Shema 8. Sinteza izokinolina iz 2-(TMS)feniltriflata

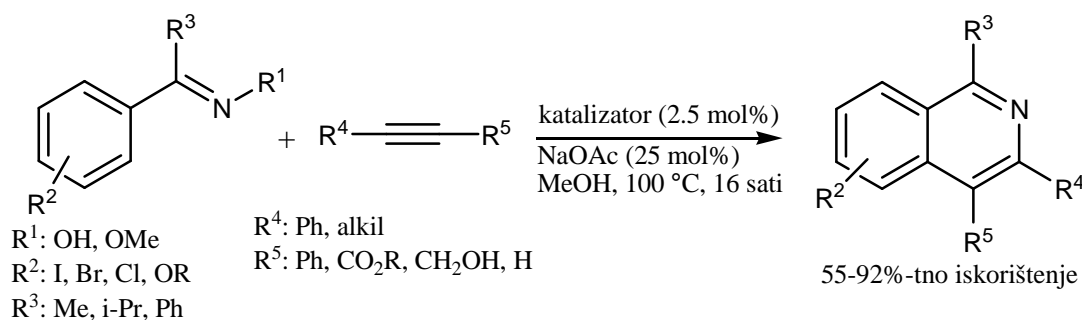
Niu i sur.<sup>11</sup> sintetizirali su niz supstituiranih izokinolina Ag kataliziranom reakcijom ciklizacije 2-alkinilbenzil-azida. Kao početni reaktant koristili su 1-(azidometil)-2-(feniletinil)benzen s 20 mol% AgSbF<sub>6</sub> u dikloretnu (shema 9). Prilikom provođenja optimizacije reakcijskih uvjeta proučavali su utjecaj otapala, temperature i supstituenata na reakciju ciklizacije.



Shema 9. Sinteza izokinolina Ag kataliziranom reakcijom ciklizacije

Kao najpogodnije otapalo pokazao se dikloretoan, iako reakcija uspijeva i u slabim polarnim otapalima poput toluena i benzena ali sa slabim iskorištenjima produkta. Temperatura je također ključni faktor u ovoj kataliziranoj reakciji. Ispitivanja su pokazala da je preferirana temperatura za provođenje reakcije 80 °C. Povećanjem temperature na 90 °C došlo je do smanjenja iskorištenja te je nastao nusprodukt kao rezultat Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije. Ispitivanjem utjecaja supstituenata ustanovili su da su iskorištenja veća kada je R<sup>1</sup> fenil s elektron donorskom -CH<sub>3</sub> skupinom nego kada su to elektron odvlačeće skupine poput -Cl, -COCH<sub>3</sub> ili -COOCH<sub>3</sub>. Prisutnost elektron-odvlačećeg supstituenta na aromatskom prstenu, -Cl skupine povećava iskorištenje produkta na 85%, dok ga elektron-donorski supstituent -CH<sub>3</sub> smanjuje na samo 31%.

U posljednje vrijeme, reakcije ciklizacije katalizirane rutenijem široko se primjenjuju zbog značajne regioselektivnosti i niske cijene tog metala. Chinnagolla i sur.<sup>14</sup> proučavali su rutenijem katalizirane reakcije ciklizacije ketoksima s alkinima (shema 10).

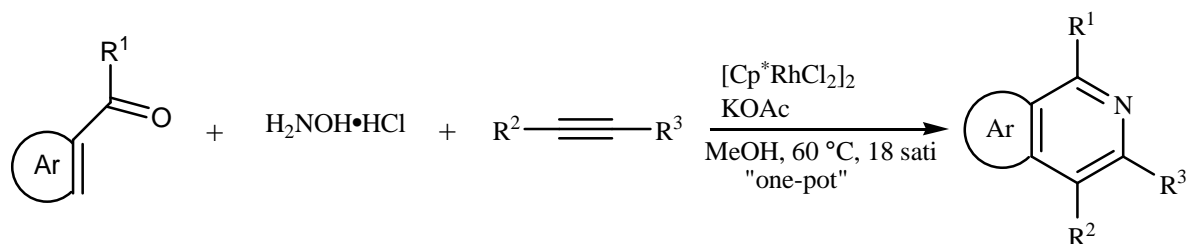


Shema 10. Sinteza supstituiranih izokinolina rutenijem kataliziranom reakcijom ciklizacije ketoksima i alkinu

Njihovo istraživanje pokazalo je da su za ovu reakciju ciklizacije pogodni razni aromatski ketoksimi te razne osjetljive supstitucijske skupine na internalnim i terminalnim alkinima. Reakcijom 4-bromacetofenon-oksima s nesimetričnim alkinom u prisutnosti [{RuCl<sub>2</sub>(p-cymene)}<sub>2</sub>] (2.5 mol %) i NaOAc (25 mol%) u metanolu na 100 °C tijekom 16 h dobiven je derivat izokinolina uz 81% iskorištenje. Nadalje, promjenom supstituenata na alkinu te aromatskom prstenu kao i promjenom metilne skupine u acetofenon-oksimu sintetizirani su supstituirani izokinolini uz umjereno do visoko iskorištenje produkta.

L. Zheng i sur.<sup>15</sup> sintetizirali su derivate izokinolina trokomponentnom kaskadnom reakcijom arilketona, hidroksilamina i alkinu (shema 11). Reakcija teče u blagim uvjetima bez

dotatka vanjskog oksidativnog sredstva te se može primijeniti i za sintezu raznih heterocikličkih kondenziranih piridina.



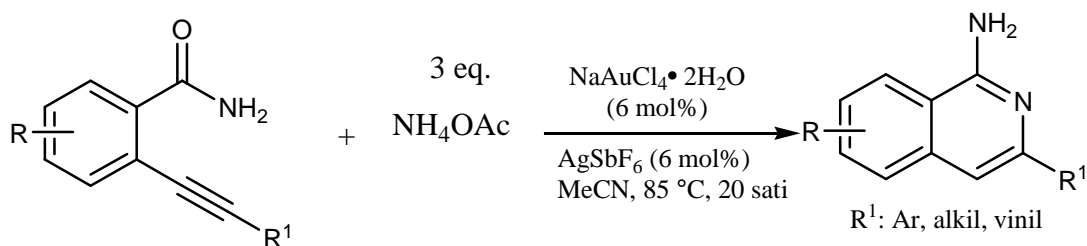
Shema 11. Sinteza izokinolina kasadnom reakcijom arilketona, hidroksilamina i alkina

Početna reakcija između acetofenona i 1,2-difenilacetilena provedena je uz razne izvore dušika i upotrebom različitih baza kako bi se ispitali optimalni reakcijski uvjeti.  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  korišten je kao prekursor katalize. Tim postupkom utvrđeno je da je kao izvor dušika idealan hidroksilamin-hidroklorid dok se optimalnom bazom pokazao KOAc (2.1 eq). Provođenjem reakcije tijekom 18h na 60 °C u metanolu kao otapalu dobiven je 3-supstituirani izokinolin uz 93% iskorištenje. Daljnim ispitivanjem mogućih supstituenata na internalnom alkinu utvrđeno je da aril- i alkil-supstituirani simetrični unutarnji alkini reagiraju dobro dajući zadovoljavajuću količinu produkta. Asimetrični alkini s fenilnim, metilnim i etilnim skupinama kao supstituentima također su se pokazali odgovarajućim kao i supstituenti s elektron-donirajućom skupinom ili elektron-odvlaćećom skupinom. Ispitane su i reakcije s različitim *para*- supstituiranim ketonima. Pokazalo se da su ketoni s elektron-donirajućim skupinama reaktivniji od onih s elektron-odvlaćećim skupinama. Provođenjem reakcije s različitim supstituentima  $\text{R}^1$  utvrđeno je da korištenjem alkilnih skupina kao  $\text{R}^1$  iskorištenje na produktu je smanjeno zbog steričkih utjecaja tih skupina. Za etil-fenil-ke-ton iskorištenje je visoko kao i za acetofenon, međutim za ketone s izopropilnom, cikloheksilnom ili ciklopropilnom skupinom kao  $\text{R}^1$  iskorištenje na odgovarajućem izokinolinu je nezadovoljavajuće.

Blaga Lewisova kiselina sa izrazitim karbofilnim karakterom koja se široko koristi za katalizu reakcija višestrukih ugljik-ugljik veza je zlato, a posebno je korisno za aktiviranje ugljik-ugljik trostrukih veza tijekom reakcija nukleofilne adicije. Zlatom katalizirane intramolekularne nukleofilne ciklizacije privukle su poseban interes zbog potencijalne primjene u sintezi širokog spektra spojeva.

Y. Long i sur.<sup>16</sup> predložili su sintezu 1-aminoizokinolina domino reakcijom posredovanu zlatom iz 2-alkinilbanzamida i amonijevog acetata (shema 12). Ova metoda sinteze teče pod blagim

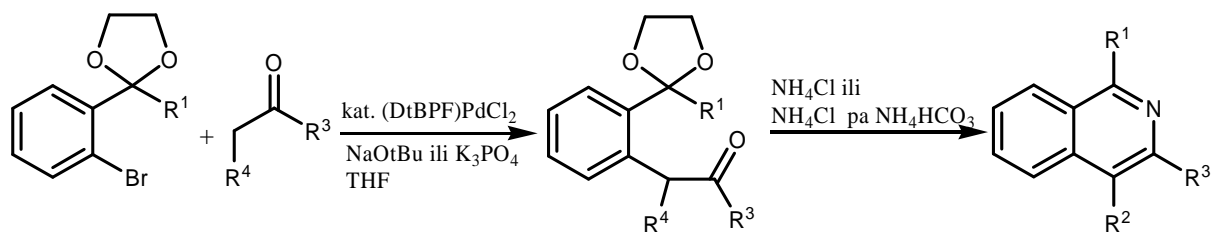
reakcijskim uvjetima, tolerira razne funkcionalne skupine te za reaktante koristi lako dostupne 2-alkinilbenzamidi i amonij acetat.



Shema 12. Sinteza 1-aminoizokinolina iz 2-alkilbenzamida i amonijevog acetata

Reakcija daje najviše iskorištenje od visokih 92% kada se provodi uz kombinaciju katalizatora NaAuCl<sub>4</sub>×2 H<sub>2</sub>O i AgSbF<sub>6</sub> (6 mol %) u MeCN na 85 °C tijekom 20 h. Razni 2-alkinilbenzamidi uključujući one s arilnim, heteroarilnim, alkenilnim i alkilnim skupinama (R') pokazali su se odgovarajućim za provođenje sinteze. Izvrsna iskorištenja postižu se s elektron-donirajućim skupinama na 2-alkinilbenzamidu, a umjerena u prisutnosti jakih elektron-odvlačećih skupina. Sekundarni i tercijarni amidi nisu pokazali tako dobru reaktivnost kao primarni, s time da u slučaju tercijarnog amida nije ni nastao željeni produkt.

T. J. Donohoe i sur.<sup>17</sup> proučavali su paladijem kataliziranu sintezu supstituiranih izokinolina reakcijom α-ariliranja ketona (shema 13). Reakciju su proveli na nizu ketona sa širokim spektrom supstituenata te su tako ustanovili da ketoni mogu biti alkil, aril ili heteroaril supstituirani na položaju R<sup>3</sup>.

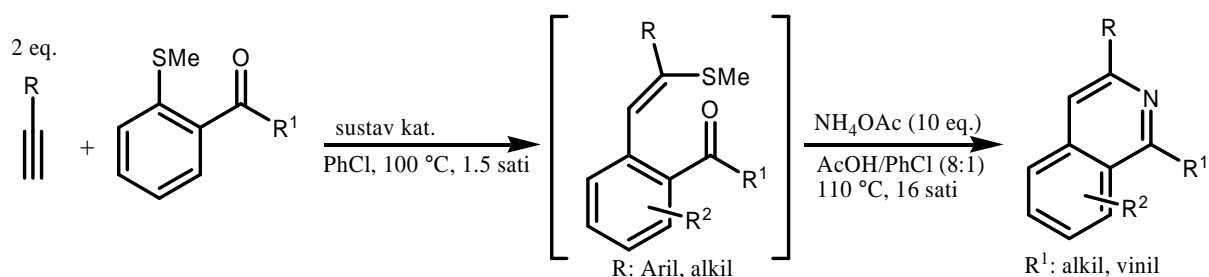


Shema 13. Paladijem katalizirana reakcija sinteze izokinolina iz ketona

Dodatkom otopine amonijevog bikarbonata u drugom stupnju reakcije potaknuta je ciklizacija supstrata što povećava iskorištenje reakcije do čak 93%. Korištenje blagih baza u stupnju ariliranja omogućuje provedbu reakcije s osjetljivim funkcionalnim skupinama kao što su -NO<sub>2</sub> ili -OMe te se ovaj postupak može iskoristiti za sintezu izokinolina sa elektron-siromašnim i elektron-bogatim karbocikličkim prstenovima potvrđujući tako široku primjenu ove (metode sinteze) koja omogućuje fleksibilnost što nije slučaj kod klasičnih metoda sinteze.

Kataliza prijelaznim metalima promijenila je sintetiziranje aromatskih heterocikla. reakcije unakrsnog spajanja otvorile su pristup novim klasama spojeva, reaktanata za sintezu heterocikla. Reakcije spajanja koje se oslanjaju na reakcije adicije umjesto supstitucije, omogućuju aktivirajućoj skupini da bude pripojena produktu, a ne da zaostane kao otpadni nusprodukt. Drugim riječima, aktivirajuće skupine se recikliraju.

M. Arambasic i sur.<sup>18</sup> 2013. godine opisali su dobivanje supstituiranih izokinolina reakcijom karbotioliranja katalizirane rodijem, katalizatorom druge generacije. Katalitički sustav, koji nudi mnoge prednosti, razvili su koristeći jednostavne metil sulfide. Neke od tih prednosti su smanjeno vrijeme reakcije, recikliranje aktivirajućih skupina te priprema *in situ* iz komercijalno dostupnih komponenata. Sustav katalizatora koji su koristili [Rh(Xantphos)(nbd)][BF<sub>4</sub>] visoke je učinkovitosti i daje 99% iskorištenje na reakciji karbotioliranja u klorbenzenu ili diklorešanu kao otapalu, koja je ujedno i prvi stupanj u sintezi izokinolina (shema 14).

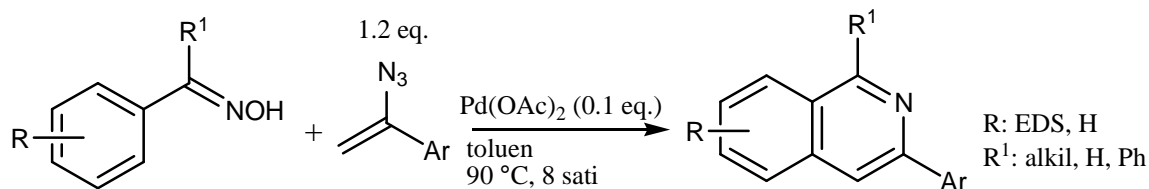


Shema 14. Sinteza supstituiranih izokinolina katalizirana rodijem

U drugom stupnju reakcije za provedbu ciklizacije odnosno sintezu izokinolinskog prstena potrebno je dodati izvor dušika u obliku smjese amonijevog acetata i octene kiseline direktno u reakcijsku smjesu odmah po završetku reakcije karbotioliranja. Taj stupanj reakcije provodi se na 110 °C tijekom 16 h uz visoko iskorištenje produkta od 90%. Mogući su raznovrsni supstituenti na alkilu uključujući i elektron-donirajuće i elektron-odvlačeće skupine. Alifatski alkini također su se pokazali kao izvrsni supstrati, s linearnim i cikličkim alifatskim skupinama. Dodatno, bez problema teče i reakcija s ferocenom kao supstituentom na alkinu. Ova metoda sinteze tolerira i raznolike supstituente na aromatskom prstenu kao i na karboksilnoj skupini, uključujući duže alifatske ketone, ciklopropil- i cikloheksil- ketone.

Oksimi su fascinantni sintetski gradivni elementi široko upotrebljavani u sintetskoj kemiji zbog svoje lake pripreme, dobre reaktivnosti i bezopasnih nusprodukata. Štoviše, mogu poslužiti i kao unutarnji oksidansi te kao supstrati za prijelaznim metalima kataliziranu aktivaciju C-H veze.

Z. Zhu i sur.<sup>19</sup> predložili su strategiju sinteze izokinolina paladijem(II) kataliziranom reakcijom ciklizacije oksima s vinil-azidima ili vezanjem oksima (shema 15). Ova metoda sinteze omogućuje sintezu raznih vrsta izokinolina i provodi se pri blagim reakcijskim uvjetima.



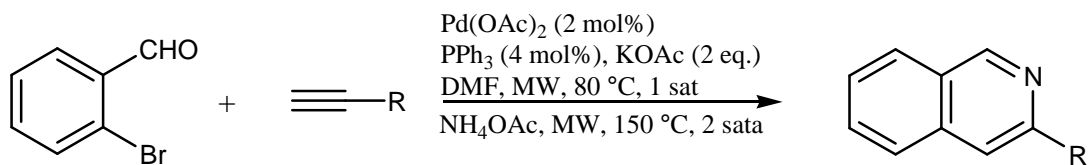
Shema 15. Sinteza izokinolina iz aromatskih oksima i vinil-azida katalizirana paladijem

Reakcija ciklizacije provodi se s paladijevim acetatom kao katalizatorom (0.1 eq) u toluenu, na 90 °C tijekom 8h uz izvrsno iskorištenje na produktu od 91%. Utvrđeno je da je reakcija kompatibilna sa različito supstituiranim ariloksimima. Tako benzenski prsten može biti supstituiran u *para*-, *ortho*- ili *meta*- položaju s jakim elektron-donirajućim skupinama poput benziloksi-, metiltilio- ili amino-skupinama kao i s halogenim elementima flourom, klorom i bromom. Benzenski prsten supstituiran s jakim elektron-odvlačećim skupinama također daje željeni produkt ali sa slabim iskorištenjem. Ispitivanjem kompatibilnih supstituenata na (1-azidovinil)benzenu nađeno je da ova metoda sinteze tolerira i elektron-odvlačeće i elektron-donirajuće supstituente na aromatskom prstenu uz umjerena do visoka iskorištenja. Autori su predložili i drugi način sinteze izokinolina, iz oksima, uz isti katalizator i povišenje temperature na 130 °C i produljenjem reakcijskog vremena na 24h.

Reakcije sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem značajno su olakšane i omogućavaju u mnogim slučajevima postizanje većeg iskorištenja produkta i veću čistoću produkta. Lakše provođenje sintetskih reakcija omogućuje i koncept ekonomične sinteze u jednoj posudi. Spajanjem niza reakcija u jednoj reakcijskoj posudi, kemičari mogu provesti višestupnjevitu sintezu bez izolacije i pročišćavanja produkta između svakog stupnja sinteze, pritom izbjegavajući dugotrajne postupke separacije međuprodukata te generiranje otpada.

Jedan takav koncept sinteze izokinolina iz komercijalno dostupnih 2-brombenzaldehida, terminalnih alkina i amonijevog acetata predložili su D. Yang i sur.<sup>20</sup>, a sinteza se provodi u 2 stupnja: prvi stupanj uz dodatak katalizatora (Pd(OAc)<sub>2</sub>), otapala (DMF) i baze (KOAc) na temperaturi od 80 °C tijekom 1h. Nakon toga u drugom stupnju dodaje se izvor amonijaka (NH<sub>4</sub>OAc) uz povišenje temperature na 150 °C tijekom 2h. Oba stupnja reakcije potpomognuta su mikrovalnim zračenjem (shema 16).





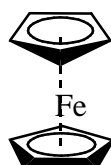
Shema 16. Sinteza izokinolina iz bromarilaldehida i terminalnih alkina potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Proveden je niz reakcija s različito supstituiranim 2-brombenzaldehydima i utvrđeno je da se ovaj sintetski postupak može primijeniti i s elektron-odvlačućim i elektron-donirajućim supstituentima na benzenskom prstenu. Dodatno, odgovarajućim supstratima pokazali su se i aril- i alkilacetileni.

## 2.2. FEROCEN

Već u 18. stoljeću opisani su spojevi za koje je kasnije utvrđeno da imaju istodobno karakter organskih i anorganskih vrsta. Organometalni spojevi sadrže izravnu vezu ugljik-metal pa su tipični predstavnici te skupine Grignardovi reagensi ( $\text{RMgX}$ ). Jedan takav organometalni spoj je i ferocen,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Fe}$ . Struktura mnogih organometalnih spojeva koje grade metali s- i p-orbitale razjašnjena je početkom 20. stoljeća. Pri tome metali Ia i IIa skupine grade ionske spojeve, a oni koji pripadaju IIIa-VIIa skupini spajaju se s organskim spojevima kovalentnim vezama dajući hlapljive produkte. Intuitivno, kemičari organometalne spojeve smatraju nestabilnima, odnosno neotpornima na djelovanje zraka ili vode. Pojedine su vrste zaista vrlo osjetljive, pa su stabilni samo u bezvodnim uvjetima i atmosferi inertnoga plina. No mnogi od njih stabilni su i u biološkim uvjetima, što je važan preduvjet za primjenu tih molekula u farmakologiji.

Otkrićem ferocena 1951. uz mogućnost potpune karakterizacije toga aromatskog “sendvič”-spoja nastupa novo razdoblje naglog razvitka organometalne kemije.<sup>21</sup> Točnu strukturu ferocena razjasnile su dvije nezavisne istraživačke skupine. Wilkinson je zaključio da pošto su svi ugljici elektronski ekvivalentni, te se u IR spektru može opaziti samo jedna frekvencija C-H rastezanja, svi ugljici sudjeluju jednako u vezi s atomom željeza. Fischer i Pfab su nadalje, uz pomoć difrakcije X-zraka potvrdili predloženu “sendvič” strukturu, u kojoj je centralni atom željeza smješten između 2 ciklopentadienilna prstena (slika 5). Aromatičnost ovog spoja potvrdio je Woodward, reakcijom elektrofilne aromatske supstitucije na ferocenu poput Friedel-Craftsovog aciliranja s  $\text{AlCl}_3$ , čime je utvrđeno da ferocen reagira  $3 \times 10^6$  puta brže od benzena.<sup>22</sup>



Slika 5. Struktura ferocena

Metalni kompleksi arena (metaloceni) počeli su se intenzivno istraživati nakon otkrića ferocena, u kojem se javlja novi tip veze Fe-Cp čiji je opis okrunjen Nobelovom nagradom (Fischer i Wilkinson, 1973.).

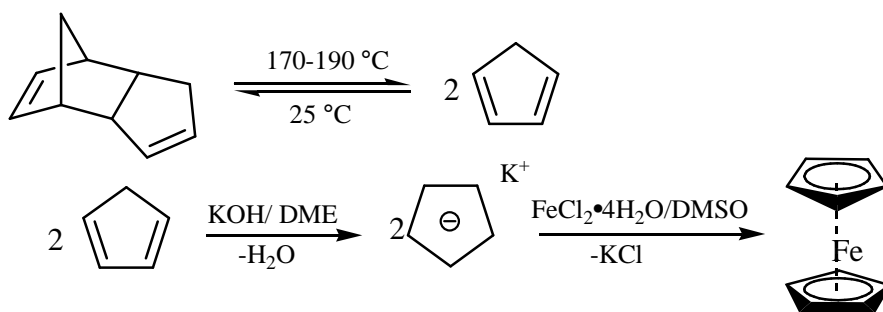
U ferocenu je formalno stabilni 6-elektronski ciklopentadienilni anion (Cp<sup>-</sup>) vezan za željezov(II) ion. Smatra se da je riječ o delokaliziranoj vezi u kojoj sudjeluju svi atomi liganada, pa se kompleks može označiti kao (η<sup>5</sup>-Cp)<sub>2</sub>Fe. U vezi sudjeluje ukupno 18 elektrona (po 6 iz Cp i 6 iz Fe); taj je “magični broj” svojstven za strukturu plemenitoga plina, što ukazuje na stabilnost ferocena.<sup>21</sup>

Ferocen, najvažniji predstavnik metalocena, narančasti je prah stabilan na zraku i netopljiv u vodi.<sup>22</sup> Upravo ta svojstva omogućuju njegovu primjenu u farmakologiji te je iz tog razloga jedan od najistraživanijih spojeva bioorganometalne kemije čija su glavna istraživačka područja terapija, bioanaliza (senzori), molekulsko prepoznavanje, enzimi, toksikologija i okoliš.<sup>21</sup>

### 2.2.1. KEMIJA FEROCENA

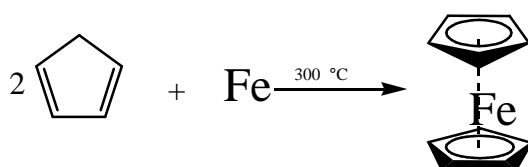
Veliki broj derivata ferocena koristi se u razne svrhe stoga ni ne čudi što je privukao značajnu pažnju znanstvenika koji intenzivno rade na otkrivanju novih pristupa sintezi ferocena i njegovih derivata. Feroceni, kao i drugi metaloceni, obično se dobivaju jednim od tri postupaka sinteze.

Prvi od njih uključuje kreiranje diciklopentadiena (retro-Diels-Adler reakcija) nakon čega slijedi deprotoniranje slabo kiselog ciklopentadiena alkalijskim metalom. Tada se spoj tretira s FeCl<sub>2</sub> pri čemu nastaje ferocen (shema 17).



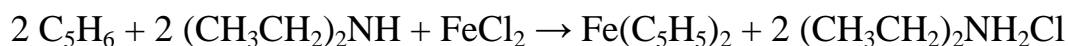
Shema 17. Priprava ferocena

Drugi postupak sinteze poznat je pod nazivom sinteza iz metalne pare. Reaktanti se zagriju na visoku temperaturu a zatim se spoje na hladnoj površini (shema 18).

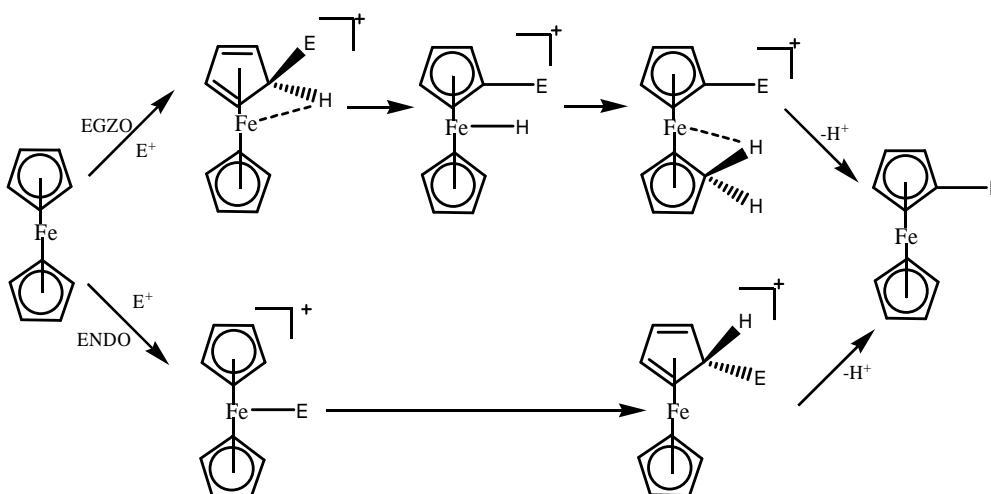


Shema 18. Priprava ferocena

Napokon, ferocen se može pripremiti korištenjem pomoćne baze (amina) koja generira ciklopentadienilni anion *in situ*.



Ferocen posjeduje  $6\pi$  delokaliziranih elektrona preko 5 atoma zbog čega je skloniji elektrofilnoj supstituciji nego benzen. Predložena su dva glavna mehanizma elektrofilne supstitucije na ferocenu (shema 19):



Shema 19. Mehanizmi elektrofilne supstitucije na ferocenu

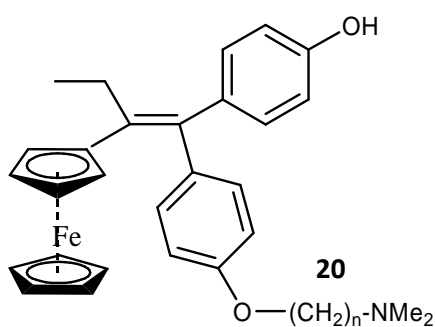
U jednom slučaju elektrofil reagira sa centralnim atomom željeza, prije prijenosa na aromatski prsten. U drugom slučaju elektrofilni napad događa se izravno na aromatski prsten, bez direktnog sudjelovanja metala.

Friedel-Craftsovo aciliranje ferocena zbiva se trenutno, dajući mono i 1,1-disupstituirane produkte. Reakcija supstituiranja ferocena litijem također je trenutna, a preporučeni reagensi za tu reakciju su t-BuLi ili n-BuLi.

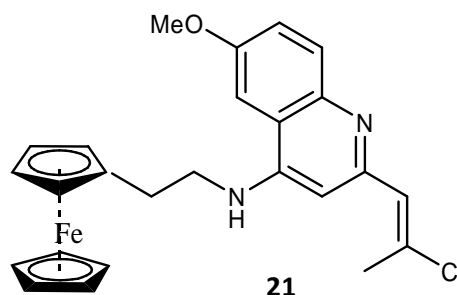
Za razliku od benzena, ferocen podliježe reakciji s formaldehidom i aminom zbog čega je sličniji tiofenu u smislu reaktivnosti. Druga važna razlika između benzena i ferocena jest u ponašanju u prisutnosti oksidansa (npr.  $\text{NO}_2^+$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Centralni atom željeza se lako oksidira do fericenijevog iona pa stoga direktno nitiranje, sulfoniranje ili halogeniranje nije moguće kao kod benzena.<sup>22</sup>

### 2.2.2. BIOLOŠKO DJELOVANJE FEROCENA

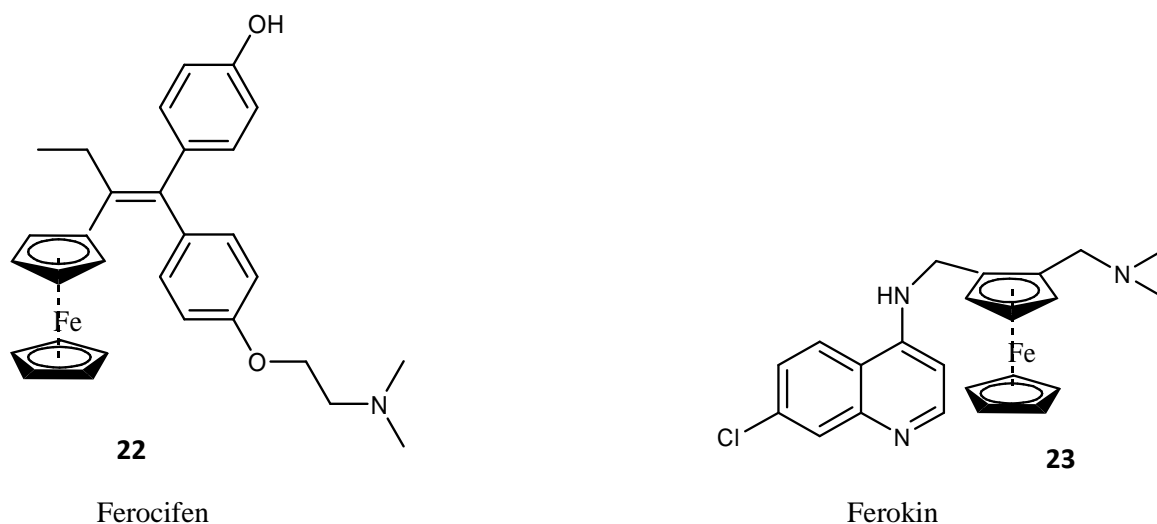
U medicinskoj i bioorganometalnoj kemiji ferocen i njegovi derivati aktivno se istražuju radi širokog spektra njihove primjene. Ferocen je privukao posebnu pozornost zbog svojih atraktivnih osobina kao što su neutralnost, lipofilnost, dobra redoks svojstva, kemijska stabilnost i niska toksičnost.<sup>23</sup> Mnogi ferocenski spojevi pokazuju antitumorsku (**20**, **21**, **22**), antifungalnu, antimalarijsku (**23**) i citotoksičnu aktivnost (slika 6).<sup>24</sup>



Hidroksiferocifen

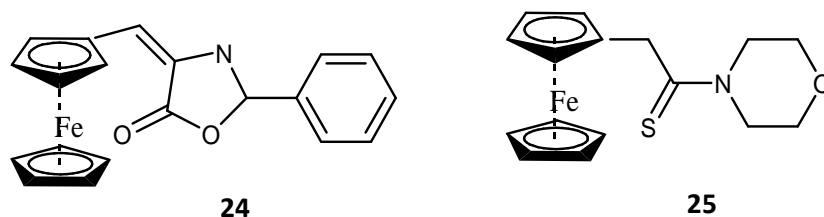


Ferocenil-akridin



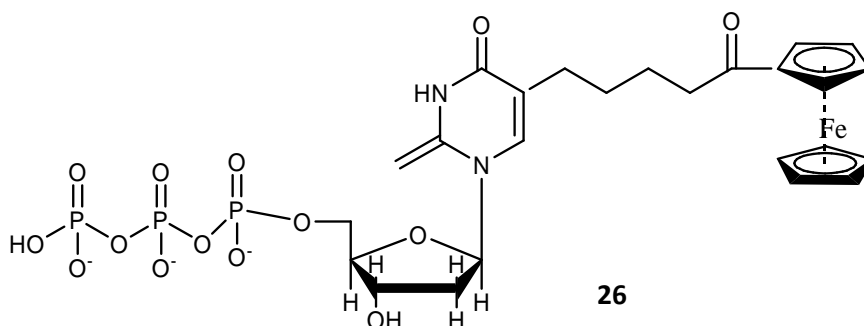
Slika 6. Biološki aktivni derivati ferocena

2005. godine ferocenilni spojevi bili su istraživani zbog njihove biološke aktivnosti s enzimom topoizomerazom II $\alpha$  i  $\beta$ . Topoizomeraza je enzim koji sudjeluje u uvijanju i odmotavanju DNA. U stanicama raka aktivnost topoizomeraze je naglašena, a rezultati su pokazali da spojevi na slici 7 djeluju s topoizomerazom i inhibiraju njezinu aktivnost izazivajući staničnu smrt.

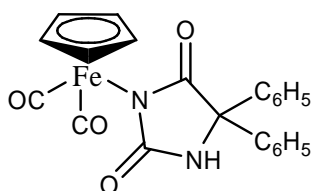


Slika 7. Azalaktone ferocene i tiourea ferocene

Biosonde (bioelementi) su funkcionalizirane molekule koje uz pomoć odgovarajućeg uređaja biosenzora (bioelement + pretvornik) daju informacije o biološkim sustavima na osnovi molekuskog prepoznavanja. Zahvaljujući elektroformnim svojstvima ferocena, njegovi se konjugati s biomolekulama često rabe kao biosonde (npr. za određivanje DNA).<sup>21</sup>



Slika 8. Biosonda na osnovi ferocenskih derivata s nukleotidima (bazama)



27

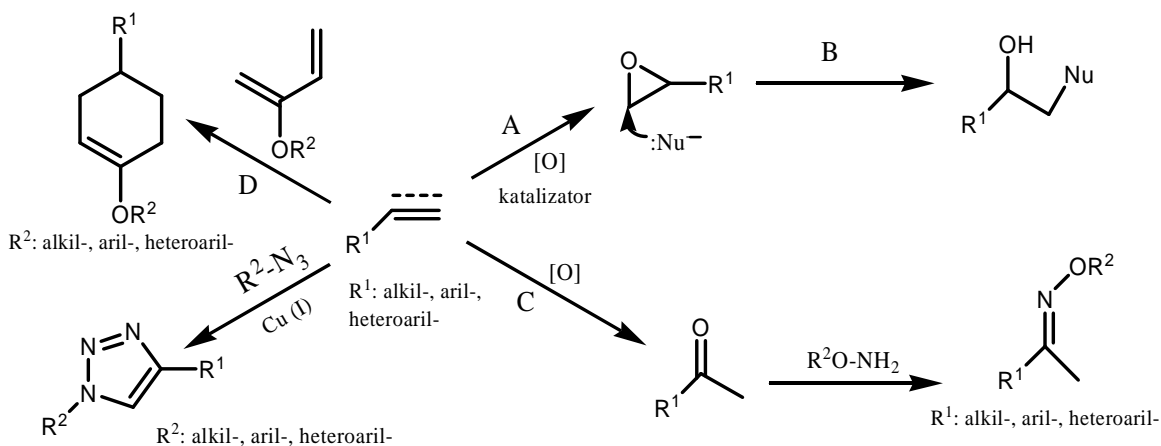
Slika 9. Cp-Fe-CO-difenilhidantoin kao marker za difenilhidantoin (antidepresiv)

### 2.3. „KLIK“ KEMIJA

Termin „klik“ kemija prvi puta se pojavljuje u literaturi 2001. godine, a nedvojbeno predstavlja jedan od najpopularnijih pristupa u suvremenoj organskoj sintezi.<sup>25</sup> Uveli su ga Sharpless, Kolb i Finn, a podrazumijeva kemijske reakcije u kojima nastaju veze ugljikovih atoma s heteroatomima i u kojima se brzo i pouzdano dolazi do produkata spajanjem više manjih jedinica.<sup>26</sup> „Klik“ reakcijama smatraju se sve reakcije koje zadovoljavaju niz strogih uvjeta koje su definirali Sharplessa i sur.:

- široki raspon primjene,
- neškodljivi i lako uklonjivi nusprodukti koji se mogu ukloniti nekromatografskim metodama,
- visoko iskorištenje produkta,
- stereospecifičnost (ne nužno i enantioselektivnost),
- jednostavni reakcijski uvjeti,
- uporaba pristupačnih reagensa, početnih materijala i lako uklonjivih neškodljivih otapala
- izolacija produkta jednostavnim metodama kao što su kristalizacija i filtracija.<sup>24</sup>

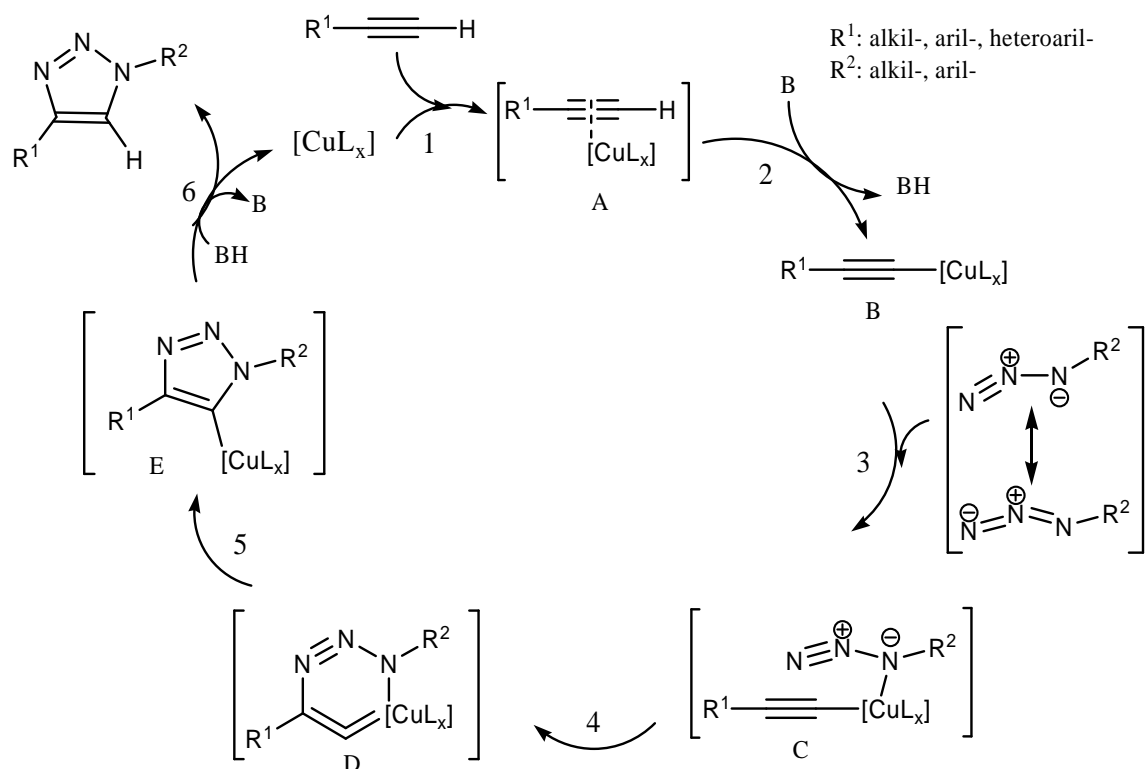
Koncept se razvijao paralelno s interesom farmaceutske i drugih industrija za sintezom velikih biblioteka spojeva koji se istražuju u svrhu otkrivanja potencijalnih lijekova.<sup>26</sup> Iako je teško navesti reakciju koja zadovoljava baš sve navedene, gotovo idealne uvjete, u posljednjih deset godina raste broj poznatih „klik“ reakcija.<sup>25</sup> Nekoliko tipova reakcija koje ispunjavaju ove kriterije su: adicije na nezasićenu vezu ugljik-ugljik, reakcije nukleofilnog otvaranja prstena, karbonilna kemija nealdolnog tipa i cikloadicijske reakcije (shema 20).<sup>26</sup>



Shema 20. Primjeri reakcija koje udovoljavaju kriterijima „klik“ reakcija: A) adicije na nezasićenu vezu ugljik-ugljik; B) reakcije nukleofilnog otvaranja prstena; C) karbonilna kemija nealdolnog tipa; D) cikloadicijske reakcije.

Najzastupljenija od svih „klik“ reakcija upravo je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina, pri čemu nastaje 1,2,3-triazol. R. Huisgen i sur.<sup>25</sup> detaljno su istražili reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije pedesetih godina prošlog stoljeća te zaključili da je, u termodinamičkom smislu, ovaj postupak egzoterman ( $\Delta H^\circ = -45$  do  $-55$  kcal mol<sup>-1</sup>), ali s relativno visokom energijom aktivacije ( $E_a = 26$  kcal mol<sup>-1</sup> za reakciju metilazida i propina). To značajno utječe na brzinu reakcije, te je ona za neaktivirane reaktante na sobnoj temperaturi vrlo spora. Alkin i azid vrlo su selektivni u reaktivnosti: inertni su prema većini funkcionalnih skupina i stabilni u velikom broju otapala, pri različitim temperaturama i vrijednostima pH. Nekatalizirana reakcija zahtijeva visoku temperaturu i pri tom nastaje smjesa dvaju regioizomera; 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazol.

U posljednjih desetak godina Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija je u žarištu interesa sintetske organske kemije od kada su Tornøe i Meldal 2002. godine upotrijebili bakar(I) kao katalizator. Ova reakcija je od tada poznata kao Cu(I)-katalizirana azid-alkin cikloadicija (krat. CuAAC, engl. Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition). Cu(I)-katalizirana 1,3-cikloadicija je do 10<sup>7</sup> puta brža od nekatalizirane reakcije, odvija se pri temperaturi 0 - 25 °C, a sterička i elektronska svojstva supstituenata ne utječu bitno na tijek katalizirane reakcije. Reakcijom regioselektivno nastaju 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli koji su stabilni u hidrolitičkim i oksidoredukcijskim uvjetima te pri visokim temperaturama.



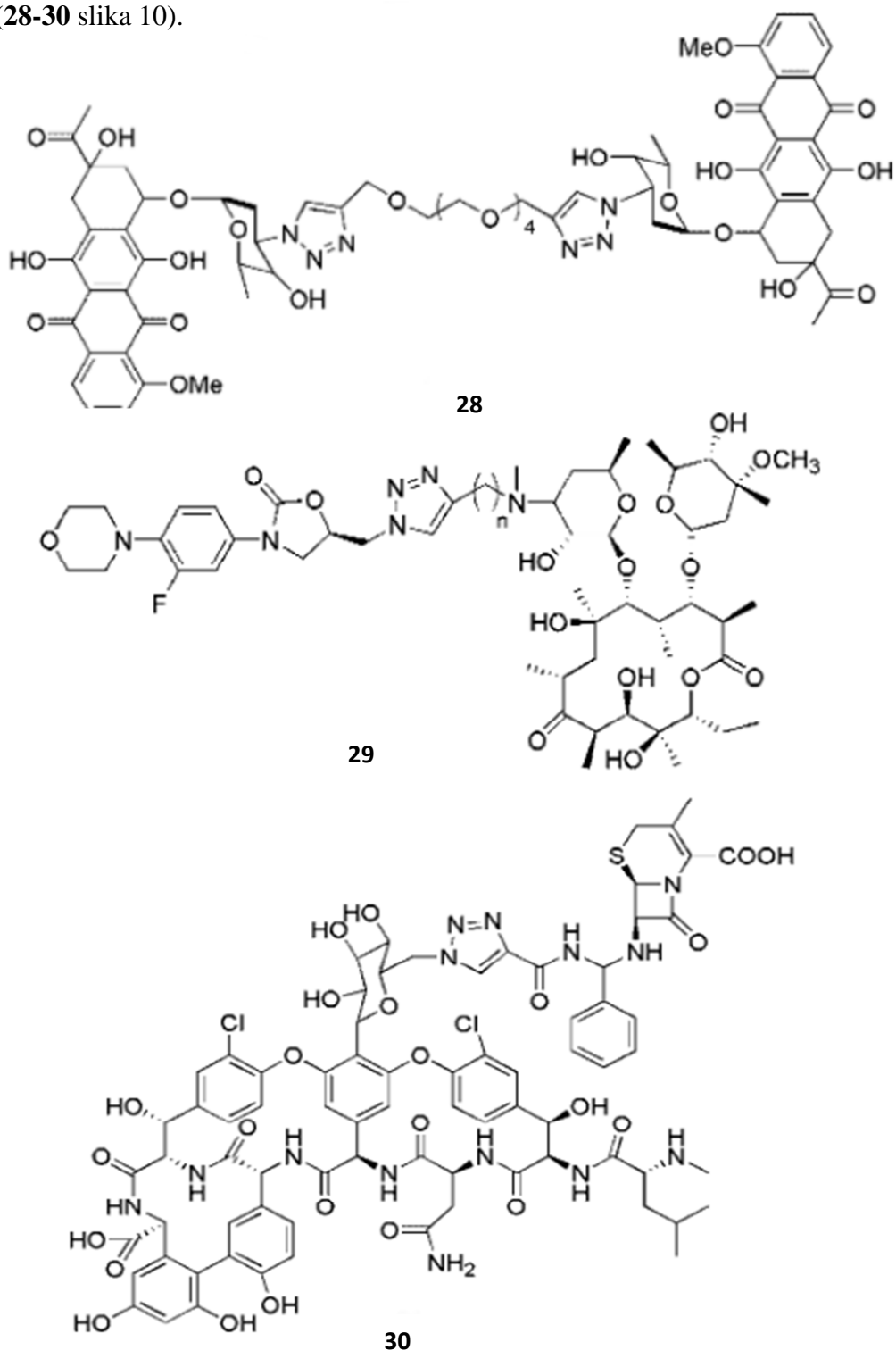
Shema 21. Pretpostavljeni mehanizam Cu(I)-katalizirane azid-alkin 1,3-dipolarne cikloadicije

Na shemi 21 prikazan je pretpostavljeni mehanizam Cu(I)-katalizirane azid-alkinske 1,3-dipolarne cikloadicije. Oznaka [CuL] podrazumijeva bilo koji bakrov katalizator koji može sudjelovati u reakciji. U Cu(I)-kataliziranim klik-reakcijama sudjeluje isključivo terminalni alkin te u prvom koraku reakcije Cu<sup>+</sup> koordinira  $\pi$ -elektrone alkina i nastaje  $\pi$ -kompleks bakra i alkina (A). Koordinacijom Cu<sup>+</sup> na trostruku vezu ugljik-ugljik smanjuje se pKa terminalnog protona alkina, što omogućuje deprotoniranje i nastanak bakrovog acetilida (B). Kompleks bakrovog acetilida koordinira azid, pri čemu nastaje intermedijar (C), a njegovom pregradnjom nastaje šesteročlani prsten (D), u koji je uključen i bakar (Cu-prsten). Taj korak ima računski dobivenu energijsku barijeru 18,7 kcal mol<sup>-1</sup>, što je znatno manje od 23,7 kcal mol<sup>-1</sup>, koliko iznosi teorijska barijera nekatalizirane reakcije. Energijska barijera za nastajanje triazolila (E) (triazola supstituiranog bakrom) je niska; 3,2 kcal mol<sup>-1</sup>. Protoniranjem triazolila E oslobađa se bakar i nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol.<sup>25</sup>

Jednostavnost i široki raspon primjene CuAAC reakcije, zajedno sa relativnom inertnosti triazolnog prstena, nude mogućnost sinteze spojeva ili biblioteka spojeva tijekom procesa istraživanja lijekova, što je i glavni cilj medicinske kemije. „Klik“ kemija je stoga pronašla široku primjenu u ovom području, odnosno jedna je od ključnih reakcij kojom se medicinski kemičari služe.<sup>27</sup>



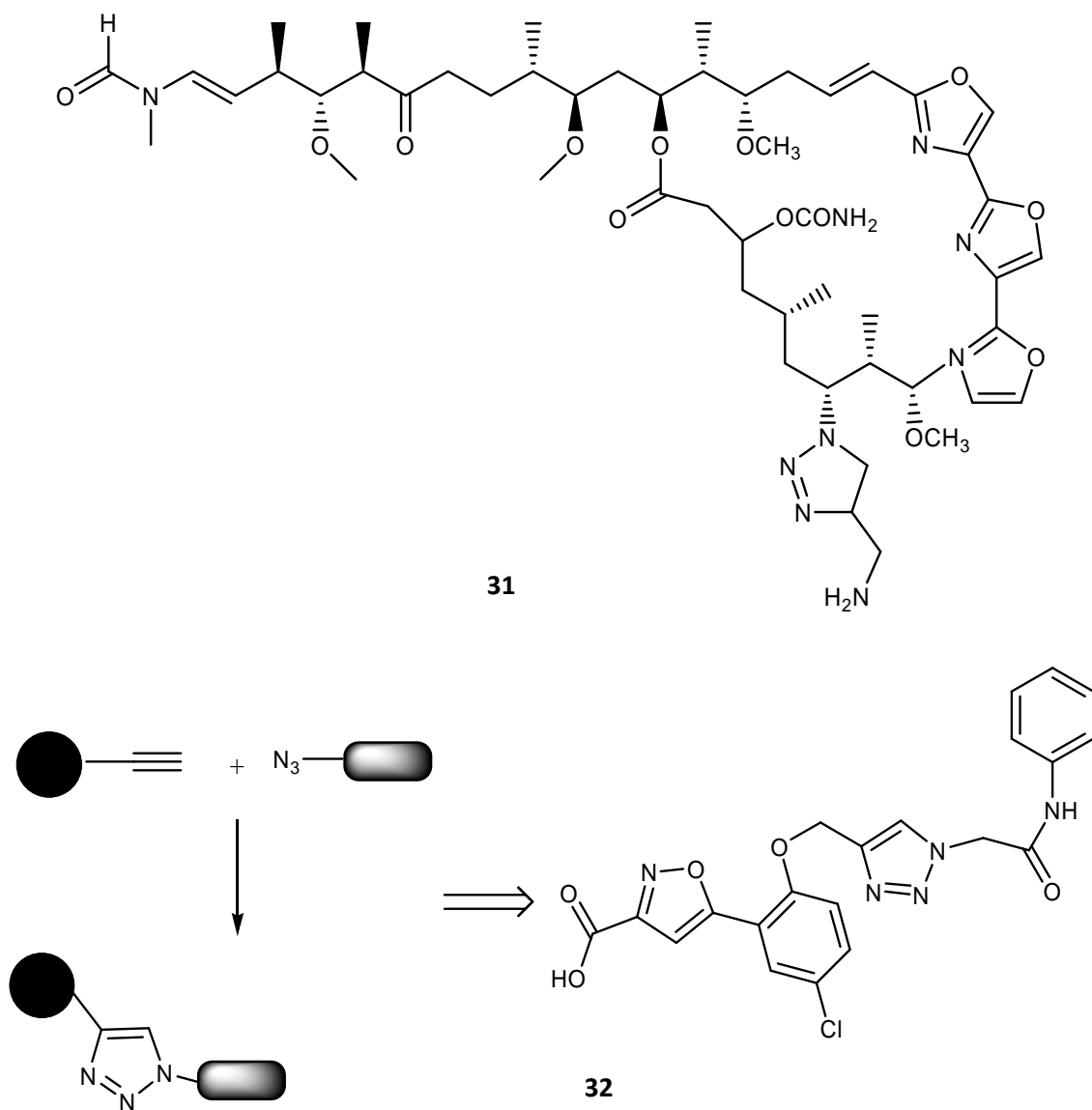
Tako se primjerice, ova reakcija može koristiti za sintezu dimera, himernih i polivalentnih lijekova (**28-30** slika 10).



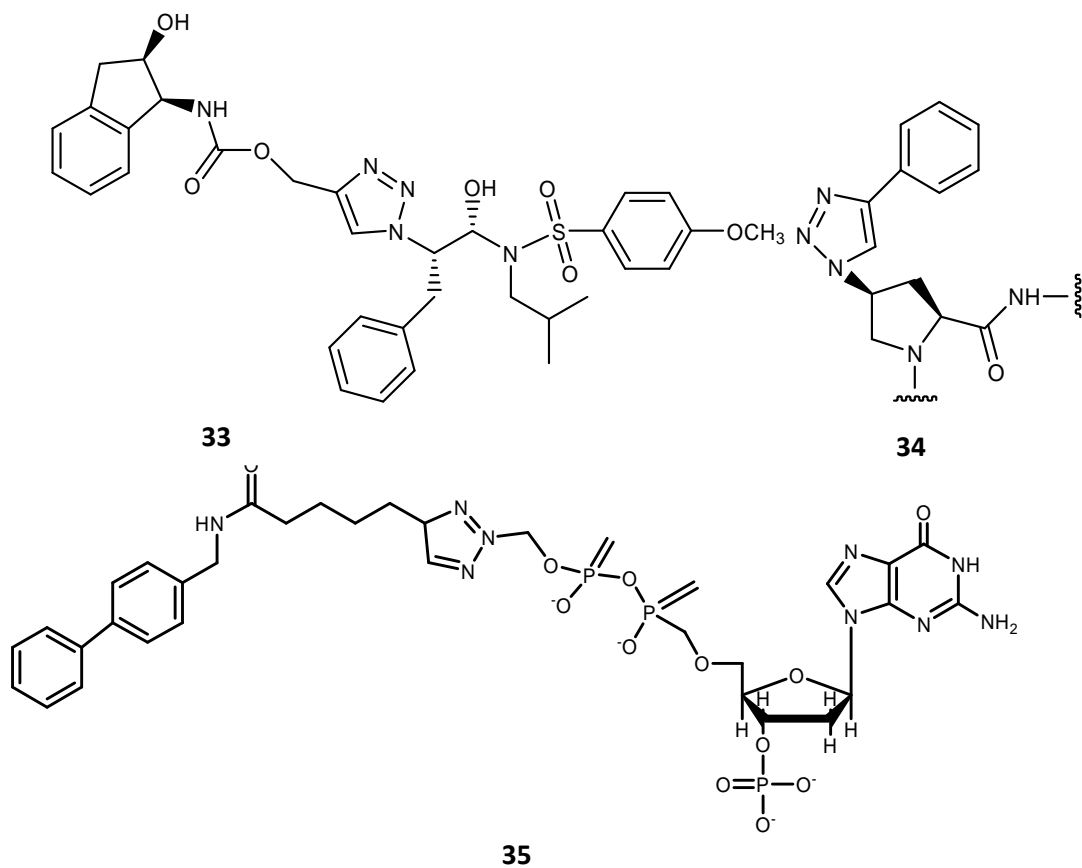
Slika 10. Primjeri homodimera i heterodimera spojenih triazolnim prstenom

Može se primijeniti i u sintezi analoga prirodnih spojeva koji su pokazali određena biološka djelovanja, a jedan konkretan primjer je polu-sintetski analog kabiramida C koji pokazuje citotoksično djelovanje (**31**, slika 11). Putem „klik“ reakcija pripremaju se bidentatni inhibitori

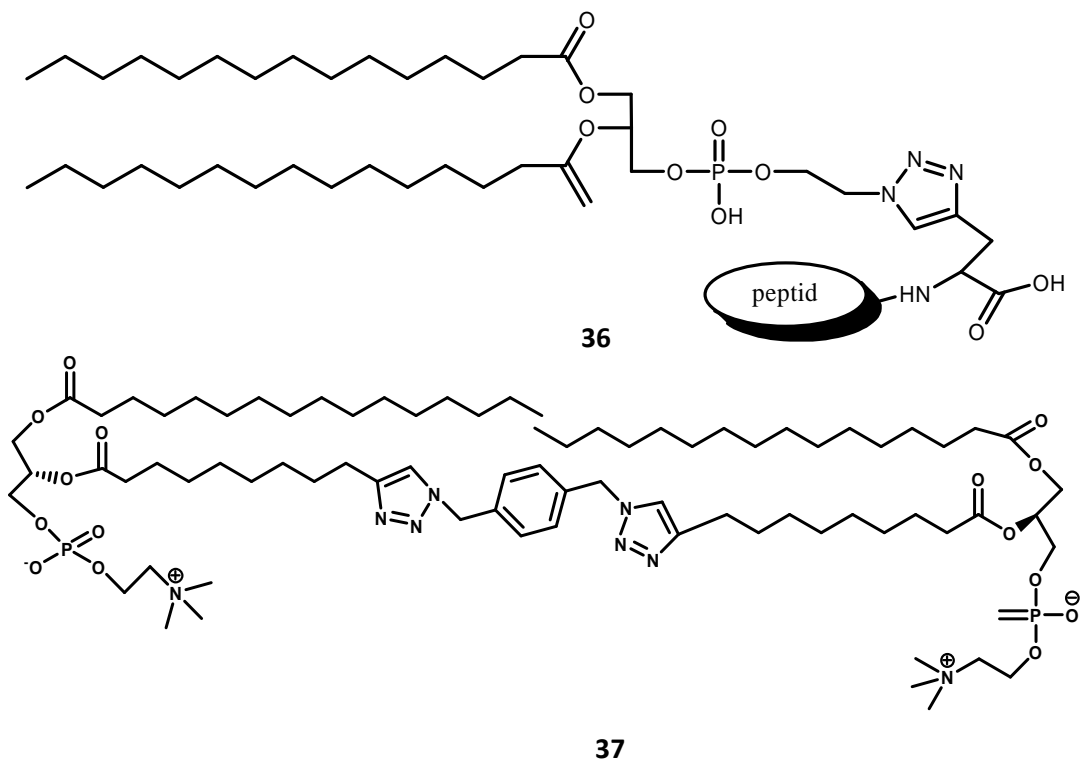
(**32**, slika 11), inhibitori HIV-1 proteaze (**33**, slika 12) kao i drugi spojevi s anti-HIV djelovanjem (**34**, slika 12) te protuupalni lijekovi (**35**, slika 12). CuAAC reakcija uspješno se primjenjuje i za vezanje lipida s proteinima (**36**, slika 13) što se upotrebljava za proizvodnju pojednostavljenih sintetičkih mimetika bolamfifila (**37**, slika 13) i služi kao koristan alat za razumijevanje lipidnog ponašanja u biološkim okvirima.



Slika 11. Kabiramid C triazolni analog; primjena CuAAC reakcije u istraživanju lijekova

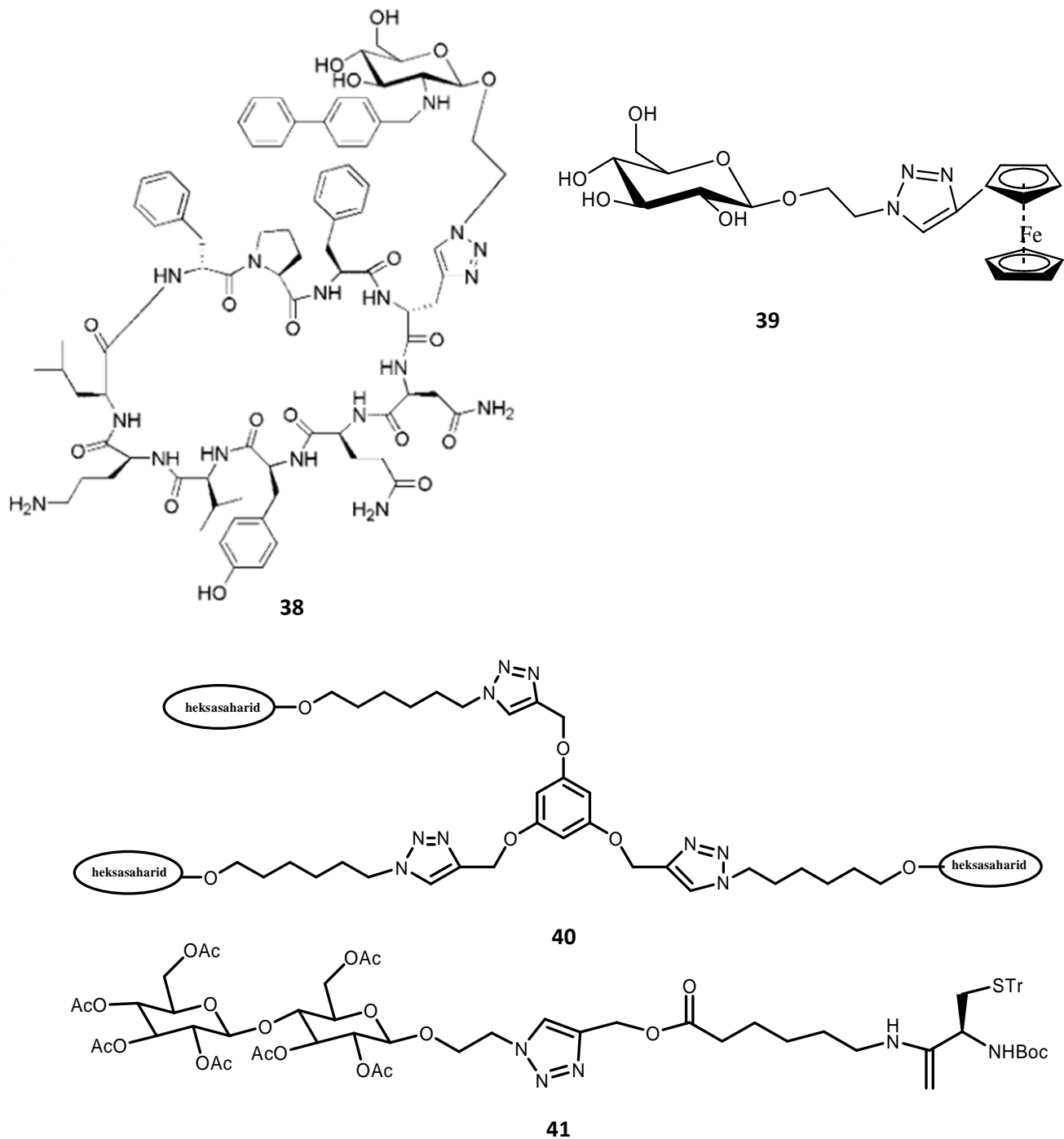


Slika 12. primjena CuAAC reakcije u istraživanju lijekova



Slika 13. Lipidne strukture koje sadržavaju triazolni prsten

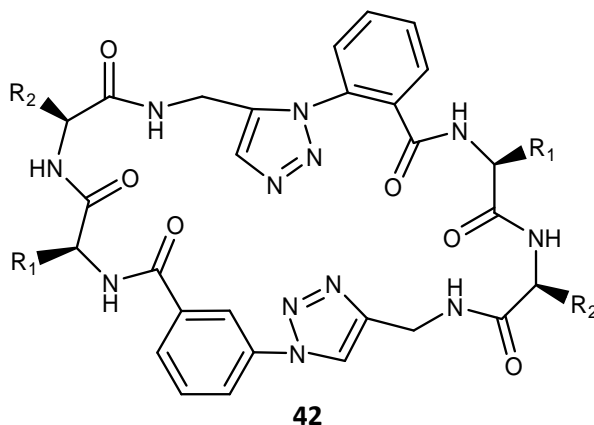
„Klik“ kemija ima također veliku primjenu u kemiji ugljikohidrata. Upotrebljava se u svrhu poboljšanja sigurnosnog profila (**38**) i farmakokinetičkih svojstava lijekova (**39**), za sintezu spojeva koji pokazuju potencijalnu antitumorsku aktivnost (**40**), razvoj cjepiva protiv brojnih patogenih bakterija (**41**, slika 14).



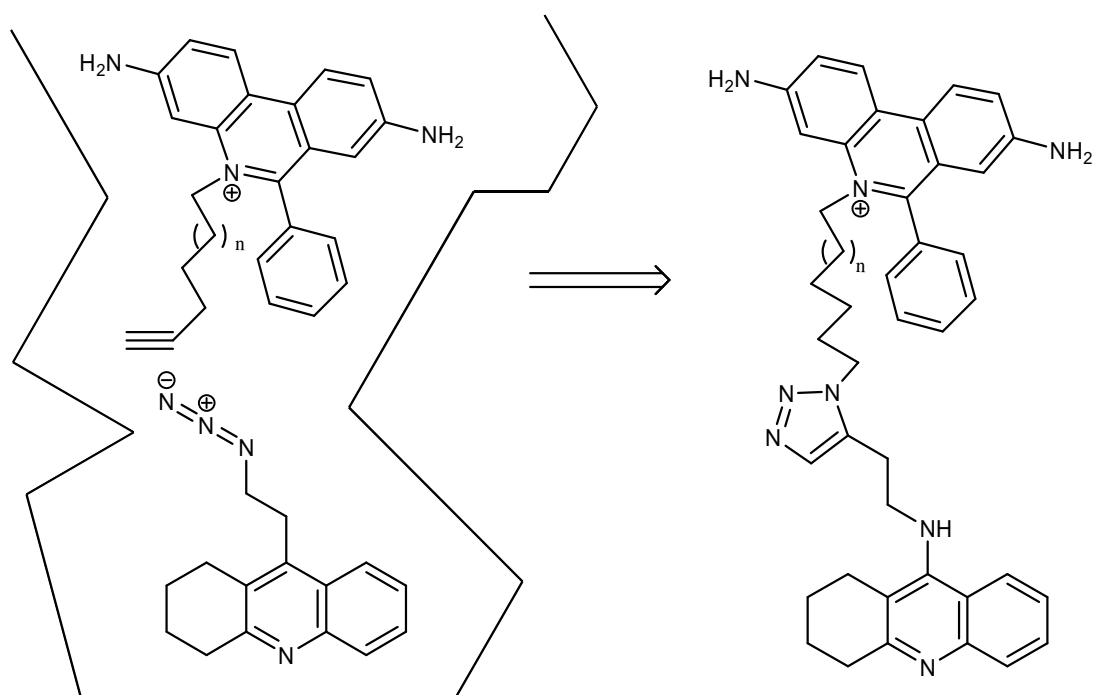
Slika 14. Povezivanje šećera s različitim spojevima preko triazolnog prstena

Svoju primjenu CuAAC reakcije nalaze i u praćenju biomolekula u stanici preko fluorescentnih DNA sonda, istraživanju stanica raka dojke, fiksiranju liganada na čvrstu podlogu, a mogu se i

kombinirati s multikomponentnim reakcijama. Makrocikli (**42**, slika 15), spojevi koji često pokazuju značajnu biološku aktivnost također se mogu sintetizirati ovom „klik“ reakcijom. Još jedna od važnijih primjena je u istraživanju odnosno identificiranju inhibitora acetilkolinesteraze (slika 16), enzima koji je farmakološka meta za mnoga klinička stanja, uključujući i Alzheimerovu bolest.<sup>27</sup>



Slika 15. Makrociklički spoj sintetiziran CuAAC „klik“ reakcijom



Slika 16. „Klik“ kemija *in situ*- metoda identificiranja inhibitora acetilkolinesteraze. S lijeve strane ligand acetilkolinesteraze modificiran azidnom ili alkilnom skupinom u aktivnom mjestu enzima čeka spoj koji sadrži alkil ili azid te pristaje u aktivno mjesto enzima

### 3. EKSPERIMENTALNIDIO

### 3.1. OPĆE NAPOMENE

Sva korištena otapala sušena su i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem iznad molekulskih sita veličine 3Å.

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu *Fluka* (0.063-0.2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa otapala n-heksan: etil-acetat i diklormetan : metanol u odgovarajućem omjeru.

Spektri  $^1\text{H-NMR}$  su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u DMSO- $\text{d}_6$  i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) u  $^1\text{H-NMR}$  spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS,  $\delta=0,0$  ppm), a konstante sprege ( $J$ ) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici u kvarcnim posudama.

## 3.2. PRIPRAVA SPOJEVA

### 3.3.1. 3-(3-klorpropil)izokinolin (1)

2-klorbenzalhid (1 g; 7,11 mmol), 5-klorpent-1-in (0,85 ml; 7,82 mmol), paladijev(II) acetat (32 mg; 0,14 mmol), trifenilfosfin (75 mg; 0,28 mmol) i kalijev(I) acetat (3,48 g; 35,55 mmol) otopljeni su u DMF-u (10 ml) u kvarcnoj kiveri. Reakcijska smjesa je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru (300 W) jedan sat na 80 °C, a zatim ohlađena na sobnu temperaturu i dodan je amonijev acetat (2,74 g; 35,55 mmol) te ponovno zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 150 °C tijekom 2 sata. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Nakon završetka reakcije reakcijska smjesa je razrijeđena zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (40 ml) i ekstrahirana dietil-eterom (3 × 20 ml). Organski slojevi su spojeni, isprani destiliranom vodom te osušeni iznad magnezijevog sulfata tijekom 30 minuta. Otopina je ofiltrirana, uparena i pročišćena kolonskom kromatografijom (n-heksan/etil-acetat=10:1) pri čemu je izoliran smeđi uljasti spoj **1** (27 mg).

### 3.3.2. 3-(4-hidroksibutil)izokinolin (2)

Reakcijska smjesa 2-klorbenzalhida (1 g; 7,11 mmol), heks-5-in-1-ola (0,9 ml; 7,82 mmol), paladijevog(II) acetata (32 mg; 0,14 mmol), trifenilfosfina (75 mg; 0,28 mmol) i kalijevog(I) acetata (3,48 g; 35,55 mmol) u DMF-u (10 ml) zagrijavana je u kvarcnoj kiveri u mikrovalnom reaktoru (300 W) jedan sat na 80 °C, a zatim ohlađena na sobnu temperaturu. U reakcijsku smjesu je potom dodan amonijev acetat (2,74 g; 35,55 mmol) i ponovno je u mikrovalnom reaktoru reakcijska smjesa zagrijavana 2 sata na 150 °C. Po završetku reakcije (TLC) reakcijska smjesa je razrijeđena zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (40 ml) i ekstrahirana dietil-eterom (3 × 20 ml). Organski slojevi su spojeni, isprani destiliranom vodom te osušeni na magnezijevom sulfatu tijekom 30 minuta. Zatim je otopina ofiltrirana, uparena i sirovi uljasti produkt pročišćen kolonskom kromatografijom (n-heksan/etil-acetat=10:1) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **2** (34 mg).

### 3.3.3. 3-(2-hidroksietil)izokinolin (3)

2-klorbenzalhid (1 g; 7,11 mmol), but-3-in-1-ol (0,60 ml; 7,82 mmol), paladijev(II) acetat (32 mg; 0,14 mmol), trifenilfosfin (75 mg; 0,28 mmol) i kalijev(I) acetat (3,48 g; 35,55 mmol) otopljeni su u DMF-u (10 ml) u kvarcnoj kiveri. Reakcijska smjesa je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru (300 W) tijekom jednog sata na 80 °C, a zatim ohlađena na sobnu



temperaturu. Potom je dodan amonijev acetat (2,74 g; 35,55 mmol) i reakcijska je smjesa ponovno zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 150 °C tijekom 2 sata. Po završetku reakcije (TLC) reakcijska smjesa je razrijeđena zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (40 ml) i ekstrahirana dietil-eterom (3 × 20 ml). Organski slojevi su spojeni, isprani destiliranom vodom te osušeni iznad magnezijevog sulfata. Zatim je otopina profiltrirana, uparena i sirova smjesa pročišćena kromatografijom na koloni (n-heksan/etil-acetat=10:1) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **3** (31 mg).

#### 3.3.4. 5-bromizokinolin (**4**)

U koncentriranu sumpornu kiselinu (8,5 ml; 0,15 mol) ohlađenu na 0 °C dodan je uz miješanje izokinolin (1 ml; 8,6 mmol). Reakcijska smjesa je zatim ohlađena na -25 °C nakon čega je dodan *N*-bromsukcinimid (1,97 g; 11,04 mmol) te je pritom temperatura održavana između -25 °C i -22 °C. Zatim je reakcijska smjesa miješana na -22 °C tijekom 2 sata, pa sljedećih 3 sata na -18 °C. Po završetku reakcije (TLC) reakcijska smjesa je izlivena na usitnjeni led i zaluzena na pH 9 dodatkom koncentrirane otopine amonijaka. Smjesa je potom ekstrahirana dietil-eterom (3 × 17 ml), a spojeni organski slojevi isprani s 1,0 M natrijevim hidroksidom (2 × 17 ml) i vodom (8,5 ml) i osušeni iznad magnezijevog sulfata. Otopina je zatim ofiltrirana, uparena i sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (diklormetan/dietileter=9:1) pri čemu je izoliran spoj **4** (140 mg).

#### 3.3.5. 5-azidoizokinolin (**5**)

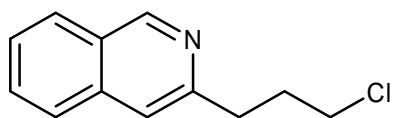
5-bromoizokinolin (70 mg; 0,03 mmol) i natrijev azid (87,5 mg; 0,13 mmol) otopljeni su u smjesi otapala etanol/voda=1:1 (4 ml). Reakcijska smjesa refluksirana je uz miješanje tijekom 18 sati. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirova smjesa pročišćavana kolonskom kromatografijom pri čemu je izoliran spoj **5** (230 mg).

#### 3.3.6. 5-((1-(ferocenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)izokinolin (**6**)

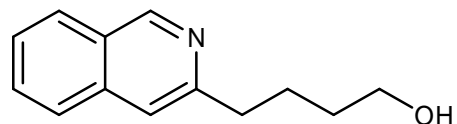
5-azidokinolin (190 mg; 1,12 mmol) otopljen je u DMF-u (1 ml) i u smjesi *tert*-BuOH/H<sub>2</sub>O=1:1 (7,6 ml) u kvarčnoj kivetu. U otopinu je dodana 1M otopina CuSO<sub>4</sub> (0,20 ml), bakar (56,73 mg; 0,89 mmol) i etinilferocen (187,93 mg; 0,89 mmol) te je reakcijska smjesa zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 60 minuta. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a nakon završetka reakcije otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom pri čemu je izoliran spoj **6**.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

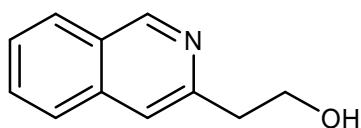
#### 4.1. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



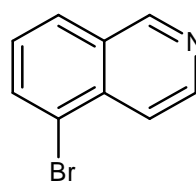
1



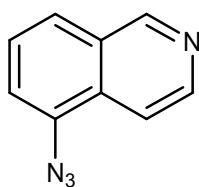
2



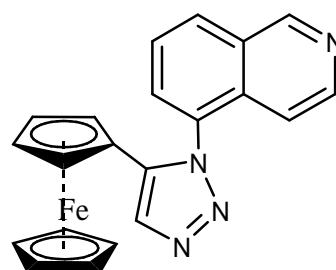
3



4



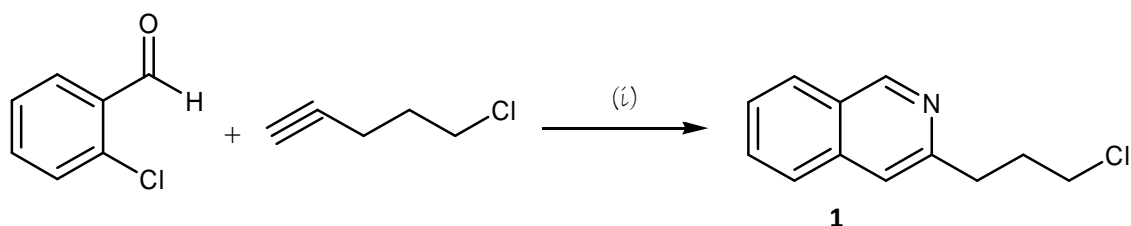
5



6

## 4.2. SINTEZE SPOJEVA

Ciklizacijom potpomognutom mikrovalnim zračenjem 2-klorbenzaldehida i 5-klorpent-1-ina u dimetilformamidu (DMF) sintetiziran je 3-(3-klorpropil)izokinolin (**1**, shema 1). Reakcijom kataliziranom  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  i uz dodatak baze  $\text{KOAc}$  dolazi do deprotoniranja 2-klorbenzaldehida i do ciklizacije nukleofilnim napadom 5-klorpent-1-ina. Izvor dušika za reakciju iminiranja je  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .

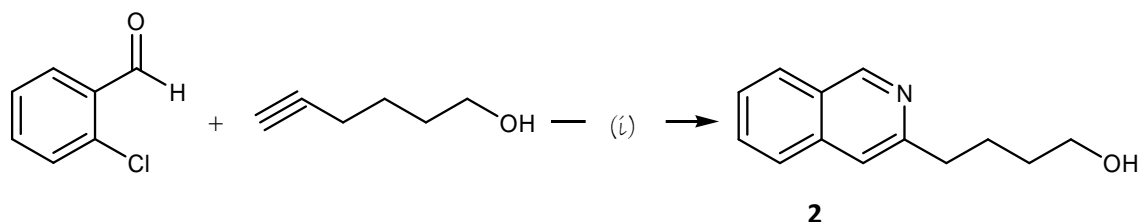


Shema 1. Sinteza 3-(3-klorpropil)izokinolina (**1**)

Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 1. stupanj:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{KOAc}/\text{DMF}/\text{MW}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}/1\text{h}$

2. stupanj:  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{MW}$ ,  $150\text{ }^\circ\text{C}/2\text{h}$

Reakcijom potpomognutom mikrovalovima 2-klorbenzaldehida i heks-5-in-1-ola u dimetilformamidu (DMF) dolazi do ciklizacije pri čemu nastaje 3-(4-hidroksibutil)izokinolin (**2**, shema 2). Reakcija ciklizacije provodi se uz dodatak baze  $\text{KOAc}$  koja omogućuje deprotoniranje 2-klorbenzaldehida, te potom nukleofilnim napadom heks-5-in-1-ola, uz  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  kao katalizator i izvor dušika  $\text{NH}_4\text{OAc}$  za reakciju iminiranja dolazi do ciklizacije izokinolinskog prstena.

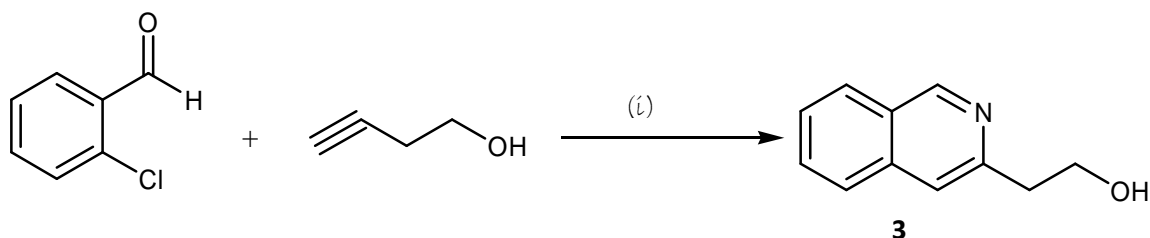


Shema 2. Sinteza 3-(4-hidroksibutil)izokinolina (**2**)

Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 1. stupanj:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{KOAc}/\text{DMF}/\text{MW}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}/1\text{h}$

2. stupanj:  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{MW}$ ,  $150\text{ }^\circ\text{C}/2\text{h}$

Mikrovalnim zračenjem potpomognutom ciklizacijom 2-klorbenzaldehida i but-3-in-1-ola u dimetilformamidu (DMF) sintetiziran je 3-(2-hidroksietil)izokinolin (**3**, shema 3). Do ciklizacije dolazi uz dodatak baze KOAc koja omogućuje deprotoniranje 2-klorbenzaldehida te nukleofilnim napadom but-3-in-1-ola uz Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> katalizator i uz izvor dušika NH<sub>4</sub>OAc za reakciju iminiranja dolazi do ciklizacije izokinolinskog prstena.

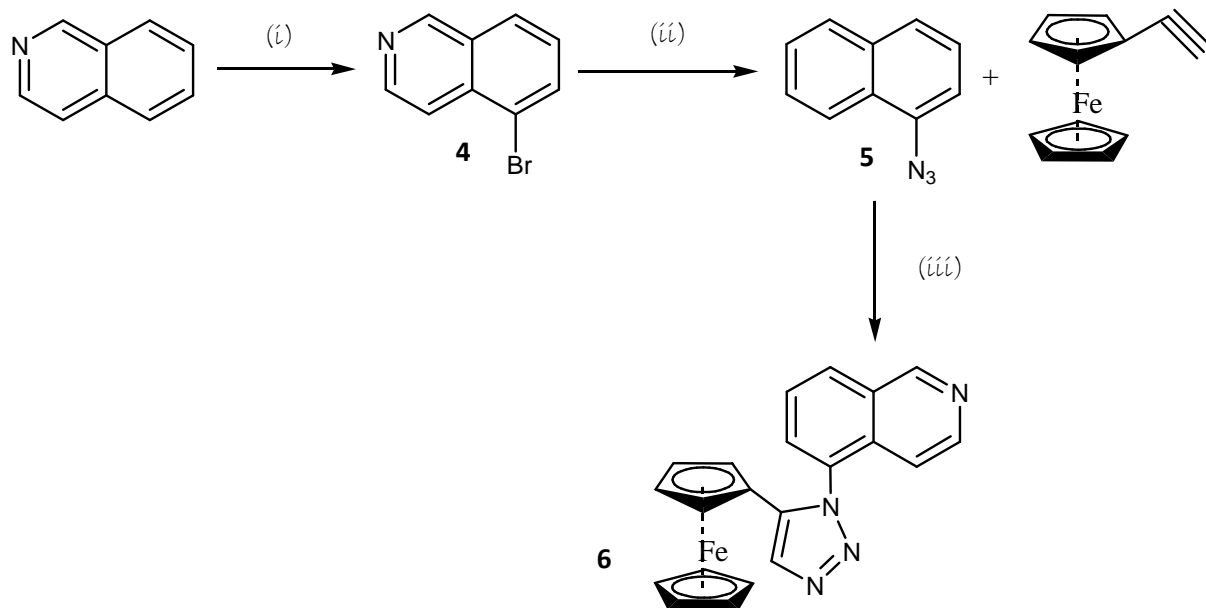


Shema 3. Sinteza 3-(2-hidroksietil)izokinolina (**3**)

Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) 1. stupanj: Pd(OAc)<sub>2</sub>/KOAc/DMF/MW, 80 °C/1h

2. stupanj: NH<sub>4</sub>OAc/MW, 150 °C/2h

Reakcijom bromiranja izokinolina s *N*-bromsukcinimidom (NBS) uz H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> na temp. -25°C do -22°C sintetiziran je 5-bromizokinolin (**4**, shema 4). 5-azidoizokinolin (**5**) pripravljen je reakcijom 5-bromizokinolina (**4**) s natrijevim azidom (NaN<sub>3</sub>) u smjesi otapala EtOH/H<sub>2</sub>O. „Klik“ reakcijom, tj. Huseignovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom sintetiziranog 5-azidoizokinolina (**5**) s etinilferocenom sintetiziran je 4-ferocetil-1,2,3-triazol–izokinolinski hibrid (**6**, shema 4).



Shema 4. Sinteza 4-feroceni-1,2,3-triazol-izokinolinski hibrida (6)

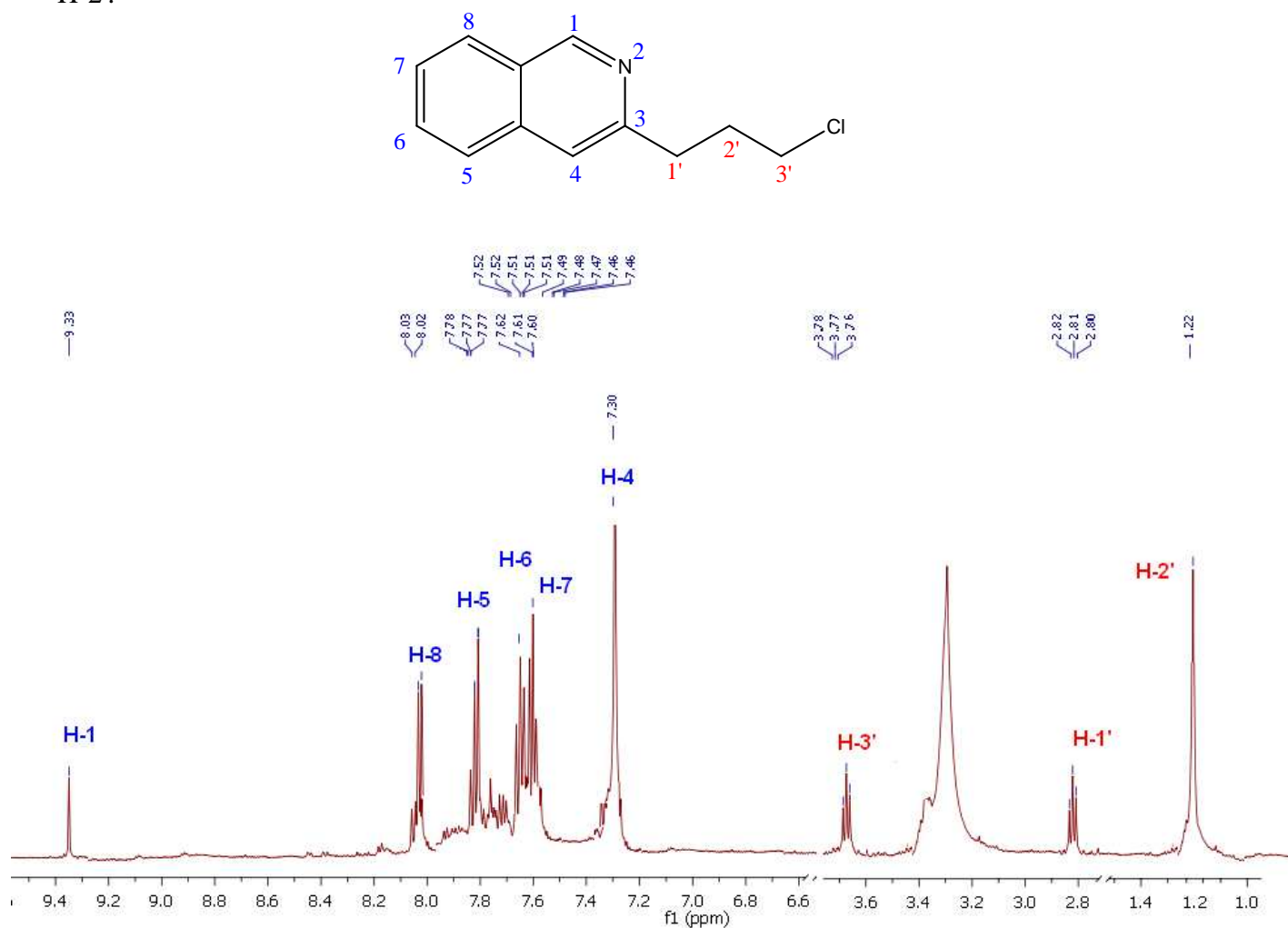
Reagensi i reakcijski uvjeti: (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  / NBS/  $-22\text{ }^\circ\text{C}$ , 2h/  $-18\text{ }^\circ\text{C}$ , 3h/  $\text{NH}_3$  (konc.); (ii)  $\text{NaN}_3$ /  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ =1:1/ refluks/ 18h; (iii) etinilferocen/  $\text{CuSO}_4$  (aq)/ DMF/  $\text{Cu}$ / *tert*- $\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ =1:1/ MW,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ / 60 min

#### 4.3. STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA $^1\text{H}$ NMR SPEKTROSKOPIJOM

Asigniranje  $^1\text{H}$  NMR spektara provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprege.

Spektri  $^1\text{H}$  NMR spojeva **1-3** pokazuju signale protona izokinolinskog prstena u aromatskom području, čime je potvrđena ciklizacija izokinolinskog prstena.

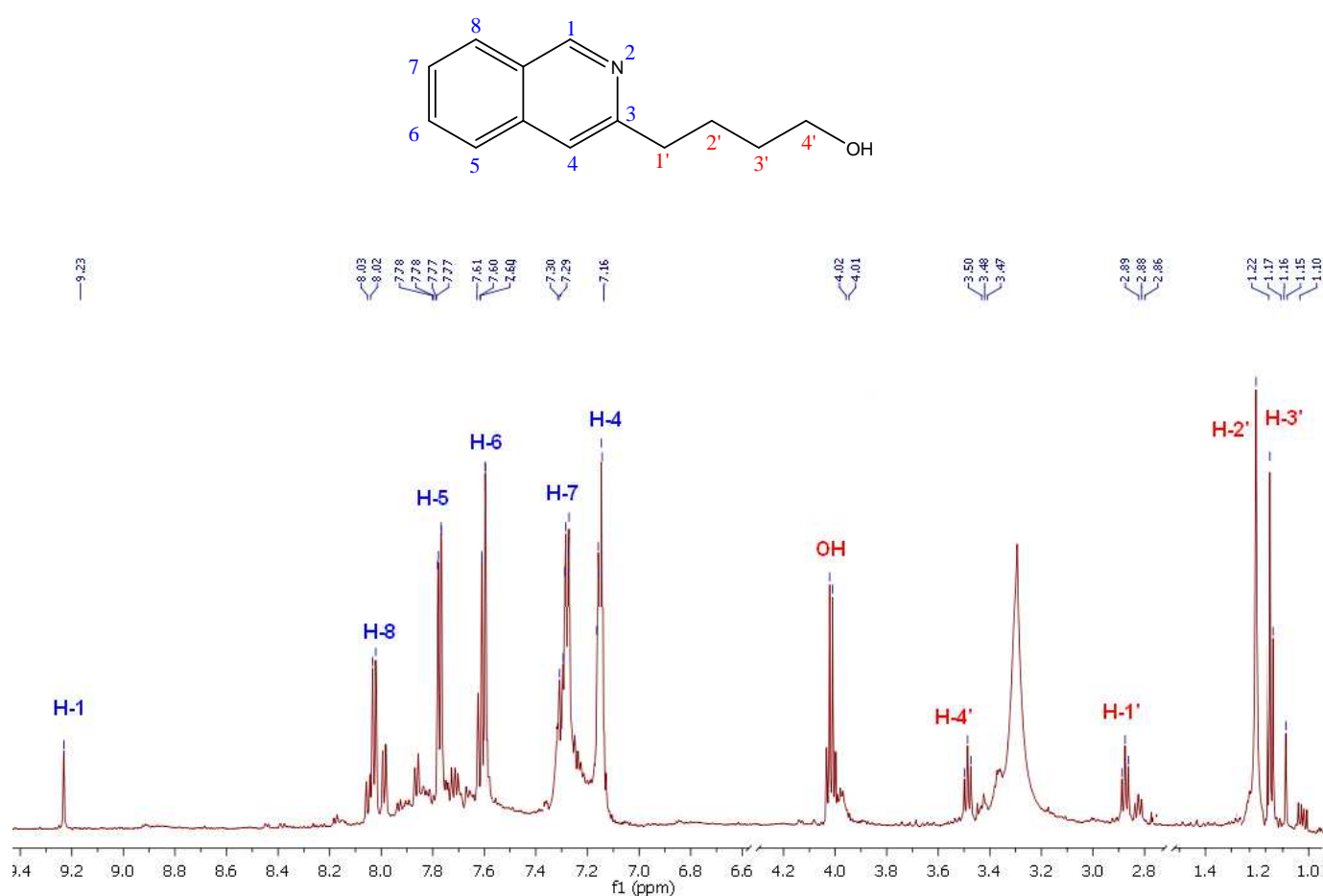
U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **1** prisutni su signali za protone izokinolinskog prstena u aromatskom dijelu spektra: singlet intenziteta 1H na 9,33 ppm za H-1, dublet intenziteta 1H za H-8 na 8,02 ppm, dublet intenziteta 1H za H-5 na 7,77 ppm, multiplet intenziteta 2H na 7,62-7,46 ppm za H-6 i H-7 i singlet intenziteta 1H na 7,30 ppm za H-4 i signali u alifatskom dijelu spektra za protone alkilnog lanca u položaju 3 izokinolina: tripleti intenziteta 2H za metilenske protone H-3' i H-1' na 3,77 i 2,81 ppm, te multiplet intenziteta 2H na 1,22 ppm za H-2'.



Slika 1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **1**

$^1\text{H}$  NMR spektri spojeva **2** i **3** u usporedbi sa spektrom spoja **1** razlikuju se u alifatskom dijelu spektra zbog različite dužine alkilnog lanca u položaju 3 izokinolinskog prstena.

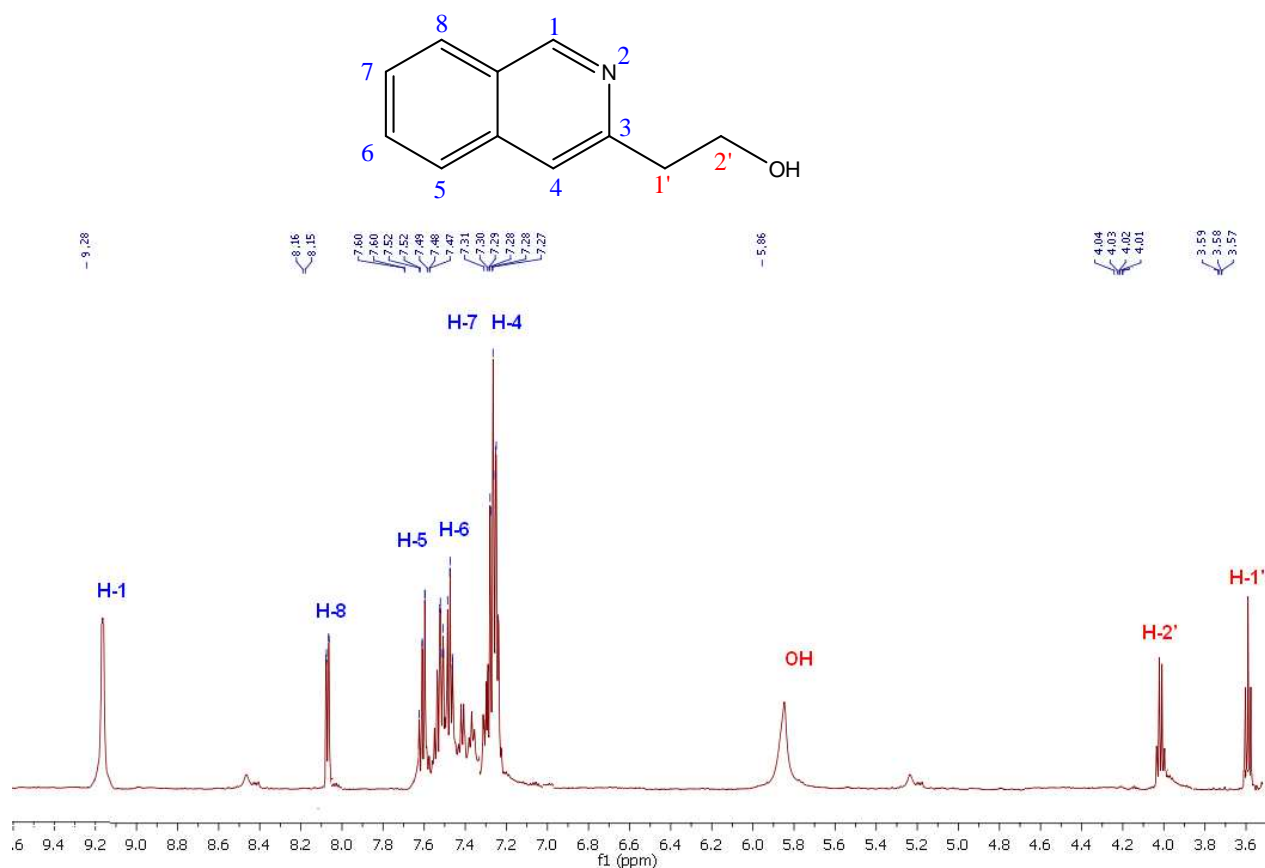
U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **2** (slika 2) prisutni su u aromatskom dijelu spektra signali za protone kinolinskog prstena: singlet intenziteta 1H na 9,23 ppm za H-1, dublet intenziteta 1H na 8,03 ppm za H-8, dublet intenziteta 1H na 7,78 ppm za H-5, triplet intenziteta 1H na 7,60 ppm za H-6, triplet intenziteta 1H na 7,30 ppm za H-7 i singlet intenziteta 1H na 7,16 ppm za H-4, te u alifatskom dijelu spektra za 4-hidroksibutilni lanac: triplet intenziteta 1H na 4,02 ppm za hidroksilni proton, tripleti intenziteta 2H za metilenske protone H-1' i H-4' na 2,88 ppm i 3,49 ppm, te multiplieti intenziteta 2H na 1,22 i 1,16 ppm.



Slika 2.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **2**

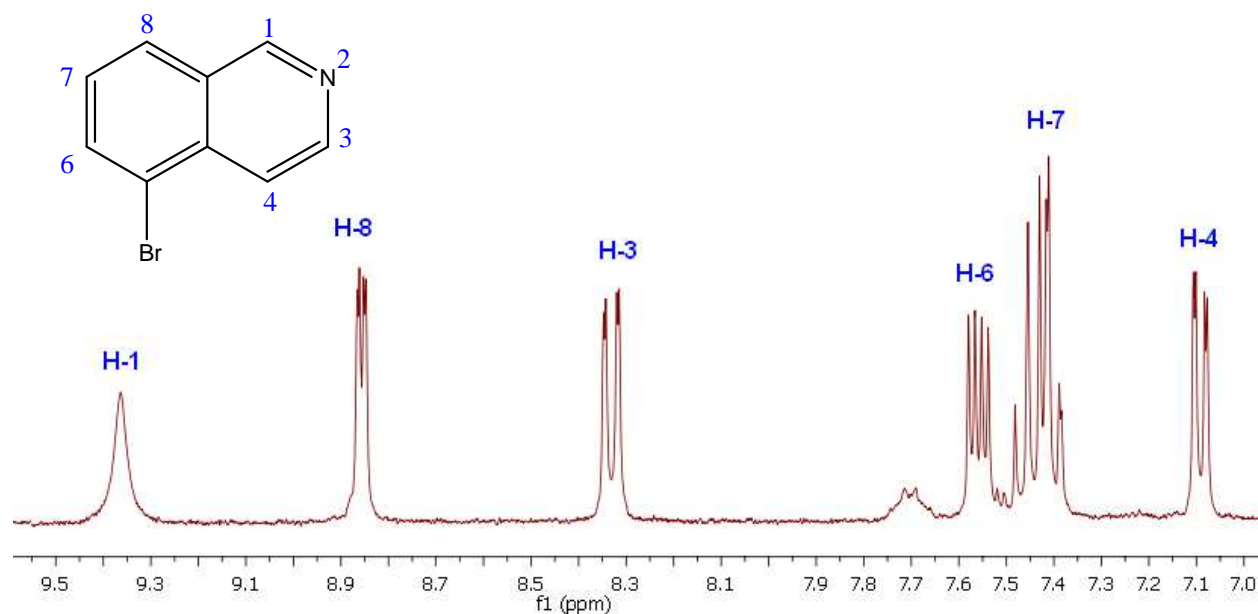
U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **3** (slika 3) prisutni su u aromatskom dijelu spektra signali za protone kinolinskog prstena a u alifatskom dijelu spektra za 2-hidroksibutilni lanac: singlet intenziteta 1H na 8,86 ppm za hidroksilni proton, triplet intenziteta 2H za metilenske protone H-1' 3,58 ppm i kvartet intenziteta 2H za metilenske protone H-2' na 4,03.





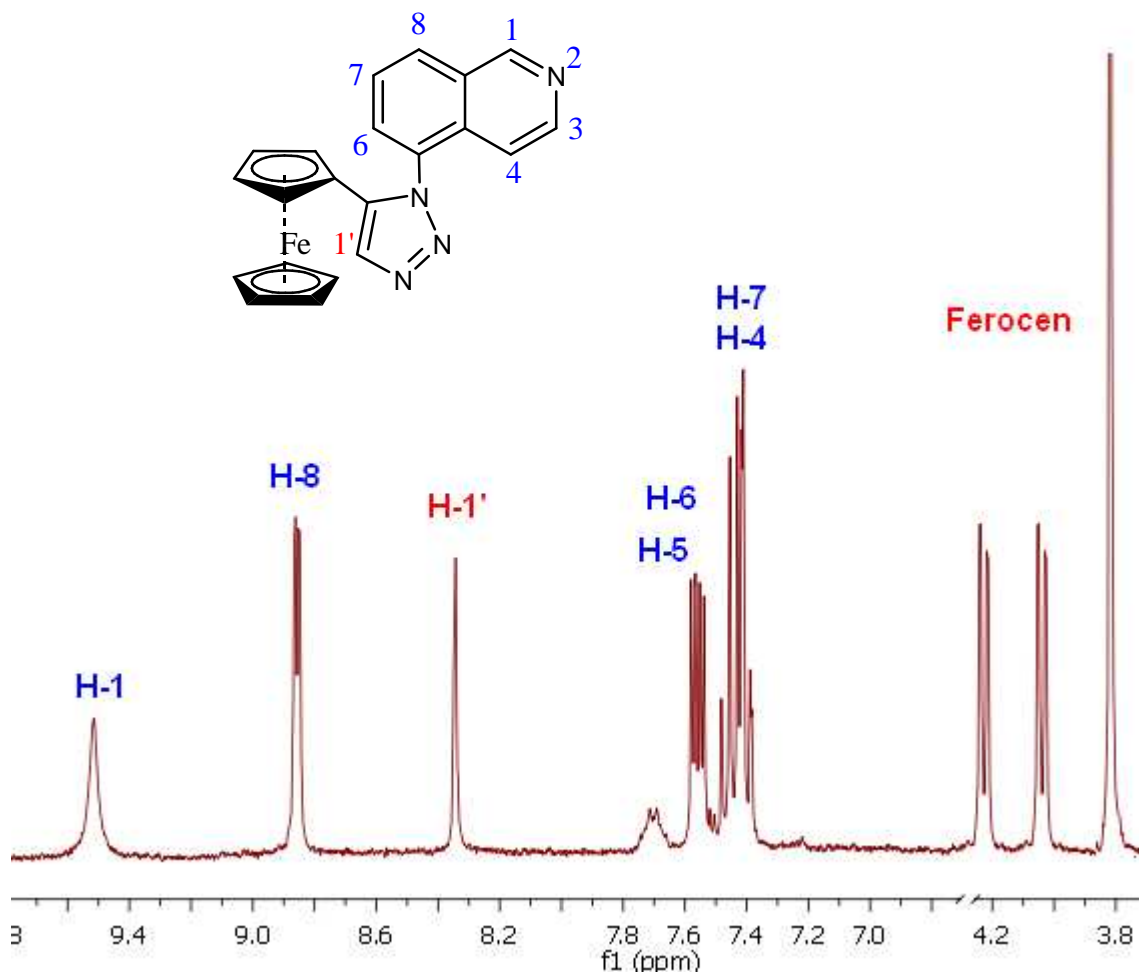
Slika 3. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 3

Bromiranje izokinolina u položaju 5 potvrđeno je izostankom signala u <sup>1</sup>H NMR spektru za proton H-5 u usporedbi sa spektrom izokinolina. U <sup>1</sup>H NMR spektru spoja 5 signal za proton H-6 pomaknut je u više polje u usporedbi sa signalom u spektru spoja 4 (slika 4).



Slika 4. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 4

$^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6** (slika 5) pored signala za protone izokinolinskog prstena pokazuje i signale za proton 1,2,3-triazolnog prstena na 8,35 ppm i signale za protone ciklopentadienilnih prstenova ferocena na 3,81-4,22 ppm.



## 5. ZAKLJUČAK

- Reakcijom ciklizacije 2-klorbenzaldehida i odgovarajućih terminalnih alkina (5-klorpent-1-ina, heks-5-in-1-ola i but-3-in-1-ola) sintetizirani su 3-alkilni derivati izokinolina **1-3**.
- Reakcijom bromiranja izokinolina s *N*-bromsukcinimidom -25 °C pripremljen je 5-bromizokinolin (**4**).
- 5-azidoizokinolin (**5**) priređen je reakcijom 5-bromizokinolina s  $\text{NaN}_3$ .
- Klik reakcijom, tj. Huseignovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom 5-azidoizokinolina s etinilferocenom uz Cu katalizator sintetiziran je 4-ferocetil-1,2,3-triazol-izokinolinski hibrid (**6**).
- Strukturna karakterizacija novopripremljenih spojeva provedena je  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom.

## 6. LITERATURA

1. [www.nature.com/subjects/medicinal-chemistry](http://www.nature.com/subjects/medicinal-chemistry) (pristup 20. lipnja 2017.)
2. Kuhar, M., Medicina i tehnologija, List medicinskog fakulteta, Godina 34, broj 1/srpanj 2015. 9-11
3. <http://www.nature.com/nrc/journal/v17/n7/index.html> (pristup 20. lipnja 2017.)
4. Sović, I., Karminski-Zamola, G., Derivati izoindolina, sinteza i biološka aktivnost I., Kem. Ind. 63 (5-6) 173-182 (2014)
5. Jacob, J., Varghese, N., P. Rasheed, S., Agnihotri, S., Sharma, V., Wakode, S., World Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, Volume 5, Issue 7 (2016) 1821-1823
6. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/isoquinoline#section=Metabolite-Description> (pristup 23. lipnja 2017.)
7. <http://slideplayer.com/slide/4638494/> (pristup 23. lipnja 2017.)
8. Brown, W.D., Gouliaev, A.H., Bromination of Isoquinoline, Quinoline, Quinazoline and Quinoxaline in Strong Acid
9. [http://stari.fkkt.uni-lj.si/attachments/dsk11037/kemija\\_heterociklicnih\\_spojina\\_2013-2014.pdf](http://stari.fkkt.uni-lj.si/attachments/dsk11037/kemija_heterociklicnih_spojina_2013-2014.pdf) (pristup 23. lipnja 2017.)
10. <https://www.intechopen.com/books/phytochemicals-isolation-characterisation-and-role-in-human-health/quinolines-isoquinolines-angustureine-and-congeneric-alkaloids-occurrence-chemistry-and-biological-a> (pristup 23. lipnja 2017.)
11. Yan-Ning, N., Ze-Yi, Y., Guo-Lin, G., Hong-Li, W., Xing-Zhong, S., Ke-Gong, J., Yong-Min, L., J. Org. Chem., 74 (2009) 2893-2896
12. Zheng, L., Ju, J., Bin, Y., Hua, R., J. Org. Chem., 2012, 77 (13) 5794-5800
13. Gilmore, C.D., Allan, K.M., Stoltz, B.M., J. Am. Chem. Soc., 130 (2008) 1558-1559
14. Chinnangolla, R.K., Pimparkar, S., Jeganmohan, M., American Chemical Society, Org. Lett., 2012, 14 (12), 3032-3035
15. Zheng, L., Ju, J., Bin, Y., Hua, R., The Journal of Organic Chemistry, 77 (2012) 5794-5800
16. Long, Y., She, Z., Liu, X., Chen, Y., The Journal of Organic Chemistry, 78 (2013) 2579-2588
17. Donohoe, T.J., Pilgrim, B.S., Jones, G.R., Bassuto, J.A., Proceedings of The National Academy of Sciences, 109 29 (2012) 11605-11608
18. Arambasic, M., Hooper, J.F., Willis, M.C., American Chemical Society, 15 20 (2013) 5162-5165

19. Zhu, Z., Tang, X., Li, X., Wu, W., Deng, G., Jiang, H., The Journal of Organic Chemistry, manuscript (2016) 1-35
20. Yang, D., Burugupalli, S., Daniel, D., Chen, Y., The Journal of Organic Chemistry, 77 (2012) 4466-4472
21. Rapić, V., Čakić Semenčić, M., I. Organometalna i bioorganometalna kemija, Kem. Ind., 60 2 (2011) 61-73
22. Staveren, D. R., Metzler-Nolte, N. Chem. Rev. 104 (2004) 5931-5986
23. Sansook, S., Biological Evaluation of Ferrocene Derivatives  
<http://sro.sussex.ac.uk/68599/1/Sansook%2C%20Supojjane.pdf>
24. [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aoc.3664/epdf?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=www.google.hr&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED\\_NO\\_CUSTOMER](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aoc.3664/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.google.hr&purchase_site_license=LICENSE_DENIED_NO_CUSTOMER)
25. Saftić, D., Krstulović, L., Bajić, M., Žinić, B., 1,3-Dipolarna cikloadicija (I. dio), Kem. Ind., 64 (9-10) (2015) 481–498
26. Krstulović, L., Saftić, D., Matic, J., Bajić, M., Žinić, B., 1,3-Dipolarna cikloadicija (II. dio), Kem. Ind. 64 (9-10) (2015) 499–512
27. Tron, G. C., Pirali, T., Billington, R.A., Canonico, P.L., Sorba, G., Genazzani, A.A., Medicinal Research Reviews, 28 2 (2008) 278-308