

Sinteza i spektroskopska karakteristika novih derivata fenantrena i nafto[2,1-b]tiofena

Kadić, Matej

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:149:342173>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Matej Kadić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Matej Kadić

**Sinteza i spektroskopska karakteristika novih derivata
fenantrena i nafto[2,1-*b*]tiofena**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

Dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorandica, FKIT

Dr. sc. Lidija Furač, viša predavačica, FKIT

Zagreb, rujan 2017.

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je sintetizirati nove amido supstituirane derivate nafto[2,1-*b*]tiofena **7-8** i amido supstituirane derivate fenantrena **14-15**. Za pripravu ciljnih spojeva korištene su klasične metode organske i fotokemijske sinteze. Aciklički derivati akrilonitrila **3** i **10** priređeni su kondenzacijom aldehida i odgovarajućih acetonitrila. Bazičnom hidrolizom cikličkih cijano derivata **4** i **11** priređene su odgovarajuće karboksilne kiseline **5** i **12**. Amido supstituirani derivati nafto[2,1-*b*]tiofena **7-8** priređeni su iz nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6** reakcijom s odgovarajućim aminima, dok je amido supstituirani derivat fenantrena **15** priređen iz fenantren-9-karbonil-klorida **13**. Strukture svih novo priređenih spojeva potvrđene su ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom. Sinteza amido supstituiranog derivata fenantrena **14** nije bila uspješna.

Ključne riječi: amidi, fenantren, nafto[2,1-*b*]tiofen, organska sinteza, ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopija

SUMMARY

The intention of this study was to synthesize new amido substituted derivatives of naphtho[2,1-*b*]thiophenes **7-8** and amido substituted derivatives of phenanthrenes **14-15**. For the synthesis of target compounds classical methods of organic synthesis and photochemical synthesis were used. Acyclic acrylonitriles **3** and **10** were obtained in the condensation of aldehydes and corresponding acetonitriles. Carboxylic acids **5** and **12** were prepared by basic hydrolysis of cyano substituted derivatives **4** and **11**. Amido substituted derivatives of naphtho[2,1-*b*]thiophene **7-8** were prepared from naphtho[2,1-*b*]thiophene-9-carbonyl-chloride **6** in the nucleophilic substitution reaction with the appropriate amines, and amido substituted derivative of phenanthrene **15** was prepared from phenanthrene-9-carbonyl-chloride **13**. Synthesis of amido derivative of phenanthrene **14** was not successful. The structures of all newly synthesized compounds were confirmed by means of ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy.

Key words: amides, phenanthrene, naphtho[2,1-*b*]thiophene, organic synthesis, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy

Posebnu zahvalu dugujem izv. prof. dr. sc. Marijani Hranjec, zbog pružene prilike za izradu završnog rada. Zahvaljujem joj na izboru teme završnog rada, njezinom vodstvu, savjetima te strpljenju tijekom pisanja.

Zahvaljujem se i poslijedoktorandici dr. sc. Nataši Perin na potpori, pomoći i korisnim savjetima tijekom izvođenja i pisanja eksperimentalnog dijela rada.

Također, zahvaljujem se svojim roditeljima i prijateljima na njihovoj podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marijane Hranjec i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Nataše Perin u sklopu projekata Hrvatske nacionalne zaklade br. 5596 (Synthesis and cytostatic evaluations of novel nitrogen heterocyclic library SCIENcENTRY).



Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Sinteza derivata fenantrena.....	4
2.2. Biološka aktivnost fenantrena i njegovih derivata	23
3. REZULTATI I RASPRAVA	26
3.2. Sinteza derivata nafto[2,1-b]tiofena	28
3.3. Sinteza derivata fenantrena.....	33
4. EKSPERIMENTALNI DIO	39
4.1. Opće napomene	40
4.2. Priprava amido supstituiranih derivata nafto[2,1-b]tiofena 7-8	41
4.3. Priprava amido supstituiranih derivata fenantrena 14-15.....	45
5. ZAKLJUČAK	49
6. LITERATURA	51
7. PRILOZI	54
8. ŽIVOTOPIS	66

1.UVOD

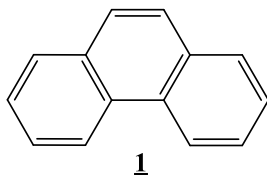
Policikliči aromatski ugljikovodici su spojevi koji se sastoje od dva ili više kondenzirana benzenska prstena.¹ Tri najjednostavnija predstavnika policikličkih aromatskih ugljikovodika su naftalen, antracen i fenantren. Fenantren je policiklički aromatski ugljikovodik koji se sastoji od tri kondenzirana benzenska prstena. Fenantren i antracen imaju istu molekulsku, ali različitu strukturnu formulu.²

Velik broj različito supstituiranih fenantrena posjeduje različitu biološku aktivnost. Većina tih fenantrena se pojavljuje u više od deset biljnih porodica, a najviše ih je izolirano iz porodice *Orchidaceae*. Zbog posjedovanja antitumorskog, protuupalnog i antimikrobnog svojstva, fenantreni su postali predmet proučavanja organskih i medicinskih kemičara.³ Postoje različite metode sinteze fenantrena i njegovih derivata, a zbog njihove sve veće važnosti i primjene u medicini njihova sinteza je postala predmet znanstvenog istraživanja mnogih organskih i medicinskih kemičara.

2. OPĆI DIO

2.1. Sinteza derivata fenantrena

Fenantren je policiklički aromatski ugljikovodik sastavljen od tri kondenzirana benzenska prstena. Pojavljuje se u obliku bijelog praha koji fluorescira plavo.⁴ Slabo je topljiv u vodi, ali je topljiv u nepolarnim organskim otapalima kao što su toluen, eter, kloroform, octena kiselina ili benzen. Upotrebljava se u organskim sintezama kao početni prekursor te u industriji lijekova, bojila i eksploziva.⁵

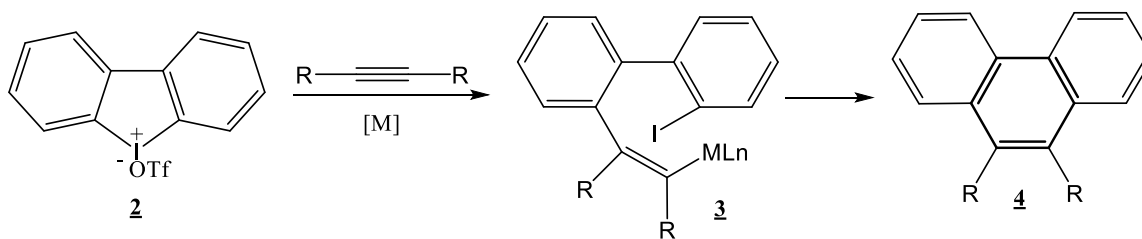


Slika 1. Struktura fenantrena

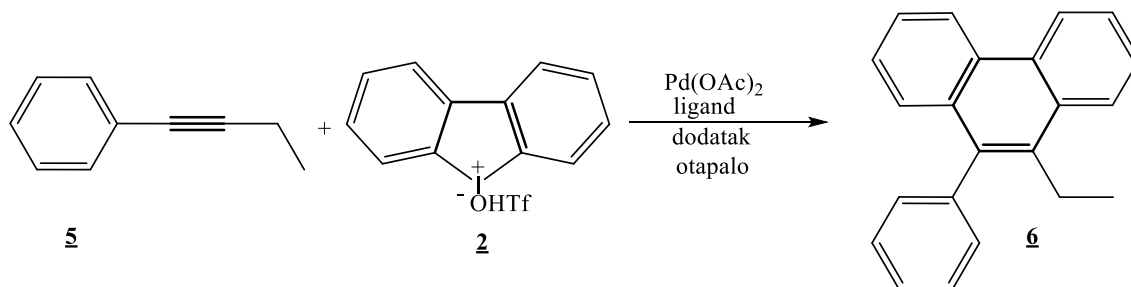
Zbog svoje molekularne strukturne značajke u materijalima i važne farmakološke aktivnosti, fenantren je privukao pažnju mnogih znanstvenika, posebice organskih i medicinskih kemičara. Mnoga istraživanja ukazala su na njegova potencijalna antiupalna, antitumorska i antituberkulozna svojstva.⁶

Fenantren se može sintetizirati različitim sintetskim metodama kao što su benzin-alkin-benzin umetanja, intramolekularna ciklizacija ili benzanulacijska reakcija. Međutim, ove metode imaju i svoja ograničenja kao što su osjetljivi reakcijski uvjeti i korištenje toksičnih reagensa. Najjednostavnija metoda za sintezu fenantrena je [4+2] cikloadicija. Nakamura i Takahashi sa svojim suradnicima su primjenom organometalnih reagensa osjetljivih na vlagu, učinili svoje sintetske putove za dobivanje fenantrena još zahtjevnijim. Takahashi je sintetizirao fenantren koristeći kromov reagens i *n*-butil-litij, dok je Nakamura tu sintezu ostvario željezo kataliziranom [4+2] benzanulacijom između alkina i 2-alkenilfenil supstituiranog Gringardovog reagensa.⁷

Wu i suradnici⁸ su sintetizirali višesupstituirane derivate fenantrena prema Shemi 1, gdje R - ovi predstavljaju odgovarajuće supstituente, paladijem kataliziranom [4+2] benzanulacijom umetanjem unutrašnjeg alkina u ciklički difenilni jodidni intermedijer. Proveli su niz reakcija koristeći različita organska otapala kako bi dobili odgovarajući produkt. Reakcijom 1-fenilbutina **8** i cikličkog jodidnog intermedijera **2**, prema Shemi 2, priređen je 9-etil-10-fenilfenantren **6**. Koristeći različita polarna i nepolarna otapala dobili su različita iskorištenja reakcije, a najveće iskorištenje od 82% dobili su koristeći 1,2-dikloretan (DCE) što se može vidjeti iz Tablice 1.



Shema 1. Sinteza derivata fenantrena 4



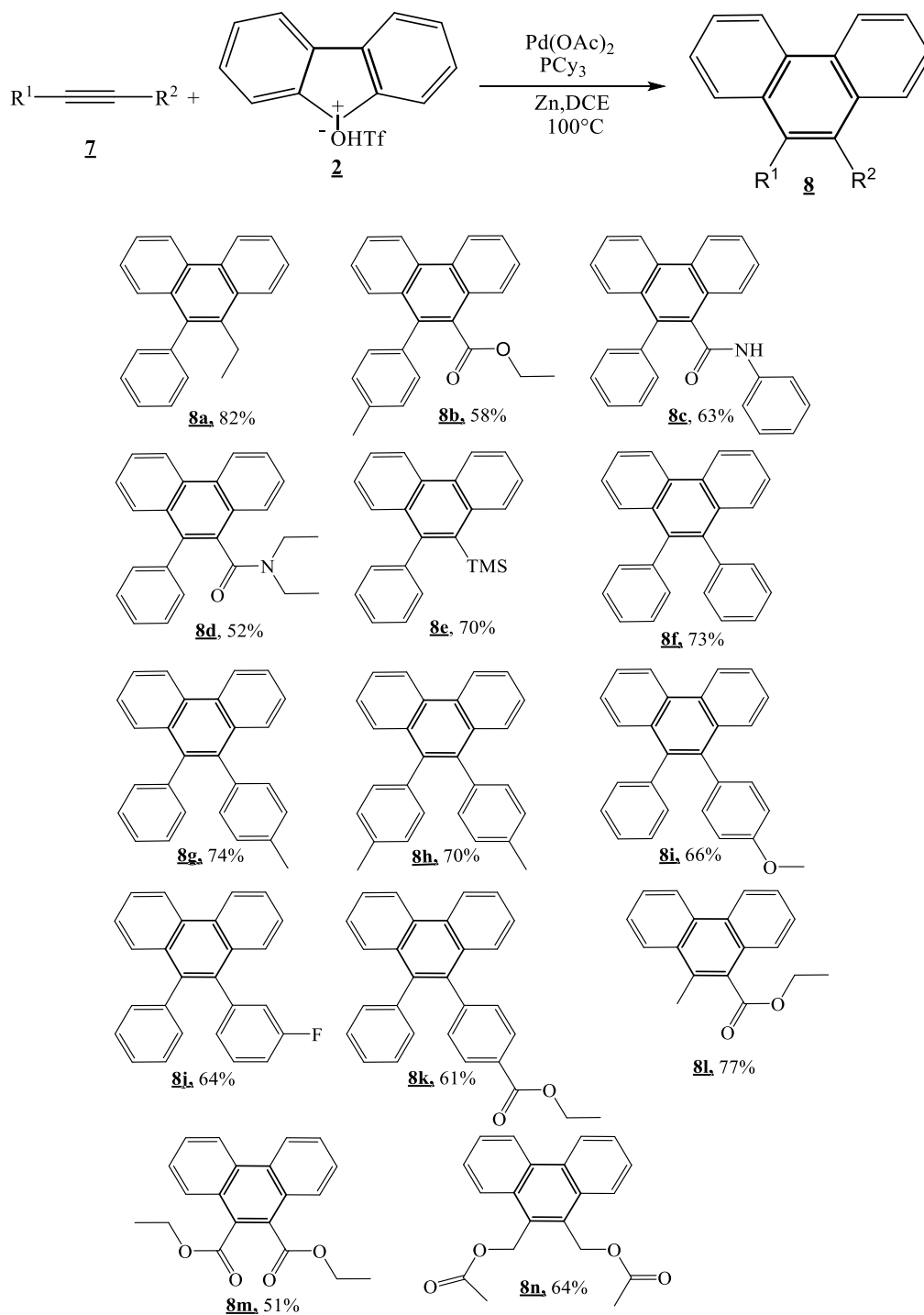
Shema 2. Sinteza fenantrena 6

Studija je pokazala da cinkov prah povećava iskorištenje reakcije te ubrzava regeneraciju Pd(OAc)₂ što se vidi prema iskorištenju reakcije koje se smanjilo kada cink nije dodan. Bakar kao reduktivni metal također povećava iskorištenje, ali ne toliko dobro kao cink. Iskorištenje reakcije se smanji kada se temperatura promijeni s 100 °C na 80 °C.

Tablica 1. Reakcijski uvjeti za reakciju prema Shemi 2.

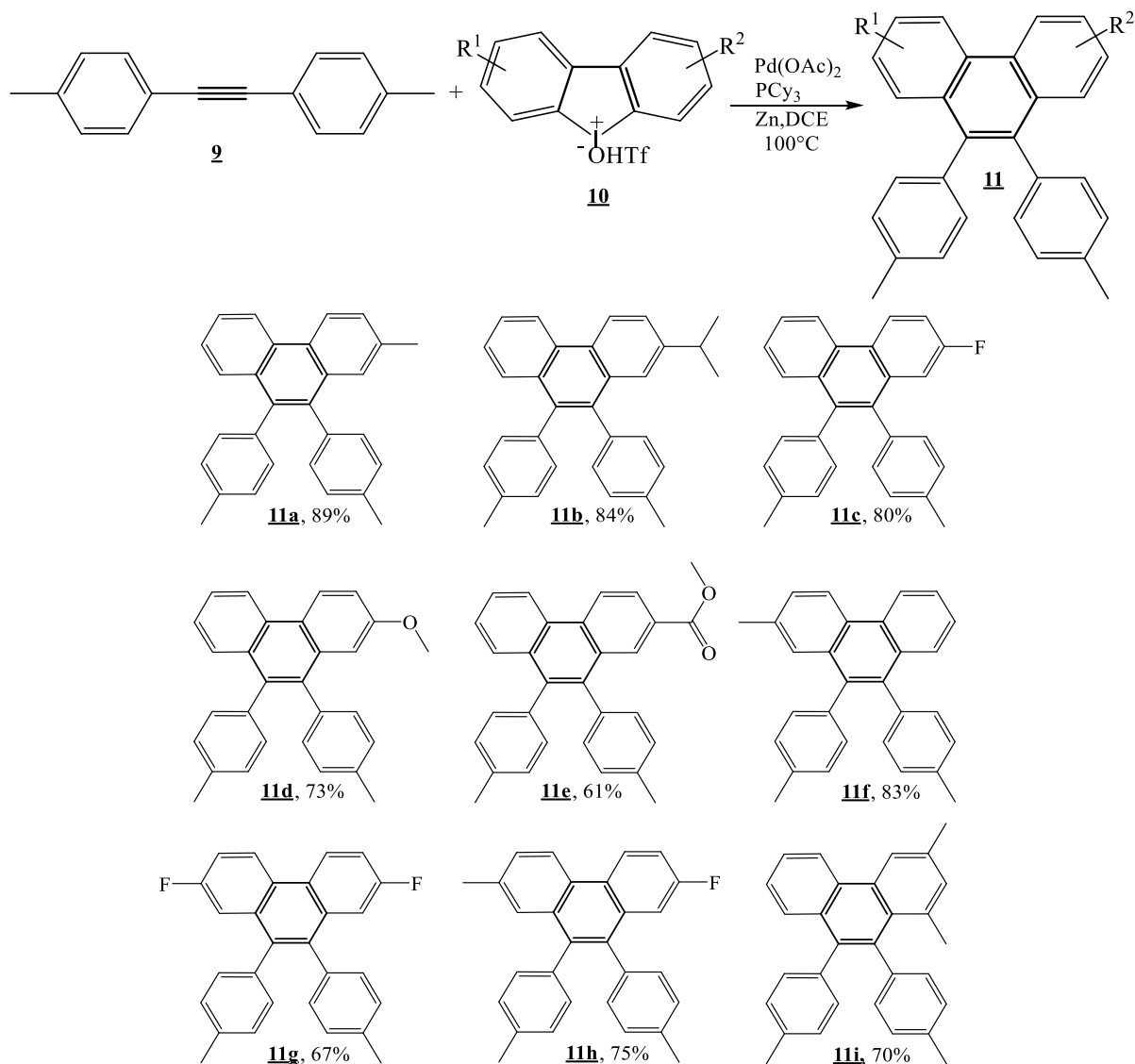
Redni broj	Ligand	Otapalo	Aditiv	Iskorištenje (%)
1	PPh ₃	DCE	Na ₂ CO ₃	32
2	PPh ₃	i-PrOH	Na ₂ CO ₃	Malo
3	PPh ₃	DMF	Na ₂ CO ₃	20
4	PPh ₃	NMP	Na ₂ CO ₃	21
5	PPh ₃	Toluen	Na ₂ CO ₃	27
6	PPh ₃	DCE	Na ₂ CO ₃	ND
7	PPh ₃	DCE	-	37
8	PPh ₃	DCE	Zn	47
9	Dppe	DCE	Zn	30
10	Dppf	DCE	Zn	51
11	Bu ₃ P	DCE	Zn	48
12	P(NMe ₂) ₃	DCE	Zn	53
13	PCy ₃	DCE	Zn	82
14	PCy ₃	DCE	-	50
15	PCy ₃	DCE	Cu	63
16	PCy ₃	DCE	Zn	62

Reakcijom unutrašnjeg alkina **7** s jodidnim intermedijerom **2**, prema Shemi 3, uz odgovarajuće optimalne uvjete, zagrijavanjem na 100 °C kroz 15 h uz DCE kao otapalo, priređeni su željeni fenantreni **8** u iskorištenju od 51-82%. Osim unutrašnjih alkina korišteni su i diarilni alkini koji su podvrgnuti [4+2] benzanulacijskoj reakciji kako bi se dobili željeni fenantreni. Alifatski alkini su također uspješno prevedeni u očekivani produkt.



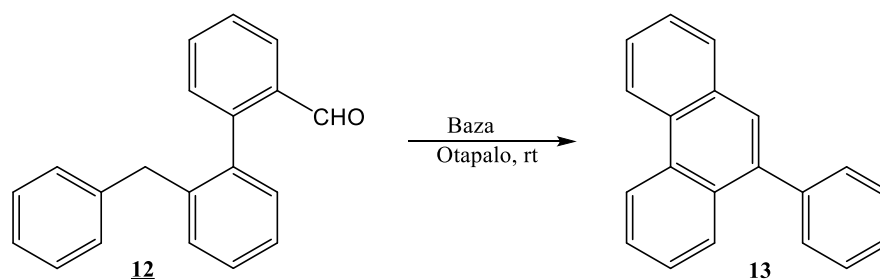
Shema 3. Sintaza derivata fenantrena **8**

Zatim je ispitana reakciju između diarilne jodidne soli **10** s različitim supstumentima i alkina **9**. Pri standardnim reakcijskim uvjetima, uz DCE kao otapalo i zagrijavanjem na 100 °C 15 h, jodidne soli s elektron-donorskim grupama se prevode u željene fenantrene **11**.



Shema 4. Sintaza derivata fenantrena **11**

Chen i suradnici⁹ su proveli sintezu derivata fenantrena intramolekularnom ciklizacijom 1,1-bifenilnog aldehida i ketona pomoću *t*-KOBu uz DMF kao otapalo, te su predložili put reakcije slobodnih radikala. Ispitali su reakciju intramolekularne ciklizacije 2-benzil-(1,1-bifenil)-2-karbaldehida **12**, prema Shemi 5, kako bi dobili odgovarajući derivat fenantrena **13**.



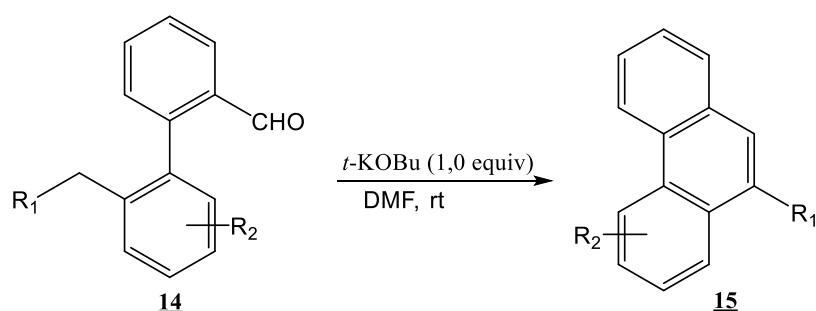
Shema 5. Intramolekularna ciklizacija spoja **12**

Korištenjem različitih otapala i baza dobivena su različita iskorištenja reakcije što se može vidjeti iz Tablice 2. Najveće iskorištenje reakcije od 93% ostvareno je dodavanjem 3,0 ekvivalenta kalijevog *tert*-butoksida (*t*-KOBu) uz zagrijavanje na 90 °C. Promjenom temperature na sobnu uz sve ostale uvjete nepromijenjene, ostvareno je iskorištenje od 92%. Korištenjem DMSO kao otapala nastaje 54% produkta **13** u kombinaciji s 9-metil-10-fenilfenantrenom (32%). Sporedni produkt je dobiven daljnjom reakcijom produkta **13** s DMSO-om. Korištenjem dimetilnilina (DMA) kao otapala, iskorištenje reakcije se smanji na 82%, dok se korištenjem tetrahydrofurana (THF), diklormetana, acetonitrila i dioksana kao otapala ne dobiva željeni produkt (iskorištenje 0%). Ostale baze kao što su KOMe, NaOMe, KOH daju niža iskorištenja (87-90%) u odnosu na *t*-KOBu, dok slabe baze kao što je K₂CO₃ nisu primjenjive. Reakcijom u mraku dobiven je željeni fenantren u iskorištenju od 89% .

Tablica 2. Reakcijski uvjeti za reakciju prema Shemi 5.

Redni broj	Otapalo	Baza (ekviv.)	Iskorištenje (%)
1	DMF	<i>t</i> -KOBu (3,0)	93
2	DMF	<i>t</i> -KOBu (3,0)	92
3	DMSO	<i>t</i> -KOBu (3,0)	54
4	DMA	<i>t</i> -KOBu (3,0)	82
5	THF	<i>t</i> -KOBu (3,0)	0
6	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -KOBu (3,0)	0
7	Dioksan	<i>t</i> -KOBu (3,0)	0
8	DMF	<i>t</i> -KOBu (3,0)	0
9	DMF	KOMe (3,0)	90
10	DMF	NaOMe (3,0)	87
11	DMF	KOH (3,0)	89
12	DMF	K ₂ CO ₃	0
13	DMF	<i>t</i> -KOBu (1,0)	93
14	DMF	<i>t</i> -KOBu (0,5)	85
15	DMF	<i>t</i> -KOBu (1,0)	89

Kako bi sintetizirali spoj **15**, prema Shemi 6, provedena je intramolekularna ciklizacija spoja **14**. Proveli su niz reakcija pri sobnoj temperaturi koristeći *t*-KOBu kao bazu uz DMF kao otapalo pri čemu su dobiveni odgovarajući derivati fenantrena u iskorištenju od 50-94%. Koristeći fenil kao supstituent R_1 i vodik kao supstituent R_2 dobiven je odgovarajući spoj **15** u iskorištenju od 93%. Zamjena fenilnog supstituenta s vinilnim, amino i benzoksi supstituentom je također prihvatljiva, ali rezultira nešto manjim iskorištenjem od 50-70%. Najveće iskorištenje od 94% postiže se intramolekularnom ciklizacijom 2-naftilnog derivata benzaldehida.



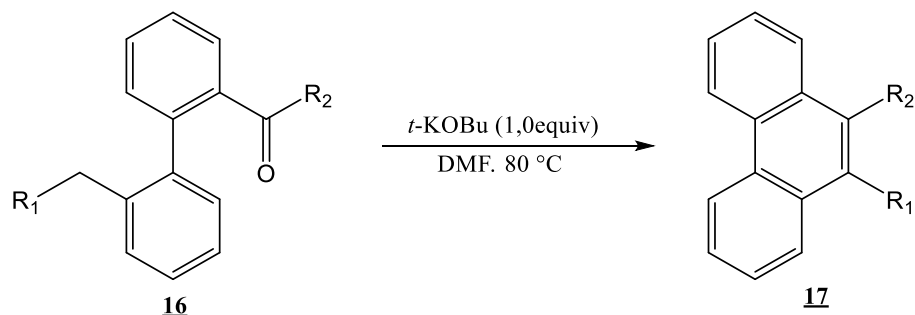
Shema 6. Intramolekularna ciklizacija spoja **14**

Tablica 3. Primjeri supstuenata R_1 i R_2 za Shemu 6

R_1	R_2
Ph	H
2-Me-Ph	5-Me
3-Me-Ph	4-MeOH
H	4-Cl
MeOH	-

Također su ispitali reakciju intramolekularne ciklizacije 1,1-bifenilnih keto derivata **16**, prema Shemi 7, na povišenoj temperaturi. Reakciju su provodili pri 80 °C koristeći *t*-KOBu kao bazu uz DMF kao otapalo.

Dobiveni su raznovrsni derivati fenantrena u različitim iskorištenjima ovisno o supstituentima R_1 i R_2 spoja **16**. Različiti diarilni i alkilni ketoni su se pokazali kao prikladni supstrati. Reakcijom supstrata **16b** nije dobiven željeni derivat fenantrena (iskorištenje 0%).

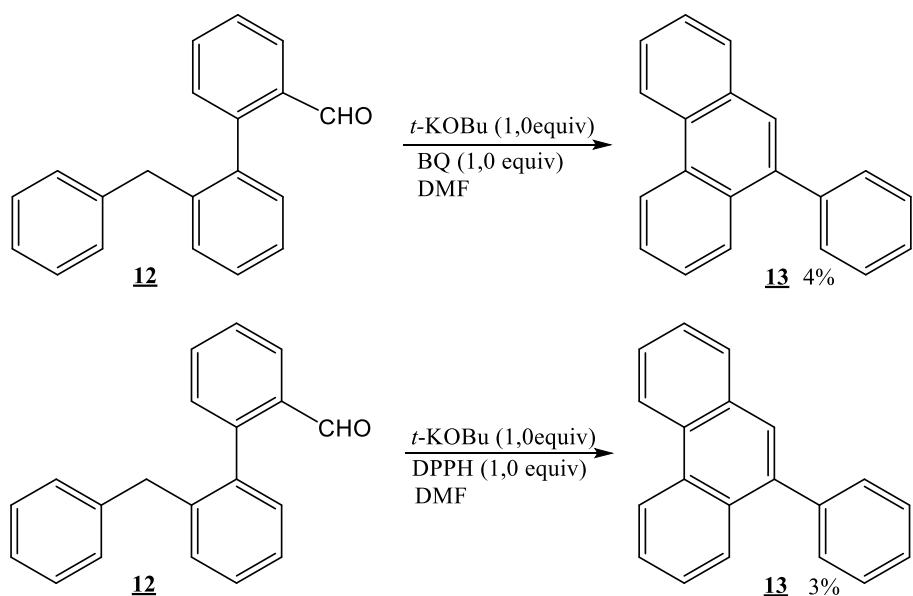


Shema 7. Intramolekularna ciklizacija spoja **16**

Tablica 4. Primjeri supstituenata R_1 i R_2 za Shemu 7

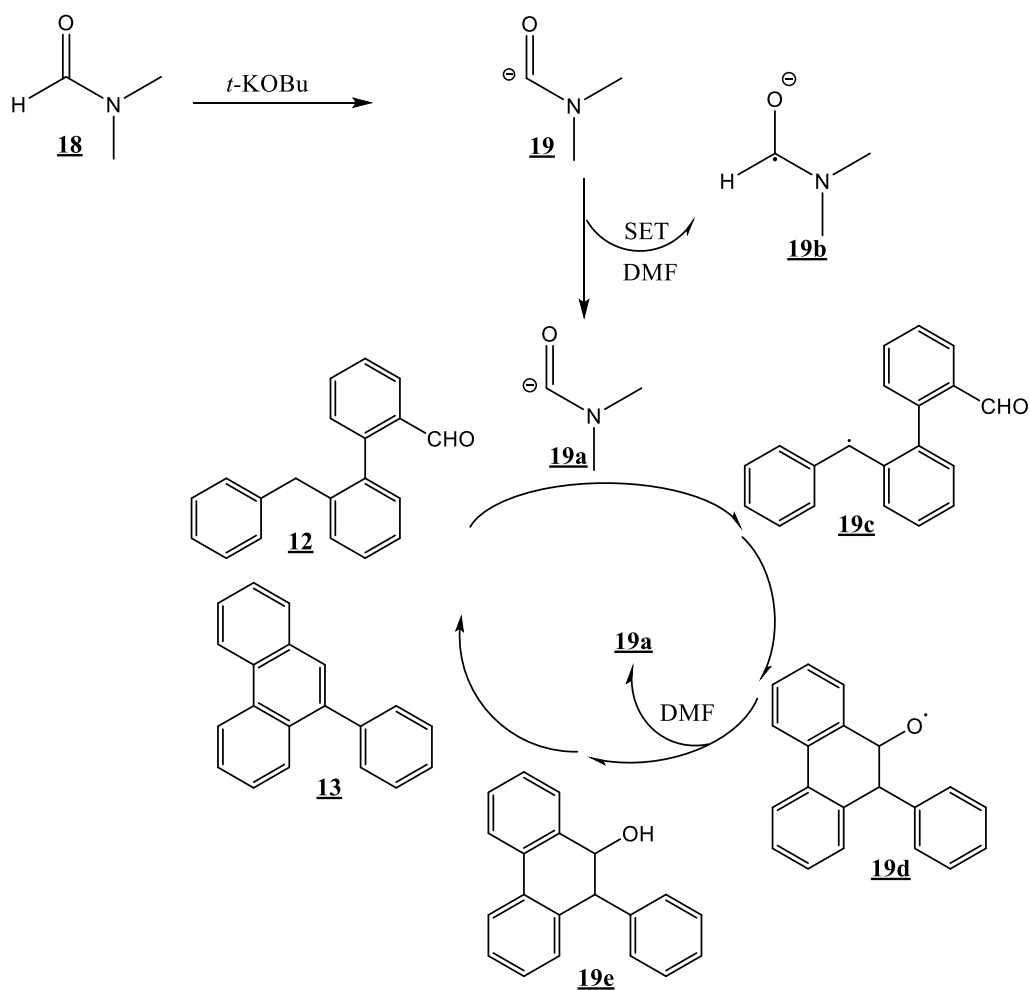
R_1	R_2
Ph	Ph
MeO	2-Me-Ph
-	4-F-Ph
-	4-MeO-Ph
-	4-CF ₃ -Ph
-	Me
-	Cyclo-Pr

Nakon intramolekularne ciklizacije ketona, znanstvenici su ispitali reakciju spoja **12** u prisutnosti radikalnih sredstava BQ (benzokinona) i DPPH (1,1-difenilpikrilhidrazilradikal). Kao rezultat dobili su mala iskorištenja derivata **13**, što je značilo da prisutnost radikala značajno inhibira reakciju (Shema 8). Kako bi dodatno istražili mehanizam reakcije, pojedinačno su proveli EPR analizu otopina t -KOBu/DMF, spoja **12** u t -KOBu/DMF i trifenilmetana u t -KOBu/DMF. Slab EPR signal zabilježen je u otopini t -KOBu/DMF, jači signal pojavio se u otopini spoja **12** i t -KOBu/DMF, a najjači u otopini trifenilmetana i t -KOBu/DMF.



Shema 8. Reakcija nastajanja spoja **13** u prisutnosti radikalnih sredstava

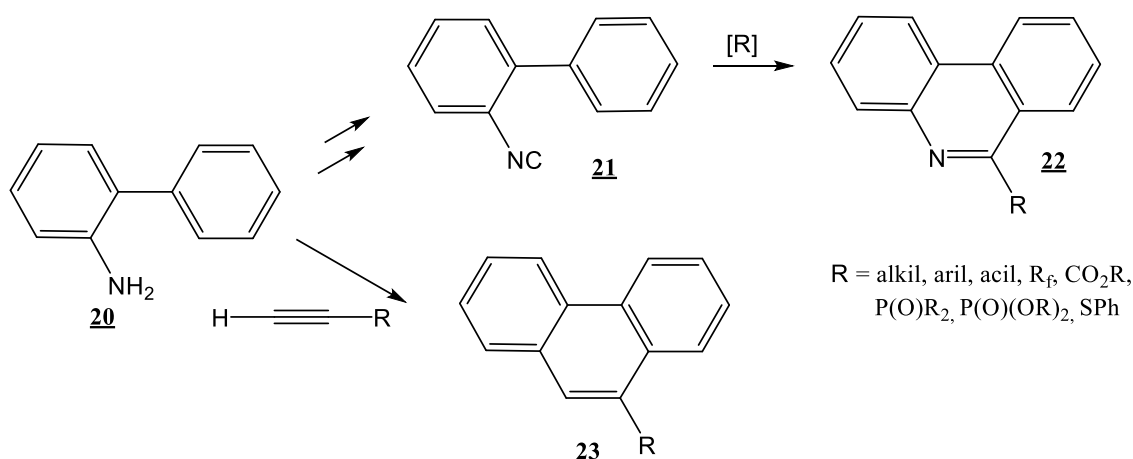
Prijelazni mehanizam reakcije prikazan je na Shemi 9.



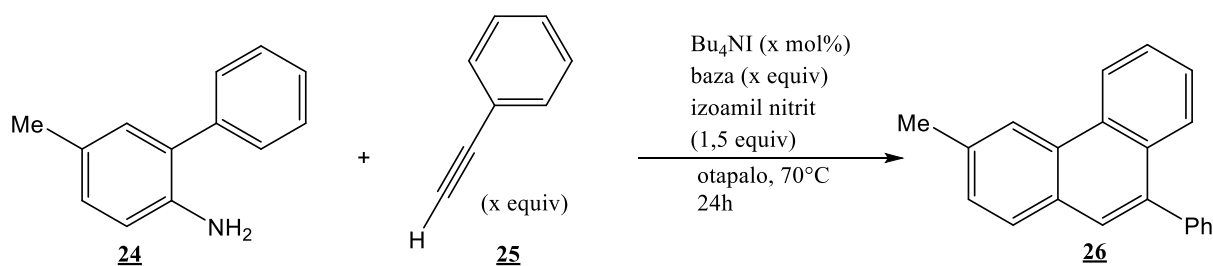
Shema 9. Prijelazni mehanizam reakcije nastajanja spoja **13**

DMF je deprotoniran s *t*-KOBu kako bi nastao karbamoilni anion. Nakon transfera jednog elektrona (SET korak) nastaje karbamoilni radikal **19a**. Radikal **19a** privlači vodik iz supstrata **12** kako bi nastao diarilni radikal **19c**. Intramolekularni radikal adicijom daje radikal **19d** a nakon vezanja vodika iz DMF-a ili spoja **12** nastaje primarni produkt **19e**. Dehidratacijom produkta **19e** nastaje konačni produkt **13**.

Hartmann i suradnici¹⁰ su razvili novu metodu za sintezu fenantrena. Metoda podrazumijeva sintezu derivata fenantrena koja počinje od *orto*-aminobiarila **20** bez prisutnosti metala prema Shemi 10. Biarilamini se *in situ* pretvore u odgovarajuće diazonijeve soli, koje nakon redukcije elektrona daju odgovarajuće arilne radikale. Dodatak alkina i baze potiče homolitičku aromatsku supstituciju (BHAS) koja osigurava nastanak fenantrena u dobrom iskorištenju.



Shema 10. Reakcija nastajanja spoja **22** i **23** preko BHAS reakcije

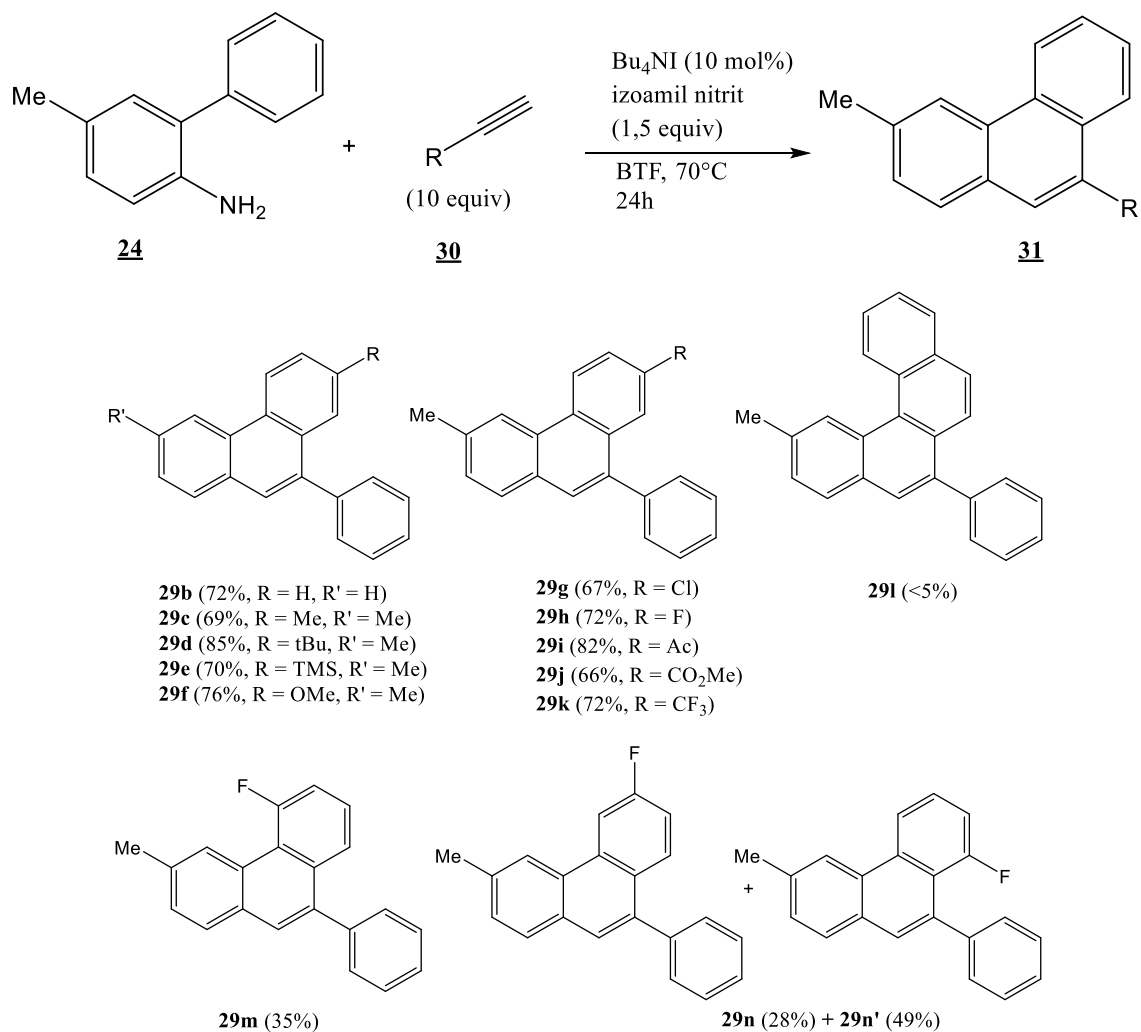


Shema 11. Sintaza spoja **26**

Tablica 5. Reakcijski uvjeti za reakciju prema Shemi 11

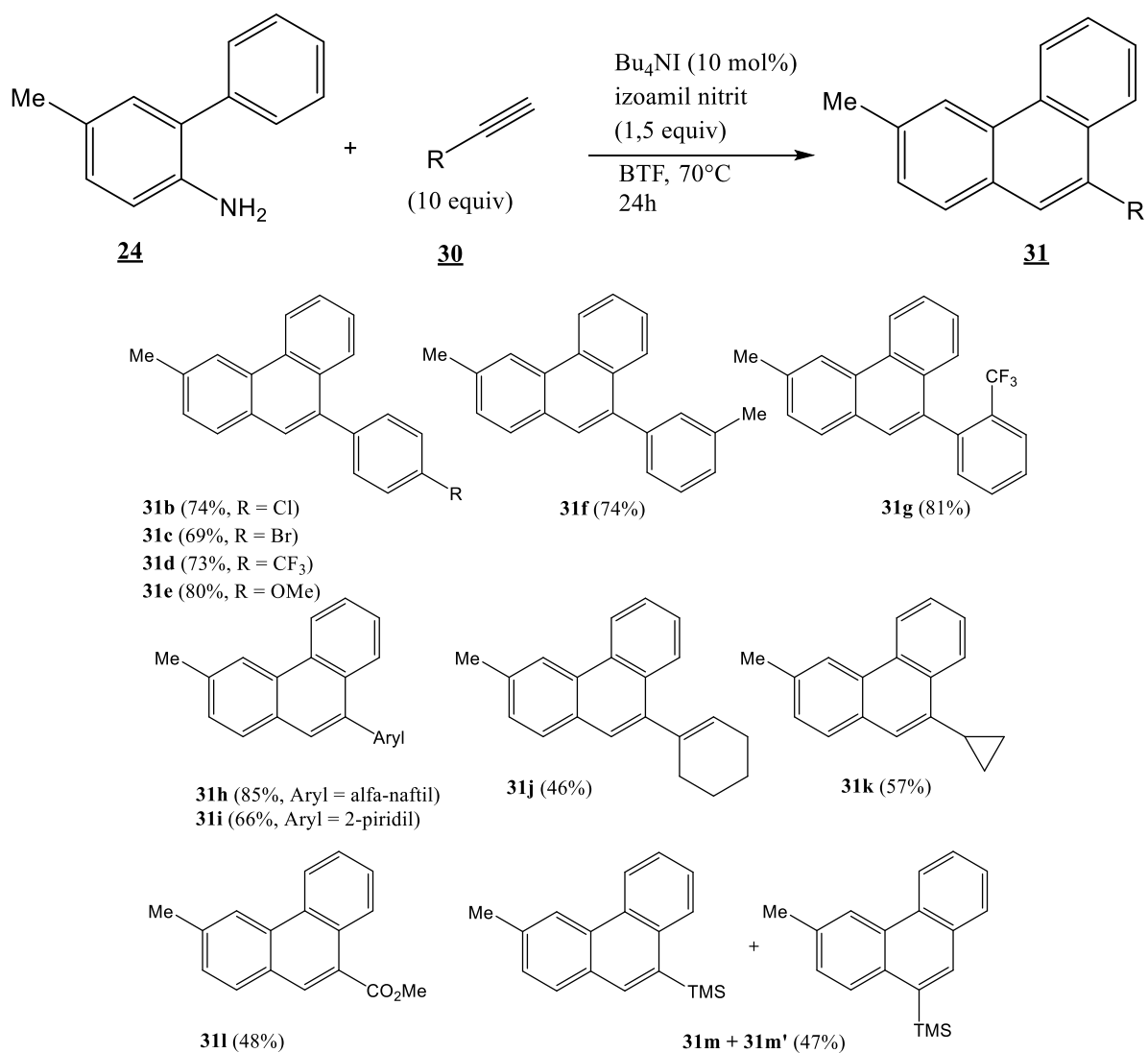
Redni broj	HCCPh (equiv)	<i>Bu</i> ₄ <i>NI</i> (mol%)	Baza (equiv)	Otapalo	Iskorištenje (%)
1	3,0	10	NaOAc (3,0)	MeCN	22
2	5,0	10	NaOAc (3,0)	MeCN	55
3	10,0	10	NaOAc (3,0)	MeCN	34
4	5,0	20	NaOAc (3,0)	MeCN	32
5	5,0	10	NaOAc (1,1)	MeCN	48
6	5,0	10	NaOAc (1,1)	BTF	62
7	5,0	10	CsOAc (1,1)	BTF	46
8	5,0	10	-	BTF	60
9	5,0	10	-	Dioksan	14
10	5,0	10	-	MeCN	54
11	5,0	10	-	MeCN	60
12	10,0	10	-	MeCN	78
13	15,0	10	-	MeCN	72
14	10,0	5	-	MeCN	66
15	10,0	10	-	MeCN	55
16	10,0	-	-	MeCN	39

U optimalnim uvjetima različiti aminobifenili **27**, prema Shemi 12, reagiraju s fenilacetenom kako bi dali odgovarajuće fenantrene **29** u dobrom iskorištenju. Znanstvenici su prvo ispitali učinak supstituenta na arenskom dijelu biarila gdje se javlja BHAS reakcija. BHAS na naftilnom dijelu daje produkt **29l** malog iskorištenje do 5%. Aminobifenili koji nose elektron-donorske skupine na *para* položaju su se pokazali dobrima dajući fenantrene **29c-f** u iskorištenju od 69-85%. Elektronski efekti na *para* položaju nisu važni jer sustavi koji nose elektron odvlačeće skupine za sintezu fenantrena funkcioniraju dobro. *Orto*-bifenilni derivat supstituiran fluorom **29m** nastaje u nešto nižem iskorištenju od 35%, dok aminobifenil **27** koji na *meta* položaju ima fluor daje izomere **29n** i **29n'**.



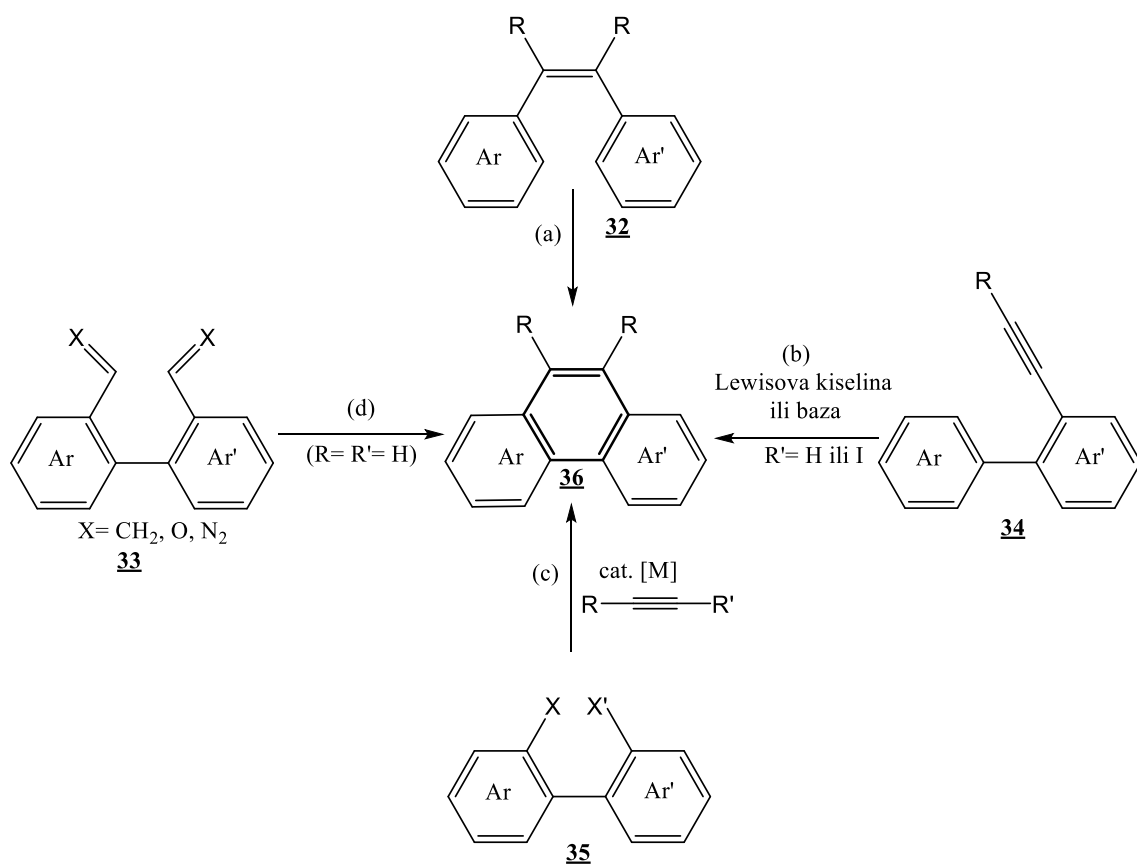
Shema 12. Sinteza spoja **29** (varijacija aminobifenilne komponente)

Zatim je ispitana reakcija s obzirom na alkinski radikalski akceptor prema Shemi 13. Elektronski efekti nastali od *para*-supstituenta arilnog acetilena su slabi te nastaju derivati fenantrena **31b-e** u iskorištenju od 69-80%. *Orto*- i *meta*-supstituenti na arilnom dijelu su podnošljivi te nastaju derivati fenantra **31f** (74%) i **31g**(81%).

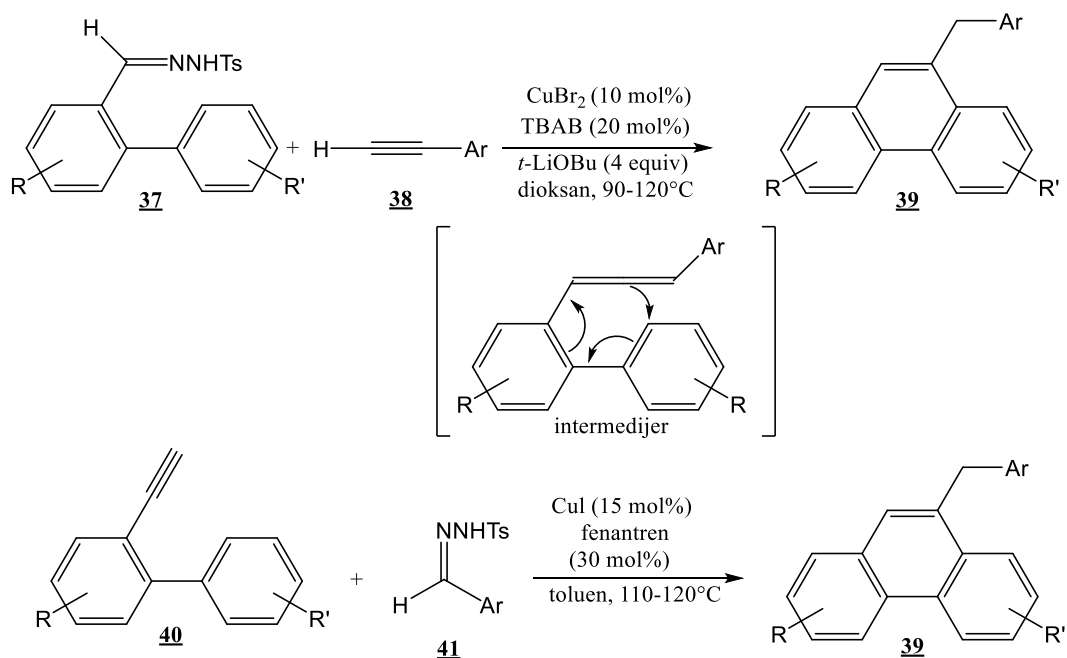


Shema 13. Sinteza spoja **31** (varijacija alkilne komponente)

Kako bi dobili različite derivate fenantrena, Hossain i suradnici¹¹ su proveli sintezu fenantrena putem bakrom kataliziranog unakrsnog spajanja *N*-tosilhidrazona i terminalnih alkina. Reakcija rezultira nastajanjem intermedijera nakon čega slijedi šest- π -elektron ciklizacija–izomerizacija koja daje derivate fenantrena u dobrom iskorištenju prema Shemi 15.

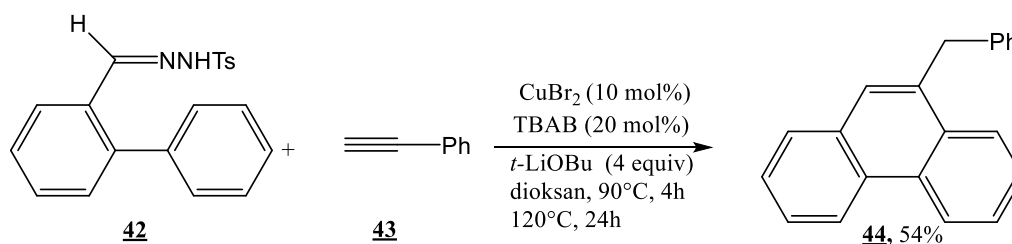


Shema 14. Općeniti načini sinteze derivata fenantrena



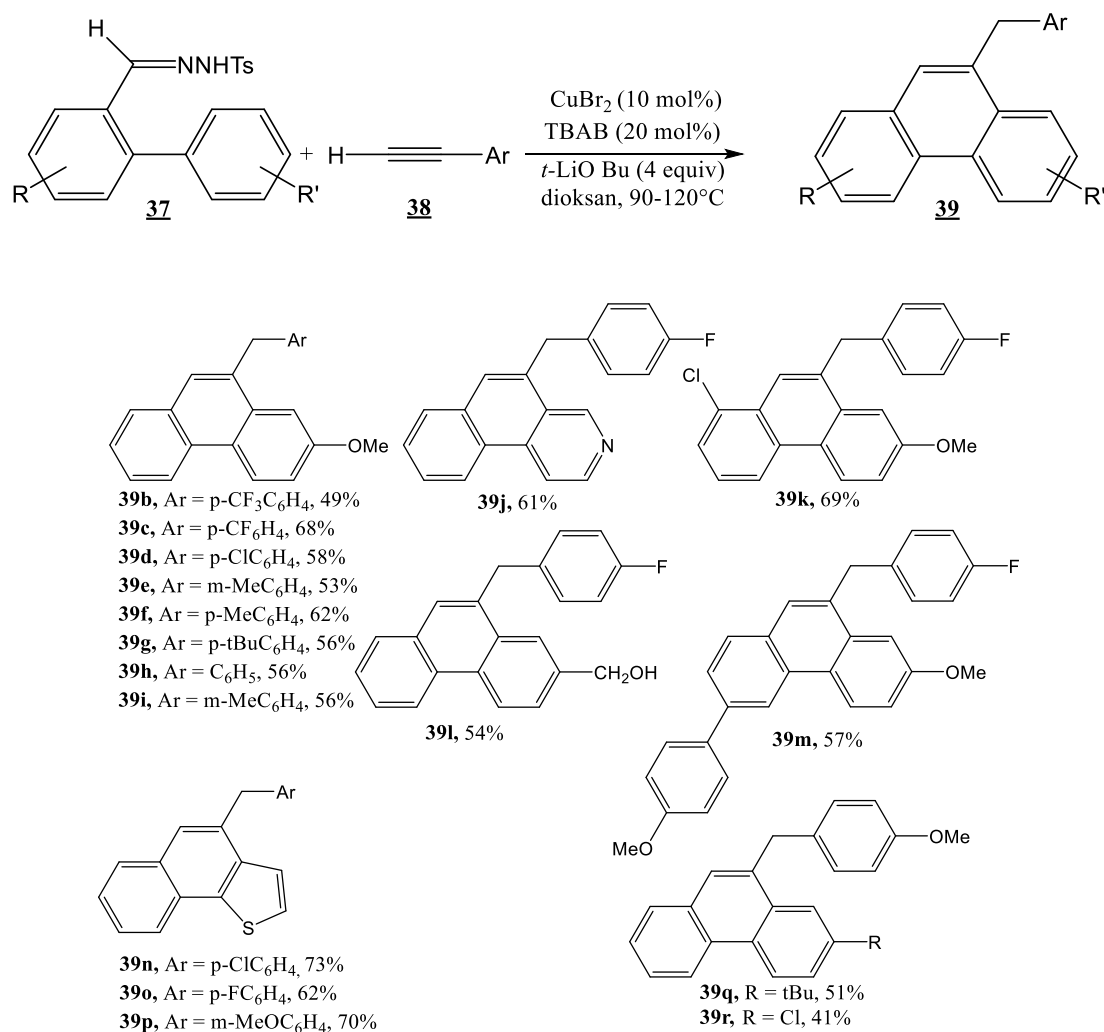
Shema 15. Sintaza spoja **39**

Prva bakrom katalizirana sinteza fenantrena ispitana je između *N*-tosilhidrazona **42** i etinilbenzena **43** prema Shemi 16, korištenjem dioksana kao otapala pri 90 °C tijekom 4 h, zatim pri 120 °C kroz 24 h pri čemu nastaje derivat fenantrena **44** u iskorištenju od 54%.



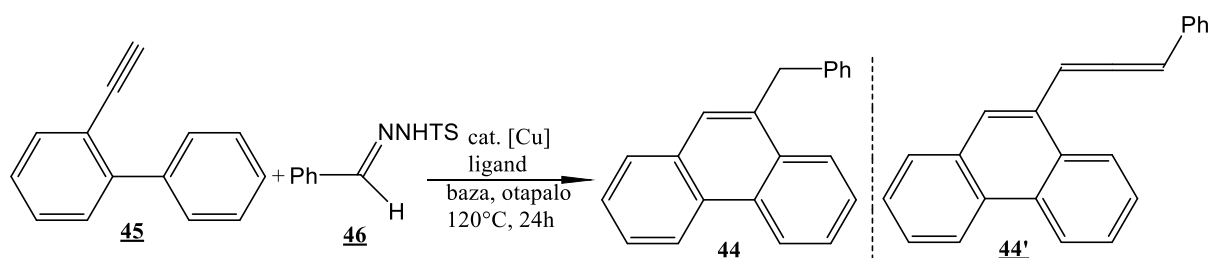
Shema 16. Sinteza spoja **44**

Sintezu derivata fenantrena proveli su na dva načina. Prvi način je reakcija između *N*-tosilhidrazona **37**, priređenog iz [1,1-bifenil]-2-karbaldhida, i terminalnih alkina **38** kao početnih spojeva, pri čemu nastaju različiti derivati fenantrena **39b-r** u iskorištenju od 49-73%, Shema 17.



Shema 17. Sinteza derivata fenantrena **39b-r**

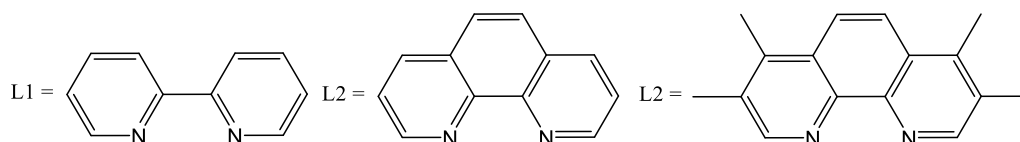
Drugi način sinteze su proveli reakcijom *N*-tosilhidrazona, priređenog iz aromatskog aldehida, i 2-alkinilbifenila **45** prema Shemi 18. Prvo su ispitali reakciju između 2-etinilbifenila **45** i *N*-tosilhidrazona **46** koristeći CuI kao katalizator u prisutnosti *t*-LiOBu pri čemu su dobili produkt **44** u iskorištenju od 25% i nusprodukt **44'** u iskorištenju od 15%. Kada su reakciju provodili 24 h pri 120 °C nusprodukt nije nastao, a produkt **44** je dobiven u iskorištenju od 40%, Tablica 6.



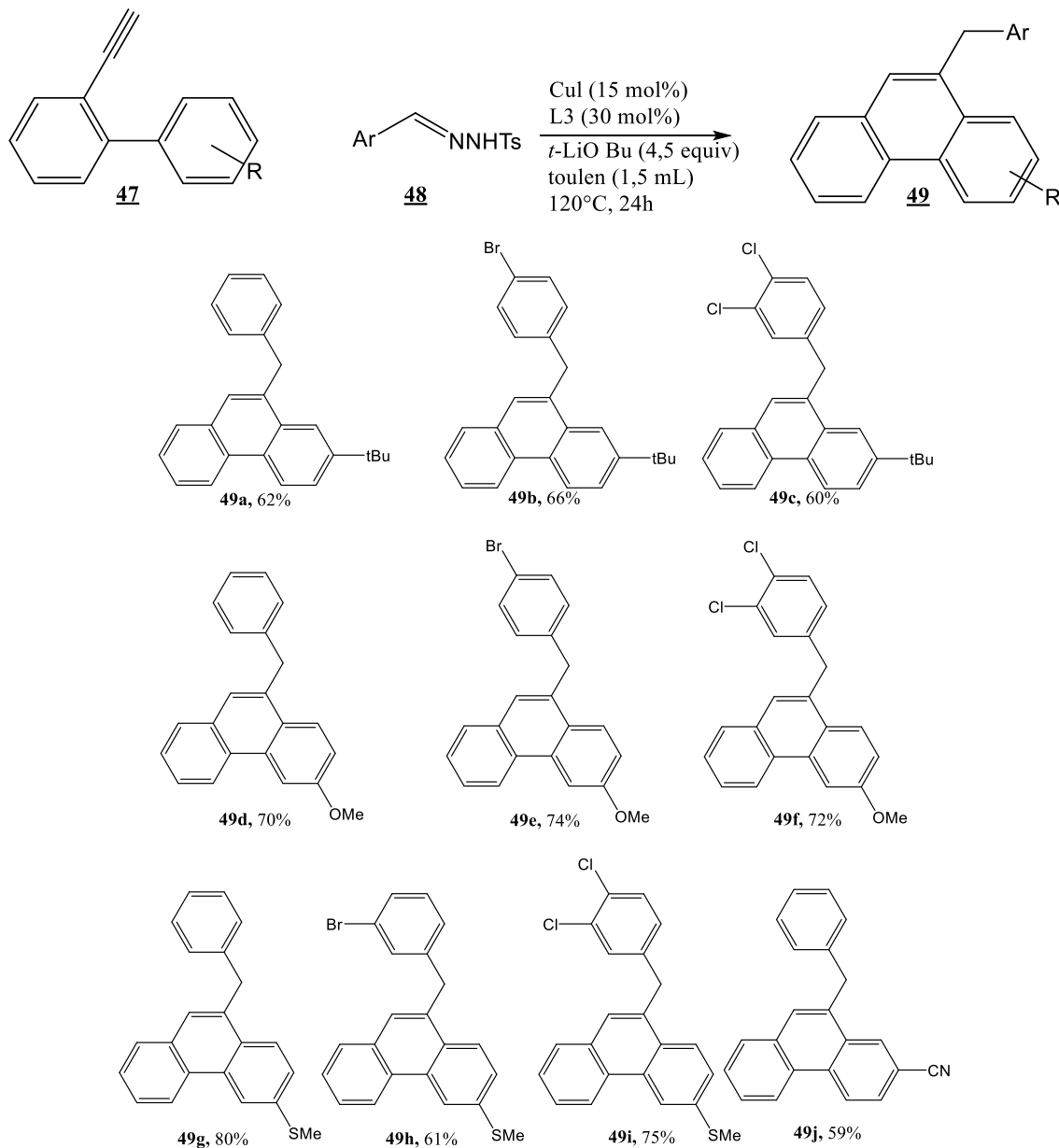
Shema 18. Sinteza spoja **44**

Tablica 6. Reakcijski uvjeti za reakciju prema Shemi 18

Redni broj	Katalizator	Ligand	Baza	Otapalo	Iskorištenje (%)
1	CuI	-	<i>t</i> -LiOBu	Dioksan	40
2	CuI	-	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	42
3	CuI	-	<i>t</i> -LiOBu	DMF	29
4	CuI	PPh ₃	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	51
5	CuI	L1	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	48
6	CuI	L2	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	62
7	CuI	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	64
8	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	52
9	CuBr	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	58
10	CuCl	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	46
11	CuOTf·C ₆ H ₆	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	25
12	CuBr ₂	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	60
13	Cu(OTf) ₂	L3	<i>t</i> -LiOBu	Toluen	35
14	CuI	L3	NaH	Toluen	47
15	CuI	L3	KOH	Toluen	25
16	CuI	L3	Cs ₂ CO ₃	Toluen	21

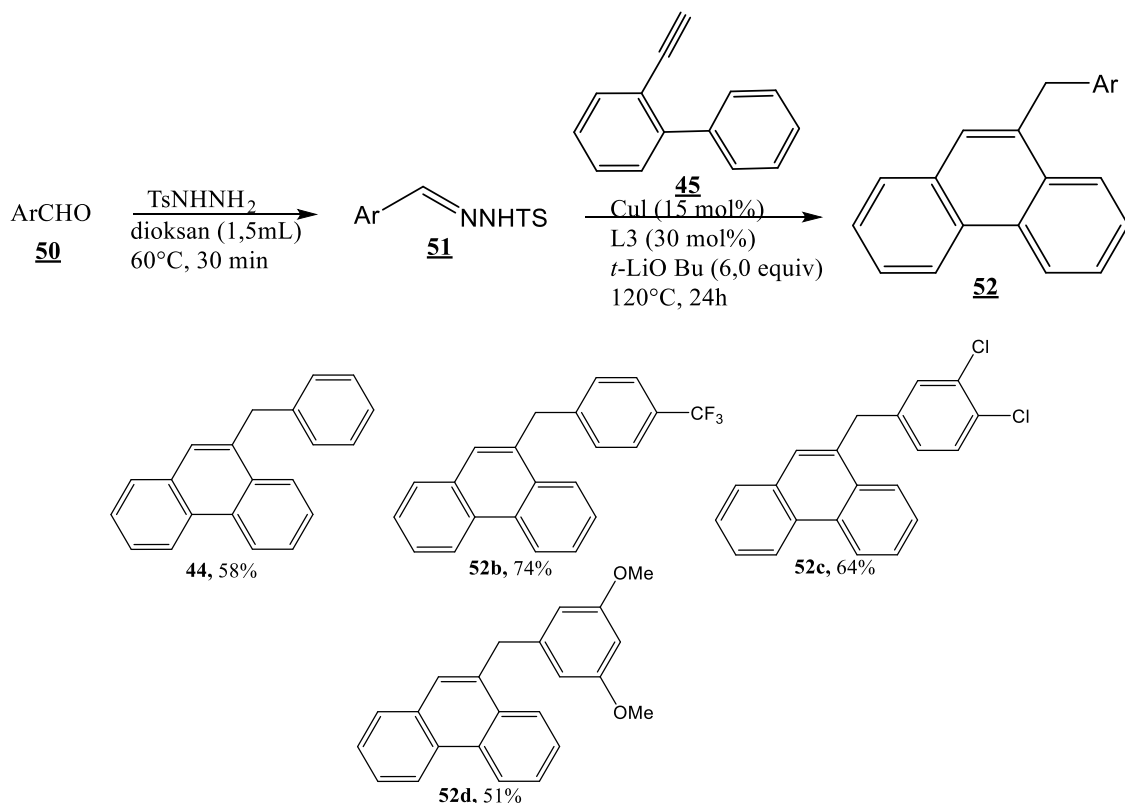


Zatim je ispitana reaktivnost alkina **47** prema Shemi 19. U optimalnim reakcijskim uvjetima, alkini **47** koji posjeduju alkilne, alkoksidne i tioalkilne supstituente na aromatskom prstenu korišteni su kao supstrati za reakciju s aromatskim tosilhidrazonima **48** pri čemu su dobiveni derivati fenantrena **49a-j** u različitim iskorištenjima.



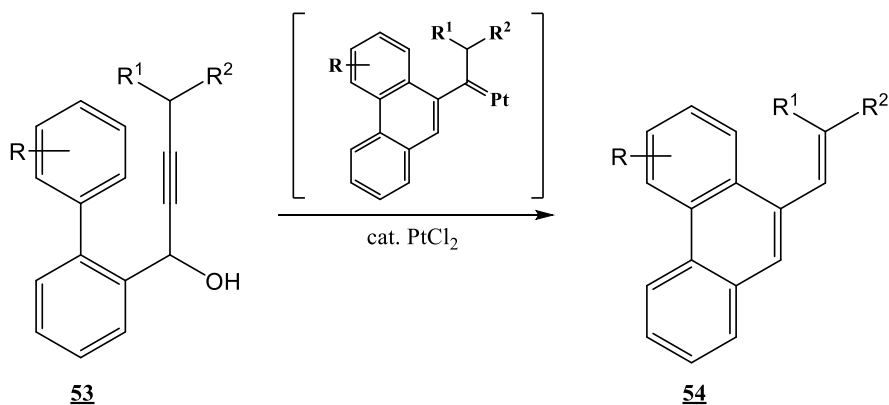
Shema 19. Sinteza spojeva **49a-49j**

Nakon toga je provedena *one-pot* reakcija dobivanja derivata fenantrena direktno iz aldehida prema Shemi 20, čime je pojednostavljen način dobivanja fenantrena uz dobivene jednake rezultate kao kod višestupanjskog dobivanja fenantrena.



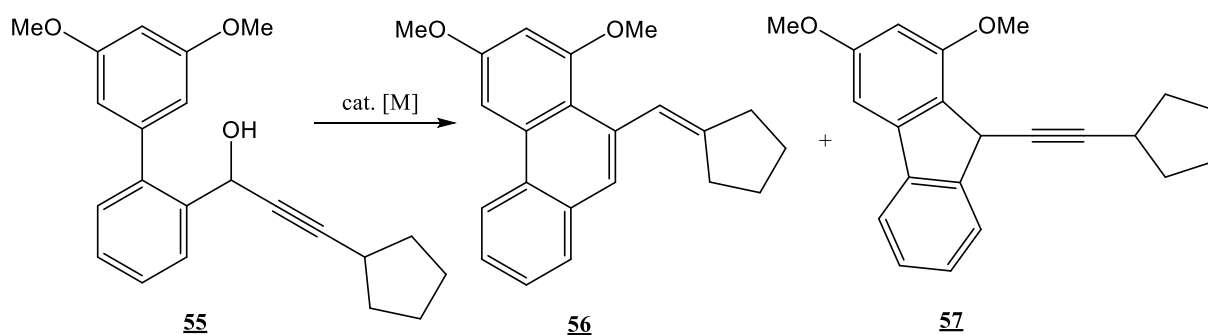
Shema 20. One-pot dobivanje derivata fenantrena

Kwon i suradnici¹² su, prema Shemi 21, proveli platinom kataliziranu reakciju dobivanja derivata fenantrena iz bifenilnih propargilnih alkohola preko karbenskog intermedijera.



Shema 21. Sintaza spoja **54**

Iz lako dostupnih biarilnih propargilnih alkohola **55**, prema Shemi 22, dobiveni su spojevi **56** i **57**. Korištenjem različitih otapala i katalizatora dobivena su različita iskorištenja reakcije prema Tablici 7. Korištenjem PtCl₂ kao katalizatora te toluena kao otapala dobiveno je najveće iskorištenje od 98% i to bez nusprodukta **57**, dok korištenjem InCl₃ i AgOTf nastaje samo nusprodukt **57** u iskorištenju od 62-80%.

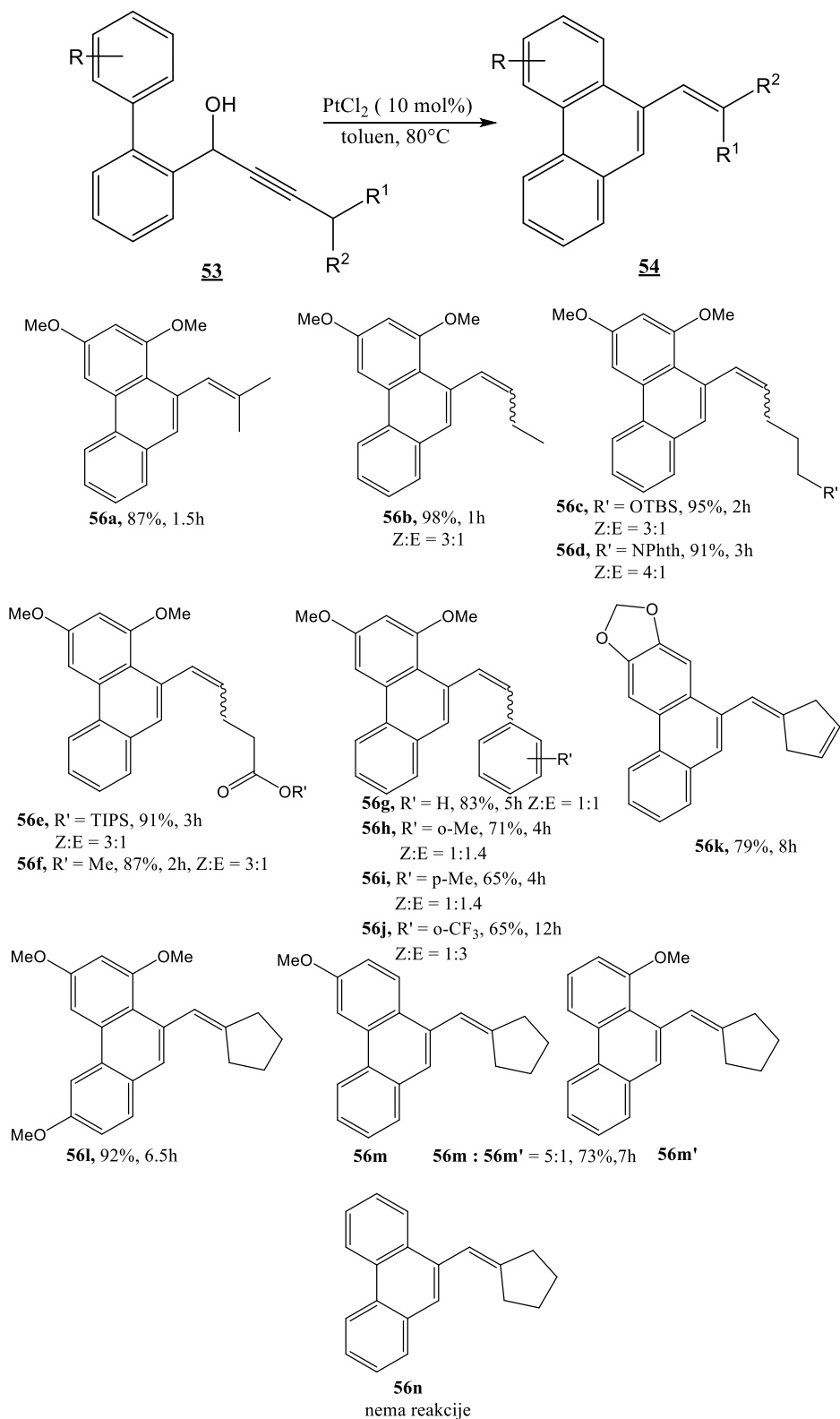


Shema 22. Sinteza spoja **56** uz nastajanje nusprodukta **57**

Tablica 7. Reakcijski uvjeti za reakciju prema Shemi 22

Redni broj	Katalizator (10 mol %)	Otapalo	Temperatura (°C)	Vrijeme (h)	Iskorištenje spoja 56 (%)	Iskorištenje spoja 57 (%)
1	Pd(OAc) ₂	Toluen	80	20	0	0
2	Cp(PPh ₃) ₂ RuCl	Toluen	80	20	0	0
3	InCl ₃	Toluen	80	2	0	80
4	AgOTf	Toluen	80	1	0	62
5	AuCl	Toluen	80	20	16	33
6	AuCl ₃	Toluen	80	2	21	39
7	PtCl ₂	Toluen	80	1	98	0
8	PtCl ₄	Toluen	80	1	88	5
9	PtBr ₂	Toluen	80	1	76	16
10	PtCl ₂	ClCH ₂ C H ₂ Cl	80	10	76	9
11	PtCl ₂	THF	80	1	89	6

U optimalnim reakcijskim uvjetima, koristeći PtCl₂ kao katalizator uz toluen kao otapalo, znanstvenici su mijenjanjem supstituenata na spoju **53** prema Shemi 23, ispitali učinkovitost reakcije nastajanja derivata fenantrena **54**.

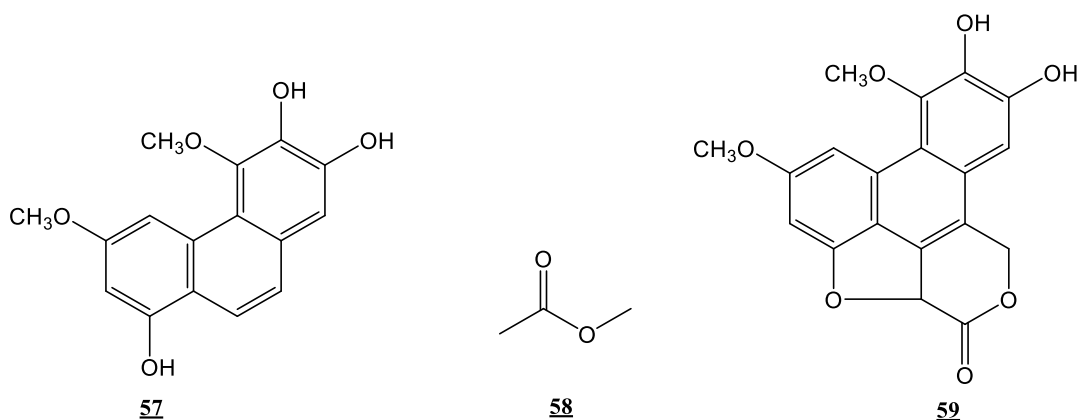


Shema 23. Sinteza spoja **56**

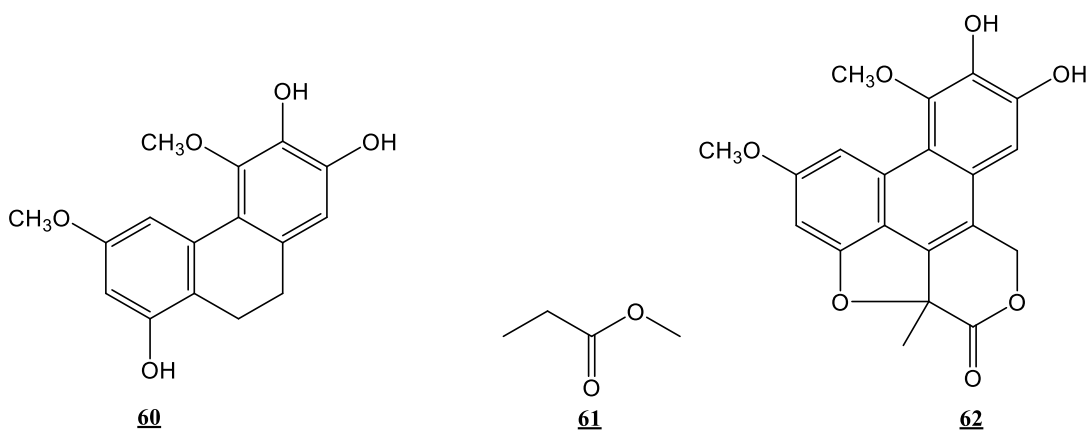
2.2. Biološka aktivnost fenantrena i njegovih derivata

Mnoga istraživanja su pokazala da se velik broj različito supstituiranih fenantrena pojavljuje u više od 10 biljnih porodica. Većina tih fenantrena je uglavnom izolirana iz *orchidaceae*, *combretaceae*, *dioscoreaceae* i *betulaceae* porodice. Fenantreni i stilbeni, poznati kao fitoaleksini, posjeduju različite biološke aktivnosti uključujući antitumorsko, antibakterijsko i protuupalno djelovanje.¹³

Mushi i suradnici¹⁴ su izolirali bioaktivne spojeve iz korijena biljke *Combretum adenogonium* kako bi procijenili njihovo antibakterijsko i citotoksično djelovanje. Ekstrakt je dobiven korištenjem 20%-tnog etanola te daljnjim frakcioniranjem sa smjesom *n*-butanol/voda (1:1). Analizom *n*-butanolne frakcije izolirani su spojevi **57**, **59**, **60** i **62**. Zatim su ispitana njihovo antibakterijsko i citotoksično djelovanje korištenjem. Nakon spektroskopskih analiza, za spoj **57** je potvrđena struktura 2,3,8-trihidroksi-4,6-dimetoksifenantren, a za **60** 2,3,8-trihidroksi-4,6-dimetoksi-9,10-dihidrofenantren. Spoj **59** je dobiven kondenzacijom spoja **57** s metil-acetatom **58**, (Slika 1) dok je spoj **62** dobiven kondenzacijom spoja **60** s metil-propionatom **61** (Slika 2). Spojevi (**57**, **59**, **60** i **62**) su pokazali aktivno djelovanje protiv bakterije *Pseudomonas aeruginosa* te toksičnost u koncentraciji sličnoj kao kod nekih lijekova za liječenje raka.

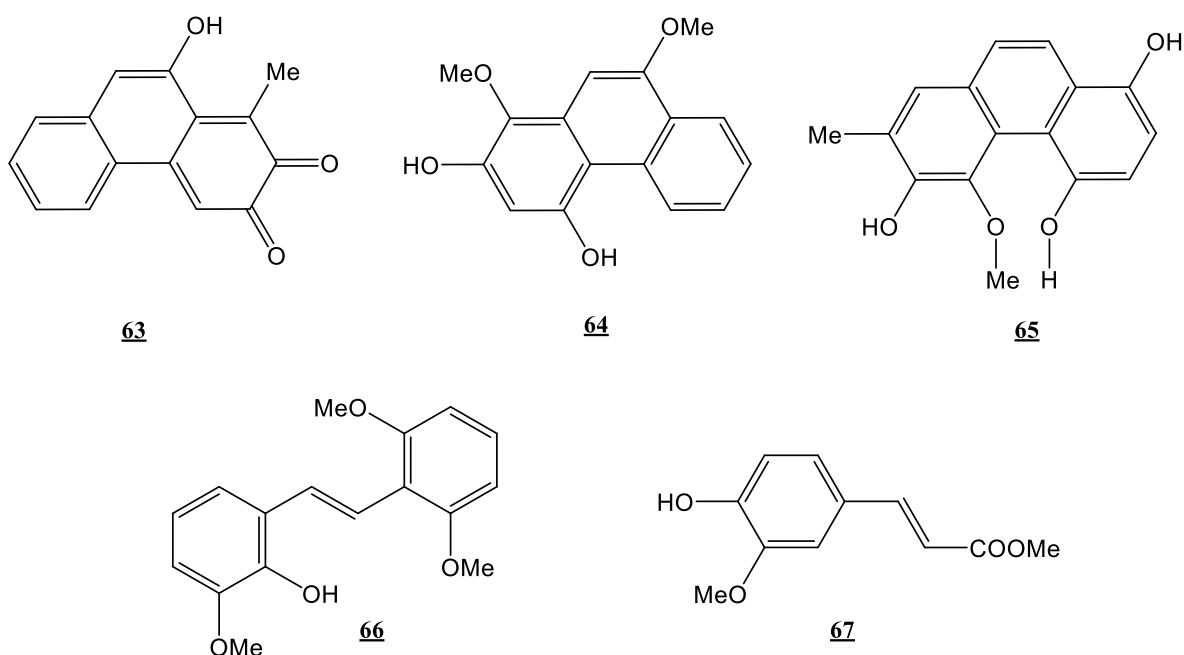


Slika 2.



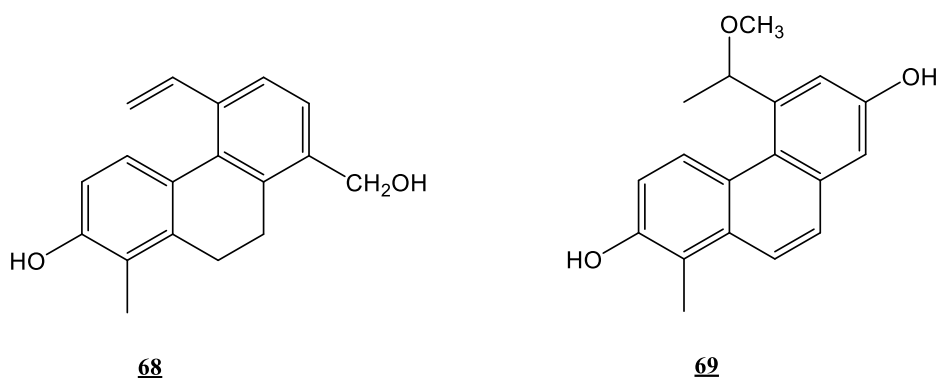
Slika 3.

Khamko i suradnici¹⁵ su iz korijena biljke *Stemona tuberosa* izolirali tri nova fenantrena, stemofenantrene **63-65**, izopinosilvin **66** i metil-ferulat **67** kako bi ispitali njihovo antitumorsko djelovanje. Prah korijenja biljke *Stemona tuberosa* se ekstrahira korištenjem 95%-tnog metanola, ekstrakt se nanese na silikagel te se kolonskom kromatografijom izoliraju spojevi **63-67**. Spojevi **63-65** su izolirani u obliku bezbojnog ulja, spoj **66** kao žućkasto ulje, dok je spoj **67** identificiran kao metil-ferulat. Zatim je ispitana citotoksičnost izoliranih spojeva. Spojevi **65** i **66** su pokazali umjerenu citotoksičnu aktivnost protiv stanica karcinoma kože, dojke, pluća i jetre. Spojevi **63** i **67** nisu pokazali nikakvu aktivnost protiv stanica raka kože, dok je spoj **64** inhibirao njihov rast.



Slika 4.

Ma i suradnici¹⁶ su izolirali dva nova derivata fenantrena **68** i **69** zajedno s 15 ranije poznatih derivata fenantrena iz biljke *Juncus effusus*, te su ispitali njihovo citotoksično i protuupalno djelovanje. Biljka *Juncus effusus* se ekstrahira pomoću 95%-tnog etanola nakon čega se ekstrakt nanese na silikagel te se kolonskom kromatografijom izoliraju novi spojevi **68** i **69** te 15 poznatih spojeva. Spoj **68**, dobiven u obliku žutog praha, utvrđen je kao 8-hidroksimetil-2-hidroksi-1-metil-5-vinil-9,10-dihydrofenantren, a spoj **69** također u obliku žutog praha kao 5-(1-metoksietil)-1-metilfenantren-2,7-diol. Oba spoja pokazala su dobar protuupalni učinak i dobru citotoksičnu aktivnost prema pet staničnih linija raka (SHSY-5Y, SMMC-7721, HepG-2, Hela i MCF-7).



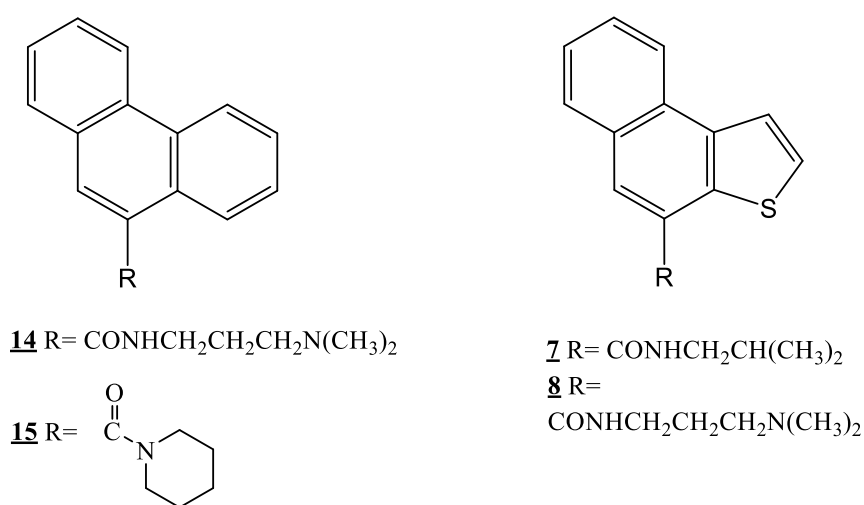
Slika 5.

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Cilj rada

Cilj ovog rada bila je priprava novih amido supstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena **7-8** i amido supstituiranih derivata fenantrena **14-15** kao potencijalnih biološki aktivnih derivata.

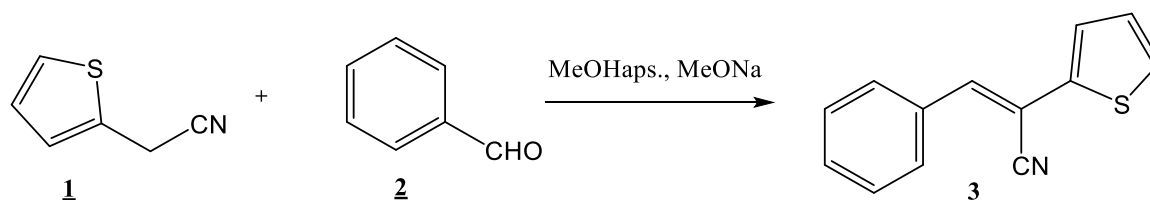
Za sintezu ciljanih acikličkih spojeva korištene su metode klasične organske sinteze dok je za sintezu cikličkih derivata, osim klasičnih metoda organske sinteze, korištena fotokemijska dehidrociklizacija. Svi priređeni spojevi su spektroskopski okarakterizirani ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom.



Slika 6. Strukture ciljnih molekula

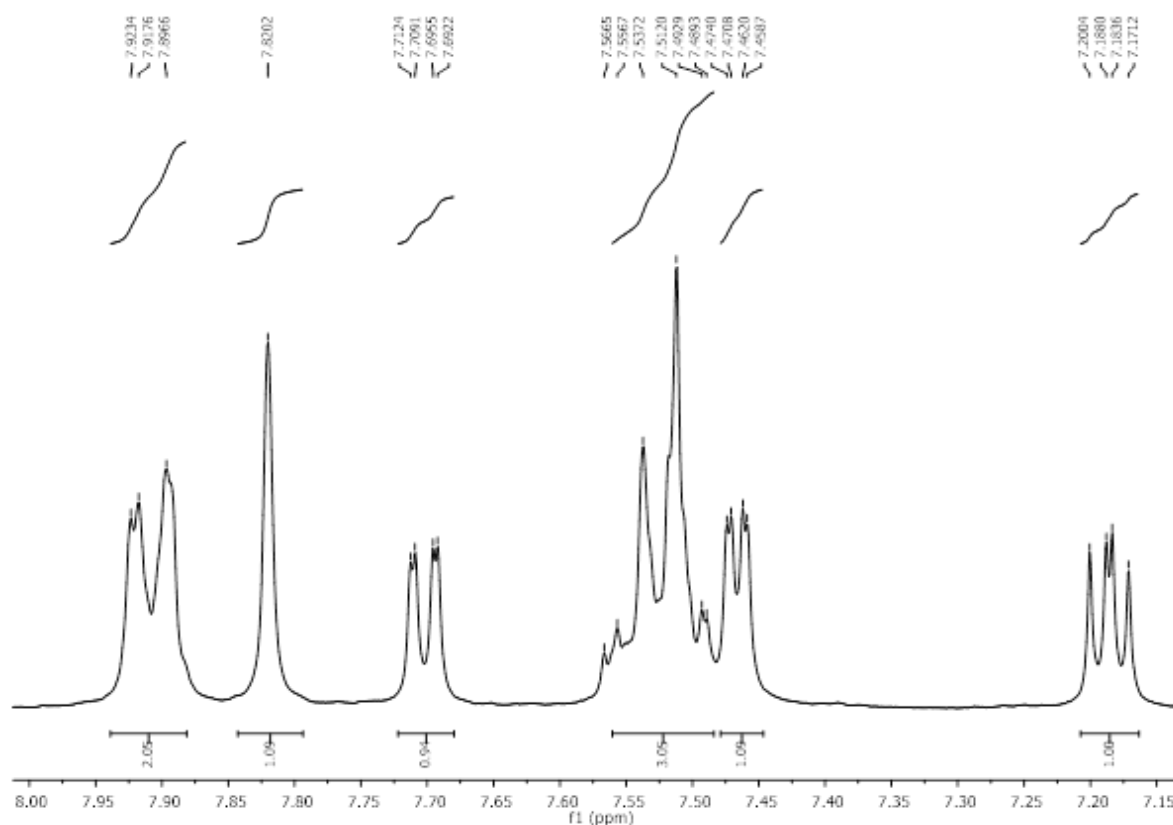
3.2. Sinteza derivata nafto[2,1-*b*]tiofena

Priprava monosupstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena provedena je u više stupnjeva. U prvom stupnju, prema Shemi 24, provedena je reakcija kondenzacije tiofen-2-acetonitrila **1** i benzaldehida **2** u apsolutnom metanolu uz korištenje natrijevog metoksida pri čemu je dobiven aciklički derivat 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **3** u iskorištenju od 64%.¹⁷



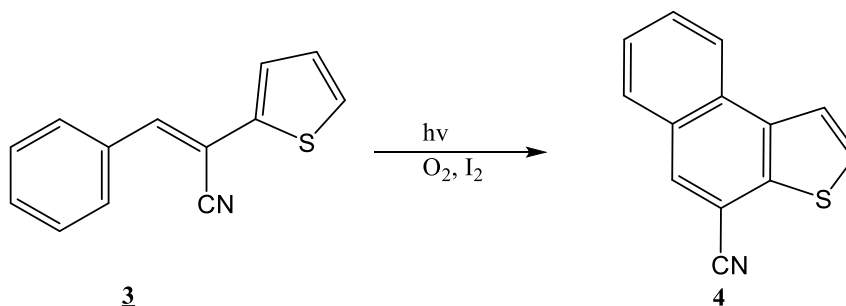
Shema 24. Sinteza 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **3**

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a struktura dobivenog spoja **3** je potvrđena ¹H NMR spektroskopijom. Iz ¹H NMR spektra 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **3** vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,17-7,93 ppm te singlet na 7,82 koji odgovara protonu vinilne skupine.



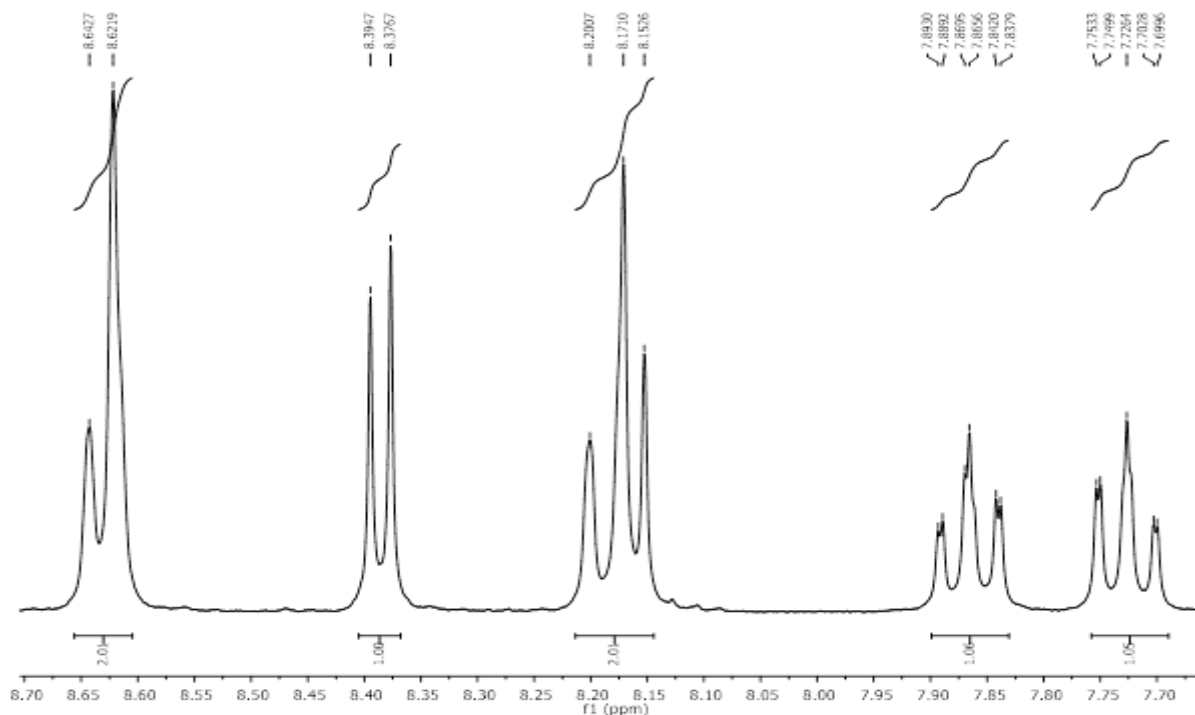
Slika 7. ¹H NMR spektar spoja **3**

Sljedeći stupanj sinteze bila je priprava 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **4**, prema Shemi 25, koja je provedena fotokemijskom dehidrociklizacijom, osvjetljavanjem UV viskotlačnom živinom lampom 6 sati. Reakcija fotokemijske ciklizacije provedena je u etanolu uz dodatak joda i upuhivanje zraka. Iskorištenje provedene sinteze spoja **4** iznosilo je 81,1%.¹⁸



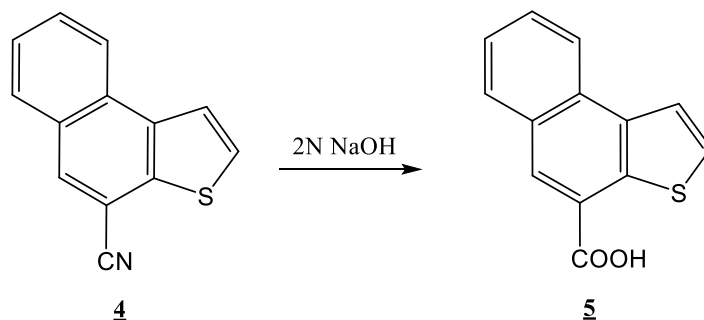
Shema 25. Fotokemijska ciklizacija spoja **3**

Tijek reakcije praćen je UV/Vid spektroskopijom, a struktura spoja **4** potvrđena je ¹H NMR spektroskopijom. Na slici 8 prikazan je ¹H NMR 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **4** na kojem je vidljiv odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,69-8,65 ppm, te nestanak singleta koji pripada protonu vinilne skupine.



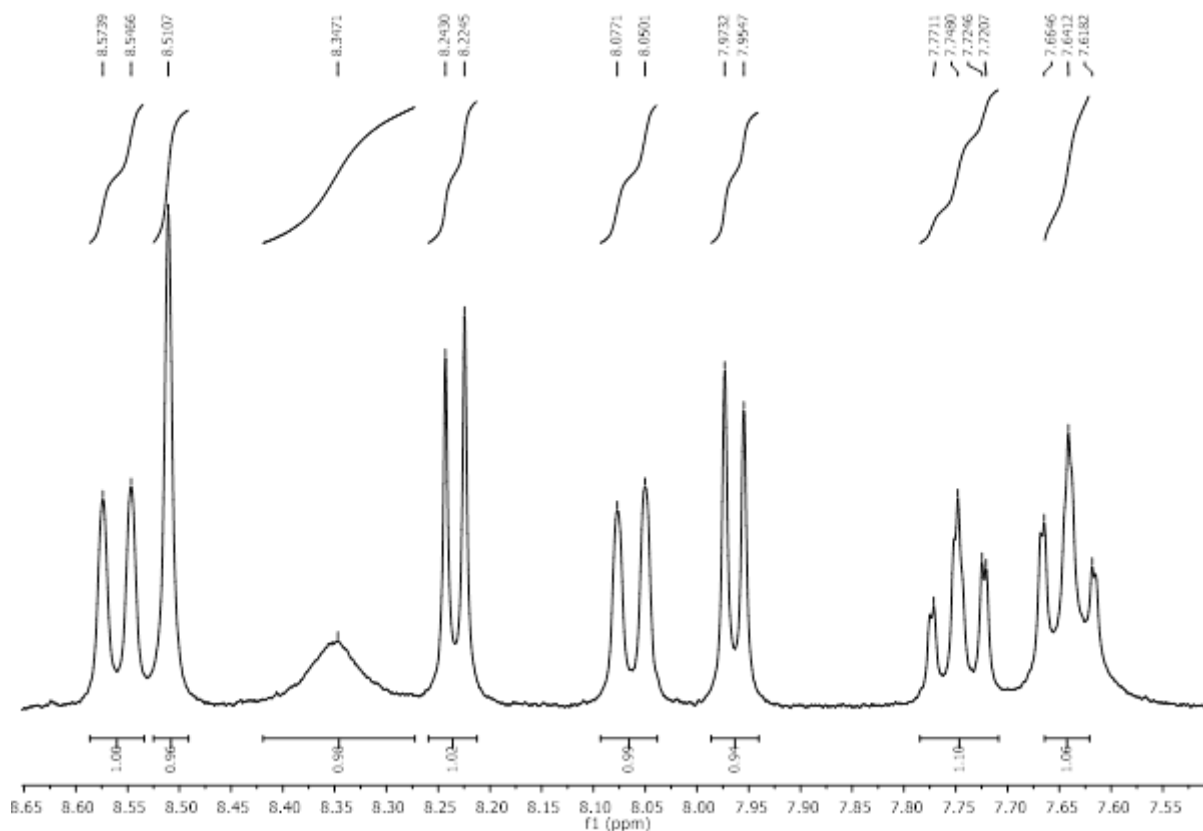
Slika 8. ¹H NMR spektar spoja **4**

Baznom hidrolizom cijano supstituiranog derivata **4**, prema Shemi 26, u 2N NaOH priređena je nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilna kiselina **5** u iskorištenju od 91,2%.¹⁹



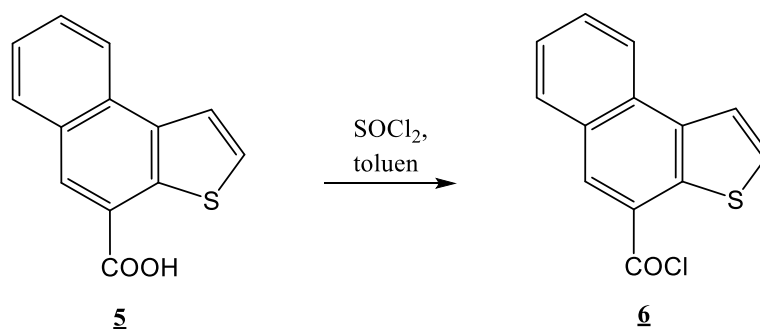
Shema 26. Sinteza nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **5**

Na Slici 9. prikazan je ¹H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **5** u kojem možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,64-8,56 ppm te singlet na 8,34 ppm koji odgovara protonu karbonilne skupine.



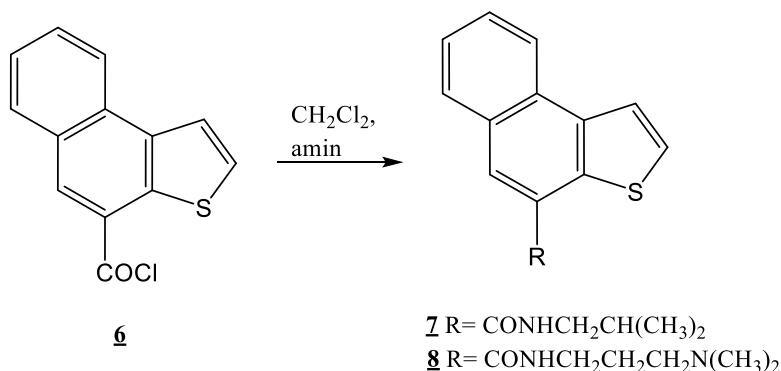
Slika 9. ¹H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **5**

Reakcijom nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **5** s SOCl₂, prema Shemi 27, u apsolutnom toluenu priređen je nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorid **6** u iskorištenju od 96,3%.



Shema 27. Sinteza je nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6**

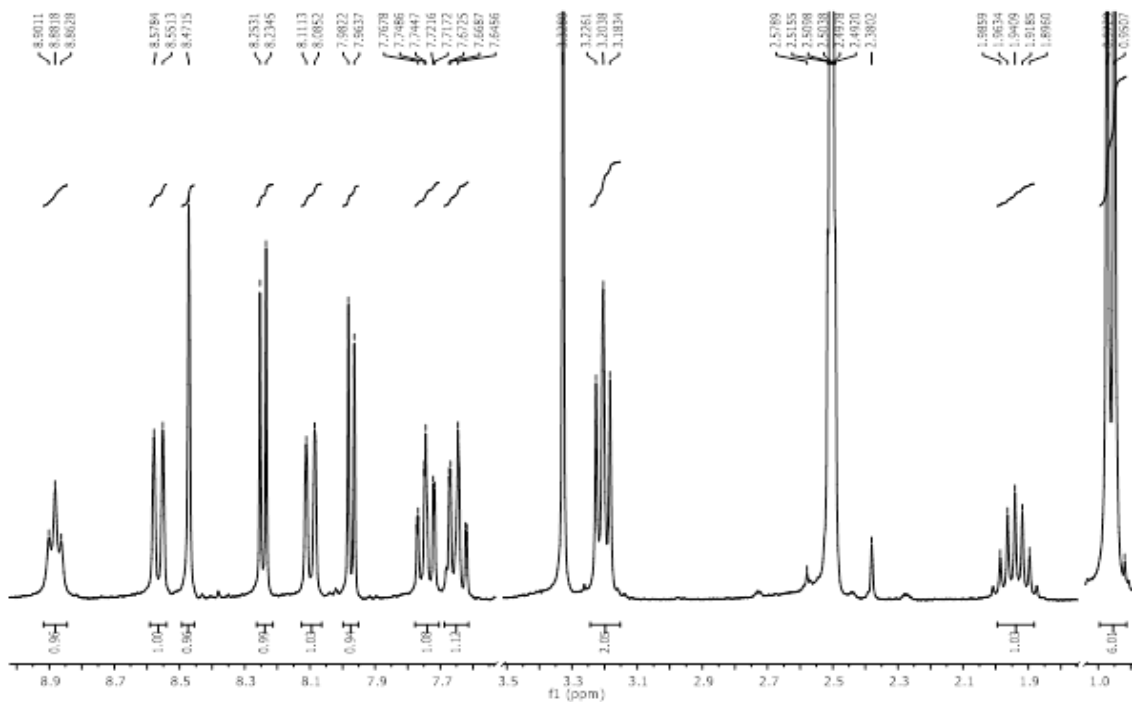
Reakcijom nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6** s odgovarajućim aminima u apsolutnom diklormetanu priređeni su spojevi **7** i **8**. Sinteza *N*-izobutilnafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **7** i *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **8** prikazana je na Shemi 28.^{20, 21}



Shema 28. Sinteza amida nafto[2,1-*b*]tiofena **7** i **8**

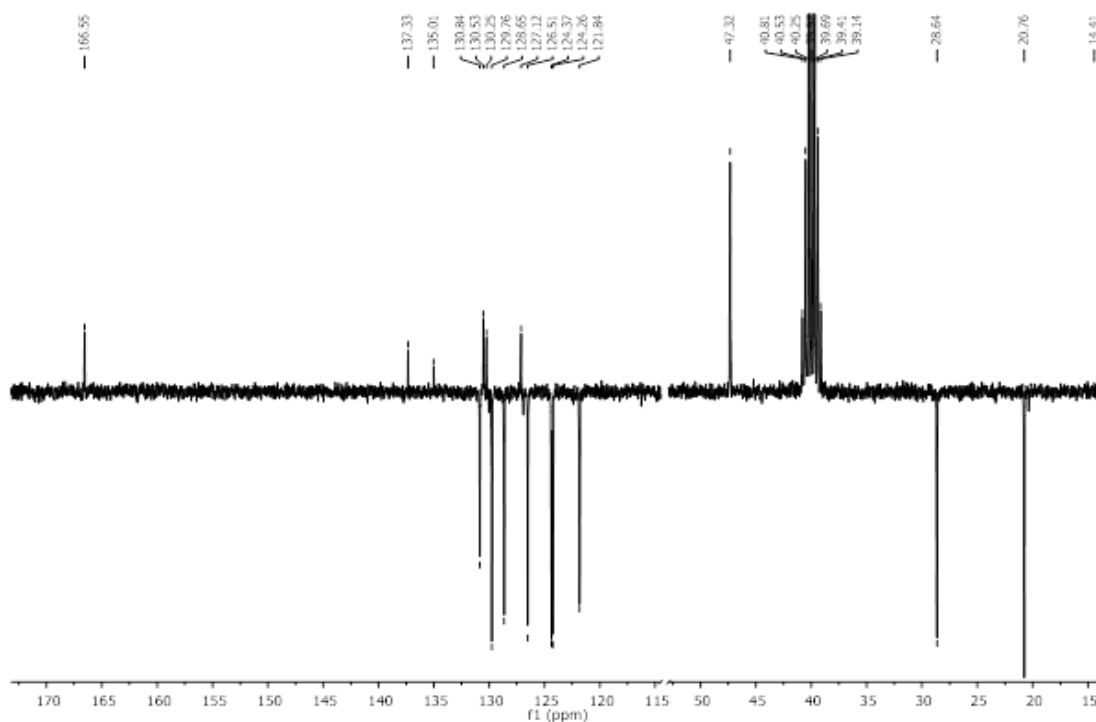
Nakon završetka reakcije, reakcijske smjese su pročišćene kolonskom kromatografijom na silikagelu, a kao eluens je korištena smjesa *n*-heksana i etil-acetata. Produkt **7** je dobiven u iskorištenju od 49,7%, a produkt **8** u iskorištenju od 41,0%. Struktura spojeva **7** i **8** potvrđena je ¹H NMR spektroskopijom.

Iz ¹H NMR spektra spoja **7** prikazanog na Slici 10. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,67-8,90 ppm. Na 8,88 ppm nalazi se triplet koji pripada protonu amino skupine. U alifatskom području na 0,96 ppm nalazi se dublet koji odgovara protonima CH₃ skupine, na području od 2,00-1,89 ppm multiplet koji odgovara protonu CH skupine, dok je na 3,20 ppm triplet koji odgovara protonu CH₂ skupine.



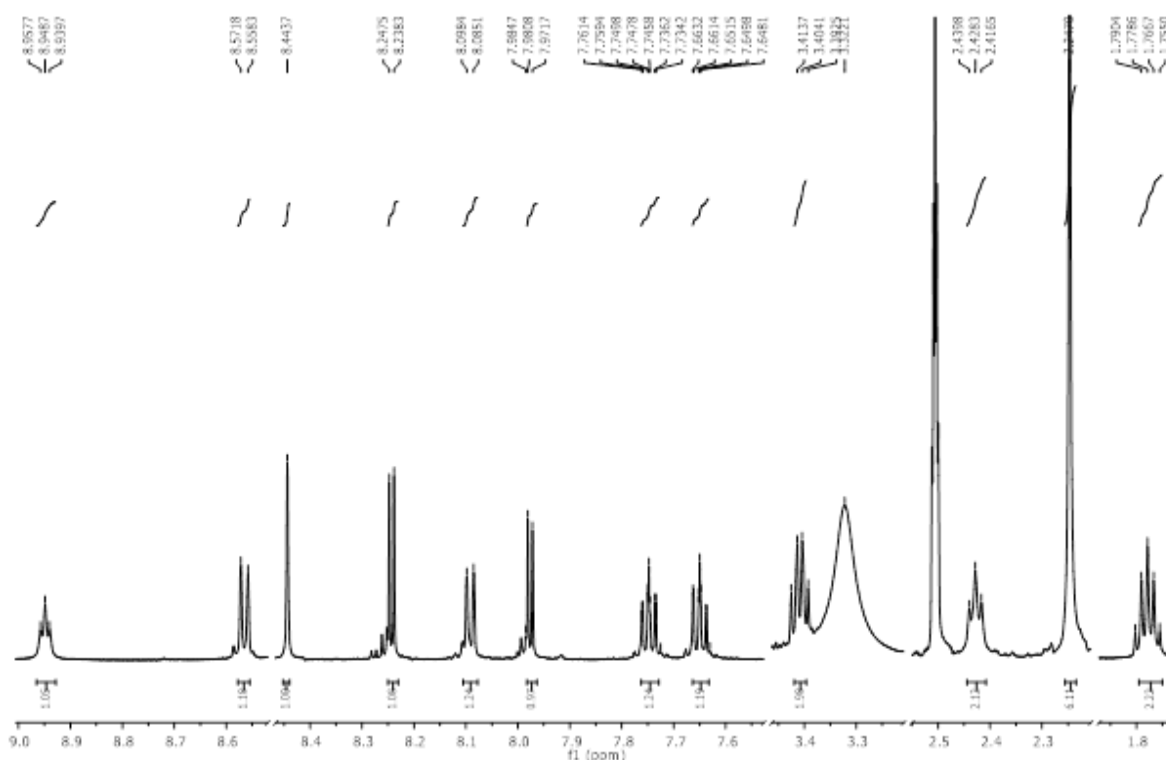
Slika 10. ^1H NMR spektar spoja 7

Na Slici 11. prikazan je ^{13}C NMR spektar spoja 7, na kojem možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih ugljikovih atoma u području od 121,84-166,55 ppm i odgovarajući broj signala u alifatskom dijelu spektra od 20,76-47,32 ppm.



Slika 11. ^{13}C NMR spektar spoja 7

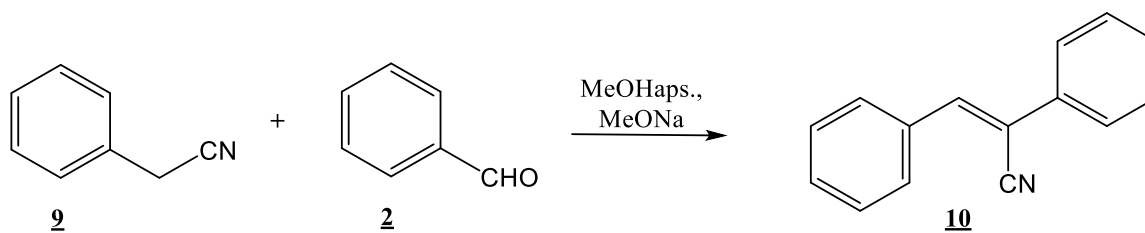
Iz ^1H NMR spektra spoja **8** prikazanog na Slici 12. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,65-8,95 ppm. Na 8,95 ppm nalazi se triplet koji pripada protonu amino skupine. U alifatskom području na 2,25 ppm nalazi se singlet koji odgovara protonima CH_3 skupine, na 2,43 ppm triplet koji odgovara protonu CH_2 skupine, na 3,41 ppm kvartet koji odgovara protonu CH_2 skupine, dok je na području od 1,80-1,75 ppm multiplet koji odgovara protonu CH_2 skupine.



Slika 12. ^1H NMR spektar spoja **8**

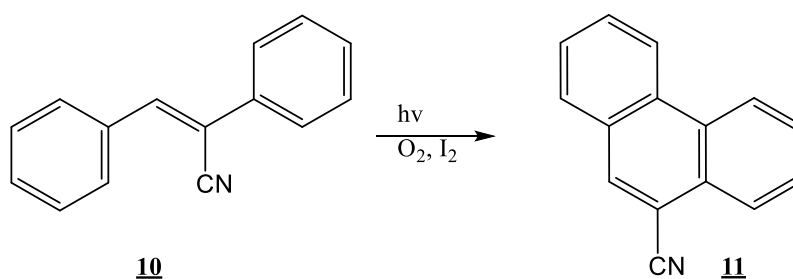
3.3. Sinteza derivata fenantrena

Priprava derivata fenantrena provedena je višestupnjevitom sintezom počevši od sinteze 2,3-difenilakrilonitrila **10** prema Shemi 29. 2,3-difenilakrilonitril **10** priređen je reakcijom kondenzacije benzilcijanida **9** i benzaldehida **2** u apsolutnom metanolu uz korištenje natrijeva metoksida. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom, a struktura spoja **10** potvrđena je ^1H NMR spektroskopijom. Iskorištenje provedene sinteze spoja **10** iznosilo je 73,4%.



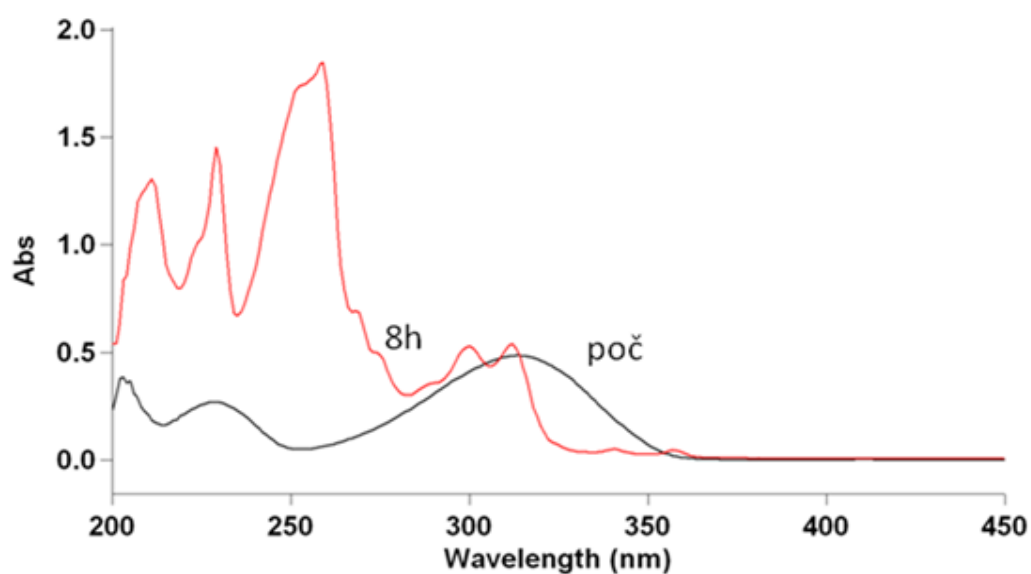
Shema 29. Sinteza spoja **10**

Sljedeći stupanj sinteze bila je priprava 9-cijanofenantrena **11** prikazana Shemom 30. Spoj **11** dobiven je fotokemijskom dehidrociklizacijom, osvjetljavanjem UV visokotlačnom živinom lampom 8 sati. Reakcija fotokemijske ciklizacije provedena je u etanolu uz dodatak joda i upuhivanje zraka. Iskorištenje provedene sinteze iznosilo je 61,1%.²²



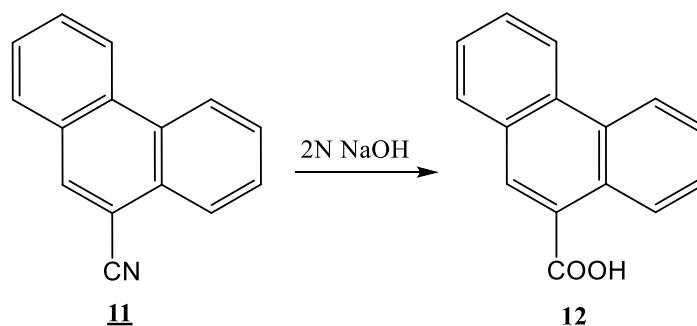
Shema 30. Fotokemijska ciklizacija spoja **10**

Tijek reakcije praćen je UV spektroskopijom, a na Slici 13. prikazan je tijek praćenja fotokemijske ciklizacije spoja **10**. Nakon 8 sati nastaje ciklički produkt **11** uz formiranje dva nova maksimuma apsorbancije u području od 250-300 nm s pomakom valne duljine maksimuma prema nižim valnim duljinama (hipsokromni pomak).



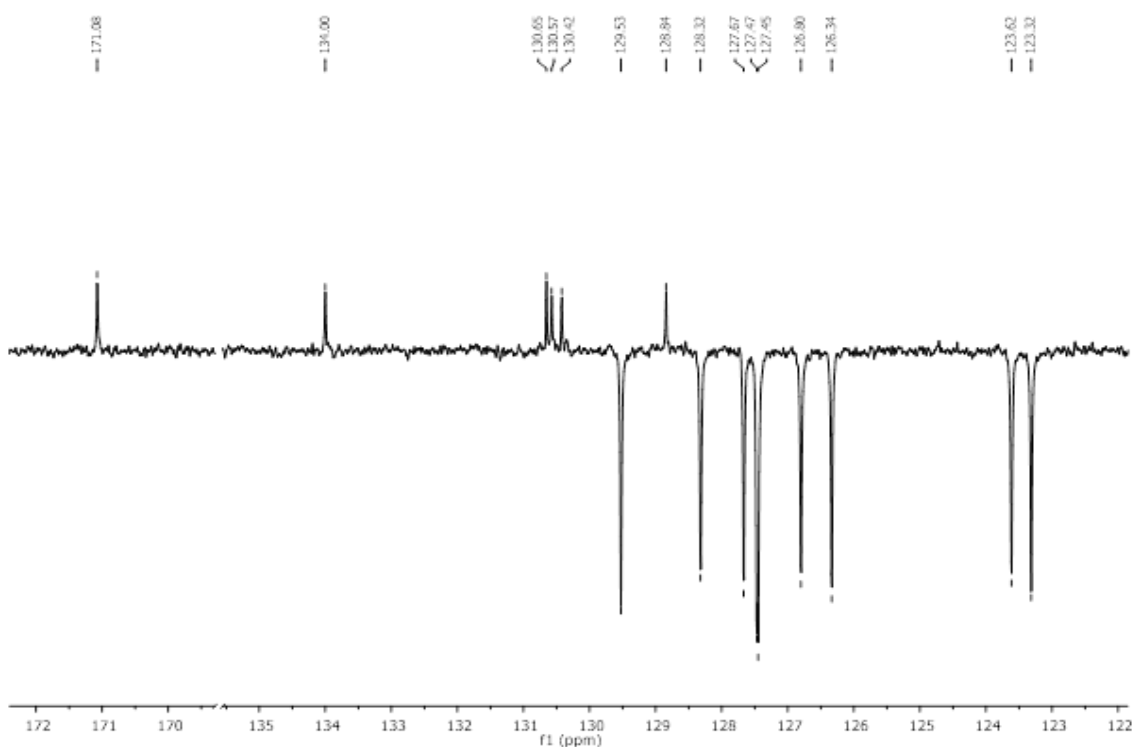
Slika 13. UV spektar fotokemijske ciklizacije spoja **10**

Sljedeći stupanj sinteze je bila priprava fenantren-9-karboksilne kiseline **12**. Baznom hidrolizom cijano supstituiranog spoja **11**, prema Shemi 31, u 2N NaOH dobivena je fenantren-9-karboksilna kiselina **12** u iskorištenju od 70,6 %.²³



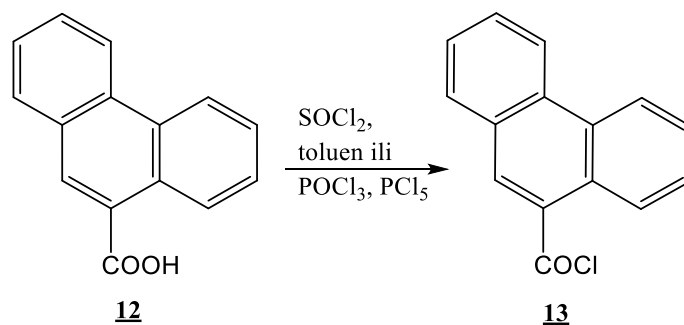
Shema 31. Sinteza fenantren-9-karboksilne kiseline **12**

Na ¹³C NMR spektru spoja **12**, prikazanog na Slici 15., možemo uočiti signal C-protona karbonilne skupine na 171,08 ppm.



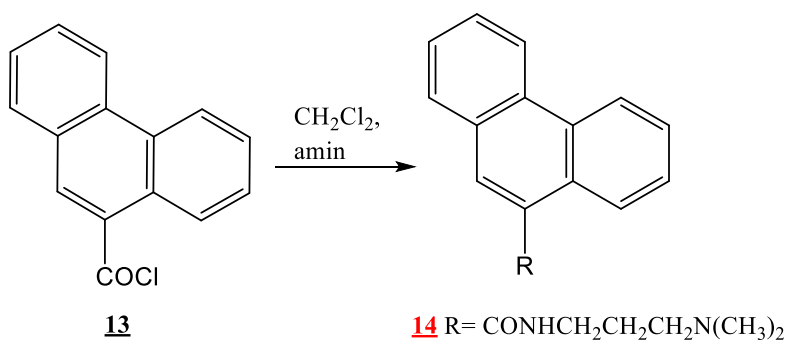
Slika 15. ¹³C NMR spektar spoja **12**

Sinteza fenantren-9-karbonil-klorida **13** provedena je na dva načina, prema Shemi 32. Prvi način je bila reakcija fenantren-9-karboksilne kiseline **12** s SOCl_2 u apsolutnom toluenu pri čemu je dobiveno 0,112 g spoja **13** u iskorištenju od 91,1%. Drugi način je bila reakcija fenantren-9-karboksilne kiseline **12** s PCl_5 i POCl_3 pri čemu je dobiveno 0,150 g produkta **13** u nešto većem iskorištenju od 92,6%.

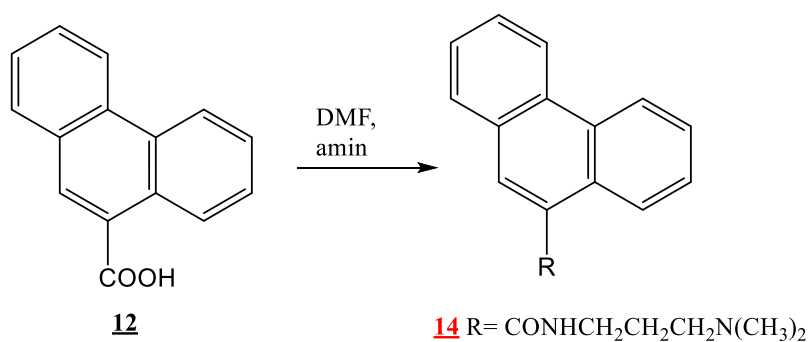


Shema 32. Sinteza fenantren-9-karbonil-klorida **13**

Sinteza *N*-(*N,N'*-dimetilaminopropil)fenantren-9-karboksamida **14** reakcijom između fenantren-9-karbonil-klorida **13** i odgovarajućeg amina u apsolutnom diklormetanu prikazana je Shemom 33., a reakcijom između fenantren-9-karboksilne kiseline i odgovarajućeg amina uz dodatak 1,1-karbonildiimidazola u DMF-u prikazana je Shemom 34. Analizom NMR spektra utvrđeno je da sinteza spoja **14** nije bila uspješna.²⁴

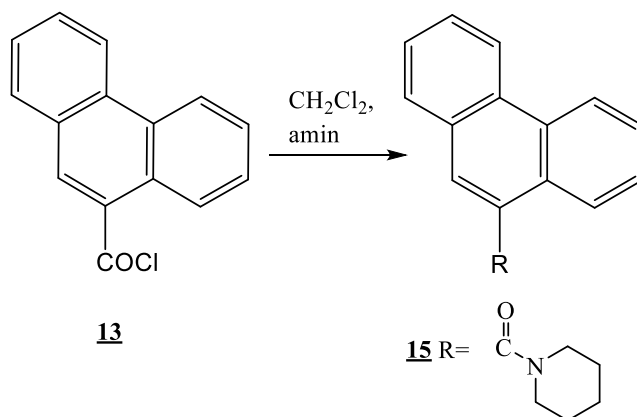


Shema 33. Pokušaj sinteze spoja **14**



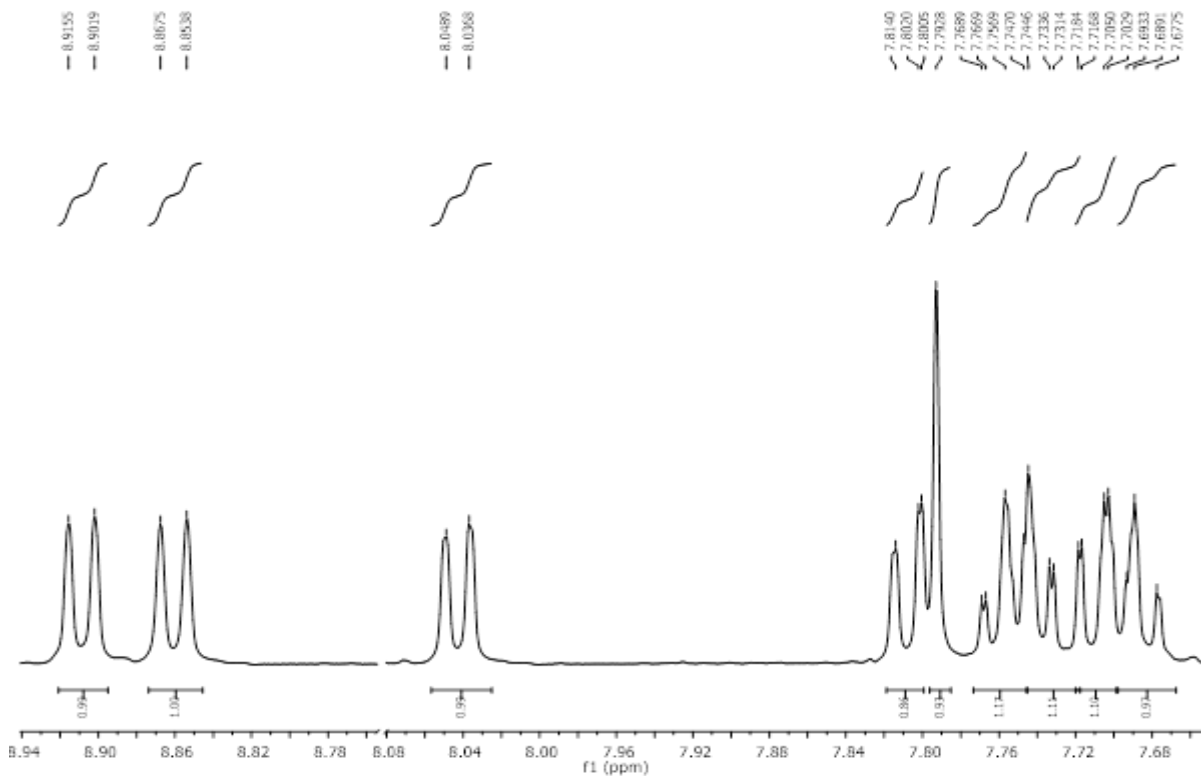
Shema 34. Pokušaj sinteze spoja **14**

Reakcijom aminacije fenantren-9-karbonil-klorida **13** s piperidinom u diklormetanu, prema Shemi 35., priređen je (fenantren-9-il)(piperidin-1-il)metanon **15**.



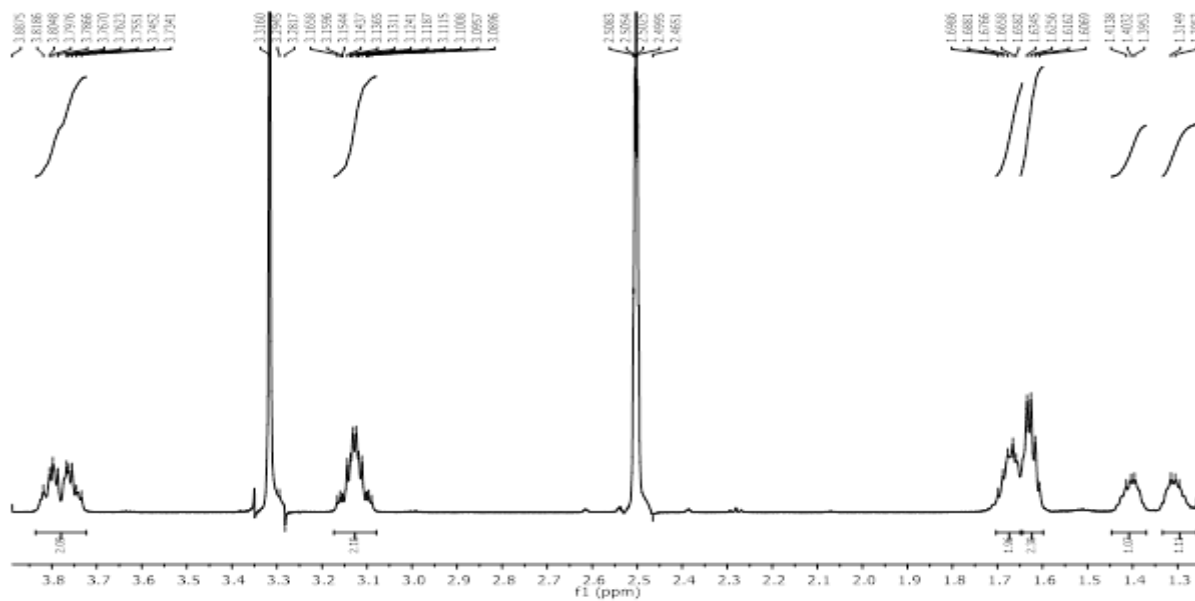
Shema 35. Sinteza spoja **15**

Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom na silikagelu, a kao eluens je korištena smjesa diklormetana i metanola. Produkt **15** je dobiven u iskorištenju od 7,3%. Struktura spoja **15** potvrđena je ^1H NMR spektroskopijom. Iz ^1H NMR spektra prikazanog na Slici 16. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,69-8,91 ppm.



Slika 16. ^1H NMR spektar (aromatski dio) spoja **15**

Iz ^1H NMR spektra prikazanog na Slici 17. mogu se uočiti odgovarajući signali protona piperidinske jezgre od 1,32-3,82 ppm.



Slika 17. ^1H NMR spektar (alifatski dio) spoja **15**

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

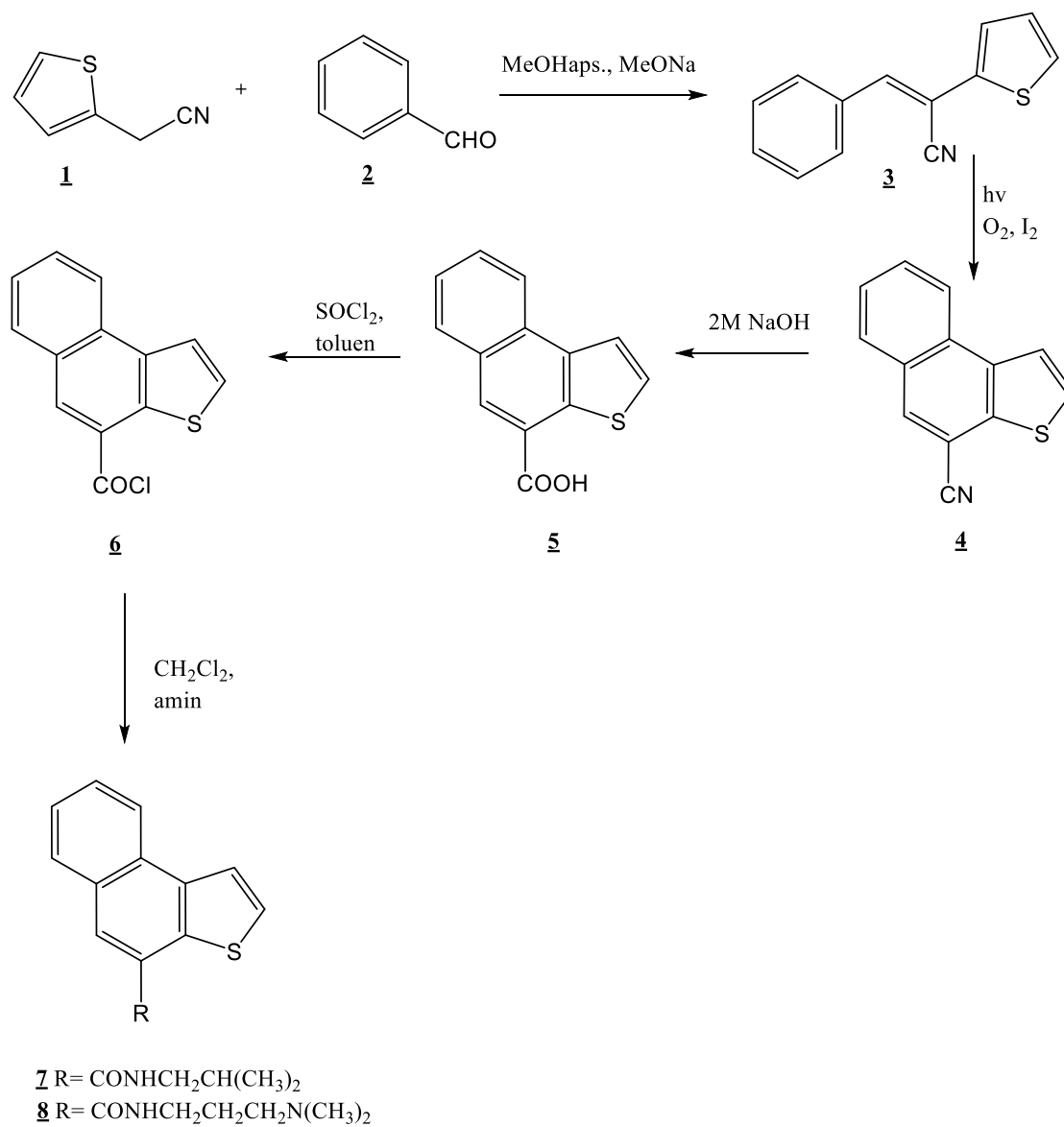
^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker AV600 i Bruker AV600. ^1H NMR spektri snimani su pri 300 i 600 MHz, dok su ^{13}C NMR spektri snimani pri 75 i 150 MHz. Svi NMR spektri snimani su u DMSO- d_6 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege (J) u Hz.

Tališta priređenih spojeva određena su na SMP11 Bibby i Büchi 535 aparatu te nisu korigirana.

UV/Vid spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru. Korištene su kvarcne kivete promjera 0,5 cm te volumena 3 cm³.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063–0,2 nm (Kemika, Merck).

4.2. Priprava amido supstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena 7-8



Shema 24.

4.2.1. Priprava 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila 3

U okrugloj tikvici otopi se 0,186 g (8,10 mmol) natrija u 10 mL apsolutnog metanola. Otopini se zatim doda tiofen-2-acetonitril **1** (0,86 ml; 8,10 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta te joj se doda benzaldehid **2** (0,83 ml; 8,10 mmol) i otopina se zagrijava na temperaturi refluksa 4 sata. Dobiveni talog se profiltrira i prekrizalizira iz metanola. Dobiveno je 1,095 g (64,0%) žutog praškastog produkta. T.t. = 79–83 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{arom}), 7,82 (s, 1H, H_{arom,vinil}), 7,70 (dd, J_1 = 5,1 Hz, J_2 = 1,0 Hz, 1H), 7,57–7,48 (m, 3H, H_{arom}), 7,47 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 1,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,19 (dd, J_1 = 5,0 Hz, J_2 = 3,7 Hz, 1H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 140,70, 138,80, 133,79, 131,09, 129,49 (2C), 129,43 (2C), 128,94, 128,38, 127,30, 117,43, 105,38.

4.2.2. Priprava 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena 4

0,150 g (0,71 mmol) 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitirila **3** otopi se u 400 ml etanola uz zagrijavanje, ulije u posudu te se osvjetljava visokotlačnom živinom lampom snage 400 W 6 sati. Reakcijska smjesa se upari pod sniženim tlakom na mali volumen, a dobiveni talog se profiltrira. Dobiven je smeđi praškasti produkt u iskorištenju 81,1% (0,121 g); T.t. = 126–132 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,64–8,62 (m, 2H, H_{arom}), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,20–8,15 (m, 2H, H_{arom}), 7,87 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 137,25, 135,98, 132,97, 130,62, 130,55, 129,97, 129,91, 129,40, 127,35, 124,70, 123,89, 117,86, 104,08.

4.2.3. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline 5

9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **4** (0,135 g; 0,65 mmol) se suspendira u 10 ml 2N NaOH i 3 ml etanola. Suspenzija se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. Nakon hlađenja nastali se produkt profiltrira i ispere sa malom količinom hladne vode. Dobiveno je 0,134 g (91,2%) sivog praškastog produkta. T.t. = 283–286 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{arom}), 8,51 (s, 1H, H_{arom}), 8,35 (s, 1H, OH_{kis}), 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H, H_{arom}), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{arom}), 7,64 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H_{arom}).

4.2.4. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida 6

Nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilna kiselina **5** (0,099 g; 0,44 mmol) se otopi u 10 ml suhog toluena i doda se SOCl₂ (0,32 mL; 3,00 mmol). Reakcijska se smjesa zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Otopalo se ukloni destilacijom pod sniženim tlakom te se talog nekoliko puta ispere suhim toluenom i ponovo upari do suha. Dobiveno je 0,104 g (96,3%) žuto-smeđeg praškastog produkta.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,63 (s, 1H, H_{arom}), 8,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{arom}), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{arom}), 8,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,80 – 7,76 (m, 1H, H_{arom}), 7,66 – 7,62 (m, 1H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 167,61, 137,51, 131,10, 130,47 (2C), 129,57, 129,22, 126,59, 124,41, 123,49, 122,26, 120,90.

4.2.5. Priprava *N*-izobutilnafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida 7

Nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6** (0,100 g; 0,41mmol) se otopi u 10 ml diklormetana te se doda izobutilamin (0,240 mL; 2,43 mmol). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon miješanja reakcijska smjesa se ekstrahira 2 puta sa po 5 ml 10%-tnog Na₂CO₃ te jednom s 7 ml vode. Organski sloj se suši na MgSO₄ te se upari do suha. Dobiveno je 0,057 g (49,7%) spoja. T.t. = 148–152°C

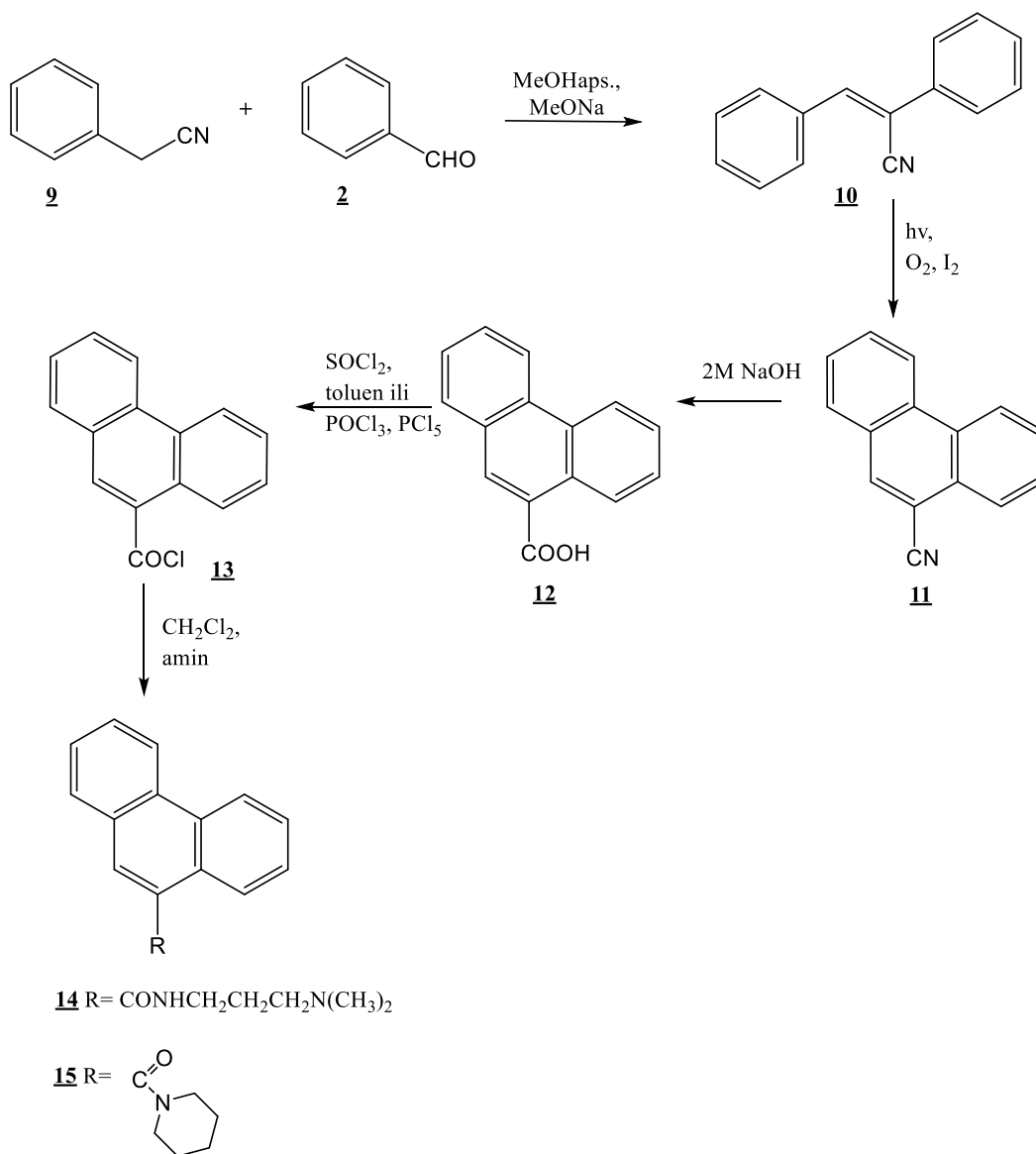
¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH_{amin}), 8,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{arom}), 8,47 (s, 1H, H_{arom}), 8,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H_{arom}), 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H_{arom}), 7,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{arom}), 3,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 2,00-1,89 (m, 1H, CH), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 166,55, 137,33, 135,01, 130,84, 130,53, 130,25, 129,76, 128,65, 127,12, 126,51, 124,37, 124,26, 121,84, 47,32, 28,64, 20,76 (2C).

4.2.6. Priprava *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **8**

Nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6** (0,135 g; 0,55 mmol) se otopi u 12 ml diklormetana te se doda *N,N*-dimetilaminopropil-1-amin (0,411 mL; 3,28 mmol). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Dobiveni bijeli talog se profiltrira, a matičnica se ekstrahira 2 puta sa po 5 ml 10%-tnog Na₂CO₃ te jednom s 7 ml vode. Organski sloj se suši na MgSO₄ te se upari do suha. Dobiveno je 0,070 g (41,0%) uljastog produkta.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,95 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, NH_{amin}), 8,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{arom}), 8,44 (s, 1H, H_{arom}), 8,24 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,76–7,72 (m, 1H, H_{arom}), 7,66–7,63 (m, 1H, H_{arom}), 3,41 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 2,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 2,25 (s, 6H, CH₃), 1,80–1,75 (m, 2H, CH₂); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO) (δ/ppm): 165,94, 136,86, 134,46, 130,38, 130,03, 129,77, 129,25, 128,18, 126,51, 126,02, 123,86, 123,77, 121,30, 56,63, 44,78 (2C), 37,72, 26,68.

4.3. Priprava amido supstituiranih derivata fenantrena 14-15



Shema 25.

4.3.1. Priprava 2,3-difenilakrilonitrila 10

U okrugloj tikvici otopi se 0,195 g (8,50 mmol) natrija u 10 mL apsolutnog metanola. Otopini se zatim doda benzilcijanid **9** (0,98 ml; 8,50 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta te joj se doda benzaldehid **2** (0,86 ml; 8,50 mmol) i otopina se zagrijava na temperaturi refluksa 2 sata. Hlađenjem nastali talog se profiltrira te je dobiveno 1,281 g (73,4%) bijelog kristaliničnog produkta. T.t. = 88–92 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,06 (s, 1H, H_{arom,vinil}), 7,95 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H_{arom}), 7,59–7,42 (m, 6H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 143,45, 134,23, 134,21, 131,09, 129,77, 129,67 (2C), 129,60 (2C), 129,43 (2C), 126,28 (2C), 118,36, 110,83.

4.3.2. Priprava 9-cijanofenantrena 11

0,300 g (1,46 mmol) 2,3-difenilakrilonitrila **10** otopi se u 400 ml etanola uz zagrijavanje, ulije u posudu te se osvjetljava visokotlačnom živinom lampom snage 400 W 8 sati. Reakcijska smjesa se upari pod sniženim tlakom na mali volumen, a dobiveni talog se profiltrira. Dobiven je narančasti praškasti produkt u iskorištenju 61,1% (0,182 g); T.t. = 110–116 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 9,02–8,96 (m, 1H, H_{arom}), 8,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,70 (s, 1H, H_{arom}), 8,23–8,13 (m, 2H, H_{arom}), 7,95–7,85 (m, 3H, H_{arom}), 7,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 136,75, 131,68, 130,85, 130,21, 130,04, 129,94, 129,08, 129,02, 128,52, 128,44, 125,61, 124,34, 123,74, 118,13, 108,47.

4.3.3. Priprava fenantren-9-karboksilne kiseline 12

9-cijanofenantren **11** (0,200 g; 0,98 mmol) se suspendira u 15 ml 2M NaOH i 4 ml etanola. Suspenzija se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. Nakon hlađenja nastali se produkt profiltrira i ispere s malom količinom hladne vode. Dobiveno je 0,154 g (70,6%) sivog praškastog produkta. T.t. = 208–216 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,87 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{arom}), 8,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, H_{arom}), 8,12 (s, 1H, OH_{kis}), 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,99 (s, 1H, H_{arom}), 7,80–7,63 (m, 4H, H_{arom}); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 171,08, 134,00, 130,65, 130,57, 130,42, 129,53, 128,84, 128,32, 127,67, 127,47, 127,45, 126,80, 126,34, 123,62, 123,32.

4.3.4. Priprava fenantren-9-karbonil-klorida 13

a) Metoda A

Fenantren-9-karboksilna kiselina **12** (0,113 g; 0,51 mmol) se otopi u 10 ml suhog toluena i doda se SOCl₂ (0,366 ml; 5,10 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Otapalo se ukloni destilacijom pod sniženim tlakom te se talog nekoliko puta ispere suhim toluenom i ponovo upari do suha. Dobiveno je 0,112 g (91,1%) produkta svijetlo-smeđe boje.

b) Metoda B

U tikvicu se stavi fenantren-9-karboksilna kiselina **12** (0,154 g; 0,68 mmol) te se doda 0,066 g PCl₅ i 5 ml POCl₃. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 1,5 sat. Otapalo se ukloni destilacijom pod sniženim tlakom te se nekoliko puta ispere s diklormetanom i ponovno upari do suha. Dobiveno je 0,150 g (92,6%) produkta.

4.3.5. Priprava *N*-(*N*',*N*'-dimetilaminopropil)fenantren-9-karboksamida 14

a) Metoda A

Fenantren-9-karbonil-klorid **13** (0,112 g) se suspendira u 20 ml suhog toluena te se doda *N,N*-dimetilaminopropil-1-amin (0,462 ml). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nastali bijeli talog se profiltrira, a matičnica se ekstrahira 2 puta sa po 5 ml 10%-tnog Na₂CO₃ te jednom s 10 ml vode. Organski sloj se suši na MgSO₄ te se upari do suha. Željeni spoj nije dobiven.

b) Metoda B

U tikvicu se stavi fenantren-9-karboksilna kiselina **12** (0,040 g; 0,18 mmol) te se doda 3 ml DMF-a i 0,035 g 1,1-karbonildiimidazola. Reakcijska smjesa se miješa 2 sata na sobnoj temperaturi nakon čega se doda *N,N*-dimetilaminopropil-1-amin (0,136 ml; 1,08 mmol). Zatim se reakcijska smjesa miješa na temperaturi vrenja 24 sata. Nakon toga se upari na mali volumen, doda se malo vode, a nastali talog se profiltrira. Željeni spoj nije dobiven.

4.3.6. Priprava (fenantren-9-il)(piperidin-1-il)metanona 15

Fenantren-9-karbonil-klorid **13** (0,100 g; 0,41 mmol) se stavi u tikvicu te se doda 10 ml diklormetana i piperidin (0,246 ml; 2,49 mmol). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega se ekstrahira 2 puta sa po 5 ml 10%-tnog Na₂CO₃ te jednom s 7 ml vode. Organski sloj se suši na MgSO₄ te se upari do suha. Željeni produkt izoliran je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH₂Cl₂/CH₃OH kao eluens. Dobiveno je 8,8 mg (7,3%) produkta žuto-smeđe boje.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{arom}), 8,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{arom}), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,79 (s, 1H, H_{arom}), 7,76–7,74 (m, 1H, H_{arom}), 7,74–7,71 (m, 1H, H_{arom}), 7,71–7,70 (m, 1H, H_{arom}), 7,69–7,76 (m, 1H, H_{arom}), 3,8 –3,75 (m, 2H, H_{arom}), 3,14–3,12 (m, 2H, H_{arom}), 1,70–1,65 (m, 2H, H_{arom}), 1,62–1,60 (m, 2H, H_{arom}), 1,41–1,39 (m, 1H, H_{arom}), 1,31–1,29 (m, 1H, H_{arom})

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu priređeni su sljedeći spojevi: 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **3**, 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **4**, nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilna kiselina **5**, nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorid **6**, *N*-izobutilnafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamid **7**, *N*-(*N,N'*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamid **8**, 2,3-difenilakrilonitril **10**, 9-cijanofenantren **11**, fenantren-9-karboksilna kiselina **12**, fenantren-9-karbonil-klorid **13** i (fenantren-9-il)(piperidin-1-il)metanon **15**.
- Aciklički prekursor **3** priređen je reakcijom kondenzacije tiofen-2-acetonitrila i benzaldehida a **10** reakcijom kondenzacije benzilcijanida i benzaldehida u apsolutnom metanolu uz korištenje natrijevog metoksida.
- 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **4** i 9-cijanofenantren **11** priređeni su fotokemijskom dehidrociklizacijom u etanolu.
- Sinteza amidnog derivata nafto[2,1-*b*]tiofena **7** je provedena reakcijom kondenzacije acilnog klorida **6** i *N,N*-dimetil-3-amino-propanamina u diklormetanu.
- Sinteza amidnog derivata nafto[2,1-*b*]tiofena **8** je provedena reakcijom kondenzacije acilnog klorida **6** s izobutilaminom u diklormetanu.
- Sinteza amidnog derivata fenantrena **14** je provedena reakcijom kondenzacije acilnog klorida **13** i *N,N*-dimetil-3-amino-propanamina u apsolutnom toluenu nije bila uspješna.
- Sinteza amidnog derivata fenantrena **15** je provedena reakcijom kondenzacije acilnog klorida **13** i piperidina u diklormetanu.
- Tijek fotokemijskih reakcija praćen je UV/Vid spektroskopijom.
- Struktura priređenih spojeva potvrđena je ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom.

6. LITERATURA

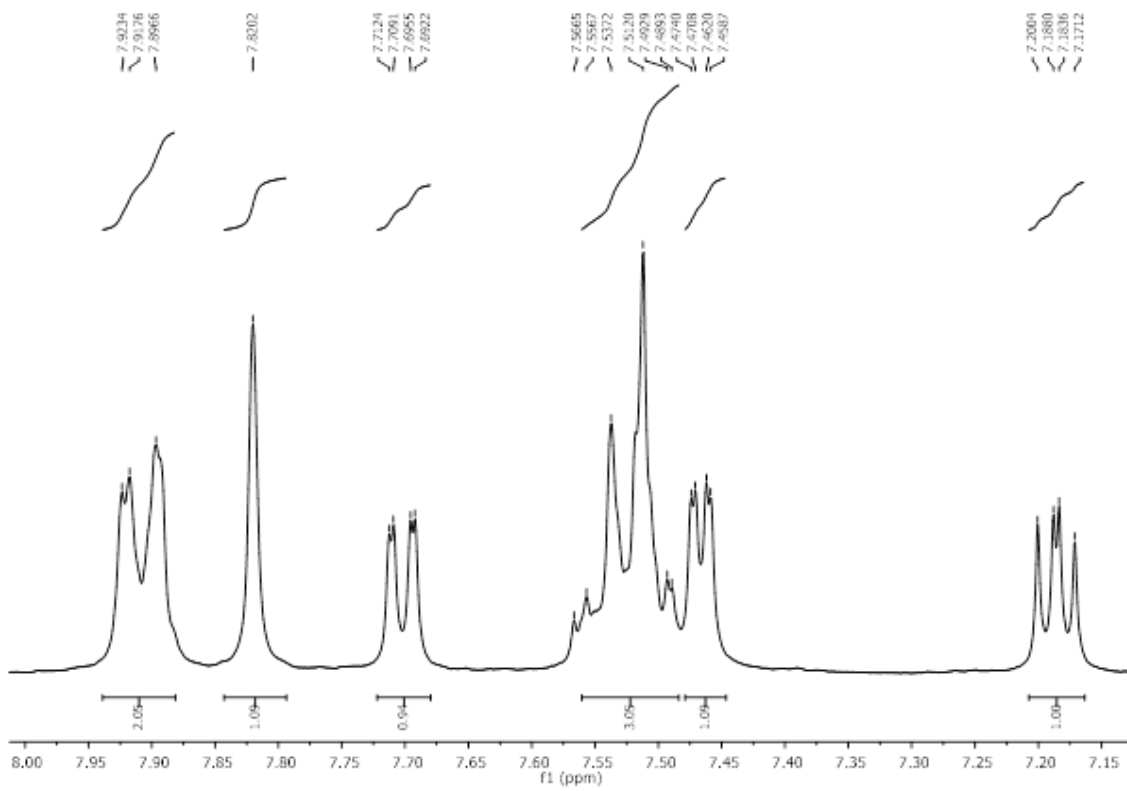
1. Y. Kwon, H. Cho, S. Kim, *Org. Lett.* **15** (2013) 920.
2. Y. Kwon, I. Kim, S. Kim, *Org. Lett.* **16** (2014) 4936-4939.
3. K. P. Adam, H. Becker, *Phytochemistry* **35** (1994) 139-143.
4. W. Zhang, J. S. Hong, H. C. Kim, W. Zhang, M. L. Block, *Critical Reviews in Neurobiology* **16** (2004) 271-302.
5. Y. Lin, F. Wang, L. Yang, Z. Chun, J. Bao, G. Zhang, *Phytochemistry* **95** (2013) 242.
6. Y. Chen, N. Zhang, L. Ye, J. Chen, X. Sun, X. Zhang, M. Yan, *RSC Advances* **5** (2015) 48046-48049.
7. Y. Wu, F. Wu, D. Zhu, B. Luo, H. Wang, Y. Hu, S. Wen, P. Huang, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 10386-10391.
8. S. G. Panda, A. K. M. I. Siddiqi, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 99.
9. T. Nagata, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 8960.
10. M. Hartmann, C. G. Daniliuc, A. Studer, *ChemComm* **51** (2015) 3121-3123.
11. M. L. Hossain, F. Ye, Z. Liu, Y. Xia, Y. Shi, L. Zhou, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 8689-8699.
12. I. Nakamura, Y. Sato, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 4198.
13. A. Kovacs, A. Vasas, J. Hohmann, *Phytochemistry* **69** (2008) 1084-1110.
14. N. F. Mushi, E. Innocent, A. W. Kidukuli, *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* **4** (2015) 52-56.
15. V. A. Khamko, D. N. Quang, P. H. Dien, *Natural Product Research* **27** (2013) 2328-2332.
16. W. Ma, Y. Zhang, Y. Ding, F. Liu, N. Li, *Arch. Pharm. Res.* **39** (2015) 154-160.
17. M. Hranjec, G. Pavlović, M. Marjanović, M. Kralj, G. Karminski-Zamola, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 2405-2417.
18. N. Perin, L. Uzelac, I. Piantanida, G. Karminski-Zamola, M. Kralj, M. Hranjec; *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 6329-6339.
19. J. Alić, Diplomski rad, *Sinteza, spektroskopska karakterizacija i biološka aktivnost novih amidnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina*, Zagreb, 2016.
20. I. Sović, M. Viskić, B. Bertoša, K. Ester, M. Kralj, M. Hranjec, G. Karminski-Zamola, *Monatshefte für Chemie* **146** (2015) 1503-1517.

21. M. Aleksić, B. Bertoša, R. Nhill, Sabine Depauw, I. Martin-Kleiner, M. David-Cordonnier, S. Tomić, M. Kralj, *Eur. J. Med. Chem.* **71** (2014) 267–281.
22. V. Rep, Diplomski rad, *Novi biološki aktivni amino, amidino i amido supstituirani derivati fenantrena*, Zagreb, 2015.
23. M. Gulin, Završni rad, *Sinteza i spektroskopska karakterizacija novih 2-amido-supstituiranih benzimidazo[1,2-a]kinolina*, Zagreb, 2016.
24. K. Starčević, I. Čaleta, D. Cinčić, B. Kaitner, M. Kralj, K. Ester, G. Karminski-Zamola, *Heterocycles* **68** (11) (2006) 2285.

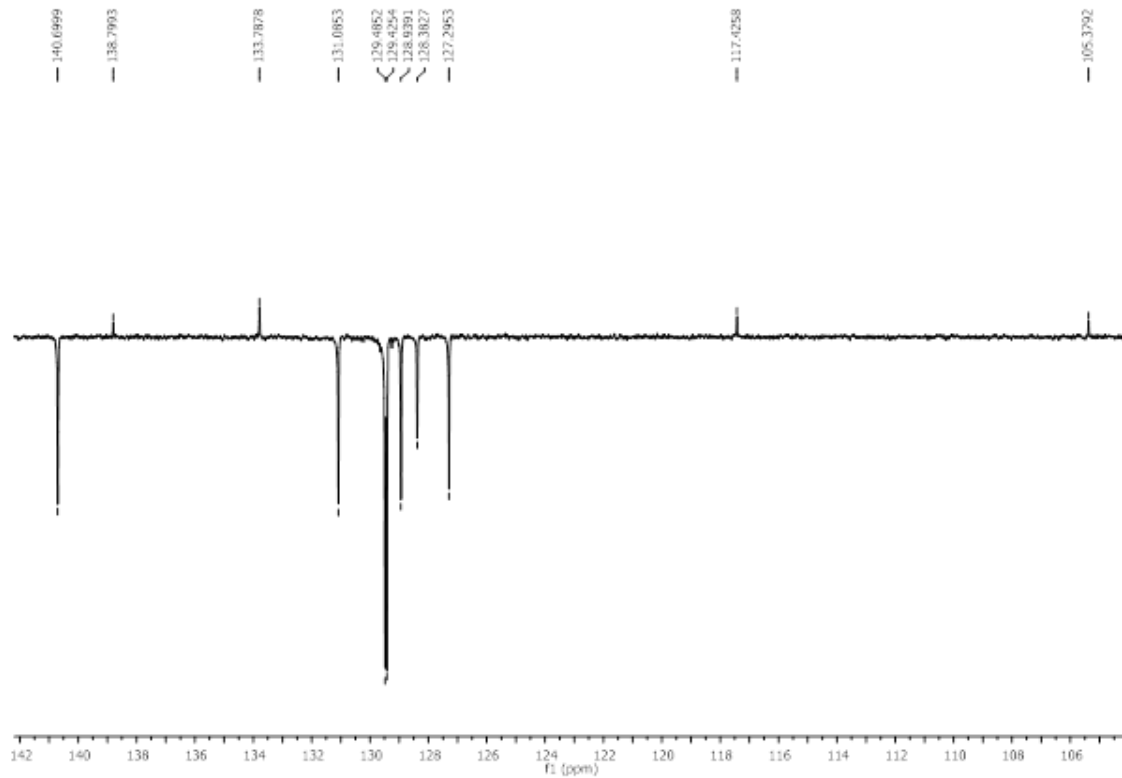
7. PRILOZI

Prilog 1.

a) ^1H NMR spektar 3-fenil-2-(tiefen-2-il)akrilonitrila **3**

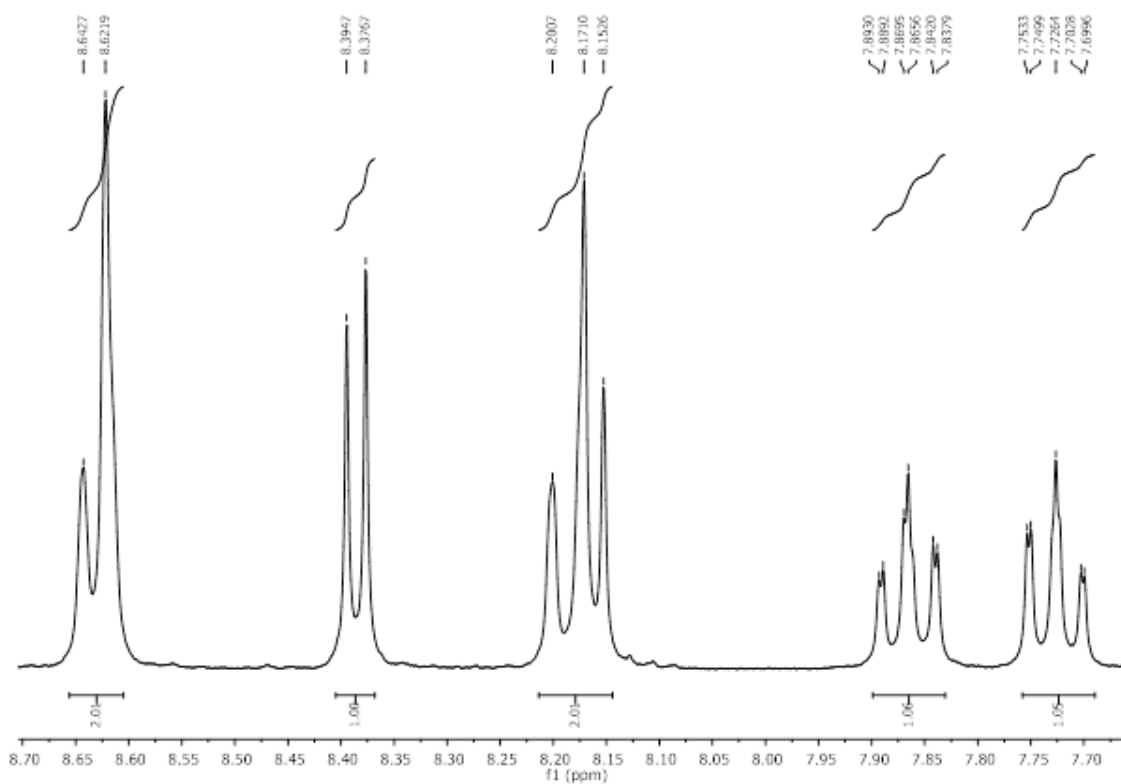


b) ^{13}C NMR spektar 3-fenil-2-(tiefen-2-il)akrilonitrila **3**

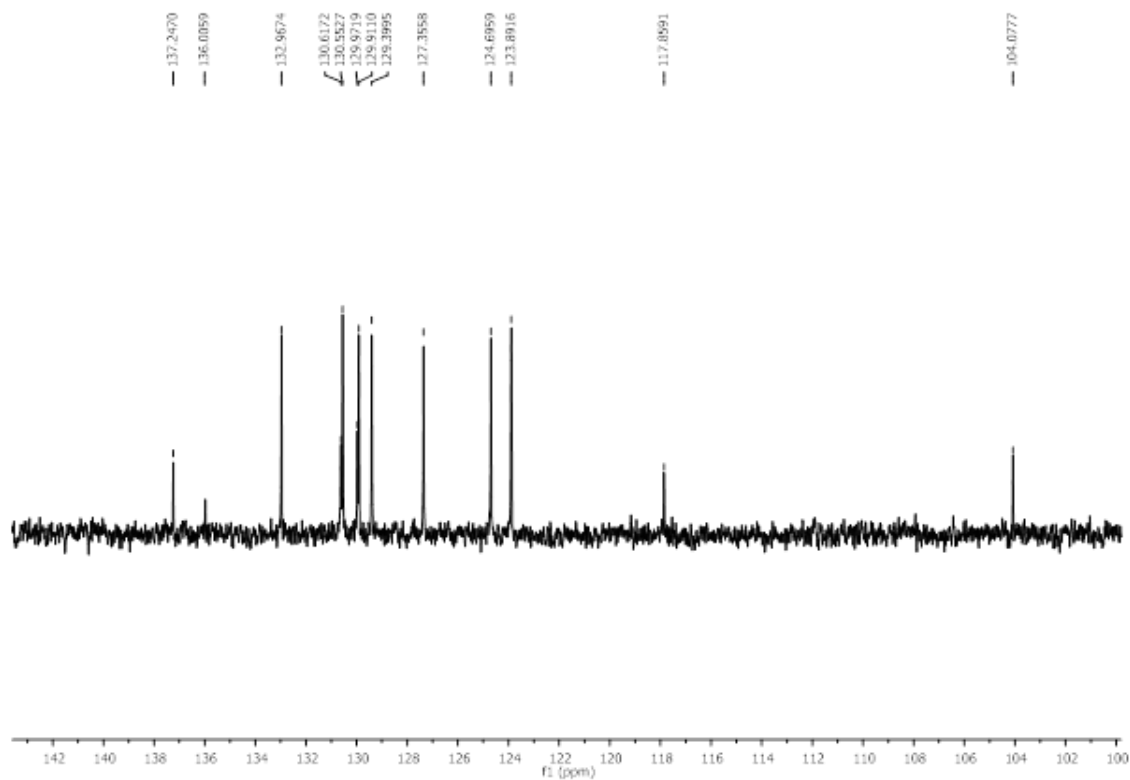


Prilog 2.

a) ^1H NMR spektar 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **4**

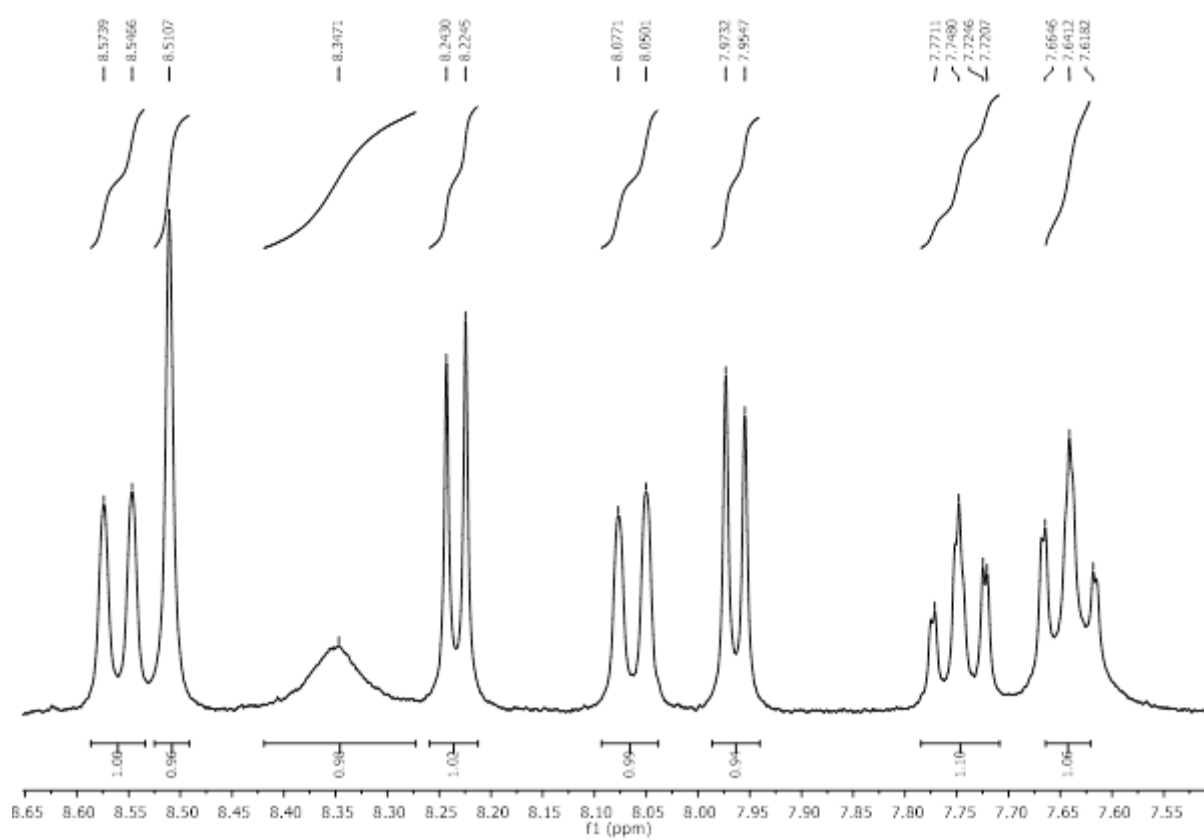


b) ^{13}C NMR spektar 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **4**



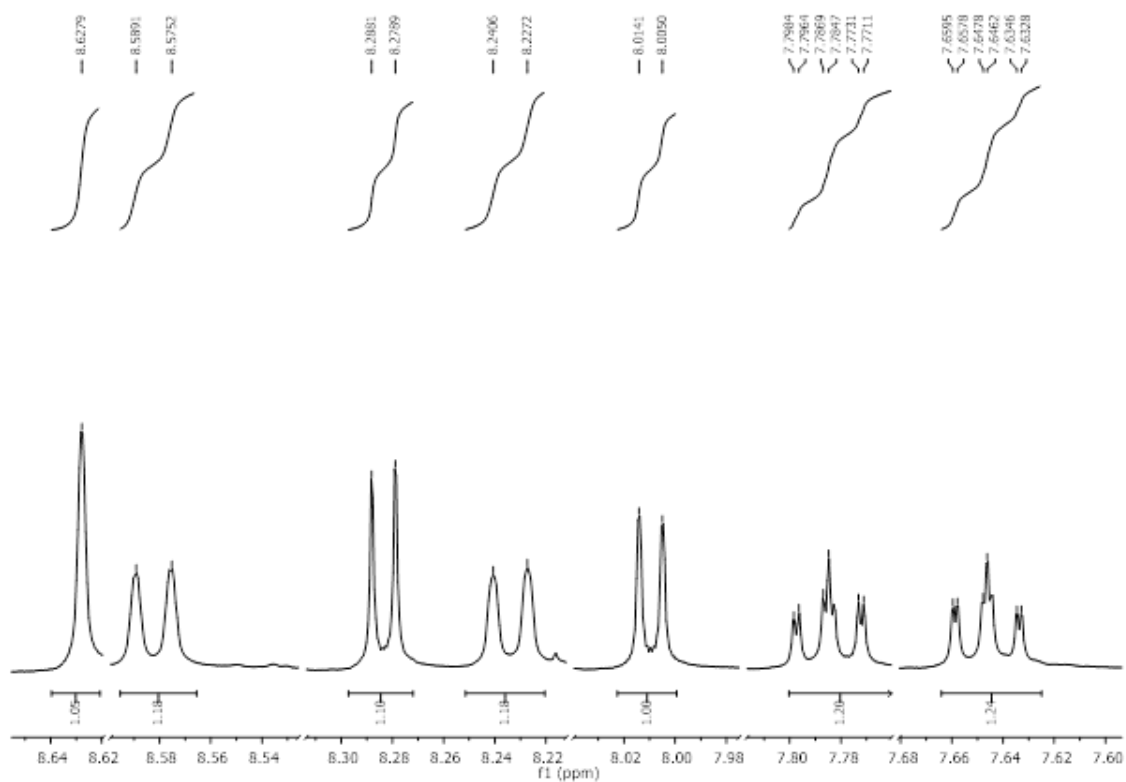
Prilog 3.

a) ^1H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **5**

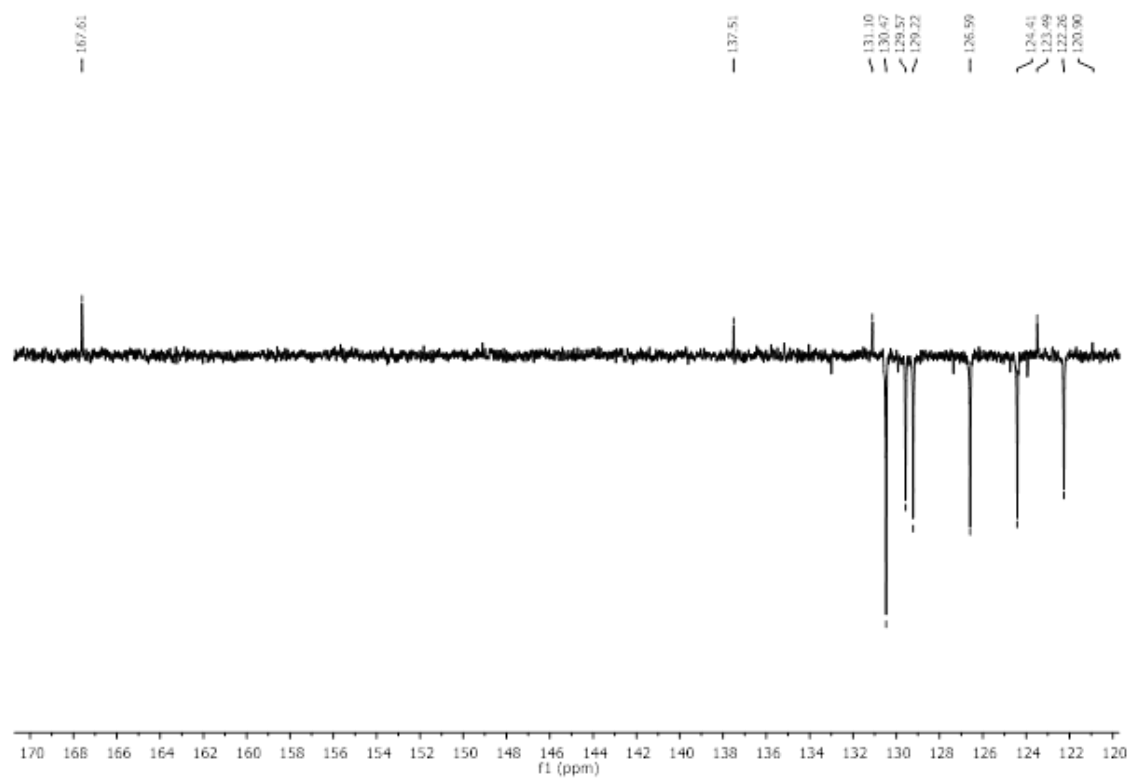


Prilog 4.

a) ^1H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6**

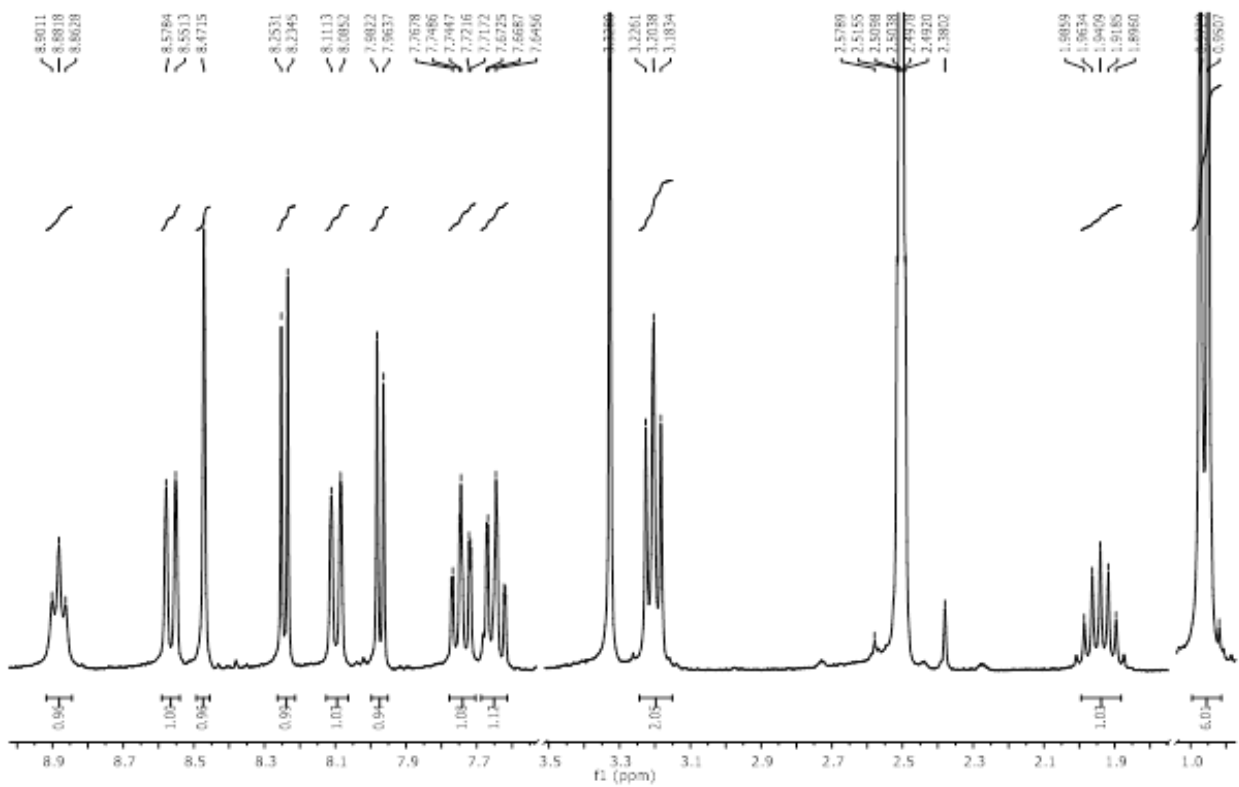


b) ^{13}C NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil-klorida **6**

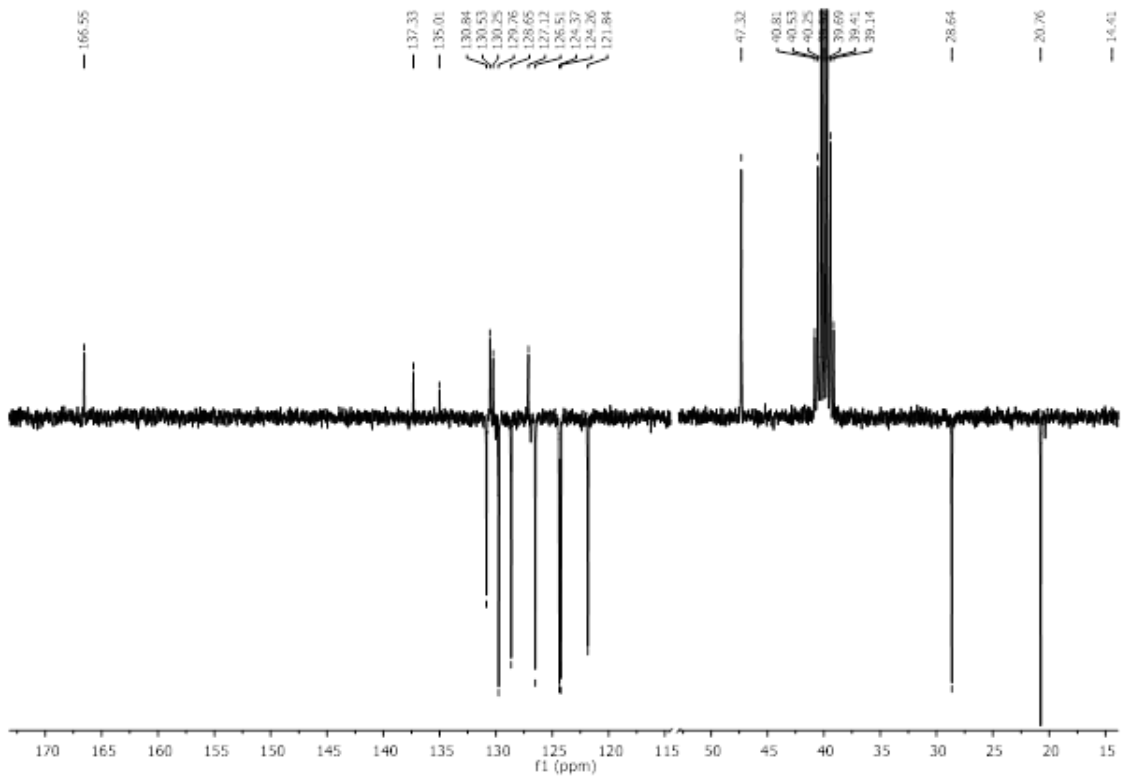


Prilog 5.

a) ^1H NMR spektar *N*-izobutilnafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **7**

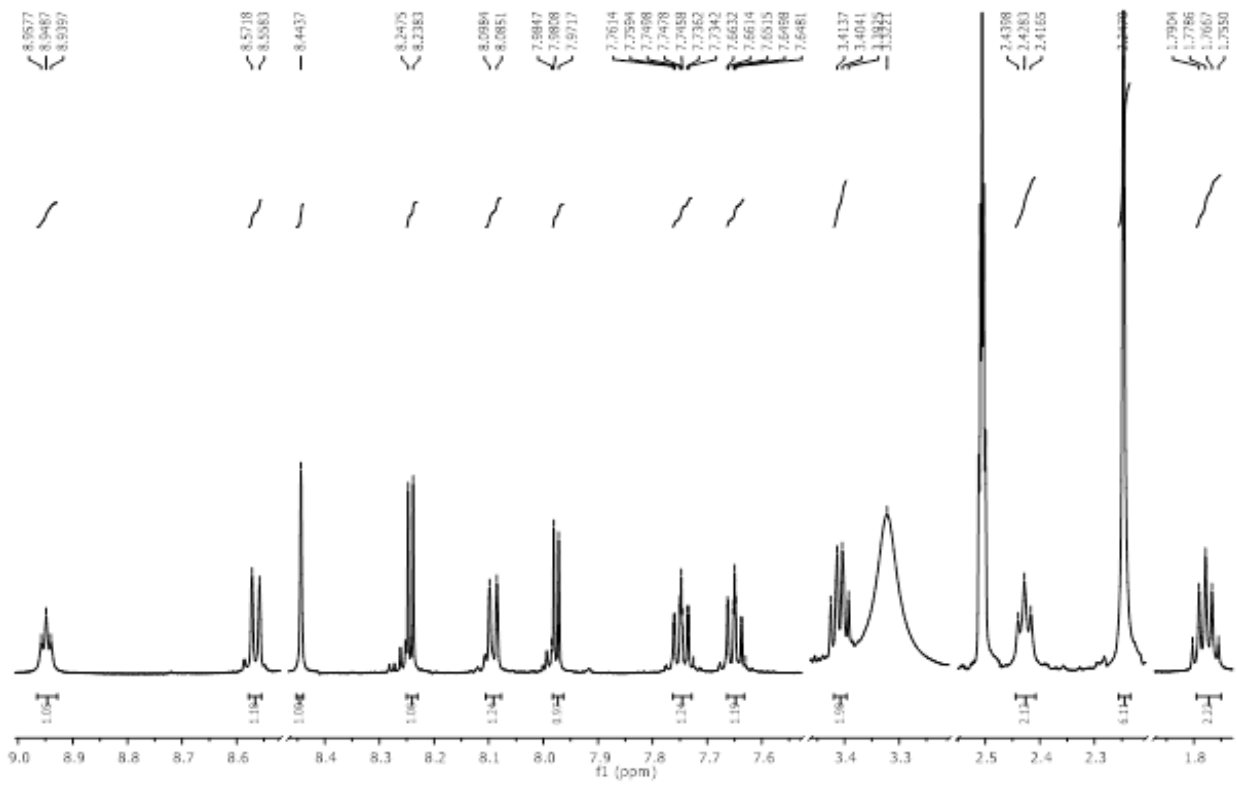


b) ^{13}C NMR spektar *N*-izobutilnafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **7**

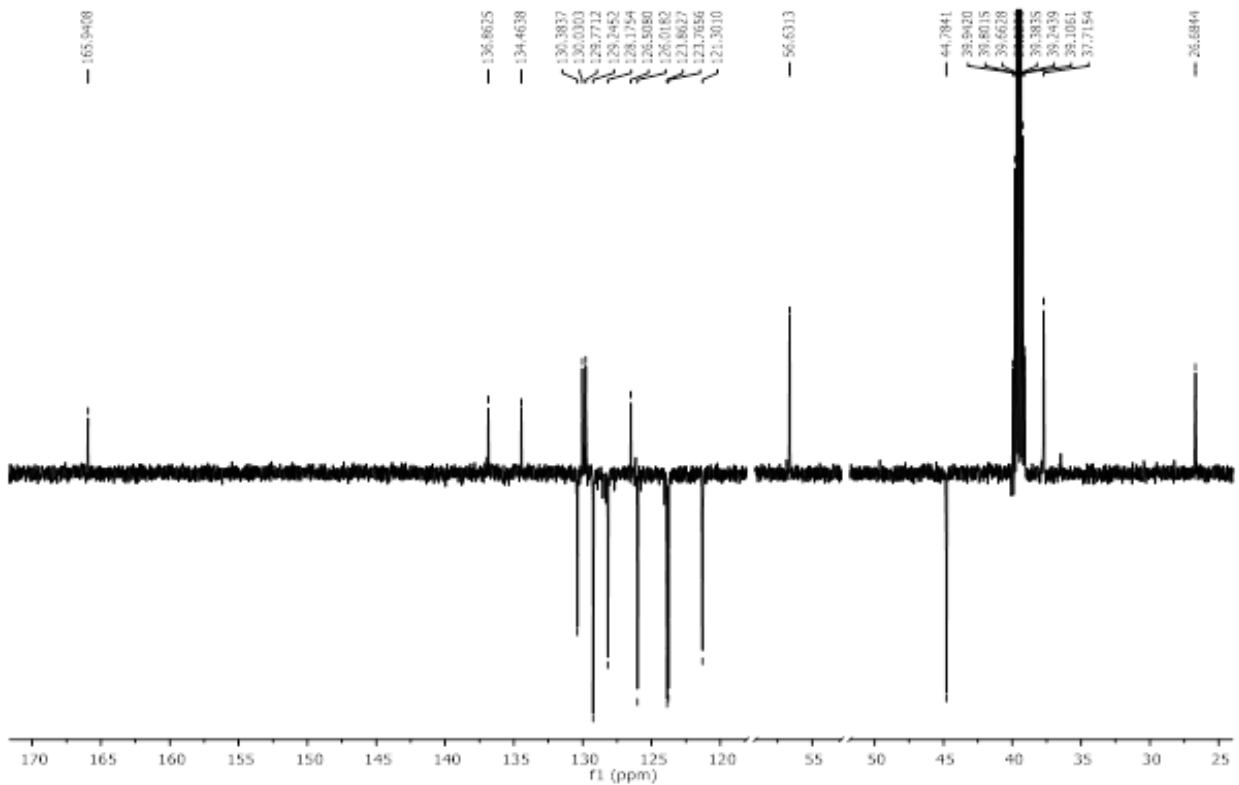


Prilog 6.

a) ^1H NMR spektar *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **8**

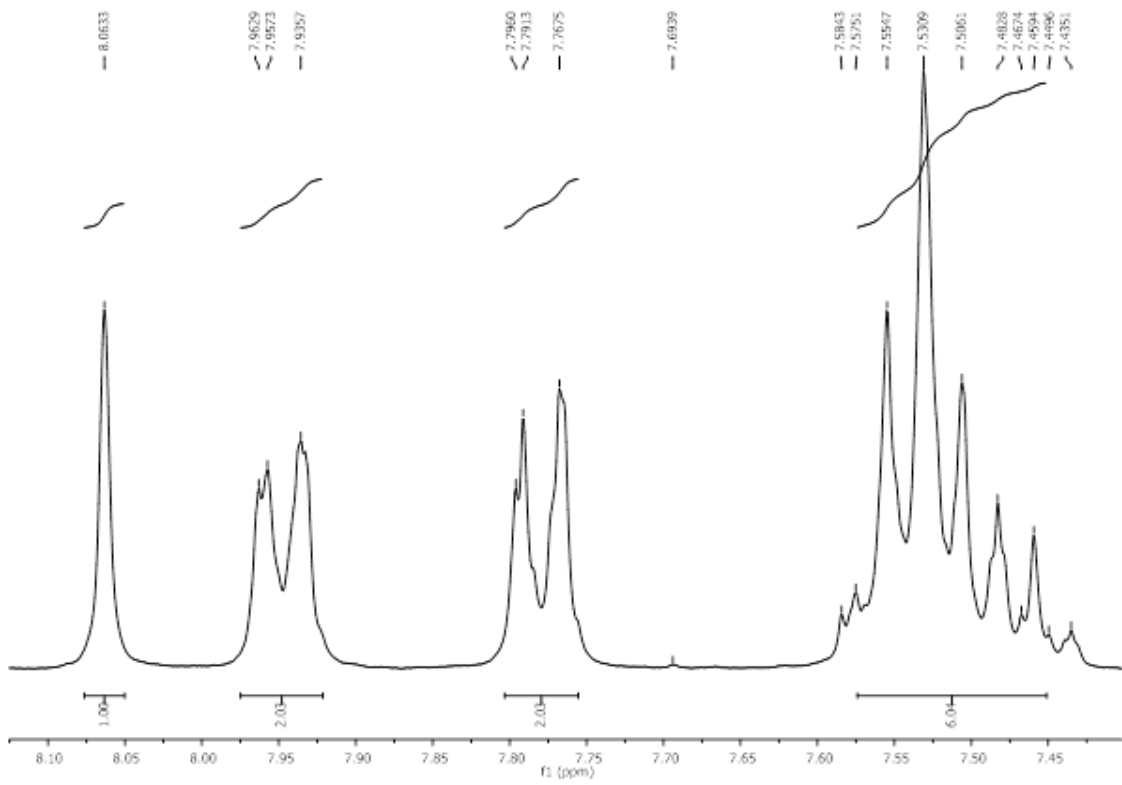


b) ^{13}C NMR spektar *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **8**

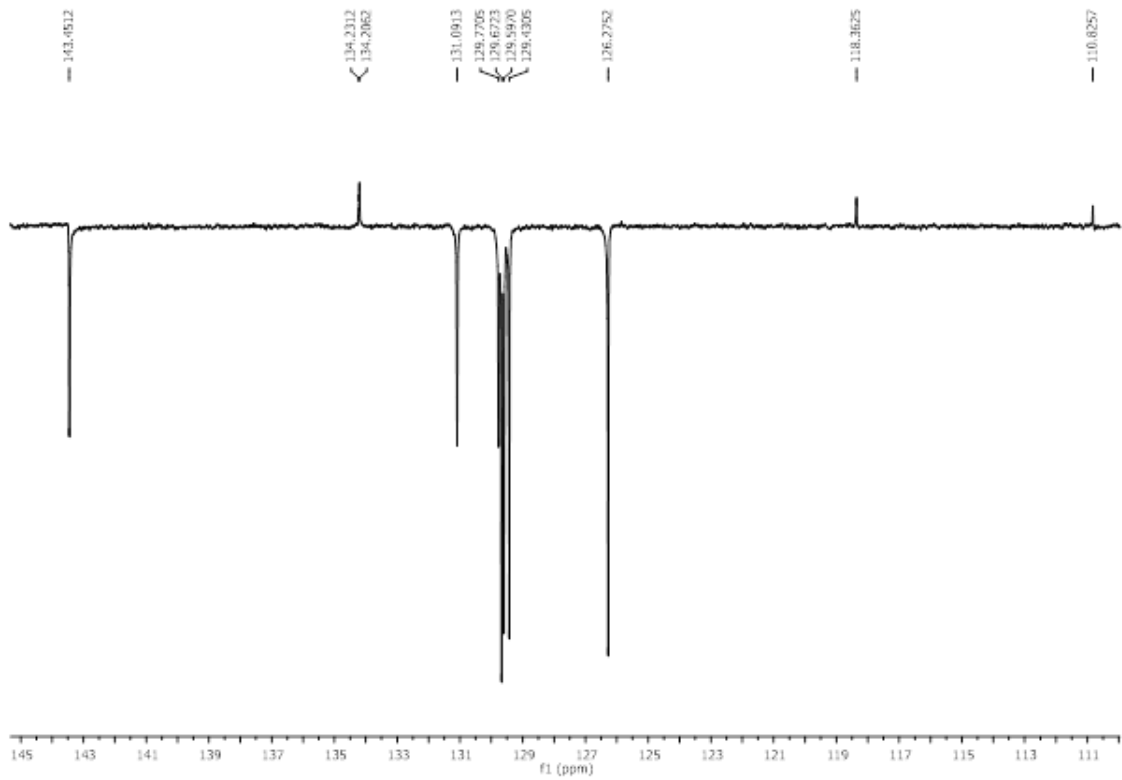


Prilog 7.

a) ^1H NMR spektar 2,3-difenilakrilonitrila **10**

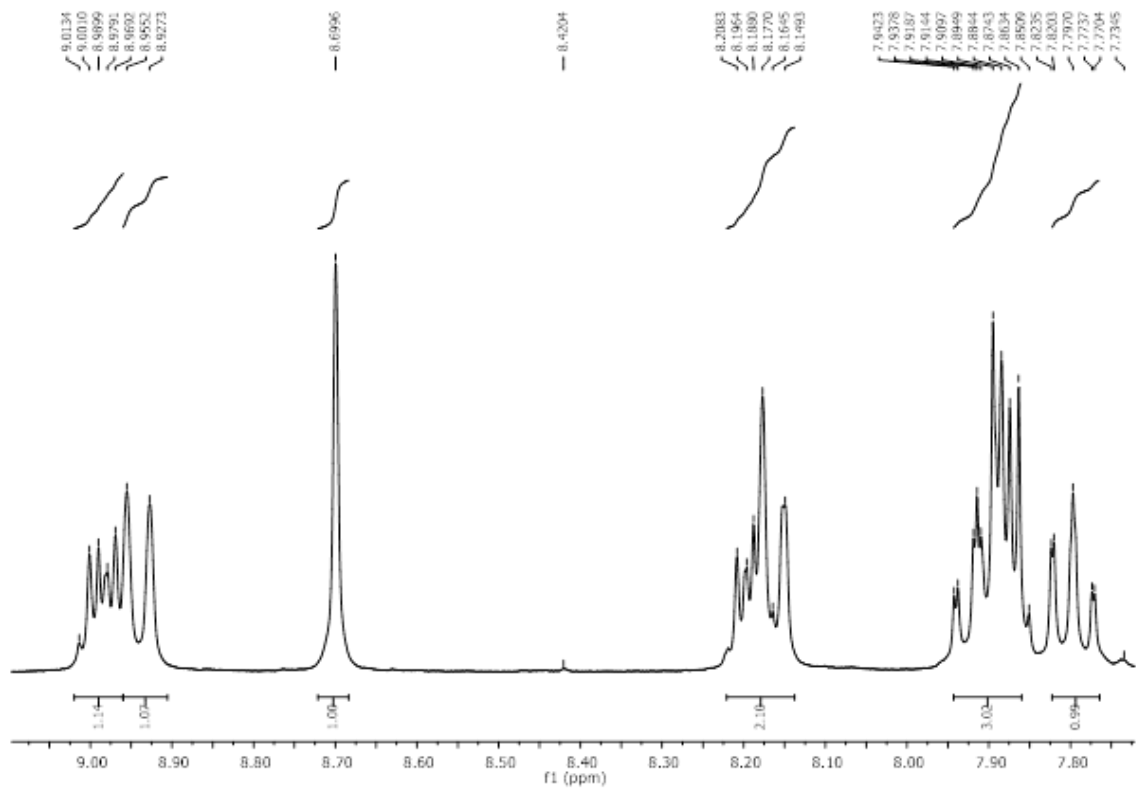


b) ^{13}C NMR spektar 2,3-difenilakrilonitrila **10**

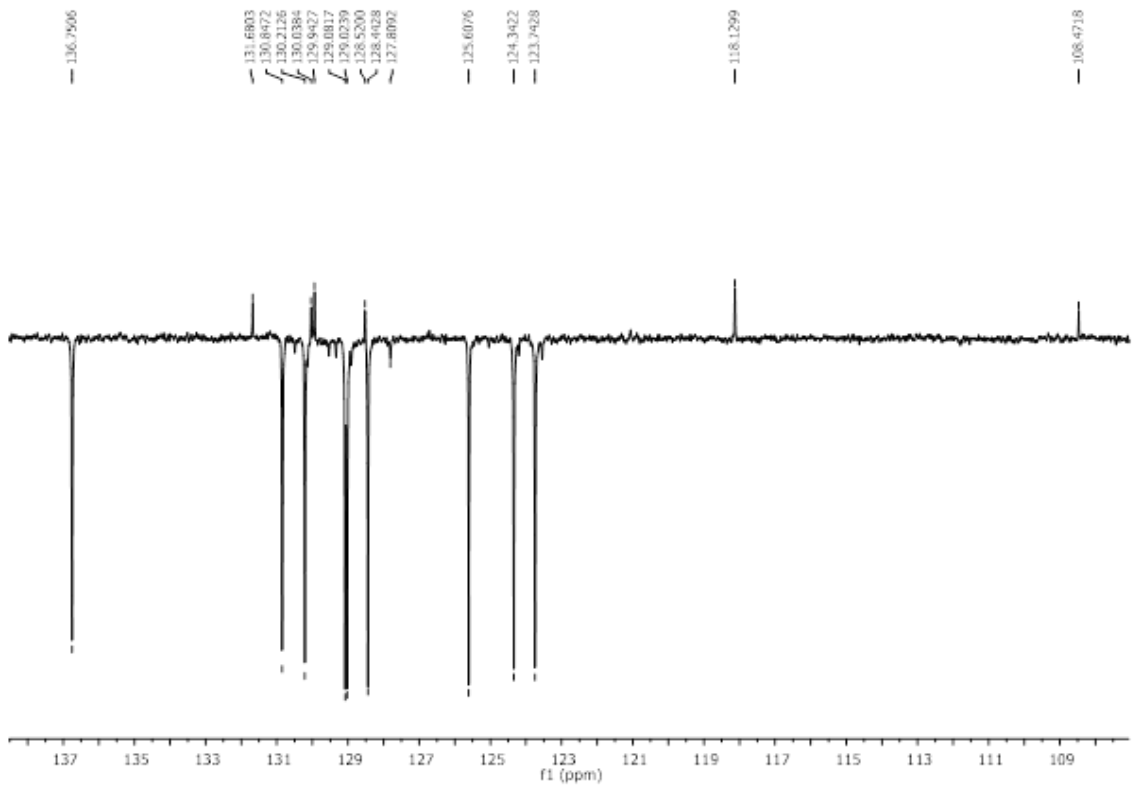


Prilog 8.

a) ^1H NMR spektar 9-cijanofenantrena **11**

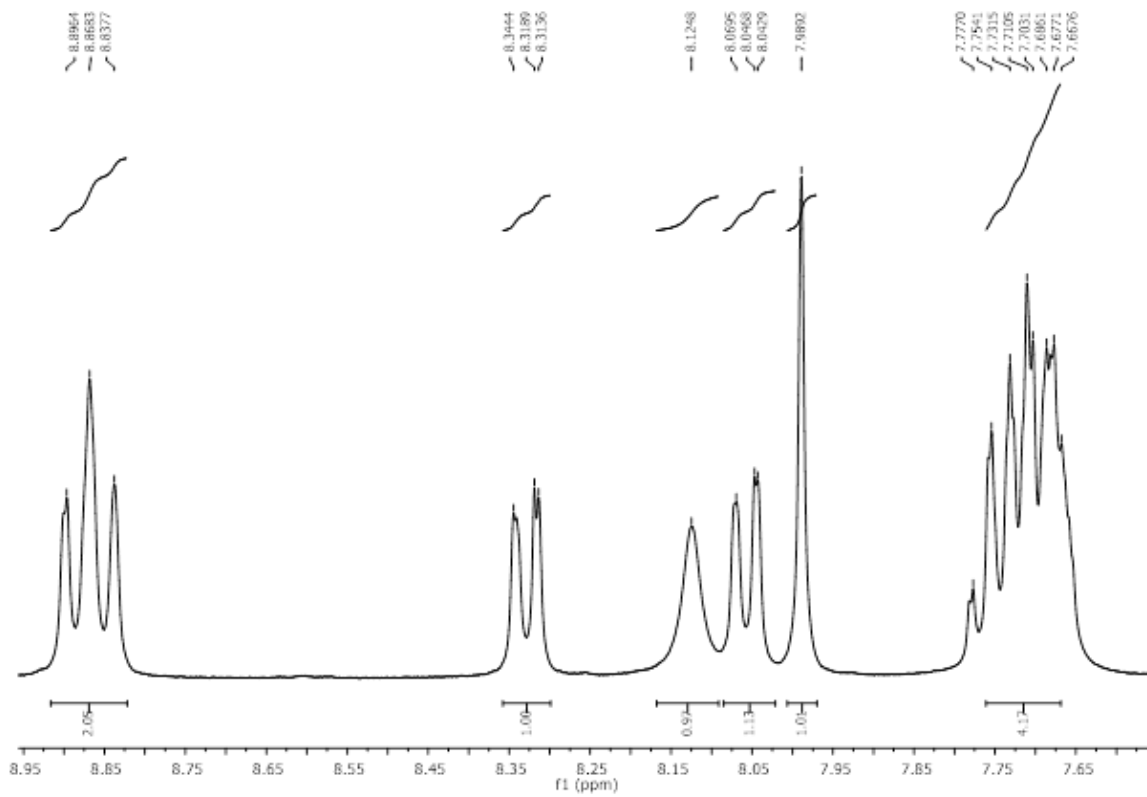


b) ^{13}C NMR spektar 9-cijanofenantrena **11**

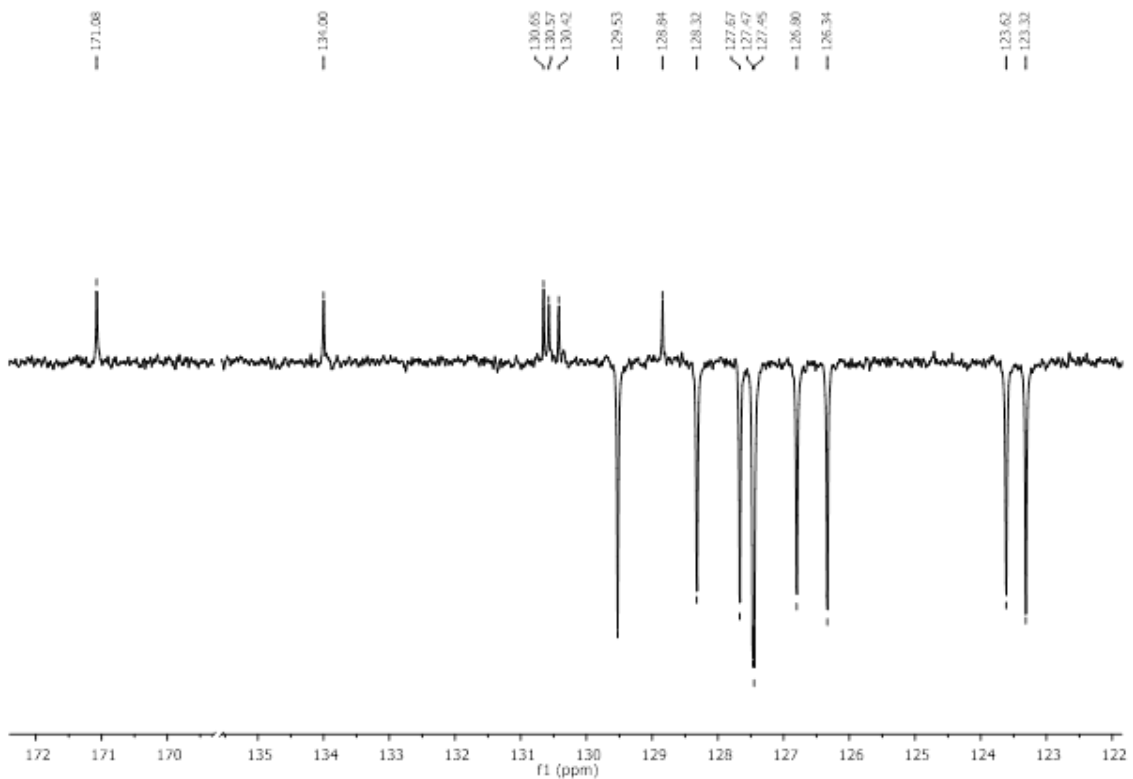


Prilog 9.

a) ^1H NMR spektar fenantren-9-karboksilne kiseline **12**

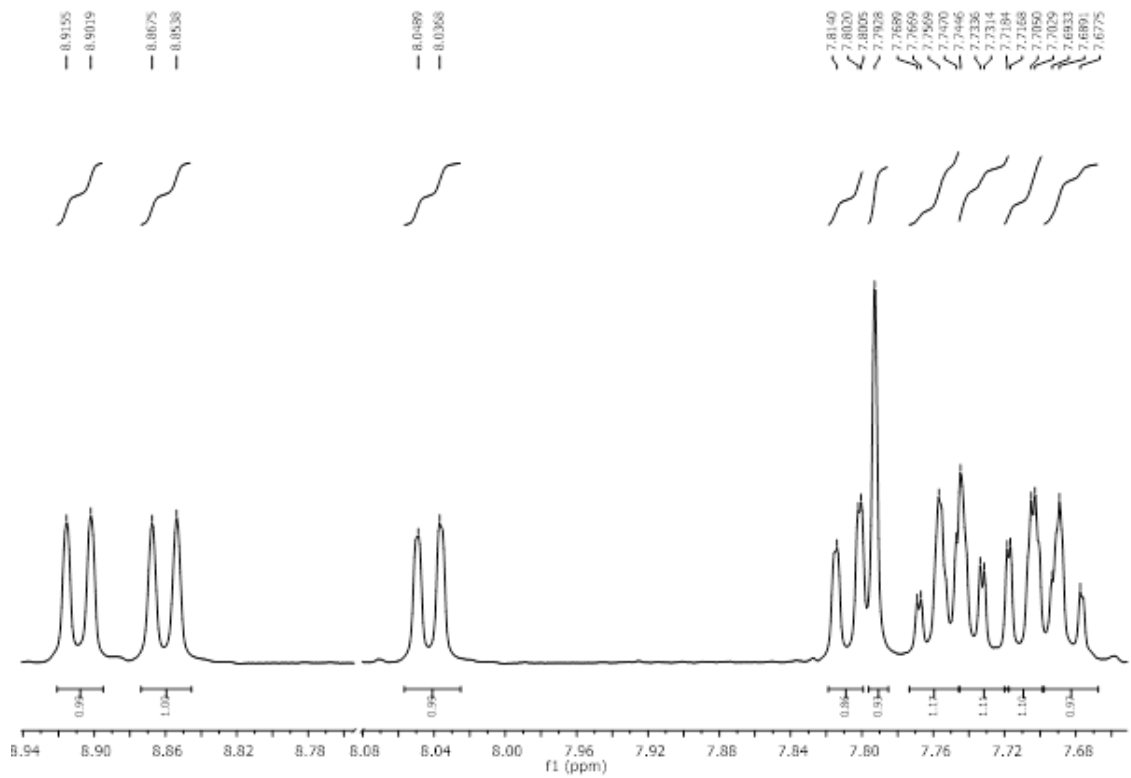


b) ^{13}C NMR spektar fenantren-9-karboksilne kiseline **12**

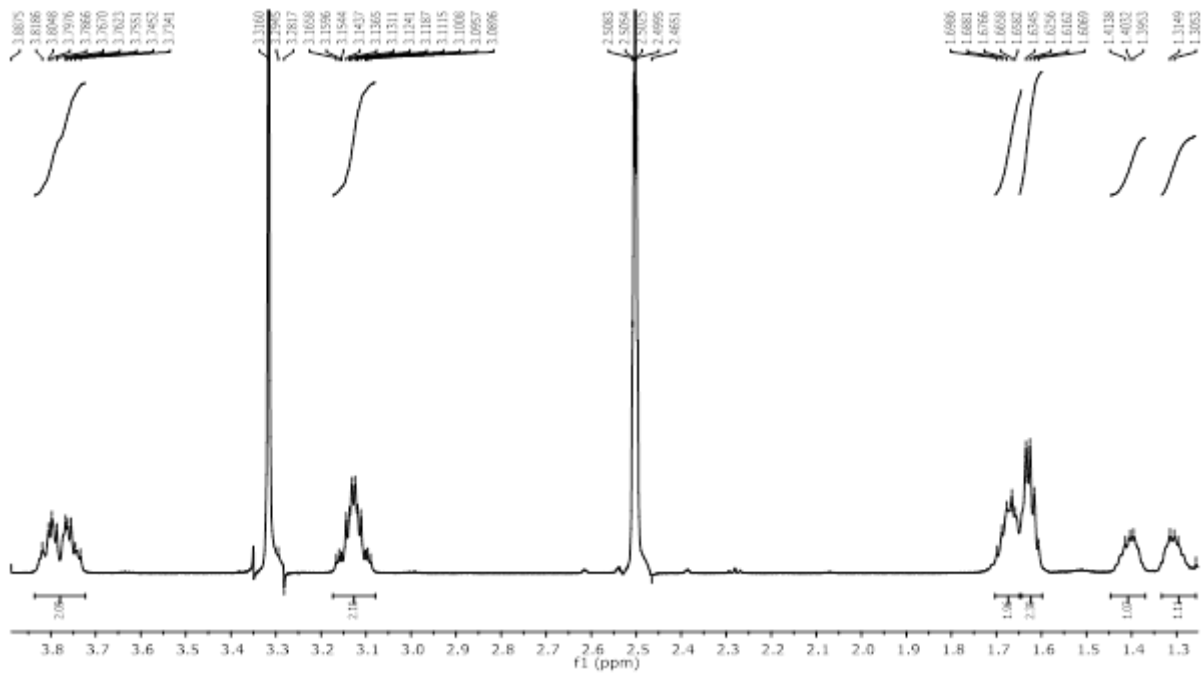


Prilog 10.

a) ^1H NMR spektar (fenantren-9-il)(piperidin-1-il)metanon **15** (aromatski dio)

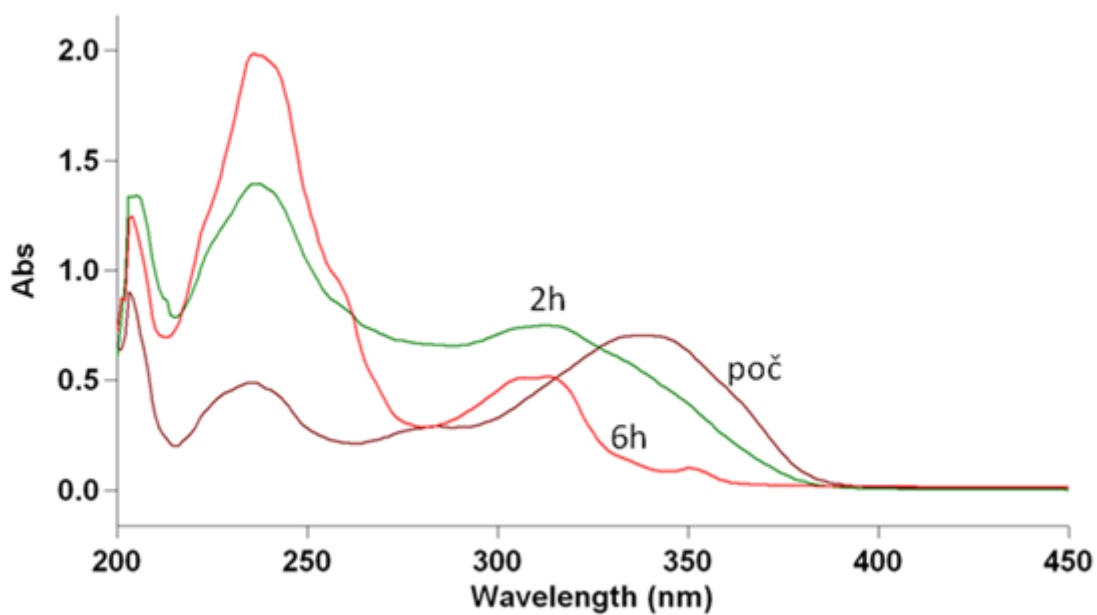


b) ^1H NMR spektar (fenantren-9-il)(piperidin-1-il)metanon **15** (alifatski dio)



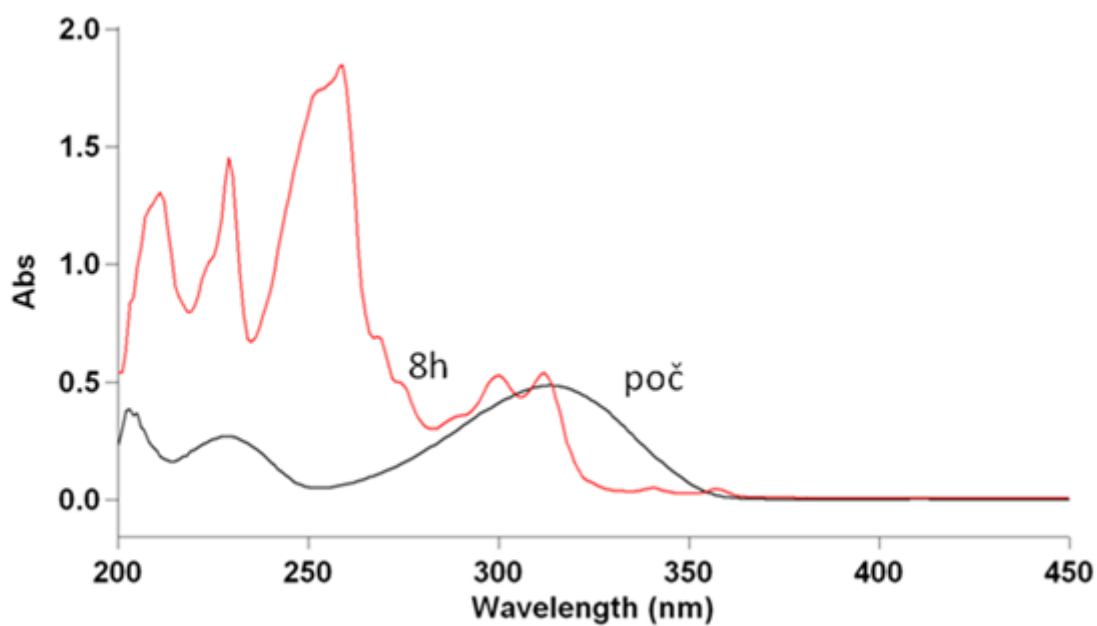
Prilog 11.

a) UV spektar fotokemijske ciklizacije 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **3**



Prilog 12.

a) UV spektar fotokemijske ciklizacije 2,3-difenilakrilonitrila **10**



8. ŽIVOTOPIS

Matej Kadić [REDACTED] Osnovnu školu završio je u Gundincima 2010. godine, nakon čega je upisao Gimnaziju “Matija Mesić“, prirodoslovno-matematički smjer, u Slavonskom Brodu. 2014. godine je upisao Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo. Stručnu praksu odradio je na Zavodu za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković 2017. godine.