

# Sinteza prekursora marinoazepinona

---

**Novković, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:312985>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Filip Novković

# **Sinteza prekursora marinoazepinona**

## **Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog zvanja  
magistra kemije

Zagreb, 2021. godina.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju, Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu, pod mentorstvom dr. sc. Irene Dokli. Nastavnik: prof. dr. sc. Ines Primožič, Zavod za organsku kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilišta u Zagrebu.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske akademije za znanost i umjetnost (HAZU), pod nazivom *Totalna sinteza marinoazepinona A i B (voditeljica dr.sc. Irena Dokli)*.



## Zahvale

*Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Ireni Dokli na iznimnom vodstvu, savjetima, pomoći, susretljivosti i prije svega pristupačnosti i komunikativnosti. Hvala na ogromnom pruženom znanju i cjelokupnom trudu oko diplomskog rada, puno sam naučio.*

*Zahvaljujem se također prof. dr. sc. Ines Primožič na pomoći pri odabiru mentora i pri odabiru teme diplomskog rada koja je bila točno onakva kakvu sam želio i na tome što je pristala biti nastavnik mog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se profesorici kemije Nataliji Jutriši kao i profesorici biologije i razrednici Aniti Perišić iz Gornjogradske gimnazije na pruženom temeljnom znanju kemije i biologije koje mi je koristilo na početku fakulteta.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i kolegicama s fakulteta (ekipi iz grupe „Iss Koji Psihicii!!“ kao i Tomi, Marinu, Moniki i Doris) na zezanciji i pomoći tijekom studija! Hvala i kolegama i kolegicama iz Laboratorija za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu za ugodnu i opuštenu radnu atmosferu kod eksperimentalnog dijela diplomskog rada.*

*Nekim dijelom se i zahvaljujem samome sebi, tijekom studiranja uvijek sam se trudio tjerati sam sebe i sve sam težio napraviti kako treba.*

*Najviše se zahvaljujem roditeljima na razumijevanju i potpori tijekom studiranja.*

*„We're all gonna make it brah.“*



# Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT .....	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED .....	3
2.1. Totalna sinteza.....	3
2.2. Kemija pirola.....	5
2.3. Zaštitne skupine .....	11
2.4. Suzuki–Miyaura reakcija.....	12
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	15
3.1. Materijali i metode.....	15
3.2. Priprava 1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (1) <sup>20</sup> .....	15
3.3. Priprava 3–bromo–1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (2) <sup>21</sup> .....	16
3.4. Priprava 3– (3,3,4,4–tetrametilborolan–1–il)–1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (3) <sup>22</sup> .....	16
3.5. Priprava 2–(1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirol–3–il)anilina (4).....	17
3.5.1. Metoda A <sup>22</sup> .....	17
3.5.2. Metoda B.....	17
3.5.3. Metoda C.....	17
3.6. Priprava 2–(1 <i>H</i> –pirol–3–il)anilina(5) <sup>22</sup> .....	18
3.7. Priprava 2–(2–bromo–1 <i>H</i> –pirol–3–il)anilina (6) <sup>22</sup> .....	18
3.8. Priprava <i>tert</i> –butil–3–(2–(bis( <i>tert</i> –butoksikarbonil)amino)fenil)–2–bromo–1 <i>H</i> –pirol–1– karboksilata (7) .....	19
3.9. Priprava 3–etoksi–2–oksopropil–4–metilbenzensulfonata <sup>23</sup> (8).....	19
3.10. Pokušaj priprave <i>tert</i> –butil 3–(2–(bis( <i>tert</i> –butoksikarbonil)amino)fenil)–2–(2– (toziloksi)acetyl)–1 <i>H</i> –pirol–1–karboksilata (9).....	20
3.10.1. Metoda A .....	20
3.10.2. Metoda B .....	20
3.11. Pokušaj priprave <i>tert</i> –butil 3–(2–(bis( <i>tert</i> –butoksikarbonil)amino)fenil)–2–propionil–1 <i>H</i> – pirol–1–karboksilata (10) .....	20
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....	22
4.1. Priprava 1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (1) .....	24
4.2. Priprava 3–bromo–1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (2).....	25
4.3. Priprava 3–(3,3,4,4–tetrametilborolan–1–il)–1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirola (3) .....	26
4.4. Priprava 2–(1–(triizopropilsilil)–1 <i>H</i> –pirol–3–il)anilina (4).....	26



---

4.5. Priprava 2-(1 <i>H</i> -pirol-3-il)anilina (5).....	28
4.6. Priprava 2-(2-bromo-1 <i>H</i> -pirol-3-il)anilina (6).....	28
4.7. Priprava <i>tert</i> -butil-3-(2-(bis( <i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)fenil)-2-bromo-1 <i>H</i> -pirol-1-karboksilata (7) .....	29
4.8. Priprava 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbenzensulfonata (8) .....	30
4.9. Priprava <i>tert</i> -butil-3-(2-(bis( <i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)fenil)-2-(2-(toziloksi)acetyl)-1 <i>H</i> -pirol-1-karboksilata (9) i <i>tert</i> -butil-3-(2-(bis( <i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)fenil)-2-propionil-1 <i>H</i> -pirol-1-karboksilata (10) .....	31
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>33</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>34</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>36</b>
<b>§ 8. DODATAK.....</b>	<b>XIII</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XXII</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### Sinteza prekursora marinoazepinona

Filip Novković

U diplomskom radu istraživana je postupak totalne sinteze marinoazepinona A i B te sinteza njihovih prekursora. U prvom koraku, pirolski dušik je zaštićen, a zatim regioselektivno bromiran na C-3 položaju. Bromirani zaštićeni pirol preveden je reakcijom Miyaurine borilacije u boronat. U sljedećem koraku ispitani su uvjeti za Suzuki–Miyaura reakciju dobivenog boronata s 2–jodanilinom pri čemu je pripremljen adukt zaštićenog pirola i 2–jodanilina. Nakon deprotekcije zaštitne skupine pirola, provedeno je selektivno bromiranje na C-2 položaju pirola, te su na bromiranom aduktu sva tri slobodna dušika ponovno zaštićena. Dobiveni bromid korišten je za istraživanje reakcije transmetalacije korištenjem *n*-butillitija ili *izo*-propilmagnezijevog klorida te adicije na prikladne spojeve s ciljem dobivanja produkta s karbonilnom skupinom kao prekursora za daljnju ciklizaciju. Marinoazepinoni A i B kao ciljni spojevi nisu uspješno sintetizirani, no pripremljeni su vrijedni prekursori koji će poslužiti u daljnjem istraživanju njihove totalne sinteze.

(37 + XXII stranica, 5 slika, 34 sheme, 1 tablica, 24 literaturnih navoda, jezik izvornika: Hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno–matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno–matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: bromiranje, boronični ester, pirol, retrosinteza, Suzuki–Miyaura reakcija, totalna sinteza.

Mentor: Dr. sc. Irena Dokli, zn. sur., IRB

Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): Prof. dr. sc. Ines Primožič

Ocjenitelji:

1. Prof. dr. sc. Ines Primožič
  2. Prof. dr. sc. Željka Soldin
  3. Prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Datum diplomskog ispita: 19. veljače 2021.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF MARINOAZEPINONE PRECURSORS

Filip Novković

This thesis describes research of total synthesis of marinoazepinones A and B as well as the synthesis of their precursors. In the first step, the pyrrole nitrogen is protected and then regioselectively brominated at the C-3 position. The brominated protected pyrrole was converted by Miyaura borylation reaction into boronate. In the next step, the conditions for the Suzuki–Miyaura reaction of the obtained boronate with 2-iodoaniline were studied to prepare an adduct of protected pyrrole and 2-iodoaniline. After deprotecting the pyrrole ring of the adduct, selective bromination was performed at the C-2 position of the pyrrole ring, and all three free nitrogens on the brominated adduct were protected. Obtained bromide was used to investigate transmetalation using *n*-butyllithium or isopropylmagnesium chloride and for the addition to the suitable compounds in order to obtain a ketone product as a precursor for further cyclization. Marinoazepinones A and B as target compounds have not been synthesized, but valuable precursors have been prepared which will contribute to further research of their total synthesis.

(37 + XXII pages, 5 figures, 34 schemes, 1 tables, 24 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: bromination, boronic ester, pyrrole, retrosynthesis, Suzuki–Miyaura reaction, total synthesis.

Mentor: Dr. Irena Dokli, Research Associate

Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Ines Primožič, Full Professor

Reviewers:

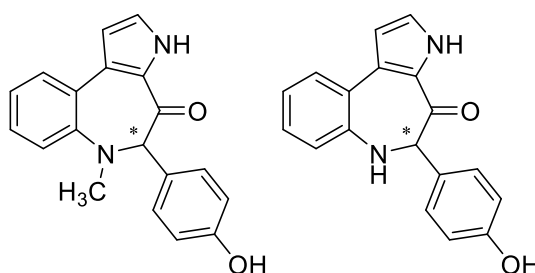
1. Dr. Ines Primožič, Full Professor
  2. Dr. Željka Soldin, Full Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Full Professor
- Substitute: Dr. Vesna Petrović Peroković, Full Professor

Date of exam: 19<sup>th</sup> February 2021



## § 1. UVOD

Marinoazepinoni A i B su alkaloidi izolirani iz Gram–negativnih bakterija iz morskog sedimenta (Slika 1).<sup>1</sup> Morski sediment kao nepresušan i većinom neistražen izvor različitih mikroorganizama predstavlja zanimljivu lokaciju iz istraživačke perspektive kemičara i biologa za otkrivanje novih spojeva i biokemijskih procesa. Važnost izolacije i potencijalne totalne sinteze novootkrivenih spojeva dolazi do izražaja ukoliko spoj pokazuje biološku aktivnost koja se može iskoristiti u medicini ili farmaciji. Jedan od primjera novootkrivenih sekundarnih metabolita su i marinoazepinoni, koji u svojoj strukturi imaju jedinstveni sedmeročlani azepin–3–onski motiv koji do sada nije uočen u prirodnim spojevima te ne tako čestu aminokiselinu 4–hidroksifenilglicin. Početna ispitivanja pokazala su antibiotsko djelovanje marinoazepinona B na *Pontibacillus sp.* Daljnja ispitivanja antibiotskog odnosno bilo kakvog drugog biološkog djelovanja nisu provedena.



Slika 1. Struktura molekula marinoazepinona A (lijevo) i B (desno)

Zanimljiva struktura s neobičnim azepin–3–onskim motivom i potencijalna biološka aktivnost predstavljaju dovoljan motiv za totalnu sintezu ove molekule, koja s obzirom na nedavnu izolaciju, još nije opisana u literaturi. Također, relativna konfiguracija marinoazepinona je poznata, ali ne i apsolutna konfiguracija jedinog kiralnog centra u molekuli.

U Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu Instituta Ruđer Bošković razrađena je retrosinteza molekule te je predloženo nekoliko načina sinteze marinoazepinona A i B. Cilj ovog diplomskog rada je bio istražiti mogućnosti jednog od predloženih retrosintetskih puteva. Nažalost, predložena sinteza nije rezultirala totalnom sintezom, ali su

uspješno pripremljeni prekursori marinoazepinona te su dobivena vrijedna saznanja o načinima provedbe njihove sinteze.

U prvom koraku sinteze, dušikov atom pirola je zaštićen triizopropilsililnom (TIPS) zaštitnom skupinom koja omogućava selektivno bromiranje na C-3 položaju pirolnog prstena. Dobiveni bromirani pirol preveden je u boronat koji je korišten kao supstrat u Suzuki–Miyaura reakciji s jodanilinom. Provedena je optimizacija Suzuki–Miyaura reakcije s obzirom na odabir otapala, baze i katalizatora.<sup>2</sup> U slijedećem koraku je uklonjena TIPS zaštita s dušikovog atoma pirola i provedeno je bromiranje u C-2 položaju pirolnog prstena, a zatim ponovo zaštićivanje svih amino-skupina u molekuli (i pirolne i anilinske) *tert*-butoksikarbonilnom zaštitnom skupinom (Boc). Transmetaliranjem broma u C-2 položaju korištenjem *n*-butilitija ili izopropilmagnezijevog klorida te reakcijom dobivenih spojeva s 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbensulfonatom ili propionil-kloridom nažalost nije pripremljen željeni keton. Ketonski prekursor je trebao dalje poslužiti kao modelni spoj za završnu ciklizaciju u sedmeročlani azepin-3-onski motiv korištenjem Mitsunobu reakcije. Tijek reakcija praćen je visokotlačnom tekućinskom kromatografijom (HPLC-om) i tankoslojnom kromatografijom (TLC-om). Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela i identificirani nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR-om).

## § 2. LITERATURNI PREGLED

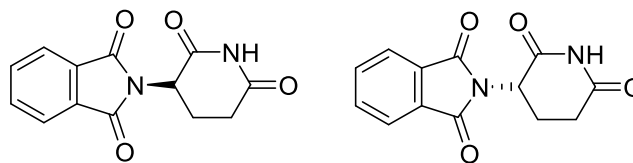
### 2.1. Totalna sinteza

Totalna sinteza je potpuna sinteza ciljnog spoja, u kojoj su polazni reagensi jednostavni, po mogućnosti jeftini i lako dobavljivi komercijalni prekursori. Naziv totalna sinteza u literaturi se obično spominje kao proces koji uključuje sintezu spoja *de novo*, od početka do kraja, koristeći laboratorijske uvjete i potrebne kemikalije. Članci i radovi vezani uz sintetsku organsku kemiju se vrlo često među najcitiranijima u svim časopisima usmjerenim na kemiju.<sup>3</sup> Kemičari obrazovani u ovom području neki su od najtraženijih u industriji jer se vještine izrade molekula mogu koristiti za dizajn raznolikih aktivnih farmaceutskih tvari, pesticida, bojila te mnogih drugih organskih tvari.

Vrlo često je otkriće novih biološki aktivnih molekula iz prirode mukotrpan i dugotrajan posao koji uključuje proces čišćenja, izolacije i karakterizacije spoja. Pri tome su izolirane količine spojeva vrlo malene što uglavnom ograničava daljnje opsežno ispitivanje biološke aktivnosti. Totalnom sintezom spoja se omogućuje pristup većoj količini ciljne molekule, a uz to se vrlo često sintezom potvrdi ili opovrgne pretpostavljena konačna struktura molekule. Pritom je vrlo važna korist totalne sinteze uz koju se može odrediti apsolutna konfiguracija ciljne molekule. Takva sinteza se obično naziva asimetrična totalna sinteza.<sup>4</sup>

Enantioselektivna ili asimetrična sinteza je oblik kemijske sinteze, definirana kao kemijska reakcija u kojoj se na molekuli reaktanata formira jedan ili više elemenata kiralnosti i koja proizvodi stereoizomerne (enantiomerne ili diastereoizomerne) proizvode u različitim količinama.<sup>5</sup> Sinteza enantiomerno čistih spojeva jedan je od važnijih zadataka organske kemije. Važnost enantioselektivne sinteze prvi put je došla do većeg izražaja sredinom 20. stoljeća, kada se utvrdilo da je biološki aktivna tvar talidomid, tada naizgled uobičajena molekula koja se koristila kao antiemetik u trudnoći, teratogenska (uzrokuje fiziološke poremećaje pri razvoju djeteta), te je uzrokovala više od 10 000 urođenih mana pri novorođenčadi (Slika 2).<sup>6</sup> Kasnije je utvrđeno da je razlog u tome što je (*S*) –talidomid teratogeni, dok je (*R*)–talidomid terapijski učinkovit, pokazavši važnost enantiomerne čistoće u potencijalnom lijeku.



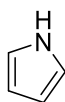
Slika 2. (*R*)-talidomid i (*L*)-talidomid

Kada je potrebno osmisliti slijed reakcija koje će rezultirati ciljanom molekulom, upotrebljava se pristup poznat kao retrosintetska analiza. To je imaginarni proces u kojem se krajnji produkt kemijskom logikom metodički cijepa na manje jednostavnije fragmente dok se ne dođe do prihvatljivih početnih i lako dostupnih kemikalija koje mogu poslužiti kao polazni spojevi za sintezu. Za razvoj principa retrosinteze u organskoj kemiji i doprinos sintetskoj organskoj kemiji Elias J. Corey je 1990. godine dobio i Nobelovu nagradu. "...*The synthesis of complicated organic compounds often shows elements of artistic creation, as for example architecture. Many earlier syntheses were performed more or less intuitively, so that their planning was difficult to perceive. Asking a chemist how he came upon precisely the starting materials and reactions that so elegantly led to the desired result would probably be as meaningless as asking Picasso why he painted as he did. The process of synthetic planning has been likened to a game of three-dimensional chess using 40 pieces on each side...*" (tekst preuzet iz izjave za medije Švedske akademije znanosti povodom dodjele Nobelove nagrade i namjerno nije preveden).<sup>7</sup>

Retrosinteza očito zahtijeva napredno znanje organske kemije i prilično strogo održavanje kemijske intuicije.<sup>8</sup> Za svaki korak u kojem se ciljna molekula cijepa u molekule potomaka, potrebno je isplanirati i predvidjeti kakvi reagensi i koji uvjeti bi bili prihvatljivi u tom koraku. Odabir prikladnih reaktanata naizgled može djelovati trivijalno, no u praktičnom radu često se nailazi na probleme te se upotrebljava dodatna modifikacija reakcijskih uvjeta. Vrlo često se može na papiru osmisliti i nekoliko različitih retrosintetskih puteva za sintezu ciljane molekule no tek se eksperimentom može potvrditi vrijednost ili izvedivost pojedinog sintetskog puta.

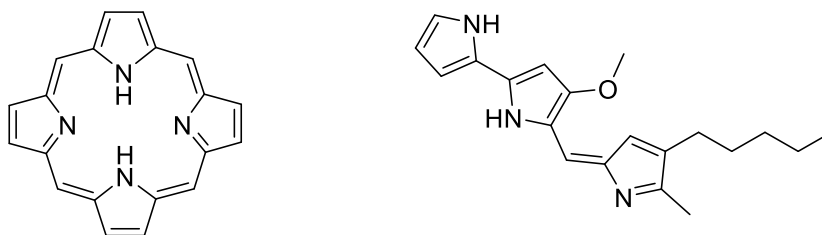
## 2.2. Kemija pirola

Pirol je aromatska peteročlana heterociklička molekula, hlapljiva tekućina koja lako tamni autooksidacijom (Slika 3). Obično se pročišćava destilacijom neposredno prije upotrebe.<sup>9</sup>



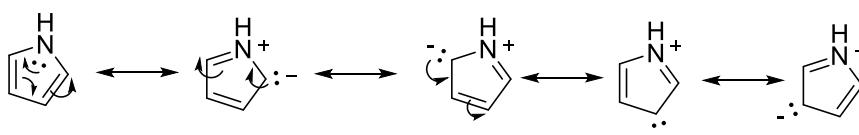
Slika 3. Molekula pirola

Pirolni prsteni su često glavne okosnice složenijih makrocikličkih biomolekula, uključujući porfirine hema, klorine, klorofile i pigmente u bakterijama (Slika 4).<sup>10</sup> Uloga pirola u metabolizmu stanice (klorofil i hem) upravo je bila jedna od glavnih motiva za istraživanje daljnjih funkcija, načina sinteze i svojstva općenito.<sup>11</sup>



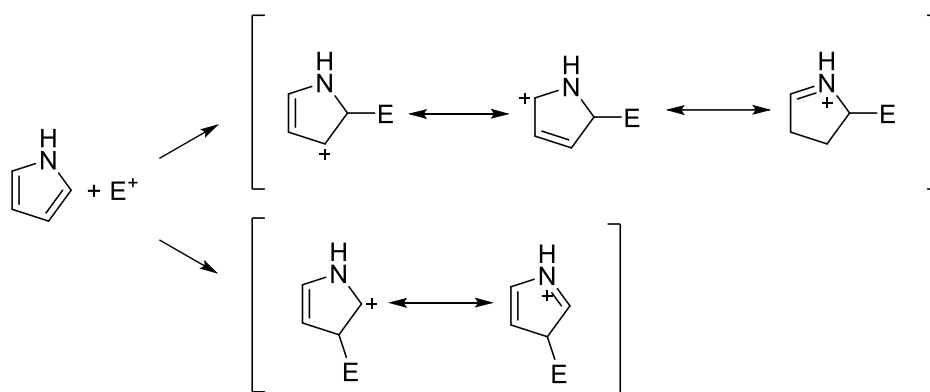
Slika 4. Molekula porfirina, jednog od glavnih motiva u hemu (lijevo) i Prodigiosin, crveni pigment koji proizvode mnogi sojevi bakterije *Serratia marcescens* (desno)

Pirol je slaba baza; vrijednost  $pK_a$  iznosi 17,5, dok je vrijednost  $pK_{aH}$  jednaka  $-3,8$ . Protoniranje pirola odvija se na ugljiku i to na C-2 ili C-3, s većim afinitetom za C-2.<sup>11</sup> Bazičnost pirola može se povećati uvođenjem alkilnih supstituenata na ugljikove atome. Rezonantne strukture pokazuju da je negativni naboj više raspoređen po ugljikovim atomima (Shema 1).



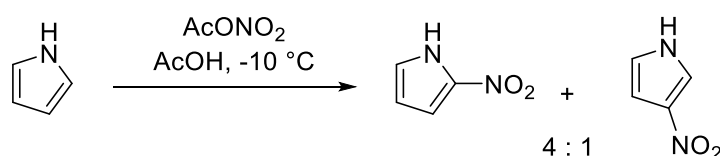
Shema 1. Rezonantne strukture molekule pirola

Pirol je molekula bogata elektronima, ulazi u reakcije elektrofilne aromatske supstitucije kao npr. nitriranje, sulfoniranje, halogeniranje, alkiliranje i aciliranje. Prema elektrofilima preferirano reagira na C–2, a to se objašnjava većom rezonantnom stabilizacijom. C–3 položaj se može aktivirati tako da se na vodik na dušiku zamijeni sa sterički velikim supstituentom (Shema 2).



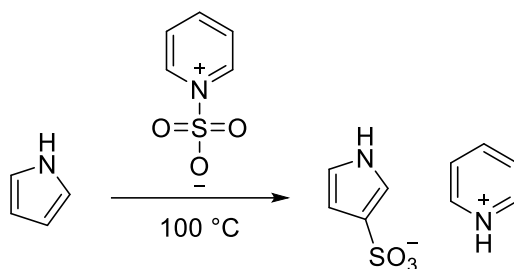
Shema 2. Rezonantne strukture pirola nakon elektrofilnog napada na C–2 odnosno C–3

Nitriranje pirola uspješno se provodi uz acetil–nitrat pri temperaturi oko  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Acetil–nitrat u reakciji dobije se mješanjem vruće  $\text{HNO}_3$  sa anhidridom octene kiseline, pri čemu nastaje potrebni acetil–nitrat i octena kiselina (Shema 3).<sup>11</sup>

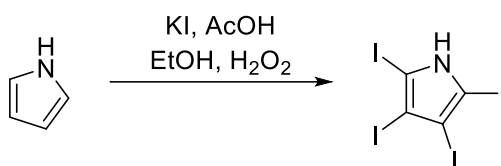


Shema 3. Reakcija nitriranja pirola uz acetil nitrat

Sulfoniranje se postiže koristeći npr.  $\text{SO}_3$ –piridin kompleks koji sulfonira C–3 umjesto C–2, vjerojatno zbog reverzibilnosti same reakcije i stabilnosti krajnjih produkata (Shema 4).<sup>11</sup>

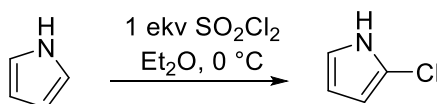
Shema 4. Reakcija sulfoniranja pirola uz kompleks SO<sub>3</sub>–piridin

Halogeniranje pirola je nešto zahtjevnija reakcija gdje treba pažljivo odabrati reagens. Reakcija pirola sa kalijevim jodidom i octenom kiselinom uz dodatak etanola i vodikovog peroksida daje 2,3,4,5–tetrajodo–1*H*–pirol (Shema 5).<sup>11</sup> Monohalogenirani pirol je reaktivan i odmah će reagirati ponovo, s istim tim halogenom, supstituirajući ostala slobodna mjesta.

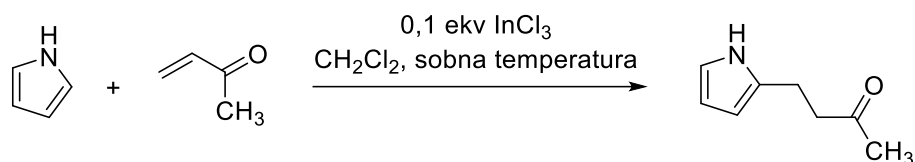


Shema 5. Halogeniranje pirola koristeći kalijev jodid, octenu kiselinu, etanol i vodikov peroksid

Modifikacija reakcije s ciljem dobivanja monohalogeniranog pirola moguća je korištenjem npr. *N*–halogen–sukcinimida (u ovom slučaju halogeniranje C–2), konkretno *N*–bromsukcinimid ili *N*–jodsukcinimid. Također, monohalogeniranje C–2 moguće je i korištenjem jednog ekvivalenta (naspram pirola) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> u dietil–eteru pri 0 °C (Shema 6). Halogeniranje isključivo C–3 položaja je moguće sa sterički velikim supstutentom na dušiku te dodatkom jednog ekvivalenta prikladnog *N*–halogen–sukcinimida u tetrahidrofuranu pri –78 °C.<sup>11</sup>

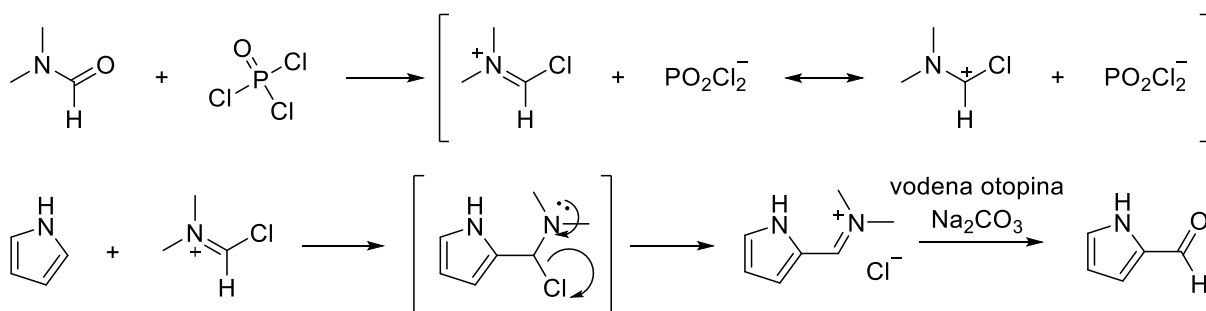
Shema 6. Halogeniranje pirola koristeći jedan ekvivalent SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> u dietil–eteru

Alkilacija pirola se neće odvijati uz korištenje jednostavnih alkil–halogenida ispod 100 °C, a pri temperaturi većoj od 100 °C reakcija se zakomplicira stvarajući različite smjese polimera pirola i višesupstituiranih pirola. Prikladan reaktant za C–2 alkiliranje je npr. alken sa elektron odvlačecom skupinom uz indijev(III) klorid u diklorometanu (Shema 7).<sup>11</sup>



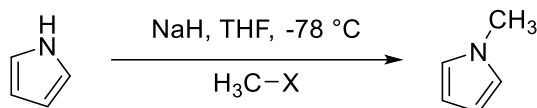
Shema 7. Alkilacija pirola uz 0,1 ekvivalenta InCl<sub>3</sub> u diklorometanu pri sobnoj temperaturi

Acilacija pirola je relativno jednostavan proces ako se formilira uz dimetilformamid i POCl<sub>3</sub>. Takva poznata reakcija naziva se Vilsmeierova (ili Vilsmeier–Haackova) reakcija, a radi se pri sobnoj temperaturi. Kompleks za formiliranje, poznat i kao Vilsmeier–Haack kompleks, nastaje *in situ* uz DMF i POCl<sub>3</sub> (Shema 8).<sup>11</sup>



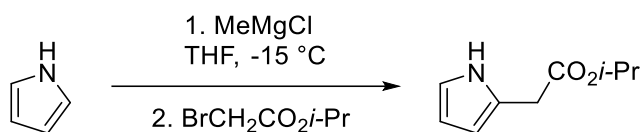
Shema 8. Nastajanje Vilsmeier–Haackovog kompleksa *in situ* u prvom koraku, Vilsmeierova reakcija u drugom, uz hidrolizu iminijeve soli pri posljednjem koraku.

Vodik na dušiku pirolskog prstena se uz odgovarajuću bazu poput NaH može odcijepiti, te će pirilni anion reagirati kao nukleofil. Pirilni anioni mogu reagirati s elektrofilima dajući ili N– (Shema 9) ili C– (Shema 10) supstituirane pirole.<sup>11</sup>



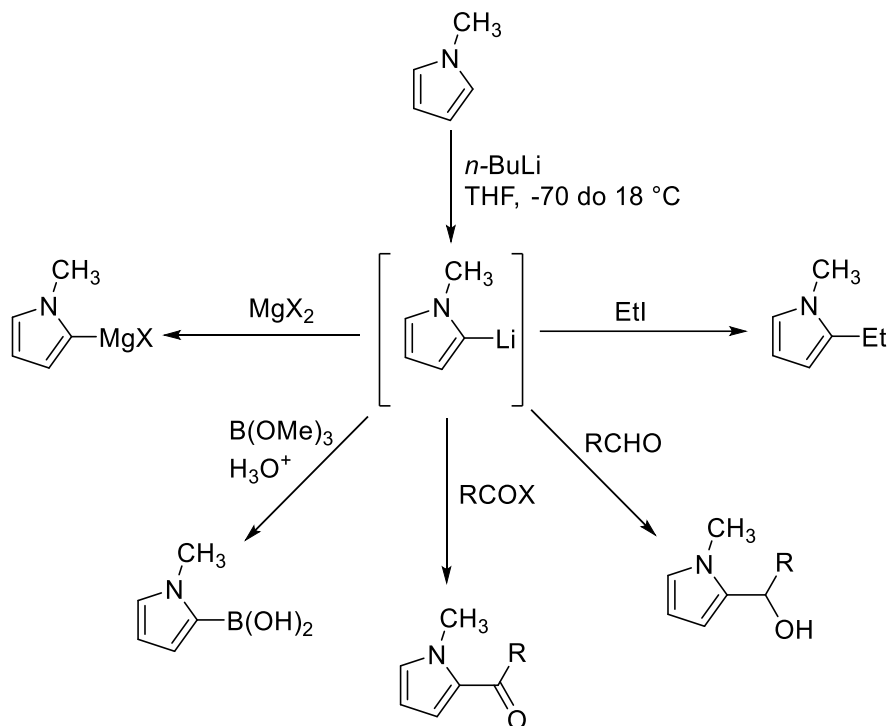
Shema 9. Primjer *N*-supstitucije pirola sa jakom bazom NaH, u tetrahidrofuranu i uz odgovarajući metil-halogenid pri -78 °C

Koristeći Grignardov reagens kao npr. MeMgCl s pirolom, reakcija će se odvijati pretežito na C-2 položaju. Nakon tretiranja pripremljenog produkta reakcije Grignardovog reagensa i pirola sa alkilirajućim ili acilirajućim reagensima, jednostavno se dobije C- supstituirani pirol (Shema 10).<sup>11</sup>

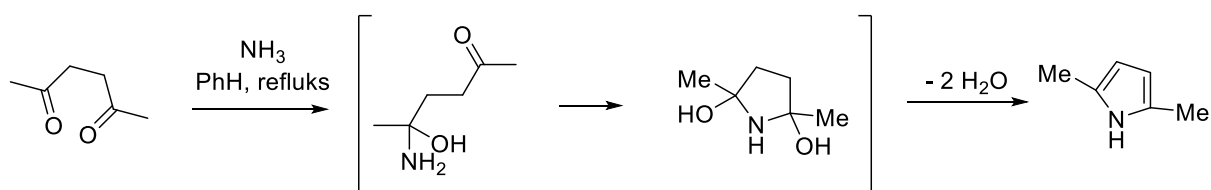


Shema 10. Primjer *C*-supstitucije pirola sa Grignardovim reagensom u prvom koraku, reakcija sa bromoacetatom u drugom

*N*-supstituirani pirolu reagiraju bitno drugačije od 1*H*-pirola. Primjer je *N*-metilpirol gdje uz odgovarajuću bazu dolazi do deprotonacije na položaju C-2, te nukleofilni ugljik može reagirati s različitim elektrofilima (Shema 11).

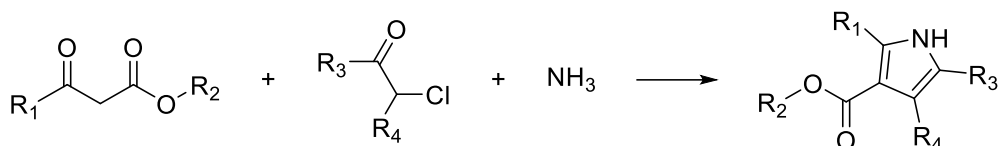
Shema 11. Razne reakcije deprotoniranog *N*-metilpirola

Industrijski se sintetizira obradom furana amonijakom u prisutnosti katalizatora poput  $\text{SiO}_2$  i  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .<sup>9</sup> Laboratorijski se može sintetizirati na više načina, te je jedna od poznatijih sinteza Paar–Knorrova sinteza, kondenzacija 1,4–dikarbonilnog spoja s primarnim aminom ili amonijakom u suvišku. Reakcija se može provesti u neutralnim ili slabo kiselim uvjetima. Dodavanje slabe kiseline poput octene kiseline ubrzava reakciju (Shema 12).<sup>11</sup>



Shema 12. Paar–Knorrova sinteza pirola

Druga poznatija laboratorijska sinteza pirola, Hantzschova, je reakcija  $\beta$ -ketoestera s amonijakom (ili primarnim aminima) i  $\alpha$ -halogen-ketonima. Razne modifikacije reakcijskih uvjeta i početnih reagensa predmet su istraživanja reakcije danas (Shema 13).<sup>12</sup>



Shema 13. Hantzschova sinteza pirola

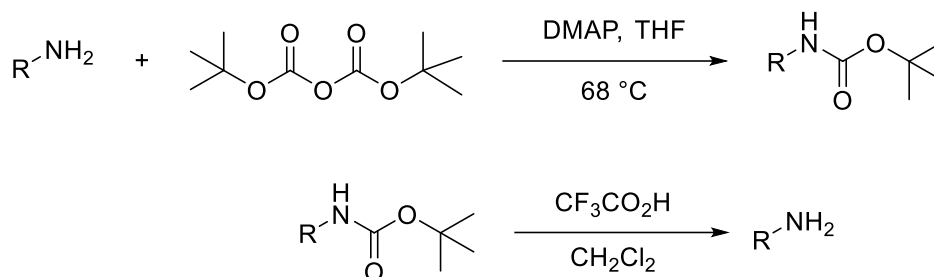
### 2.3. Zaštitne skupine

Zaštitne skupine se uvode u molekulu kemijskom modifikacijom funkcionalne skupine s ciljem kemoselektivnosti daljnjih reakcija. Takve skupine imaju važnu ulogu u organskoj sintezi, posebno u sintezi koja uključuje više koraka. Prilikom sinteze spojeva vrlo često određene funkcionalne skupine ne mogu preživjeti uvjete u kojima se reakcija odvija, stoga ih je potrebno zaštititi. Čest razlog zaštićivanja funkcionalnih skupina je i da je neka skupina više reaktivna u odnosu na drugu pa zaštitom reaktivnije skupine selektivno činimo slabije reaktivnu funkcionalnu skupinu dostupnijom za reakciju.

U praksi, korištenje bilo kakve zaštitne skupine u sintezi povećava broj sintetskih koraka i u konačnici smanjuje ukupno iskorištenje čitave sinteze. Potrebna su dva dodatna koraka: korak uvođenja skupine i pripreme zaštićenog međuprodukta te uklanjanje zaštite nakon završetka. Uz to, priroda zaštitne skupine mora se pažljivo odabrati kako bi se osigurala odgovarajuća stabilnost tijekom svih slijedećih koraka sinteze. Uvjeti uvođenja i uklanjanja zaštite kao i priroda same zaštitne skupine ne smiju ometati druge funkcionalne skupine prisutne u molekuli.<sup>13</sup>

Tijekom izrade ovog diplomskog rada kao zaštitne skupine za dušik korišteni su triizopropilsililna (TIPS) i *tert*-butoksikarbonilna (Boc) zaštitna skupina. Zaštita dušika sa *tert*-butilkarbonilom provodi se u bezvodnim uvjetima s bazom i anhidridom Boc<sub>2</sub>O (Shema 14). Također se mogu koristiti aktivni esteri i drugi derivati poput BocONH<sub>2</sub> i BocN<sub>3</sub>. *Tert*-butil-karbamatna skupina stabilna je prema većini nukleofila i baza, a cijepa se u bezvodnim kiselim uvjetima.<sup>14</sup>

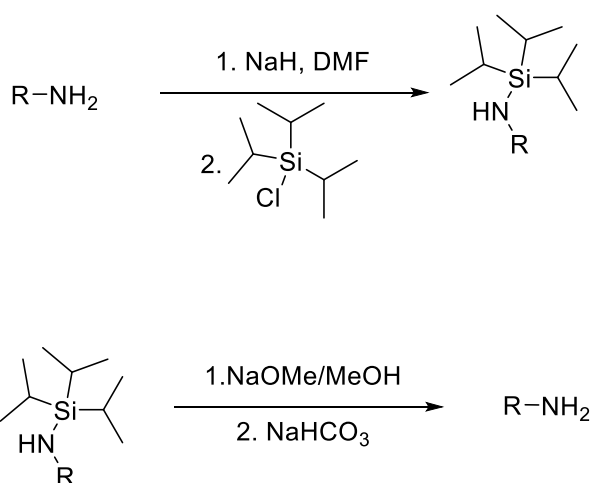




Shema 14. Primjer zaštite dušika pomoću Boc<sub>2</sub>O u prvom koraku, deprotekcija u drugom.

Triizopropilsililna skupina češće se koristi kao zaštitna skupina za alkohole, ali može se koristiti i za amine, pogotovo za pirol. Uvođenje TIPS zaštite na pirol provodi se najčešće korištenjem triizopropilsilil–klorida (TIPSCl) uz natrijev hidrid kao bazu ili npr. korištenjem DMAP i TIPSCl uz trietilamin istovremeno kao bazu i kao otapalo.<sup>15</sup>

Trialkilsililne zaštite najčešće se skidaju fluoridnim anionima u blagim uvjetima korištenjem npr. tetrabutylamonijevog–fluorida (TBAF) u tetrahidrofuranu. Deprotekcija je moguća i uz jaku bazu npr. natrijevim–metoksidom u metanolu (Shema 15).<sup>15</sup>

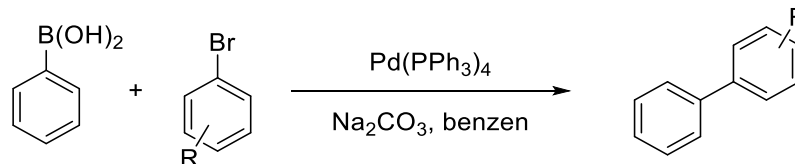


Shema 15. Primjer zaštite dušika uz pomoć TIPSCl u prvom koraku, deprotekcija u drugom

## 2.4. Suzuki–Miyaura reakcija

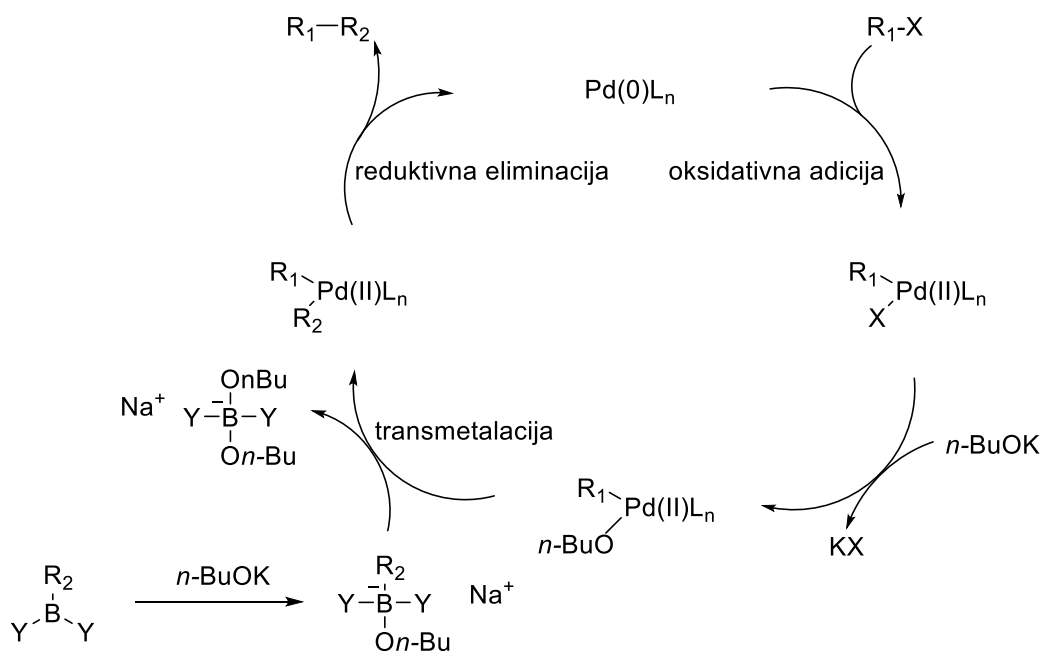
Jedna od važnijih reakcija provedenih u eksperimentalnom dijelu naziva se Suzuki reakcija (poznata još i kao Suzuki–Miyaura reakcija), reakcija unakrsnog povezivanja koja se uglavnom koristi za pripremu biarila, supstituiranih aromatskih specija, polimera itd.<sup>2</sup> To je reakcija gdje su reagensi boronična kiselina ili derivati npr. esteri boronične kiseline i organohalogenid, a katalizator kompleks paladija(0). Prvu objavu spomenute reakcije objavio

je Akira Suzuki 1979. godine (Shema 16) te je za nju, uz R. F. Hecka i E. Negishija dobio 2010. Nobelovu nagradu za kemiju.<sup>16</sup>



Shema 16. Prva objavljena Suzukijeva reakcija organoboronične kiseline i organohalogenida<sup>17</sup>

Bitne prednosti spomenute reakcije su blagi reakcijski uvjeti pod kojima se provodi, komercijalna dostupnost potrebnih reagensa i stabilnost boronične kiseline na zagrijavanje, oksidaciju i hidrolizu, te jednostavnost rukovanja i odvajanja nusprodukata iz reakcijske smjese. Mehanizam reakcije uključuje transmetalaciju, reduktivnu eliminaciju i oksidativnu adiciju (Shema 17).<sup>2</sup>



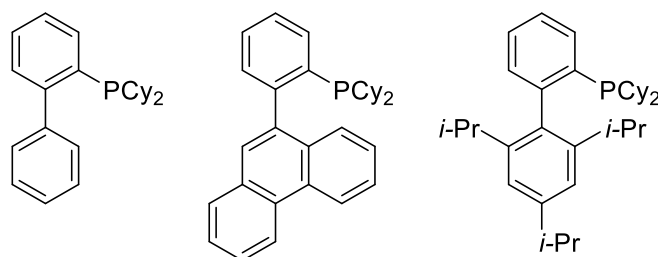
Shema 17. Općeniti prikaz mehanizma Suzuki – Miyaura reakcije, Y = OR

U katalitičkom ciklusu oksidativnom adicijom aril–halogenida na Pd(0) kompleks stvara se arilpaladijev(II)–halogenid. Reakcija s bazom daje intermedijer koji transmetaliranjem s kompleksom borata (dobiven reakcijom borne kiseline s bazom *n*-BuOK) daje

organopaladijev kompleks. Reduktivnom eliminacijom željenog produkta obnavlja se izvorni paladijev katalizator, Pd(0) (Shema 17).<sup>2</sup>

Boronični esteri (RB(OR)<sub>2</sub>) sintetiziraju se uz pomoć boronične kiseline i alkohola. Relativno su otporni na oksidaciju pri stajanju na zraku što olakšava rukovanje pri korištenju.<sup>18</sup> Koriste se npr. kao zaštitne skupine npr. u kemiji ugljikohidrata i u reakcijama unakrsnog povezivanja, npr Suzuki – Miyaura reakcija.<sup>19</sup> Boronični esteri su nezamjenjivi u asimetričnoj verziji Suzuki–Miyaura reakcije jer se korištenjem prikladnih estera mogu pripremiti produkti s iznimno velikom enantiomernom čistoćom, tako npr. kiralni  $\alpha$ -(–halogenaklil)–boronični esteri koriste se kao reagensi za asimetričnu sintezu raznih aktivnih kiralnih farmaceutskih supstanci.<sup>18</sup>

U novije vrijeme, pripremljeni su različiti katalizatori koji proširuju mogućnosti reakcije koja više nije ograničena samo na arile, već obuhvaća i alkilne, alkenilne i alikinilne spojeve. Jedni od uspješno pripremljenih novijih liganada za katalizatore su dialkilbilarilfosfini (Slika 5).<sup>2</sup>



Slika 5. Strukture nekih od dialkilbilarilfosfinskih liganada korištenih u katalizatorima za Suzuki reakciju

Fosfinski ligandi u spomenutim katalizatorima ne ograničavaju reakciju na stvaranje ugljik–ugljik veze, nego se uz njih uspješno pripremljaju ugljik–dušik i ugljik–kisik veze, te je očito da proširuju opseg Suzuki reakcije. Mogućnost korištenja vode kao otapala čini Suzuki reakciju ekonomičnijom i ekološki prihvatljivijom u odnosu na korištenje organskih otapala.<sup>2</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

Sve reakcije su provedene u inertnoj atmosferi pod argonom. Tetrahidrofuran je sušen na natriju uz benzofenon. *N,N*-dimetilformamid je sušen na molekulskim sitima 4 Å. *N*-bromosukcinimid pročišćen je prekrizacijom iz vode i dobro osušen. Sve ostale kemikalije i otapala su nabavljeni iz komercijalnih izvora i korišteni bez pročišćavanja.

Spektri nuklearne magnetske rezonancije snimljeni su na Bruker AV 300 i Bruker AV 600 spektrometrima pri 75 ili 151 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre odnosno pri 300 ili 600 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre. Kao otapalo korišten je  $\text{CDCl}_3$ . Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm prema tetrametilsilanu (TMS) kao unutrašnjem standardu. Konstante sprege ( $J$ ) izražene su u Hercima (Hz). Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, dd = dublet dubleta, t = triplet, dt = dublet tripleta, q = kvartet, m = multiplet itd.

Tankoslojna kromatografija (TLC) rađena je na komercijalno dostupnim pločicama silikagela, DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck). Spojevi su detektirani pomoću UV lampe pri 254 nm ili bojanjem s fosfomolibdatnim reagensom. Kromatografsko čišćenje produkata provedeno je kromatografijom na kolonama punjenim silikagelom, Silica gel 60 (promjer čestica 0,063–0,200 mm), Merck; ili flash silikagelom Silica gel 60 (promjer čestica 0,035–0,070 mm), Merck; uz eluiranje odgovarajućim otapalom.

Visokodjelotvorna tekućinska kromatografija (HPLC) rađena je na Shimadzu 10A instrumentu na koloni Nucleosil 100 C–18, 7 $\mu$  (250 x 4,6 mm) u odgovarajućem gradijentu od 50 % metanola u vodi do 100 % metanola, protok 1 mL/min, uz PDA detektor.

### 3.2. Priprava 1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirola (1)<sup>20</sup>

Pirol (2 mL, 31,6 mmol, 1 ekv) je otopljen u suhom tetrahidrofuranu (40 mL) u inertnoj atmosferi argona i otopina je ohlađena na 0 °C. Dodan je NaH (1,27 g, 31,6 mmol, w = 60 % u mineralnom ulju, 1 ekv) u malim porcijama. Reakcijska smjesa je miješana do prestanka nastajanja vodika (30 min), a zatim je dokapan triizopropilsilil-klorid (6,5 mL, 33,6 mmol, 1,06 ekv). Smjesa je miješana 45 minuta pri sobnoj temperaturi, a zatim je dodana voda (30

mL). Smjesa je ekstrahirana dietil–eterom (3 x 30 mL). Organski slojevi su spojeni, osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : heksan = 1 : 1. Dobiveno je 5,06 g (72 %) čistog spoja **1** u obliku žute krutine.  $R_f = 0,90$ , (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : heksan = 1 : 1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1,10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H), 1,35 – 1,55 (m, 3H), 6,31 (t,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6,80 (t,  $J = 2.0$  Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 11,7; 17,8; 110,0; 124,0.

### 3.3. Priprava 3–bromo–1–(triizopropilsilil)–1H–pirola (**2**)<sup>21</sup>

Spoj **1** (1,96 g, 8,77 mmol) je otopljen u tetrahidrofuranu (30 mL) u inertnoj atmosferi argona i otopina je ohlađena na –72 °C. Dokapana je otopina svježe prekrizaliziranog *N*–bromosukcinimida (1,56 g, 1 ekv) u tetrahidrofuranu (15 mL). Reakcijska smjesa je miješana 40 min na –72 °C, a zatim zagrijana na sobnu temperaturu. Otapalo je upareno, dodan je tetraklorugljik (10 mL) te je smjesa filtrirana i talog ispran. Filtrat je uparen i sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : heksan = 3 : 1. Dobiveno je 1,93 g (70 %) produkta **2** u obliku bezbojnog ulja.  $R_f = 0,90$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : heksan = 3 : 1).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 1,09 (d,  $J = 7,5$  Hz, 18H), 1,35–1,45 (m, 3H), 6,29 (dd,  $J = 2,9; 1,4$  Hz, 1H), 6,67 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,69–6,72 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm: 11,6; 17,7; 97,9; 113,0; 123,4; 124,7.

### 3.4. Priprava 3–(3,3,4,4–tetrametilborolan–1–il)–1–(triizopropilsilil)–1H–pirola (**3**)<sup>22</sup>

PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (75,5 mg, 0,29 mmol, 0,03 ekv) i SPhos (357 mg, 0,87 mmol, 0,09 ekv) suspendirani su u toluenu (15 mL). Reakcijska smjesa miješana je 30 min na sobnoj temperaturi. Nakon 30 min, dodani su redom trietilamin (3,2 mL, 23,2 mmol, 2,4 ekv), otopina spoja **2** (2,93 g, 9,71 mmol, 1 ekv) u toluenu (15 mL) te 4,4,5,5–tetrametil–1,3–dioksaborolan (1,7 mL, 11,6 mmol, 1,2 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 5 h pri 90 °C. Nakon hlađenja, smjesa je filtrirana preko malog stupca silikagela, uz EtOAc (10 mL), a zatim uparena i pročišćena kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan : EtOAc = 95 : 5. Dobiveno je 1,9 g (56 %) produkta **3** u obliku svijetložute krutine.  $R_f = 0,35$  (heksan : EtOAc = 95 : 5).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 1,09 (d,  $J = 7,5$  Hz, 18H), 1,32 (s, 12H), 1,37–1,53 (m, 3H), 6.62 (dd,  $J = 2.6, 1.3$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 11,7; 17,8; 24,8; 82,7; 115,6; 124,9; 133,7.

### 3.5. Priprava 2–(1–(triizopropilsilil)–1*H*–pirol–3–il)anilina (4)

#### 3.5.1. Metoda A<sup>22</sup>

2–jodanilin (0,147 g, 0,72 mmol, 1 ekv), spoj **3** (250 mg, 0,72 mmol, 1 ekv),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mg, 0,02 mmol, 0,04 ekv), SPhos (19 mg, 0,05 mmol, 0,08 ekv) i  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,334 g, 1,4 mmol, 2 ekv) dodani su u smjesu butan–1–ola (4 mL) i vode (1,5 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 80 °C tri sata u atmosferi argona. Nakon hlađenja, smjesa je uparena te je sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan : EtOAc = 9 : 1. Dobiveno je 148 mg (65 %) produkta **4** u obliku bezbojnog ulja.  $R_f = 0,40$  (heksan : EtOAc = 9 : 1).

#### 3.5.2. Metoda B

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,40 g, 1,2 mmol, 2 ekv) suspendiran je u metanolu (1 mL), a zatim su redom dodani toluen (9 mL), 2–jodanilin (0,135 g, 0,62 mmol, 1 ekv) i  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (38 mg, 0,03 mmol) te je dokapana otopina spoja **3** (0,2158 g, 0,62 mmol, 1 ekv) u toluenu (1 mL). Reakcijska smjesa je miješana 5 h pri 100 °C u atmosferi argona. Nakon hlađenja, smjesa je uparena, dodana je voda (10 mL) te je ekstrahirana uz EtOAc (3 x 10 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani i upareni. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan : EtOAc = 9 : 1. Dobiveno je 121 mg (63 %) produkta **4** u obliku bezbojnog ulja.

#### 3.5.3. Metoda C

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (555 mg, 1,58 mmol, 2 ekv) otopljen je u metanolu (1 mL). Redom su dodani toluen (9 mL), SPhos (30 mg, 0,079 mmol, 0,1 ekv), 2–jodanilin (172 mg, 0,79 mmol, 1 ekv),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,3 mg, 0,02 mmol, 0,03 ekv). Dokapavan je spoj **3** (275 mg, 0,79 mmol, 1 ekv) u toluenu (1 mL). Reakcijska smjesa je miješana 5 h u atmosferi argona pri 80 °C. Nakon hlađenja, smjesa je uparena, dodana je voda (10 mL) te je ekstrahirana u EtOAc (3 x 10 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani i upareni. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan : EtOAc = 9 : 1. Dobiveno je 154 mg (63 %) produkta **4**.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** 1,14 (d,  $J = 7,5$  Hz, 18H), 1,48 (sept,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,52 (dd,  $J = 2,7, 1,5$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,78 (td,  $J = 7,4, 1,3$  Hz, 1H), 6,85 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,96 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,06 (td,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** 11,7; 17,9; 110,7; 115,5; 118,6; 122,4; 122,6; 123,9; 124,7; 126,9; 129,7; 143,7.

### 3.6. Priprava 2-(1*H*-pirol-3-il)anilina(5)<sup>22</sup>

Smjesa spoja 4 (0,57 g, 1,82 mmol, 1 ekv) i NaOMe (5,4 mol dm<sup>-3</sup> otopina u MeOH, 2 mL, 10,9 mmol, 6 ekv) u MeOH (10 mL) je miješana 1 h u atmosferi argona pri 60 °C. Nakon hlađenja, u reakcijsku smjesu je dodana zasićena vodena otopina NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) te je vodeni sloj ekstrahiran s EtOAc (4 x 10 mL).<sup>22</sup> Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan: EtOAc = 3 : 2. Dobiveno je 132 mg (70 %) produkta 5.  $R_f = 0,33$  (heksan : EtOAc = 3 : 2).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** 3,94 (s,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 6,43–6,46 (m, 1H), 6,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,78 (t,  $J = 7,4$ , 1H), 6,87 (q,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,95–7,00 (m, 1H), 7,07 (td,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,21–7,28 (m, 1H), 8,33 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** 108,7; 115,5; 116,2; 118,4; 118,6; 122,0; 122,3; 127,2; 129,9; 143,8.

### 3.7. Priprava 2-(2-bromo-1*H*-pirol-3-il)anilina (6)<sup>22</sup>

Piridinijev-tribromid (0,359 g, 1,12 mmol, 1,3 ekv) je dodan u otopinu spoja 5 (123 mg, 0,78 mmol, 1 ekv) i CF<sub>3</sub>COOH (0,18 mL, 2,33 mmol, 3 ekv) u tetrahidrofuranu (5 mL) pri -78 °C. Nakon 2 h pri -78 °C, dodana je zasićena otopina Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) te je vodeni sloj ekstrahiran s EtOAc (3 x 10 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (10 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. Sirovi smeđi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan: EtOAc = 5 : 1. Dobiveno je 147 mg (80 %) produkta 6.  $R_f = 0,85$  (heksan : EtOAc = 5 : 1).

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm:** 3,91 (s, 2H), 6,34 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 6,79 (td,  $J = 7,4, 1,2$  Hz, 1H), 6,87 (t,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,14 (ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,6$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 97,8; 111,1; 115,3; 118,2; 119,1; 120,3; 120,8; 128,4; 131,2; 144,5.

### 3.8. Priprava *terc*-butil-3-(2-(bis(*terc*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-bromo-1*H*-pirol-1-karboksilata (7)

Spoj 6 (124 mg, 0,523 mmol, 1 ekv) otopljen je u tetrahidrofuranu (10 mL). Dodani su di-*terc*-butil-dikarbonat (456 mg, 2,1 mmol, 4 ekv) i 4-(dimetilamino)-piridin (26 mg, 0,21 mmol, 0,4 ekv). Smjesa je miješana pri 67 °C preko noći. Nakon hlađenja, u reakcijsku smjesu je dodana voda (10 mL) te je smjesa ekstrahirana s EtOAc (3 x 10 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani i upareni. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala (gradijent od diklormetan : heksan = 1 : 1 do 100 % diklormetana). Dobiveno je 113 mg (40 %) produkta 7 u obliku bezbojnog ulja,  $R_f = 0,6$  (diklormetan).

MS ESI+  $m/z$ , (%): 559  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 1,35 (s, 18H), 1,61 (s, 9H), 6,29 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,13–7,19 (m, 1H), 7,30–7,37 (m, 2H), 7,35–7,43 (m, 1H), 7,43–7,49 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 27,9; 28,1; 82,6; 85,0; 100,3; 112,7; 123,1; 126,6; 127,6; 128,3; 128,9; 131,5; 132,4; 138,2; 148,1; 151,7.

### 3.9. Priprava 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbensulfonata (8)<sup>23</sup>

Etil-glikolat (0,91 mL, 9,6 mmol, 1 ekv) i tozil-klorid (1,83 g, 9,6 mmol, 1 ekv) su otopljeni u dietil-eteru (8 mL) pri 0 °C te je dokapan trietilamin (2,68 mL, 19,2 mmol, 2 ekv). Smjesa je miješana 2 h u atmosferi argona pri 0 °C. Dodana je voda (10 mL), slojevi su odvojeni te je vodeni sloj je ekstrahiran s  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL), organski slojevi su spojeni, osušeni na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrirani i upareni. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu otapala heksan: EtOAc = 5 : 1. Dobiveno je 1,34 g (58 %) produkta 7.  $R_f = 0,9$  (heksan : EtOAc = 5 : 1).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 14,0; 21,7; 62,0; 64,7; 128,1; 129,9; 132,6; 145,3; 166,1.



### 3.10. Pokušaj priprave *terc*-butil 3-(2-(bis(*terc*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-(2-(toziloksi)acetil)-1*H*-pirol-1-karboksilata (9)

#### 3.10.1. Metoda A

Spoj 7 (57 mg, 0,106 mmol) otopljen je u suhom tetrahidrofuranu (1 mL) u atmosferi argona i otopina je ohlađena na  $-78$  °C. Dodan je *n*-BuLi (86  $\mu$ L, 0,137 mmol, 1,3 ekv,  $1,6 \text{ mol dm}^{-3}$  otopina u heksanu) i reakcijska smjesa je miješana 1 h pri  $-78$  °C. Dokapana je otopina 8 (41 mg, 0,16 mmol, 1,5 ekv) u tetrahidrofuranu (0,5 mL) i reakcijska smjesa je ugrišana na sobnu temperaturu. Nakon 3 sata dodana je voda (5 mL) i reakcijska smjesa ekstrahirana etil acetatom (3 x 5 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. HPLC i NMR analizom sirove reakcijske smjese uočen je raspad polaznog bromida i produkt 9 nije dobiven.

#### 3.10.2. Metoda B

Spoj 7 (54 mg, 0,104 mmol) otopljen je u suhom tetrahidrofuranu (1 mL) u atmosferi argona i otopina je ohlađena na  $0$  °C. Dodan je *i*-PrMgCl (104  $\mu$ L, 0,208 mmol, 1,3 ekv,  $2 \text{ mol dm}^{-3}$  otopina u tetrahidrofuranu) i reakcijska smjesa je miješana 0,5 h pri  $0$  °C. Dokapana je otopina spoja 8 (35 mg, 0,14 mmol, 1,3 ekv) u tetrahidrofuranu (0,5 mL) i reakcijska smjesa je miješana 3 sata na sobnoj temperaturi. Dodana je voda (5 mL) i reakcijska smjesa ekstrahirana etil acetatom (3 x 5 mL). Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. HPLC i NMR analizom sirove smjese uočeno je da do reakcije nije došlo, nema produkta 9, izolirani su polazni spojevi.

### 3.11. Pokušaj priprave *terc*-butil 3-(2-(bis(*terc*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-propionil-1*H*-pirol-1-karboksilata (10)

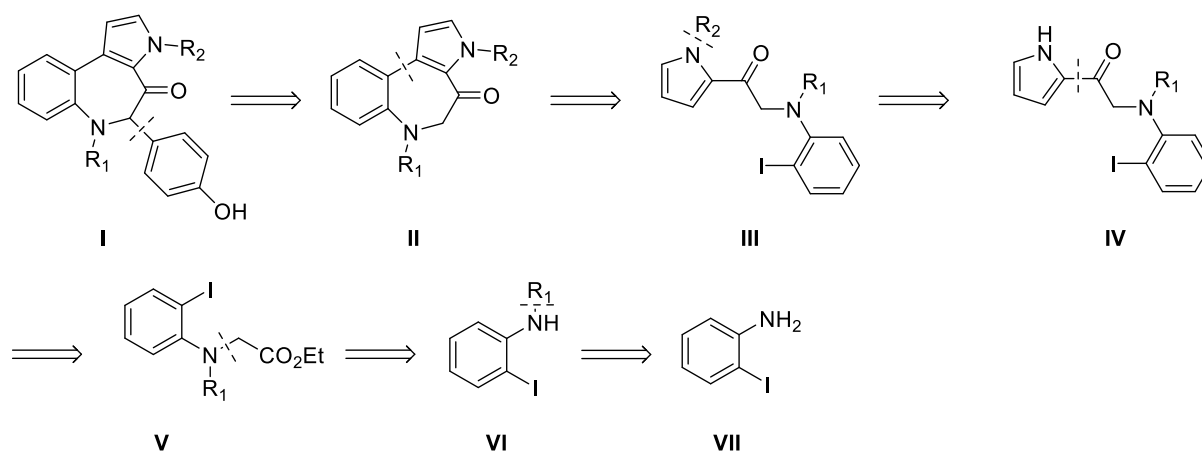
Spoj 7 (36 mg, 0,067 mmol) otopljen je u suhom tetrahidrofuranu (1 mL) u atmosferi argona i otopina je ohlađena na  $-78$  °C. Dodan je *n*-BuLi (63  $\mu$ L, 0,10 mmol, 1,5 ekv,  $1,6 \text{ mol dm}^{-3}$  otopina u heksanu) i reakcijska smjesa je miješana 0,5 h pri  $-78$  °C. Dokapan je propionil-klorid (12  $\mu$ L, 0,134 mmol, 2 ekv) i reakcijska smjesa je ugrišana na sobnu temperaturu. Nakon 3 sata dodana je voda (5 mL) i reakcijska smjesa ekstrahirana etil acetatom (3 x 5 mL).

Organski slojevi su spojeni, oprani zasićenom vodenom otopinom NaCl (20 mL), osušeni na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirani i upareni. HPLC i NMR analizom sirove reakcijske smjese uočen je raspad polaznog bromida.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

Marinoazepinoni A i B su alkaloidi izolirani iz Gram–negativnih bakterija iz morskog sedimenta. Ispitivanja su pokazala da marinoazepinon B pokazuje antibiotsko djelovanje na *Pontibacillus sp.* Potreba za totalnom sintezom navedenih alkaloida proizlazi iz azepin–3–onskog motiva u molekuli te iz potencijalne biološke aktivnosti. U strukturi marinoazepinona postoji jedan kiralan centar te mu je poznata relativna konfiguracija, ali apsolutna nije. Znati apsolutnu konfiguraciju je bitno, jer možda potencijalna aktivnost molekule proizlazi samo iz jednog enantiomera. Totalna sinteza također otvara put ka pripravi novih derivata koji su zanimljivi u smislu ispitivanja biološke aktivnosti.

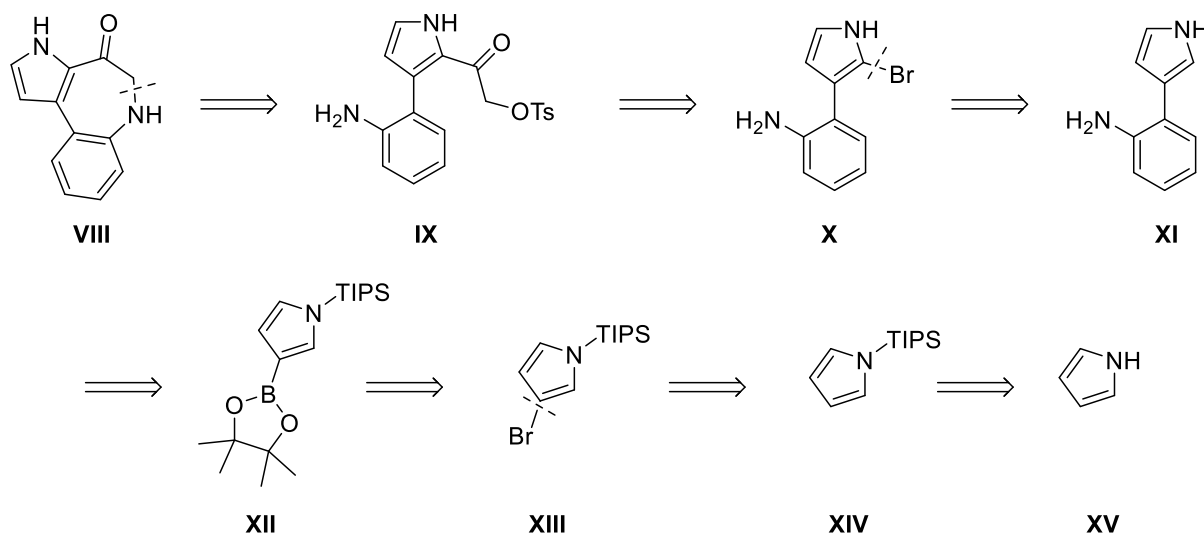
U sklopu HAZU projekta provedenog u Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu Instituta Ruđer Bošković predložena je retrosinteza marinoazepinona u kojoj je ciklizacija sedmeročlanog prstena predviđena pri kraju sintetskog puta (Shema 18).



Shema 18. Predložena retrosinteza ciljnog spoja marinoazepinona

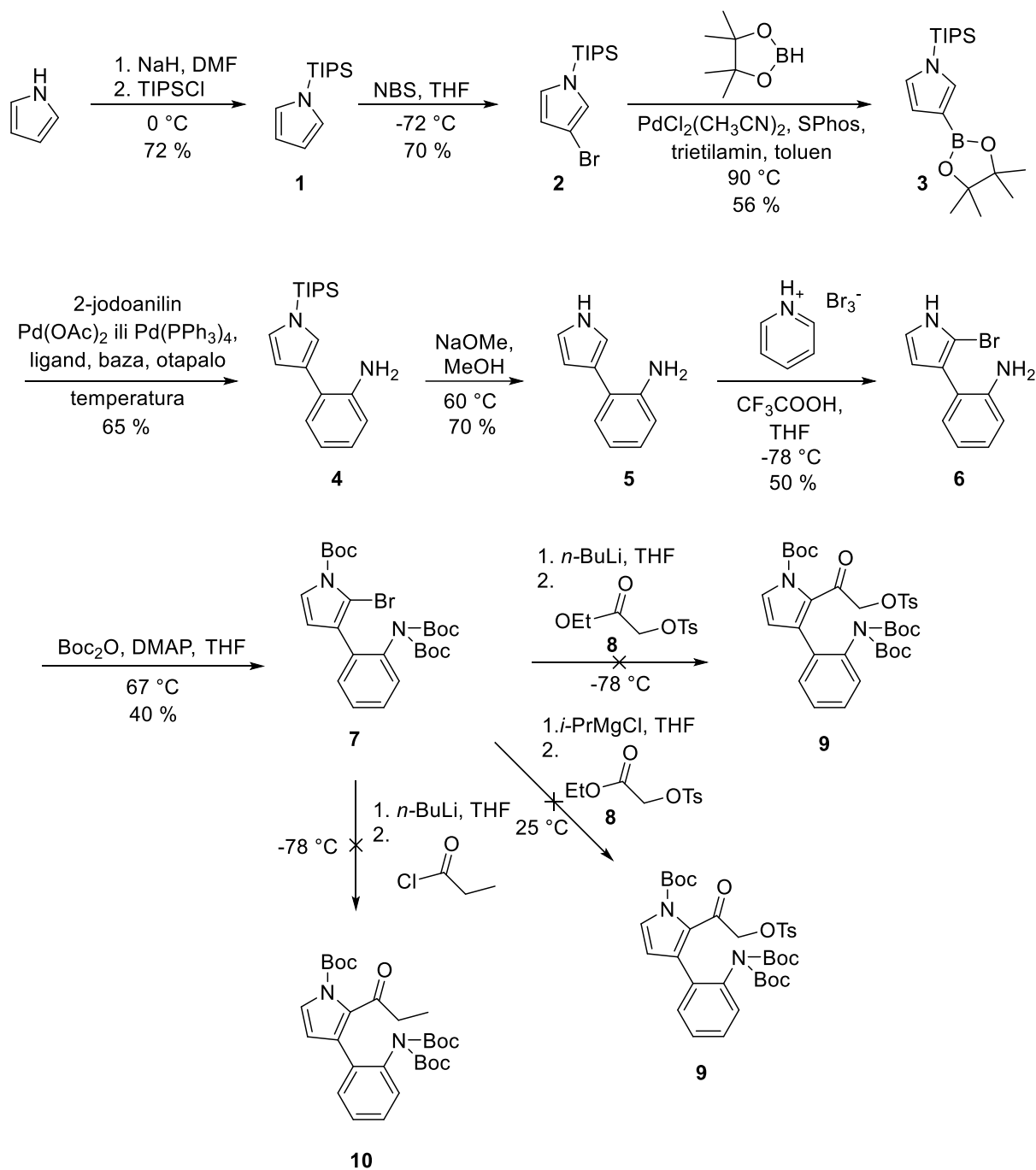
Ciklizacija u sedmeročlani prsten je karakterizirana kao reakcija Heck tipa te je provedena uz različite paladijeve katalizatore. Pri tome su osim katalizatora varirani baza, ligand, otapalo i temperatura no bezuspješno. U većini slučajeva uočen je raspad polaznog spoja, a u dijelu slučajeva uopće nije došlo do reakcije. Reakcija sinteze ciljnog produkta I (sa hidroksifenilnim supstituentom) nije odrađena jer ciklizacija nije uspjela.

Nakon neuspješne prve sinteze, osmišljen je novi retrosintetski pristup koji je ujedno i tema istraživanja ovog diplomskog rada, a koji se bazira na sintezi adukta pirola i jodoanilina Suzuki reakcijom (Shema 19).



Shema 19. Retrosintetski pristup sinteze marinoazepinona obrađen u diplomskom radu

Pirolu je u prvom koraku zaštićena amino-skupina triisopropilsililnom (TIPS) zaštitnom skupinom za koju se zna da sterički blokira bilo kakvu supstituciju na C-2 položaju pirola tako da je u slijedećem koraku molekula bromirana isključivo u C-3 položaju. Bromid **2** preveden je u boronat **3** korištenjem  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2/\text{SPhos}$  katalitičkog sustava uz trietilamin kao bazu. U slijedećem koraku ispitivani su uvjeti (metoda A, B i C) za Suzuki reakciju boronata **3** s 2-jodoanilinom pri čemu je pripravljen spoj **4**. Nakon deprotekcije TIPS zaštitne skupine sa spoja **4**, spoj **5** je selektivno bromiran u C-2 položaju uz korištenje piridinijevog-tribromida, dajući spoj **6**, na kojem su u sljedećem koraku slobodni dušici zaštićeni korištenjem *tert*-butiloksikarbonilne zaštite (Boc) zaštite. Na zaštićenom bromidu **7** je pokušana litacija uz *n*-BuLi te adicija nastalog spoja na karboksilnu skupinu spoja **8** ili na propionil-klorid ali neuspješno. Osim *n*-BuLi korišten je i *i*-PrMgCl, ali također bezuspješno (Shema 20).

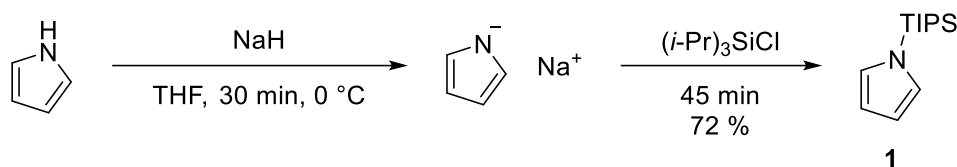


Shema 20. Reakcije totalne sinteze provedene u eksperimentalnom radu

#### 4.1. Priprava 1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirola (1)

Spoj 1 priređen je pri 0 °C reakcijom pirola sa natrijevim hidridom i triizopropilsilil-kloridom u suhom tetrahidrofuranu (Shema 21). Dodatkom natrijevog hidrida u otopinu pirola razvija se vodik. Nakon obrade reakcijske smjese i čišćenja spoja kromatografijom na stupcu

silikagela, dobiven je produkt **1** uz iskorištenje od 72 % te mu je struktura potvrđena NMR–om.

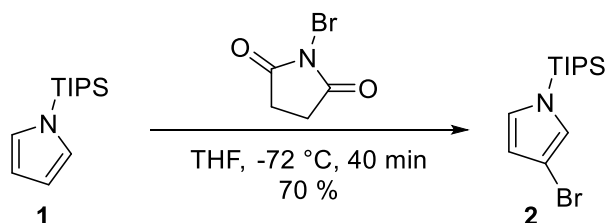


Shema 21. Sinteza spoja **1** uz pirol, natrijev hidrid i triizopropilsilil–klorid

Reakcijski mehanizam ( $S_N2$ ) se odvija nukleofilnom supstitucijom na siliciju. Veći supstituenti na siliciju povećavaju otpornost zaštićene molekule na hidrolizu, ali također otežavaju uvođenje sililne skupine. Trialkilsililne zaštite sa sterički zahtjevnim supstumentima na siliciju se koriste kada je potrebno da nadolazeća reakcija sa zaštićenim reagensom bude regioselektivna, npr. triizopropilsilil–klorid korišten je kao reagens za zaštitu pirolskog dušika radi usmjeravanja elektrofilne aromatske supstitucije na C–3. Bez korištenja sterički zahtjevne zaštite jasno je da bi do reakcije došlo na C–2 atomu pirola.

#### 4.2. Priprava 3–bromo–1–(triizopropilsilil)–1H–pirola (**2**)

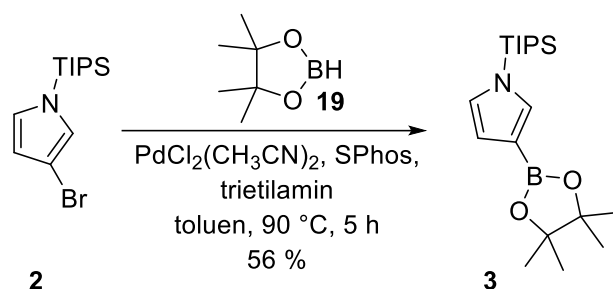
Za bromiranje spoja **1** kao reagens je korišten *N*–bromosukcinimid (NBS). NBS je prethodno svježe prekrizaliziran iz vode, a zatim dobro osušen. Pročišćeni *N*–bromosukcinimid je osjetljiv na svjetlo pa se skladišti u mraku. Spoj **2** priređen je pri  $-72$  °C reakcijom spoja **1** s *N*–bromosukcinimidom u tetrahidrofuranu (Shema 22).<sup>21</sup> Nakon obrade reakcijske smjese i čišćenja spoja kromatografijom na stupcu silikagela, dobiven je produkt **2** u obliku bezbojnog ulja uz iskorištenje od 70 %. Struktura produkta je potvrđena NMR–om te je potvrđeno da je do bromiranja došlo u željenom C–3 položaju.



Shema 22. Sinteza spoja **2** uz NBS u tetrahidrofuranu na  $-72$  °C, 40 min

### 4.3. Priprava 3-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)-1-(triizopropilsilil)-1H-pirola (3)

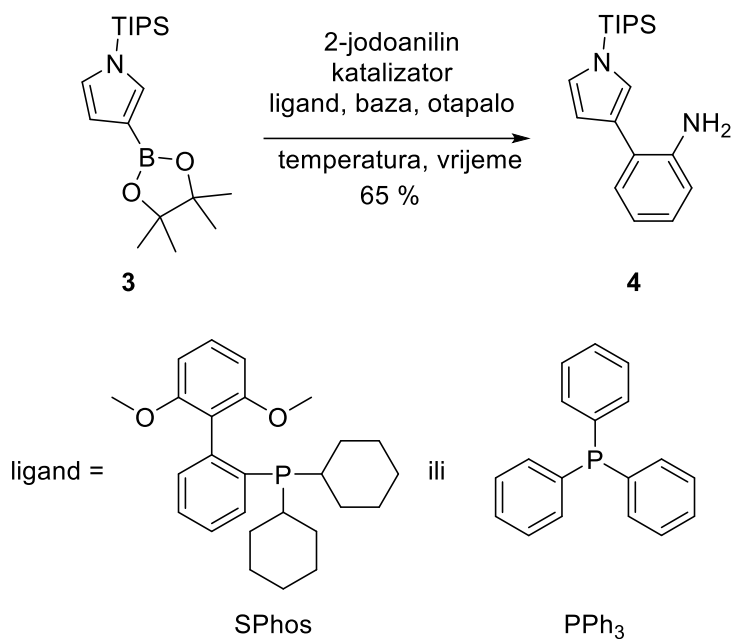
Spoj **3** priređen je reakcijom Miyaura borilacije<sup>24</sup> u otopini toluena pri 90 °C u reakcijskoj smjesi koja sadrži spoj **2** s PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, SPhos, trietilamin i pinakol-boran (Shema 23). Reakcijska smjesa je nakon obrade pročišćena kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiven je produkt **3** uz iskorištenje od 56 %. Struktura produkta je potvrđena NMR-om.



Shema 23. Sinteza spoja **3** uz katalitički sustav PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> i SPhos, trietilamin kao bazu i toluen kao otapalo, 5 h na 90 °C

### 4.4. Priprava 2-(1-(triizopropilsilil)-1H-pirol-3-il)anilina (4)

Prilikom sinteze spoja **4** ispitivani su uvjeti (metoda A, B i C) za Suzuki reakciju spoja **3** s 2-jodoanilinom koristeći različite ligande, baze, otapala i temperature reakcije. U tablici 1. nalaze se sumirani rezultati za svaku metodu (Shema 24). Provedene su tri reakcije s različitim reakcijskim sustavima. Tako je metodom A spoj **4** priređen u otopini *n*-butanola i vode (8 : 3) pri 80 °C iz spoja **3**, uz 2-jodoanilin, Pd(OAc)<sub>2</sub> i SPhos u iskorištenju od 65 %. Metodom B reakcija je provedena u otopini toluena i metanola (10 : 1) pri 100 °C uz Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Dobiven je produkt **4** u iskorištenju od 63 %. Metodom C spoj **4** je priređen u smjesi toluena i metanola (10 : 1) uz Pd(OAc)<sub>2</sub>, SPhos i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> uz iskorištenje od 63 %.



Shema 24. Sinteza spoja **4** uz odabrani katalizator, ligand, bazu i temperaturu pri određenom vremenu i u određenom otapalu

Tablica 1.

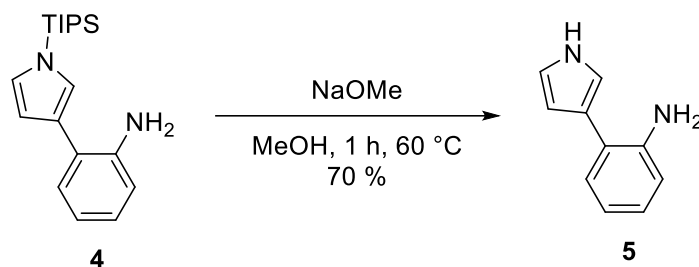
Metoda	Katalizator/Ligand	Baza	Otapalo	Vrijeme	Temperatura	Iskorištenje
<b>A</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / SPhos	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	<i>n</i> -BuOH / H <sub>2</sub> O = 8 : 3	3 h	80 °C	65 %
<b>B</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluen / MeOH = 10 : 1	5 h	100 °C	63 %
<b>C</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> / SPhos	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluen / MeOH = 10 : 1	5 h	80 °C	63 %

Najbolje iskorištenje, iako zanemarivo veće od ostalih, dala je metoda A u kojoj su korišteni Pd(OAc)<sub>2</sub> i SPhos kao katalički sustav te *n*-butanol i voda kao otapalo. Zanimljivo je primjetiti da nezaštićena amino skupina na 2-jodoanilinu nije utjecala na ishod reakcije i da nema bitne razlike u reakciji kad se kao ligand na katalizatoru koristi SPhos u odnosu na PPh<sub>3</sub>, niti na reakciju bitno utječe izbor baze ili otapala.

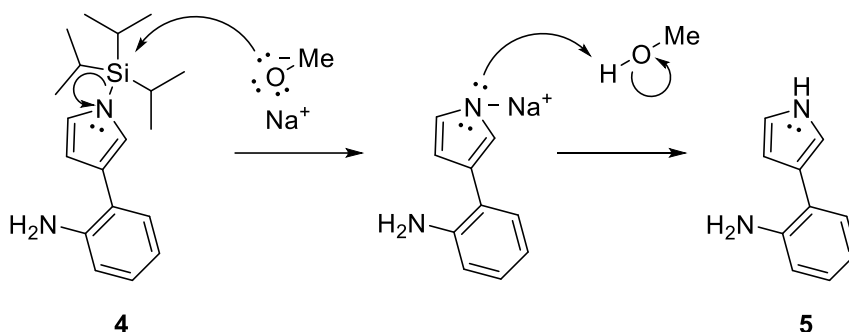


#### 4.5. Priprava 2-(1*H*-pirol-3-il)anilina (5)

Spoj 5 priređen je u otopini metanola pri 60 °C iz spoja 4 uz NaOMe (Shema 25). Nakon obrade produkt 5 je pročišćen kromatografijom na stupcu. Produkt je dobiven uz iskorištenje od 70 %. Struktura produkta je potvrđena NMR-om. Shema 26 prikazuje mehanizam deprotekcije korištenjem natrijevog metoksida.



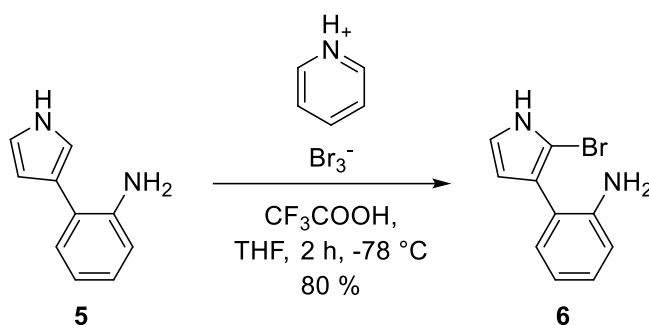
Shema 25. Deprotekcija spoja 4 uz natrijev metoksid u metanolu, 1 h na 60 °C



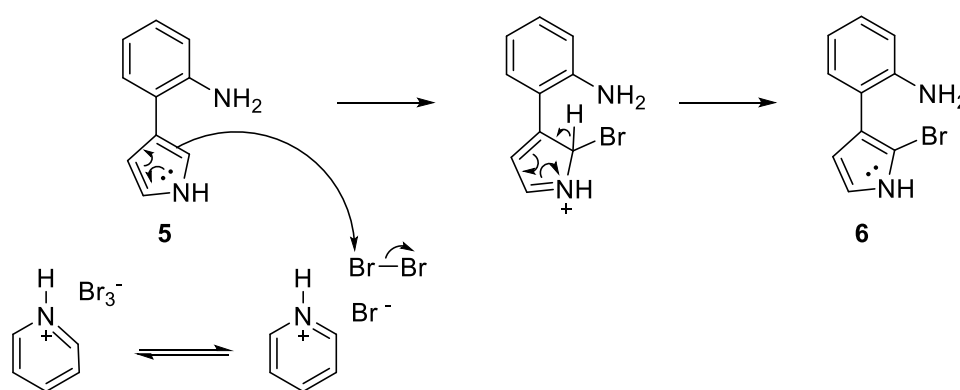
Shema 26. Mehanizam deprotekcije triizopropilsililne zaštite sa dušika pirolskog prstena uz NaOMe i MeOH

#### 4.6. Priprava 2-(2-bromo-1*H*-pirol-3-il)anilina (6)

Spoj 6 priređen je u otopini tetrahydrofurana pri -78 °C iz spoja 5, uz piridinijev-tribromid i trifluoroctenu kiselinu (CF<sub>3</sub>COOH) (Shema 27). Nakon završetka reakcije dodana je zasićena otopina Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> koja služi za redukciju slobodnog broma u Br<sup>-</sup>, a pritom se oksidira u S<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>2-</sup>. Nakon obrade i kromatografije na stupcu silikagela dobiven je produkt uz iskorištenje od 50 %. Struktura produkta je potvrđena NMR-om.



Shema 27. Monobromiranje spoja **5** sa piridinijevim–tribromidom u trifluorooctenoj kiselini i tetrahidrofuranu, 2 h na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

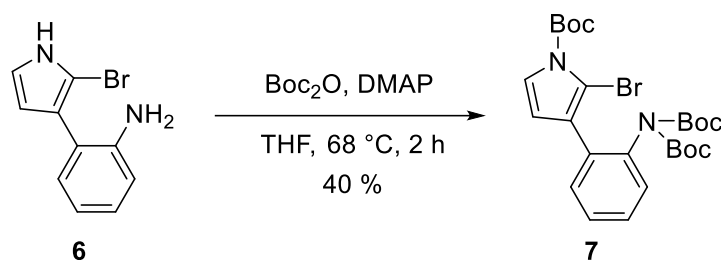


Shema 28. Mehanizam monobromiranja spoja **5** sa piridinijevim–tribromidom kao reagensom

Ovdje se kao i kod reakcije bromiranja s NBS–om radi o elektrofilnoj aromatskoj supstituciji na C–2 položaju pirola (Shema 28). Pritom do reakcije dolazi na C–2 položaju koji je *orto* do anilinske skupine i koji je sterički dosta ometan, što znači da se ta skupina ponaša kao usmjeravajuća skupina (*directing group*).

#### 4.7. Priprava *tert*–butil–3–(2–(bis(*tert*–butoksikarbonil)amino)fenil)–2–bromo–1*H*–pirol–1–karboksilata (**7**)

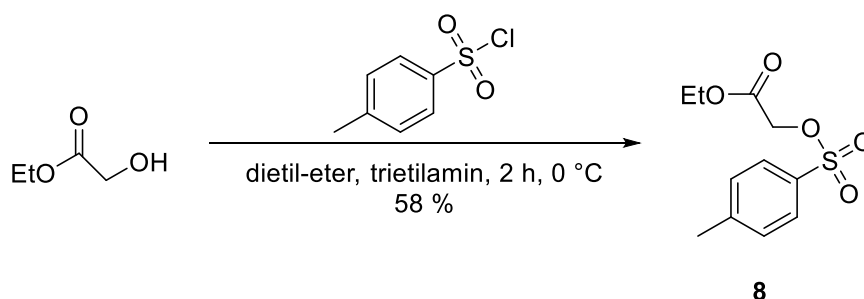
Spoj **7** priređen je pri  $68\text{ }^{\circ}\text{C}$  uz anhidrid  $\text{Boc}_2\text{O}$  i DMAP u tetrahidrofuranu kao otapalu (Shema 29). Nakon obrade smjesa je pročišćena kromatografijom na stupcu silikagela. Dobiven je produkt uz iskorištenje od 40 %. Struktura produkta je potvrđena NMR–om i masenom spektrofotometrijom. Uočena je masa od  $m/z$  559 koja sugerira adukt molekuskog iona i iona natrija  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



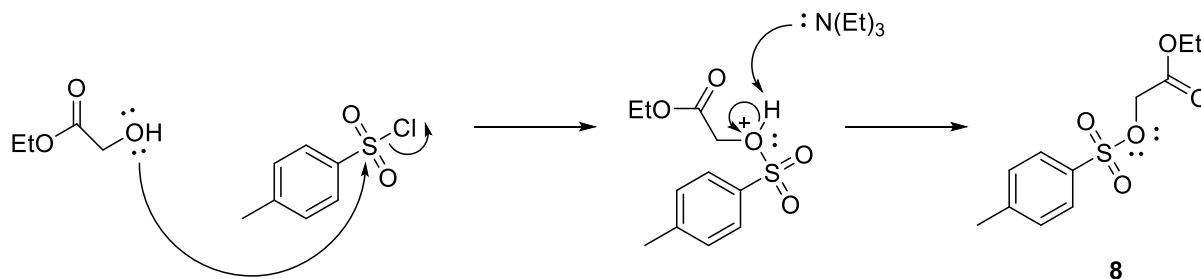
Shema 29. Zaštićivanje dušika na spoju **7** pri 68 °C uz di-*tert*-butil-dikarbonat sa dimetilaminopiridinom u tetrahidrofuranu

#### 4.8. Priprava 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbenzensulfonata (**8**)

Prije slijedećeg koraka u totalnoj sintezi bilo je potrebno pripremiti odgovarajuće zaštićen derivat etil-glikolata. Kao zaštitna skupina odabrana je 4-metilbenzensulfonilna (tozilna, Ts) skupina. Ona u ovom slučaju ima dvojaku funkciju, nereaktivna je prema *n*-BuLi i *i*-PrMgCl u uvjetima reakcije, a s druge strane aktivira hidroksilnu skupinu u dobru izlazeću skupinu u predviđenom slijedećem koraku sinteze. Spoj **8** priređen je pri 0 °C uz etil-glikolat, tozil-klorid i trietilamin u dietil-eteru kao otapalu (Shema 30). Nakon obrade, smjesa je pročišćena kromatografijom na stupcu. Dobiven je produkt **8** uz iskorištenje od 58 %. Struktura produkta je potvrđena NMR-om.



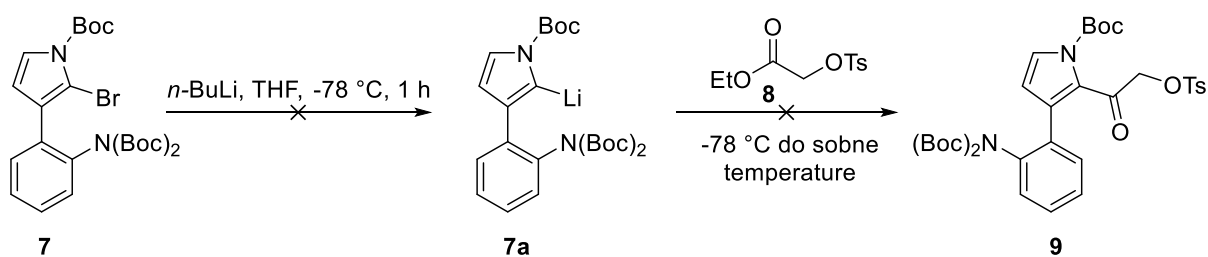
Shema 30. Sinteza spoja **8** iz etil-glikolata pri 0 °C uz tozil-klorid u dietil eteru kao otapalu i uz trietilamin kao bazu



Shema 31. Mehanizam sinteze spoja **8** iz etil-glikolata uz tozil-klorid u dietil-eteru kao otapalu i uz trietilamin kao bazu

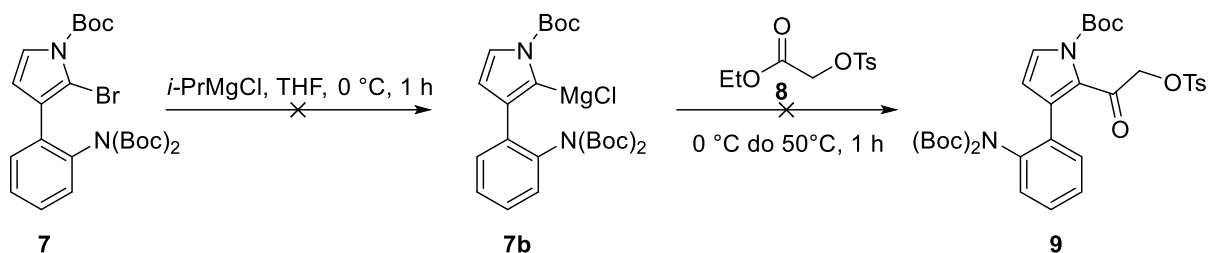
#### 4.9. Priprava *tert*-butil-3-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-(2-(toziloksi)acetil)-1*H*-pirol-1-karboksilata (**9**) i *tert*-butil-3-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-propionil-1*H*-pirol-1-karboksilata (**10**)

U sklopu metode A pokušana je sinteza spoja **9** prema Shemi 32. U otopinu spoja **7** u THF-u pri  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dodan je *n*-BuLi pri čemu je bilo očekivano nastajanje litiranog međuprodukta **7a**, a koji bi dalje reagirao sa karboksilnom skupinom spoja **8** dajući spoj **9**. Međutim nakon obrade HPLC i NMR analizom sirove reakcijske smjese uočen je raspad polaznog bromida.



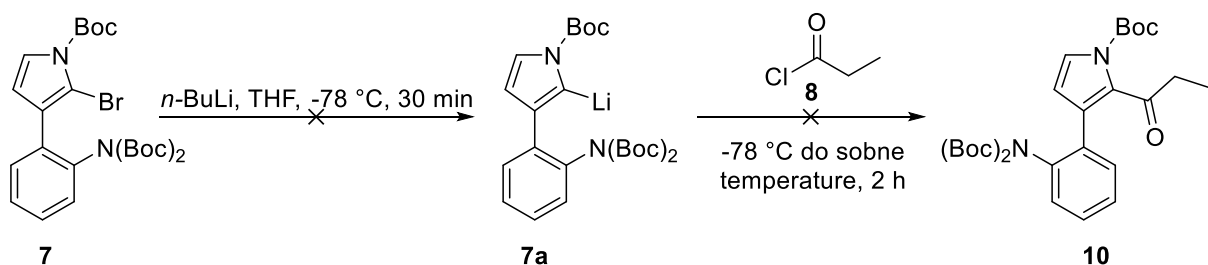
Shema 32. Pokušaj sinteze spoja **9** uz *n*-BuLi kao transmetalirajući reagens, uz spoj **8** u tetrahidrofuranu

Nakon neuspješne sinteze spoja **9** metodom A, u sklopu metode B (Shema 33) umjesto *n*-BuLi korišten je *i*-PrMgCl. Reakcija je provedena prvo pri  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a zatim i uz grijanje do  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  međutim nije došlo do transmetalacije broma i nastajanja međuprodukta **7b**. Nakon analize sirove reakcijske smjese HPLC-om i NMR-om uočeni su samo polazni spojevi.



Shema 33. Pokušaj sinteze spoja **9** uz *i*-PrMgCl kao transmetalirajući reagens, uz spoj **8** u tetrahidrofuranu

Osim spoja **9**, pokušalo se pripraviti i spoj **10**, kao modelni spoj za iskušavanje reakcijskih uvjeta. Naime, moguće je da karboksilna skupina u tozilat u nije dovoljno elektrofilna za ovu reakciju pa smo odlučili isprobati može li se koristiti acil-halogenid kao elektrofilniji, a time i reaktivniji partner u ovoj reakciji. S obzirom da priprema acil-halogenida iz spoja **8** zahtjeva dodatna dva reakcijska koraka (hidrolizu u karboksilnu kiselinu, a zatim prevođenje u acil halogenid), umjesto acil halogenida deriviranog iz spoja **8**, korišten je propionil-klorid koji je bio dostupan u Laboratoriju. Reakcija je provedena korištenjem *n*-BuLi u THF-u pri  $-78$  °C, a zatim je dodan propionil-klorid. HPLC i NMR analizom sirove reakcijske smjese ponovno je uočen raspad polaznog bromida.



Shema 34. Pokušaj sinteze spoja **10** uz *n*-BuLi kao transmetalirajući reagens, uz spoj **8** u tetrahidrofuranu

Iako su još moguće određene varijacije u predloženom sintetskom putu, daljnje reakcije ipak nisu provedene s obzirom da su jako vremenski zahtjevne i očito je da izlaze iz opsega ovog Diplomskog rada. Unatoč tome, pripremljeni su vrijedni prekursori marinoazepinonske molekule te su dobivena mnoga korisna saznanja o načinima provedbe ove totalne sinteze koja će pomoći u budućim istraživanjima ovog reakcijskog puta.

## § 5. ZAKLJUČAK

U skopu ovog diplomskog rada prilikom pokušaja totalne sinteze marinoazepinona A i B, pripremljeni su njihovi prekursori. Sintetizirano je ukupno 8 spojeva: 1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirol, 3-bromo-1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirol, 3-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)-1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirol, 2-(1-(triizopropilsilil)-1*H*-pirol-3-il)anilin, 2-(1*H*-pirol-3-il)anilin, 2-(2-bromo-1*H*-pirol-3-il)anilin, *tert*-butil-3-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-bromo-1*H*-pirol-1-karboksilat, 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbensulfonat. Pokušana je sinteza *tert*-butil-3-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-(2-(toziloksi)acetil)-1*H*-pirol-1-karboksilata i *tert*-butil-3-(2-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)fenil)-2-propionil-1*H*-pirol-1-karboksilata ali bezuspješno.

U prvom koraku sinteze, dušikov atom pirola je zaštićen triizopropilsililnom (TIPS) zaštitnom skupinom koja omogućava selektivno bromiranje na položaju C-3 pirolnog prstena. Dobiveni bromirani pirol preveden je u boronat koji je korišten kao supstrat u Suzuki-Miyaura reakciji s 2-jodoanilinom.

Provedena je optimizacija Suzuki-Miyaura reakcije s obzirom na odabir otapala, baze i katalizatora. Nezaštićena amino skupina na 2-jodoanilinu nije utjecala na ishod reakcije i nema bitne razlike u reakciji kad se kao ligand na katalizatoru koristi SPhos u odnosu na PPh<sub>3</sub>, niti na reakciju bitno utječe izbor baze ili otapala.

U slijedećem koraku je uklonjena TIPS zaštita s dušikovog atoma pirola i provedeno je bromiranje u C-2 položaju pirolnog prstena, a zatim ponovo zaštićivanje svih amino-skupina u molekuli (i pirolne i anilinske) *tert*-butoksikarbonilnom zaštitnom skupinom (Boc).

Transmetaliranjem broma u C-2 položaju korištenjem *n*-butillitija ili izopropilmagnezijevog klorida te reakcijom dobivenih spojeva s 3-etoksi-2-oksopropil-4-metilbensulfonom ili propionil-kloridom nažalost nije pripremljen željeni keton.

Istraživanjem sinteze pripremljenih spojeva dobivena su vrijedna saznanja o sintezi marinoazepinona A i B.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac – acetil

Boc – *tert*-butilkarbonilna zaštita

Boc<sub>2</sub>O – di-*tert*-butildikarbonat

Bu – butil

Cy – cikloheksil

dd – dublet dubleta

DMAP – 4-dimetilaminopiridin

DMF – dimetilformamid

Et – etil

Et<sub>2</sub>O – dietil-eter

ESI – elektrosprejna ionizacija

HAZU – Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

HPLC – visokotlačna tekućinska kromatografija

*i*-Pr – izopropil

L<sub>n</sub> – ligand

m – multiplet

Me – metil

MeOH – metanol

Ms – masena spektroskopija

NBS – *N*-bromosukcinimid

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

OAc – acetat

OTs – tosilat

Ph – fenil

q – kvartet

*R*<sub>f</sub> – faktor zaostajanja

s – singlet

sept – septet

SPhos – 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil

t – triplet

td – triplet dubleta

TLC – tankoslojna kromatografija (*thin layer chromatography*)

TBAF – tetrabutilamonijev fluorid

TMS – tetrametilsilan

THF – tetrahidrofuran

TIPS – triizopropilsililna zaštita

TIPSCl – triizopropilsilil–klorid



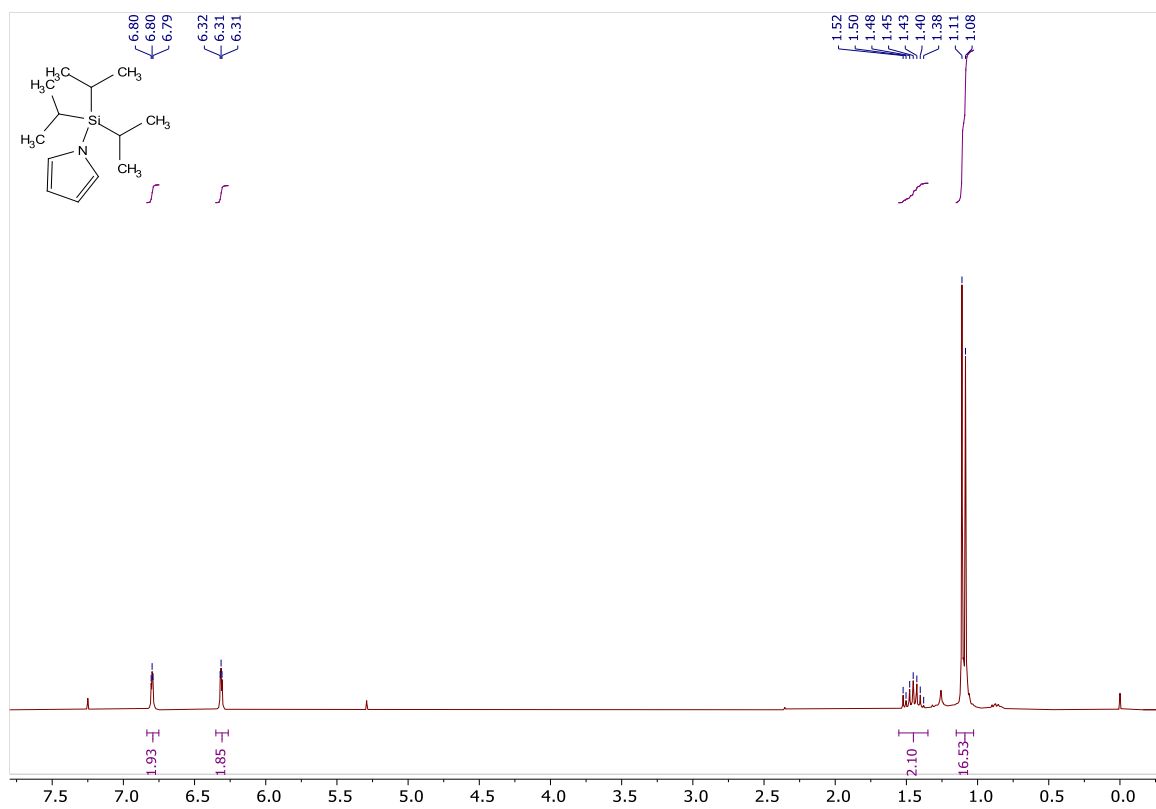
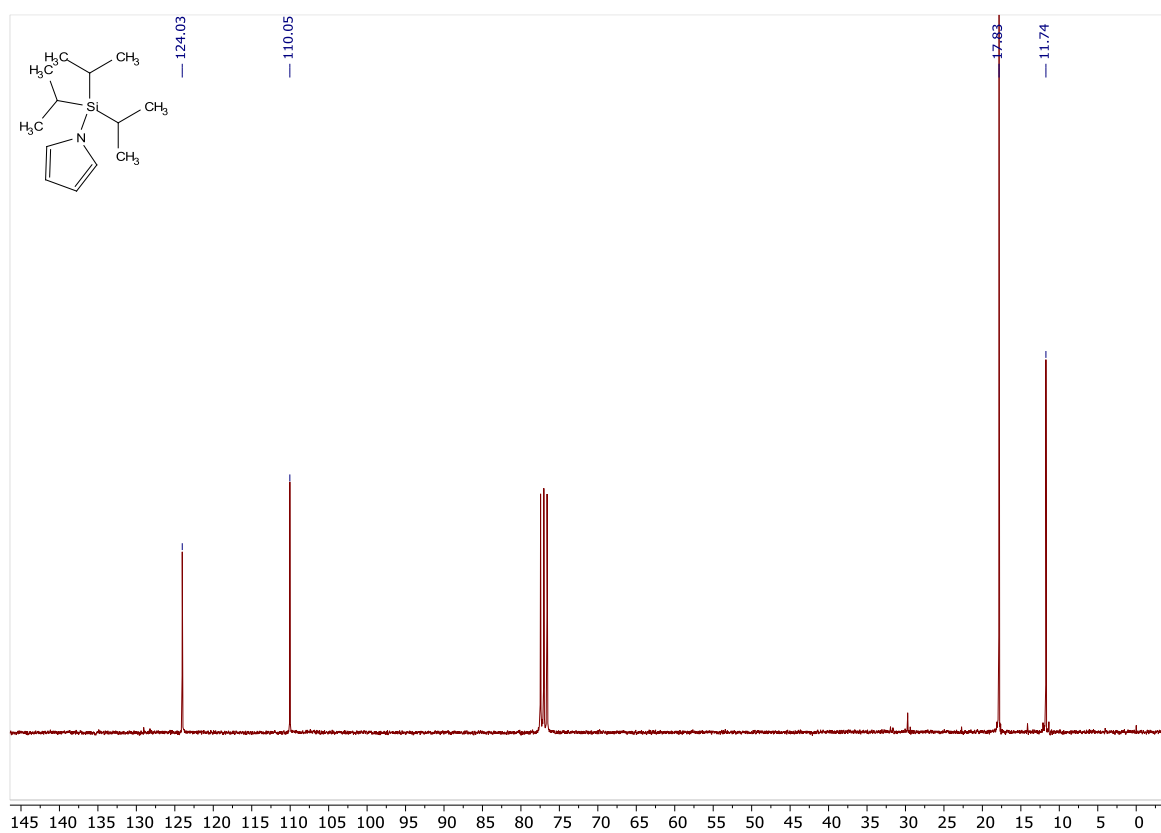
## § 7. LITERATURNI IZVORI

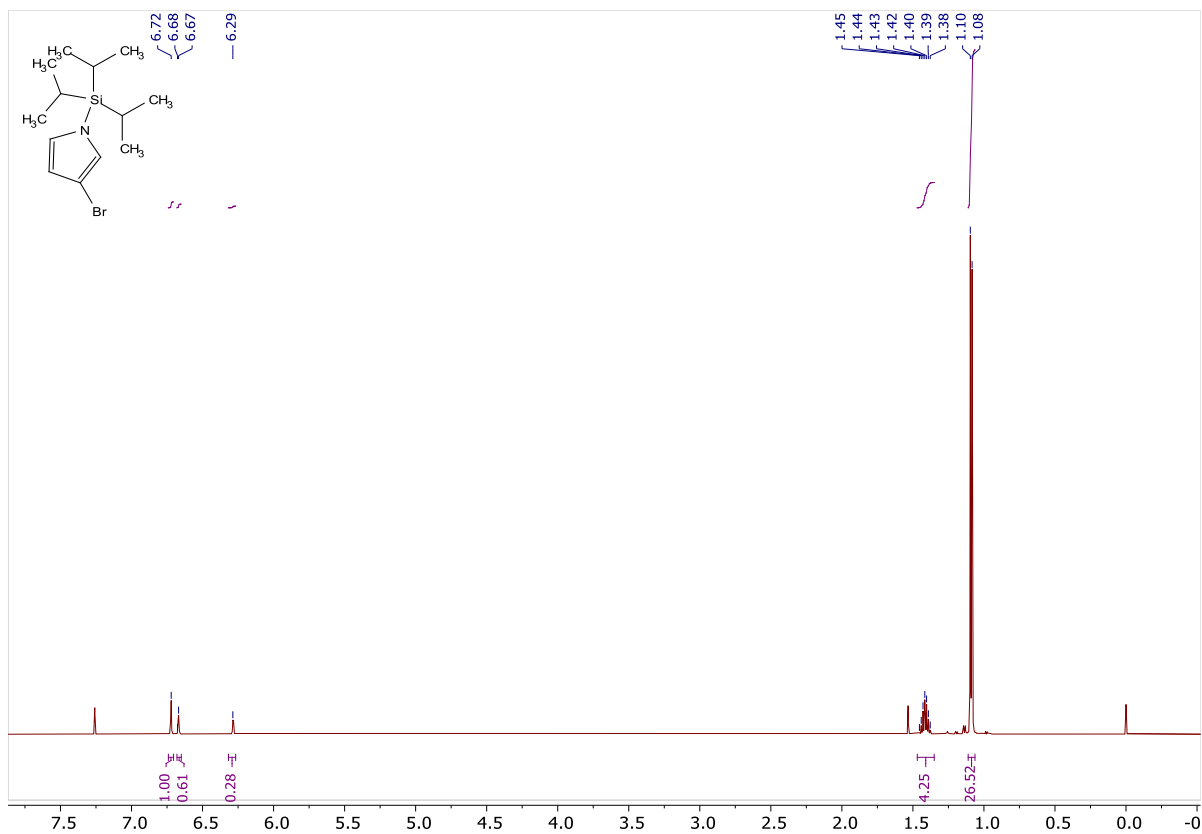
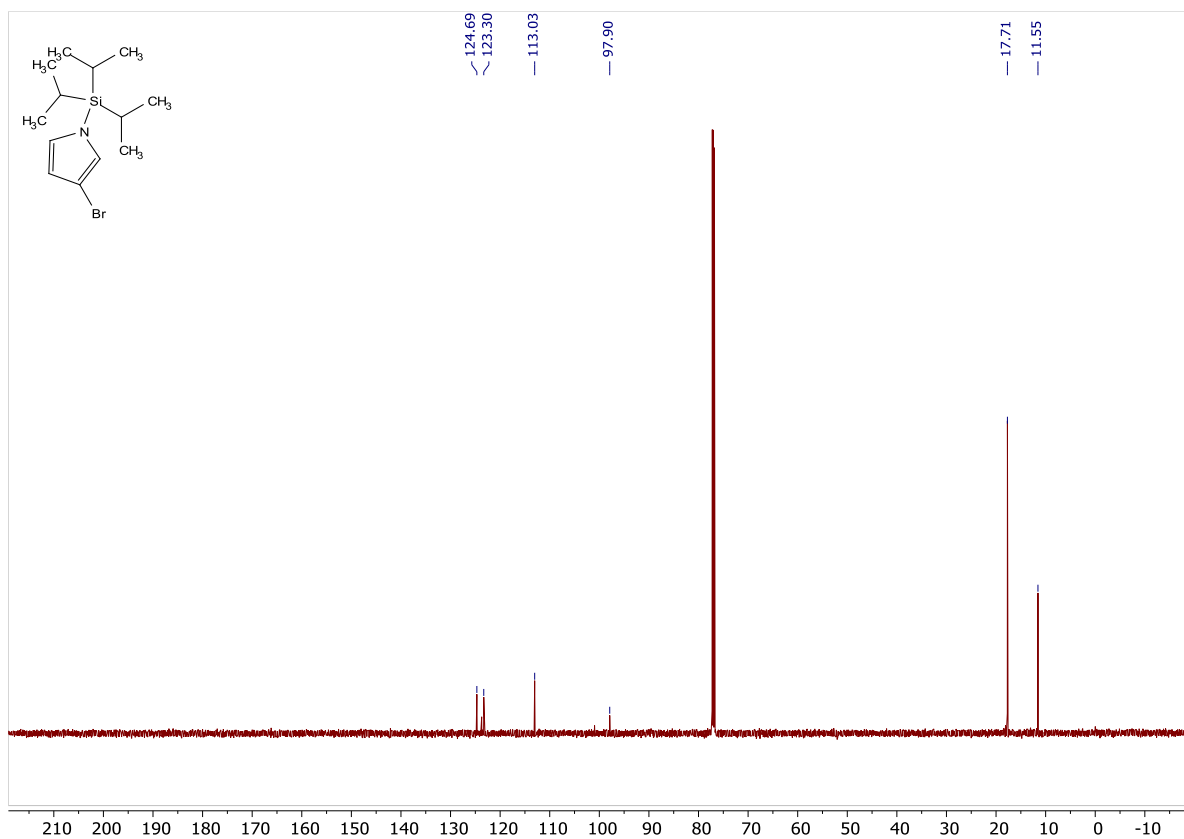
1. E. J. Choi, S. J. Nam, L. Paul, D. Beatty, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Chemistry & Biology*. **22** (2015) 1270–1279.
2. R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 1461–1473.
3. P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **140** (2018) 4751–4752.
4. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 44–52.
5. <http://goldbook.iupac.org/terms/view/S05990> (datum pristupa 20. studeni 2020.)
6. W. G. McBride, *The Lancet*. **278** (1961) 1358.
7. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/press-release> (datum pristupa 20. prosinac 2020.)
8. V. Šunjić, V. P. Peroković, *Organic Chemistry from Retrosynthesis to Asymmetric Synthesis*, Springer, Zagreb, 2016.
9. H. L. Albrecht, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley–VCH, Njemačka, 2000, 615–617.
10. J. Jusélius, D. Sundholm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2** (2000) 2145–2151.
11. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, 2010.
12. V. Estevez, M. Villacampa, J. C. Menendez, *Chem. Soc. Rev.* **11** (2010) 4402–4421.
13. <https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/>(datum pristupa 25. studeni 2020.)
14. <https://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/amino/boc-amino.htm>(datum pristupa 25. studeni 2020.)
15. [https://synarchive.com/protecting-group/Alcohol\\_Triisopropylsilyl\\_ether](https://synarchive.com/protecting-group/Alcohol_Triisopropylsilyl_ether) (datum pristupa 29. studeni 2020.)
16. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/> (datum pristupa 30. studeni 2020.)
17. N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **11** (1981) 513–514.
18. D. S. Matteson, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 10009–10023.
19. R. S. Mancini, J. B. Leea, M. S. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **15** (2017) 132–143.

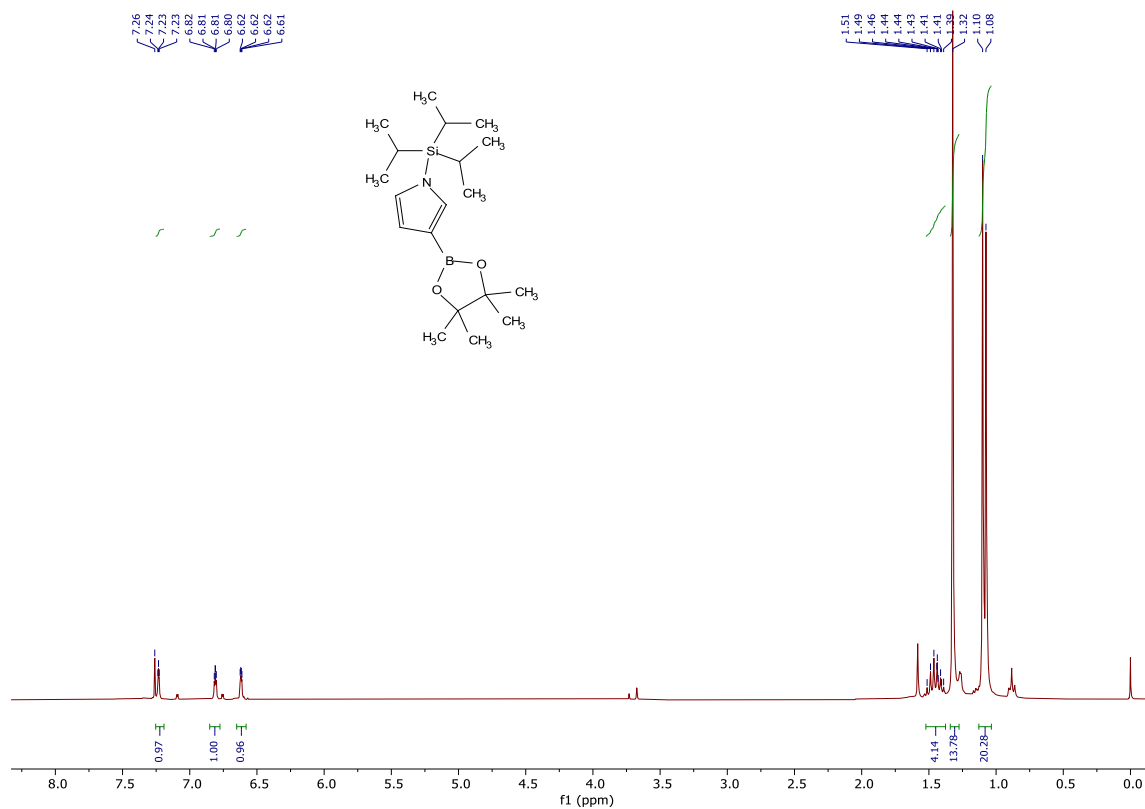
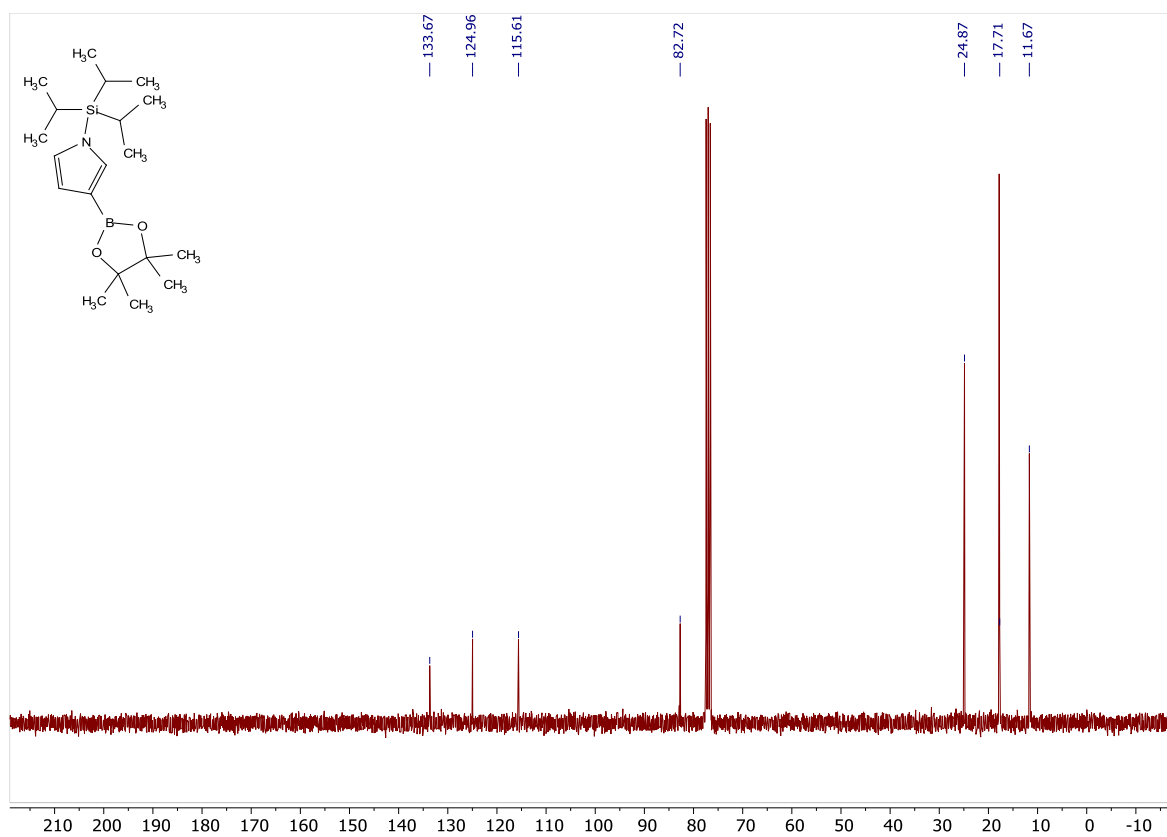
20. B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D R. Artis, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 6317–6328.
21. A. P. Kozikowski, X.–M. Cheng, *J. Org. Chem.*, **49** (1984) 3239–3240.
22. Z. Gu, A. Zakarian, *Org. Lett.* **12** (2010) 4224–4226.
23. M. Wang, M. Gao, K. D. Miller, Qi–Huang Zheng, *Steroids.* **76** (2011) 1331–1340.
24. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/miyaura-borylation-reaction.shtm>  
(datum pristupa 8. siječnja 2021.)

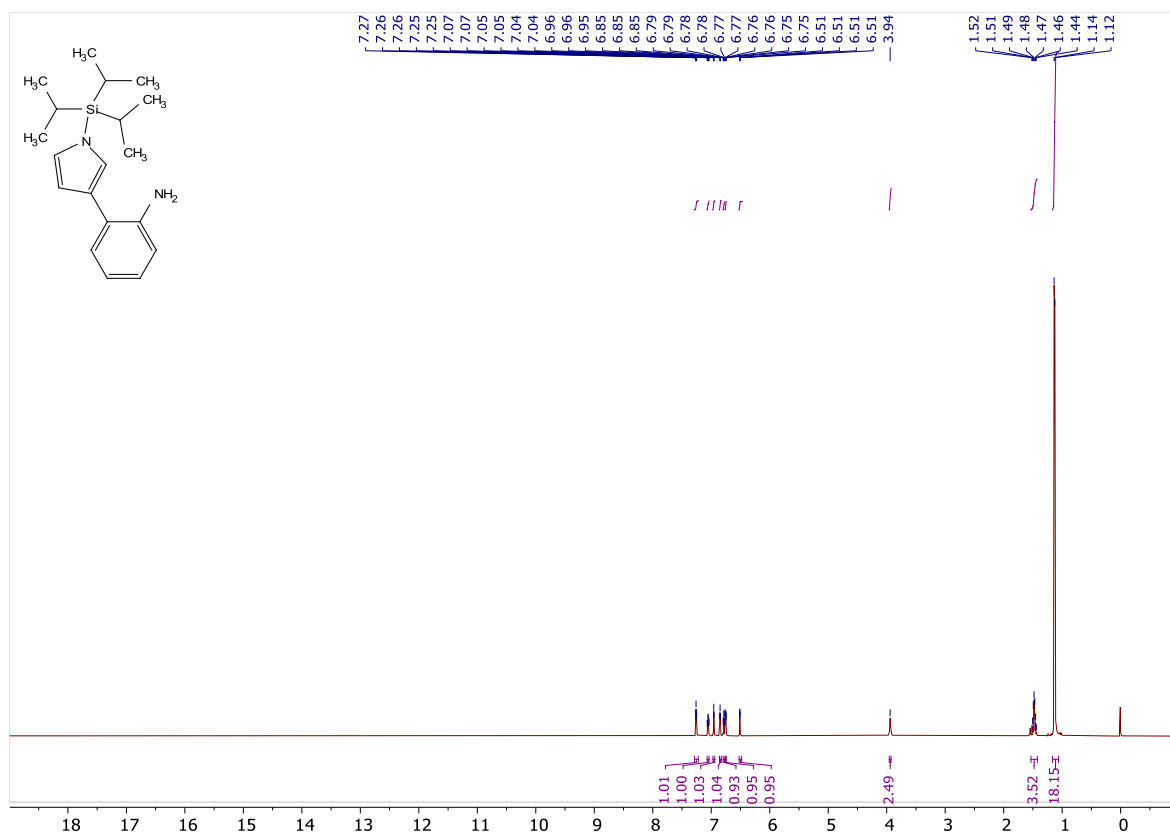
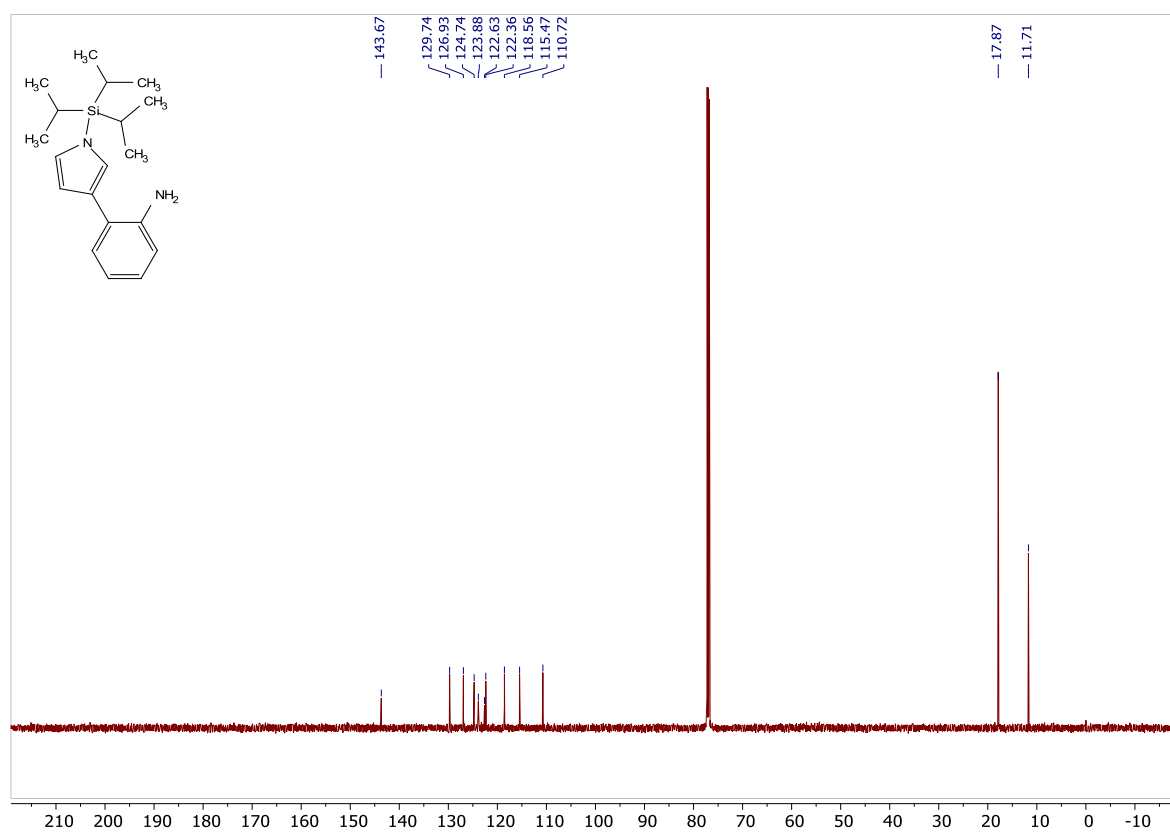
## § 8. DODATAK

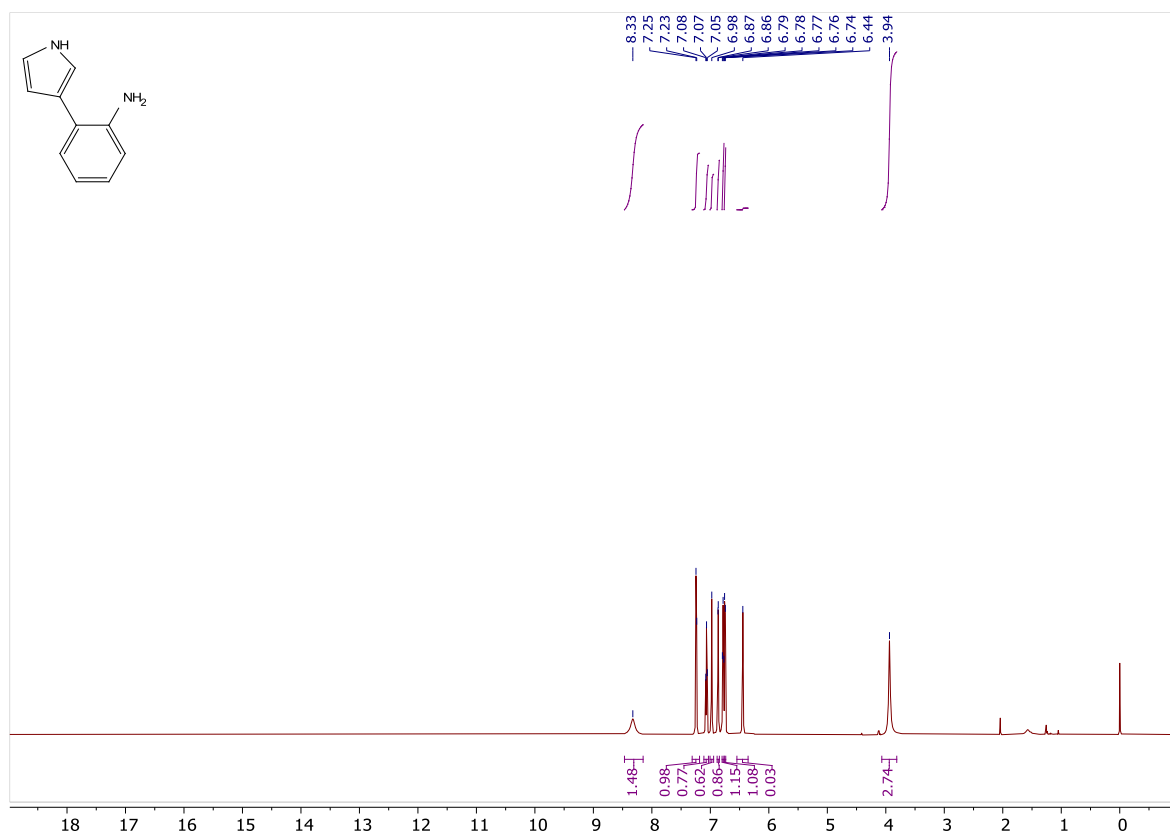
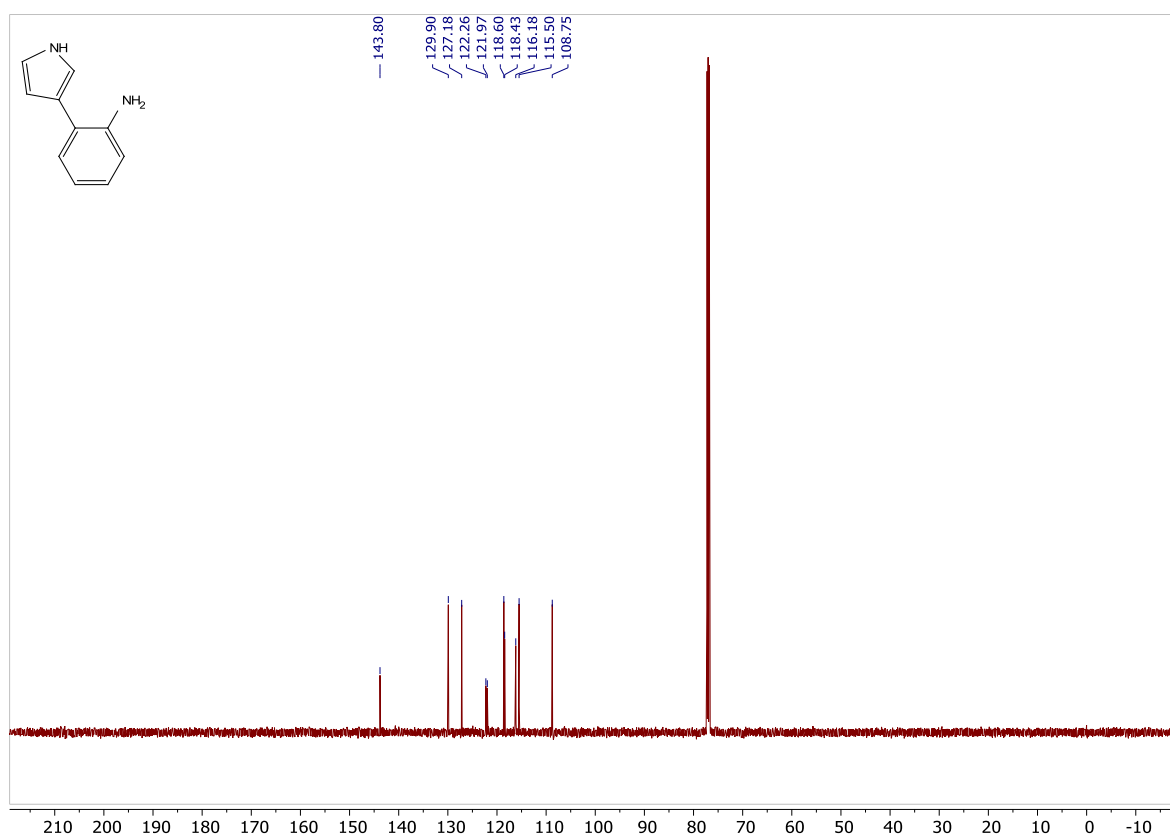
NMR spektri pripremljenih spojeva.

D1.  $^1\text{H}$  NMR spoja 1D2.  $^{13}\text{C}$  NMR spekar spoja 1

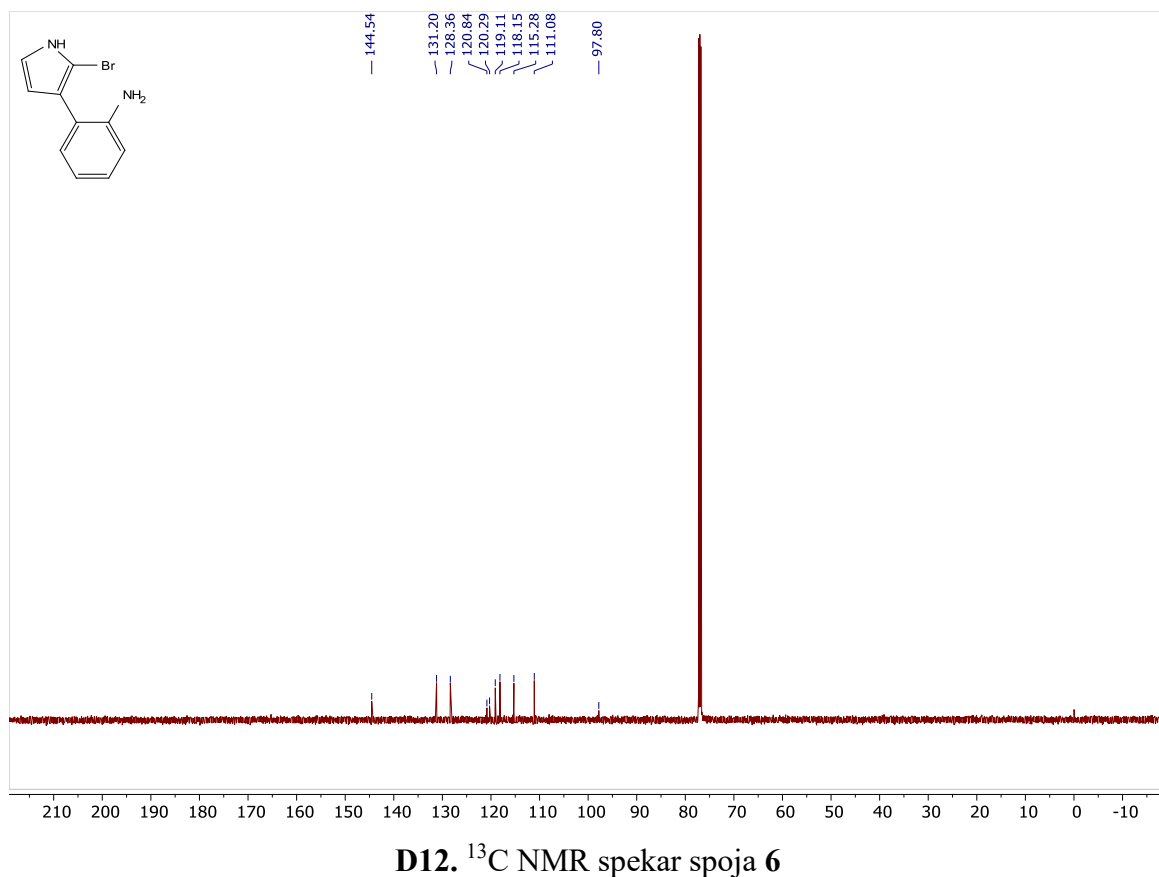
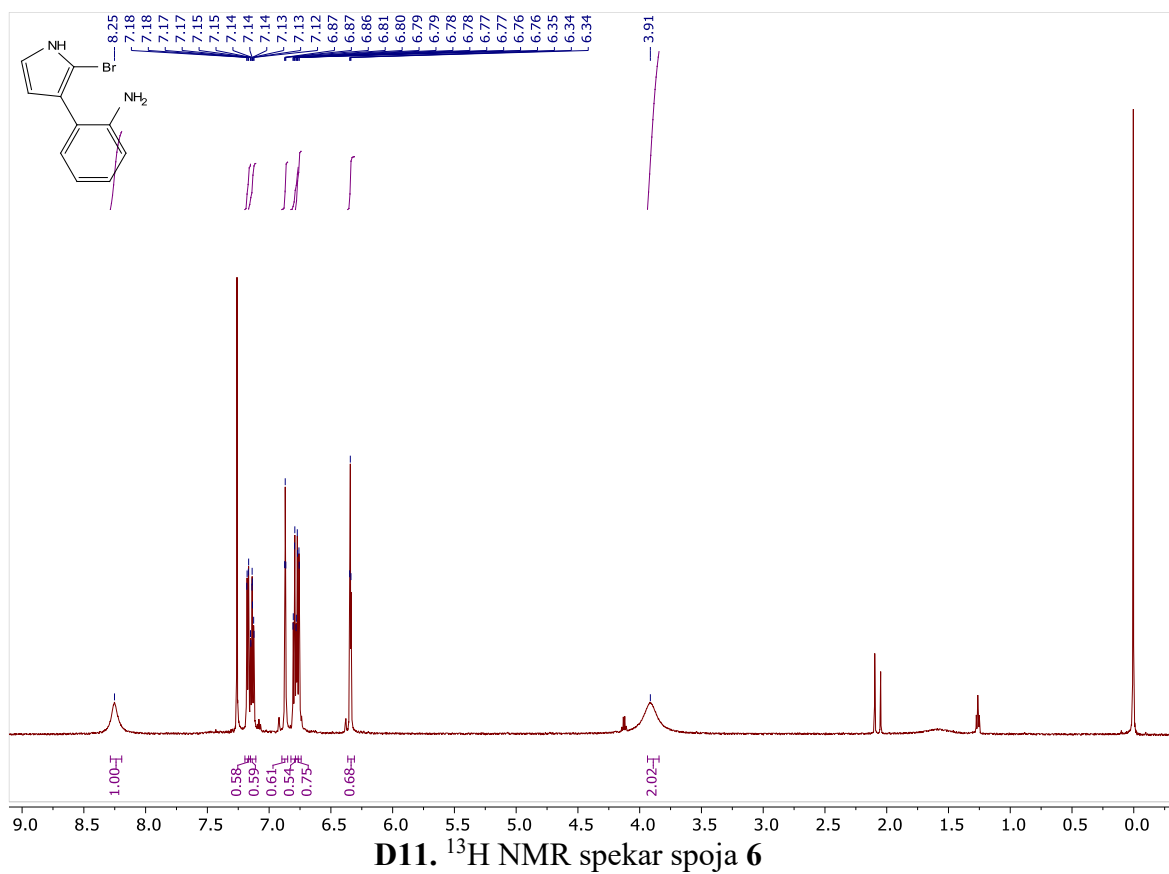
**D3.  $^1\text{H}$  NMR spektr spoj 2****D4.  $^{13}\text{C}$  NMR spektr spoj 2**

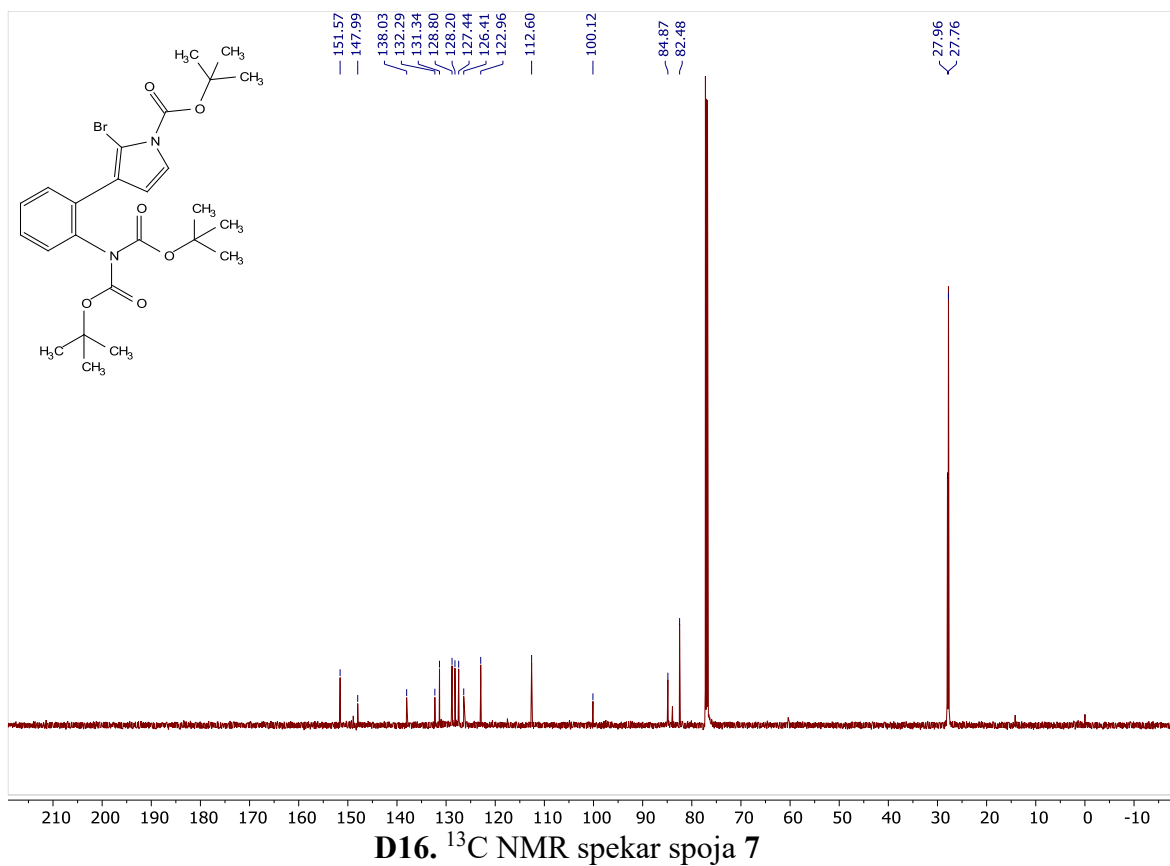
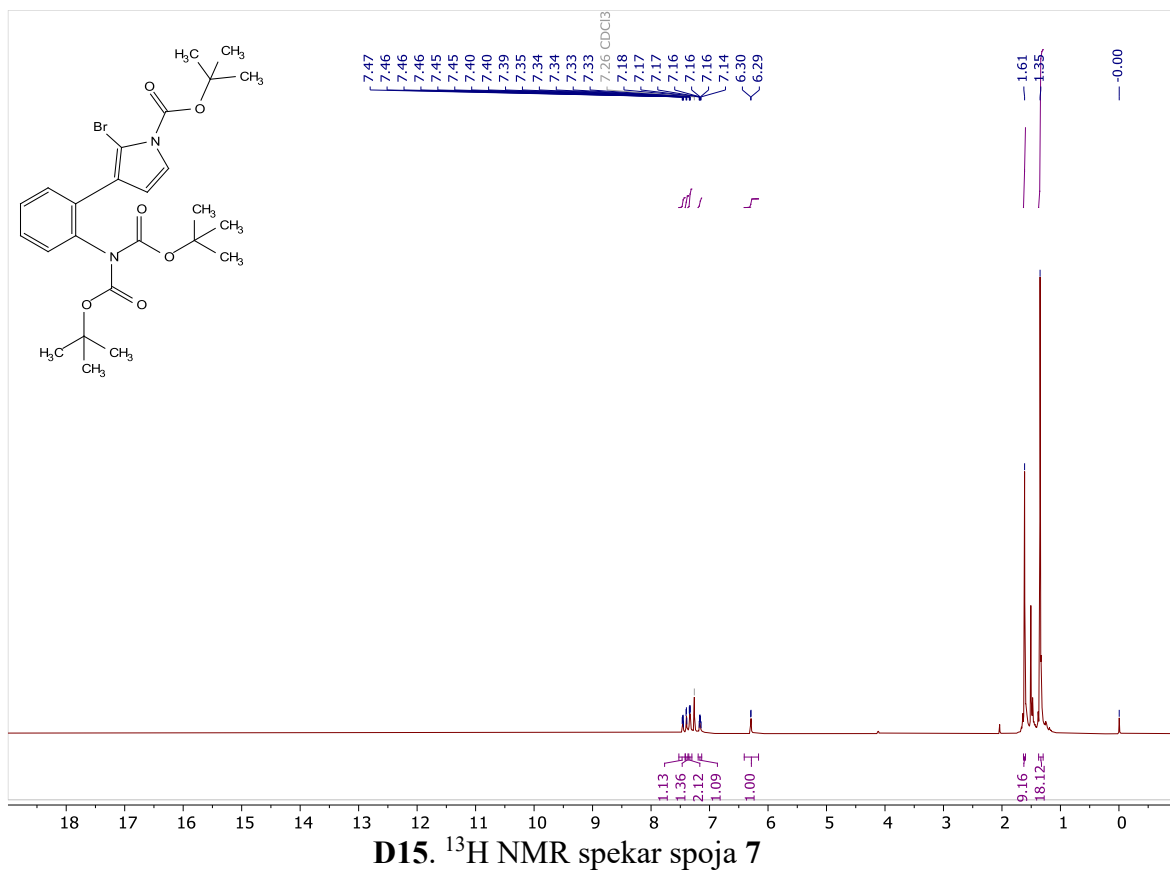
D5.  $^{13}\text{H}$  NMR spekter spoja 3D6.  $^{13}\text{C}$  NMR spekter spoja 3

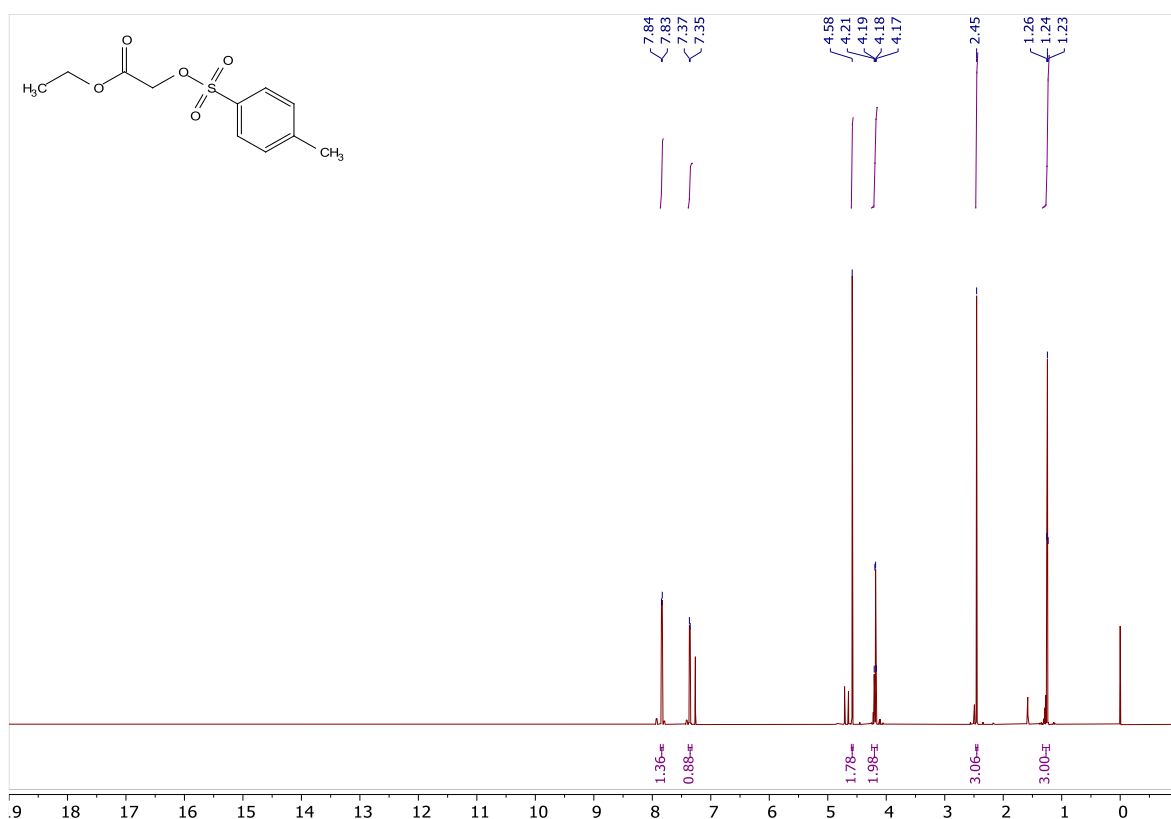
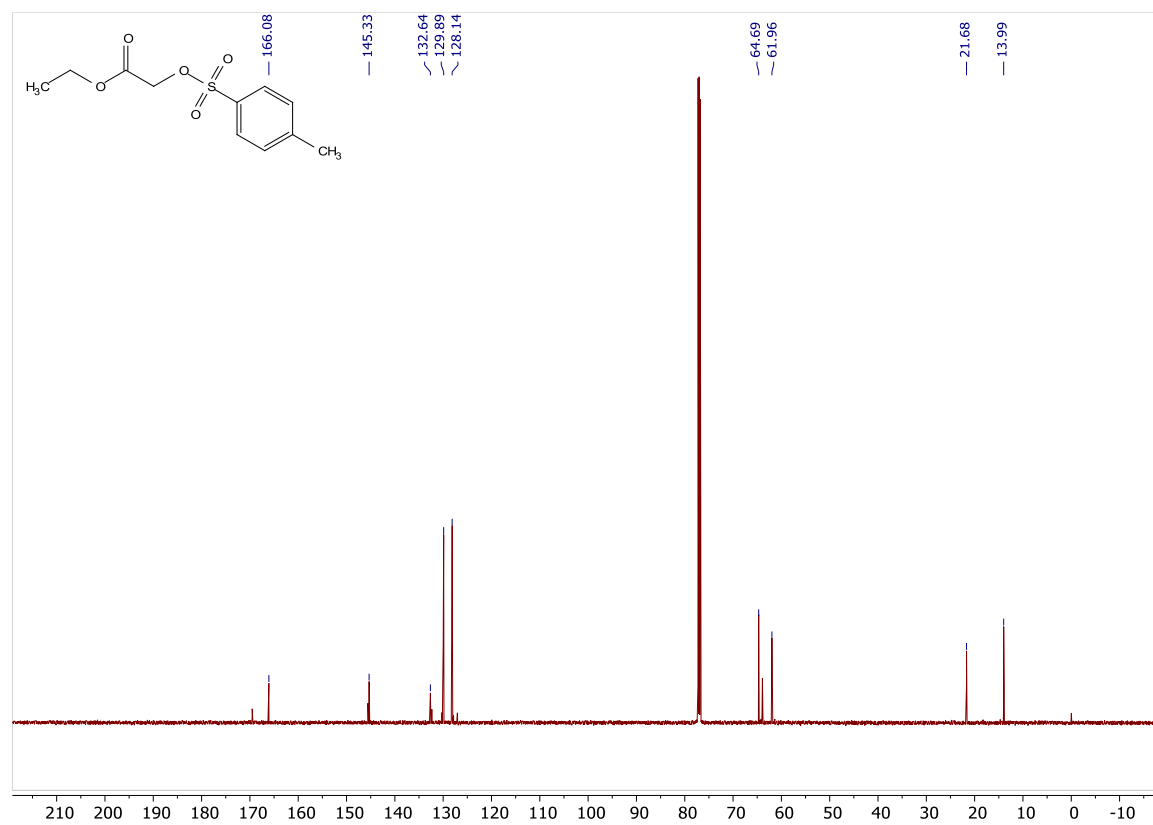
D7. <sup>1</sup>H NMR spektr spoja 4D8. <sup>13</sup>C NMR spektr spoja 4

D9. <sup>1</sup>H NMR spekter spoja 5D10. <sup>13</sup>C NMR spekter spoja 5







D13.  $^1\text{H}$  NMR spektr spojia 8D14.  $^{13}\text{C}$  NMR spektr spojia 8

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Filip Novković

Datum rođenja: 16. siječnja 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2002.–2010. Osnovna škola Dugave, Zagreb

2010.–2014. Opća gimnazija, Gornjogradska gimnazija, Zagreb

2014.–2018. Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Prirodoslovno–matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu