Novi biološki aktivni amino, amidino i amido supstituirani derivati fenantrena

Rep, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:149:348668

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Valentina Rep

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Valentina Rep

Novi biološki aktivni amino, amidino i amido supstituirani derivati fenantrena

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada:	**izv.prof.dr.sc. Marijana Hranjec**
Članovi ispitnog povjerenstva:	**izv.prof.dr.sc. Marijana Hranjec**
	dr.sc. Nataša Perin
	izv.prof.dr.sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Zagreb, srpanj, 2016.

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je sintetizirati nove amido **26**, **27**, amidino **28**, **29** i amino **30**, **31**, **32** i **33** supstituirane derivate fenantrena i amido **46**, **47**, amidino **48**, **49** i amino **50** supstituirane derivate nafto[2,1-*b*]tiofena. Za pripravu ciljnih spojeva korištene su klasične metode organske sinteze, sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem i fotokemijske sinteze. Sinteza amido **26**, **27** i amidino **28**, **29** derivata fenantrena, te amido **47** i amidino **48** derivata nafto[2,1-*b*]tiofena nije bila uspješna. Amino supstituirani derivati fenantrena **30, 31, 32** i **33** priređeni su iz 9-cijano-3-fluorfenantrena **18** reakcijom nekatalizirane nukleofilne supstitucije s odgovarajućim aminima, dok je amino supstituirani derivat nafto[2,1-*b*]tiofena **50** priređen iz 9-cijano-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofena **39**. 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorid **49** je priređen Pinnerovom reakcijom iz cijano supstituiranog prekursora **41**. Strukture svih novo pripravljenih spojeva potvrđene su ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR spektroskopijom i UV spektrometrijom.

Ključne riječi: fenantren, nafto[2,1-*b*]tiofen, amini, amidini, Pinnerova reakcija, organska sinteza, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR spektroskopija, UV spektrometrija

SUMMARY

The intention of this study was to synthesize new amido **26**, **27**, amidino **28**, **29** and amino **30**, **31**, **32** and **33** substituted phenanthrene derivatives and amido **46**, **47**, amidino **48**, **49** and amino **50** substituted derivatives of naphtho[2,1-*b*]thiophene. For the synthesis of target compounds classical methods of organic synthesis, microwave assisted synthesis and photochemical synthesis were used. Synthesis of amido **26**, **27** and amidino **28**, **29** derivatives of phenanthrene, amido **47** and amidino **48** derivatives of naphtho[2,1-*b*]thiophene was not successful. Amino substituted phenanthrene derivatives **30**, **31**, **32** and **33** were prepared from 9-cyano-3-fluorophenanthrene **18** in the uncatalyzed nucleophilyc substitution reaction with the appropriate amines, and amino substituted naphtho[2,1-*b*]thiophene **50** was prepared from 9-cyano-3-fluoronafto[2,1-*b*]thiophene **39**. 3,9-di-(2-imidazolinyl)naphtho[2,1-*b*]thiophene dihydrochloride **49** was prepared by Pinner reaction from the cyano substituted precursor **41**. The structures of all newly synthesizes compounds were confirmed by means of ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR spectroscopy and UV spectrometry.

Key words: phenanthrene, naphtho[2,1-*b*]thiophene, amines, amidines, Pinner reaction, organic synthesis, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR spectroscopy, UV spectrometry

Sadržaj

1. UVOD 1
2. OPĆI DIO 3
2.1. Sinteza fenantrena i njegovih derivata 4
2.2. Biološka aktivnost fenantrena i njegovih derivata 13
3. REZULTATI I RASPRAVA 26
3.1. Cilj rada 27
3.2. Sinteza derivata fenantrena 28
3. 3. Sinteza derivata nafto[2,1-*b*]tiofena 40
4. EKSPERIMENTALNI DIO 49
4.1. Opće napomene 50
4.2. Pokušaj priprave klor-supstituiranih akrilonitrila 4-5 i fenantrena 6 51
4.3. Priprava mono i disupstituiranih fenantrena 18-21 54
4.4. Priprava amido, amidino i amino supstituiranih derivata fenantrena 26-33 58
4.5. Priprava mono i disupstituiranog nafto[2,1-*b*]tiofena 39-41 63
4.6. Priprava amido, amidino i amino supstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena 46-50 66
5. ZAKLJUČAK 70
6. LITERATURA 73
7. PRILOZI 76

1. UVOD

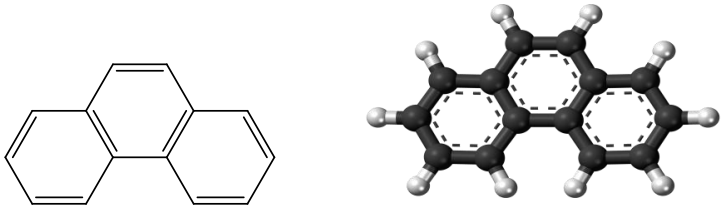
Policiklički aromatski ugljikovodici pripadaju skupini spojeva koji u svojoj strukturi imaju samo ugljikove i vodikove atome i dva ili više kondenziranih benzenskih prstena u linearnoj, kutnoj ili zgusnutoj strukturi.[1] Neki primjeri policikličkih aromatskih ugljikovodika su naftalen, antracen, benzo[*e*]piren i fenantren[2].

Fenantren je triciklički prirodni aromatski ugljikovodik[3] čija strukturna jedinica se nalazi u nizu biološki aktivnih spojeva.[4] Više od 270 različitih derivata fenantrena je izolirano iz prirodnih produkata, a mnogi od njih posjeduju raznolike biološke aktivnosti, uključujući antitumorsku, protuupalnu, antimikrobnu ili protualergijsku aktivnost. Derivati fenantrena se mogu pripraviti korištenjem različitih sintetskih metoda. Do sada je objavljen mali broj studija o sintezi i farmakološkim svojstvima fenantrena i njegovih derivata, ali zbog raznolike biološke aktivnosti koju pokazuju derivati fenantrena priređeni u novije vrijeme, njihova sinteza postala je predmet znanstvenog istraživanja mnogobrojnih organskih ili medicinskih kemičara.

2. OPĆI DIO

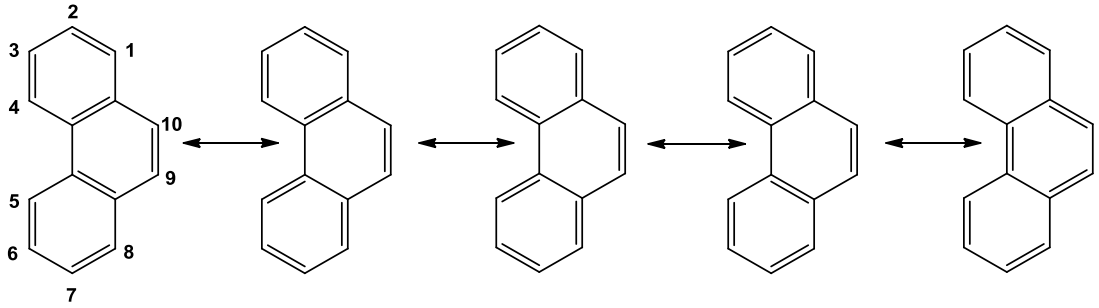
2.1. Sinteza fenantrena i njegovih derivata

Fenantren je triciklički aromatski ugljikovodik[5] koji u svojoj strukturi ima samo ugljikove i vodikove atome, odnosno tri kondenzirana benzenska prstena.



Slika 1. Struktura fenantrena

Na fenantrenu mogu biti provedene reakcije elektrofilne aromatske supstitucije te reakcije adicije na dvostruku vezu između ugljikovih atoma 9 i 10, koju je moguće potvrditi analizom rezonancijskih hibrida fenantrena u kojima je jasno vidljivo da je ovo vezivanje relativno fiksno i snažnog olefinskog karaktera.[6]

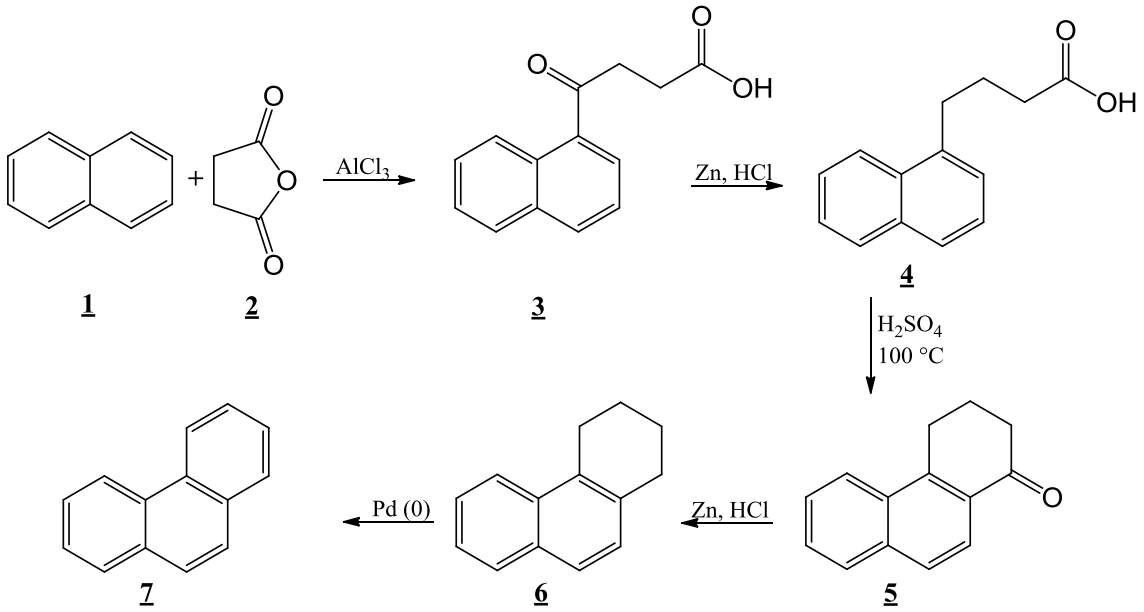


Slika 2. Rezonancijski hibrid fenantrena

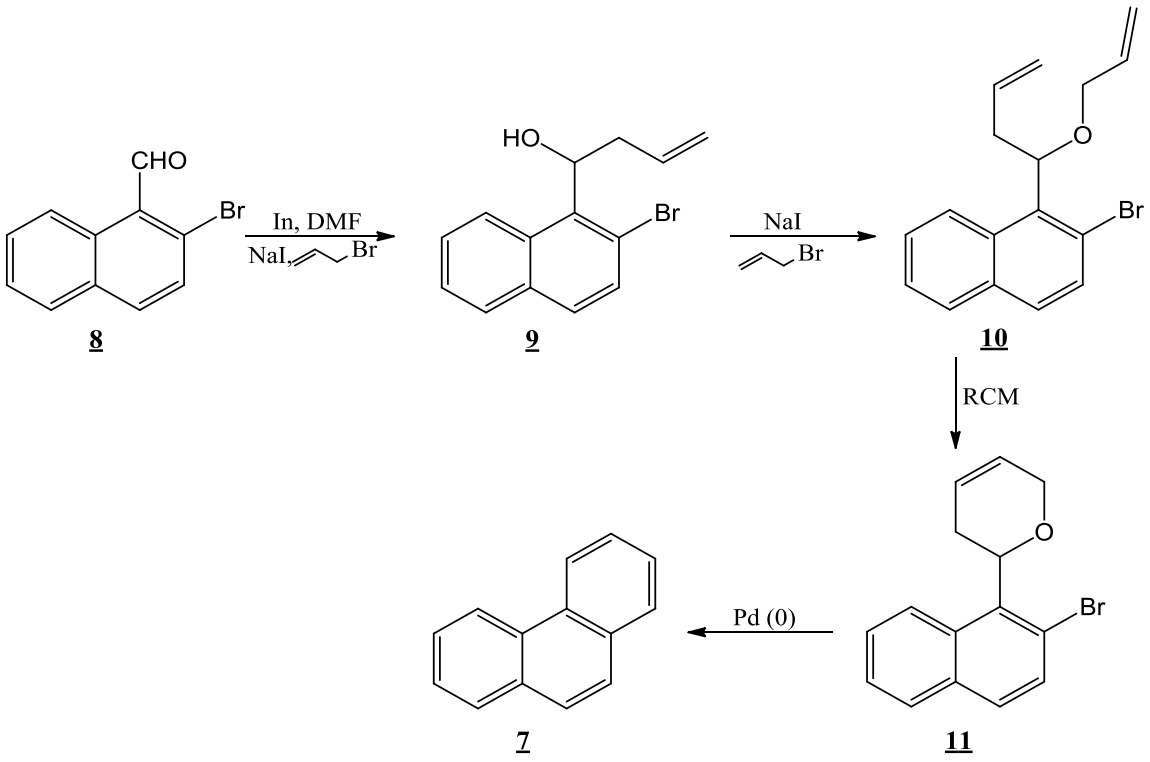
Fenantrenski prsten se može sintetizirati nizom sintetskih metoda kao što su npr. Friedel-Crafts-ova reakcija, Clemmens-ove redukcije, kako je prikazano na Shemi 1, ili Wolff-Kishner-ova reakcija.[7] U prvom stupnju sinteze fenantrena provedeno je aciliranje naftalaena Friedel-Crafts-ovom reakcijom. Dobiven produkt dalje podliježe Clemmens-ovoj redukciji kako bi se odvila deoksigenacija ketona. Nakon toga slijedi provedba još jedne Friedel-Crafts-ove reakcije te još jedne Clemmens-ove redukcije, da bi dobiven spoj **6** u zadnjem stupnju sinteze oksidacijom s paladijem bio preveden u fenantren **7**.

Jana i suradnici[8] su sintetizirali fenantren prema Shemi 2, iz početnog spoja 2-bromnaftalen-1-karbaldehida **8**, iz kojeg je u reakciji s 1-brom-2-propenom, natrij-jodidiom i metalom indija, dobiven odgovarajući alkohol **9**, koji je ponovno alkiliran s 1-brom-2-propenom,

formirajući dialkilirani produkt **10**. Reakcijom zatvaranja prstena dialkiliranog spoja dobiven je odgovarajući ciklizirani produkt **11** koji je tretiran s paladij(II)-acetatom, čime je dobiven fenantren **7**.



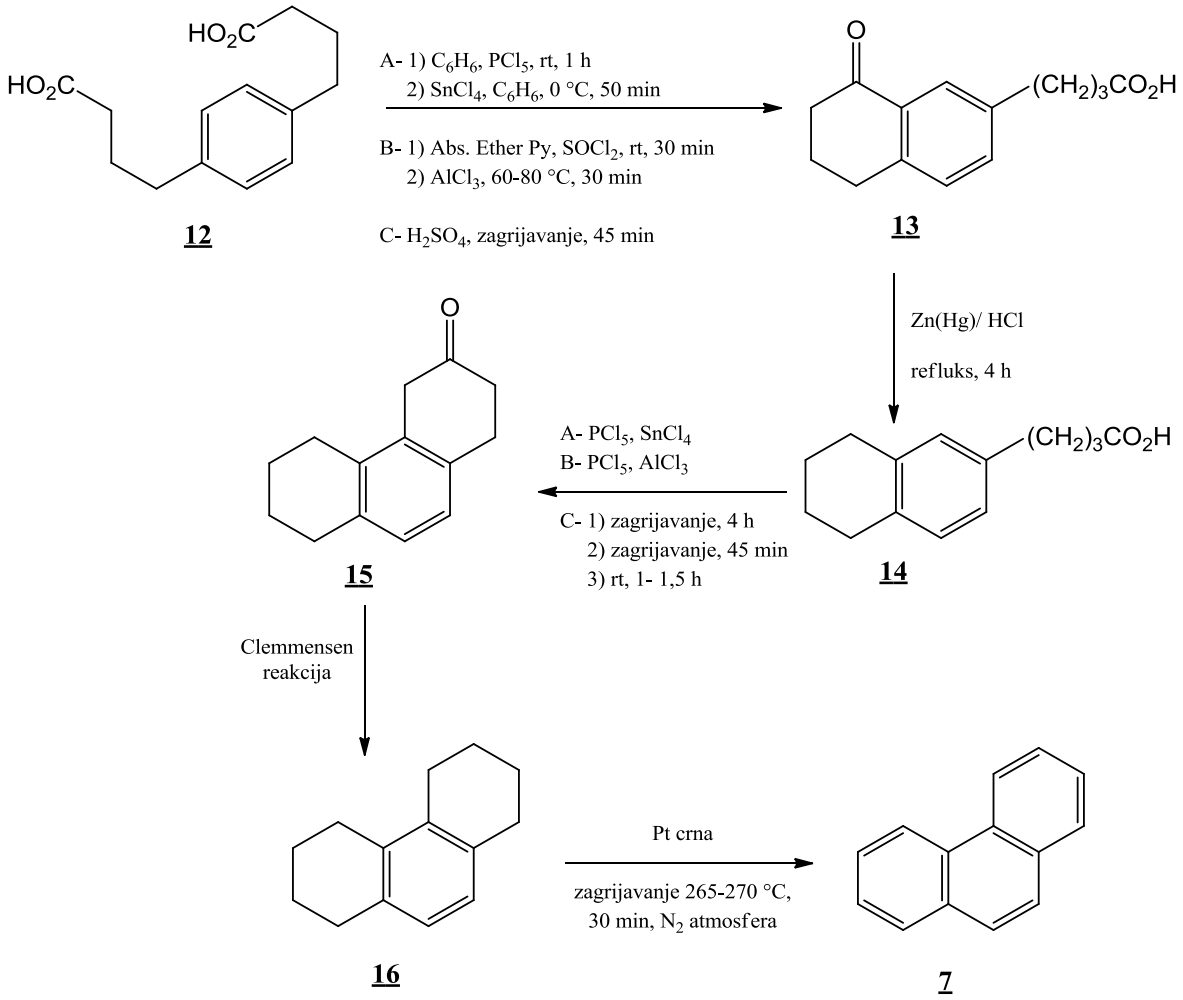
Shema 1.



Shema 2.

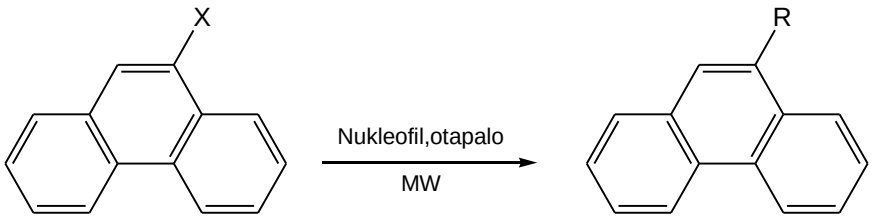
Rahman i suradnici[9] proveli su sintezu fenantrena reakcijom ciklizacije γ-2-tetralilbutanske kiseline, koristeći tri različite sintetske metode. Kod prve metode ciklizacije korišteni su PCl_5

i $SnCl_4$, u drugoj metodi ciklizacije korišteni su PCl_5 i $AlCl_3$, dok je u trećoj metodi ciklizacije korištena sulfatna kiselina u tri različita uvjeta: zagrijavanje kroz 4 sata, zagrijavanje 45 minuta te provođenje reakcije na sobnoj temperaturi kroz 1-1,5 sata. Nakon provedene ciklizacije, dobiven produkt je podvrgnut Clemmensen-ovoj redukciji, te je tako dobiven spoj **16** u sljedećoj reakciji dao fenantren.



Shema 3.

Mikrovalnim zračenjem potpomognute reakcije su se u nekim znanstvenim istraživanjima pokazale kao pogodna metoda za konstrukciju veze policikličkog ugljika i heteroatoma[10]. Chan i suradnici[11] su proveli niz reakcija vezanja fenantrena s raznim N-, S- i Se-nukleofilima potpomognutih mikrovalnim zračenjem.



17 **18**

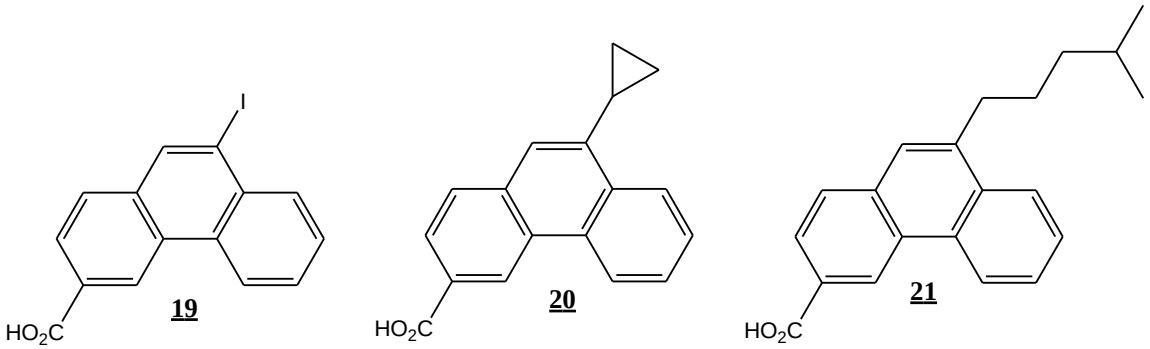
Shema 4.

Prvi niz reakcija je proveden na 9-bromofenantrenu s raznim dušikovim nukleofilima uz NMP ili DMSO kao otapalo i zagrijavanje na temperaturi između 150-180 °C, čime su dobiveni odgovarajući monosupstituirani derivati fenantrena u iskorištenju od 30-80 %. Drugi niz reakcija proveden je sa S- i Se-nukleofilima uz NMP kao otapalo i zagrijavanje na temperaturi između 160-180 °C, čime su dobiveni odgovarajući produkti u iskorištenju od 69-95%. Treći niz reakcija je proveden na manje reaktivnom, 9-klorofenantrenu i s N-, S- i Se-nukleofilima uz NMP kao otapalo i zagrijavanje na temperaturi od 200-210 °C, čime su dobiveni odgovarajući produkti uz iskorištenje od 20-65%.

Tablica 1. Reakcijski uvjeti i priređeni spojevi fenantrena **18a-n**

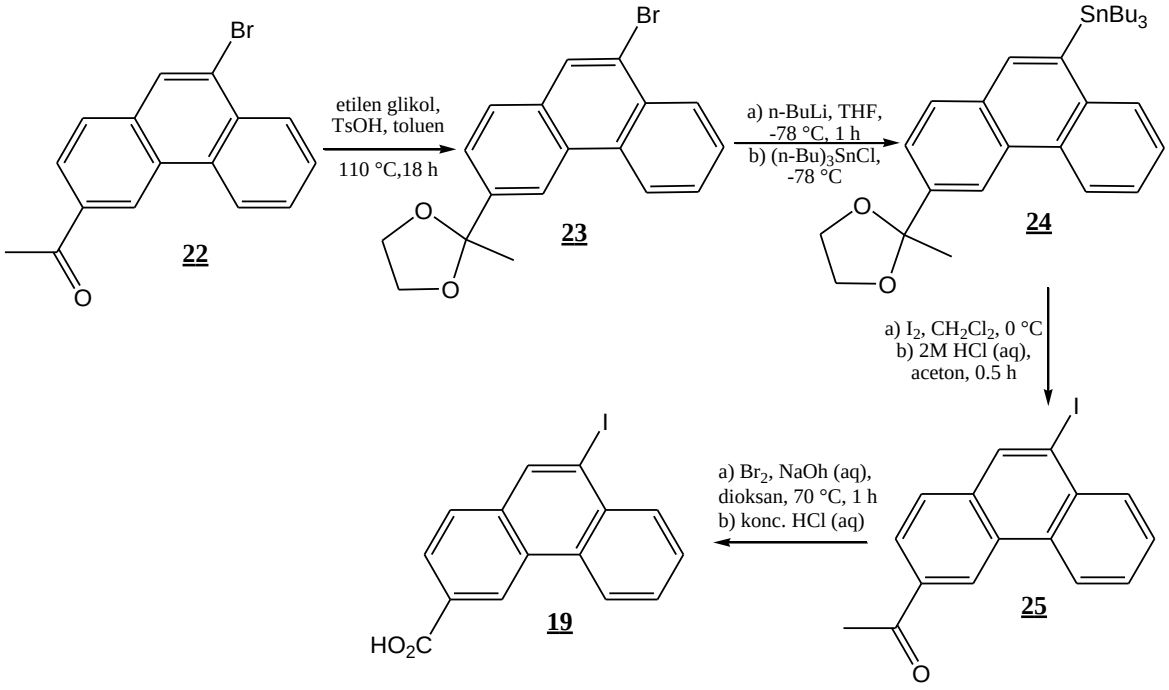
Spoj	**X**	**Otapalo**	**Temperatura (°C)**	**Vrijeme (min)**	**Produkt, R**	**Iskorištenje (%)**
18a	Br	NMP	180	25	*N*-fenilpiperazin	73
18b	Br	DMSO	180	35	*N*-fenilpiperazin	53
18c	Br	NMP	190	40	4-benzilpiperidin	54
18d	Br	DMSO	150	40	4-benzilpiperidin	65
18e	Br	NMP	180	25	Tiomorfolin	30
18f	Br	DMSO	150	40	Tiomorfolin	61
18g	Br	DMSO	150	40	$N(CH_3)CH_2Ph$	80
18h	Br	NMP	160	30	PhSNa	69
18i	Br	NMP	170	30	PhSNa	91
18j	Br	NMP	180	30	PhSNa	95
18k	Br	NMP	170	30	PhSeH	93
18l	Cl	NMP	200	60	*N*-fenilpiperazin	25
18lj	Cl	NMP	210	60	4-benzilpiperidin	20
18m	Cl	NMP	200	50	PhSNa	65
18n	Cl	NMP	210	60	PhSeH	64

Kako su derivati fenantrena **19**, **20** i **21**, bili izvješteni kao alosterički modulatori N-metil-D-aspartat obitelji ionotropskih receptora glutamata[12], Irvine i suradnici[13] su proveli sintezu niza novih 3,9-disupstituiranih derivata fenantrena, koristeći kao bazni model molekule za sintezu spojeve **19**, **20** i **21**.



Slika 3.

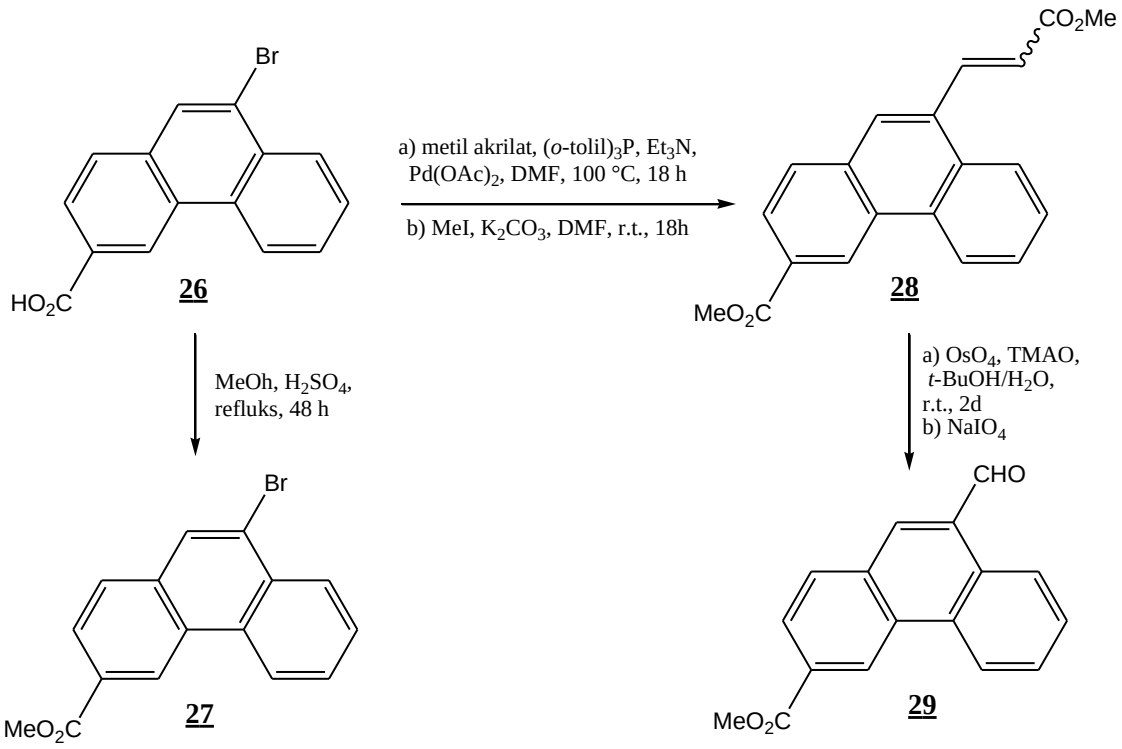
Kako bi sintetizirali spoj **19**, prema Shemi 5, znanstvenici su proveli zaštitu ketona **22** prevodeći ga u acetal **23,** nakon čega je uslijedilo litiranje na C-9 atomu fenantrena. Nakon toga provedena je reakcija s (*n*-Bu)$_3$SnCl čime je priređen spoj **24**. Uvođenje joda na položaj 9 provedeno je reakcijom spoja **24** sa zasićenom otopinom joda u diklormetanu pri 0 °C. Skidanjem zaštite dobiven je keton **25** koji je podvrgnut haloform reakciji preveden u **19.**



Shema 5.

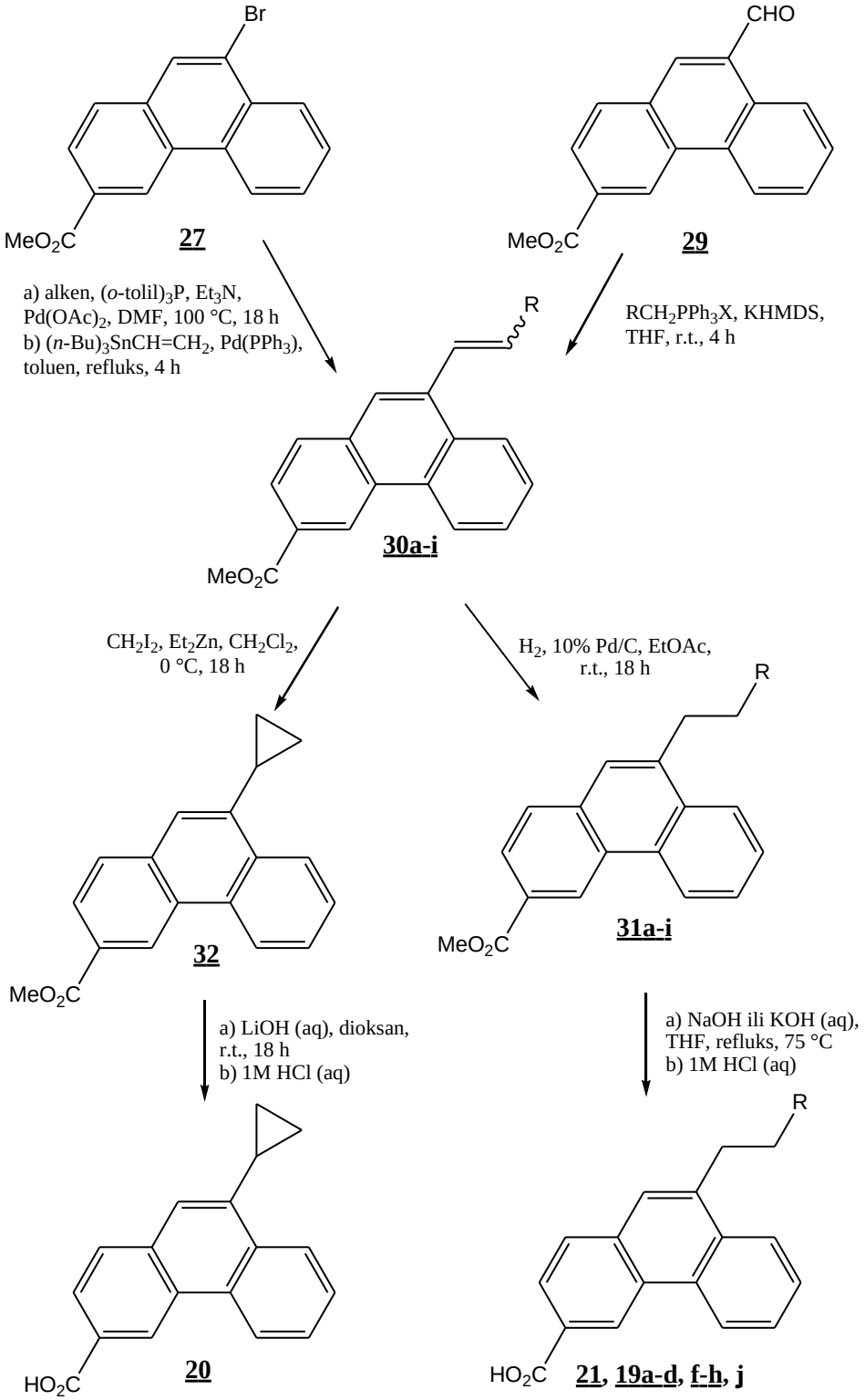
Zatim je sintetiziran niz 3,9-disupstituiranih fenantrena s alkilnim supstituentima na C-9 atomu fenantrena. Kao ishodišne molekule za sintezu ovog niza spojeva odabrani su spojevi **27** i **29** jer se prisutne funkcionalne skupine mogu lako manipulirati kako bi se dobio širok raspon 9-alkilfenantrena iz komercijalno dostupnih reagensa. Spoj **27** sintetiziran je iz **26**

Fisher-ovom esterifikacijom kiseline,[14] dok je spoj **29** pripremljen Heck-ovom reakcijom iz spoja **26** nakon čega se esterifikacijom dobije derivat **28**. Oksidacijom spoja **28** i odcjepljenjem rezultirajućeg 1,2-diola priređen je karboksaldehid **29**[15].



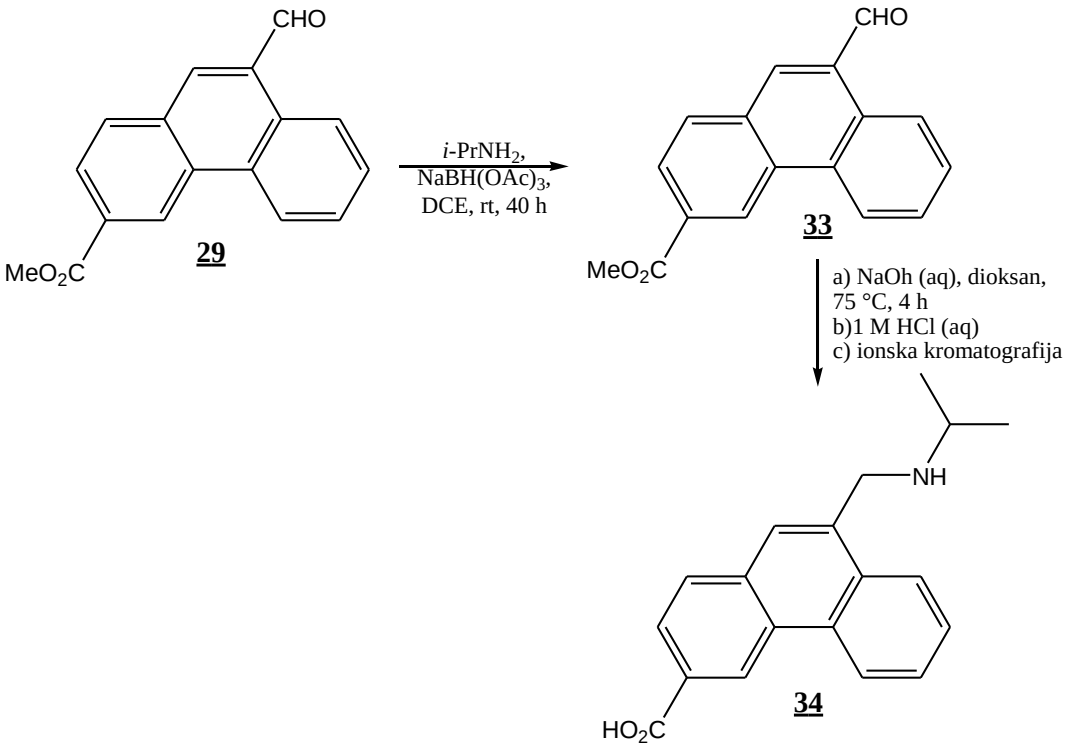
Shema 6.

Nakon sinteze derivata fenantrena **27** i **29**, provedbom Wittig-ove reakcije ili Heck-ove reakcije na ova dva spoja dobiveni su intermedijeri **30a-i** prema Shemi 7 koji su hidrogenirani u odgovarajuće alkilne derivate **31a-i**, a oni su dalje baznom hidrolizom dali željene 9-alkil-3-karboksi-fenantrene **21**, **32a-d**, **31f-h** i **31j**. Provedbom Simmons-Smith-ove reakcije na derivatu **30a** dobiven je **32** koji je nakon bazne hidrolize estera dao željenu kiselinu **20**.



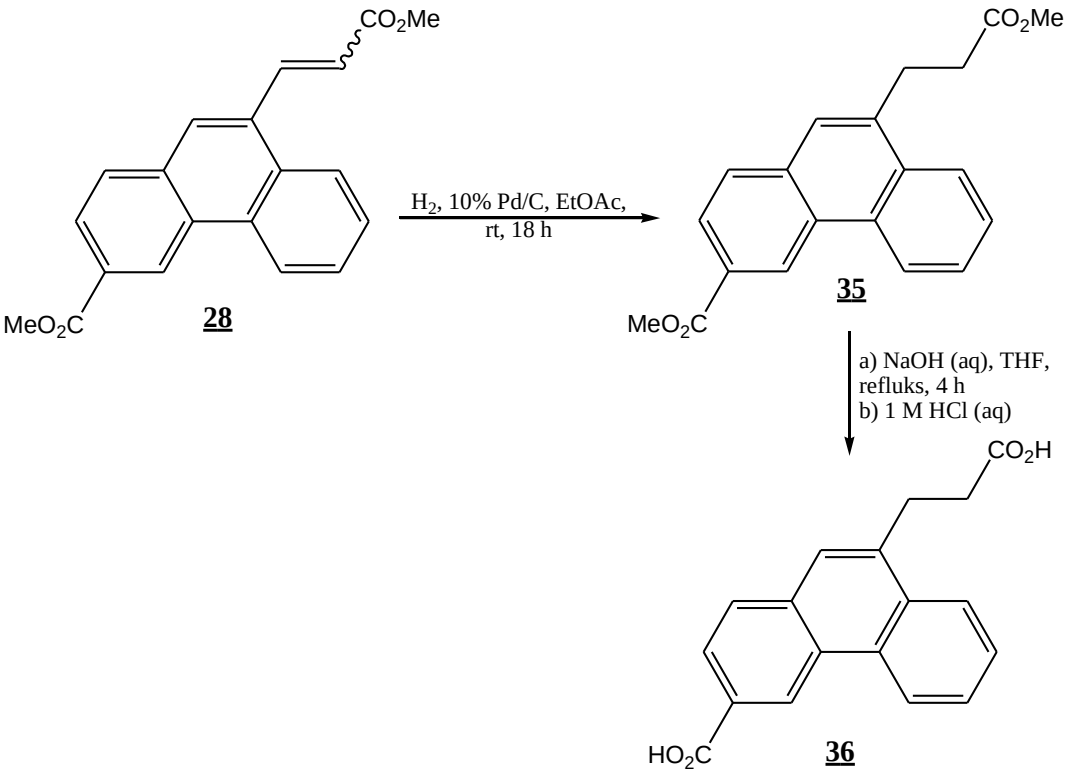
Shema 7.

Osim derivata fenantrena s hidrofobnim supstituentima, sintetizirani su i fenantreni s polarnijim grupama kao supstituentima na C-9 atomu fenantrena. Tako je reduktivnim aminiranjem iz spoja **29** priređen ester **33** iz kojeg je hidrolizom dobivena kiselina **34**.



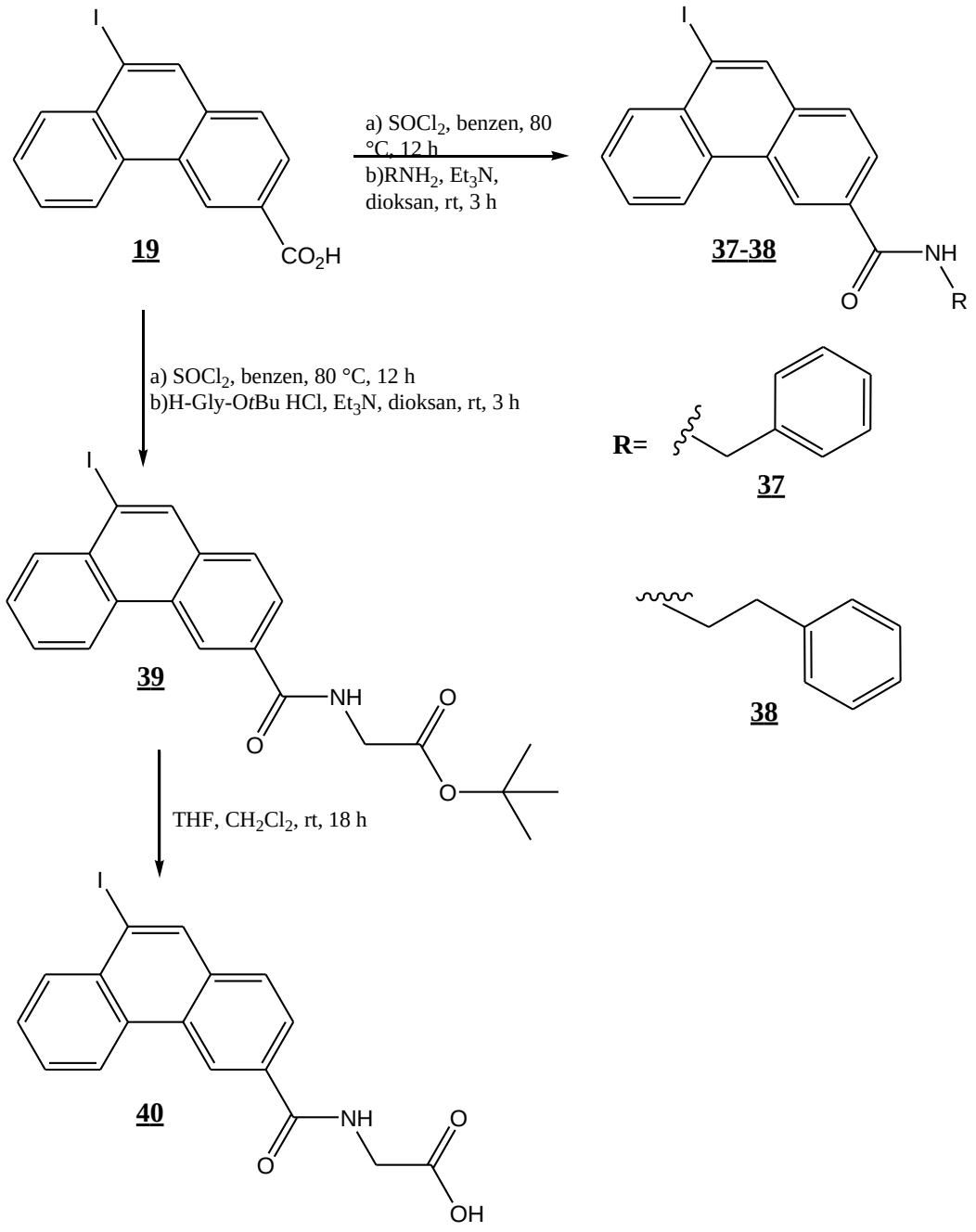
Shema 8.

Tako je i alkenski derivat **28** hidrogeniran, čime je dobiven alkilni diester **35**, koji je potom hidroliziran u dikiselinu **36** prema Shemi 9.



Shema 9.

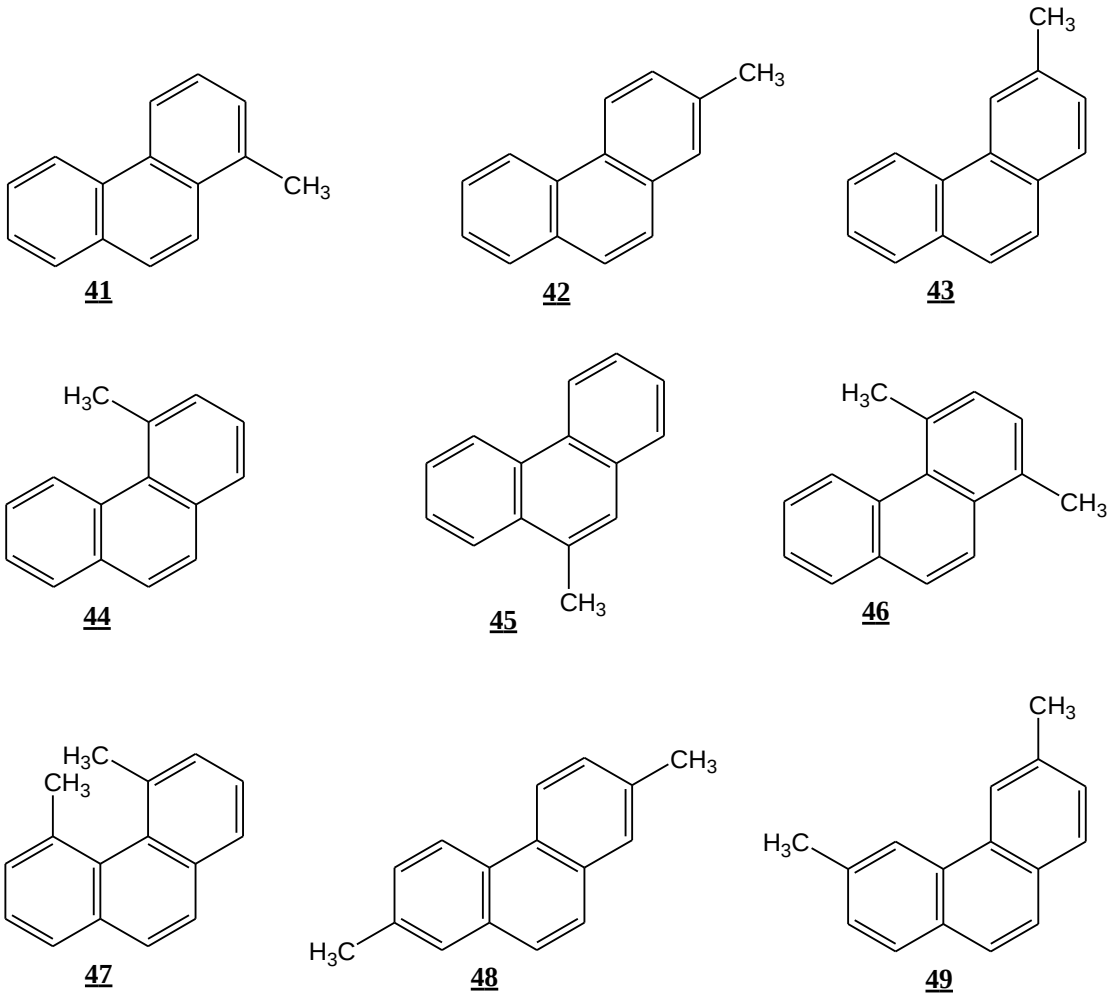
Osim modifikacija na C-9 atomu fenantrena provedene su i modifikacije na C-3 atomu fenantrenskog prstena. Iz spoja **19** su reakcijom s benzilaminom, feniletilaminom i *tert*-butilnim esterom glicina sintetizirani amidi **37a-b** i **38**. Skidanjem zaštitne skupine *tert*-butilnog estera priređena je kiselina **40**.



Shema 10.

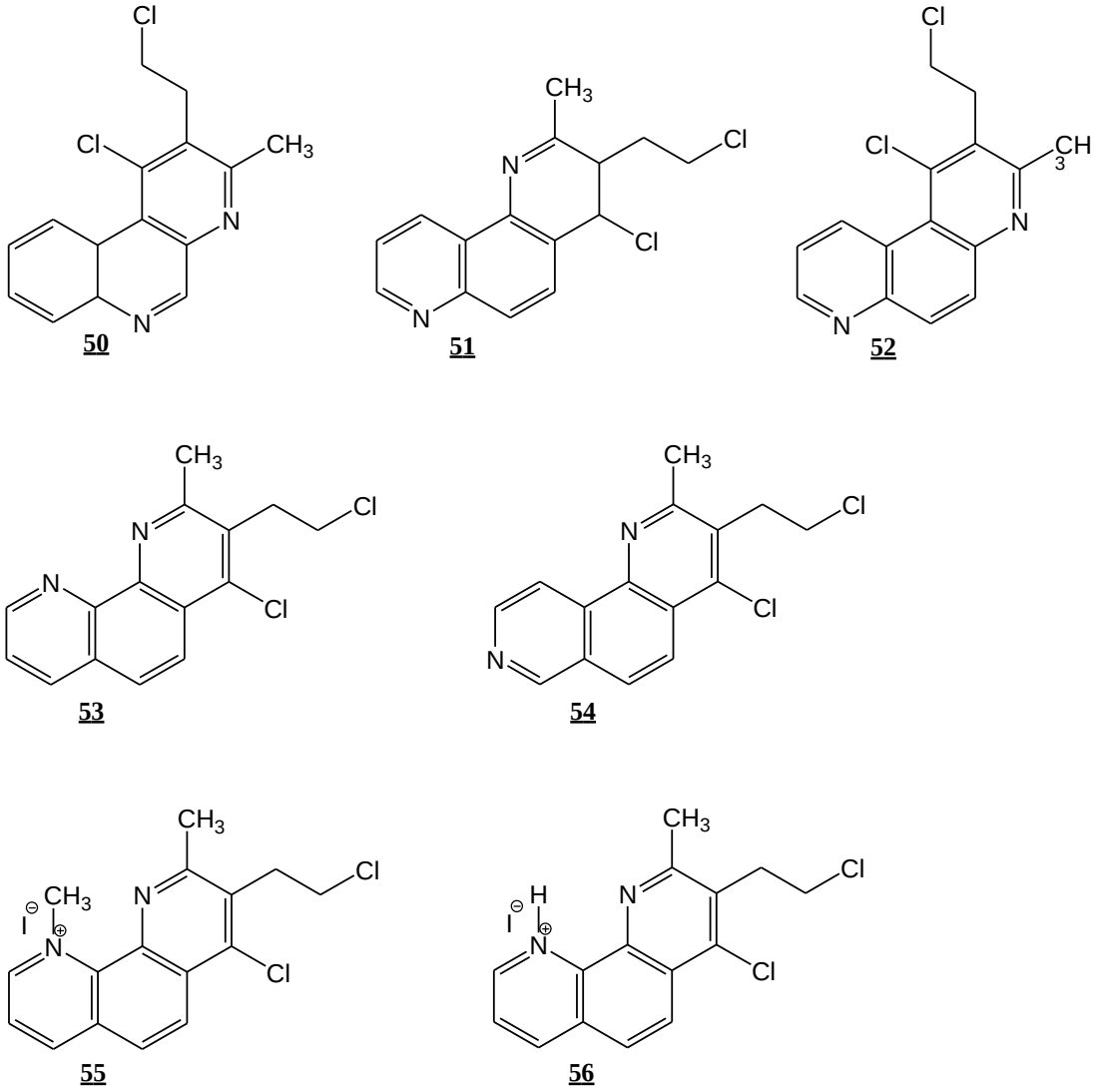
2.2. Biološka aktivnost fenantrena i njegovih derivata

LaVole i suradnici[16] su proveli istraživanje kako bi procijenili mutagenost, *in vitro* metabolizam i tumor-pokretačku aktivnost raznih metilnih derivata fenantrena. Nijedan od ispitanih metil-fenantrena nije pokazao tumor-pokretačku aktivnost. Rezultati provedenog istraživanja su pokazali da su od ispitanih monosupstituiranih fenantrena, 1-metilfenantren **41** i 9-metilfenantren **45** aktivni prema *Salmonella typhimurium* u prisutnosti homogenata jetre štakora. Osim na monosupstituiranim fenantrenima, provedeno je i ispitivanje mutagene aktivnosti disupstituiranih fenantrena, od kojih je samo 1,4-dimetilfenantren **46** pokazao mutagenu aktivnost prema *S.typhimurium*. Nakon provedbe *in vitro* ispitivanja i usporedbe rezultata s ispitivanjem mutagenosti, utvrđeno je da je inhibicija 9,10-dihidrodiolne formacije, glavnog metabolita metilfenantrena, povezana s mutagenom aktivnosti. Ispitivanje je pokazalo i da nijedan od ispitanih metilfenantrena nije pokazao mutagenu aktivnost u odsutnosti homogenata jetre štakora.



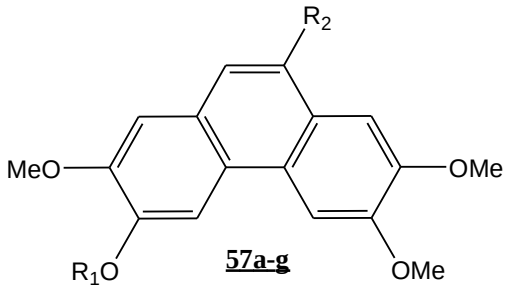
Slika 4.

Yapi i suradnici[17] su proveli sintezu i ispitivanje biološke aktivnosti pet diaza analoga fenantrena. Dobiveni diaza analozi fenantrena su sintetizirani kao potencijalni antimalarijski agensi te je ispitana njihova antiplazmoidalna aktivnost na tri soja stanica *P.falciparum*. Od priređenih spojeva najmanju antiplazmoidalnu aktivnost je pokazao spoj **50**, dok su spojevi **51**, **52** i **54** pokazali umjerenu antipazmodalnu aktivnost. Dobiveni rezultati indiciraju da je aktivnost povećana kada su dva piridinska prstena međusobno povezana preko fenilnog prstena. Najveću antiplazmoidalnu aktivnost pokazala je jodidna sol **55**, za čiju se povećanu aktivnost pokazalo esencijalno alkiliranje na položaju N-10 atoma. Također, svi sintetizirani diaza analozi fenentrena pokazuju i citotoksičnost, koja se povećava zajedno s povećanjem antiplazmoidalne aktivnosti za spojeve **50**-**54**, dok je za derivate **55** i **56** citotoksičnost slična citotoksičnosti spoja **53.**



Slika 5.

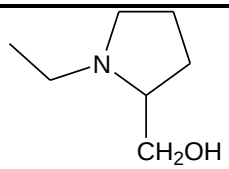
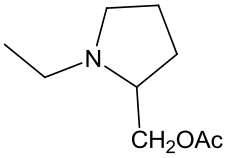
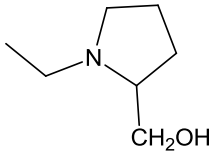
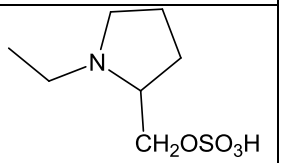
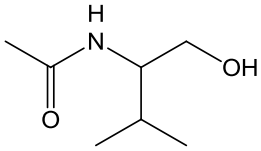
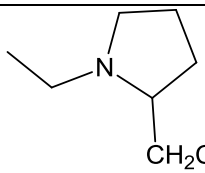
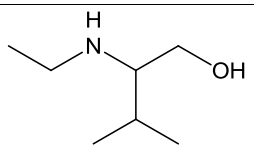
Kao dio istraživanja antitumorske aktivnosti derivata fenantrena dobivenih iz prirodnih produkata, Li i suradnici[18] su sintetizirali seriju spojeva baziranih na fenantren-tiloforinu kako bi ispitali utjecaj različitih supstituenata na njegovu citotoksičnu aktivnost. Od ispitanih spojeva najbolju citotoksičnu aktivnost pokazali su spojevi **57a** i **57d**. Rezultati provedenog ispitivanja su pokazali kako na citotoksičnost utječe prisutnost kisikovih funkcionalnih skupina kao supstituenata na fenantrenu i amino kiselinski lanac na C-9 atomu fenantrena. Tako je zamjena metoksi skupine na spoju **57b**, dovela do povećana citotoksične aktivnosti spoja **57a**. Također je uočeno kako promjena cikličkog lanca na C-9 atomu fenantrena u aciklički lanac **57d** dovodi do povećanja aktivnosti. Najslabiju citotoksičnu aktivnost od ispitanih spojeva pokazao je amidni derivat **57c**.



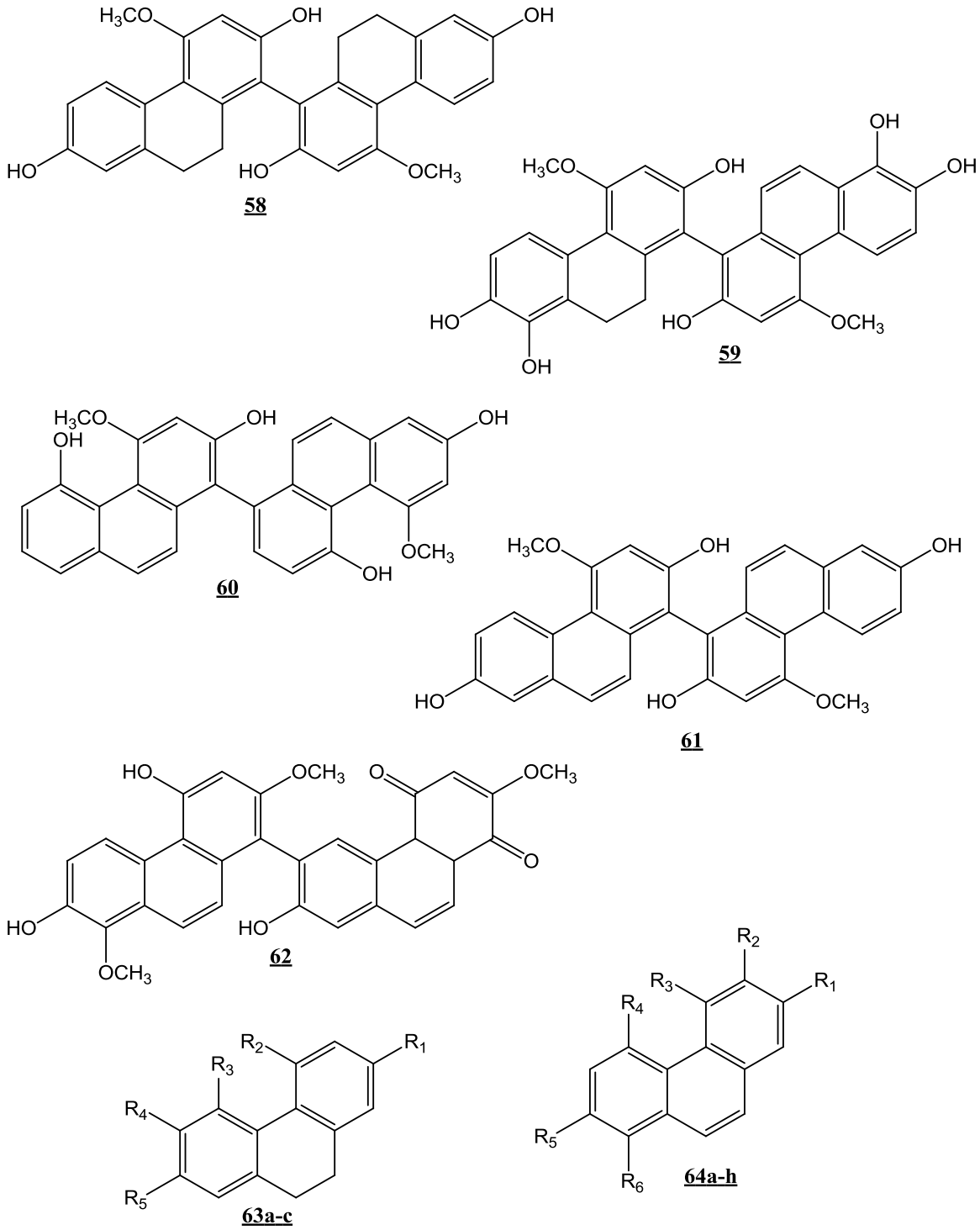
57a-g

Slika 6.

Tablica 2. Priređeni spojevi **57a-g**

Spoj	R_1	R_2	Spoj	R_1	R_2
57a	H		**57e**	H	
57b	OMe		**57f**	H	
57c	H		**57g**	H	
57d	H				

Mnoge biljke koje sadrže derivate fenantrena koriste se u tradicionalnoj medicini diljem svijeta, a fitokemijsko-farmakološka istraživanja su rezultirala identifikacijom derivata fenantrena kao aktivnih sastojaka tih biljaka prema Slici 7. Kovács i suradnici[19] su iz biljaka izolirali niz derivata fenantrena (Slika 7) i ispitali njihovu antitumorsku aktivnost, antimikrobnu aktivnost i protuupalnu aktivnost.



Slika 7.

Iz biljke *Dendrobium thyrsiflorum* bilo je izolirano pet derivata fenantrena čija je antitumorska aktivnost ispitana na nekoliko vrsta tumorskih stanica.

Tablica 3. Priređeni spojevi **63a-c**

Spoj	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
63a	OH	OCH_3	OH	H	H
63b	OCH_3	OH	H	OCH_3	OH
63c	OCH_3	OH	H	OCH_3	OCH_3

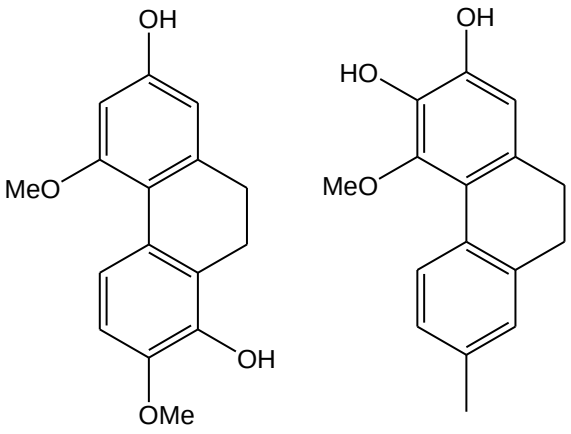
Tablica 4. Priređeni spojevi **64a-h**

Spoj	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
64a	OH	H	OCH_3	OH	H	H
64b	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	OH	H
64c	OH	OCH_3	OCH_3	H	OH	OCH_3
64d	OCH_3	OH	OCH_3	H	OH	OCH_3
64e	OCH_3	O-CH_2-O	O-CH_2-O	H	OCH_3	OCH_3
64f	OCH_3	O-CH_2-O	O-CH_2-O	H	OH	OCH_3
64g	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	OCH_3	OH
64h	OCH_3	OCH_3	OH	H	OCH_3	OH

Od svih ispitanih fenantrena **60**, **62** i **64d** su pokazali značajnu citotoksičnu aktivnost prema HeLa, K-562 i MCF-7 tumorskim stanicama, dok izolirani monofenantreni nisu pokazali citotoksičnu aktivnost prema ispitivanim tumorskim stanicama. Analiza odnosa strukture i aktivnosti je pokazala da je dimerizacija fenantrena važan faktor za inhibiciju rasta stanica tumora. Od izoliranih fenantrena, bifenantreni **58**, **59** i **61** su također pokazali aktivnost i protiv Gramm-pozitivnih bakterija, od kojih je najveću aktivnost protiv Gramm-pozitivnih bakterija i antifungalnu aktivnost pokazao spoj **59**. Od šest spojeva fenantrena kod kojih je ispitano posjeduju li aktivnost inhibicije replikacije virusa, spoj **63b** je pokazao inhibitorno djelovanje na formiranje plaka protiv virusa vezikularnog stomatitisa. Četiri izolirana fenantrena su također ispitana posjeduju li protuupalna svojstva, od kojih je spoj **64d** pokazao značajnu protuupalnu aktivnost.

S ciljem pronalaska snažnih antioksidansa, Kshirsagar i suradnici[20] su izolirali iz biljke *Eulophia nuda* dvije bioaktivne molekule, **65** i **66**, koje pripadaju klasi fenantrena. Provedeno je ispitivanje antioksidativnih svojstva izoliranih spojeva **65** i **66**.

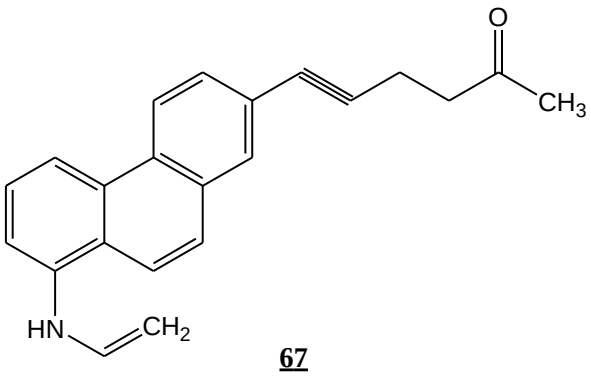
Ispitivanjem je utvrđeno da oba spoja pokazuju dobru antioksidativnu aktivnost, odnosno da je sposobnost hvatanja slobodnih radikala koju posjeduju ove molekule razlog zašto biljka posjeduje antireumatsko, afrodizijsko i svojstvo pomlađivanja.



65 **66**

Slika 8.

Iz etanolskog ekstrakta listova *Bryophyllum pinnatum* izoliran je alkaloid fenantrena, identificiran kao 1-etenamino-7-heks-1-in-5-on-fenantren **67**.



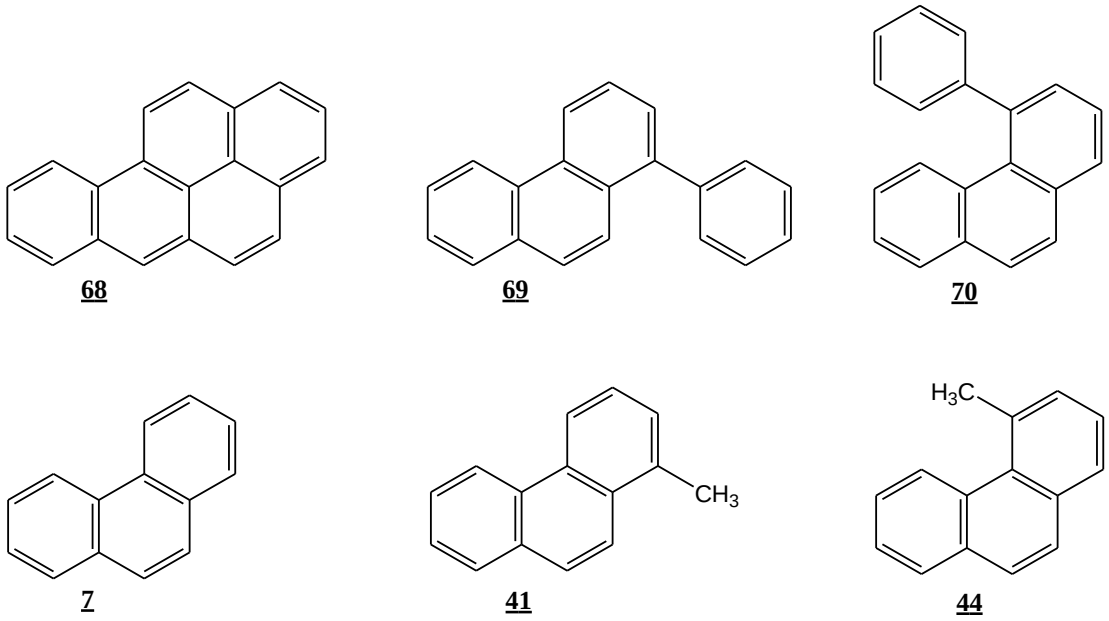
67

Slika 9.

Okwu i suradnici[21] su ispitali posjeduje li izoliran spoj antibakterijsku i antifungalnu aktivnost prema određenim patogenim organizmima i ispitali su mogućnost razvoja novih lijekova za prevenciju i liječenje infekcija. Ispitana je *in vitro* antimikrobna aktivnost spoja **67** na četiri različite vrste bakterija, tri soja gram-negativnih bakterija (*E.coli*, *Pseudomonas aerugonosa* i *Klebisella pneumonia*) i jedan soj gram-pozitivnih bakterija (*Staphylococcus aureus*) te na dvije vrste gljivica, *Candida albicans* i *Aspergillus niger*. Izoliran spoj je pokazao antifungalnu aktivnost prema obje vrste gljivica na kojima je provedeno ispitivanje.

Spoj **67** je pokazao i antibakterijsku aktivnost prema gram-negativnim i gram-pozitivnim bakterijama, najveću antibakterijsku aktivnost spoj je pokazao prema *Staphylococcus aureus*, dok je najmanju antibakterijsku aktivnost pokazao prema *E.coli*.

Cilj istraživanja kojeg su proveli Wolinska i suradnici[22] bio je procijeniti smrtonosan i subletalan učinak šest spojeva, benzo[*a*]pirena **68**, fenantrena **7** i četiri derivata fenantrena **69**, **70**, **41** i **44**, na larve ribe *Danio rerio*. Rezultati istraživanja su pokazali da ispitani derivati fenantrena **41** i **44** pokazuju subletalan učinak na larve ribe koji se očitao preko različitih morfoloških abnormalnosti. Najveću toksičnost na larve ribe pokazao je spoj **44**, dok je najmanju toksičnost pokazao spoj **41**, što je ovu grupu znanstvenika dovelo do zaključka da postoji odnos strukture i aktivnosti obzirom na mjesto alkiliranja na prstenu fenantrena i obzirom na prisutnost fenilnog supstituenta na fenantrenskom prstenu.



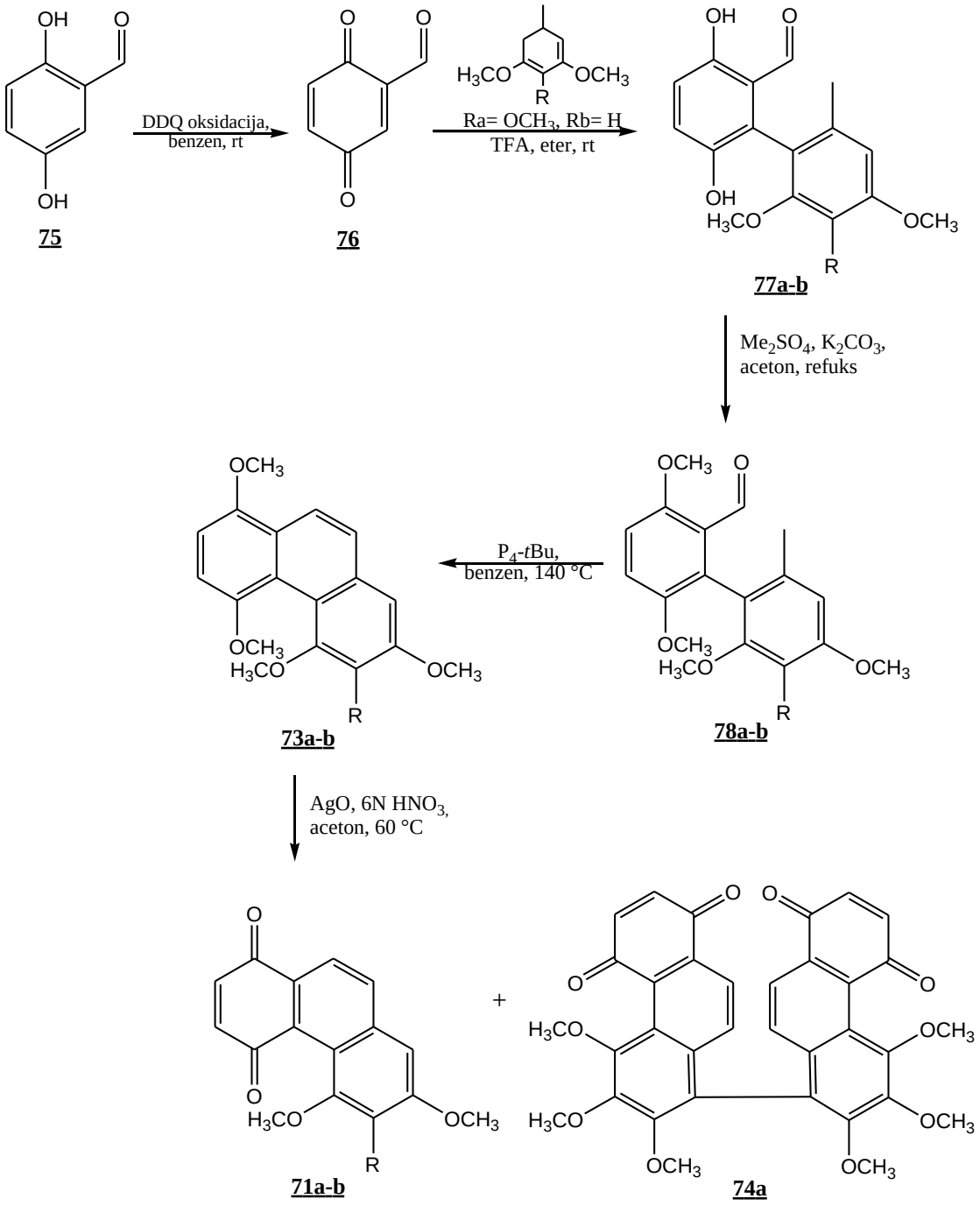
Slika 10.

U studiji odnosa aktivnosti i strukture (SAR) koju su proveli Lee i suradnici[23] utvrđeno je nekoliko derivata fenantrena koji su pokazali značajnu i obećavajuću citotoksičnu aktivnost prema različitim linijama ljudskih stanica raka. Studija je provedena na jedanaest prirodnih i na devetnaest sintetiziranih fenantrena (**71a-i**, **72**, **73a-g**, **74a-b**, **75** i **76)** kojima je ispitana citotoksična aktivnost prema ljudskim stanicama raka jetre, pluća, dojki, stanicama usne šupljine i fetalnim fibroblastičnim stanicama. Kao vrlo djelotvorni uočeni su spojevi **71e**, **71f**, **71g** i **71h** koji su pokazali snažnu aktivnost prema svih pet linija stanica raka.

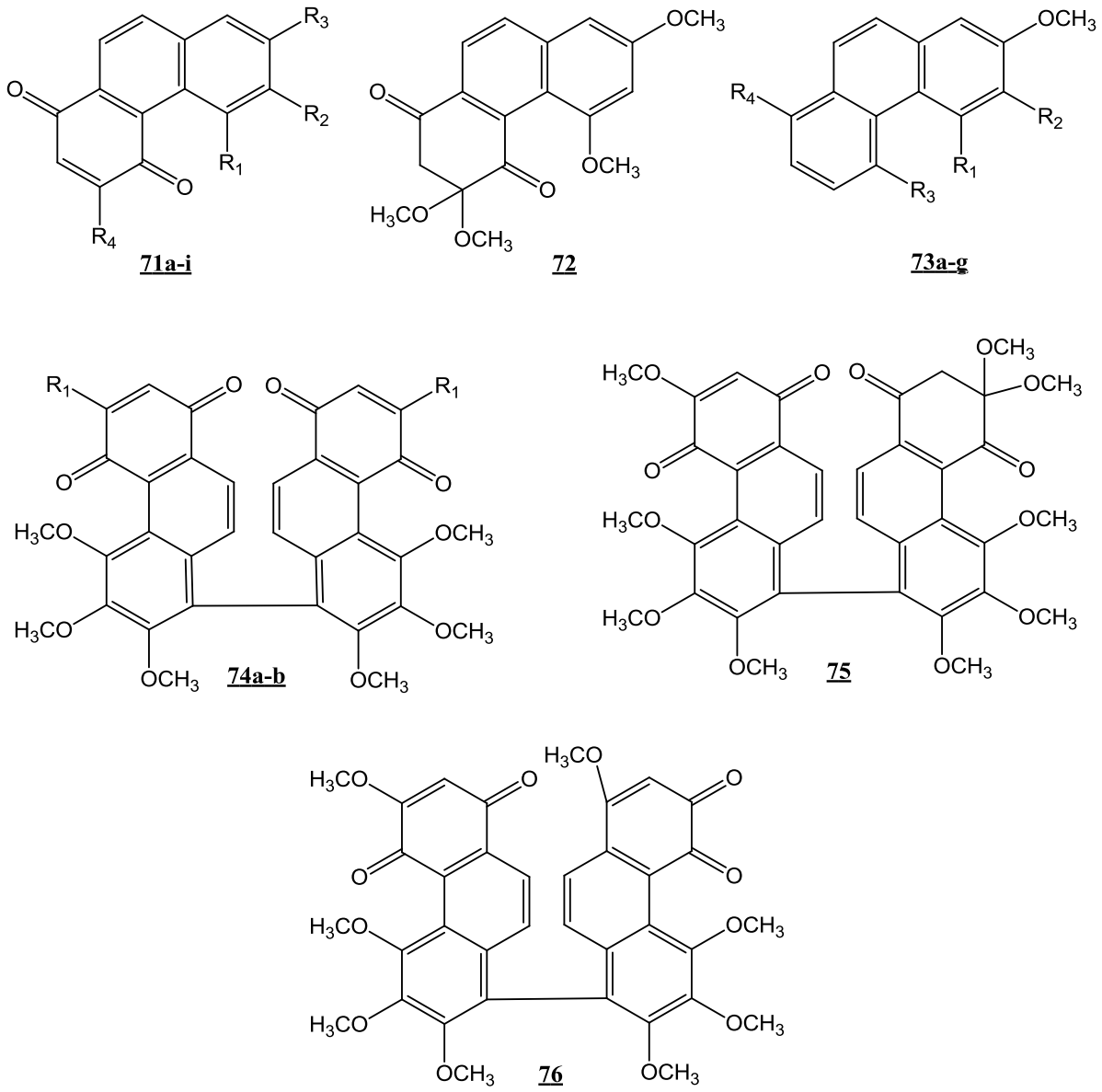
Tablica 5. Priređeni spojevi **71a-i, 73a-g** i **74a-b**

Spoj	R^1	R^2	R^3	R^4
71a	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
71b	OCH_3	H	OCH_3	H
71c	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3
71d	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
71e	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3
71f	OH	H	OCH_3	OCH_3
71g	OAc	OCH_3	OCH_3	OCH_3
71h	OAc	H	OCH_3	OCH_3
71i	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3
73a	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3
73b	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
73c	OH	OH	OCH_3	OCH_3
73d	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3
73e	OCH_3	H	OH	OCH_3
73f	OH	H	OCH_3	OCH_3
73g	OCH_3	OH	OH	H
74a	H	-	-	-
74b	OCH_3	-	-	-

Sinteza derivata fenantrena, kako je prikazano na Shemi 11, provedena je oksidacijom komercijalno dostupnog 2,5-dihidroksibenzaldehida **75**, čime je dobiven 2-aldehid-1,4-benzokinon **76**. Adicijom različitih benzenskih supstituenata te metiliranjem dobiven je spoj **78a-b**. Ciklizacijom spoja **78a-b**, te oksidacijom dobiveni su spojevi **73a-b**, **71a-b** i **74a**.

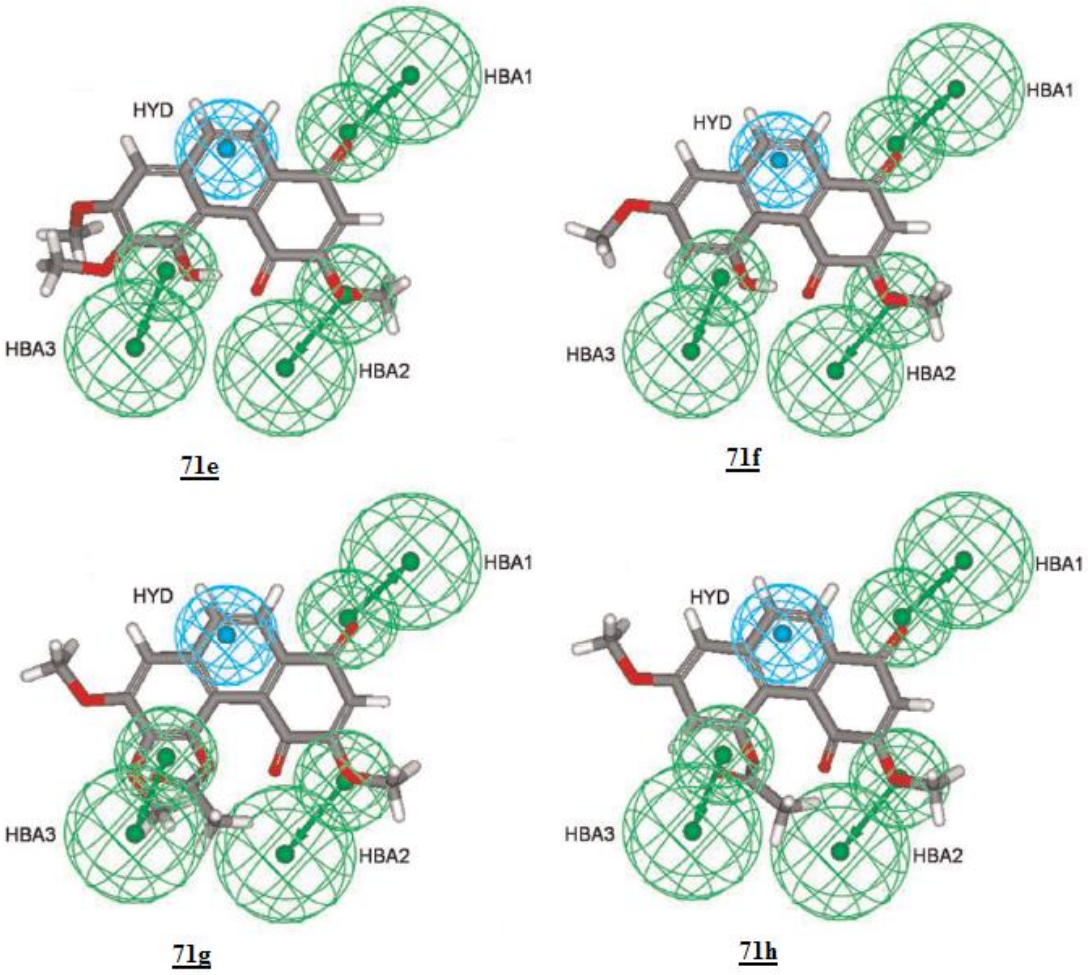

DDQ oksidacija,
benzen, rt
Ra= OCH3, Rb= H
TFA, eter, rt
Me2SO4, K2CO3,
aceton, refuks
P4-tBu,
benzen, 140 °C
AgO, 6N HNO3,
aceton, 60 °C
75
76
77a-b
78a-b
73a-b
71a-b
74a

Shema 11.



Slika 11.

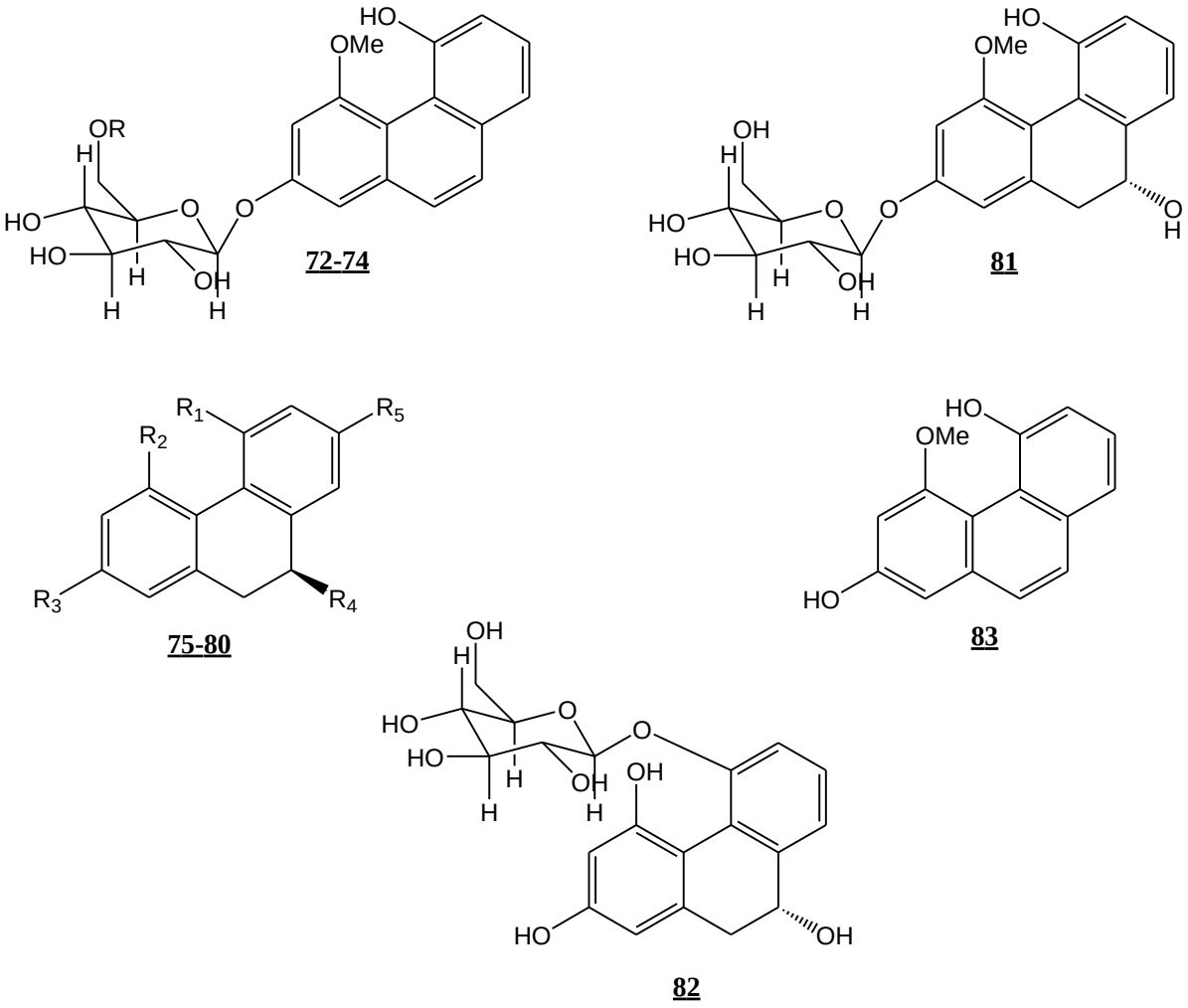
Kako bi identificirali ključnu strukturu aktivnog farmakofora derivata fenantrena, ova grupa istraživača je provela i 3D modeliranje farmakofora. Tako je otkriven najbolji model farmakofora, čiju strukturu posjeduju spojevi **71e**, **71f**, **71g** i **71h,** koji su pokazali izraženu aktivnost. Ti spojevi, čiji su modeli i interakcije prikazani na Slici 12., u svojoj strukturi imaju tri akceptora za vodikovu vezu i jednu hidrofobnu grupu, što je osnovni farmakofor koji može jako uspješno ulaziti u interakciju s potencijalnim biološkim metama. Ovaj model farmakofora pruža dobru bazu za daljnji dizajn i sintezu derivata fenantrena koji bi pokazali još bolju i izraženiju citotoksičnu aktivnost.



Slika 12.

ChemGPS-NP je računalni model koji se temelji na analizi fizikalno-kemijskih svojstva glavne komponente. U modelu je korištena mapa, dobivena od prethodne studije poznatih antitumorskih lijekova sa različitim citotoksičnim mehanizmom, kao alat za predviđanje antitumorskog načina djelovanja za novo sintetizirane spojeve **71e** i **71f**. Preliminarni rezultati provedene analize ukazuju na činjenicu da bi spojevi **71e** i **71f** mogli pripadati skupini spojeva inhibitora topoizomeraze II.

Dušikov oksid (NO) je poznat upalni citokin uključen u mnoge upalne bolesti. Sinteza NO je katalizirana klasom enzima dušikov oksid-sintetaza (NOS), čija je transkripcija, u makrofagima, posredovana različitim signalnim putevima, uključujući nuklearni faktor κB (NF-κB) i mitogenom aktivirane protein kinaze. Lin i suradnici[24] ispitali su citotoksičnu i protuupalnu aktivnost dvanaest derivata fenantrena izoliranih iz biljke *Dendrobium Denneanum*.



Slika 13.

Ispitan je citotoksični utjecaj spojeva **72-83** na stanicama mišjih makrofaga RAW264.7, na stanicama ljudskog raka vrata maternica HeLa i na stanicama ljudskog hepatoma HepG2. U koncentraciji od 50 μM nijedan od ispitanih spojeva nije pokazao citotoksičan učinak na ispitanim stanicama, dok su u koncentraciji od 100 μM spojevi **72**, **73**, **75-79**, **81-83** pokazali slab citotoksičan učinak na RAW264.7 stanicama.

Tablica 6. Izolirani spojevi **72-74**

Spoj	R	Spoj	R	Spoj	R
72	H	**73**	ß-D-apioza	**74**	L-ramnoza

Tablica 7. Izolirani spojevi **75-80**

Spoj	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
75	OCH_3	OH	OH	OH	OH
76	OH	OCH_3	OH	OH	OH
77	OCH_3	OH	H	OH	OH
78	OH	OCH_3	OH	OH	H
79	OH	OH	OCH_3	H	H
80	H	OH	OH	H	OH

Također je ispitan i učinak spojeva na lipopolisaharidom-aktiviranu proizvodnju NO u mišjim stanicama RAW264.7. Rezultati ispitivanja su pokazali kako spojevi **72**, **75**, **76**, **79**, **82** i **83** snažno inhibiraju proizvodnju NO, dok su spojevi **73**, **74**, **78** i **80** pokazali samo umjerenu ihibitornu aktivnost. Protuupalno djelovanje spojeva **72-74** i **83** ukazuju na to da prisutnost disaharidnog supstituenta, može smanjiti aktivnost spojeva. Tako spojevi s disaharidnim supstituentom, **73** i **74** pokazuju manju aktivnost od spojeva s monosaharidnim supstituentom, **72**, ili bez saharidnog supstituenta, **83**. Za skupinu 9-hidroksi-9,10-dihidrofenantrena, **75-78**, **81** i **82**, prisutnost hidroksilne skupine na C-2 se pokazala neophodnom za povećanjem aktivnosti ispitanih spojeva. Kako bi proučili mehanizam spojem posredovane inhibicije proizvodnje NO, provedeno je dodatno ispitivanje ekspresije glavnog enzima koji katalizira formiranje NO. Tim ispitivanjem je utvrđeno kako spojevi **72** i **75** potiskuju LPS- induciranu ekspresiju inducibilne NO- sintetaze, te kako inhibiraju fosforilaciju p38, IκBα i inhibiraju fosforilaciju JNK mitogenom-aktivirane protein kinaze.

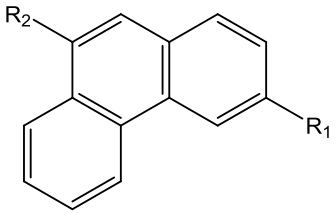
3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Cilj rada

Zadatak ovog rada bila je priprava novih amino **30-33**, amidino **28-29** i amido **26-27** supstituiranih derivata fenantrena i amino, amidino i amido supstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena **46-50** kao potencijalnih biološki aktivnih spojeva, čije su strukture prikazane na Slici 1.

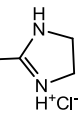
Za sintezu ciljanih acikličkih spojeva korištene su metode klasične organske sinteze dok je za sintezu cikličkih derivata, osim klasičnih metoda organske sinteze, korištena fotokemijska dehidrociklizacija i nekatalizirana aminacija potpomognuta mikrovalovima.

Svi priređeni spojevi su spektroskopski okarakterizirani ^{1}H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom.

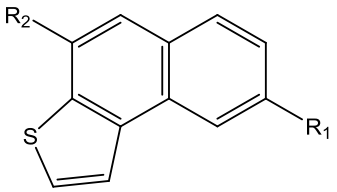


26 R_1= H, R_2= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$
27 R_1= R_2= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$

28 R_1= H } R_2=
29 R_1= R_2

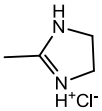


30 R_1= piperidin, R_2= CN
31 R_1= $NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$, R_2= CN
32 R_1= piperazin, R_2= CN
33 R_2= $NHCH_2CH(CH_3)_2$, R_2= CN



46 R_1= H, R_2= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$
47 R_1= R_2= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$

48 R_1= H } R_2=
49 R_1= R_2

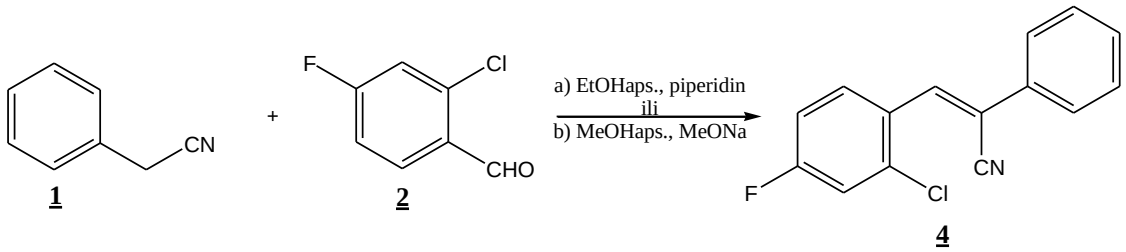


50 R_1= piperidin, R_2= CN

Slika 14. Strukture ciljnih molekula

3.2. Sinteza derivata fenantrena

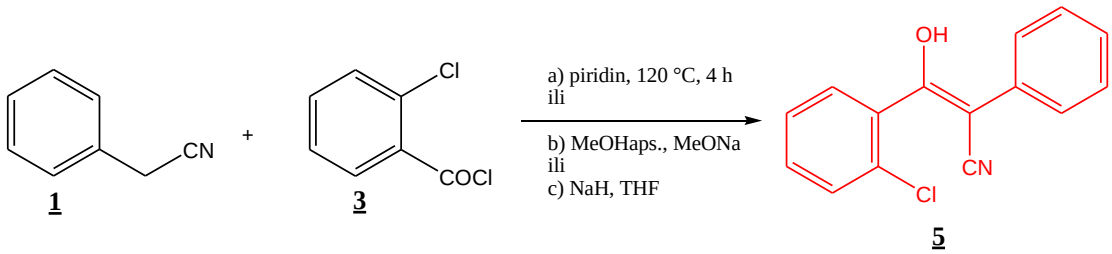
Priprava ciljnih molekula provedena je višestupnjevitom sintezom počevši od sinteze odgovarajućeg difenilakrilonitrila **4**-**5**. 3-(2-klor-4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitril **4** priređen je reakcijom kondenzacije benzilcijanida i 2-klor-4-fluor-benzaldehida u iskorištenju od 12,50%. Sinteza spoja prikazana je na Shemi 12.



Shema 12. Sinteza spoja **4**

Sinteza spoja **4** provedena korištenjem apsolutnog etanola i piperidina nije bila uspješna dok je sintezom s apsolutnim metanolom i natrijevim metoksidom priređena smjesa početnih reaktanata i produkta **4**. Tako priređeni produkti pročišćeni su kolonskom kromatografijom na silikagelu uz eluens *n*-heksan:etilacetat (10:1). Iskorištenja provedenih reakcija su bila 12,50% i 12,37%.

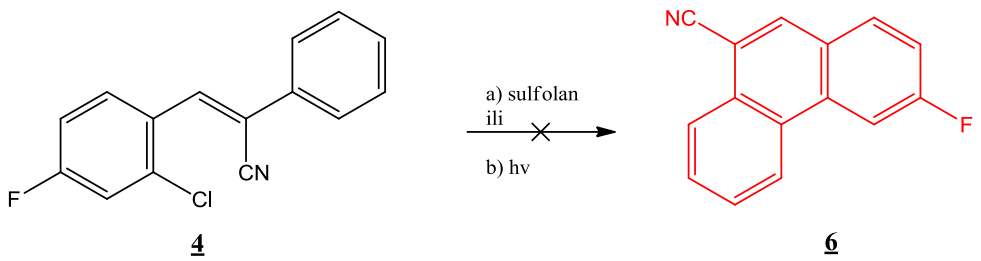
Sinteza 3-(2-klorfenil)-3-hidroksi-2-fenilakrilonitrila **5** provedena je reakcijom kondenzacije benzilcijanida i 2-klorbenzoil-klorida. Sinteza spoja prikazana je na Shemi 13.



Shema 13. Pokušaj sinteze spoja **5**

Sinteza spoja **5** provedena je na tri načina: a) korištenjem piridina uz zagrijavanje na temperaturi od 120 °C koja nije bila uspješna; b) u apsolutnom metanolu uz korištenje natrijevog metoksida koja također nije bila uspješna i c) uz natrij-hidrid u THF pri čemu je izolirani produkt bila smjesa početnih reaktanata.

Sljedeći stupanj sinteze bila je priprava 3-fluoro-9-cijanofenantrena **6**. Sinteza spoja prikazana je na Shemi 14.

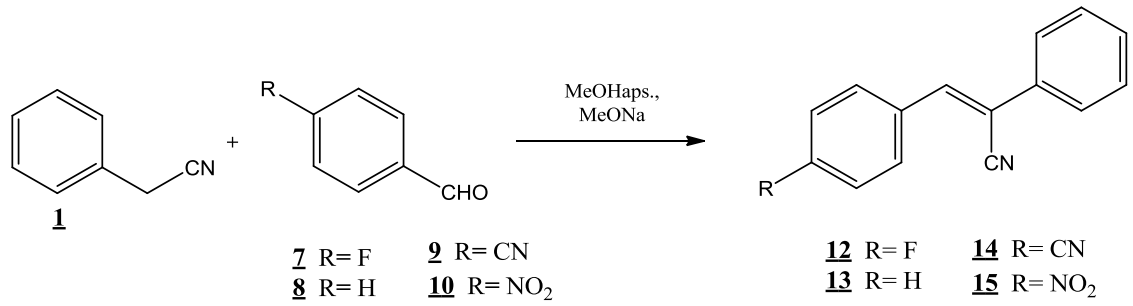


4 **6**

Shema 14. Pokušaj sinteze spoja **6**

Sinteza spoja **6** provedena u sulfolanom uz zagrijavanje pri 280 °C nije bila uspješna dok je fotokemijska ciklizacija, osvjetljavanjem otopine spoja **4** UV lampom, dala smjesu produkta i početnog reaktanata.

Priprava mono i di-supstituiranog derivata fenantrena provedena je u dva stupnja. U prvom stupnju kondenzacijom benzilcijanida i *p*-supstituiranog benzaldehida uz apsolutni metanol i natrijev metoksid priređeni su akrilonitrilni derivati: 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitril **12**, 2,3-difenilakrilonitril **13**, 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitril **14** i 3-(4-nitrofenil)-2-fenilakrilonitril **15** (Shema 15). Sinteza spoja **12** provedena je četiri puta uz iskorištenja 27,77%, 20,73%, 48,57% i 10,62%. Sinteza spoja **13** provedena je dva puta uz iskorištenja 79,67% i 97,04%. Iskorištenje provedene sinteze spoja **14** je 96,57%, a spoja **15** 3,26%.



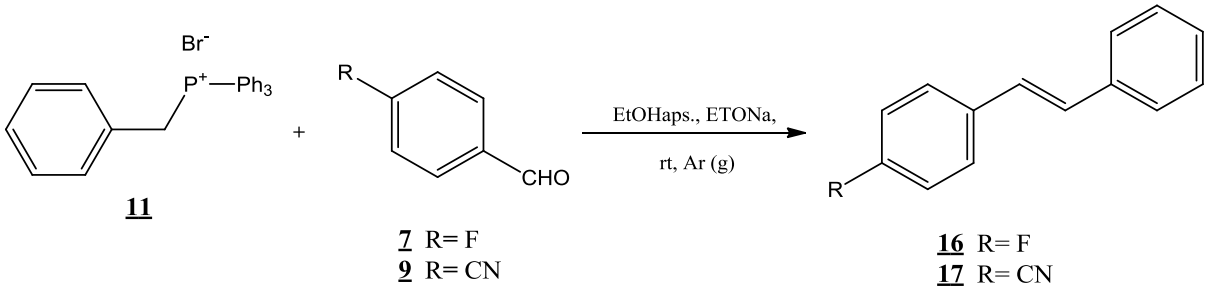
1

7 R= F **9** R= CN
8 R= H **10** R= NO_2

12 R= F **14** R= CN
13 R= H **15** R= NO_2

*Shema 15.*Sinteza akrilonitrilnih derivata **12-15**

Za sintezu 1,2-difeniletena **16** i **17** korištena ja Wittigova reakcija prikazana na Shemi 16.



11

7 R= F
9 R= CN

16 R= F
17 R= CN

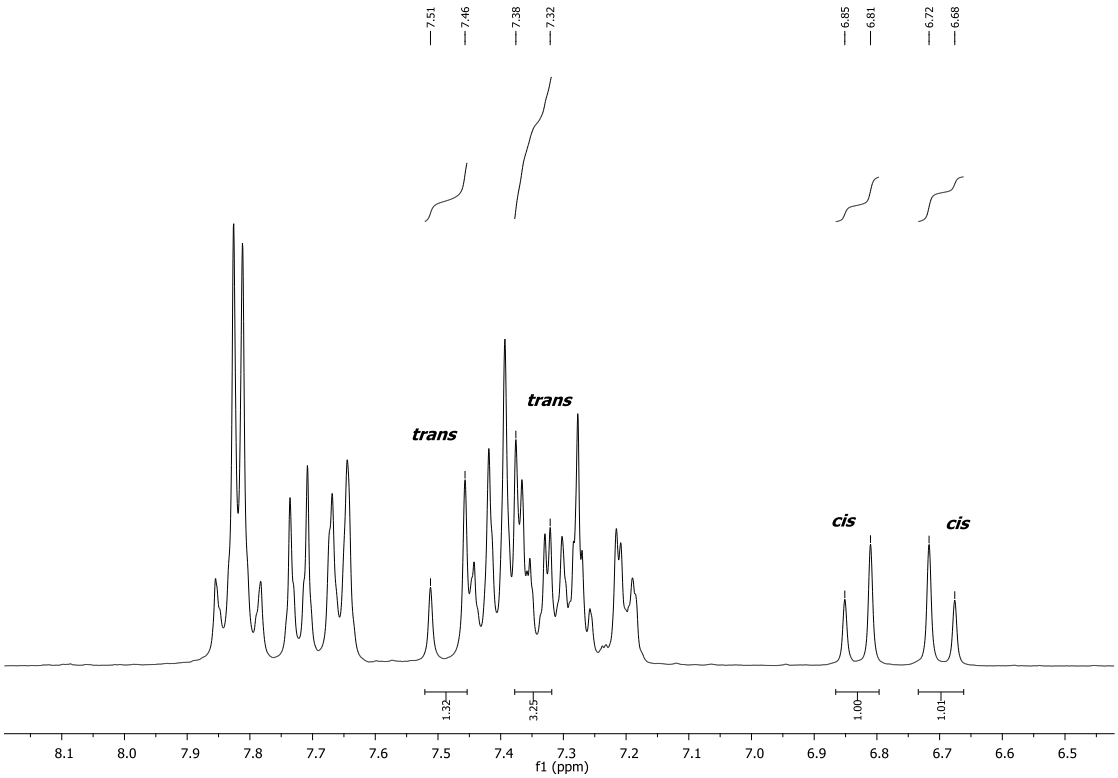
Shema 16. Sinteza spojeva **16** i **17** Wittigovom reakcijom

U Tablici 8. su prikazana iskorištenja sinteze spojeva **12-15.**

Tablica 8. Iskorištenja reakcija sinteze različitih mono i difenilakrilonitrila

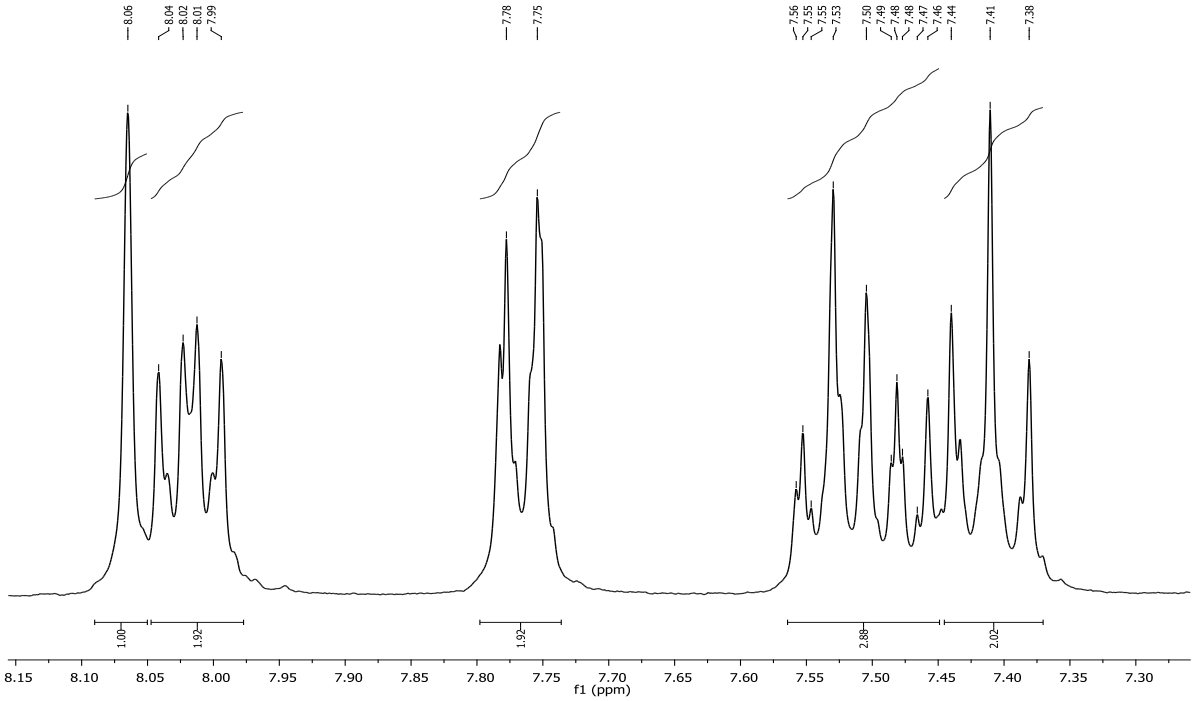
m (benzilcijanid 1) / g	**m (4-fluorbenzaldehid 7) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 12 / g**	**η / %**
1,00	0,72	0,19	0,53	27,77
1,00	0,72	0,19	0,39	20,73
1,00	0,72	0,19	0,91	48,57
1,00	0,72	0,19	0,03	10,62
m (benzilcijanid 1) / g	**m (benzaldehid 8) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 13 / g**	**η / %**
1,00	0,90	0,19	1,39	79,67
1,00	0,90	0,19	1,69	97,04
m (benzilcijanid 1) / g	**m (4-cijano-benzaldehid 9) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 14 / g**	**η / %**
1,00	1,11	0,19	1,89	96,57
m (benzilcijanid 1) / g	**m (4-nitro-benzaldehid 10) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 15 / g**	**η / %**
1,00	1,28	0,19	0,07	3,26

Prilikom sinteze 4-fluor-stilbena **16** i 4-cijano-stilbena **17** priređena je smjesa početnih reaktanata i produkta **16** i **17**. Tako priređene smjese pročišćene su kolonskom kromatografijom. Kao eluens je korištena smjesa *n*-heksan:etilacetat (7:1). Iskorištenja provedenih reakcija bila su 37,51 % (**16**) i 29,40 % (**17**). Produkti su izolirani kao smjesa *cis* i *trans* izomera u omjeru 1:1,35 Na slici 15 prikazan je 1H NMR spektar spoja **17** gdje se mogu uočiti dva dubleta na 6,83 i 6,70 ppm s konstantama sprege 12,3 Hz što je karakteristično za *cis* protone dvostruke veze te dva dubleta na 7,48 i 7,35 ppm s konstantom sprege ~16 Hz karakterističnom za *trans* protone dvostruke veze.



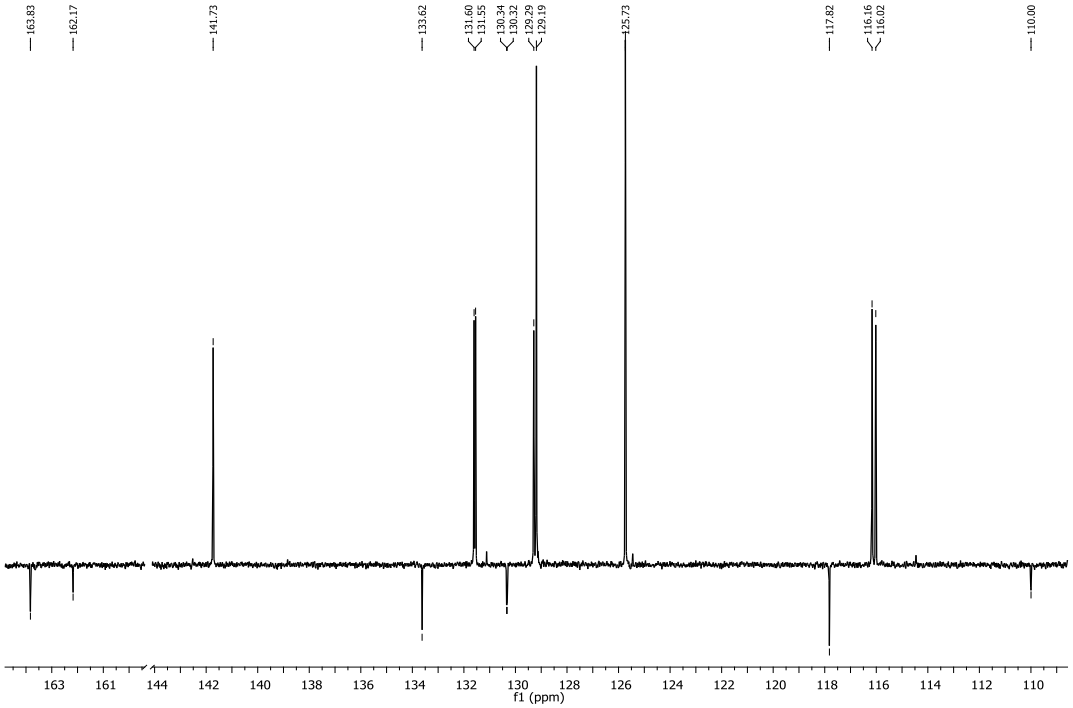
Slika 15. ^{1}H NMR spektar spoja **17**

Strukture svih priređenih spojeva **12-17** potvrđene su korištenjem 1H i 13C NMR spektroskopije. Na Slici 16. prikazan je 1H NMR spektar 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitrila **12**.



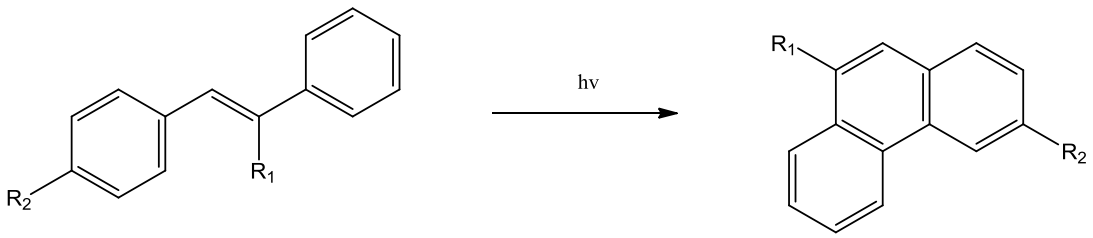
Slika 16. ^{1}H NMR spektar spoja **12**

U aromatskom djelu spektra možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,38-8,04 ppm. Na 8,06 ppm nalazi se singlet koji pripada protonu vinilne skupine. U ^{13}C NMR spektru spoja **12**, prikazanom na Slici 17. može se uočiti signal kvaternog C atoma cijano skupine na 110,00 ppm, te odgovarajući broj signala aromatskih ugljika u području od 116,00-163,80 ppm.



Slika 17. ^{13}C NMR spektar spoja **12**

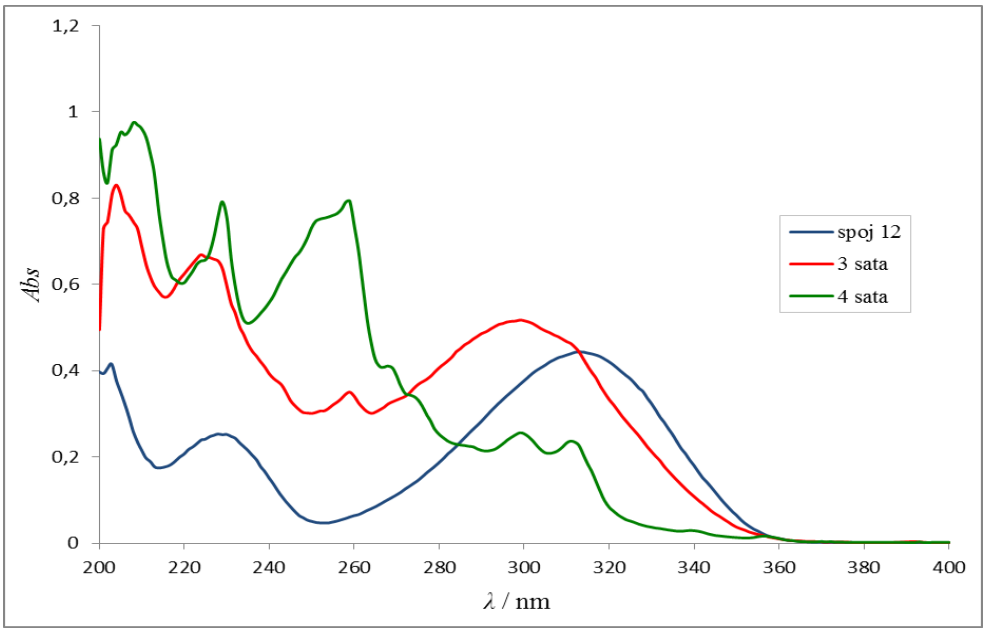
Sljedeći stupanj sinteze bila je priprava različitih mono i disupstituiranih derivata fenantrena. Sinteza 9-cijano-3-fluorfenantrena **18**, 9-cijanofenantrena **19** i 3,9-dicijanofenantrena **20** provedena je fotokemijskom dehidrociklizacijom, osvjetljavanjem UV lampom. Reakcija fotokemijske ciklizacije provedena je u etanolu uz dodatak kristalića joda uz propuhivanje zrakom. Sinteza 3-cijanofenantrena **21** nije bila uspješna.



12 R_1= CN, R_2= F
13 R_1= CN, R_2= H
14 R_1= CN, R_2= CN
17 R_1= H, R_2= CN
18 R_1= CN, R_2= F
19 R_1= CN, R_2= H
20 R_1= CN, R_2= CN
21 R_1= H, R_2= CN

Shema 17. Fotokemijska ciklizacija spojeva **18**-**21**

Tijek reakcija praćen je UV spektrometrijom, a struktura priređenih spojeva **18-21** potvrđena je ^{1}H NMR spektroskopijom. Na Slici 18. prikazan je kvalitativni apsorpcijski spektar fotokemijske dehidrociklizacije spoja **18** na kojem je vidljivo da uslijed prijelaza iz *trans*- u *cis*- konfiguraciju spoja **12** dolazi do hipsokromnog pomaka apsorpcijskog maksimuma (zelena krivulja). Sa ciklizacijom spoja **12** vidljiv je nastanak novih apsorpcijskih maksimuma na 260 nm i ~300 nm (crvena krivulja) te dolazi do značajnog hipsokromnog pomaka u području oko 300 nm.



Slika 18. UV spektar fotokemijske ciklizacije spoja **18**

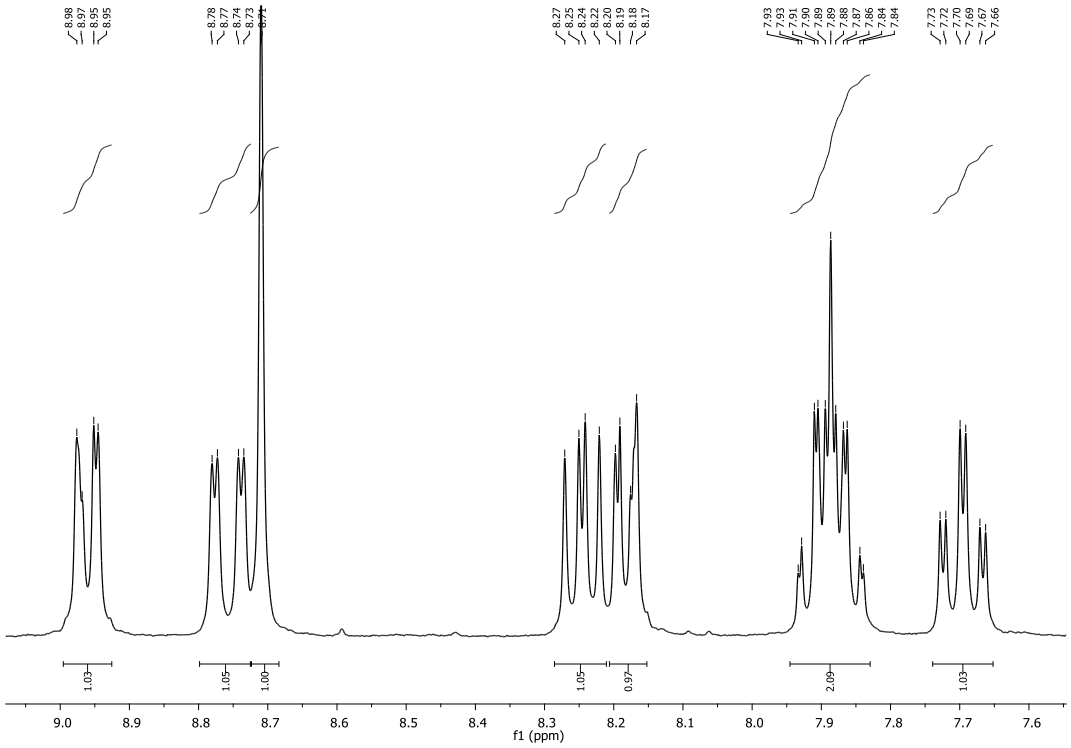
U Tablici 9. prikazana su iskorištenja reakcija fotokemijske ciklizacije spojeva **18-21**.

Tablica 9. Iskorištenja reakcija fotokemijske ciklizacije spojeva **18-21**

m (3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitrila 12) / g	**t / min**	**spoj 18 / mg**	**η / %**
0,40	240	146,0	36,83
0,30	240	88,4	29,73
0,27	240	100,6	36,79
0,30	240	135,9	45,71
0,30	240	73,0	24,55
m (2,3-difenilakrilonitrila 13) / g	**t / min**	**spoj 19 / mg**	**η / %**
0,30	195	90,6	30,53
0,30	140	97,4	32,83
0,50	180	156,0	31,58
0,30	140	75,2	25,34
0,30	180	124,1	41,83

0,30	150	37,2	12,54
0,30	150	61,1	20,59
0,30	150	57,4	19,35
0,30	150	62,0	20,89
0,30	150	83,2	28,04
0,30	150	75,0	25,28
m (3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitrila 14) / g	**t / min**	**spoj 20 / mg**	**η / %**
0,30	390	75,1	25,31
0,30	300	155,2	52,31
0,30	240	151,6	51,09
0,30	240	121,5	40,95
0,50	240	301,0	60,77
0,44	240	265,7	61,26

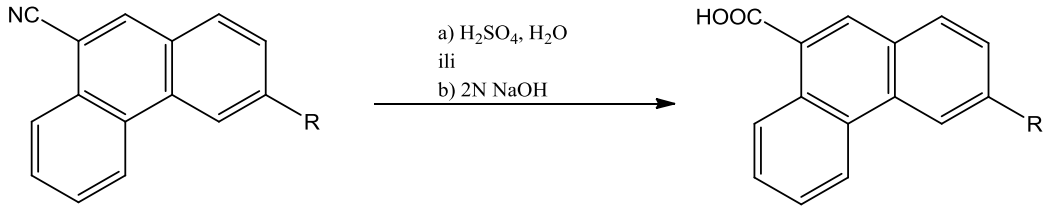
Na Slici 19. prikazan je ^{1}H NMR spektar 3-fluoro-9-cijanofenantrena **18.** U aromatskom dijelu spektra možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,68-8,98 ppm.



Slika 19. ^{1}H NMR spektar spoja **18**

Sljedeći stupanj je bila priprava fenantren-9-karboksilne kiseline **22** i fenantren-3,9-dikarboksilne kiseline **23**, čija je sinteza prikazana na Shemi 18. Sinteza spojeva **22** i **23** provedena kiselom hidrolizom spojeva **19** i **20** s H_2SO_4 nije bila uspješna.

Baznom hidrolizom spoja **19** s 2N NaOH priređeno je 0,24 g (111,48%) karboksilne kiseline **22**, a baznom hidrolizom spoja **20** s 2N NaOH priređeno je 0,23 g (98,80%) dikarboksilne kiseline **23**. Zbog higroskopnosti spoja **22** iskorištenje reakcije je veće od 100%.

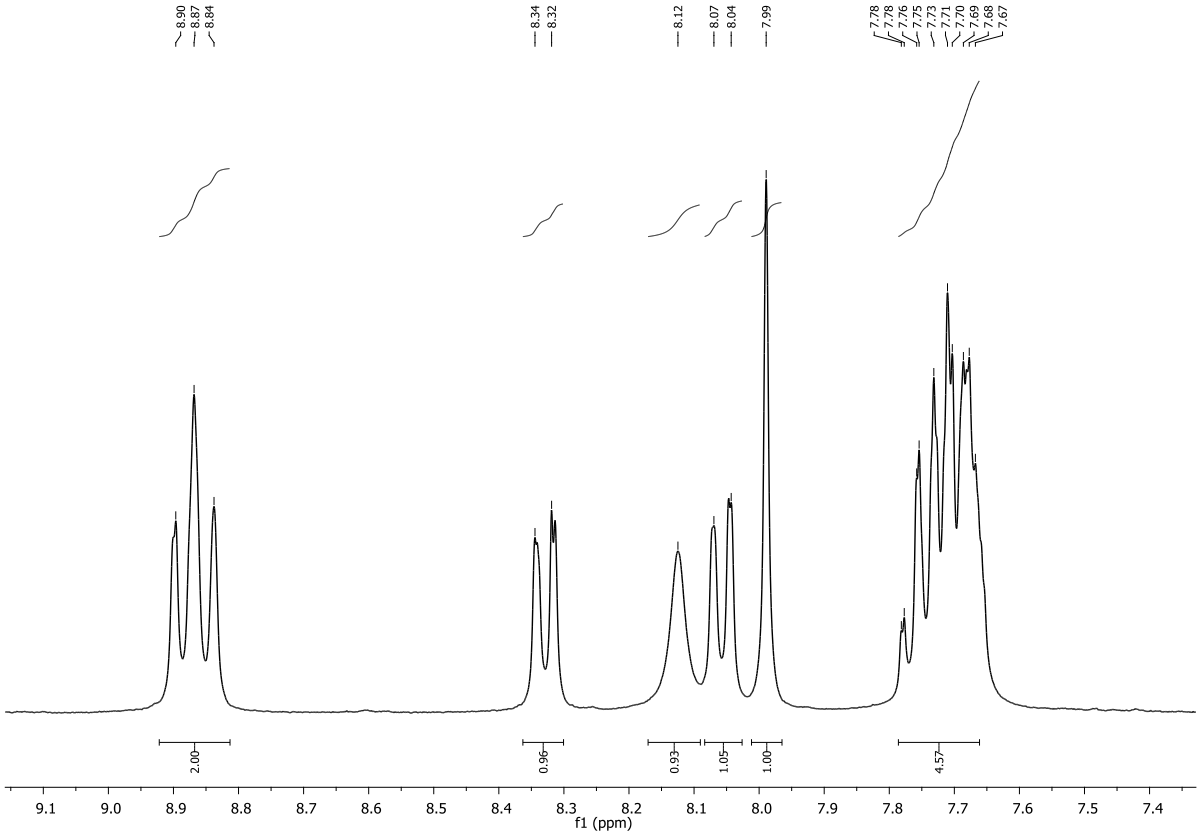


19 R= H
20 R= CN

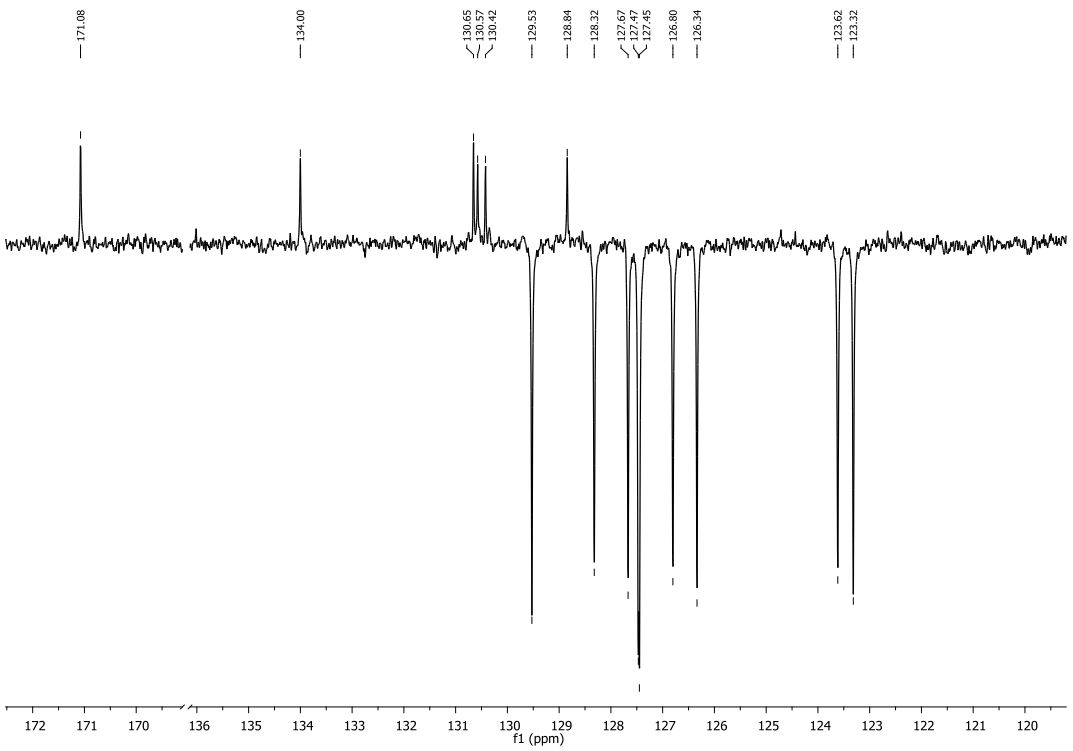
22 R= H
23 R= COOH

Shema 18. Sinteza karboksilnih kiselina fenantrena **22** i **23**

Na Slici 20. prikazan je ^{1}H NMR spektar fenantren-9-karboksilne kiseline **22**, u kojem možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,60-8,90 ppm.



Slika 20. ^{1}H NMR spektar spoja **22**

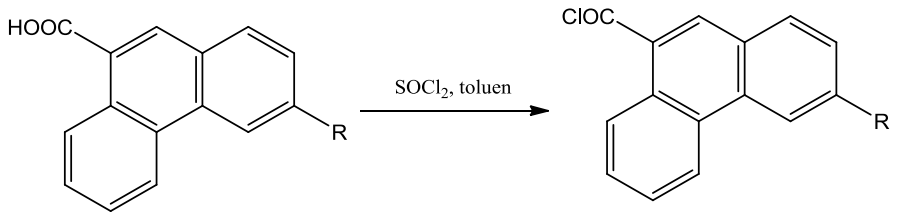


Slika 21. ^{13}C NMR spektar spoja **22**

Na ^{13}C NMR spektru spoja **22**, prikazanom na Slici 21., možemo uočiti signal C-protona karbonilne skupine na 171,06 ppm.

Također možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih ugljika u području od 123,30-134,00 ppm te nestanak signala ugljika cijano skupine na 115 ppm.

Reakcijom fenantren-9-karboksilne kiseline **22** i fenantren-3,9-dikarboksilne kiseline **23** s $SOCl_2$ u apsolutnom toluenu priređeni su fenantren-9-karbonil-klorid **24** i fenantren-3,9-dikarbonil-klorid **25**. Sinteza spojeva **24** i **25** prikazana je na Shemi 19.



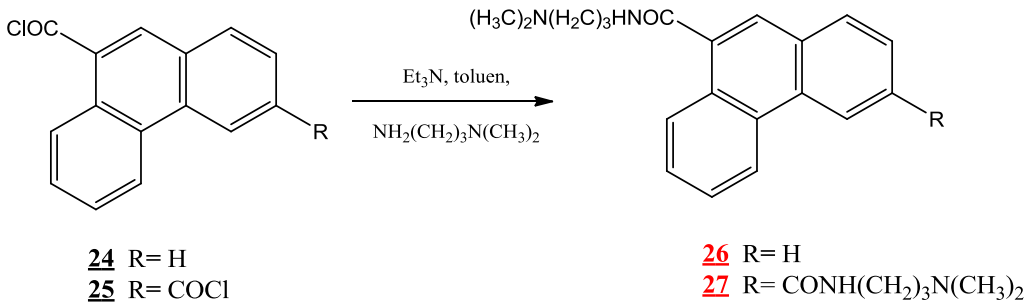
22 R= H
23 R= COOH

24 R= H
25 R= COCl

Shema 19. Sinteza acil klorida fenantrena **24** i **25**

Zbog osjetljivosti fenantren-9-karbonil-klorida **24** i fenantren-3,9-dikarbonil-klorida **25** na vlagu nije bilo moguće odrediti masu priređenog produkta u provedenim reakcijama.

Sinteza odgovarajućih amida, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)fenantren-9-karboksamida **26** i *N*,*N'*-bis(*N''*,*N''*-dimetilaminopropil)fenantren-3,9-dikarboksamida a **27**, prikazana je na Shemi 20. Analizom NMR spektra utvrđeno je da sinteza spoja **26** i spoja **27** nije bila uspješna.

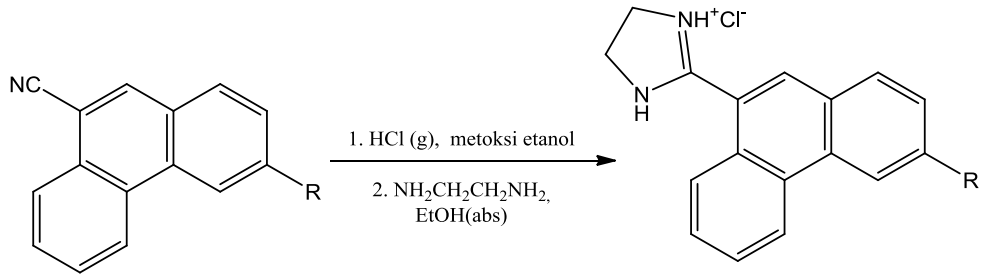


24 R= H
25 R= COCl

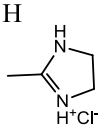
26 R= H
27 R= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$

Shema 20. Sinteza amida fenantrena **26** i **27**

Za sintezu amidinskih derivata 9-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida **28** i 3,9-di-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida **29** korištena je Pinnerova reakcija prikazana na Shemi 21.

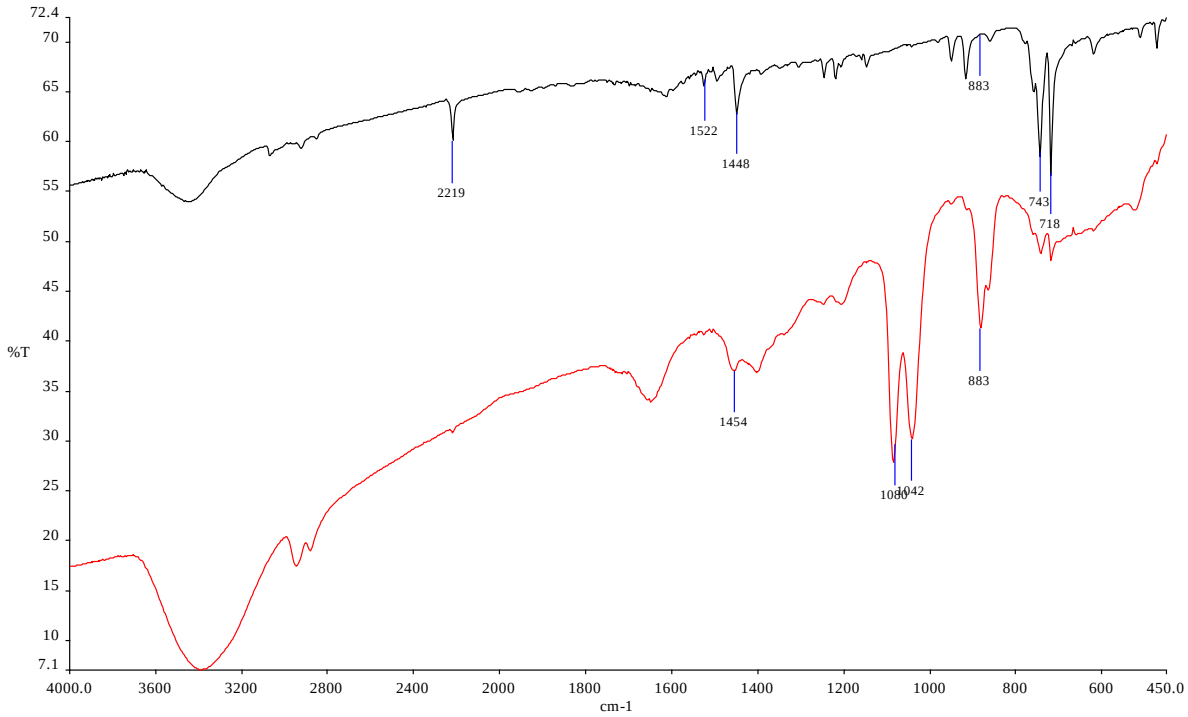


19 R= H
20 R= CN

28 R= H
29 R= 

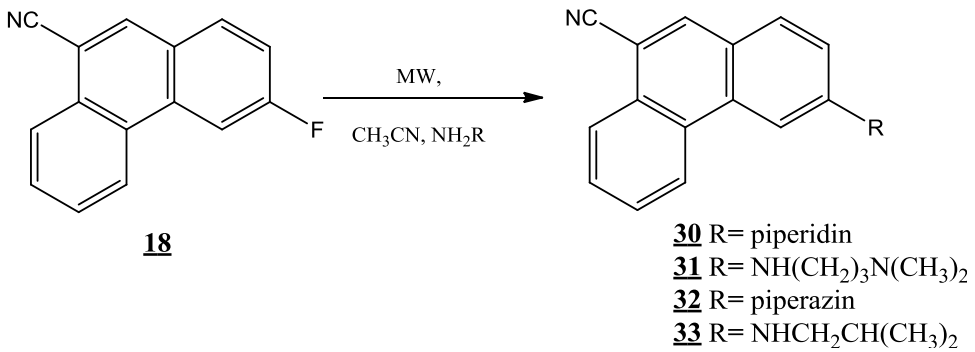
Shema 21. Sinteza amidina fenantrena **28** i **29**

U prvom stupnju Pinnerove reakcije uvođenjem plinovitog HCl-a u metoksi-etanolnu otopinu cijano supstituiranog prekursora **19**, nakon 7 dana miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi, dobiven je međuprodukt imino-ester, dok je u prvom stupnju Pinnerove reakcije spoja **20** međuprodukt imino-ester priređen nakon 19 dana miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je IR-spektroskopijom a nastanak imino-estera potvrđen je nestankom vrpce na 2200cm^{-1} koja odgovara CN skupini. Prema ^{1}H NMR spektru, potvrđeno je da drugi stupanj reakcije u sintezi 9-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida **28** i 3,9-di-(2-imidazolinil)fenantren dihidroklorida **29** nije bio uspješan.



Slika 22. IR spektar spoja **19** (crno) i IR spektar njegovog imino-estera (crveno)

Na Shemi 22. je prikazana reakcija aminacije 3-flor-9-cijanofenantrena **18** s odgovarajućim aminima provedena mikrovalovima potpomognutom sintezom u acetonitrilu, kojom su priređeni odgovarajući 3-amino supstituirani derivati fenantrena: 3-*N*-piperidinil-9-cijanofenantren **30**, 3-*N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)-9-cijanofenantren **31**, 3-*N*-piperazinil-9-cijanofenantren **32** i 3-*N*-izobutilamino-9-cijanofenantrena **33**. Reakcija je provedena u mikrovalnom reaktoru pri temperaturi od 170 °C i snazi 800W. Nakon završetka reakcije, reakcijske smjese se pročišćavaju kolonskom kromatografijom na silikagelu. Za spojeve **30-32** kao eluens je korišten diklormetan, a za spoj **33** kao eluens je korištena smjesa *n*-heksan:etil-acetat (7:1).

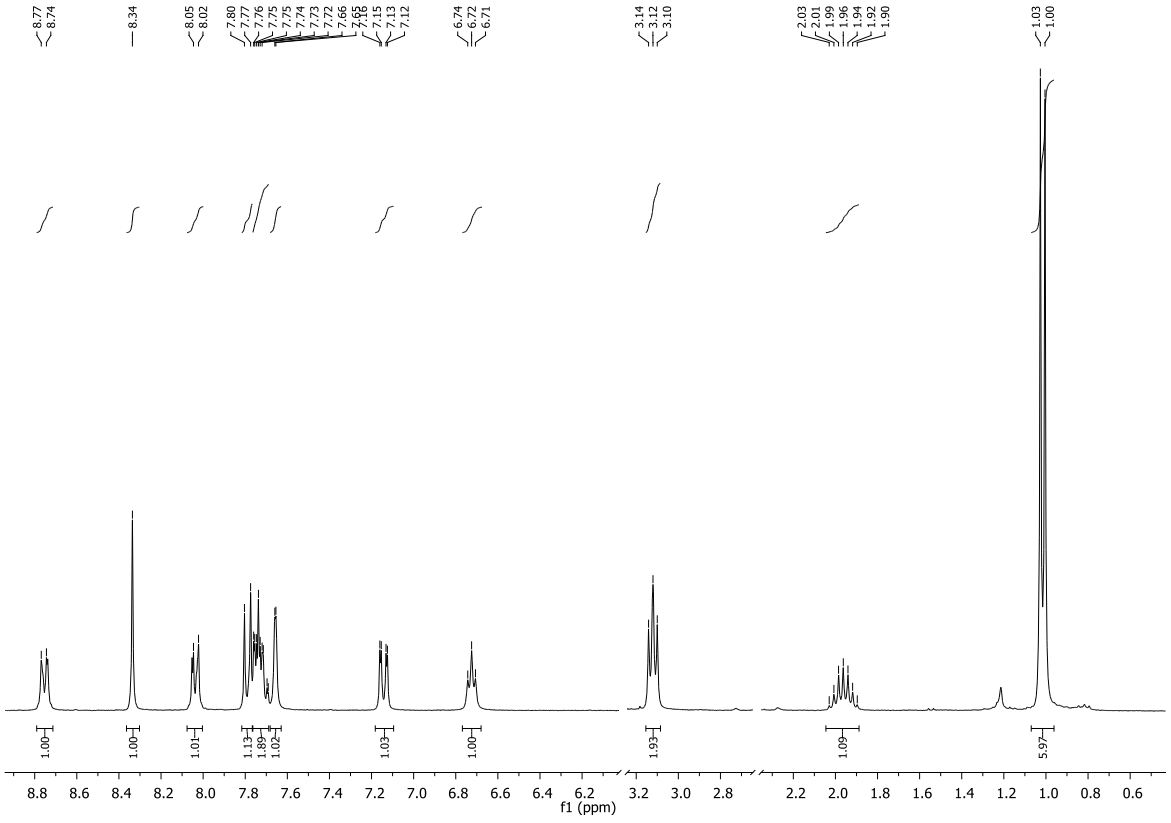


Shema 22. Sinteza amina fenantrena **30-31**

U Tablici 10. su prikazana iskorištenja sinteze spojeva **30-33.**

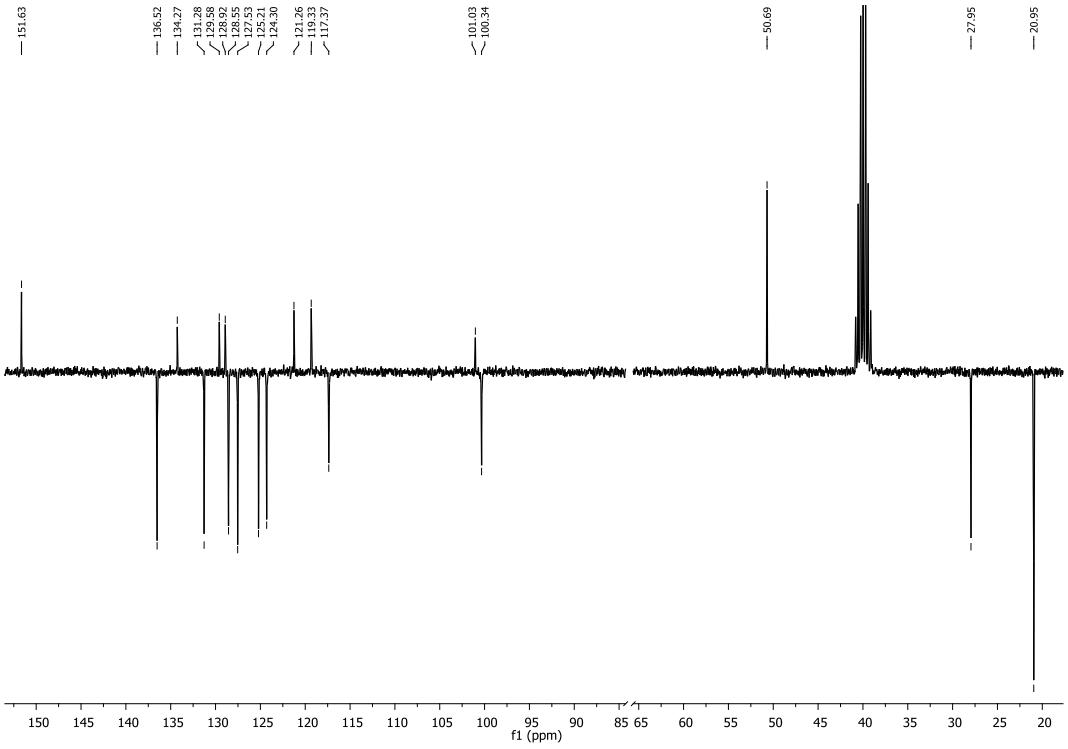
Tablica 10. Iskorištenja reakcija sinteze spojeva **30-33**

m (3-fluoro-9-cijanofenantren 18) / g	**m (piperidin) / g**	**t / h**	**spoj 30 / mg**	**η / %**
0,10	0,34	8	20,4	7,77
0,10	0,40	15		
m (3-fluoro-9-cijanofenantren 18) / g	**m (3-dimetilamino-1-propilamin) / g**	**t / h**	**spoj 31 / mg**	**η / %**
0,10	0,49	12	77,4	55,46
m (3-fluoro-9-cijanofenantren 18) / g	**m (piperazin) / g**	**t / h**	**spoj 32 / mg**	**η / %**
0,10	0,27	14	63,6	48,11
m (3-fluoro-9-cijanofenantren 18) / g	**m (izo-butilamin) / g**	**t / h**	**spoj 33 / mg**	**η / %**
0,10	0,58	29,5	57,7	45,72



Slika 23. ^{1}H NMR spektar spoja **33**

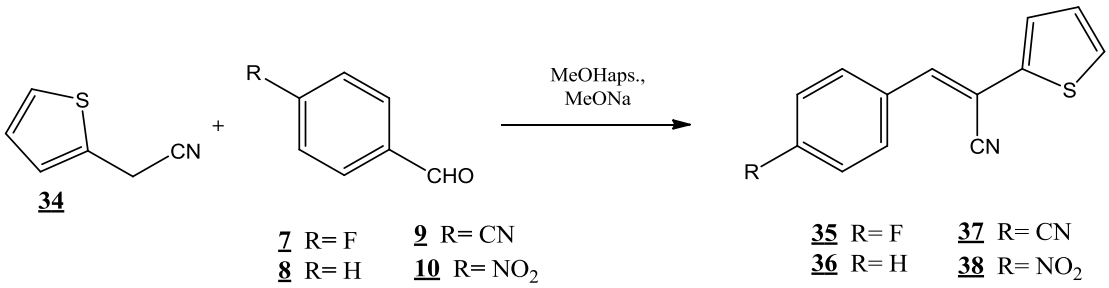
Iz ^{1}H NMR spektra prikazanog na Slici 23. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,10-8,80 ppm. Na 6,72 ppm možemo uočiti triplet koji pripada protonu amino skupine. U alifatskom području na 1,02 ppm nalazi se dublet koji odgovara protonima CH_3 skupine, na 1,96 ppm dublet penteta koji odgovara protonu CH skupine, dok je od 3,09-3,15 ppm multiplet koji odgovara protonu CH_2 skupine. Na Slici 24. prikazan je ^{13}C NMR spektar spoja **33**, u kojem možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih ugljikovih atoma u području od 100,30-151,70 ppm i odgovarajući broj signala u alifatskom dijelu spektra od 20,90-50,70 ppm.



Slika 24. ^{13}C NMR spektar spoja **33**

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

Priprava mono i disupstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena provedena je u dva stupnja. U prvom stupnju provedena je reakcija kondenzacije tiofen-2-acetonitrila **34** i *p*-supstituranog benzaldehida u apsolutnom metanolu i korištenje natrijevog metoksid pri čemu su priređeni akiklički derivati: (3-(4-fluorfenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **35**, 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **36**, 3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **37** i 3-(4-nitrofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **38** (Shemi 23).



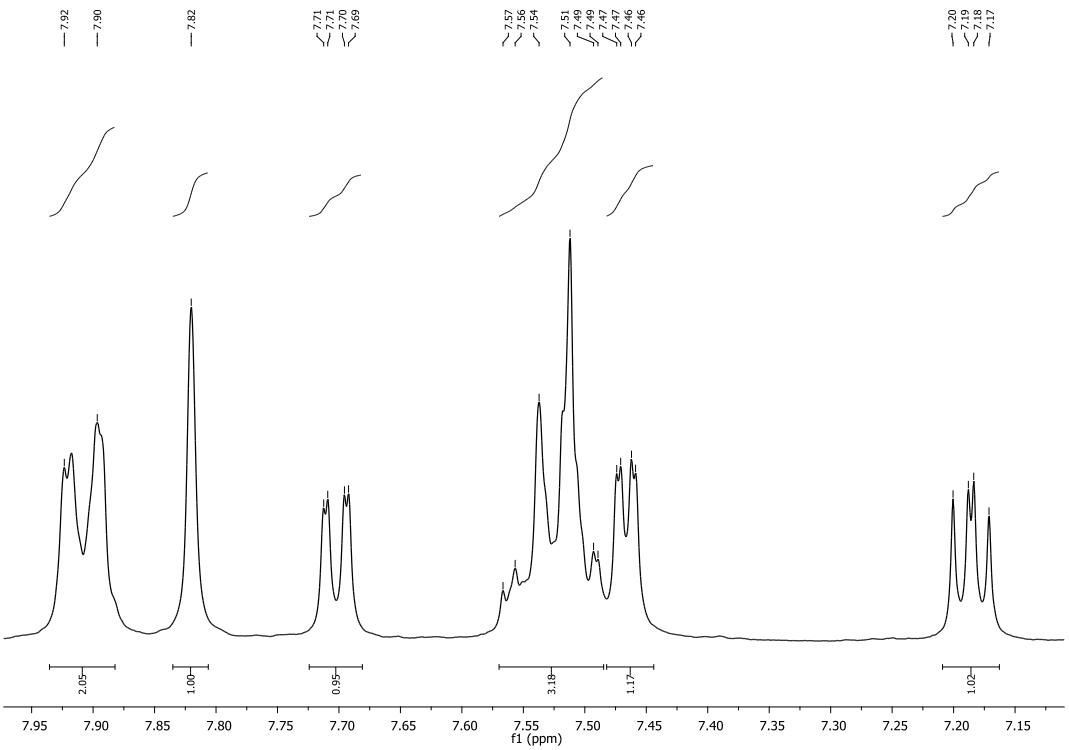
Shema 23. Sinteza tienil-supstituiranih acikličkih derivata **35-38**

U Tablici 11. su prikazana iskorištenja sinteze spojeva **35-38**.

Tablica 11. Iskorištenja reakcija sinteze spojeva **35-38**

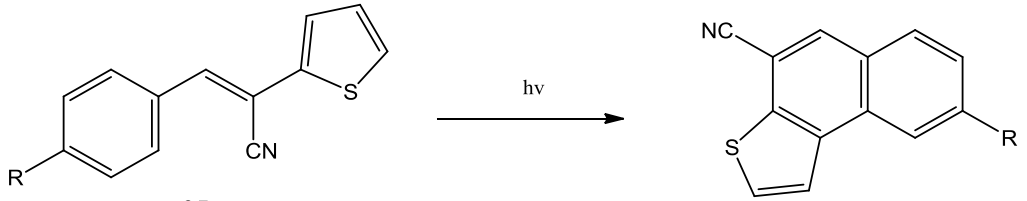
m (tiofen-2-acetonitril 34) / g	**m (4-fluoro-benzaldehid 7) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 35 / g**	**η / %**
1,00	1,00	0,19	1,51	84,96
m (tiofen-2-acetonitril 34) / g	**m (benzaldehid 8) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 36 / g**	
1,00	0,86	0,19	0,79	45,99
m (tiofen-2-acetonitril 34) / g	**m (4-cijano-benzaldehid 9) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 37 / g**	**η / %**
1,00	1,06	0,19	1,04	54,53
m (tiofen-2-acetonitril 34) / g	**m (4-nitro-benzaldehid 10) / g**	**m (natrij) / g**	**spoj 38 / g**	**η / %**
1,00	1,22	0,19	0,06	2,92

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom, a struktura priređenih spojeva **35-38** potvrđena je ^{1}H NMR spektroskopijom. Iz ^{1}H NMR spektra 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrla **36** prikazanog na Slici 25. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,17-7,94 ppm te singlet na 7,82 ppm koji odgovara protonu vinilne skupine.



Slika 25. ^{1}H NMR spektar spoja **36**

Sljedeći stupanj sinteze bila je priprava različitih mono i disupstituiranih nafto[2,1-*b*]tiofena. Sinteza spojeva 9-ciajno-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofena **39**, 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **40** i 3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofena **41** provedena je fotokemijskom dehidrocikliozacijom, osvjetljavanjem UV lampom. Reakcija fotokemijske ciklizacije provedena je u etanolu uz dodatak joda i upuhivanje zraka.



35 R= F
36 R= H
37 R= CN

39 R= F
40 R= H
41 R= CN

Shema 24. Fotokemijska ciklizacija **39**-**41**

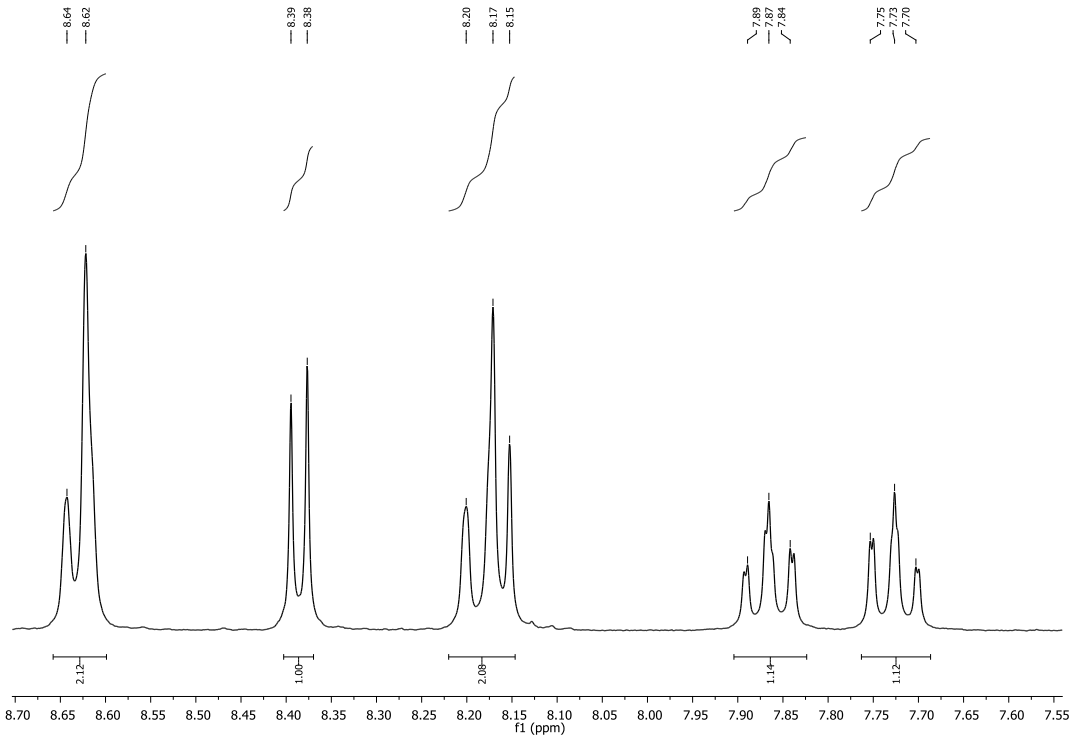
U Tablici 12. prikazana su iskorištenja reakcija fotokemijske ciklizacije spojeva **39**-**41**.

Tablica 12. Iskorištenja reakcija fotokemijske ciklizacije spojeva **39-41**

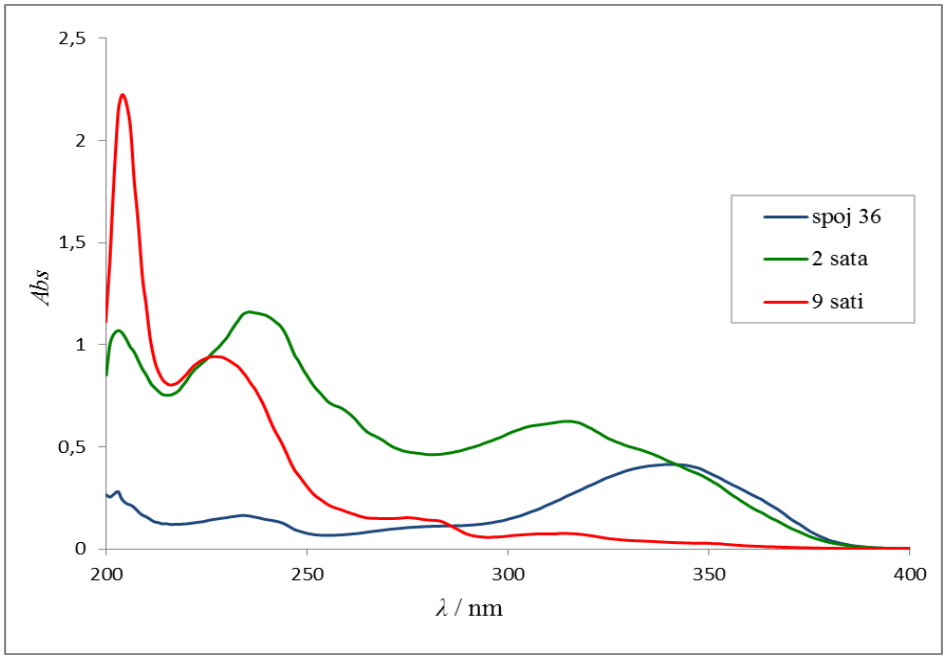
m ((3-(4-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrl 35) / g	**t / min**	**spoj 39 / mg**	**η / %**
0,30	930	115,0	23,91
m (3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrl 36) / g	**t / min**	**spoj 40 / mg**	**η / %**
0,50	540	115,0	40,21
0,50	600	86,4	30,21
m (3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrl 37) / g	**t / min**	**spoj 41 / mg**	**η / %**
0,30	120	248,5	83,53
0,30	120	297,5	100,00
0,40	1320	287,7	72,67

Struktura priređenih spojeva **39-41** potvrđena je ^{1}H NMR spektroskopijom. Na Slici 26. prikazan je ^{1}H NMR spektar 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **40** na kojem možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,70-8,70 ppm, te nestanak singleta koji pripada protonu vinilne skupine.

Na Slici 27. prikazan je apsorpcijski spektar fotokemijske dehidrociklizacije spoja **40** na kojem je vidljivo da uslijed prijelaza iz *trans*- u *cis*-konfiguraciju spoja **36** dolazi do hipsokromnog pomaka apsorpcijskog maksimuma (zelena krivulja). Sa sintezom spoja **40** vidljiv je nestanak apsorpcijskog maksimuma na 340 nm (crvena krivulja).

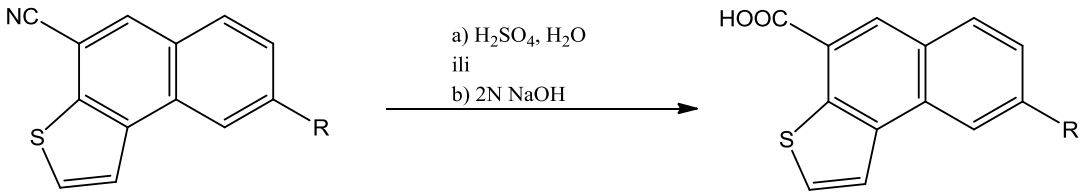


Slika 26. ^{1}H NMR spektar spoja **40**



Slika 27. UV spektar fotokemijske ciklizacije spoja **40**

Nakon priprave cijano **40** i dicijano **41** supstituiranih derivata, sljedeći stupanj je bila priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksilne kiseline **42** i nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilne kiseline **43**, čija je sinteza prikazana na Shemi 25. Baznom hidrolizom spoja **42** s 2N NaOH priređeno je 0,44 g (46,22%) **44**, a baznom hidrolizom spoja **43** s 2N NaOH priređeno je 0,23 g (116,13%) **45**. Zbog higroskopnosti spoja **45** iskorištenje reakcije je veće od 100%.

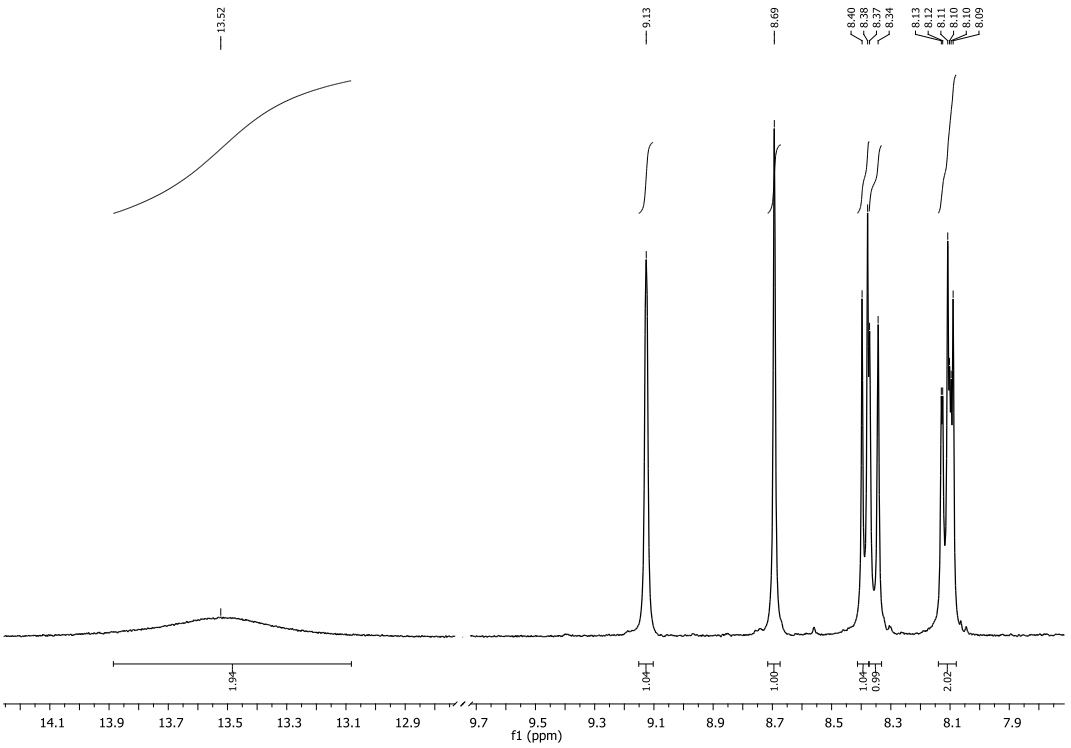


40 R= H
41 R= CN

42 R= H
43 R= COOH

Shema 25. Sinteza karboksilnih kiselina nfto[2,1-*b*]tiofena **42** i **43**

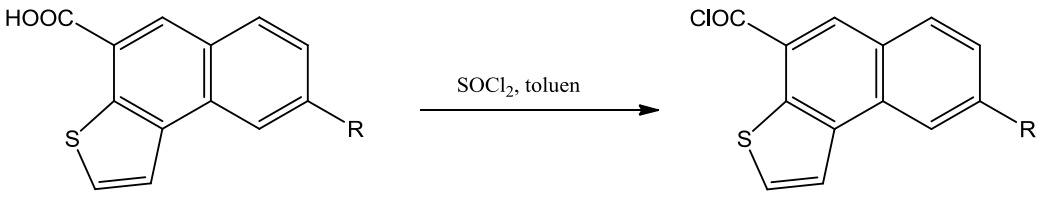
Na Slici 28. prikazan je ^{1}H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilne kiseline **43.**



Slika 28. ^{1}H NMR spektar spoja **43**

U aromatskom djelu spektra možemo uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 8,0-9,15 ppm i specifični pik na 13,52 ppm koji odgovara protonu karboksilne skupine.

Reakcijom karboksilne **42** i dikarboksilne kiseline **43** s $SOCl_2$ u apsolutnom toluenu priređen je nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil klorid **44** i nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarbonil klorid **45**. Sinteza spojeva **44** i **55** prikazana je na Shemi 26.



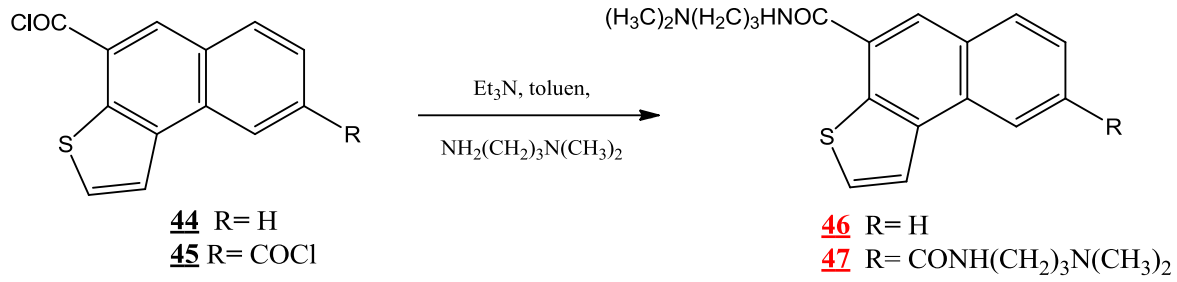
42 R= H
43 R= COOH

44 R= H
45 R= COCl

Shema 26. Sinteza acilnih klorida nafto[2,1-*b*]tiofena **44** i **45**

Zbog osjetljivosti nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karbonil klorida **44** i nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarbonil klorida **45** na vlagu nije bilo moguće odrediti masu dobivenog produkta u provedenim reakcijama. Sinteza *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida **46** i

N,*N'*-bis(*N''*,*N''*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksamida **47** prikazana je na Shemi 27. Analizom NMR spektra utvrđeno je da sinteza spojeva **46** i **47** nije bila uspješna.

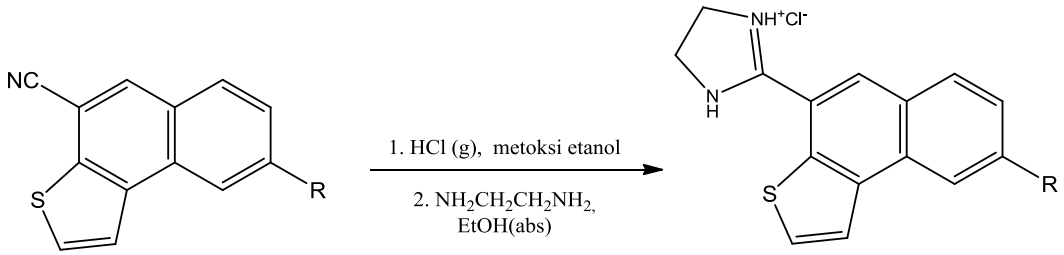


44 R= H
45 R= COCl

46 R= H
47 R= $CONH(CH_2)_3N(CH_3)_2$

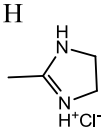
Shema 27. Sinteza amida nafto[2,1-*b*]tiofena **46** i **47**

Za sintezu amidinskih derivata 9-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen hidroklorida **48** i 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorida **49** korištena je Pinnerova reakcija prikazana na Shemi 28.



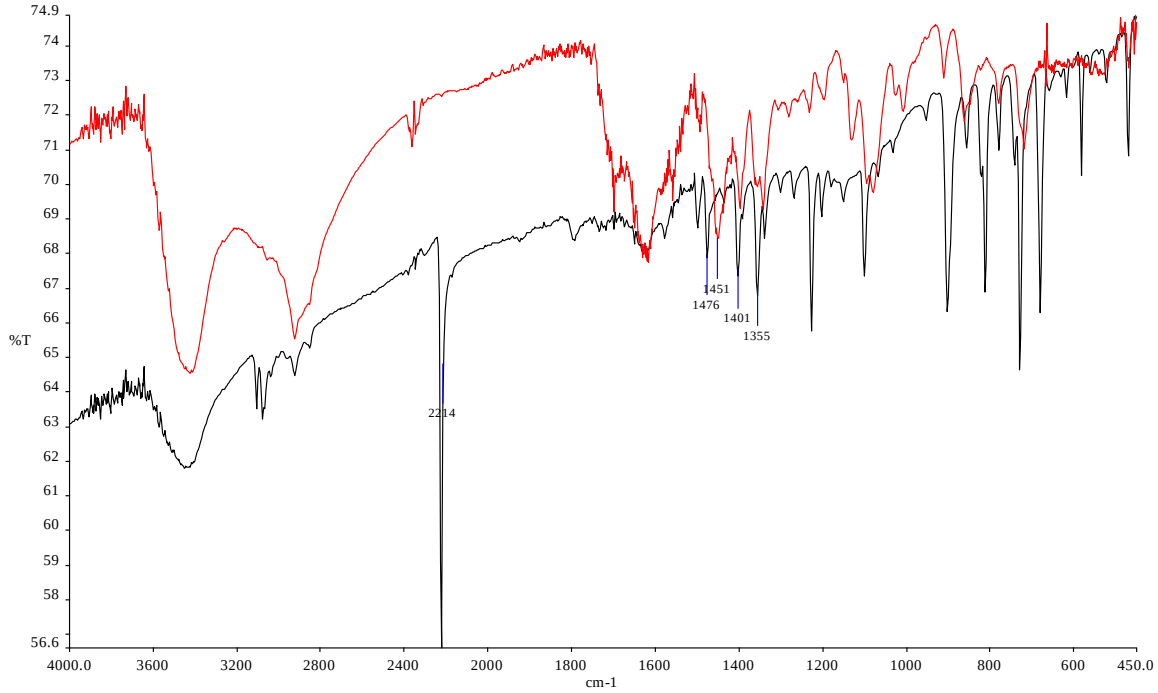
40 R= H
41 R= CN

48 R= H
49 R=



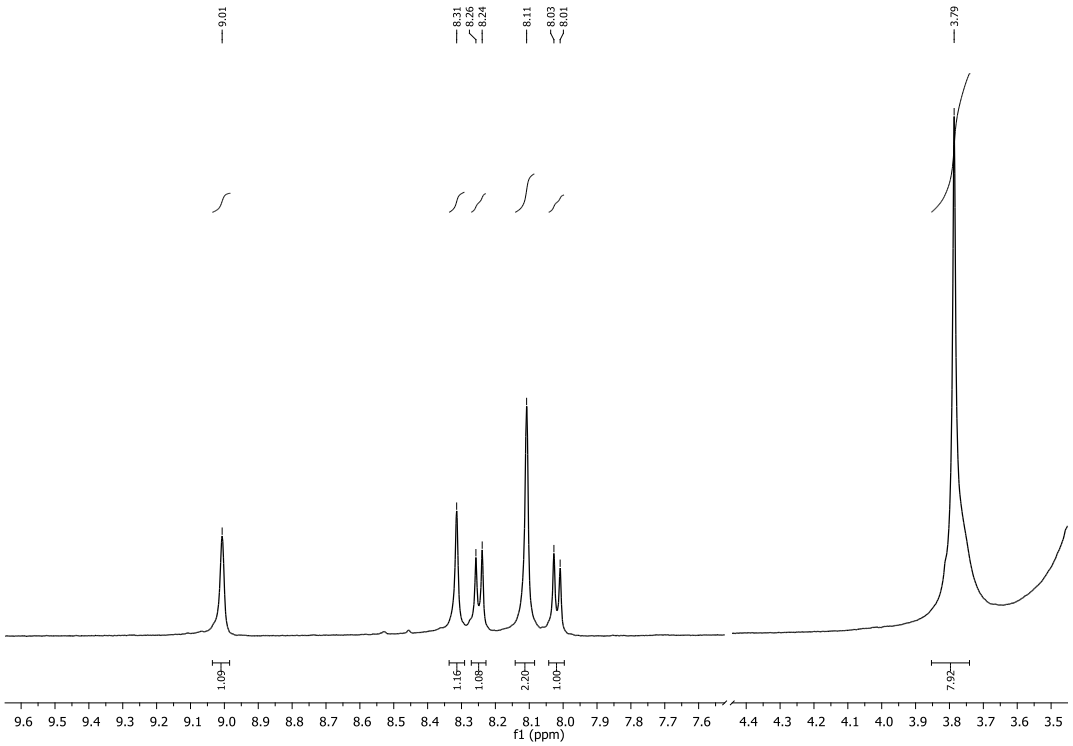
Shema 28. Sinteza amidina nafto[2,1-*b*]tiofena **48** i **49**

U prvom stupnju Pinnerove reakcije uvođenjem plinovitog HCl-a u metoksi-etanolnu otopinu cijano supstituiranog prekursora **40**, nakon 6 dana miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi, dobiven je međuprodukt imino-ester, dok je u prvom stupnju Pinnerove reakcije spoja **41** međuprodukt imino-ester priređen nakon 4 dana miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je IR-spektroskopijom a nastanak imino-estera potvrđen je nestankom vrpce na 2200cm^{-1} koja odgovara CN skupini.



Slika 29. IR spektar spoja **41** (crno) i IR spektar njegovog imino-estera (crveno)

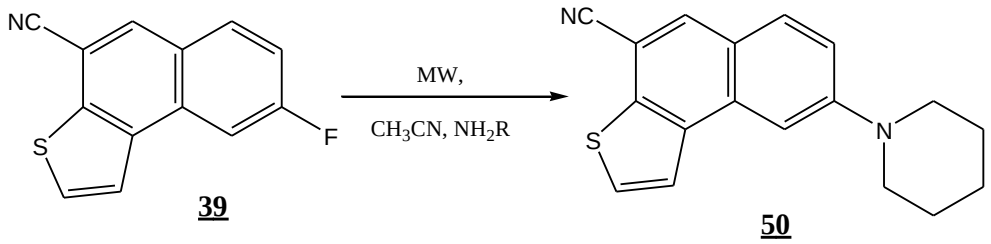
Analizom ^{1}H NMR spektra uočeno je da drugi stupanj Pinnerove reakcije u sintezi spoja **48** nije bio uspješan. U drugom stupnju Pinnerove reakcije, imino-ester spoja **41** u reakciji sa suviškom etilendiamina u apsolutnom etanolu daje 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorida **49** u iskorištenju od 25,71%.



Slika 30. ^{1}H NMR spektar spoja **49**

Iz ^{1}H NMR spektra prikazanog na Slici 30. vidljiv je singlet na 3,79 ppm koji odgovara protonima CH_2 skupine. Također je vidljiv odgovarajući broj aromatskih protona u području od 8,02-9,01 ppm.

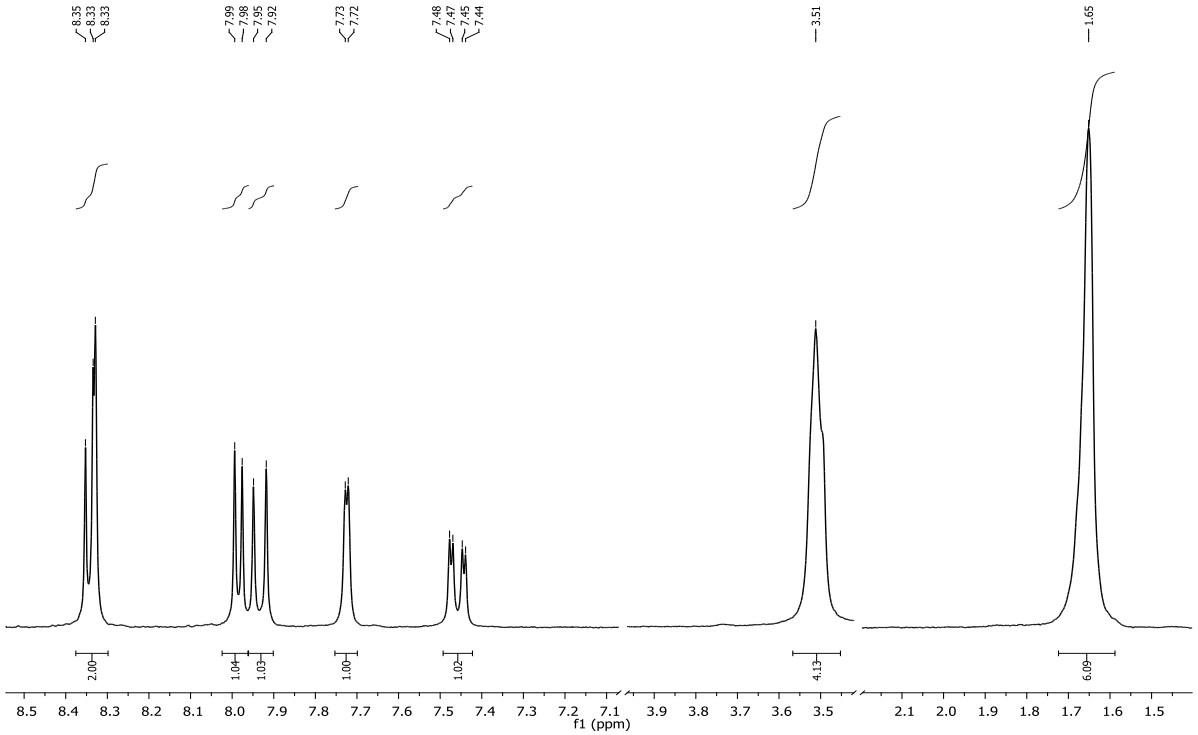
Na Shemi 29. je prikazana reakcija nekatalizirane aminacije 9-cijano-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofena **39** sa piperidinom u acetonitrilu, kojom je priređeni 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **50**. Reakcija je provedena u mikrovalnom reaktoru pri temperaturi od 170 5C i snazi 800W, kroz 17 sati. Priređeni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom, a kao eluens korišten je diklormetan a produkt **50** je dobiven u 53,01-tnom iskorištenju.



39 **50**

Shema 29. Sinteza amina nafto[2,1-*b*]tiofena **50**

Iz ^{1}H NMR spektra 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **50** prikazanog na Slici 31. vidljiv je odgovarajući broj aromatskih protona u području od 7,40-8,40 ppm. Također je vidljiv odgovarajući broj alifatskih protona u području od 1,65-3,55 ppm.



Slika 31. ^{1}H NMR spektar spoja **50**

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Tališta priređenih spojeva određena su na Kofler Mikroheiztisch aparatu i nisu korigirana.

IR spektri snimljeni su na spektrometru Perkin-Elmer model 2000, dok su uzorci pripremljeni u obliku KBr pastila.

^{1}H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker AV600 i Bruker AV300 na 300 i 600 MHz odnosno 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.

UV/Vis spektri snimljeni su na spektrofotometru Varian Cary 50. Korištene su kvarcne kivete promjera 1 cm te volumena 3 cm^3. Kao otapalo korišten je etanol.

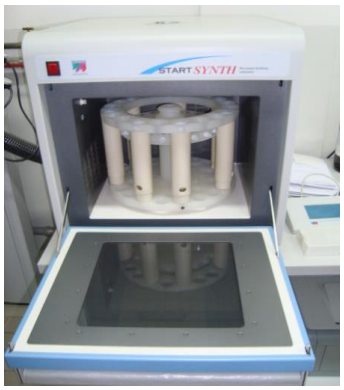
Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici opremljenoj pyrex (1 bar) ili kvarcnim posudama (40 bar).

Fotokemijske reakcije provedene su u reaktoru s unutarnjim osvjetljavanjem (imerzijski reaktor) kod kojeg je izvor svjetla uronjen u reakcijsku otopinu. Izrađen je od pyrexa, a između njegovih dvostrukih stijenki cirkulira rashladna voda. Kao izvor svjetlosti korištena je visokotlačna živina lampa od 400 W (kućna proizvodnja).

Svi spojevi su rutinski provjeravani tankoslojnom kromatografijom (TLC) koristeći ploče presvučene silikagelom Merck 60F-254 te detektirani pod UV svjetlom (254 nm). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063-0,2 nm

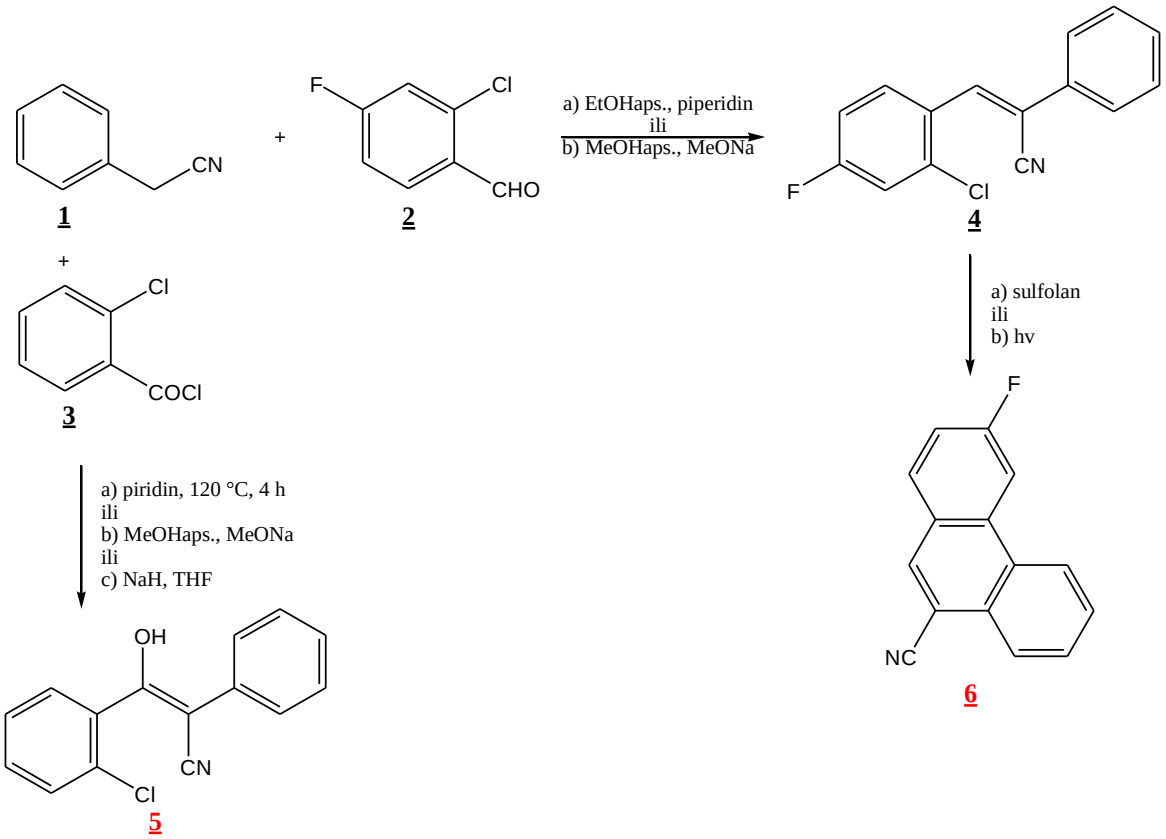
(Kemika, Merck).

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici u kvarcnim posudama (40 bar).



Slika 32. Mikrovalna pećnica

4.2. Pokušaj priprave klor-supstituiranih akrilonitrila 4-5 i fenantrena 6



Shema 30.

4.2.1. Priprava 3-(4-fluor--2-klorfenil)-2-fenilakrilonitrila 4

a) Metoda A:

4-fluor-2-klor-benzaldehid **2** (1,00 g; 6,31 mmol) otopi se u 10 ml apsolutnog etanola te se doda benzilcijanid **1** (0,72 ml; 6,31 mmol) i 5-7 kapi piperidina. Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira. Željeni produkt nije dobiven.

b) Metoda B:

U 10 ml apsolutnog metanola otopi se natrij (0,14 g; 6,31 mmol) te se doda benzilcijanid **1** (0,72 ml; 6,31 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta, nakon čega se doda 4-fluor-2-klor-benzaldehid **2** (1,00 g; 6,31 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 4 sata. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira. Dobiven talog se prekristalizira iz etanola, te se talog dobiven filtracijom pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu. Kao eluens je korištena smjesa otapala n-heksan: etil-acetat (10:1). Dobiveno je 0,20 g čistog produkta (12,50%). T.t = 115-120 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8.04 (s, 2H, H_{arom}), 7.78 (dd, J_1 = 8.1, J_2 = 1.5 Hz, 2H, H_{arom}), 7.68 (dd, J_1 = 8.8, J_2 = 2.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 – 7.49 (m, 3H, $H_{arom, vinil}$), 7.45 (td, J_1 = 8.7, J_2 = 2.6 Hz, 1H, H_{arom}).

4.2.2 Pokušaj priprave 3-hidroksi-3-(2-klorfenil)-2-fenilakrilonitril 5

a) Metoda A:

2-klorbenzoil klorid **3** (2,27 g; 13,0 mmol) otopi se u 10 ml piridina, te se doda benzilcijanid **1** (1,47 ml; 13,0 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na 120 °C 4 sata. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda 10 ml destilirane vode. Nastali uljni produkt se odjeli od vode u lijevku za odjeljivanje, te se pročisti kolonskom kromatografijom. Kao eluens je korišten diklormetan. Nije dobiven željeni produkt.

b) Metoda B:

Natrij metoksid (0,23 g; 4,30 mmol) se otopi u 5 ml apsolutnog metanola te se doda benzilcijanid **1** (0,49 ml; 4,30 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 30 minuta, nakon čega se doda 2-klorbenzil klorid **3** (0,75 g; 4,30 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava

na temperaturi vrenja 24 sata. Tankoslojnom kromatografijom je utvrđeno da nije nastao željeni produkt.

c) Metoda C:

Natrij hidrid (0,52 g; 13,0 mmol) se otopi u 15 ml THF-a te se doda benzilcijanid **1** (1,47 ml; 13,0 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta, nakon čega se doda 2-klorbenzil klorid **3** (2,27 g; 13,0 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 3 sata. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda 10 ml destilirane vode, te se upari na mali volumen. Nastali uljasti produkt se ekstrahira s diklormetanom. Uljasti produkt dobiven ekstrakcijom se otopi u etanolu. Etanol se djelomično upari te se dobiveni talog filtrira čime nastaje bijeli praškasti produkt. Tankoslojnom kromatografijom je utvrđeno da nije nastao željeni produkt.

4.2.3 Pokušaj priprave 9-cijano-3-fluor-fenantrena 6

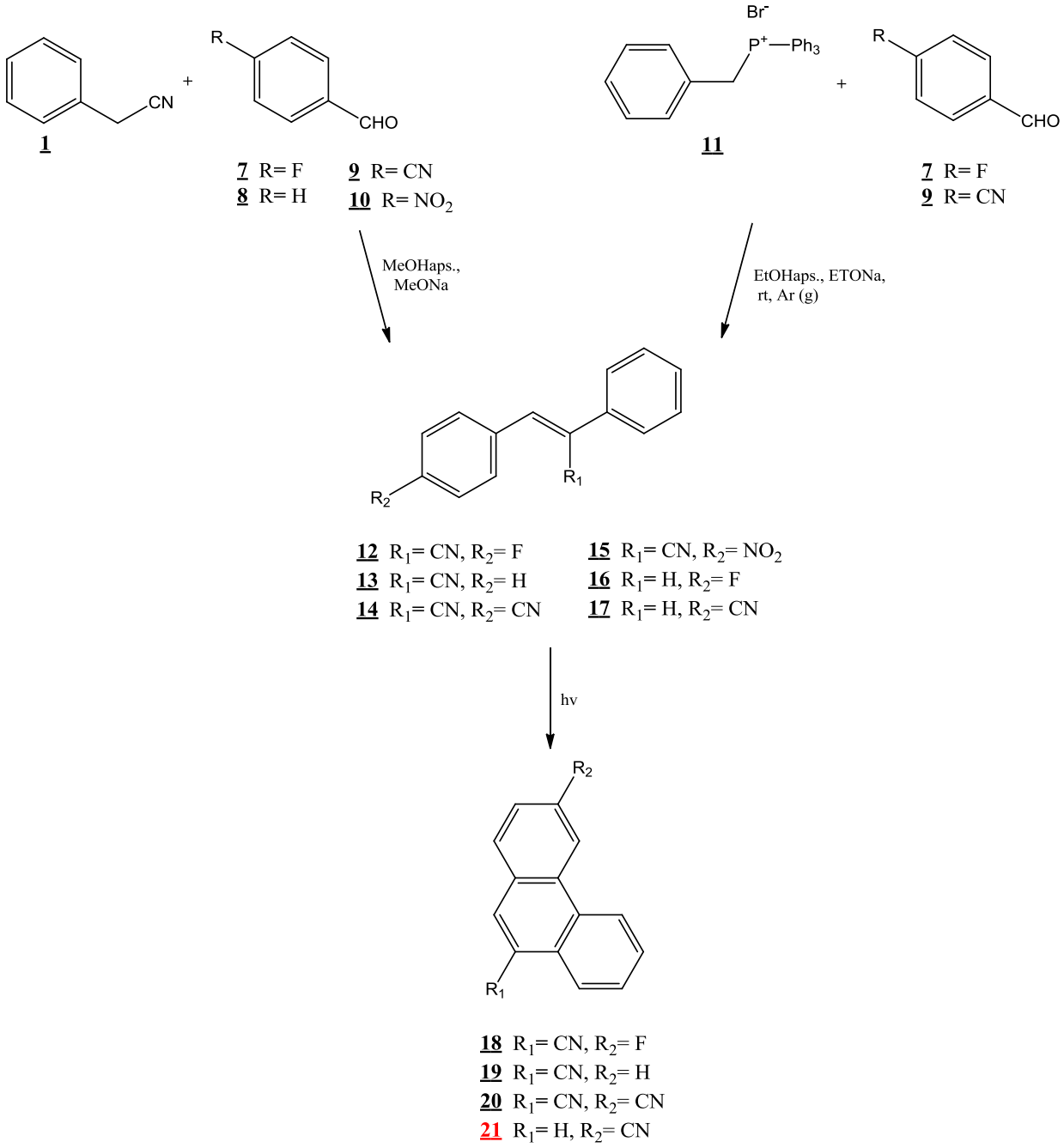
Metoda A:

U okruglu tikvicu se stavi 3-(4-fluor-2-klorfenil)-2-fenilakrilonitril **4** (0,50 g; 19,0 mmol) i 4 ml sulfolana. Reakcijska smjesa se zagrijava na 280 °C 60 minuta. Tankoslojnom kromatografijom je potvrđeno da nije nastao željeni produkt.

Metoda B:

U fotokemijski reaktor se stavi 3-(4-fluor-2-klorfenil)-2-fenilakrilonitril **4** (0,20 g; 0,8 mmol), 800 ml etanola i kristalić joda. U reakcijsku smjesu se uvodi zrak i osvjetljava se UV lampom 2 sata. Tijek reakcije se prati UV spektrofotometrom. Nakon završetka reakcije etanol se upari na mali volumen, te se nastali talog filtrira. Nije dobiven željeni produkt.

4.3. Priprava mono i disupstituiranih fenantrena 18-21



1

7 R= F
8 R= H
9 R= CN
10 R= NO_2

11

7 R= F
9 R= CN

12 R_1= CN, R_2= F
13 R_1= CN, R_2= H
14 R_1= CN, R_2= CN
15 R_1= CN, R_2= NO_2
16 R_1= H, R_2= F
17 R_1= H, R_2= CN

18 R_1= CN, R_2= F
19 R_1= CN, R_2= H
20 R_1= CN, R_2= CN
21 R_1= H, R_2= CN

Shema 31.

.

4.3.1. Opći postupak priprave akrilonitrila 12-15

U 10 ml apsolutnog metanola otopi se natrij (0,19 g; 8,50 mmol) te se doda benzilcijanid (0,98 ml; 8,50 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta, nakon čega se doda odgovarajući aldehid te se zagrijava na temperaturi vrenja. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira i po potrebi prekristalizira iz odgovarajućeg otapala.

4.3.1.1. Priprava 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitrila 12

Reakcijom benzilcijanida **1** (0,98 ml; 8,50 mmol) i 4-fluorbenzaldehida **7** (0,62 ml; 8,50 mmol) nakon 4 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz etanola dobiveno je 0,71 g (37,31%) bijelog praškastog produkta. T.t. = 114-118 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,06 (s, 1H, $H_{arom,vinil}$), 8,02 (m, 2H, H_{arom}), 7,79-7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,56-7,45 (m, 3H, H_{arom}), 7,44-7,37 (m, 2H, H_{arom}); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) (δ/ppm): 163,00 (d, J = 249,8 Hz), 141,73 (s), 133,62 (s), 131,58 (d, *J* = 8,8 Hz) 2C, 130,33 (d, *J* = 3,2 Hz), 129,29 (s), 129,19 (s) 2C, 125,73 (s) 2C, 117,82 (s), 116,09 (d, *J* = 21,9 Hz) 2C, 110,00 (s).

4.3.1.2. Priprava 2,3-difenilakrilonitrila 13

Reakcijom benzilcijanida **1** (0,98 ml; 8,50 mmol) i benzaldehida **8** (0,86 ml; 8,50 mmol) nakon 2 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz etanola dobiveno je 1,69 g (97,04%) bijelog kristaliničnog produkta.T.t. = 88-92 °C.

^{1}H 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}).

4.3.1.3. Priprava 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitrila 14

Reakcijom benzilcijanida **1** (0,98 ml; 8,50 mmol) i 4-cijanobenzaldehida **9** (1,12 g; 8,50 mmol) nakon 1,5 sata zagrijavanja filtracijom je dobiveno 1,89 g (96,57%) bijelog praškastog produkta. T.t. = 174-178 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,16 (s, 1H, $H_{arom,vinil}$), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{arom}), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H_{arom}), 7,81 (dd, J_1 = 8,2 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 2H, H_{arom}), 7,59-7,46 (m, 3H, H_{arom}); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) (δ/ppm): 140,94, 138,12, 133,15, 132,78, 129,93, 129,66, 129,27, 126,07, 118,44, 117,26, 113,45, 112,28.

4.3.1.4. Priprava 3-(4-nitrofenil)-2-fenilakrilonitrila 15

Reakcijom benzilcijanida **1** (0,98 ml; 8,50 mmol) i 4-nitrobenzaldehida **10** (1,28 g; 8,50 mmol) nakon 5,5 sati zagrijavanja i prekristalizacije iz metanola dobiveno je 0,07 g (3,26%) zelenog praškastog produkta. T.t. = 225-223 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,45 (d, J = 8.9 Hz, 1H, $H_{arom,vinil}$), 8,31-8,11 (m, 4H, H_{arom}), 7,87-7,79 (m, 2H, H_{arom}), 7,61-7,45 (m, 3H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 148,50, 142,09, 141,54, 138,02, 135,38, 130,49, 130,32, 129,77, 129,75, 129,63, 128,91, 126,55, 126,42, 126,06, 123,31.

4.3.1.5. Priprava 4-fluor-stilbena 16

Benziltrifenilfosfonij-bromid **11** (4,20 g; 9,90 mmol) se u atmosferi argona otopi u 50 ml apsolutnog etanola te se doda 4-fluorbenzaldehid **7** (0,86 ml; 8,10 mmol). Zatim se u reakcijsku smjesu dokapava predhodno pripremljena otopina natrijevog etoksida (0,20 g natrija (8,90 mmol) otopljenog u 10 ml etanola). Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Iz bistre žute otopine upari se etanol, doda se 30 ml vode i produkt se ekstrahira diklormetanom. Nakon sušenja diklormetan se upari te se dobiven talog pročisti kolonskom kromatografijom. Kao eluens se koristi smjesa otapala n-heksan:etil-acetat: diklormetan (7:1:0,08). Dobiveno je 0,65 g (40,49%) uljevitog produkta.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 7,69 – 7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 2H,H_{arom}), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H_{arom}), 7,27 – 7,19 (m, 5H, $H_{arom,vinil}$).

4.3.1.6. Priprava 4-cijano-stilbena 17

Benziltrifenilfosfonij bromid **11** (3,29 g; 7,60 mmol) se u atmosferi argona otopi u 50 ml apsolutnog etanola te se doda 4-cijanobenzaldehid **9** (1,00 g; 7,60 mmol). Zatim se u reakcijsku smjesu dokapava predhodno pripremljena otopina natrijevog etoksida (0,19 g natrija (8,40 mmol) otopljenog u 10 ml etanola). Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Iz bistre žute otopine upari se etanol, doda se 30 ml vode i produkt se ekstrahira diklormetanom. Nakon sušenja diklormetan se upari te se dobiven talog pročisti kolonskom kromatografijom. Kao eluens se koristi smjesa otapala n-heksan:etil-acetat (7:1). Dobiveno je 0,46 g (29,40%) uljevitog produkta izoliranog kao smjesa *cis* i *trans* izomera..

4.3.2. Opći postupak priprave cijano supstituiranih fenantrena 18-21

Odgovarajući akrilonitril se otopi u 400 ili 800 ml etanola, doda se klistalić joda te se reakcijska smjesa ulije u posudu za osvjetljavanje. U reakcijsku smjesu se uvodi zrak i osvjetljava se UV lampom snage 400 W. Tijek reakcije se prati UV spektrofotometrom. Nakon završetka reakcije etanol se upari na mali volumen te se nastali talog filtrira.

4.3.2.1. Priprava 9-cijano-3-fluor-fenantrena 18

Iz 0,30 g (1,30 mmol) 3-(4-fluorofenil)-2-fenilakrilonitrila **12** nakon 4 sata osvjetljavanja dobiveno je 0,14 g (47,36%) blijedo žutog igličastog produkta. T.t. = 159-170 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,96 (dd, J_1 = 7,1 Hz, J_2 = 2,1 Hz, 1H, H_{arom}), 8,76 (dd, J_1 = 11,4 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H, H_{arom}), 8,71 (s, 1H, H_{arom}), 8,25 (dd, J_1 = 8,9 Hz, J_2 = 6,1 Hz, 1H, H_{arom}), 8,18 (dd, J_1 = 6,9 Hz, J_2 =2,3 Hz, 1H, H_{arom}), 7,95-7,83 (m, 2H, H_{arom}), 7,70 (td, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 2,5 Hz, 1H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 163,58 (d, J = 248,4 Hz), 136,16 (s), 133,83 (d, J = 9,5 Hz), 133,14 (d, J = 9,7 Hz), 129,72 (s), 129,56 (d, J = 4,2 Hz), 128,96 (s), 128,69 (s), 126,96 (s), 125,59 (s), 124,93 (s), 118,03 (s), 117,58 (d, J = 24,3 Hz), 109,28 (d, J = 23,2 Hz), 107,83 (s),

4.3.2.2. Priprava 9-cijanofenantrena 19

Iz 0,30 g (1,50 mmol) 2,3-difenilakrilonitrila **13** nakon 2,5 sata osvjetljavanja dobiveno je 0,12 g (40,70%) narančastog praškastog produkta. T.t. = 110-116 °C.

^{1}H 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}).

4.3.2.3. Priprava 3,9-dicijanofenantrena 20

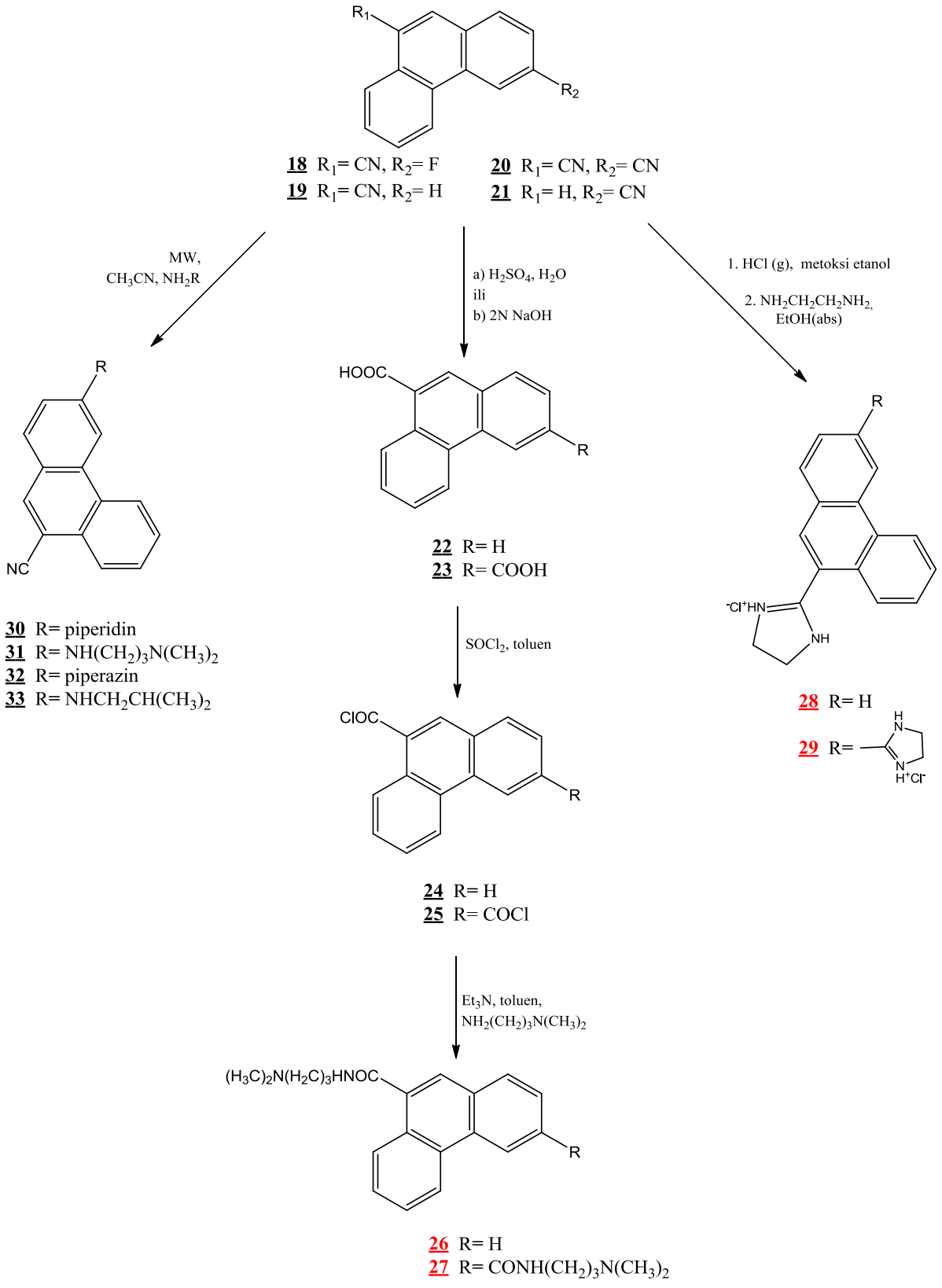
Iz 0,50 g (1,90 mmol) 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitrila **14** nakon 4 sata osvjetljavanja dobiveno je 0,30 g (69,40%) žutog igličastog produkta. T.t. = 279-284 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 9,52 (s, 1H, H_{arom}), 9,13-9,06 (m, 1H, H_{arom}), 8,77 (s, 1H, H_{arom}), 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{arom}), 8,25-8,18 (m, 1H, H_{arom}), 8,12 (d, J = 8,3 Hz , 1H, H_{arom}), 7,99-7,90 (m, 2H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 135,73, 132,58, 132,15, 131,45, 131,29, 130,80, 130,46, 130,06, 129,76, 129,42, 129,38, 128,81, 128,54, 128,01, 125,81, 124,86, 119,16, 117,46, 112,93, 111,68,

4.3.2.4. Pokušaj priprave 3-cijanofenantrena 21

Iz 0,30 g (1,48 mmol) 1-fenil2-(4cijanofenil)etena **17** nakon 32 sata osvjetljavanja nije dobiven željeni produkt.

4.4. Priprava amido, amidino i amino supstituiranih derivata fenantrena 26-33



Shema 32.

4.4.1. Priprava fenantren-9-karboksilne kiseline 22

a) Metoda A:

9-cijanofenantren **19** (0,20 g; 0,98 mmol) se suspendira u 5 ml 2N H_2SO_4 te se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Nakon hlađenja nastali se produkt profiltrira i ispere sa malom količinom hladne vode. Analizom NMR spektra utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

b) Metoda B:

9-cijanofenantren **19** (0,20 g; 0,98 mmol) se suspendira u 15 ml 3N NaOH i 5 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 0,24 g (111,48%) sivog praškastog produkta. T.t. = 208-216 °C.

^{1}H 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}); ^{13}C 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.

4.4.2. Priprava fenantren-3,9-dikarboksilne kiseline 23

a) Metoda A:

3,9-dicijanofenantren **20** (0,23 g; 0,88 mmol) se suspendira u 5 ml 2N H_2SO_4. Suspenzija se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Nakon hlađenja nastali se produkt profiltrira i ispere sa malom količinom hladne vode. Analizom NMR spektra utvrđeno je da nije dobiven željeni produkt.

b) Metoda B:

3,9-dicijanofenantren **20** (0,20 g; 0,88 mmol) se suspendira u 15 ml 3N NaOH i 5 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 0,23 g (98,80%) svijetlo žutog praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 13,20 (s, 2H, OH_{kis}), 9,39 (s, 1H, H_{arom}), 8,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{arom}), 8,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,55 (s, 1H, H_{arom}), 8,27 (d, J =8,3 Hz, 1H, H_{arom}), 8,19 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 1,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,83-8,78 (m, 2H, H_{arom}), 7.33-7,29 (m, 1H, H_{arom}).

4.4.3. Priprava fenantren-9-karbonil klorida 24

Fenantren-9-karboksilna kiselina **22** (0,20 g; 0,89 mmol) se otopi u 20 ml suhog toluena i doda se $SOCl_2$ (0,96 ml; 13,35 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.

4.4.4. Priprava fenantren-3,9-dikarbonil klorida 25

Fenantren-3,9-dikarboksilna kiselina **23** (0,20 g; 0,75 mmol) se otopi u 20 ml suhog toluena i doda se $SOCl_2$ (0,70 ml; 9,75 mmol). Reakcijska se smjesa 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.

4.4.5. Priprava *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)fenantren-9-karboksamida 26

Sirovi produkt **24** dobiven prethodnom reakcijom suspendira se u 10 ml suhog toluena te se doda 3-dimetilamino-1-propilamin (0,11 ml; 0,89 mmol) i trietilamin (0,62 ml; 4,45 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira, talog se ispere sa razrijeđenom vodenom otopinom HCl-a i vodom te se osuši. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.4.6. Priprava *N*,*N'*-bis(*N''*,*N''*-dimetilaminopropil)fenantren-3,9-dikarboksamida 27

Sirovi produkt **25** dobiven prethodnom reakcijom suspendira se u 20 ml suhog toluena te se doda 3-dimetilamino-1-propilamin (0,09 ml; 0,75 mmol) i trietilamin (0,52 ml; 3,75 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira, talog se ispere razrijeđenom vodenom otopinom HCl-a i vodom te se osuši. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.4.7. Priprava 9-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida 28

9-cijanofenantren **19** (0,10 g; 0,33 mmol) se suspendira u 15 ml metoksietanola, reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C te se uvodi plinoviti HCl do zasićenja. Reakcijska smjesa se miješa 7 dana na sobnoj temperaturi, dok ne nestane CN- vrpca u IR spektru. Zatim se reakcijska smjesa profiltrira, a dobiveni se talog ispere suhim dietileterom do neutralnog. Dobiveni imino-ester se suspendira u apsolutnom etanolu te se doda etilendiamin (0,07 ml; 0,99 mmol).

Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda suhi dietileter, te se nastali talog profiltrira i nekoliko puta ispere dietileterom. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.4.8. Priprava 3,9-di-(2-imidazolinil)fenantren dihidroklorida 29

3,9-dicijanofenantren **20** (0,10 g; 0,44 mmol) se suspendira u 15 ml metoksietanola, reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C te se uvodi plinoviti HCl do zasićenja. Reakcijska smjesa se miješa 19 dana na sobnoj temperaturi, dok ne nestane CN- vrpca u IR spektru. Zatim se reakcijska smjesa profiltrira, a dobiveni se talog ispere suhim dietileterom do neutralnog. Dobiveni imino-ester se suspendira u apsolutnom etanolu te se doda etilendiamin (0,01 ml; 0,20 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda suhi dietileter, te se nastali talog profiltrira i nekoliko puta ispere dietileterom. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.4.9. Opći postupak priprave amino supstituiranih fenantrena 30-33

U kivetu za mikrovalni reaktor stavi se 3-fluor-9-cijanofenantren **18**, odgovarajući amin i 10 ml acetonitrila. Reakcijska smjesa se zagrijava u mikrovalnom reaktoru odgovarajući broj sati na temperaturi od 170 °C i snazi 800 W. Nakon hlađenja otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, a dobiveni uljni ostatak se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu uz diklormetan kao eluens.

4.4.9.1. Priprava 3-*N*-piperidinil-9-cijanofenantrena 30

Reakcijom 3-fluor-9-cijanofenantrena **18** (0,20 g; 0,92 mmol) i piperidina (1,80 ml; 17,39 mmol) nakon 14 sati zagrijavanja dobiveno je 0,07 g (7,74%) smeđeg krutog ulja.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,94 (d, J_1 = 7,5 Hz, 1H, H_{arom}), 8,43 (s, 1H, H_{arom}), 8,10-8,04 (m, 2H, H_{arom}), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,82-7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,49 (dd, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 3,54 (s, 4H, CH_2), 1,66 (s, 6H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 152,67, 136,28, 133,64, 131,31, 129,32, 128,68, 127,85, 125,29, 124,61, 122,20, 119,05, 117,98, 105,23, 102,95, 48,92, 25,54, 24,49.

4.4.9.2. Priprava 3-*N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)-9-cijanofenantrena 31

Kao eluens se koristi smjesa diklormetan:metanol (10:1). Reakcijom 3-fluor-9-cijanofenantrena **18** (0,10 g; 0,46 mmol) i 3-dimetilamino-1-pripilamina (1,20 ml; 9,48 mmol) nakon 12 sati zagrijavanja dobiveno je 0,08 g (7,74%) smeđeg uljnog produkta.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,36 (s, 1H, H_{arom}), 8,05 (dd, J_1 = 7,6 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H, H_{arom}), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,78-7,72 (m, 2H, H_{arom}), 7,68 (s, 1H, H_{arom}), 7,12 (dd, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 1,9 Hz, 1H, H_{arom}), 6,78 (t, J = 5,3 Hz, 1H, NH), 3,39-3,32 (m, 2H, CH_2), 2,67 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 2,39 (s, 6H, CH_3), 1,93-1,81 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 151,30, 136,52, 134,28, 131,33, 129,57, 128,94, 128,60, 127,57, 125,24, 124,31, 121,43, 119,28, 117,45, 101,27, 100,44, 56,61, 44,65, 25,92.

4.4.9.3. Priprava 3-*N*-piperazinil-9-cijanofenantrena 32

Reakcijom 3-fluor-9-cijanofenantrena **18** (0,10 g; 0,46 mmol) i piperazina (0,56 g; 7,28 mmol) nakon 14 sati zagrijavanja dobiveno je 0,07 g (48,11%) narančasto-smeđeg krutog ulja.

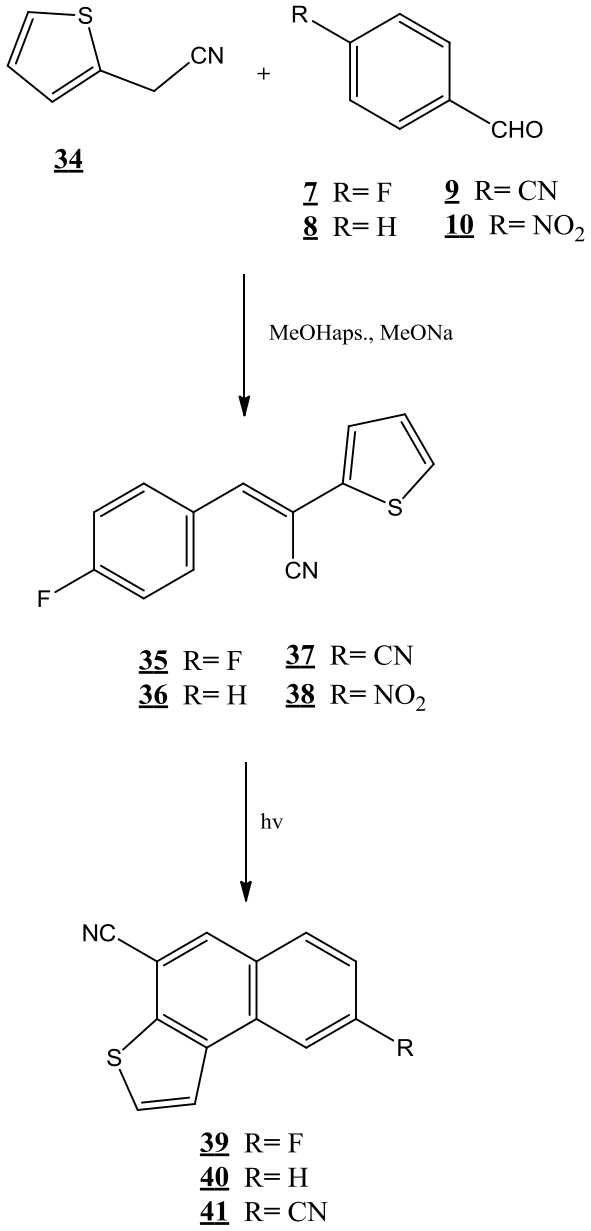
^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{arom}), 8,47 (s, 1H, H_{arom}), 8,11 (s, 1H, H_{arom}), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H_{arom}), 7,83-7,74 (m, 2H, H_{arom}), 7,55-7,49 (m, 1H, H_{arom}), 3,54 (s, 4H, CH_2), 3,04 (s, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 152,47, 136,27, 133,47, 131,30, 129,39, 128,79, 127,96, 125,34, 124,65, 122,83, 118,92, 117,89, 105,68, 103,64, 47,54, 44,92.

4.4.9.4. Priprava 3-*N*-izobutilamino-9-cijanofenantrena 33

Kao eluens se koristi smjesa n-heksan:etilacetat (7:1). Reakcijom 3-fluor-9-cijanofenantrena **18** (0,10 g; 0,46 mmol) i izo-butilamina (1,50 ml; 15,80 mmol) nakon 29,5 sati zagrijavanja dobiveno je 0,06 g (45,72%) smeđeg uljnog produkta.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,34 (s, 1H, H_{arom}), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,76-7,69 (m, 2H, H_{arom}), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,14 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H, H_{arom}), 6,72 (t, J = 5,5 Hz, 1H, H_{amin}), 3,12 (t, J = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 1,96 (p, J = 6,7 Hz, 1H, CH), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 151,63, 136,52, 134,27, 131,28, 129,58, 128,92, 128,55, 127,53, 125,21, 124,30, 121,26, 119,33, 117,37, 101,03, 100,34, 50,69, 27,95, 20,95.

4.5. Priprava mono i disupstituiranog nafto[2,1-*b*]tiofena 39-41



34

7 R= F **9** R= CN
8 R= H **10** R= NO_2

35 R= F **37** R= CN
36 R= H **38** R= NO_2

39 R= F
40 R= H
41 R= CN

Shema 33.

4.5.1. Opći postupak priprave tiofen supstituiranih akrilonitrila 35-38

U 10 ml apsolutnog metanola otopi se natrij (0,19 g; 8,50 mmol) te se doda tiofen-2-acetonitril **34** (0,98 ml; 8,50 mmol). Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 20 minuta, nakon čega se doda odgovarajući aldehid te se zagrijava na temperaturi vrenja. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira i po potrebi prekristalizira iz odgovarajućeg otapala.

4.5.1.1. Priprava (3-(4-fluorfenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila 35

Reakcijom tiofen-2-acetonitrila **34** (0,86 ml; 8,10 mmol) i 4-fluorbenzaldehida **7** (0,87 ml; 8,10 mmol) nakon 4 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz metanola dobiveno je 1,51 g (81,97%) žutog praškastog produkta. T.t. = 80-86 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 7,98 (dd, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 2H, H_{arom}), 7,82 (s, 1H, $H_{arom,vinil}$), 7,70 (dd, J_1 = 5,0 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H, H_{arom}), 7,45 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H, H_{arom}), 7,39 (t, J = 8,9 Hz, 2H, H_{arom}), 7,18 (dd, J_1 = 5,0 Hz, J_2 = 3,7 Hz, 1H, H_{arom}).

4.5.1.2. Priprava 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila 36

Reakcijom tiofen-2-acetonitrila **34** (0,86 ml; 8,10 mmol) i benzaldehida **8** (0,83 ml; 8,10 mmol) nakon 4 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz metanola dobiveno je 0,79 g (46,60%) žutog praškastog produkta. T.t. = 79-83 °C.

^{1}H 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}).

4.5.1.3. Priprava 3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila 37

Reakcijom tiofen-2-acetonitrila **34** (0,86 ml; 8,10 mmol) i 4-cijanobenzaldehida **9** (1,06 g; 8,10 mmol) nakon 4 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz metanola dobiveno je 1,04 g (54,53%) svijetlo zelenog kristaliničnog produkta. T.t. = 162-165 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{arom}), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H_{arom}), 7,91 (s, 1H, $H_{arom,vinil}$), 7,77 (dd, J_1 = 5,0 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H, H_{tiofen}), 7,53 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 0,8 Hz, 1H, H_{tiofen}), 7,21 (dd, J_1 = 5,0 Hz, J_2 = 3,8 Hz, 1H, H_{tiofen}).

4.5.1.4. Priprava (3-(4-nitrofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila 38

Reakcijom tiofen-2-acetonitrila **34** (0,86 ml; 8,10 mmol) i 4-nitrobenzaldehida **10** (0,22 g; 8,10 mmol) nakon 4 sata zagrijavanja i prekristalizacije iz metanola dobiveno je 0,06 g (2,92%) crnog praškastog produkta.

4.5.2. Opći postupak priprave cijano supstituiranih nafto[2,1-*b*]tiofena 39-41

Odgovarajući akrilonitril se otopi u 400 ili 800 ml etanola, doda se klistalić joda te se reakcijska smjesa ulije u posudu za osvjetljavanje. U reakcijsku smjesu se uvodi zrak i osvjetljava se UV lampom snage 400 W odgovarajući broj sati. Tijek reakcije se prati UV spektrofotometrom. Nakon završetka reakcije etanol se upari na mali volumen te se nastali talog filtrira.

4.5.2.1. Priprava 9-cijano-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofena 39

Iz 0,30 g (1,31 mmol) 3-(4-fluorofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **35** nakon 15,5 sati osvjetljavanja dobiveno je 0,12 g (38,63%) svjetlo smeđeg produkta. T.t. = 170-176 °C.

4.5.2.2.. Priprava 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena 40

Iz 0,50 g (2,37 mmol) 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitirla **36** nakon 9 sata osvjetljavanja dobiveno je 0,12 g (23,22%) smeđeg praškastog produkta. T.t. = 126-132 °C.

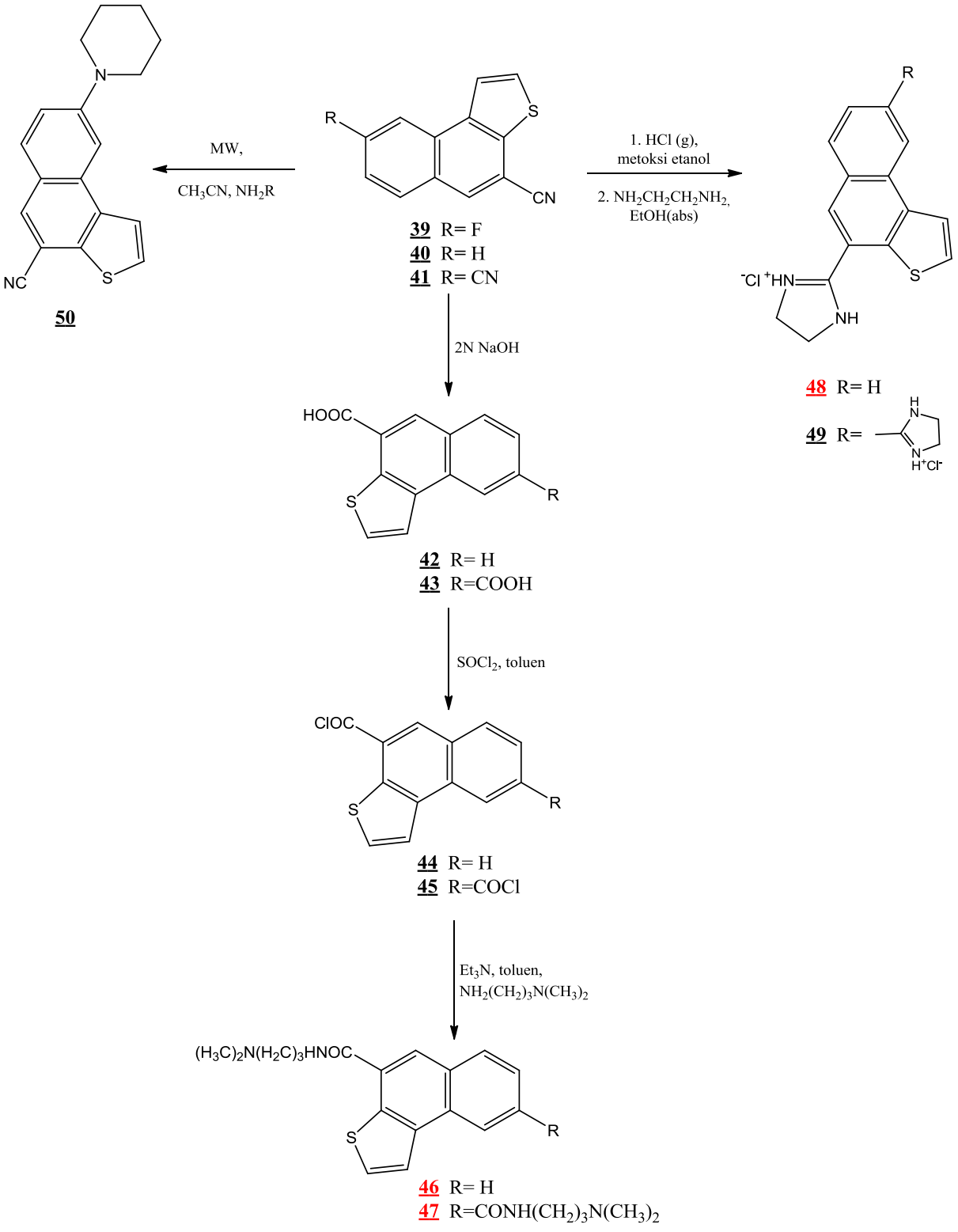
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,60-8,62 (m, 2H, H_{arom}), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_{arom}), 8,20-8,15 (m, 2H, H_{arom}), 7,87 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H_{arom}); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 137,25, 135,98, 132,97, 130,62, 130,55, 129,97, 129,91, 129,40, 127,35, 124,70, 123,89, 117,86, 104,08.

4.5.2.3. Priprava 3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofena 41

Iz 0,30 g (1,27 mmol) 3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **37** nakon 2 sata osvjetljavanja dobiveno je 0,29 g (100,00%) ružičastog igličastog produkta. T.t >300 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 9,30 (s, 1H, H_{arom}), 8,72 (s, 1H, H_{arom}), 8,51 (s, 1H, H_{arom}), 8,39-8,23 (m, 2H, H_{arom}), 8,02 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{arom}); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) (δ/ppm): 136,77, 131,82, 131,23, 130,71, 130,45, 130,33, 129,23, 127,75, 123,77, 118,72, 116,83, 111,90, 106,59.

4.6. Priprava amido, amidino i amino supstituiranih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena 46-50



Shema 34.

4.6.1. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karboksilne kiseline 42

3-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **40** (0,08 g; 0,13 mmol) se suspendira u 10 ml 3N NaOH i 2 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 0,04 g (46,22%) sivog praškastog produkta.

^{1}H 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}).

4.6.2. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilne kiseline 43

3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofen **41** (0,30 g; 0,13 mmol) se suspendira u 15 ml 3N NaOH i 5 ml etanola. Suspenzija se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Nakon hlađenja nastali se produkt profiltrira i ispere sa malom količinom hladne vode. Dobiveno je 0,40 g (116,13%) svijetlo žutog praškastog produkta. T.t. >300 °C.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 13,52 (s, 2H, OH_{kis}), 9,13 (s, 1H, H_{arom}), 8,69 (s, 1H, H_{arom}), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H, H_{arom}), 8,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H_{arom}), 8,14 – 8,08 (m, 2H, H_{arom}); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) (δ/ppm): 167,26, 166,92, 137,68, 135,30, 132,29, 131,07, 130,67, 130,43, 129,79, 128,03, 125,74, 125,40, 124,90, 121,79.

4.6.3. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karbonil klorida 44

Nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karboksilna kiselina **42** (0,04 g; 0,20 mmol) se otopi u 10 ml suhog toluena i doda se $SOCl_2$ (0,22 ml; 3,00 mmol). Reakcijska se smjesa zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. Otapalo se ukloni destilacijom pod sniženim tlakom te se talog nekoliko puta ispere suhim toluenom i ponovo upari do suha.

4.6.4. Priprava nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarbonil klorida 45

Nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilna kiselina **43** (0,35 g; 1,54 mmol) se otopi u 20 ml suhog toluena i doda se $SOCl_2$ (1,46 ml; 12,32 mmol). Reakcijska se smjesa 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.

4.6.5. Priprava *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-9-karboksamida 46

Sirovi produkt **44** dobiven prethodnom reakcijom suspendira se u 10 ml suhog toluena te se doda 3-dimetilamino-1-propilamin (0,03 ml; 0,20 mmol) i trietilamin (0,14 ml; 1,00 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira, talog se ispere sa razrijeđenom vodenom otopinom HCl-a i vodom te se osuši. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.6.6. Priprava *N,N'*-bis(*N'',N''*-dimetilaminopropil)nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksamida 47

Sirovi produkt **45** dobiven prethodnom reakcijom suspendira se u 20 ml suhog toluena te se doda 3-dimetilamino-1-propilamin (0,19 ml; 1,54 mmol) i trietilamin (1,07 ml; 7,70 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 48 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se profiltrira, talog se ispere sa razrijeđenom vodenom otopinom HCl-a i vodom te se osuši. Analizom NMR spektra zaključeno je da nije dobiven željeni produkt.

4.6.7. Priprava 9-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen hidroklorida 48

9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **40** (0,10 g; 0,43 mmol) se suspendira u 15 ml metoksietanola, reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C te se uvodi plinoviti HCl do zasićenja. Reakcijska smjesa se miješa 6 dana na sobnoj temperaturi, dok ne nestane CN- vrpca u IR spektru. Zatim se reakcijska smjesa profiltrira, a dobiveni se talog ispere suhim dietileterom do neutralnog. Dobiveni imino-ester se suspendira u apsolutnom etanolu te se doda etilendiamina (0,11 ml; 1,62 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. U ohlađenu reakcijsku smjesu se doda suhi dietileter, te se nastali talog profiltrira i nekoliko puta ispere dietileterom. Dobiveno je 5,90 mg (3,78%) sivog praškastog produkta.

4.6.8. Priprava 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorida 49

3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofen **41** (0,10 g; 0,43 mmol) suspendira se u 15 ml metoksietanola, reakcijska smjesa se ohladi na 0 °C te se uvodi plinoviti HCl do zasićenja. Reakcijska smjesa se miješa 4 dana na sobnoj temperaturi, dok ne nestane CN- vrpca u IR spektru. Zatim se reakcijska smjesa profiltrira, a dobiveni se talog ispere suhim dietileterom do neutralnog. Dobiveni imino-ester se suspendira u apsolutnom etanolu te se doda etilendiamina (0,02 ml; 0,27 mmol). Reakcijska smjesa se zagrijava na temperaturi vrenja 24 sata. U ohlađenu

reakcijsku smjesu se doda suhi dietileter, te se nastali talog profiltrira i nekoliko puta ispere dietileterom. Dobiveno je 9,10 mg (25,71%) sivog praškastog produkta.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 9,01 (s, 1H, H_{arom}), 8,31 (s, 1H, H_{arom}), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H, H_{arom}), 8,11 (s, 2H, H_{arom}), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H_{arom}), 3,79 (s, 8H, CH_2).

4.6.9. Priprava 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena 50

U kivetu za mikrovalni reaktor stavi se 3-fluor-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **39** (0,045 g; 0,20 mmol), piperidin (0,33 ml; 3,00 mmol) i 10 ml acetonitrila. Reakcijska smjesa se zagrijava u mikrovalnom reaktoru 17 sati na temperaturi od 170 °C i snazi 800 W. Nakon hlađenja otapalo se ukloni pod sniženim tlakom, a dobiveni uljni ostatak se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu uz diklormetan kao eluens. Dobiveno je 0,07 g (58,31%) smeđeg krutog ulja.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm) 8,38-8,30 (m, 2H, H_{arom}), 7,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H, H_{arom}), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{arom}), 7,46 (dd, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H, H_{arom}), 3,51 (s, 4H, CH_2), 1,65 (s, 6H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 152,27, 135,78, 132,85, 132,53, 130,98, 127,40, 124,28, 122,75, 118,71, 117,80, 105,06, 104,69, 98,70, 48,82, 25,53, 24,48.

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu priređeni su sljedeći spojevi: 3-(4-fluor--2-klorfenil)-2-fenilakrilonitril **4,** 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitril **12,** 2,3-difenilakrilonitril **13,** 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitril **14,** 3-(4-nitrofenil)-2-fenilakrilonitril **15,** 4-fluor-stilben **16,** 4-cijano-stilben **17,** 9-cijano-3-fluorfenantren **18,** 9-cijanofenantren **19,** 3,9-dicijanofenantren **20,** fenantren-9-karboksilna kiselina **22,** fenantren-3,9-dikarboksilna kiselina **23,** fenantren-9-karbonil klorid **24,** fenantren-3,9-dikarbonil klorid **25,** 3-*N*-piperidinil-9-cijanofenantren **30,** 3-*N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)-9-cijanofenantren **31,** 3-*N*-piperazinil-9-cijanofenantren **32,** 3-*N*-izobutilamino-9-cijanofenantren **33,** 3-(4-fluorfenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **35,** 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **36,** 3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **37,** 3-(4-nitrofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitril **38,** 9-cijano-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofen **39,** 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **40,** 3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofen **41,** nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karboksilna kiselina **42**, nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilna kiselina **43,** nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karbonil klorid **44,** nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarbonil klorid **45,** 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorid **49** i 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **50**.

- Aciklički prekursor **4** priređen je reakcijom kondenzacije benzilcijanida i 2-klor-4-fluor-benzaldehida, dok sinteza prekursora **5** reakcijom kondenzacije benzilcijanida i 2-klorbenzoil-klorida nije bila uspješna.
- Aciklički derivati akrilonitrila **12, 13, 14** i **15** priređeni su reakcijom kondenzacije benzilcijanida i *p*-supstituiranih benzaldehida u apsolutnom metanolu i korištenje natrijevog metoksida, dok su derivati **16** i **17** priređenj Wittigovom reakcijom u apsolutnom etanolu.
- Derivati fenantrena **18, 19, 20** i **21** priređeni su fotokemijskom dehidrociklizacijom u etanolu, ali željeni spoj **21** nije dobiven.
- Sinteza amidnih derivata fenantrena **26** i **27** provedena reakcijom kondenzacije acilnih-klorida **24** i **25** i 3-dimetilamino-1-propilamina u apsolutnom toluenu nije bila uspješna.
- Sinteza 9-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida **28** i 3,9-di-(2-imidazolinil)fenantren hidroklorida **29** provedena Pinnerovom reakcijom u apsolutnom etanolu nije bila uspješna.
- 3-amino supstituirani derivati fenantrena **30, 31, 32** i **33** priređeni su reakcijom nekatalizirane aminacije 9-cijano-3-fluorfenantren **18** i odgovarajućih amina potpomognutom mikrovalnim zračenjem.

- Tienil-supstituirani aciklički derivati **35, 36, 37** i **38** priređeni su reakcijom kondenzacije tiofen-2-acetonitrila i *p*-supstituranih benzaldehida u apsolutnom metanolu uz korištenje natrijevog metoksida.
- Derivati nafto[2,1-*b*]tiofena **39, 40** i **41** priređeni su fotokemijskom dehidrociklizacijom acikličkih prekursora u etanolu.
- Sinteza amidnih derivata nafto[2,1-*b*]tiofena **46** i **47** provedena reakcijom kondenzacije acilnih-klorida **44** i **45** i 3-dimetilamino-1-propilamina u apsolutnom toluenu nije bila uspješna
- Sinteza 9-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen hidroklorid **48** i 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen hidroklorid **49** provedena je Pinnerovom reakcijom u apsolutnom etanolu, pri čemu spoj **48** nije dobiven.
- 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofen **50** priređen je reakcijom nekatalizirane aminacije 9-cijano-3-fluornafto[2,1-*b*]tiofena **39** i piperidina potpomognutom mikrovalnim zračenjem.
- Tijek fotokemijskih rekacija praćen je UV/Vis spektroskopiojom.
- Struktura priređenih spojeva potvrđena je ^{1}H NMR, ^{13}C NMR i IR spektroskopijom i UV spektrometrijom.

6. LITERATURA

1. a) Y. J. Chen, H. H. Chen, *Org. Lett.* **8** (2006) 5609; b) R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 4791; c) F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 3251; d) S. Narayan, Y. Seelhammer, R. E. Gawley, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 757.

2. Y. C. Wong, T. T. Jayanth, C. H. Cheng, *Org. Lett*. **8** (2006) 5613.

3. a) R. V. Perumal,R .Mahesh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006) 2769; b) A. Monge, J. A. Palop, J. C. Del Castillo, J. M. Calder'o, J. Roca, G. Romero, J. Del Rio, B. J. Lasheras, *Med. Chem.* **36** (1993) 2745; c) E. Zifa, G: Fillion, *Pharmacol. Rev*. **44** (1992) 401; d) W. C. Lumma, J. L. Victor, C. A. Stone, R. D. Hartman, W. S. Saari, E. L. J. Engelhardt, *Med. Chem.* **24** (1981) 93; e) W. C. Lumma, R. D. Hartman, W. S. Saari, E. L. J. Engelhardt, *Med. Chem.* **21** (1978) 536.

4. A. Kovács, A. Vasas, J. Hohmann, *Phytochemistry* **69** (2008) 1084.

5. S. O. Francisco de Azeredo, J. D. Figueroa-Villar, Phenanthrene derivatives for synthesis and applications in medicinal chemistry: a review, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 3, Issue 11, 2014.

6. a) M. Bonaterra, S. E. Martin, R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett*. **47** (2006) 3511; b) R. Gujadhur, D. Venkataraman, *Tetrahedron Lett*. **44** (2003) 81; c) N. Taniguchi, T. J. Onami, *Org. Chem.* **69** (2004) 915.

7. S. D. Pastor, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 859.

8. Y. C. Wong, T. T. Jayanth, C. H. Cheng, *Org. Lett*. **24** (2006) 5613.

9. A. B. Pierini, R. A. Rod, *J. Org. Chem.* **44** *(*1979) 4667.

10. W. J. Schmitt, E. J. Moriconi, W. F. O'Connor, The ozonolysis of phenanthrene. *J Am Chem Soc*, **77(21)** (1955) 5640-5642.

11. S. C. Chan, J. P. Jang, Y. J. Cherng, Microwave-assisted synthesis of substituted phenanthrenes, anthracenes, acenphthenes, and fluorenes, *Tetrahedron* **65** (2009) 1977-1981.

12. a) B. M. Costa, M. W. Irvine, G. Fang, R. J. Eaves, M. B. Mayo-Martin, D. A. Skifter, D. E. Jane, D. T. Monaghan, *JPET* **337** (2010) 614; b) D. T. Monaghan, M. W. Irvine, B. M. Costa, G. Fang, D. E. Jane, *Neurochem. Int.* **61** (2012) 581; c) G. L. Collingridge, A. Volianskis, N. Bannister, G. France, L. Hanna, M. Mercier, P. Tidball, G. Fang, M. W. Irvine, B. M. Costa, D. T. Monaghan, Z. A. Bortolotto, E. Molnar, D. Lodge, D. E. Jane, *Neuropharmacology* **64** (2013) 13.

13. M. W. Irvine, G. Fang, R. Eaves, M. B. Mayo-Martin, E. S. Burnell, B. M. Costa, G. R. Culley, A. Volianskis, G. L. Collingridge, D. T. Monaghan, D. E. Jane, Synthesis of series of

novel 3,9-disubstituted phenanthrenes as analogues of known N-methyl-D-aspartate receptor allosteric modulators, *Synthesis*, **47** (2015) New York

14. E. Mosettig, J. Van de Kamp, *J. Am. Chem. Soc.* **54** (1932) 3328.

15. M. W. Irvine, B. M. Costa, D. Dlaboga, G. R. Culley, R. Hulse, C. L. Scholefield, P. Atlason, G. Fang, R. Eaves, R. Morley, M. B. Mayo-Martin, M. Amici, Z. A. Bortolotto, L. Donaldson, G. L. Collingridge, E. Molar, D. T. Monaghan, D. E. Jane, *J. Med. Chem*. **55** (2012) 327.

16. E. J. LaVoie, L. Tulley-Freiler, V. Bedenko, D. Hoffmann, Mutagenicuty, Tumor-initiating Activity, and Metabolism of Methylphenanthrenes, *Cancer research* **4** (1981) 3441-3447.

17. A. D. Yapi, M. Mustofa, A. Valentin, O.Chavignon, J. C. Teulade, M. Mallie, J. P. Chapat, Y. Blache, New Potential Antimalarial Agents: Synthesis and Biological Activities of Original Diaza-analogs of Phenanthrene, *Chem. Pharm. Bull.* **48** (2000) 1886-1889.

18. S. Li, L. Han, L. Sun, D. Zheng, J. Liu, Y. Fu, X. Huang, Z. Wang, Synthesis and Antitumor Activities of Phenanthrene-Based Alkaloids, *Molecules* **14** (2009) 5042-5053.

19. A. Kovács, Isolation and structure elucidation of compounds with antitumor activity from *Tamus communis* and *Xanthium italicum*, Ph.D. Thesis, Szeged, 2009.

20. R. D. Kshirsagar, Y. B. Kanekar, S. D. Jagtap, S. N. Upadhyay, R. Rao, S. P. Bhujbal, J. N. Kedia, Phenanthrenes of *Eulophia ochreata* Lindl., *International Journal of Green Pharmacy*, 2010.

21. D. E. Okwu, F. U. Nnamdi, A novel antimicrobial phenethrene alkaloid from *Bryopyllum pinnatum*, *J. Chem. Pharm. Res.* **3(2)** (2011) 27-33.

22. L. Wolińska, P. Brzuzan, M. Woźny, M. Góra, M. K. Łuczyński, P. Podlasz, S. Kolwicz, A. Piasecka, Preliminary study on adverse effects of phenanthrene and its methyl and phenyl derivatives in larval zebrafish, *Danio rerio*, *Environmental biotechnology* **7(1)** (2011) 26-33.

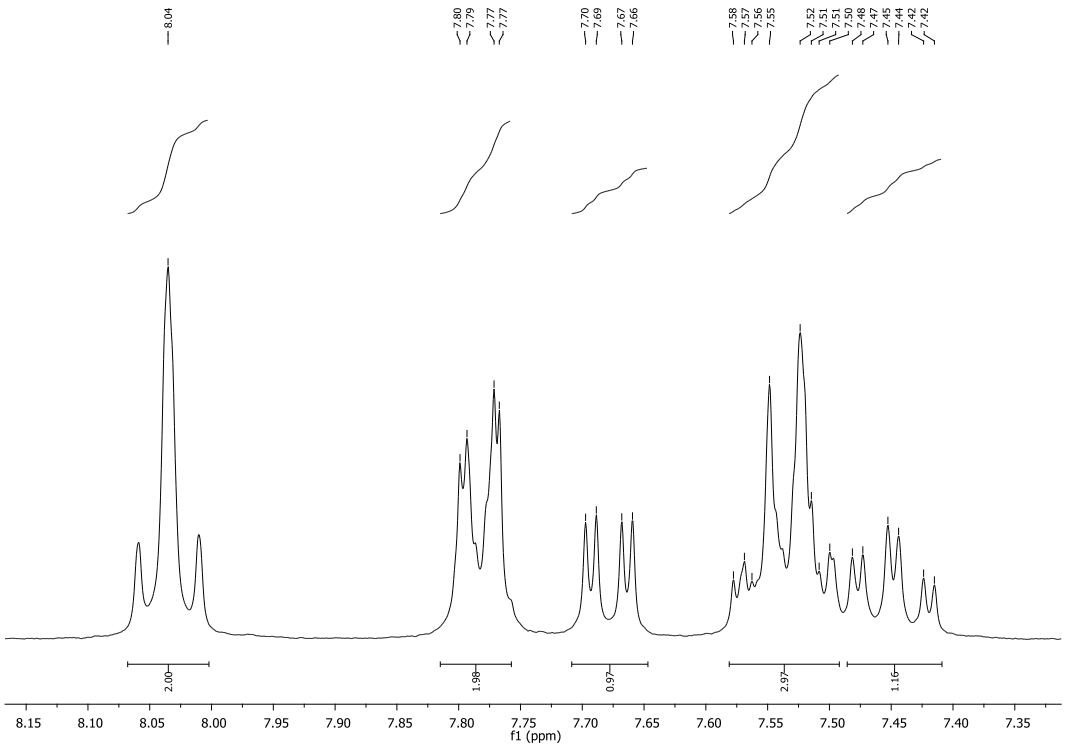
23. C. L. Lee, Y. T. Lin, F. R. Chang, G. Y. Chen, A. Backlund, J. C. Yang, S. L. Chen, Y. C. Wu; Synthesis and Biological Evaluation of Phenanthrenes as Cytotoxic Agents with Pharmacophore Modeling and ChemGPS-NP Prediction as Topo II Inhibitors, *PLoS ONE* **7(5)** (2012) e37897.

24. Y. Lin, F. Wang, L.-J. Yang, Z. Chun, J.-K. Bao, G.-L. Zhang; Anti-inflammatory phenanthrene derivatives from stems of Dendrobium denneanum, *Phytochemistry* **95** (2013) 242–251.

7. PRILOZI

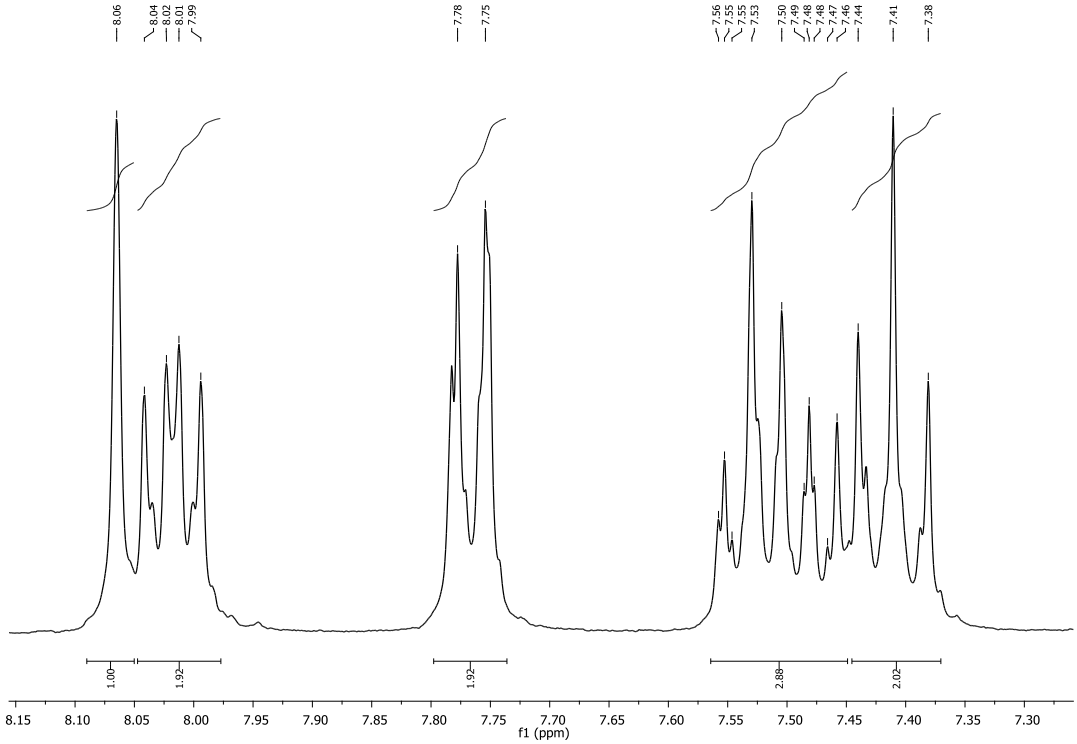
Prilog 1.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-fluor--2-klorfenil)-2-fenilakrilonitrila **4**

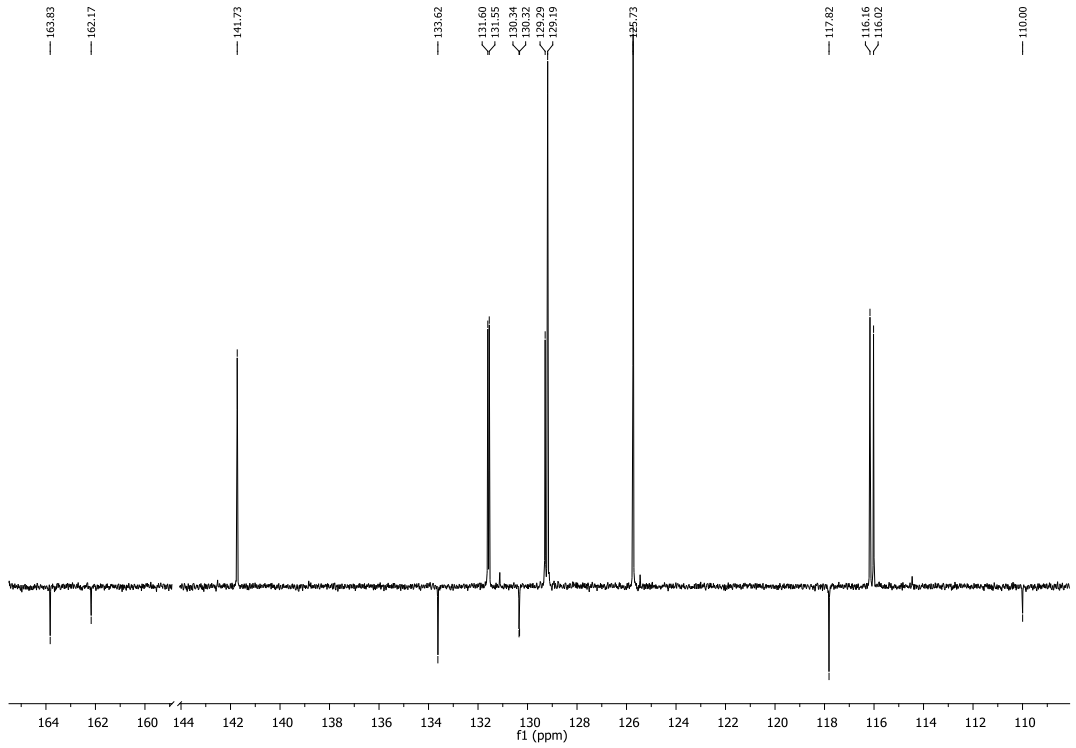


Prilog 2.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitrila **12**

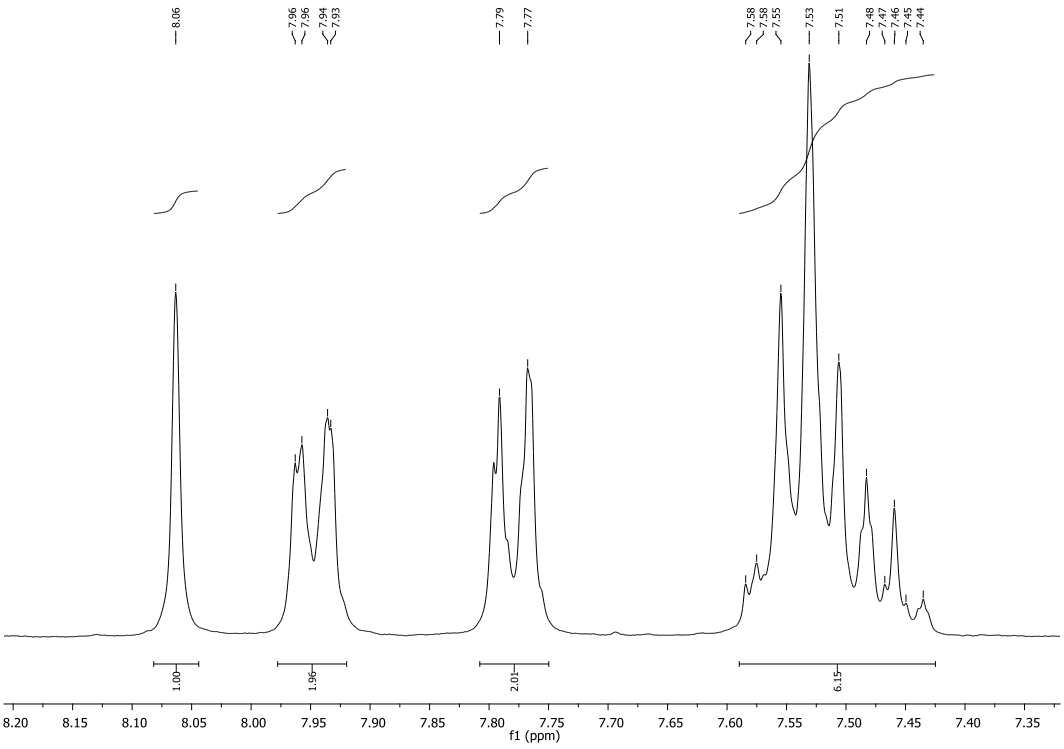


b) ^{13}C NMR spektar 3-(4-fluorfenil)-2-fenilakrilonitrila **12**



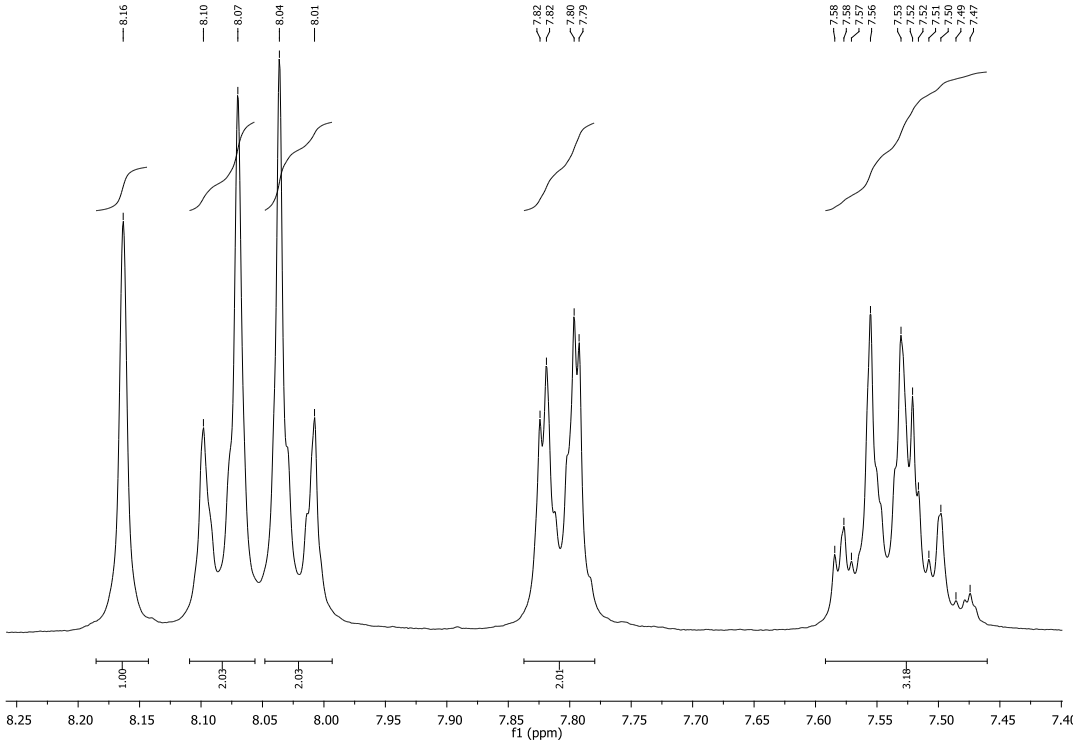
Prilog 3.

a) ^{1}H NMR spektar 2,3-difenilakrilonitrila **13**



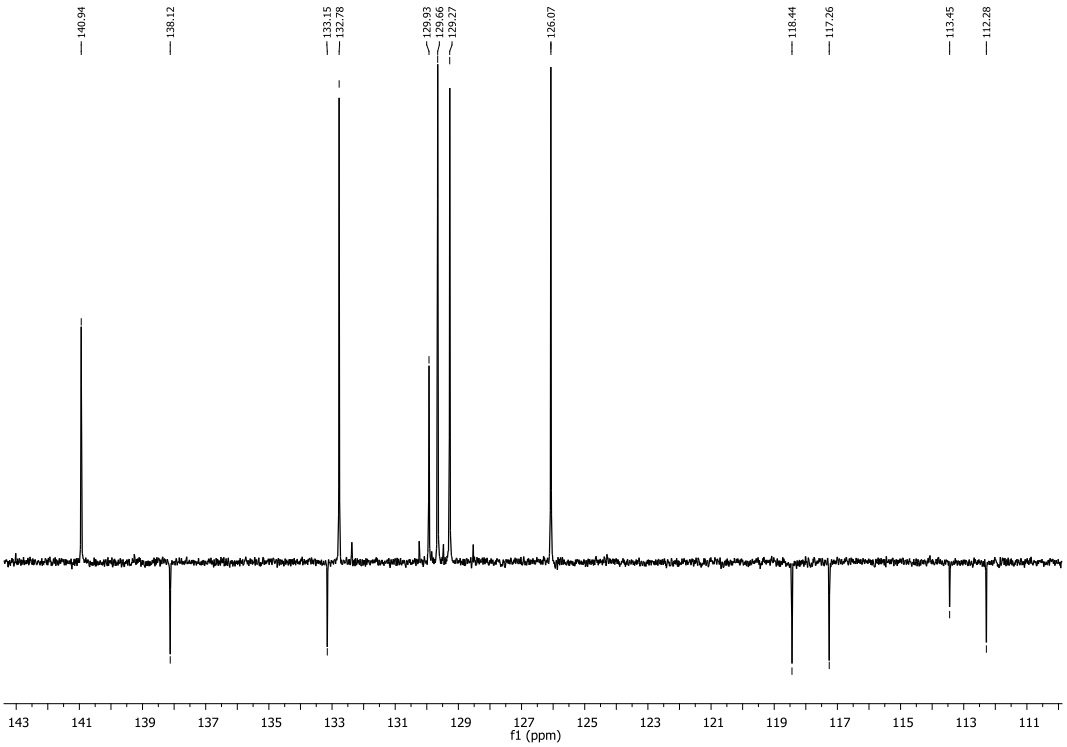
Prilog 4.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitrila **14**



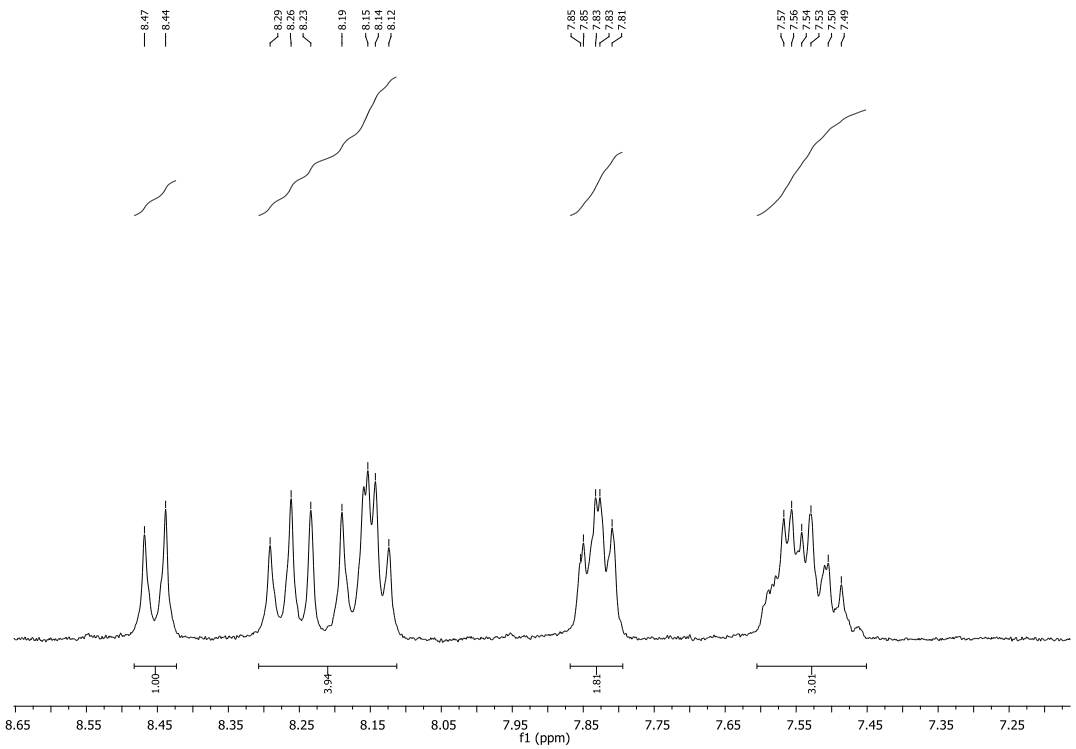
b)

b) ^{13}C NMR spektar 3-(4-cijanofenil)-2-fenilakrilonitrila **14**

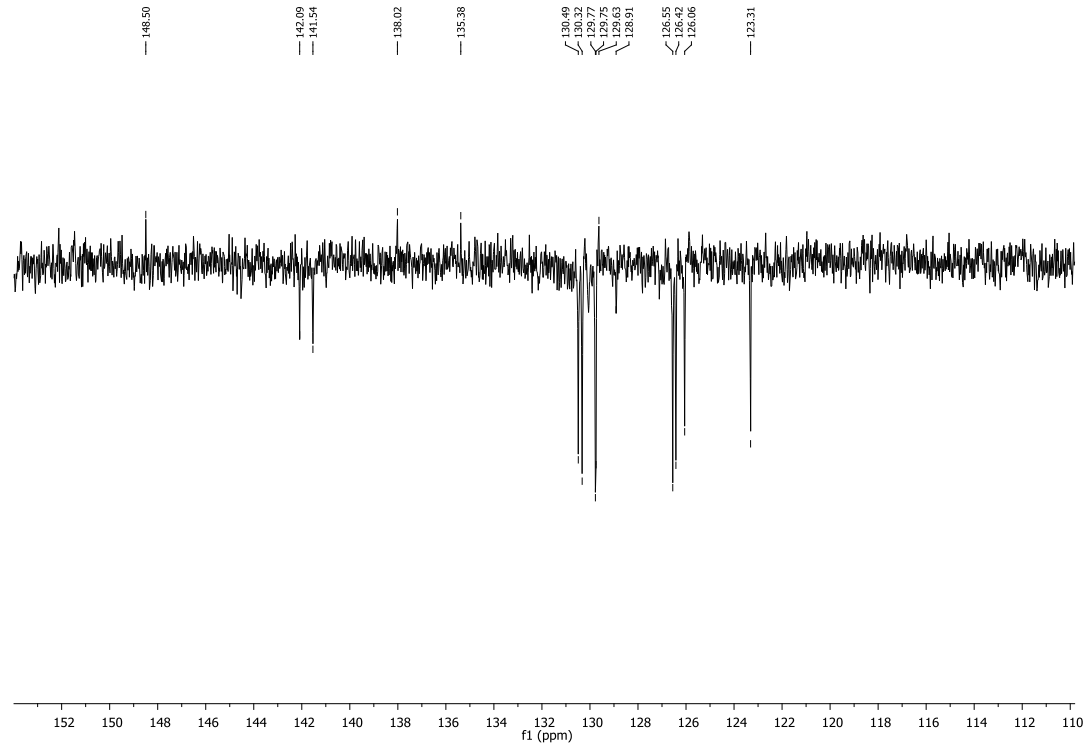


Prilog 5.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-nitrofenil)-2-fenilakrilonitrila **15**

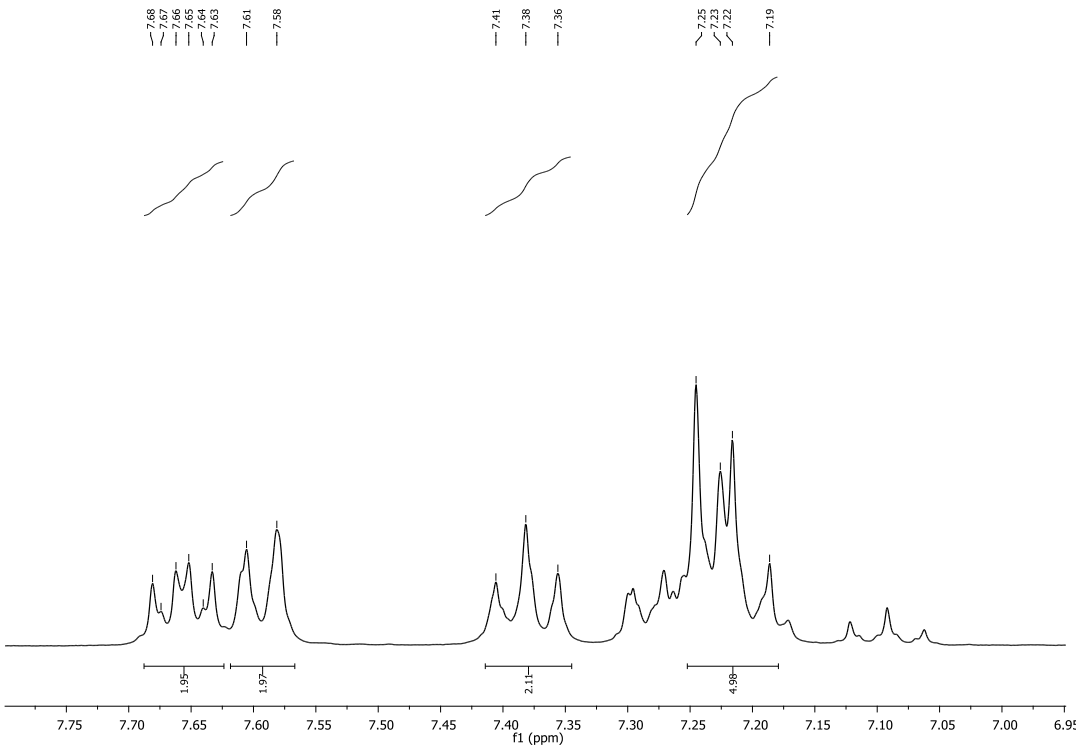


b) ^{13}C NMR spektar 3-(4-nitrofenil)-2-fenilakrilonitrila **15**



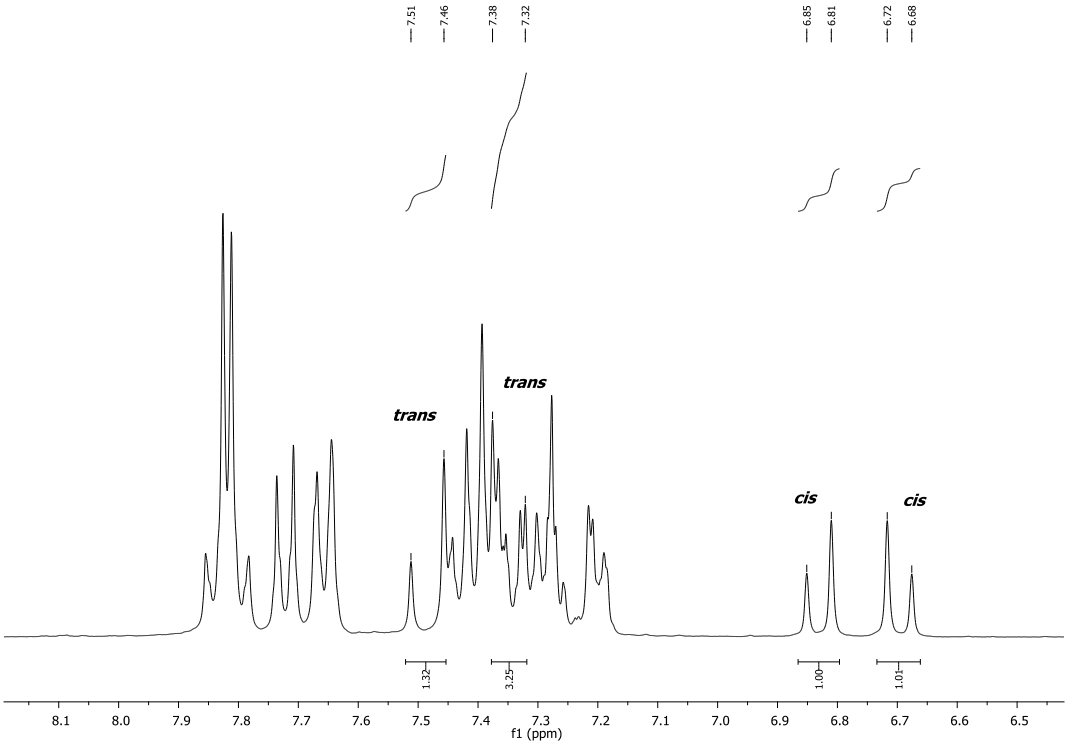
Prilog 6.

a) ^{1}H NMR spektar 4-fluor-stilbena **16**



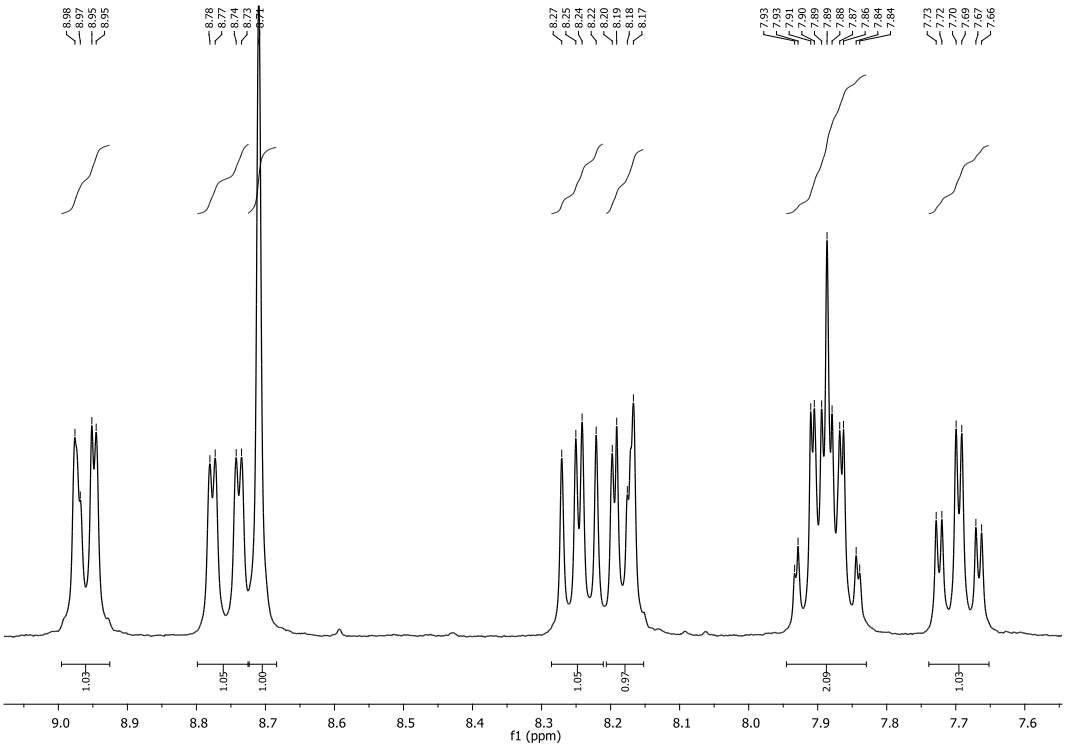
Prilog 7.

a) ^{1}H NMR spektar 4-cijano-stilbena **17**

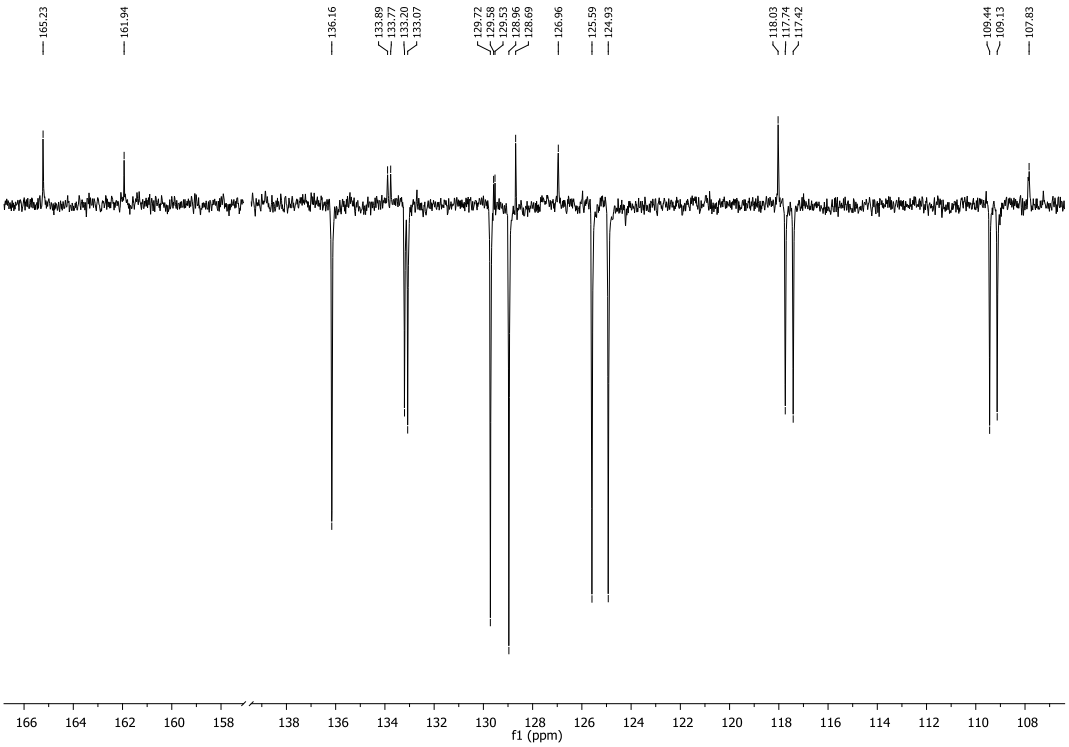


Prilog 8.

a) ^{1}H NMR spektar 9-cijano-3-fluorfenantrena **18**

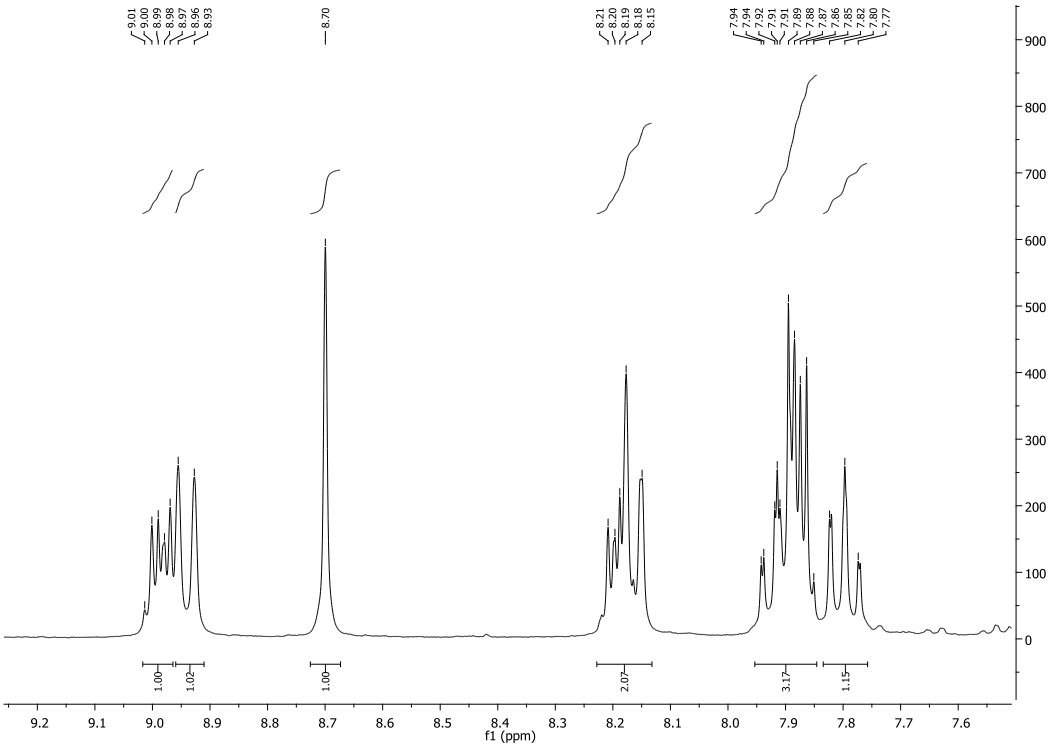


b) ^{13}C NMR spektar 9-cijano-3-fluorfenantrena **18**



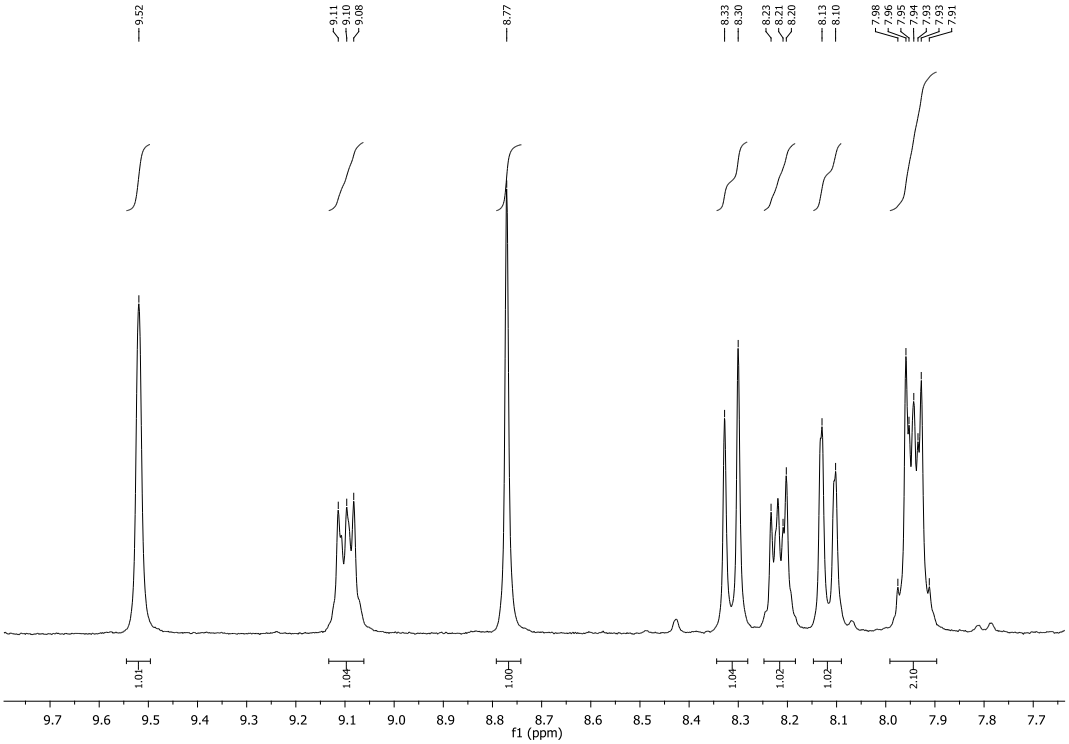
Prilog 9.

a) ^{1}H NMR spktar 9-cijanofenantrena **19**

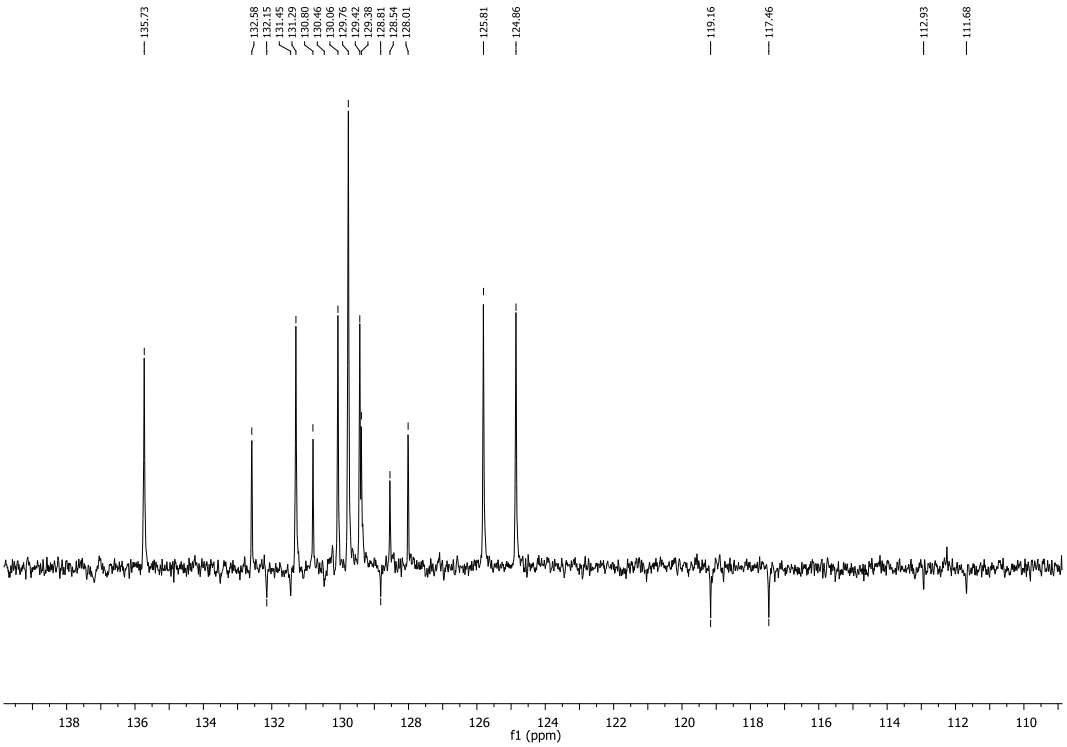


Prilog 10.

a) ^{1}H NMR spektar 3,9-dicijanofenantrena **20**

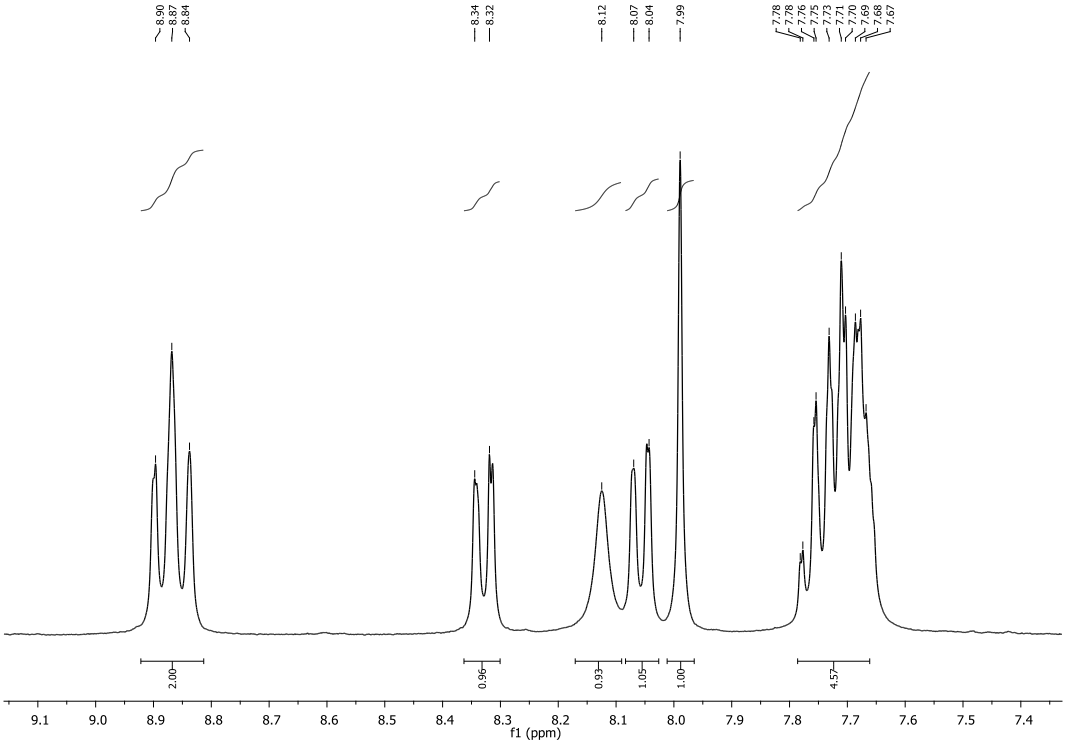


b) ^{13}C NMR spektar 3,9-dicijanofenantrena **20**

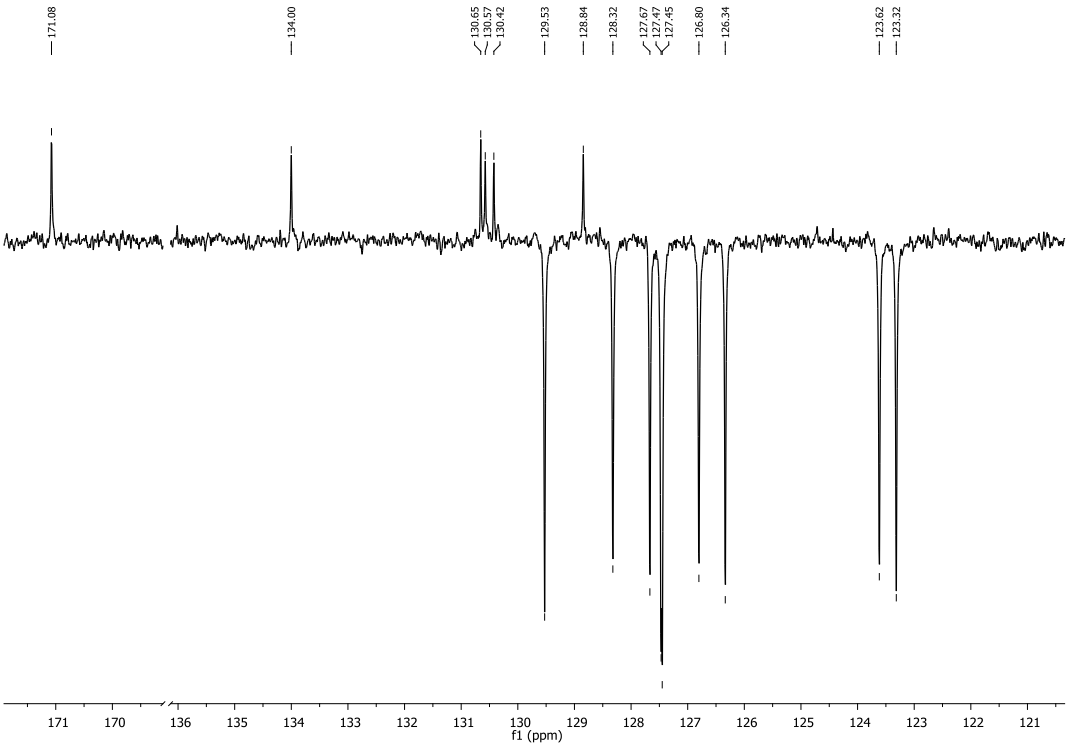


Prilog 11.

a) ^{1}H NMR spektar fenantren-9-karboksilne kiseline **22**

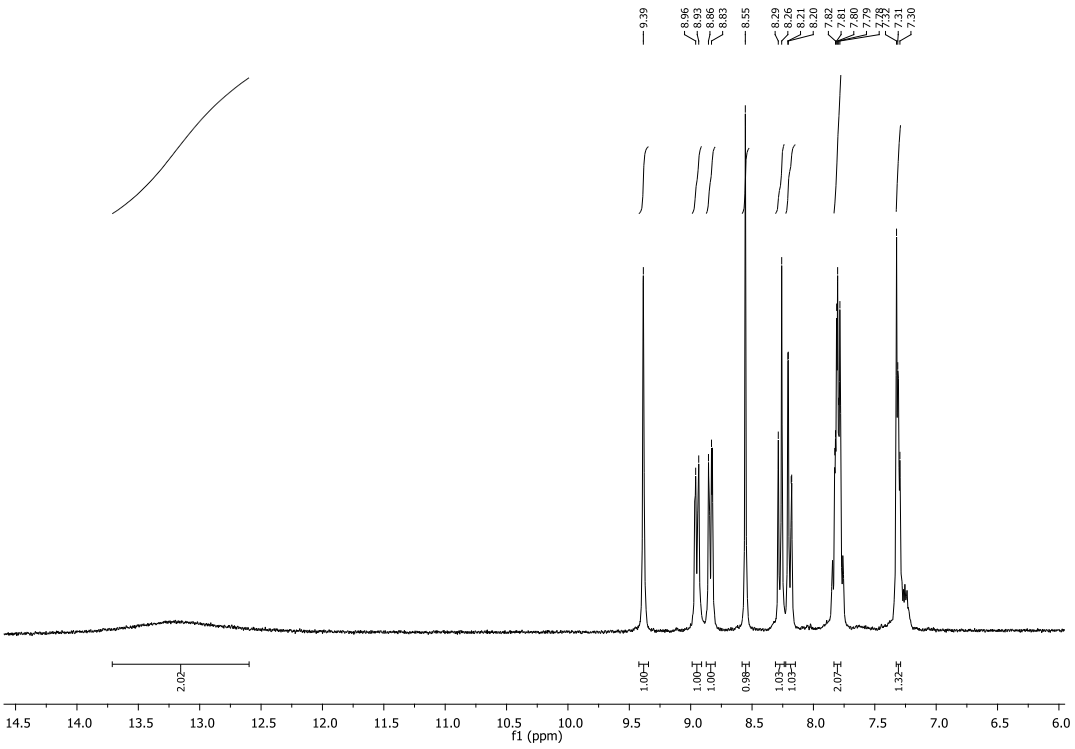


b) ^{13}C NMR spektar fenantren-9-karboksilne kiseline **22**



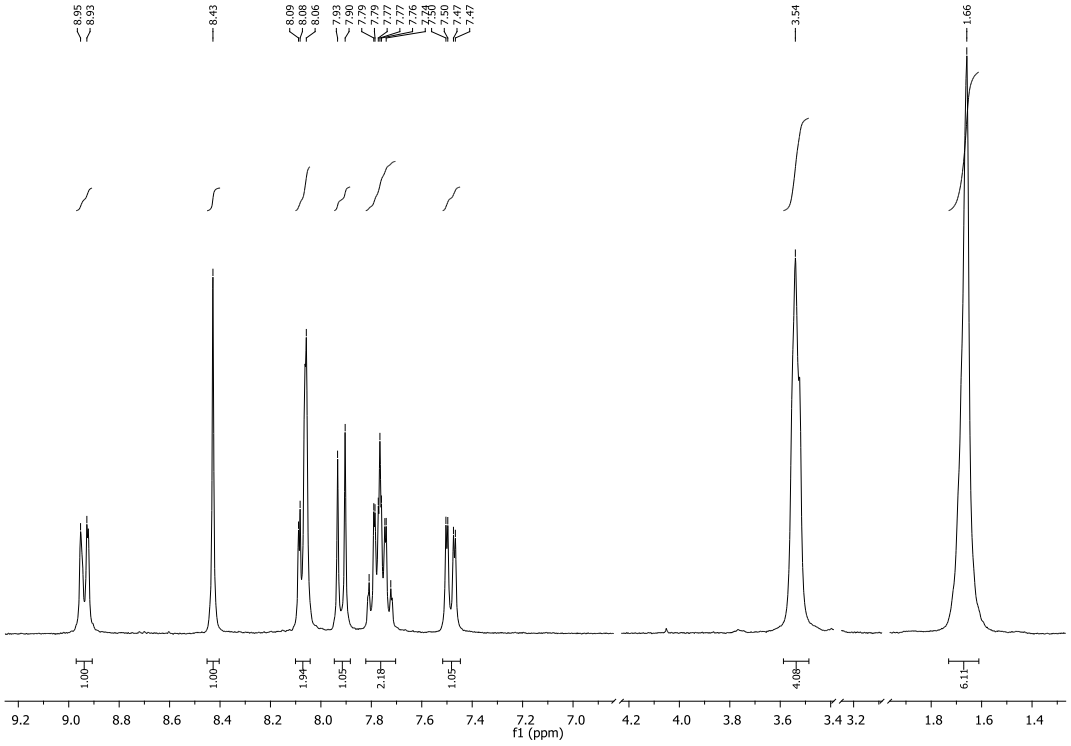
Prilog 12.

a) ^{1}H NMR spektar fenantren-3,9-dikarboksilne kiseline **23**

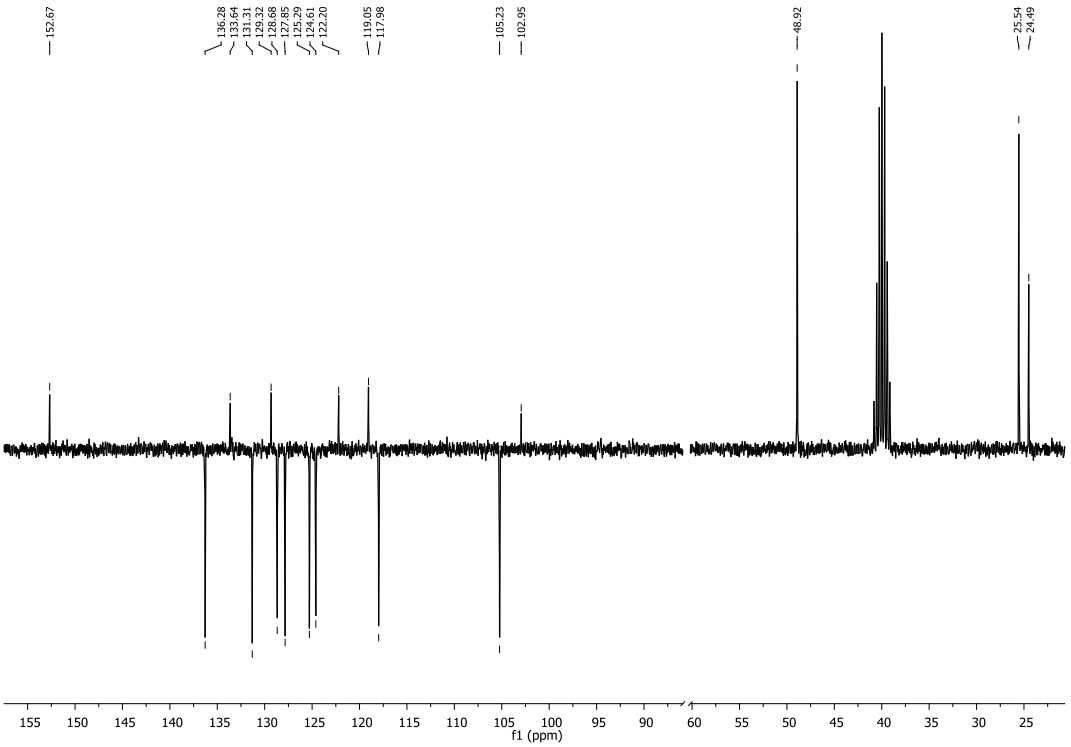


Prilog 13.

a) ^{1}H NMR spektar 3-*N*-piperidinil-9-cijanofenantrena **30**

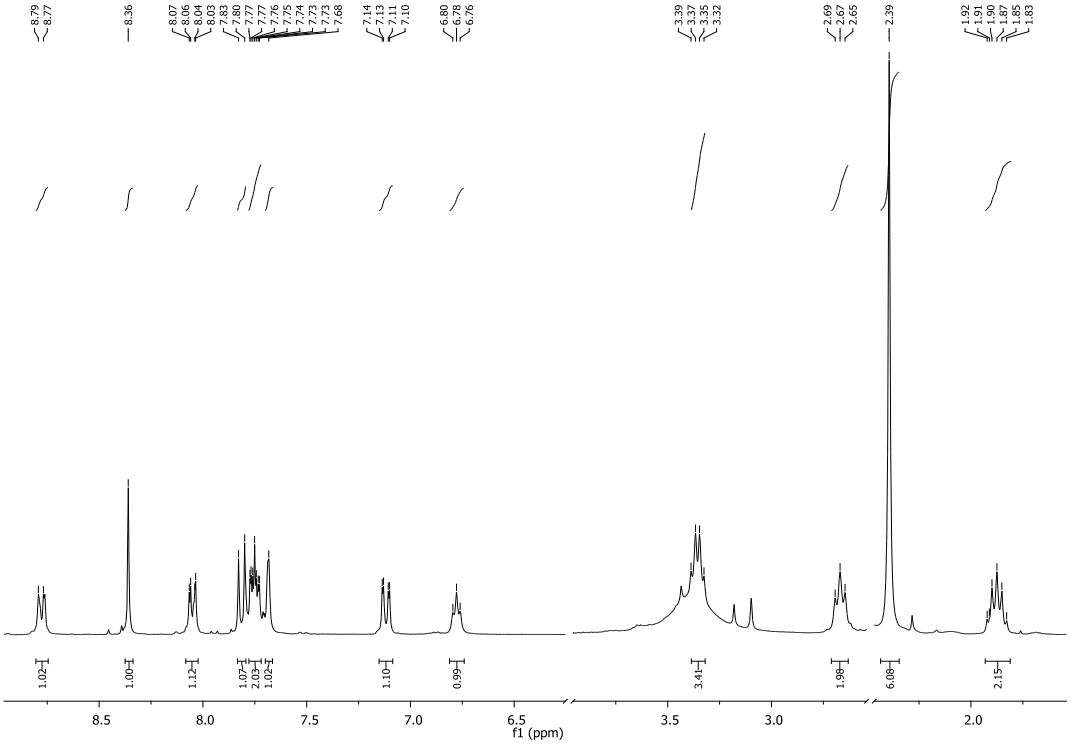


b) ^{13}C NMR spektar 3-*N*-piperidinil-9-cijanofenantrena **30**

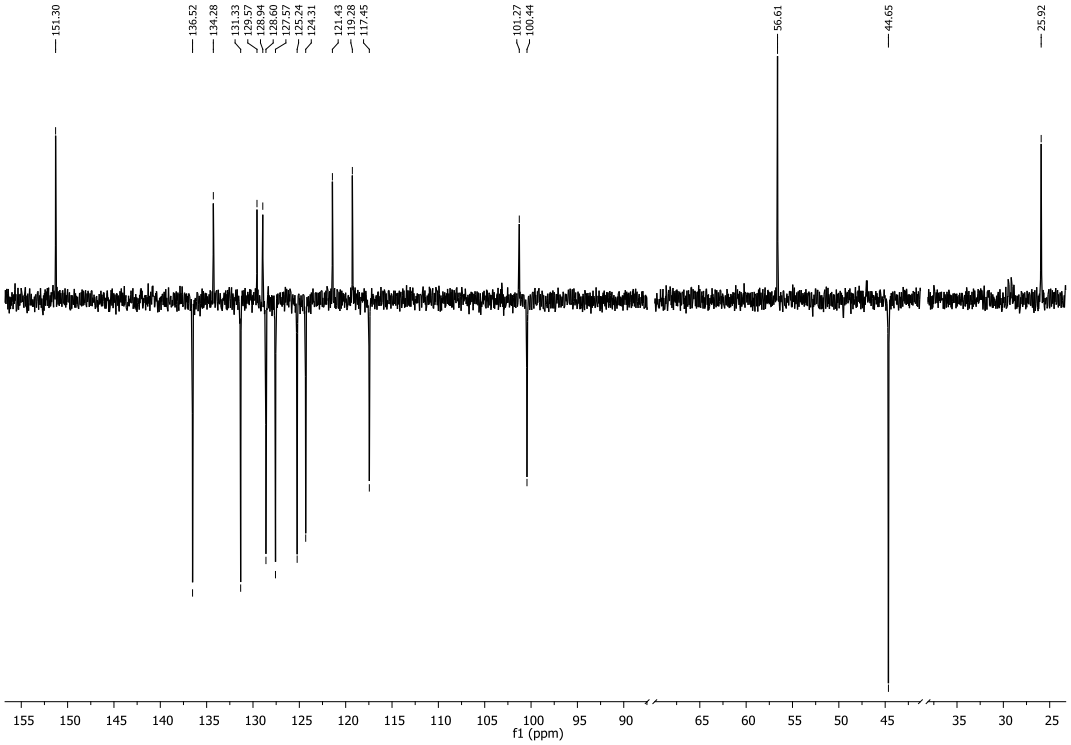


Prilog 14.

a) ^{1}H NMR spektar 3-*N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)-9-cijanofenantrena **31**

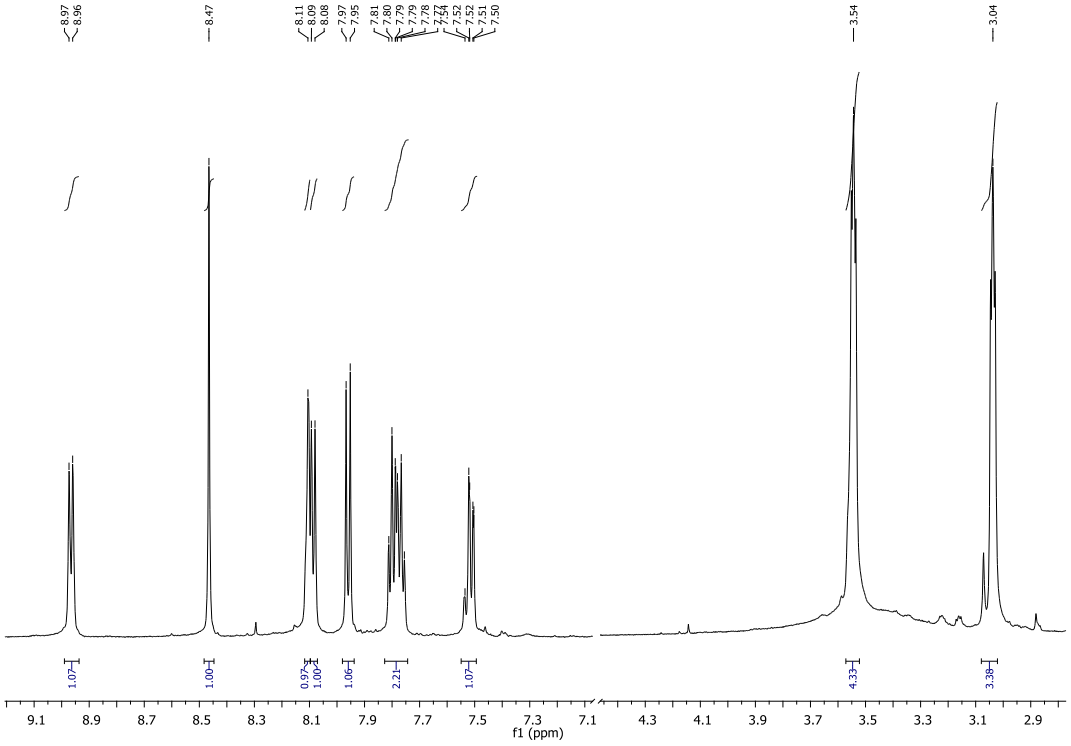


b) ^{13}C NMR spektar 3-*N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminopropil)-9-cijanofenantrena **31**

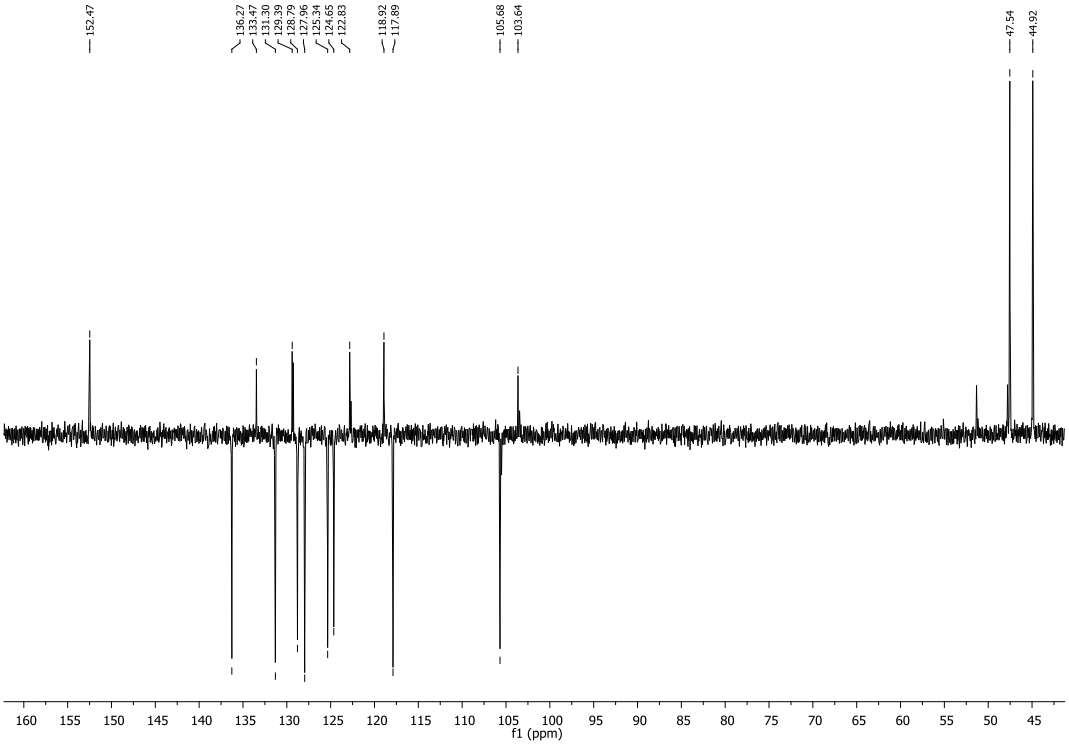


Prilog 15.

a) ^{1}H NMR spektar 3-*N*-piperazinil-9-cijanofenantrena **32**

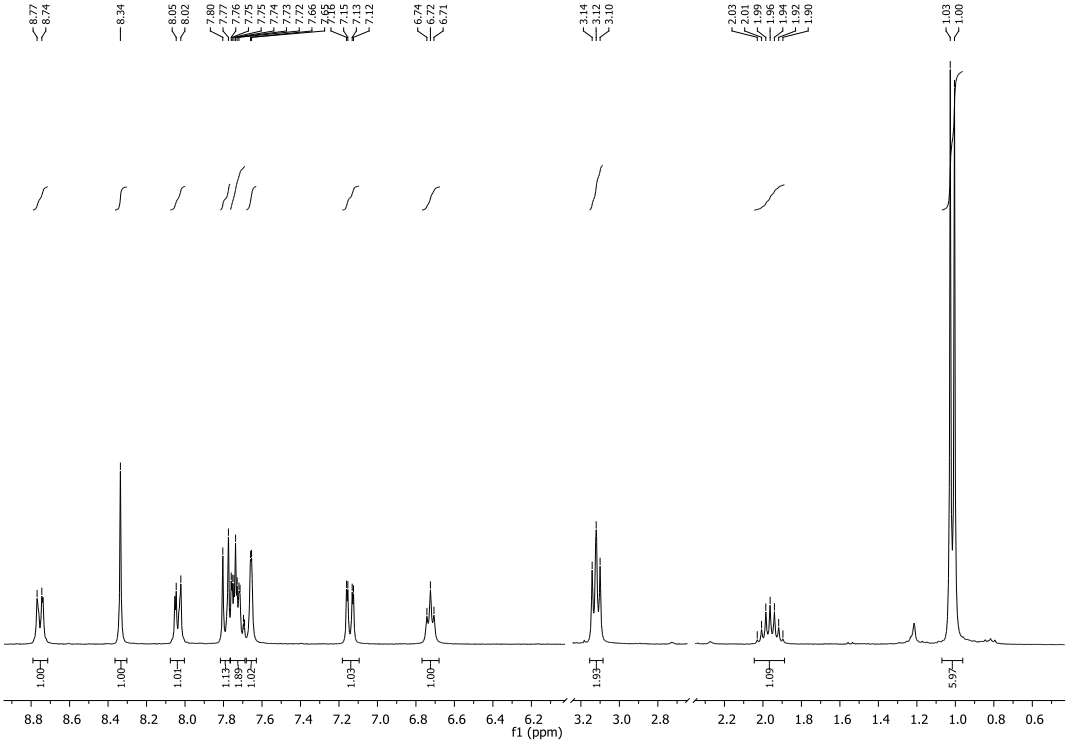


b) ^{13}C NMR spektar 3-*N*-piperazinil-9-cijanofenantrena **32**

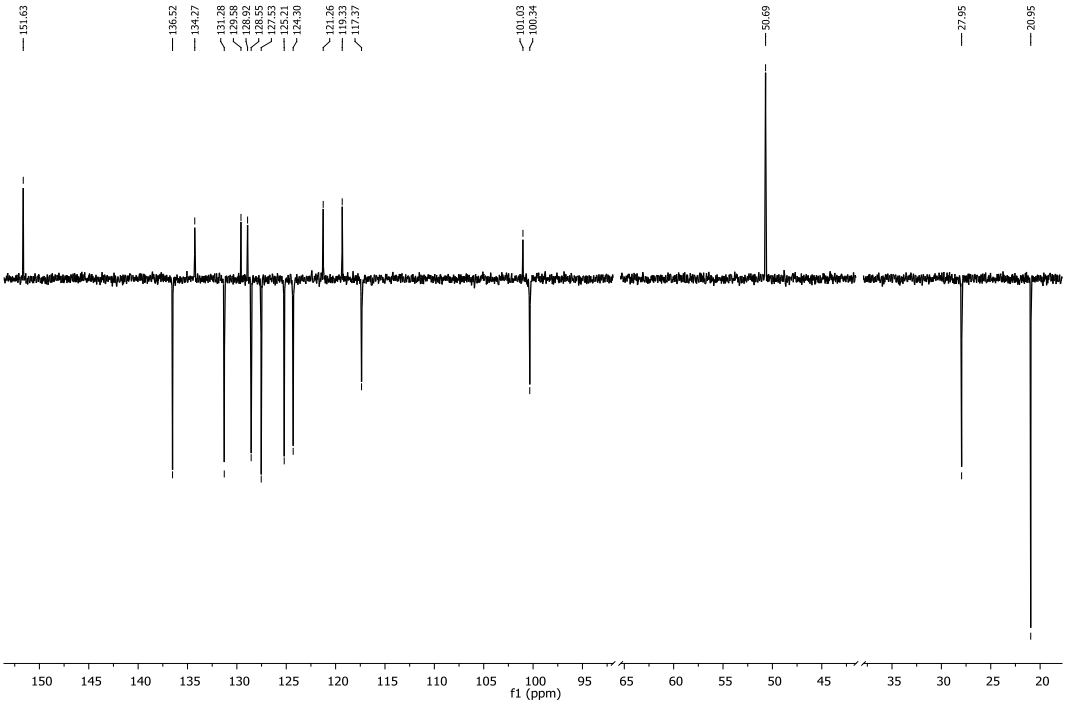


Prilog 16.

a) a) ^{1}H NMR spektar

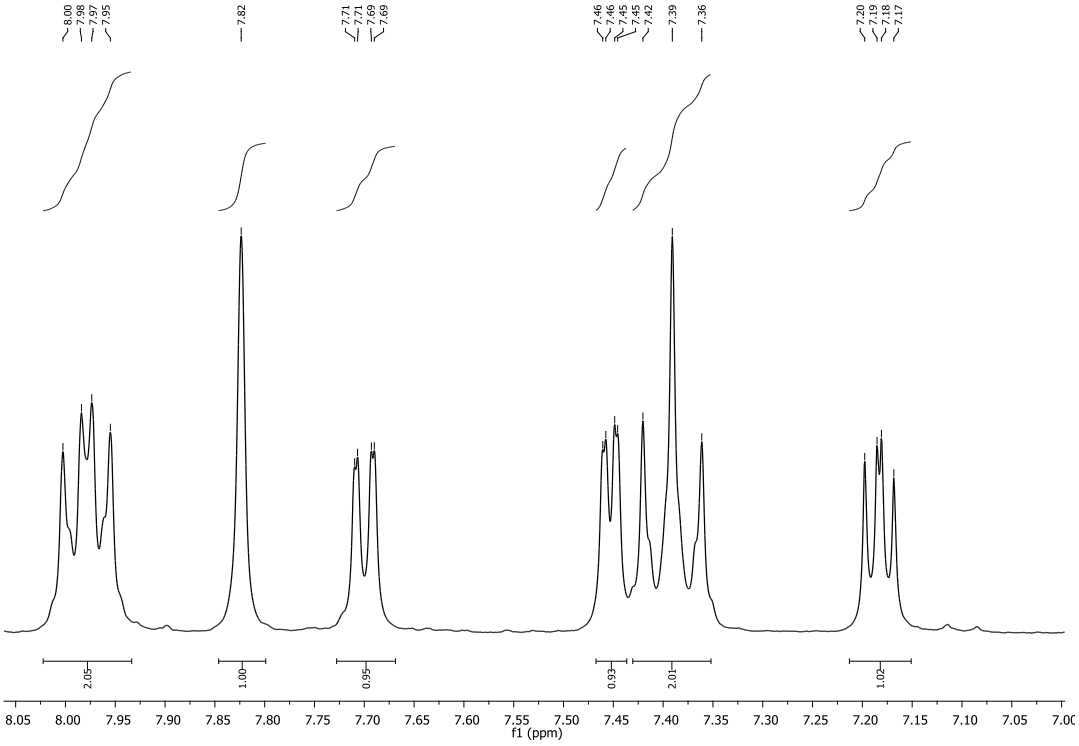


b) ^{13}C NMR spektar 3-*N*-izobutilamino-9-cijanofenantrena **33**



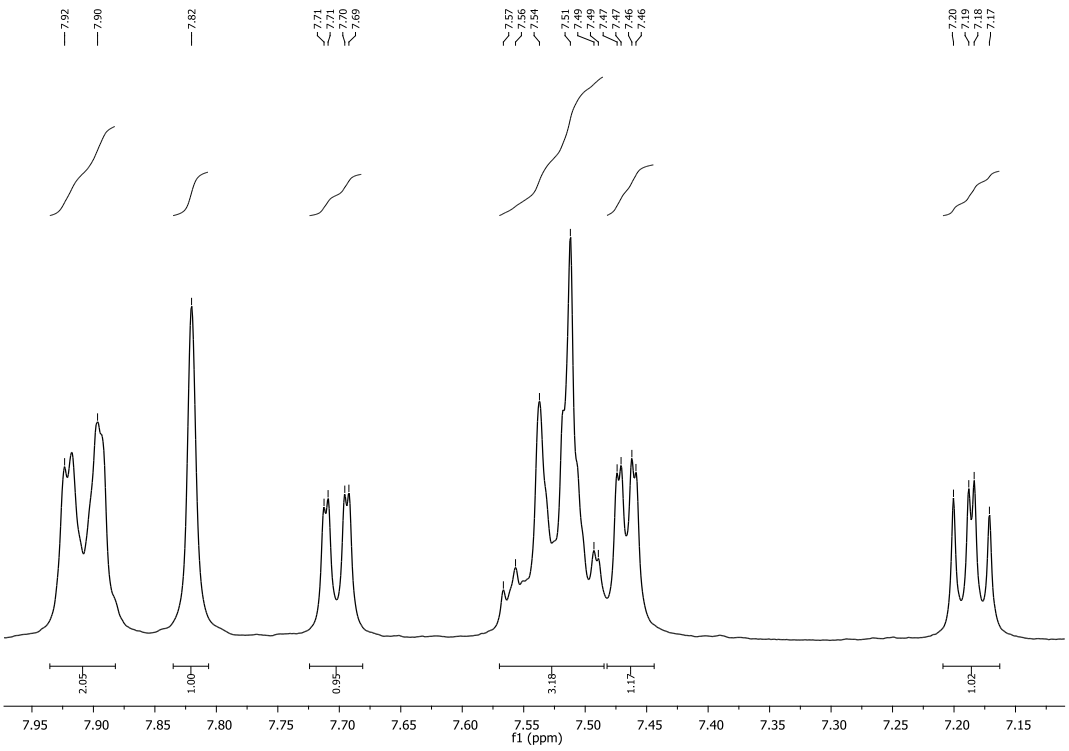
Prilog 17.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-fluorfenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **35**



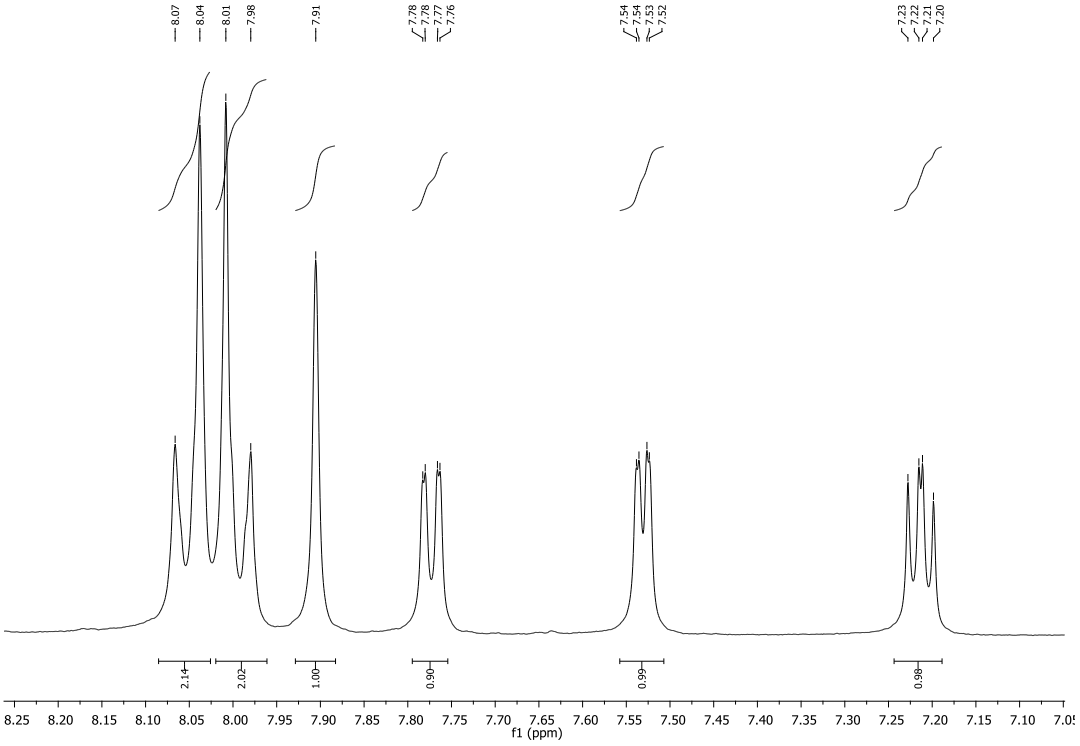
Prilog 18.

a) ^{1}H NMR spektar 3-fenil-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **36**



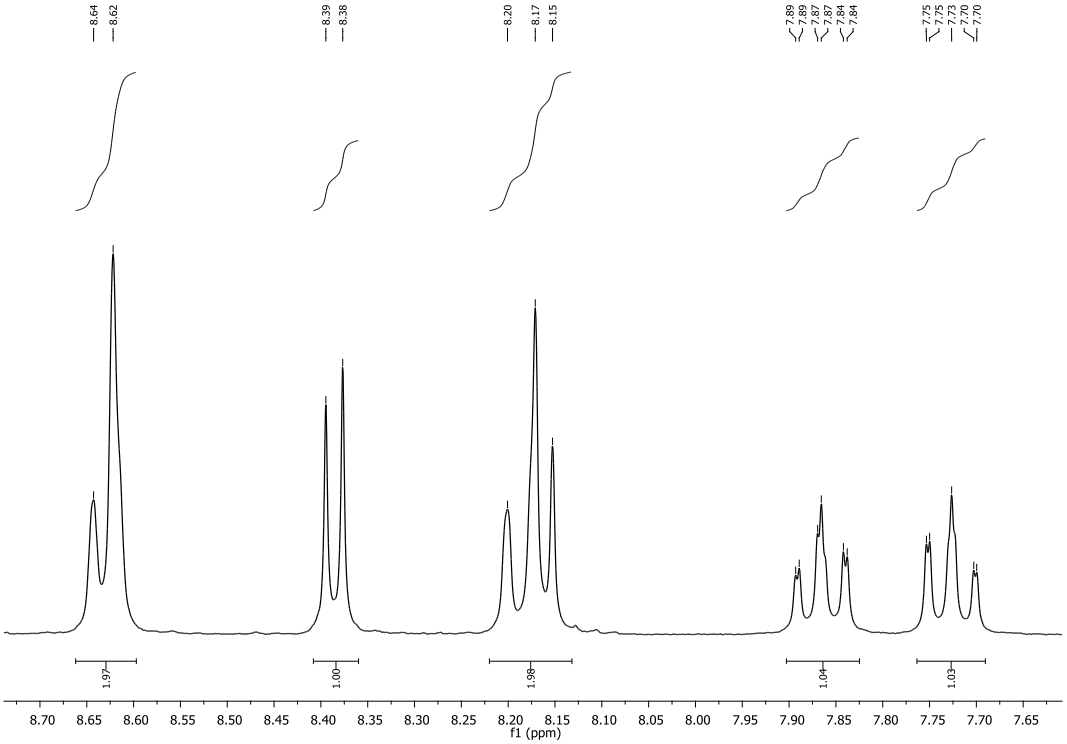
Prilog 19.

a) ^{1}H NMR spektar 3-(4-cijanofenil)-2-(tiofen-2-il)akrilonitrila **37**

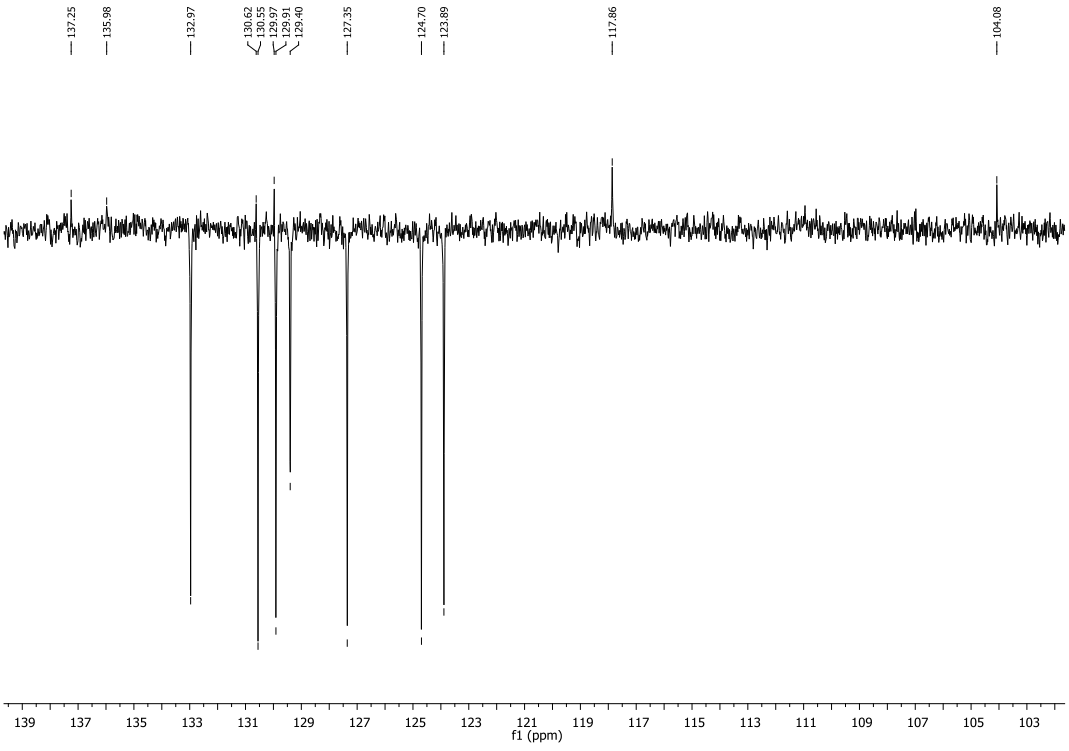


Prilog 20.

a) ^{1}H NMR spektar 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **40**

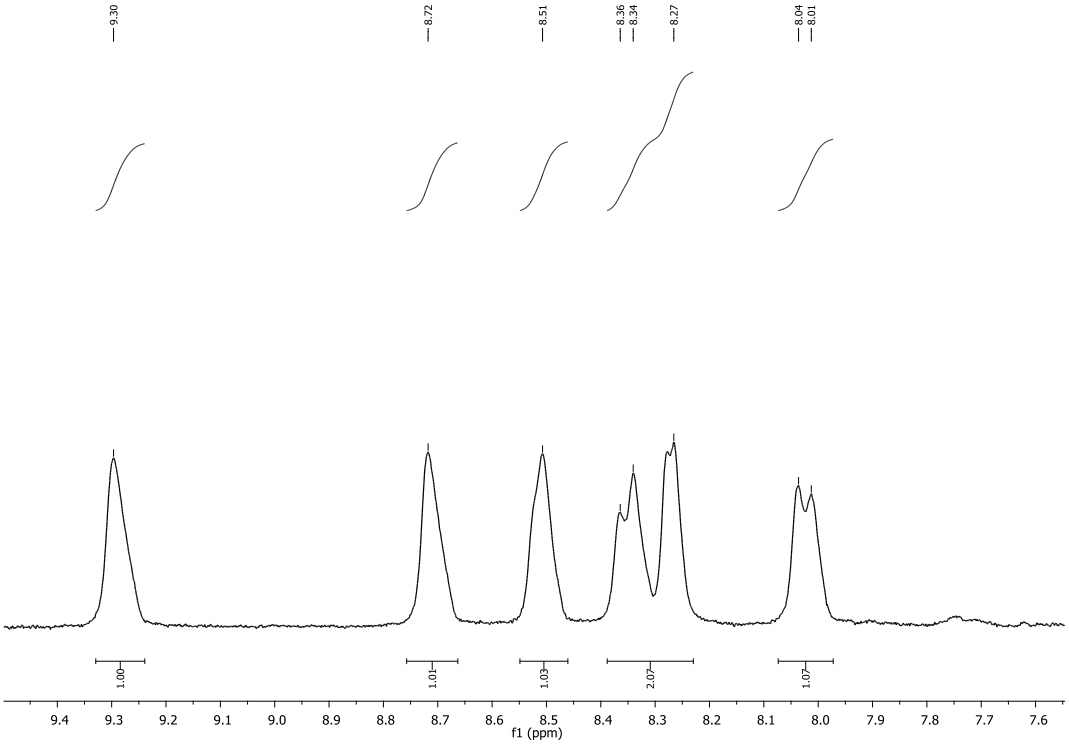


b) ^{13}C NMR spektar 9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **40**

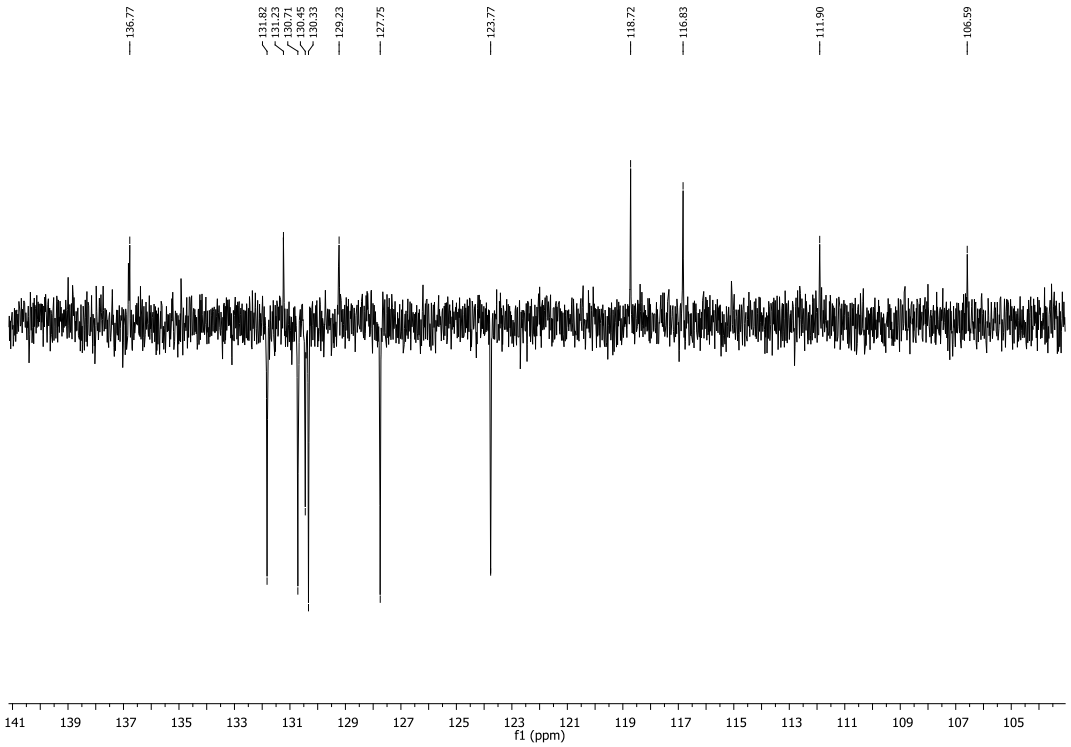


Prilog 21.

a) ^{1}H NMR spektar 3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofena **41**

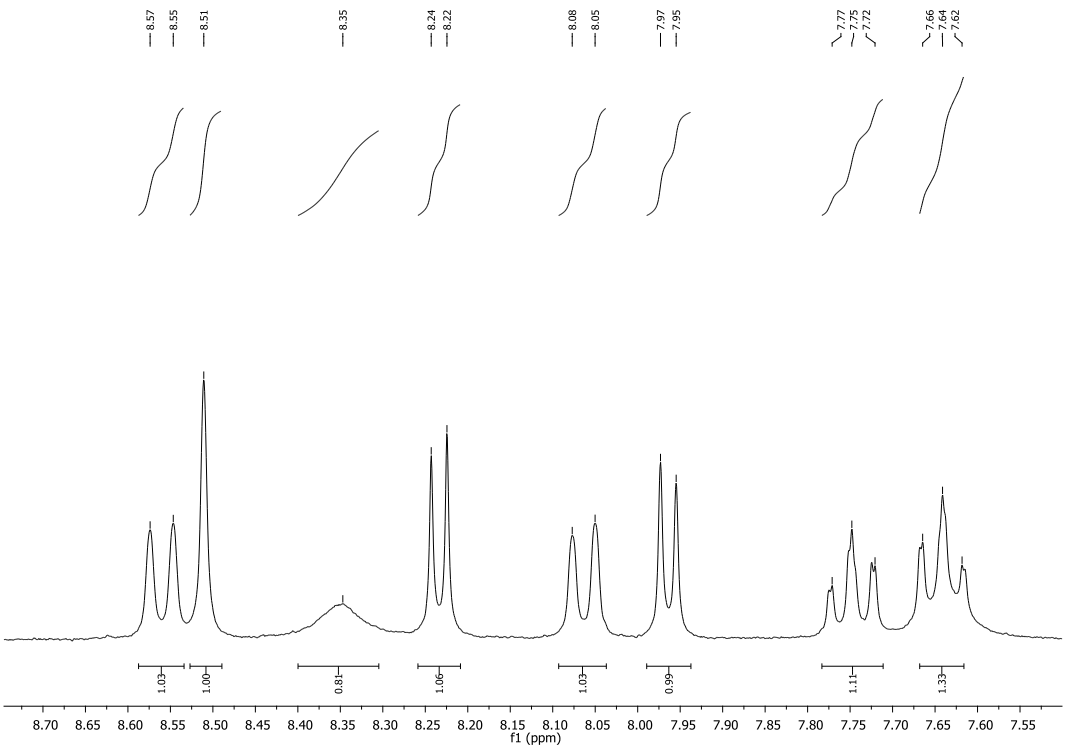


b) ^{13}C NMR spektar 3,9-dicijanonafto[2,1-*b*]tiofena **41**



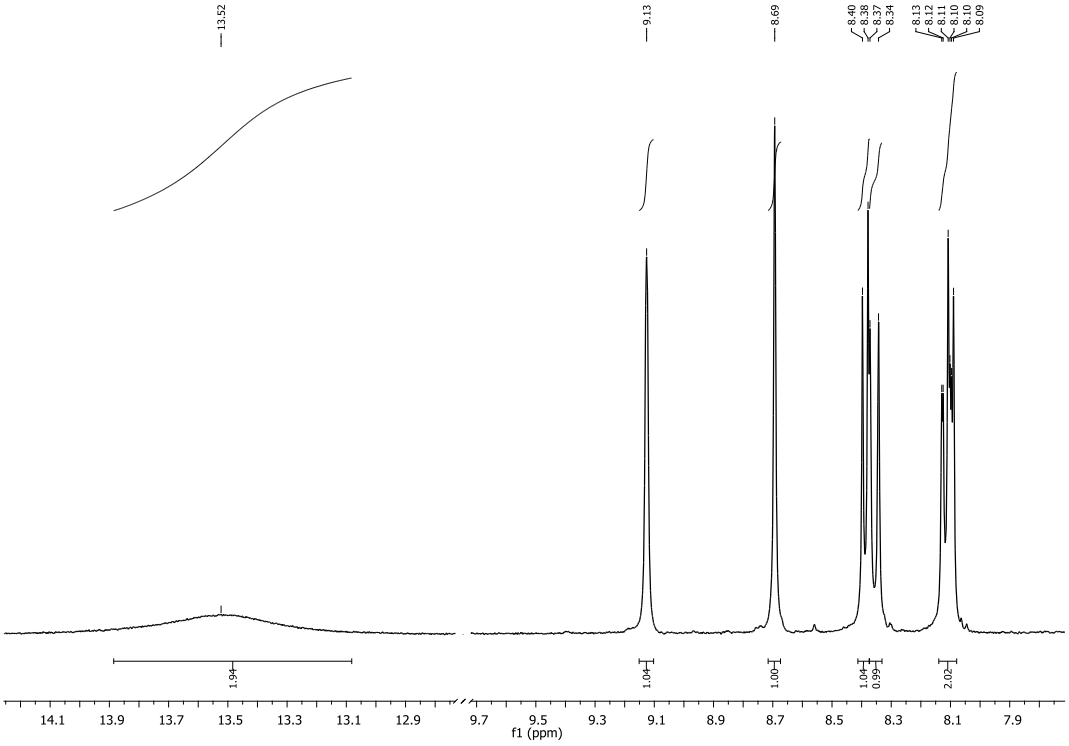
Prilog 22.

a) ^{1}H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-3-karboksilne kiseline **42**.

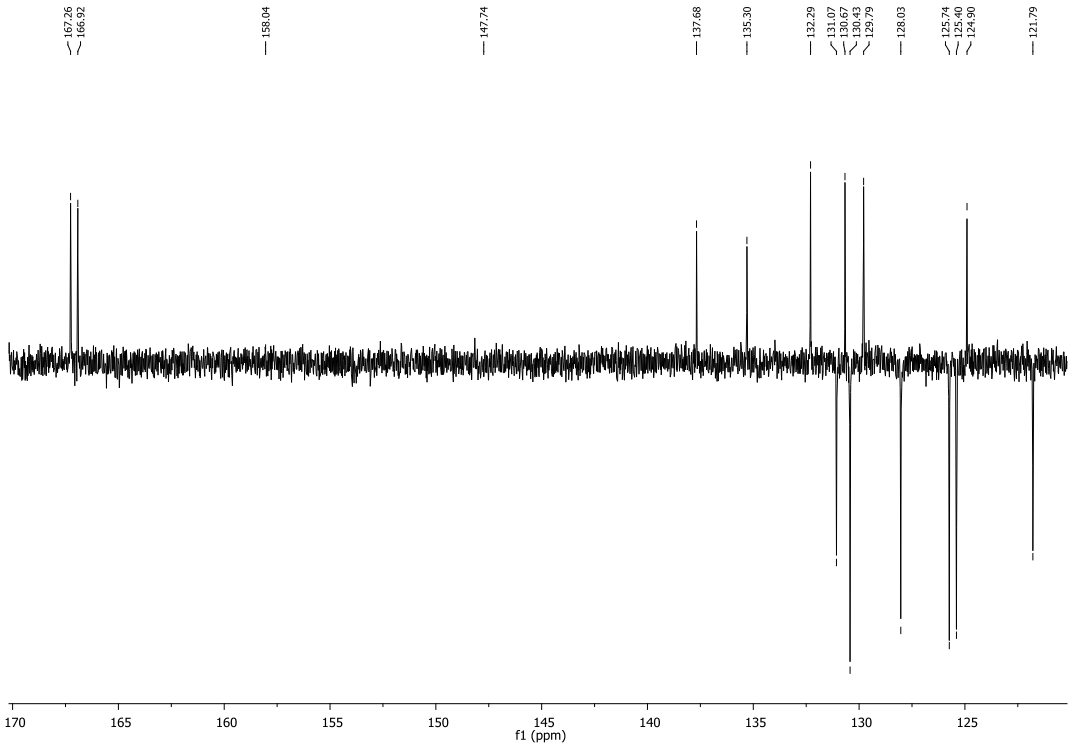


Prilog 23.

a) ^{1}H NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilne kiseline **43**

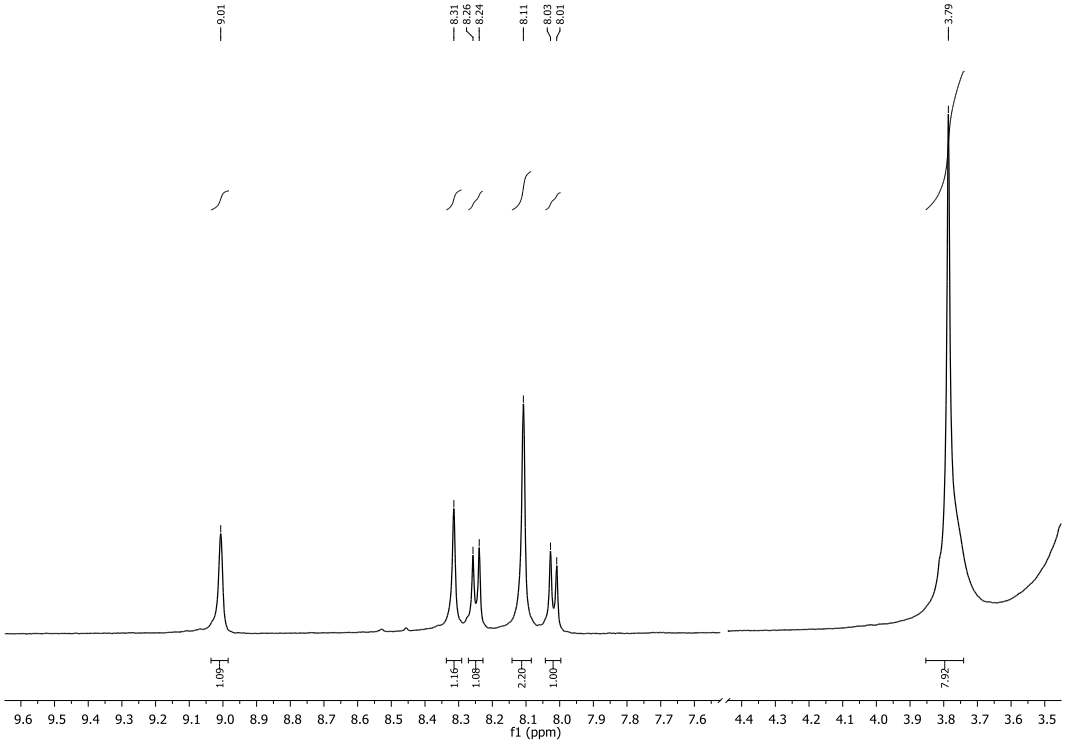


b) ^{13}C NMR spektar nafto[2,1-*b*]tiofen-3,9-dikarboksilne kiseline **43**



Prilog 24.

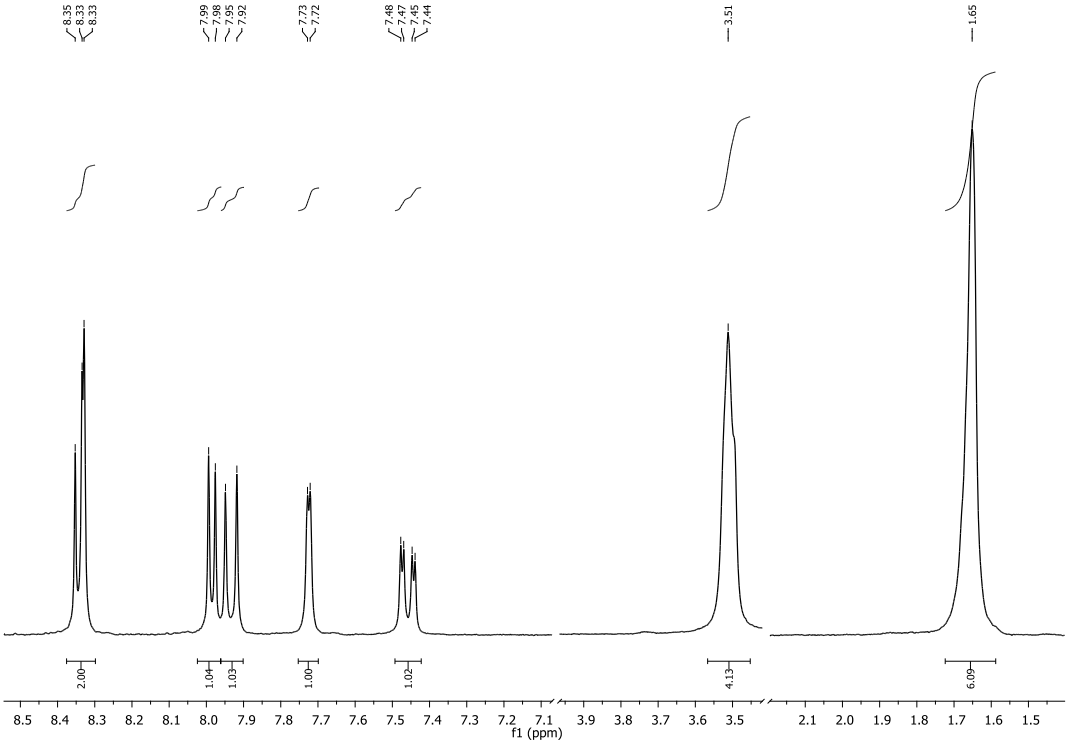
a) ^{1}H NMR spektar 3,9-di-(2-imidazolinil)nafto[2,1-*b*]tiofen dihidroklorida **49**



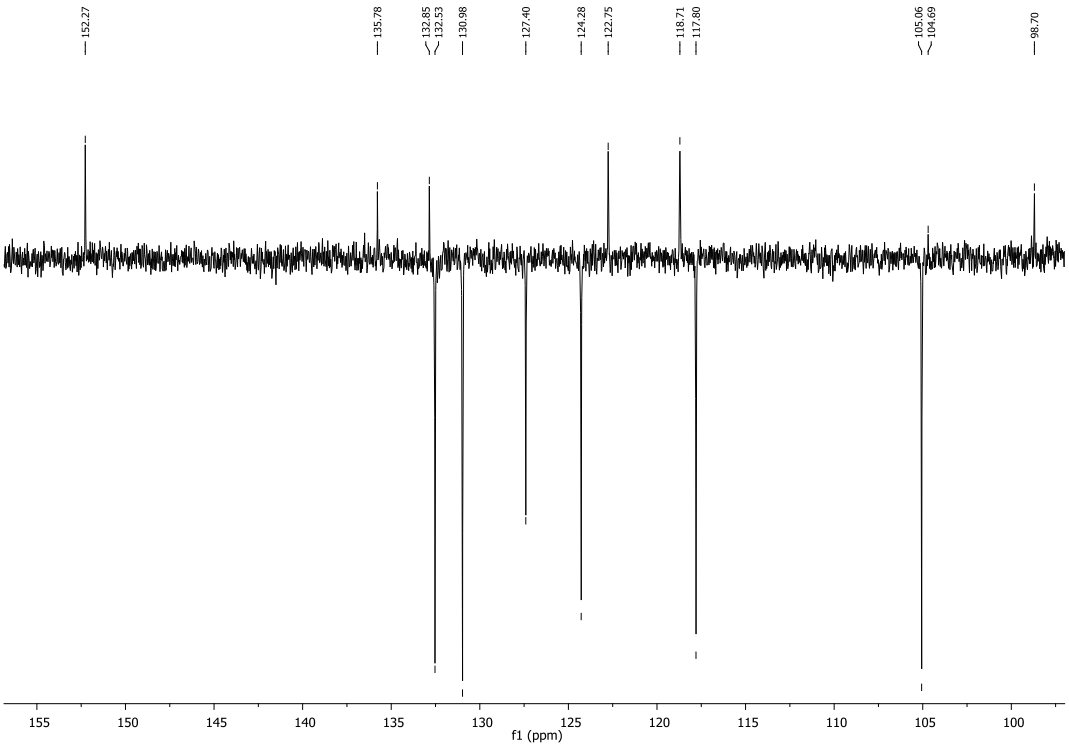
i

Prilog 25.

a) ^{1}H NMR spektar 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **50**



b) ^{13}C NMR spektar 3-*N*-piperidinil-9-cijanonafto[2,1-*b*]tiofena **50**



Životopis

Rođena sam 01.01.1992. godine u Čakovcu, gdje sam završila III. Osnovnu školu Čakovec. Upisala sam Srednju medicinsku školu u Varaždinu 2006. godine, te maturirala 2010. godine s odličnim uspjehom. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije sam upisala 2010. godine, te odabrala studij Primjenjena kemija. Godine 2014. završila sam preddiplomski studij i stekla zvanje prvostupnice primijenjene kemije. Godine 2014. upisala sam diplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, te sam 2016. godine položila sve ispite diplomskog studija s prosjekom ocjena odličan.
Tijekom dosadašnjeg obrazovanja osposobljena sam za rad na računalu i aktivno se služim engleskim jezikom i pismom.