Aminiranje derivata naftalanhidrida

Marijanović, Monika

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:692020

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek



Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Monika Marijanović

Aminiranje derivata naftalanhidrida

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Aleksandar Sečenji

Neposredna voditeljica: mag.chem. Andrea Dandić

Osijek, 2020.

Sažetak

U ovom završnom radu opisana je sinteza indikatora u svrhu određivanja koncentracije selenija. Za pripravu ciljnog produkta predložen je sintetski put koji podrazumijeva četiri sintetska koraka. U prvom koraku predloženog sintetskog puta reakcijom elektrofilne aromatske supstitucije dolazi do nitriranja polaznog spoja, 4-brom-1,8-naftalanhidrida, pri čemu nastaje spoj **1** koji u svojoj strukturi sadrži nitro skupinu. Drugi korak podrazumijeva reakciju nukleofilne aromatske supstitucije u kojoj dolazi do supstitucije atoma broma azidnom skupinom pri čemu nastaje spoj **2**. Sljedeći korak pretpostavljenog sintetskog puta obuhvaća prevođenje anhidrida, spoja **2**, u imid reakcijom s propilaminom pri čemu nastaje spoj **3**. Posljednji korak predloženog sintetskog puta podrazumijeva redukciju spoja **3** s hidrazin hidratom i Ra-Ni kao katalizatorom što bi rezultiralo sintezom ciljnog produkta, spoja **4**. Budući da sinteza spoja **3** nije bila uspješna, posljednji korak predloženog sintetskog puta koji podrazumijeva redukciju azido i nitro skupine, nije proveden, a ciljni produkt **4** nije sintetiziran. Strukture spojeva **1** i **2** su pretpostavljene IR, ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: 4-brom-1,8-naftalanhidrid, fluorescencija, indikator, selenij

Abstract

In this work, the synthesis of indicator, for determination of selenium concentration, is described. A synthetic pathway, which contains four synthetic steps, has been proposed. In the first step of the proposed synthetic pathway, electrophilic aromatic substitution of starting compound, 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride, was carried out. As the result of this reaction compound **2,** which contains nitro group in the structure, was synthesized. The second step was nucleophilic aromatic substitution of bromine atom with an azide group which yielded compound **2**. Next step of the proposed synthetic route is conversion of anhydride (**2**) to imide with propylamine in order to form compound **3**. The last step involves reduction of compound **3** with hydrazine hydrate and Ra-Ni as catalyst for the purpose of synthesis target compound **4**. Since synthesis of compound **3** was not successful, last step of proposed synthetic pathway was not carried out and target compound **4** was not synthesized. Structures of compounds **1** and **2** were assumed with IR, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy.

Keywords: 4-bromo-1,8-naphthalic anhydride, fluorescence, indicator, selenium

SADRŽAJ

1. Uvod 1

2. Literaturni pregled 2

2.1. Selenij 2

2.1.1. Toksičnost selenija 2

2.1.2 Selenij kao biogeni elemet 3

2.1.3. Metode određivanja selenija 4

2.2. Elektrofilna aromatska supstitucija 5

2.2.1. EAS supstituiranog benzena 7

2.3. Nukleofilna aromatska supstitucija 8

2.4. Redukcija nitro skupine u amino skupinu 9

3. EKSPERIMENTALNI DIO 11

3.1. Materijali i metode 11

3.2. Priprava 6-brom-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona 11

3.3. Priprava 6-azido-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona (2) 12

3.4. Pokušaj priprave 6-azido-5-nitro-2-propil-1H-benzo[de]izokinolin-1,3(2H)-diona 13

4. REZULTATI I RASPRAVA 14

4.1. Uvod 14

4.2. Priprava 6-brom-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona 15

4.3. Priprava 6-azido-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona (2) 17

4.4. Pokušaj priprave 6-azido-5-nitro-2-propil-1H-benzo[de]izokinolin-1,3(2H)-diona 18

5. Zaključak 20

6. Popis literature 21

7. Prilozi 23

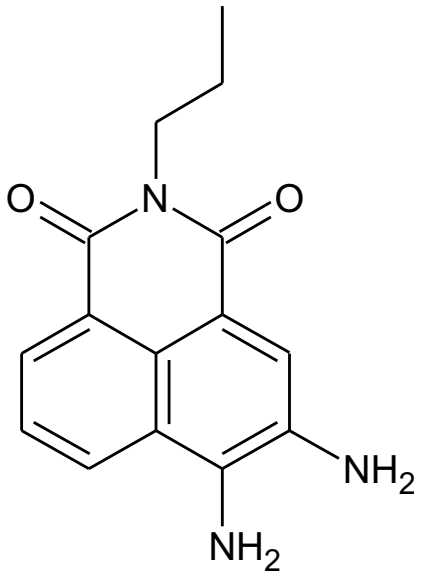
7.1. Popis oznaka kratica 23

7.2. ^{1}H i ^{13}C NMR spektri spoja 1 i 2 24

1. Uvod

Selenij je kemijski element 16. skupine, metal i biogeni element u tragovima. Kao biogeni element neizostavna je komponenta brojnih biokemijskih reakcija te kao takav ima učinak na sveukupno zdravlje čovjeka. Mali je raspon koncentracije selenija koji će odlučiti hoće li se on ponašati kao koristan ili štetan element za zdravlje organizma. S vremenom su se razvile brojne metode određivanja koncentracije selenija u određenom uzroku. Međutim, kako bi se mogle identificirati jako niske razine selenija u tijelu, potrebne su nove metode koje će biti selektivnije i osjetljivije od postojećih [1] [2].

Cilj ovoga rada je sinteza indikatora čija je zadaća detekcija selenija. Stvaranjem kompleksa sa selenijem, indikator pokazuje svojstvo fluorescencije te se može koristiti za njegovu kvantifikaciju. U tu je svrhu za polazni spoj odabran 4-brom-1,8-naftalanhidrid koji se nizom reakcija, poput elektrofilne i nukleofilne aromatske supstitucije, azidiranja i redukcije, prevodi u produkt koji svojim vicinalnim amino skupinama kompleksira selenij tako da se selenij veže na nevezne elektronske parove dušikovih atoma (Slika 1.). Zbog toga svojstva dobiveni produkt može se koristiti za dokazivanje prisustva selenija. Koncentracija selenija razmjerna je intenzitetu fluorescencije.



Slika 1. Ciljni produkt

2. Literaturni pregled

2.1.Selenij

Selenij, halkogeni element atomskog broja 34, otkriće je J.J. Berzeliusa. Pri sobnoj je temperaturi metal sive boje, dobar vodič struje na svjetlu i biogeni element u tragovima. Po svojim svojstvima sliči sumporu i teluriju te sadrži nekoliko alotropskih modifikacija – sivi, crveni i crni selenij (Slika 2.). Metalni sivi selenij njegova je najstabilnija forma, dok crveni selenij sadrži nestabilnu prstenastu strukturu od 8 atoma selenija. Crni selenij složene je strukture i sadrži do 1000 atoma [1].



Slika 2. Alotropske modifikacije selenija: sivi, crni i crveni selenij [3]

Selenij ima široku primjenu u elektronici zbog dobrih fotovodljivih svojstava. Može se pronaći u solarnim panelima, fotoćelijama, baterijama i uređajima za mjerenje svjetlosti. U industriji stakla se koristi za uklanjanje boje i bojanje stakla u crvenu boju. Miješanjem i zagrijavanjem rastopljenog stakla, kadmijevog sulfida i sivog selenija u uvjetima bez kisika dobije se rubinskocrveno staklo koje se još uvijek koristi u semaforima. Također se koristi i u fotokopirnim strojevima te kao natrijev selenit u hrani i dodacima prehrani za životinje [1] [2].

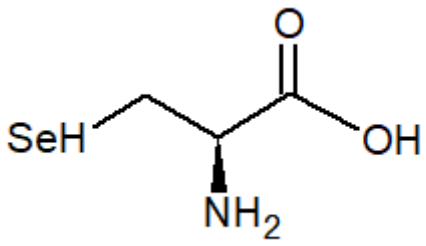
2.1.1.Toksičnost selenija

Selenij je rijedak element kojeg se u prirodi može pronaći u različitim mineralima te uglavnom dolazi u kombinaciji sa sulfidima ili s metalima poput bakra, cinka i željeza. Antropogenim djelovanjem selenij u prirodu dospijeva putem fosfatnih gnojiva. Kakav će utjecaj selenij imati na ljude i okoliš ovisi o uvjetima u kojima se nalazi, kao i o drugim spojevima s kojima može reagirati [2].

U područjima gdje je njegova koncentracija visoka, selenij stvara probleme u hranidbenim lancima uzrokujući različite defekte na organizmima. Putem gnojiva selenij dospijeva u tlo odakle odlazi u vode i u atmosferu. Izlaganjem prevelikoj koncentraciji selenija, oči i dišni sustav osobito su ranjivi, dolazi do osipa i iritacija kože, mučnine i glavobolje, a ukoliko ga tijelo nema dovoljno, pojavljuju se problemi s radom srca i mišića [2].

2.1.2 Selenij kao biogeni elemet

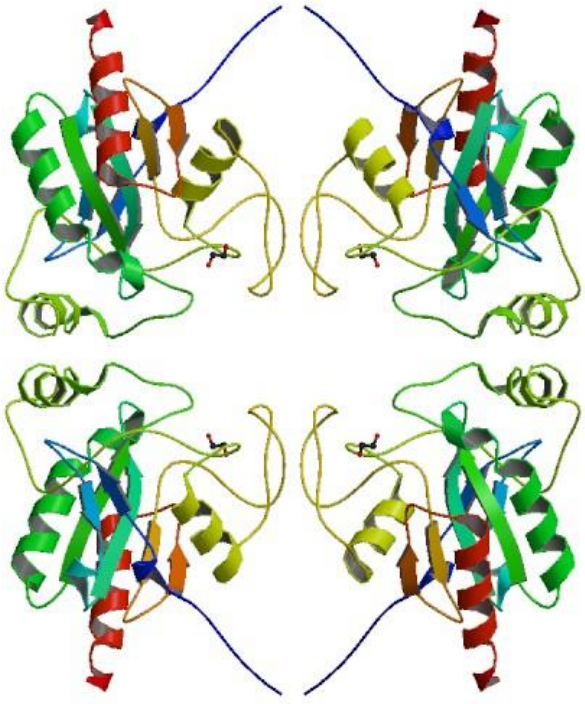
Selenij ima važnu ulogu u fiziološkim i biokemijskim reakcijama iako je njegova ukupna koncentracija vrlo mala. U ljudskom tijelu postoji 25 selenoproteina i selenoenzima koji sadrže selenocistein (Slika 3.) i koji su bitni za normalno funkcioniranje stanica. Dođe li do poremećaja u homeostazi selenija ili do mutacija u genima za selenoproteine, kao rezultat se javljaju različite bolesti [4].



Slika 3. Struktura selenocisteina

Selenij je važna komponenta glutation peroksidaze u sisavcima (Slika 4.), tioredoksin reduktaze, jodotironin deionaza, treonin reduktaze itd. Ima ulogu i u staničnoj signalizaciji, ekspresiji proteina i RNA, održavanju redoks ravnoteže, sudjeluje u redoks reakcijama te štiti stanicu od oksidativnog stresa uklanjanjem reaktivnih kisikovih vrsta [4].

Selenij je potreban i za rad imunološkog sustava kako ne bi došlo do razvoja bolesti ili kako bi se usporio njihov daljnji razvoj (inhibira napredovanje HIV-a prema AIDS-u, prevencija raka). Smanjuje mogućnost pobačaja te sudjeluje u proizvodnji hormona štitnjače [5]. Kao esencijalni element uključen je u obrani stanice od slobodnih radikala koji uzrokuju degenerativne bolesti [6].



Slika 4. Struktura glutation peroksidaze [7]

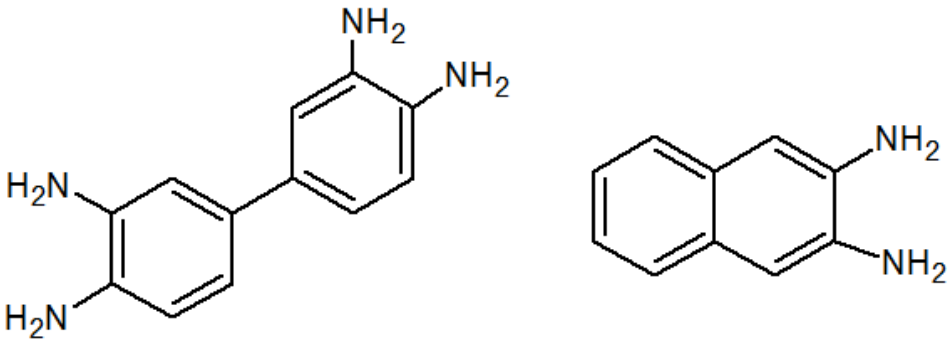
2.1.3. Metode određivanja selenija

Vrlo je uski raspon koncentracije selenija koji će odlučiti hoće li se on ponašati kao esencijalni element važan u borbi protiv bolesti ili kao toksičan element. Kako ga tijelo sadrži u vrlo malim količinama, bilo je potrebno razviti analitičke metode s visokom osjetljivošću njegovog određivanja. Atomska apsorpcijska spektrometrija (AAS), molekulska i atomska fluorescencijska spektrometrija, tekućinska kromatografija (HPLC), voltametrija, atomska emisijska spektrometrija poput AES s induktivno spregnutom plazmom (ICP-AES), masena spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom (ICP-MS) i spektrofotometrijske metode samo su neke od metoda koje se koriste [6].

Fluorimetrija je najstarija metoda određivanja selenija čiji je nedostatak složena priprema uzorka ukoliko se radi o vrlo malim količinama. Plinska kromatografija-masena spektrometrija (GC-MS) koristi se za određivanje selenija u biološkim materijalima (serum, eritrociti, urin) i njezina prednost je visoka osjetljivost, kao i jednostavnost rutinske analize [8].

U fluorimetriji se koristi 3,3-diaminobenzidin (DAB) ili 2,3-diaminonaftalen (DAN) koji sadrže vicinalne amino skupine za vezanje selenija (Slika 5.). U reakciji nastaju spojevi koji imaju sposobnost fluorescencije, a intenzitet fluorescencije je proporcionalan s koncentracijom selenija [9] [10].

Takve spojeve, nastale od DAN-a, karakterizira veći intenzitet fluorescencije i lakša ekstrakcija iz kisele otopine u organsko otapalo od DAB-a. Granica detekcije je 50 ppb [9] [10].

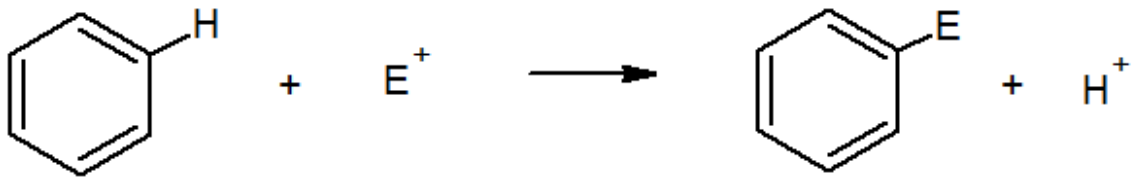


Slika 5. Strukture DAB-a i DAN-a

Voltametrijskom metodom moguće je identificirati koncentracije selenija u biološkim uzorcima manjim od 1 ng/mL te se metodom ionske izmjene selenij može direktno kvantificirati [11].

2.2.Elektrofilna aromatska supstitucija

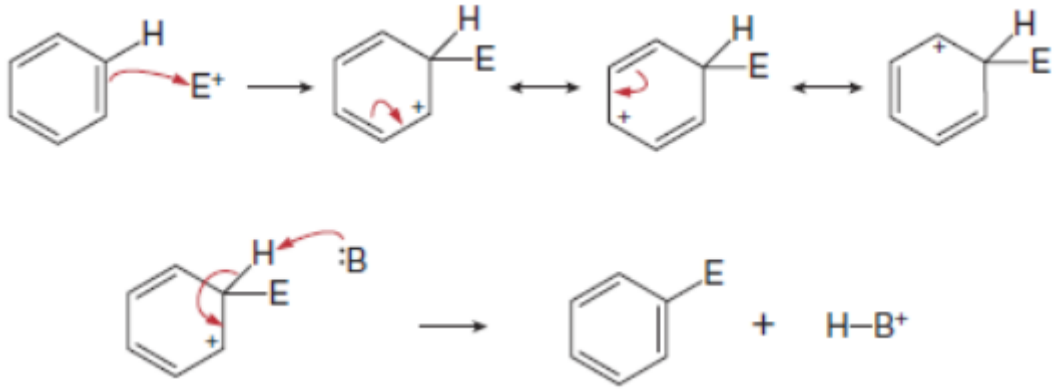
Aromatski spojevi sudjeluju u reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije u kojima na mjesto atoma vodika dolazi elektrofil. Na taj je način aromatičnost benzenskog prstena očuvana, dok u reakcijama adicije konačni produkt ne bi bio aromatičan (Slika 6.) [12].



Slika 6. Elektrofilna aromatska supstitucija

Općeniti mehanizam EAS sastoji se od dvaju koraka: nastanak rezonancijski stabiliziranog karbokationa i deprotoniranja uz pomoć baze (Slika 7.). U prvom koraku reakcijom dvaju π elektrona i elektrofila nastaje C-E veza, odnosno karbokationski međuprodukt (arenijev ion). Ovaj korak određuje brzinu same EAS jer dolazi do gubitka aromatičnosti stabilnog benzenskog prstena. U drugom koraku baza uklanja proton prilikom čega se ponovno uspostavlja aromatičnost. Zbog toga je ovaj korak brz [12].

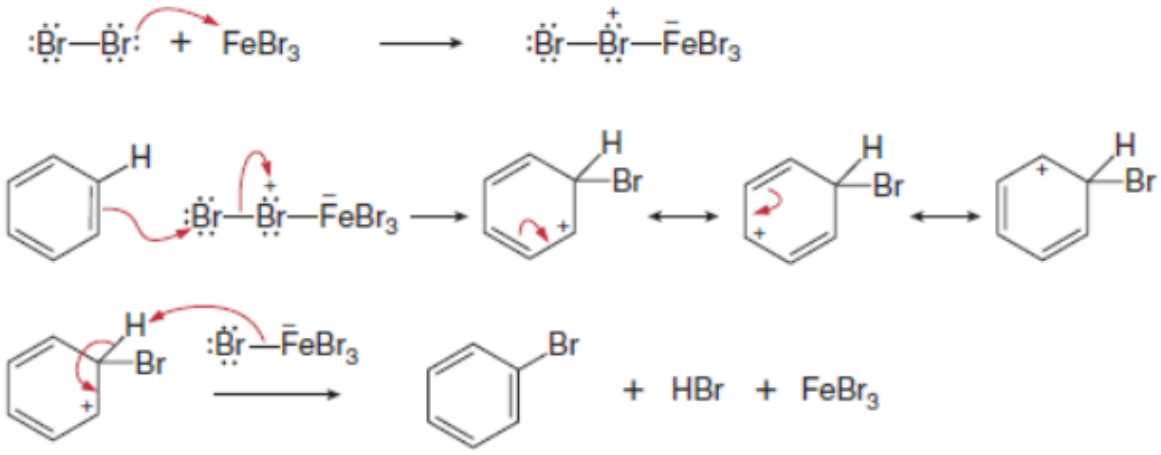
Ukoliko se energetski promatra, prva reakcija je endotermna te je potreban određeni utrošak energije. U drugom koraku vraćanje aromatičnosti energetski je povoljno te je on egzoterman [12].



Slika 7. Općeniti mehanizam EAS [12]

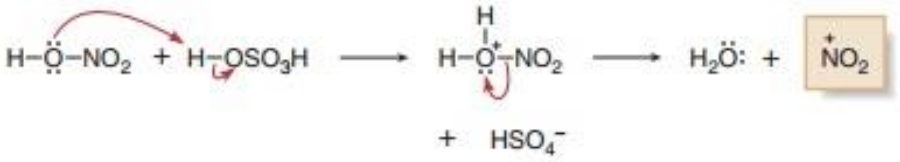
Ovakvim mehanizmom benzen može reagirati s halogenim elementima (halogeniranje), SO_3 (sulfoniranje), HNO_3 (nitriranje), alkil i acil halidima (Friedel-Craftsovo alkiliranje i aciliranje). U svakoj navedenoj reakciji ponajprije je potrebno generirati elektrofil kako bi reagirao s benzenom. Tako je za kloriranje ili bromiranje potrebna Lewisova kiselina ($FeCl_3$ ili $FeBr_3$) koja stvaranjem kompleksa s halogenom polarizira vezu X-X čineći ju elektrofilnijom. $AlCl_3$ koristi se za generiranje elektrofila u Friedel-Craftsovom alkiliranju i aciliranju, a za nitriranje je potrebna smjesa koncentrirane dušične i sumporne kiseline kako bi nastao elektrofil nitronijev ion $[NO_2]^+$. Za sulfoniranje se koristi dimeća sumporna kiselina, tj. oleum, ili koncentrirana sumporna kiselina [12].

Halogeniranjem benzena, u prisustvu Lewisove kiseline kao katalizatora, nastaje aril-halogenid. Reakcija s fluorom je preburna, dok jod nije dovoljno reaktivan. Lewisova kiselina reagira s X_2 te generira X^+ (elektrofil). Adicijom elektrofila na benzenski prsten nastaje nova C-X veza i karbokation stabiliziran s 3 rezonancijske strukture. U zadnjem koraku nastali FeX_4^- služi kao baza za deprotoniranje te se tako FeX_3 regenerira (Slika 8.) [12].



Slika 8. Mehanizam bromiranja benzena [12]

Nitriranjem benzenskog prstena nastaje nitrobenzen čija se nitro skupina može reducirati u amino skupinu, zbog čega se smatra korisnom reakcijom. Ta mogućnost redukcije nitro skupine u amino skupinu korištena je i u ovom radu gdje je prva reakcija nitriranje 4-brom-1,8-naftalanhidrida [12].



Slika 9. Stvaranje nitronijevog iona [12]

Na Slici 9. prikazano je stvaranje nitronijevog iona, elektrofila u reakcijama nitriranja. U reakciji s benzenom nastaje karbokation kao međuprodukt čijim deprotoniranjem nastaje nitrobenzen. U ovom je radu nitriranje provedeno u blažim uvjetima, korištenjem natrijevog nitrata zajedno s koncentriranom sumpornom kiselinom [12].

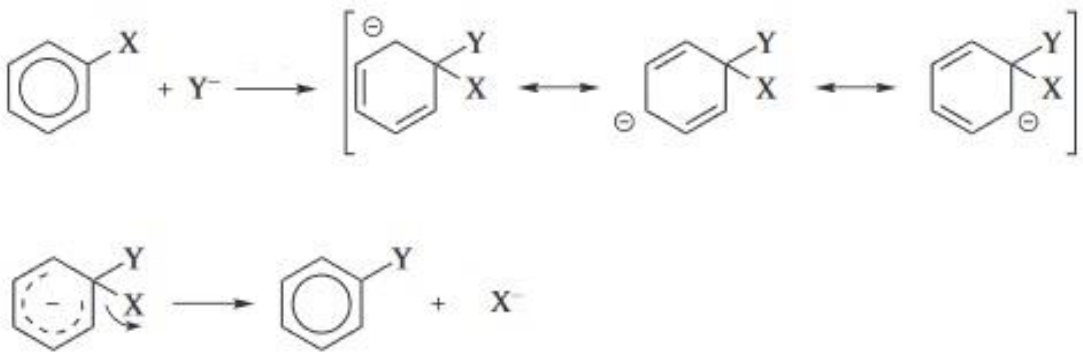
2.2.1. EAS supstituiranog benzena

Supstituenti na benzenu utjecat će na daljnje reakcije EAS jer utječu na elektronsku gustoću benzenskog prstena kroz induktivni i rezonancijski efekt. Položaj daljnje supstitucije bit će određen ovisno o tome kojoj skupini supstituent pripada: aktivirajući ili deaktivirajući supstituenti. Aktivirajuće skupine aktiviraju benzenski prsten koji postaje reaktivniji u odnosu na benzen. Doniranjem elektrona usmjeravaju elektrofil u *ortho* i *para* položaj, a karbokationski međuprodukt je stabilniji. Deaktivirajuće skupine su elektron-akceptorske skupine i *meta* usmjerivači te smanjuju reaktivnost benzenskog prstena [12].

Halogeni elementi su izuzetak te se ponašaju kao *ortho-para* usmjerivači iako deaktiviraju benzenski prsten. Aktivatori i *ortho-para* usmjerivači benzenskog prstena su -NH_2, -NHR, -NR_2, -OH, -OR, -NHCOR, -R. Deaktivatori i *ortho-para* usmjerivači su –F, -Cl, -Br i –I. Deaktivatori i *meta* usmjerivači su: -CHO, -COR, -COOR, -COOH, -CN, -SO_3H, -NO_2, -$[NR_3]^+$ [12].

2.3. Nukleofilna aromatska supstitucija

Ukoliko su na benzenskom prstenu vezane elektron-akceptorske skupine u *ortho* ili *para* položaju u odnosu na ugljik koji sadrži odlaznu skupinu, moguća je reakcija nukleofilne supstitucije. Tada se reakcija nukleofilne aromatske supstitucije može odvijati kroz adicijsko-eliminacijski mehanizam u kojem prvo nastaje karbanion vezanjem na ugljikov atom s odlazećom skupinom. Prvi korak je spor te ujedno određuje brzinu same reakcije, a elektron-akceptorske skupine pridonose stabilizaciji međuprodukta. Drugi je korak eliminacija odlazeće skupine kojom se ponovno uspostavlja aromatičnost te se taj korak odvija većom brzinom. Do supstitucije će doći na onom mjestu gdje je vezana odlazna skupina (Slika 10.) [13].

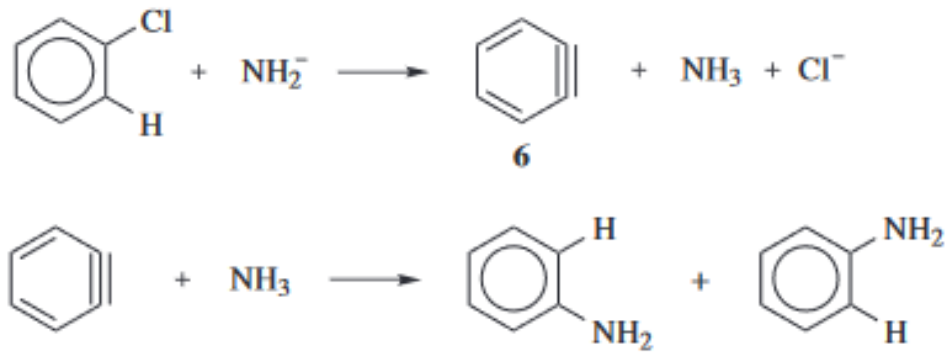


Slika 10. S_NAr mehanizam [13]

Benzenski prsten izrazito je stabilan, ali mu elektron odvlačeća skupina povećava reaktivnost. Što je jača elektron-akceptorska skupina vezana na benzenski prsten ili ako ih je više, reakcija će biti brža te se može izvoditi pri nižoj temperaturi [13].

Ako aril halidi ne sadrže aktivirajuće skupine, nukleofilna supstitucija ne odvija se prethodno objašnjenim mehanizmom. Za provedbu NAS u ovom je slučaju potrebna jaka baza koja se neće uvijek vezati na mjesto odlazeće skupine. Napadom nukleofila na benzenski prsten odvija se eliminacijsko-adicijski mehanizam u kojem je benzin (benzen s trostrukom vezom) međuprodukt. U prvom koraku baza će ukloniti *ortho* proton uz eliminaciju odlazeće skupine [13].

Nastaje benzinski međuprodukt kojeg u drugom koraku napada baza na jednom od dva moguća položaja. Označavanjem klorbenzena radioaktivnim ugljikom u reakciji s kalijevim amidom dokazan je eliminacijsko-adicijski mehanizam gdje se baza vezala na mjesto klora ili na iduće mjesto od klora (Slika 11.) [13].



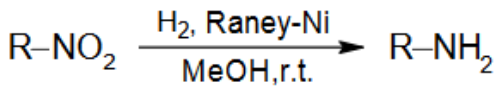
Slika 11. Eliminacijsko-adicijski mehanizam klorbenzena [13]

U ovome se radu nukleofilna aromatska supstitucija izvodi s natrijevim azidom kao nukleofilom koji dolazi na mjesto vezanog broma. Mehanizam je adicijsko-eliminacijski jer reaktant sadrži nitro skupinu kao elektron odvlačeću skupinu. Azidi se u sintetičkoj kemiji često koriste zbog njihove lake pretvorbe u amino skupine reakcijom redukcije. Nukleofilna aromatska supstitucija aril-halida s azidnim anionom može se lako izvesti kako bi se sintetizirali aromatski azidi [14].

2.4. Redukcija nitro skupine u amino skupinu

U organskim je sintezama redukcija nitro spojeva važna reakcija za pripravu amino derivata. Postoji nekoliko metoda redukcije, a većina ih je ograničena slabim prinosom i smanjenom selektivnosti u aromatskim nitro spojevima koji sadrže halogene elemente i karbonilnu skupinu kao supstituente [15]. Mogući produkti redukcije nitro spojeva su amini, amidi, hidroksilamini, oksimi ili nitrili [16].

I alifatski i aromatski nitro spojevi mogu biti reducirani u amine. Najčešće se provodi katalitičko hidrogeniranje, redukcija uz cink, kositar, željezo ili neki drugi metal u kombinaciji s kiselinom te redukcija s $LiAlH_4$. Katalitičko hidrogeniranje s fino usitnjenim Raney niklom, koji se dobiva iz aluminij-niklove legure, izvodi se u HCOOH koja služi kao otapalo [17].



Slika 12. Katalitičko hidrogeniranje uz Ra-Ni kao katalizator [18]

Raney nikal koristi se u selektivnoj redukciji nitro spojeva, dinitro supstituiranih difenilsulfona, za pretvorbu nitro olefina u karbonilne derivate i sintezu halo amina (Slika 12.). Kao donor vodika može se koristiti hidrazin hidrat, derivati hidrazina uz prisutnost različitih metala, amonijev formijat, mravlja kiselina ili cikloheksen [18].

Hidrazin hidrat bazični je reagens često korišten u reakcijama redukcije jer kao nusprodukti nastaju inertni dušik i voda. Pojavljuje se u obliku bezbojne tekućine i smatra se derivatom amonijaka jer je jedan vodik zamijenjen s amino skupinom pa kao takav može poslužiti za stvaranje heterocikličkih spojeva. Također se koristi u industriji (inhibitor korozije), medicini (liječenje raka), farmaciji (antidepresivi) i drugim područjima. U kombinaciji s metalnim katalizatorima (Ra-Ni) razgrađuje se na amonijak, vodik i dušik, a nedostaci njegovog korištenja su reaktivnost, toksičnost, zapaljivost te kao takav predstavlja opasnost za zdravlje [19] [20].

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Tijekom sinteze ciljnog produkta korišteni su komercijalno dostupni polazni spojevi i otapala. Svi korišteni reagensi i kemikalije bili su analitičke čistoće. Za praćenje tijeka reakcije i kontrolu čistoće spojeva korištena je tankoslojna kromatografija na pločicama silikagela nakon koje je provedena vizualizacija apsorpcijom UV zračenja. Za tankoslojnu kromatografiju korišten je sustav otapala: etil-acetat/heksan=1:1. FTIR, ^{1}H i ^{13}C spektroskopije korištene su u svrhu dokazivanja dobivenih produkata.

3.2. Priprava 6-brom-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona

4-brom-1,8-naftalanhidrid (6-brom-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-dion) (150 mg, 0,54 mol) otopi se u koncentriranoj sumpornoj kiselini (770,16 µL, 14,45 mmol). Na okruglu tikvicu postavi se klor-kalcijeva cijev te se otopina miješa na magnetskoj miješalici. Tijekom pola sata se u manjim obrocima dodaje natrijev nitrat (92,7 mg, 1,09 mmol). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat/heksan=1:1). Otopina se miješa 24 h. Nakon prekida reakcije, u reakcijsku se smjesu izliju voda i led prilikom čega dolazi do promjene boje iz žuto-smeđe u svijetložutu. Talog se iz reakcijske smjese izolira filtracijom te pročisti prekristalizacijom u etil-acetatu. Dobiven je kruti produkt svjetložute boje, spoj **1** (127 mg, 73%); Rf=0,67 (etil-acetat/heksan=1:1).

^{1}H NMR (DMSO) δ / ppm: 8,21 (t, 1H, H-2, *J*=8,043 Hz), 8,76 (dd, 1H, H-Ar, *J*=7,28, 0,75 Hz), 8,86 (dd, 1H, H-Ar, *J*=8,57, 0,66 Hz), 8,94 (s, 1H, H-1).

^{13}C NMR (DMSO) δ / ppm:120,94 (C^4), 121,59 (C^4), 122,26 (C^4), 126,05 (CH-Ar), 131,03, 131,05 (C^4+C-Br), 131,42 (CH-Ar), 135,40 (CH-Ar), 135,73(CH-Ar), 149,89 (C-NO_2), 159,51(C=O), 160,09 (C=O).



Slika 13. Strukturna formula spoja **1**

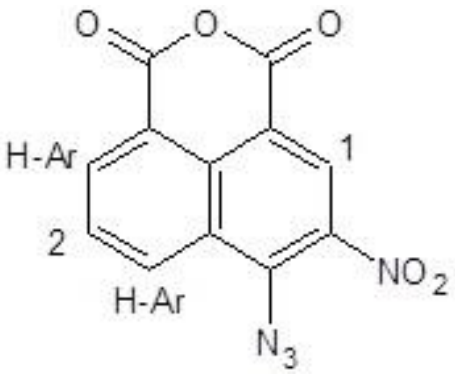
3.3. Priprava 6-azido-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona (2)

Spoj **1** (100 mg, 0,31 mmol) otopljen je u suhom dimetilformamidu (DMF) (4 ml) te je u tikvicu dodan natrijev azid (100,93 mg, 1,55 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje i klor-kalcijevu cijev 2 h, nakon čega su dodana još dva ekvivalenta NaN_3. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat/heksan=1:1). Nakon završetka reakcije, u reakcijsku se smjesu doda voda prilikom čega boja iz tamnosmeđe prelazi u žutu.

Reakcijska se smjesa ekstrahira s etil-acetatom (2 puta po 20 ml), a organski sloj suši s Na_2SO_4. Nakon sušenja se Na_2SO_4 odvoji filtracijom, a organski sloj upari. Izoliran je kruti produkt, spoj **2** (40 mg, 45%); Rf 0,65 (etil-acetat/heksan=1:1).

^{1}H NMR (DMSO) δ / ppm:8,07 (t, 1H, H-2, *J*=7,39 Hz), 8,71 (dd, 1H, H-Ar, *J*=7,31, 0,95 Hz), 8,86 (s, 1H, H-1), 8,90 (dd, 1H, H-Ar, *J*=8,55, 0,94 Hz).

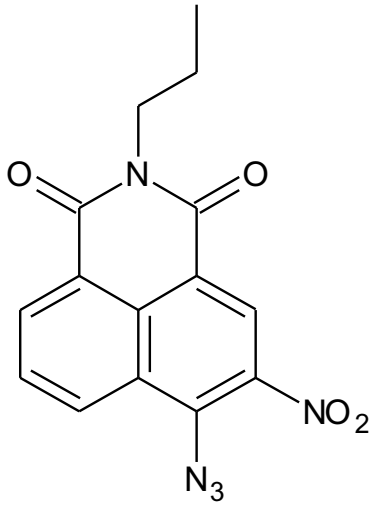
^{13}C NMR (DMSO) δ / ppm:116,28 (C^4), 120,36 (C^4), 126,70 (C^4), 127,93 (CH-Ar), 129,84 (CH-Ar), 131,90 (C^4), 132,20 (CH-Ar), 135,78 (CH-Ar), 138,39, 140,24 (2C, C-N_3+C-NO_2) , 159,66 (C=O), 160,44 (C=O).



Slika 14. Strukturna formula spoja **2**

3.4. Pokušaj priprave 6-azido-5-nitro-2-propil-1H-benzo[de]izokinolin-1,3(2H)-diona

Spoj **2** (15 mg, 0,05 mmol) otopljen je u bezvodnom etanolu (18 mL) nakon čega je u otopinu dodan propilamin (5,21 μL, 0,063 mmol) te je reakcijska smjesa refluksirana 24 h u okrugloj tikvici sa povratnim hladilom uz miješanje na magnetskoj mješalici, a na hladilo je stavljena klor-kalcijeva cijev. Tijek reakcije praćen je pomoću tankoslojne kromatografije (sustav otapala etil-acetat/heksan=1:1). Nakon završetka reakcije otapalo je upareno, a kruti ostatak nakon uparavanja pročišćen je kromatografijom na stupcu (sustav otapala etil-acetat:heksan=1:1). Izoliran je kruti produkt, a ^{1}H NMR spektroskopijom je potvrđeno kako nastali produkt nije traženi produkt, spoj **3** (Slika 15.).



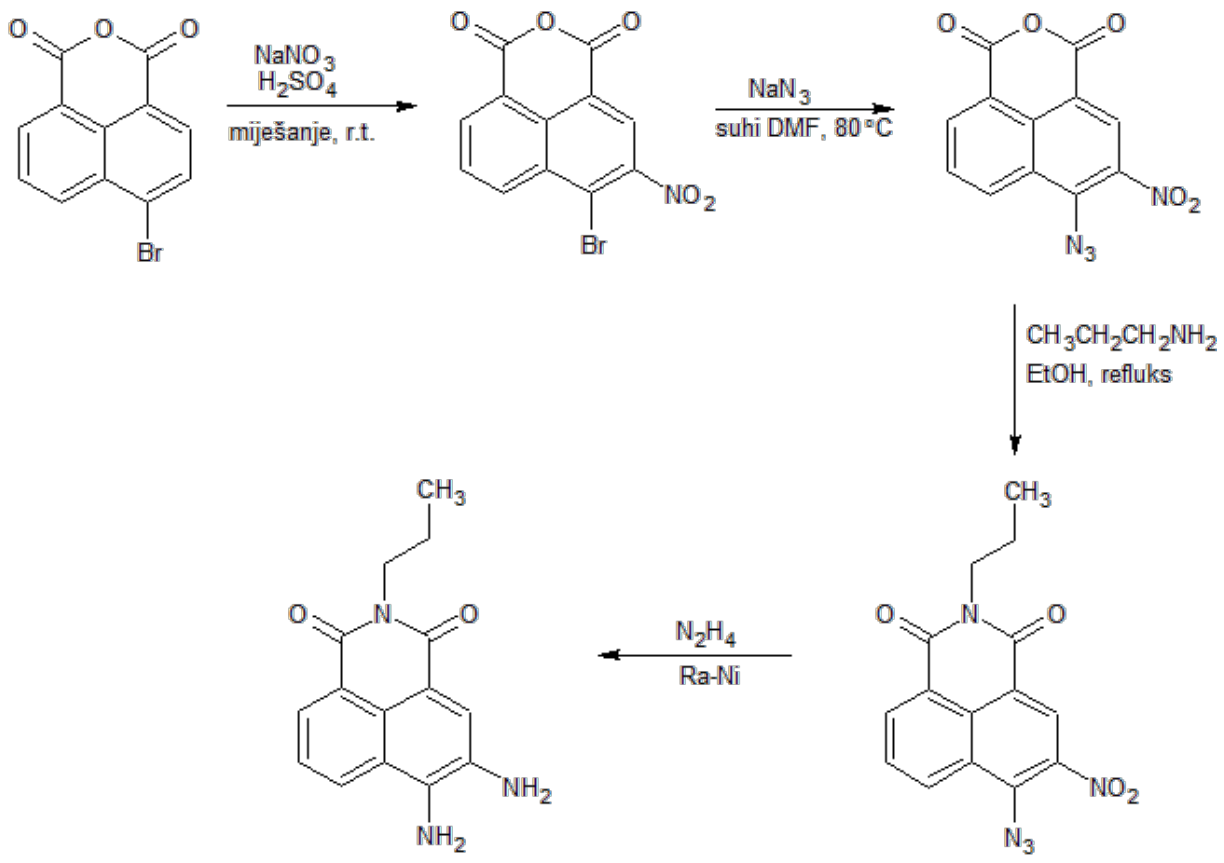
Slika 15. Strukturna formula spoja **3**

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1.Uvod

Krajnji produkt provedene sinteze, zbog posjedovanja dvije vicinalne amino skupine, kompleksira selenij. Vezanje selenija uzrokuje pojavu fluorescencije kompleksa pa se ciljni produkt može koristiti u svrhu njegove detekcije i kvantifikacije. Razvijanje novih metoda detekcije selenija je važno, posebno kada ga je potrebno detektirati pri niskim koncentracijama. Mali je raspon koji će odlučiti hoće li selenij biti štetan ili koristan za organizam (Poglavlje 2.1.1.) [3]. Na Shemi 1. prikazan je predloženi sintetski put priprave ciljnog produkta. Kao polazni spoj odabran je 4-brom-1,8-naftalanhidrid, a pretpostavljeni sintetski put podrazumijeva 4 koraka:

1. Elektrofilna aromatska supstitucija (nitriranje) 4-brom-1,8-naftalanhidrida
2. Nukleofilna aromatska supstitucija sa NaN_3 u suhom DMF
3. Reakcija s primarnim aminom u EtOH uz reflux
4. Redukcija nitro i azidne skupine hidrazin hidratom uz Ra-Ni kao katalizator.

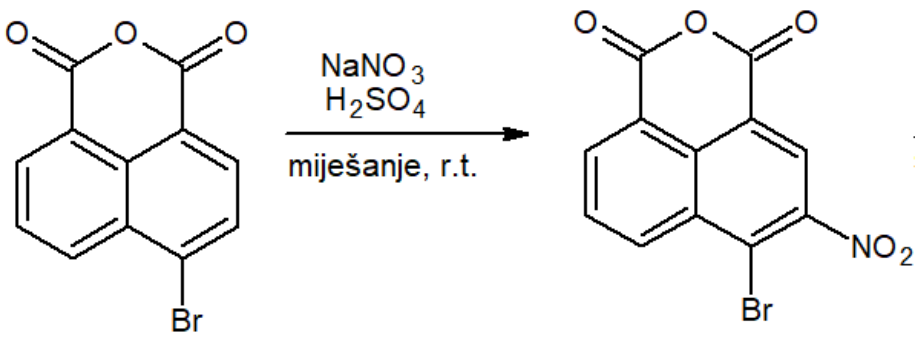


Shema 1. Predloženi sintetski put priprave ciljnog produkta

4.2.Priprava 6-brom-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona

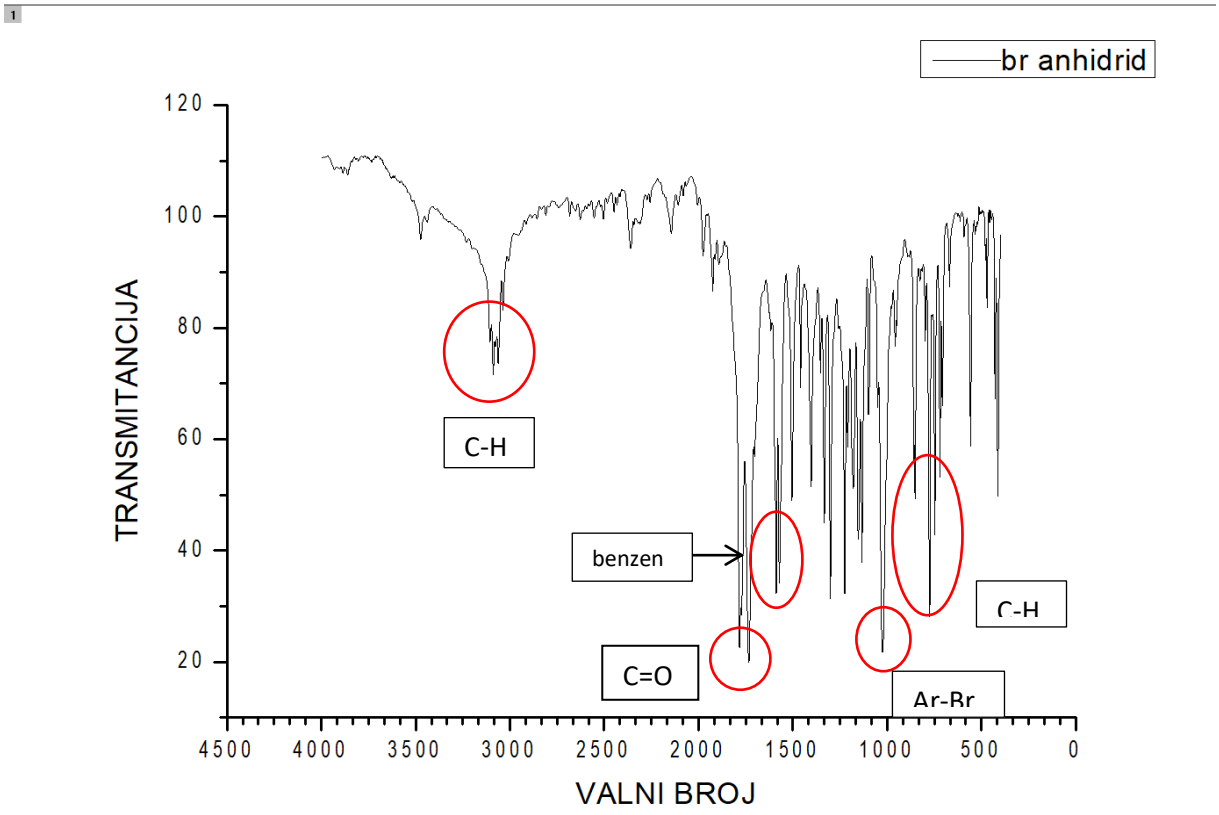
Spoj **1** pripravljen je postupkom opisanim u poglavlju 3.2. reakcijom polaznog spoja s natrijevim nitratom u uvjetima bez zagrijavanja. Tijek reakcije (Shema 2.) praćen je tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat/heksan=1:1) na temelju čega je uočena prisutnost neizreagiranog polaznog spoja 4-brom-1,8-naftalanhidrid u reakcijskoj smjesi. Prema tome, literaturno opisana reakcija [21] modificirana je na način da je povećan broj ekvivalenata $NaNO_3$ te je produženo vrijeme reakcije u svrhu povećanja prinosa ciljnog produkta (Poglavlje 2.2.).

Svrha je ovoga koraka uvođenje nitro skupine koja se u daljnjim koracima može reducirati u amino skupinu. Prisustvo broma kao *ortho-para* usmjerivača uzrokuje vezanje nitro skupine u *ortho* položaj iako je brom deaktivator. Induktivnim efektom brom kroz sigma vezu odvlači elektrone ugljikovom atomu, ali također posjeduje nepodijeljene elektronske parove koje može donirati kroz π vezu (rezonancijski efekt). Veza C-Br je polarizirana te se elektroni odvlače od benzenskog prstena smanjujući mu reaktivnost. Reakcijom u *ortho-para* položaju dolazi do nastanka međuprodukta čiji je pozitivni naboj delokaliziran. Na taj će način rezonancijski efekt prevladati induktivni efekt [17]. Daljnim reakcijama supstitucije broma i redukcijom nitro skupine osigurava se nastanak dviju vicinalnih amino skupine koje će moći kompleksirati selenij.

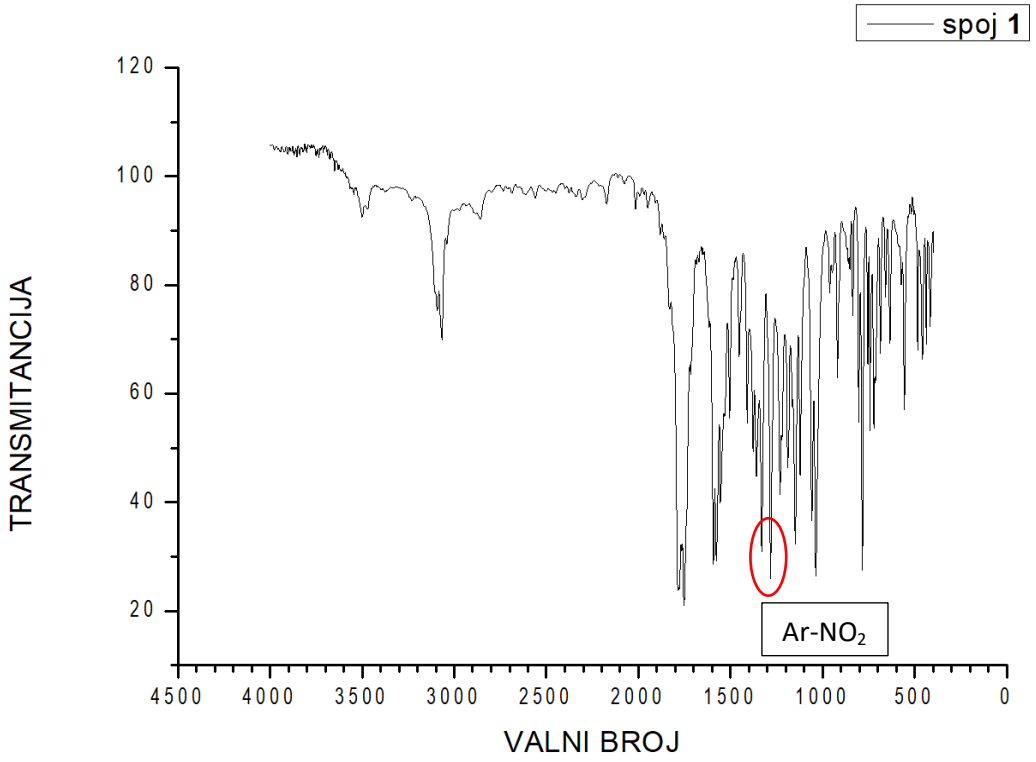


Shema 2. Priprava spoja **1**

Na Slici 16. prikazan je FTIR spektar polaznog spoja na kojem su vidljive vrpce pri 1750 cm^{-1} što ukazuje na prisutnost karbonilne skupine, 3100 cm^{-1} na aromatska C-H istezanja, odnosno 860-700 cm^{-1} na aromatska C-H savijanja. Oštre apsorpcijske vrpce ~1600cm^{-1} ukazuju na postojanje benzenskog prstena, a istezanje Br vezanog za benzenski prsten vidljivo je pri 1000 cm^{-1}. Usporedbom FTIR spektara polaznog spoja, 4-brom-1,8-naftalanhidrida i spoja **1** uočeni su pikovi υ=1300 i 1350 cm^{-1} (Slika 17.) što odgovara tabličnoj vrijednosti za vibracije istezanja nitro skupine te ukazuje na prisutnost nitro skupine u strukturi spoja **1**.



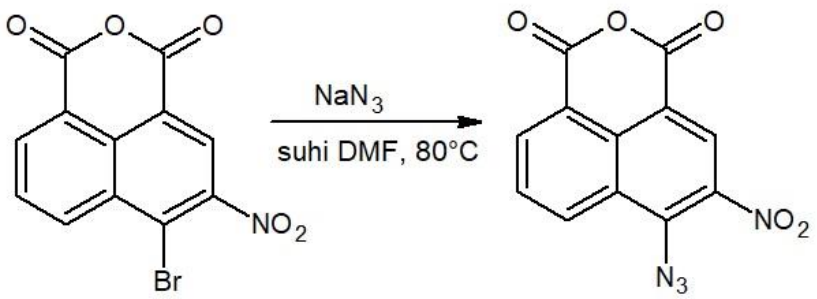
Slika 16. FTIR spektar 4-brom-1,8-naftalanhidrida



Slika 17. FTIR spektar spoja **1**

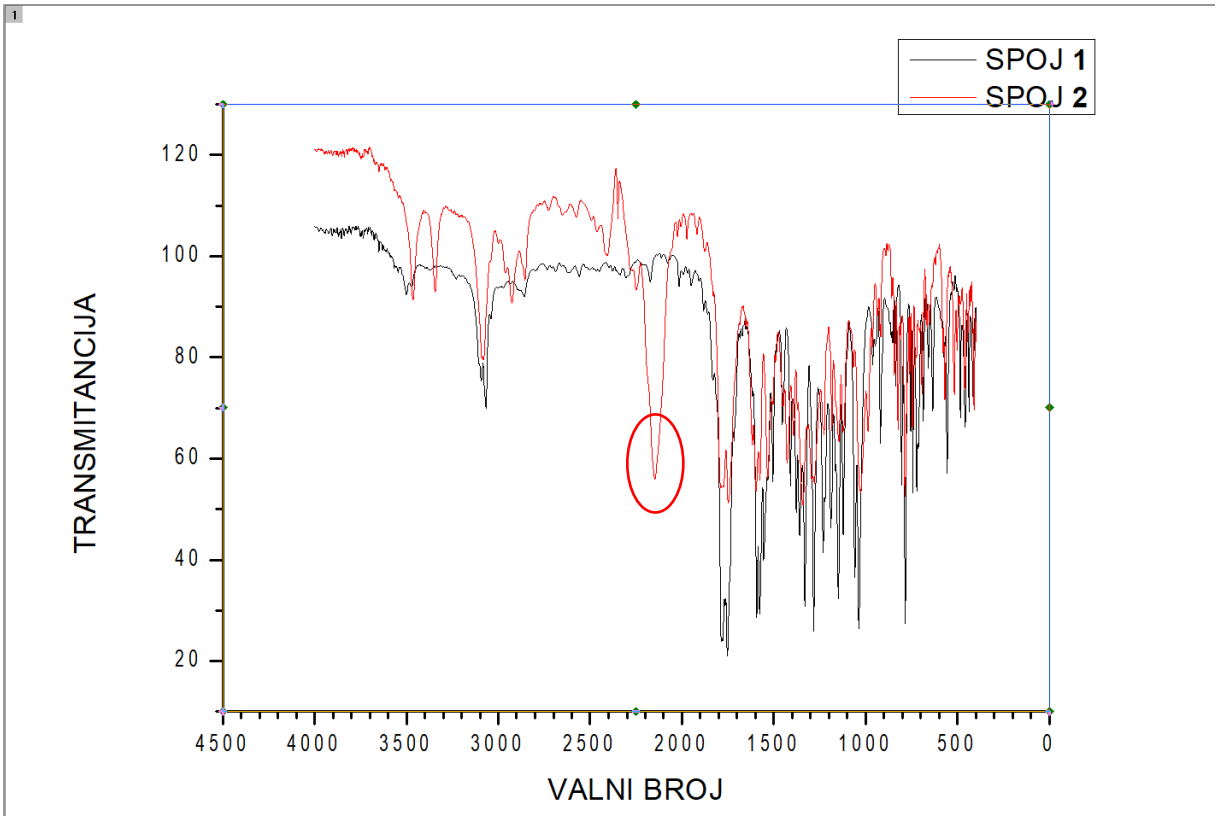
4.3. Priprava 6-azido-5-nitro-1H,3H,-benzo[de]izokromen-1,3-diona (2)

Reakcija spoja **1** s natrijevim azidom u suhom DMF-u rezultirala je nastankom spoja **2** koji u svojoj strukturi sadrži nitro skupinu u *ortho* položaju u odnosu na već prisutni atom broma (Poglavlje 3.3.). Nukleofilna aromatska supstitucija u ovom je slučaju provedena u prisustvu elektron odvlačeće nitro skupine koja povećava reaktivnost benzenskog prstena (Poglavlje 2.3.). Ovom reakcijom (Shema 3.) uvedena je azidna skupina koja se u daljnjem koraku može reducirati u amino skupinu.



Shema 3. Priprava spoja **2**

Usporedbom FTIR spektara spoja **1** i **2** može se uočiti pik pri 2150 cm^{-1} koji predstavlja azidnu skupinu, što je dokaz za pripravu spoja **2** (Slika 18.).

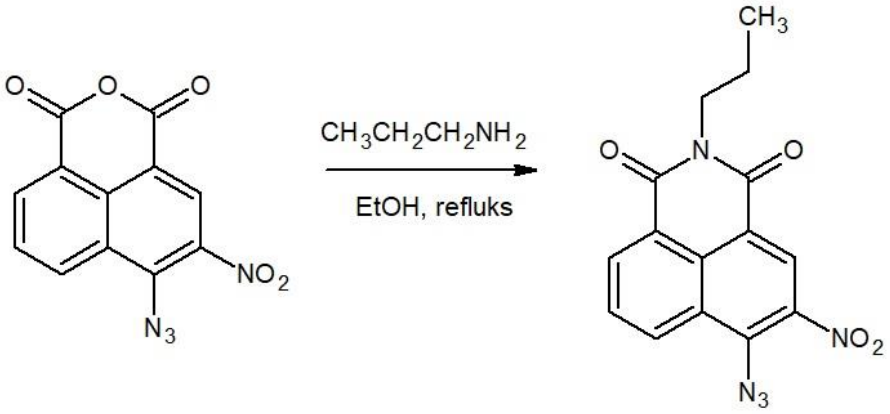


Slika 18. Usporedba FTIR spektara spoja **1** i **2**

4.4. Pokušaj priprave 6-azido-5-nitro-2-propil-1H-benzo[de]izokinolin-1,3(2H)-diona

Spoj **3** pokušalo se pripraviti reakcijom spoja **2** s primarnim aminom, propilaminom (Shema 4.). Reakcijska smjesa refluksirana je 24 h u okrugloj tikvici s povratnim hladilom uz miješanje na magnetskoj mješalici, a na hladilo je stavljena klor-kalcijeva cijev. Nakon uparavanja otapala dobivena je smjesa produkata, što je ustanovljeno tankoslojnom kromatografijom (sustav otapala etil-acetat:heksan=1:1). Reakcijska smjesa pročišćena je kromatografijom na stupcu (sustav otapala etil-acetat:heksan=1:1), a odvojenim frakcijama snimljen je ^{1}H NMR. ^{1}H NMR spektroskopijom potvrđeno je kako nastali produkti nisu traženi produkt, spoj **3**. Budući da spoj **3** nije nastao, sljedeći korak, koji podrazumijeva redukciju azido i nitro skupine, nije bio proveden. Daljnje će istraživanje podrazumijevati optimiranje reakcije priprave spoja **3**.

Reakcije priprave cikličkih imida iz nitrila, alifatskih i aromatskih amida, cikličkih amina, halida, alkina imaju brojne nedostatke poput niske učinkovitosti, upotrebe toksičnih reagensa i poteškoća pri odvajanju produkta od katalizatora, kao i njegove regeneracije za ponovnu upotrebu. Reakcija cikličkih anhidrida s aminima povoljnija je reakcija dobivanja cikličkih imida čiji dušik povećava delokalizaciju elektrona i pridonosi stvaranju spoja sa svojstvom fluorescencije [22].



Shema 4. Priprava spoja **3**

5.Zaključak

- Priprava ciljnog produkta (**4**), novog fluorescentnog indikatora za detekciju selenija predloženim sintetskim putem nije bila u potpunosti uspješna.
- Prva dva koraka sintetskog puta uspješno su provedena te su dobiveni produkti karakterizirani uz pomoć FTIR spektroskopije i ^{1}H NMR i ^{13}C NMR spektroskopije.
- Treći korak prevođenja anhidrida u imid i nastanak spoja **3** nije bio uspješan, što je ustanovljeno IR, ^{1}H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom.
- Budući da priprava spoja **3** nije bila uspješna, posljednji korak sintetskog puta, redukcija kojom bi nastale dvije vicinalne amino skupine, nije proveden.
- Daljnje istraživanje temeljit će se na optimiranju reakcije priprave spoja **3** što podrazumijeva, primjerice, promjenu vremena reakcije, promjenu ekvivalenata potrebnih reagensa te pronalaženje novih načina pročišćavanja dobivene reakcijske smjese.

6.Popis literature

[1] M. Weller, T. Overton, J.Rourke, F. Armstrong, *Inorganic Chemistry,*6th ed, Oxford university press, Oxford 2014.

[2] https://www.lenntech.com/periodic/elements/se.htm (5.5.2020.)

[3] https://all.biz/uz-en/reactant-chemical-selenium-g381792KZ (5.5.2020.)

[4] R.L. Schmidt, M. Simonović, *Croat. Med. J.* **53** (2012) 535-550.

[5] M.P. Rayman, *Lancet.* **356** (2000) 233-241.

[6] M. H. Soruraddin, R. Heydari, M. Puladvand, M. M. Zehedi, *Int. J. Anal. Chem*. **2011** (2011) 1-8.

[7] https://www.rcsb.org/structure/2I3Y (5.5.2020.)

[8] V. Ducros, A. Favier, *J Chromatogr.* **583** (1992) 35-44.

[9] J. H. Walkinson, *Anal. Chem.* **38** (1966) 92-97.

[10] K. L. Cheng, *Anal. Chem*. **28** (1956) 1738-1742.

[11] S. B. Adeloju, A. M. Bond, M. H. Briggs, H. C. Hughes, *Anal. Chem*. **55** (1983) 2076-2082.

[12] J. G. Smith, *Organic Chemistry* , 3rd ed, McGraw-Hill, New York 2011.

[13] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed, A John Wiley & sons inc.publication, Hoboken, New Jersey 2007.

[14] K. Yamashita, K. Kataoka, M.S. Asano, K. Sugiura, *Org. Lett.* **14** (2012) 190-193.

[15] D.C. Gowda, A. S. P. Gowda, A. R. Baba, S. Gowda, *Synth. Commun*. **30** (2000) 2889-2895.

[16] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry,* Oxford University Press, Oxford 2000.

[17] L.G. Wade, *Organic Chemistry*, 7th ed, Prentice Hall, Upper Saddle River, NY 2010.

[18] S. Gowda, D.C. Gowda, *Tetrahedron*. **58** (2002) 2211-2213.

[19] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrazine#section=Decomposition (13.7.2020)

[20] R.J. Lewis, *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 11th ed, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ 2004

[21] A.M. Kadhim, A.T. Peters, *J.Soc.Dyers Colour*. **90** (1974) 153-157.

[22] M. A. Ali , S. K. Moromi , A. S. Touchy , K.-i. Shimizu , *ChemCatChem.* **8** (2016) 891-894.

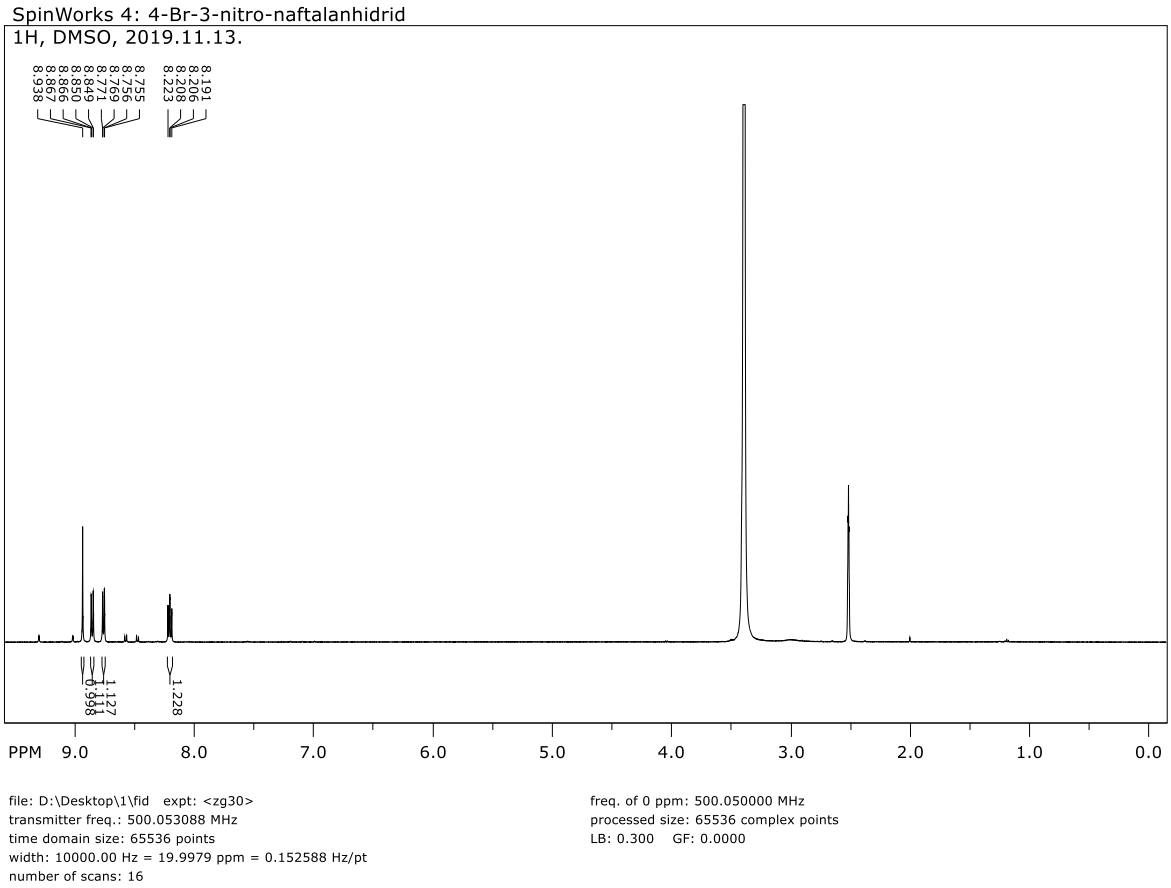
Strukture spojeva i sheme izrađene su u programu ChemSketch

7.Prilozi

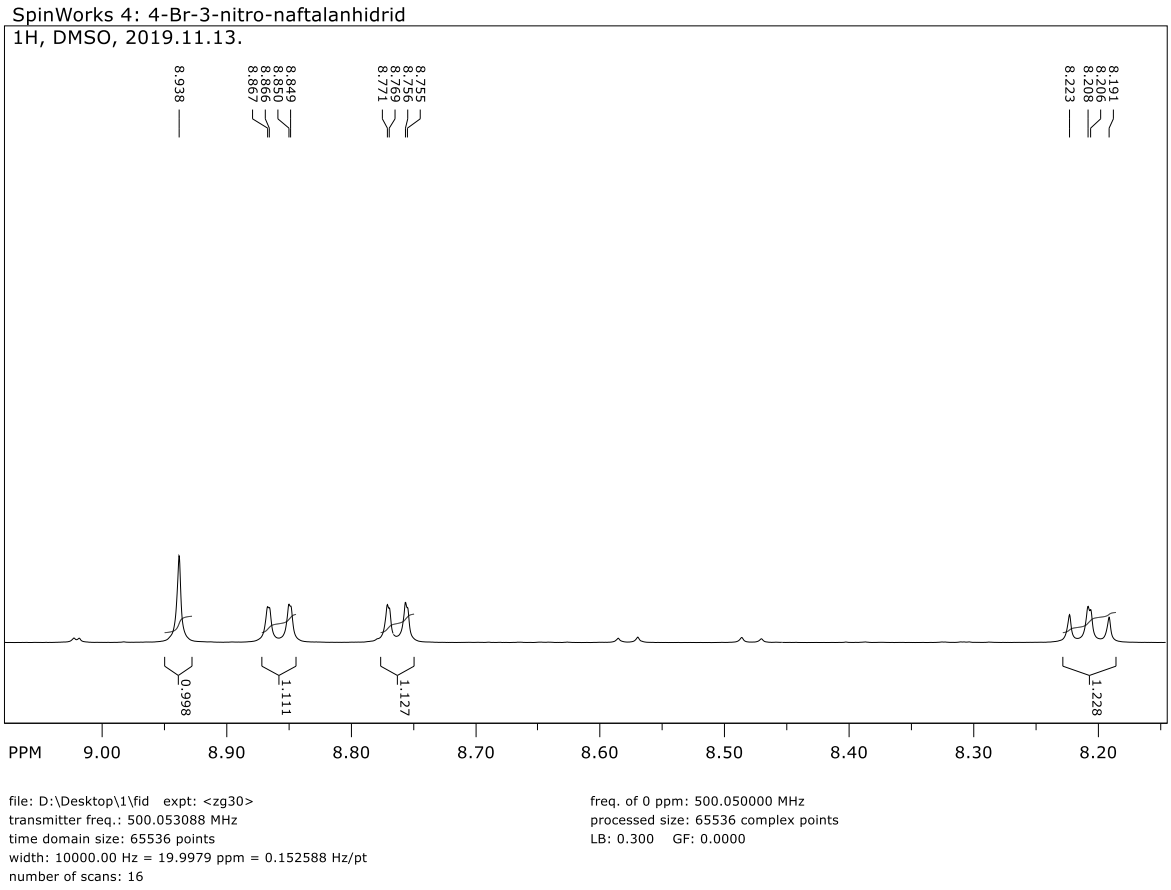
7.1. Popis oznaka kratica

AAS	atomska apsorpcijska spektrometrija
DAB	3,3-diaminobenzidin
DAN	2,3-diaminonaftalen
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
EAS	elektrofilna aromatska supstitucija
$FeBr_3$	željezov(III) bromid
$FeCl_3$	željezov(III) klorid
GC-MS	plinska kromatografija-masena spektrometrija
HCOOH	mravlja kiselina
HNO_3	dušična kiselina
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti
ICP-AES	atomska emisijska spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom
ICP-MS	masena spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom
IR	infracrveno
$LiAlH_4$	litijev aluminijev hidrid
MeOH/EtOH	metanol/etanol
Na_2SO_4	natrijev sulfat
NaN_3	natrijev azid
$NaNO_3$	natrijev nitrat
NAS	nukleofilna aromatska supstitucija
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
Ra-Ni	Raney nikal
SO_3	sumporov(VI) oksid
UV	ultraljubičasto

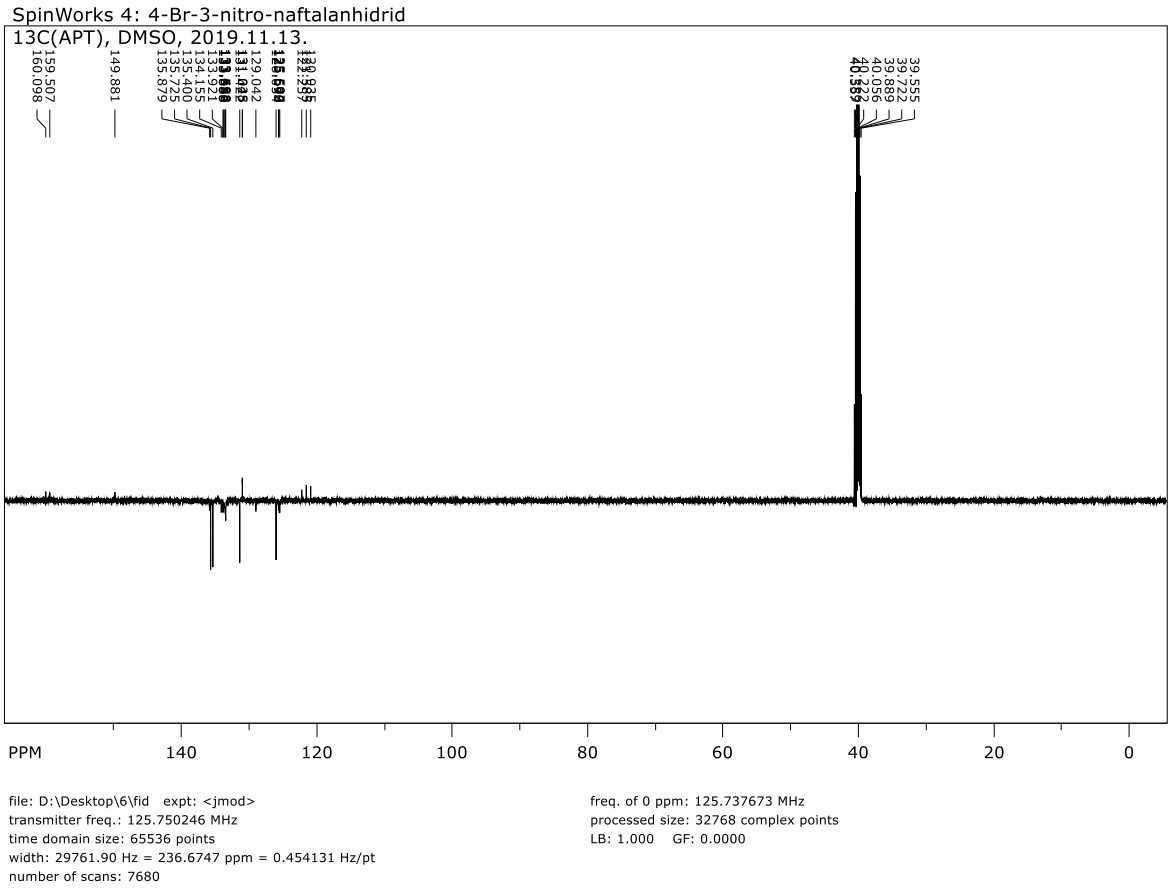
7.2. ^{1}H i ^{13}C NMR spektri spoja 1 i 2



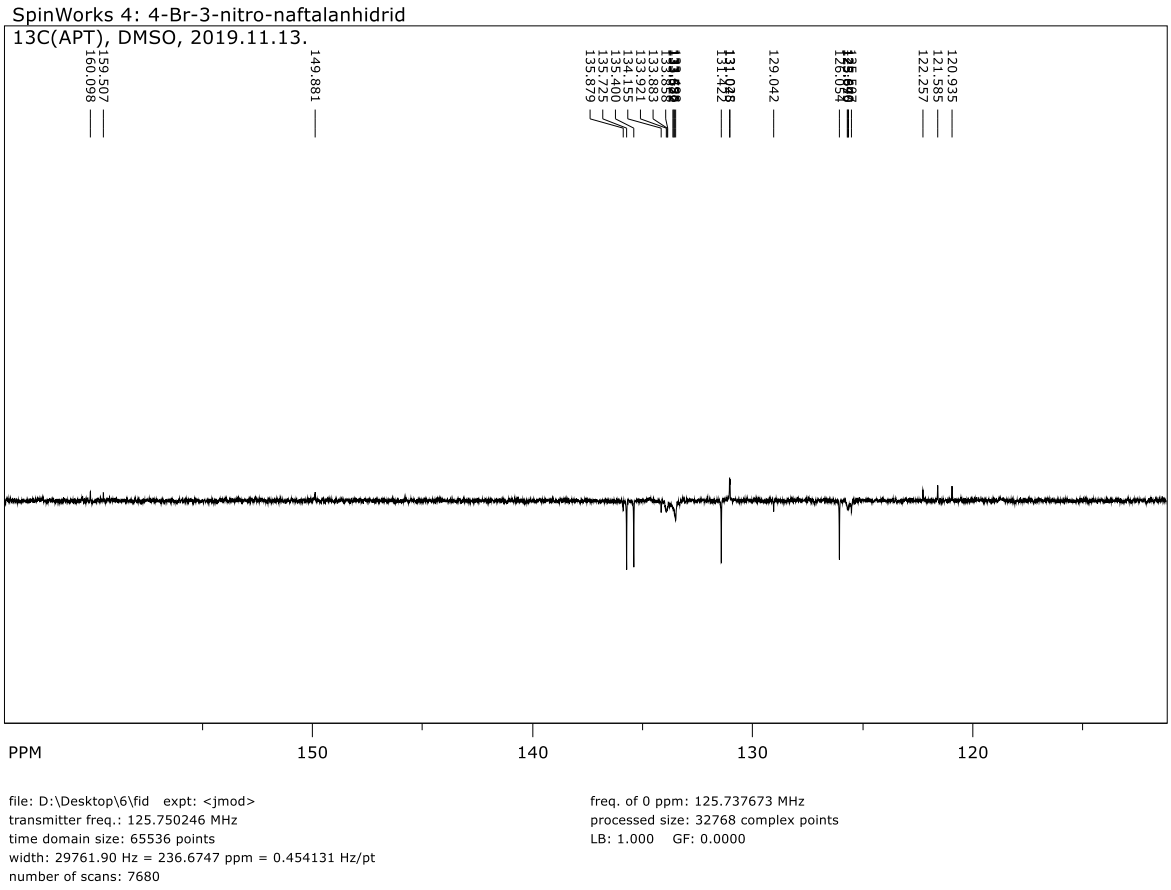
Slika.19. ^{1}H NMR spektar spoja **1**



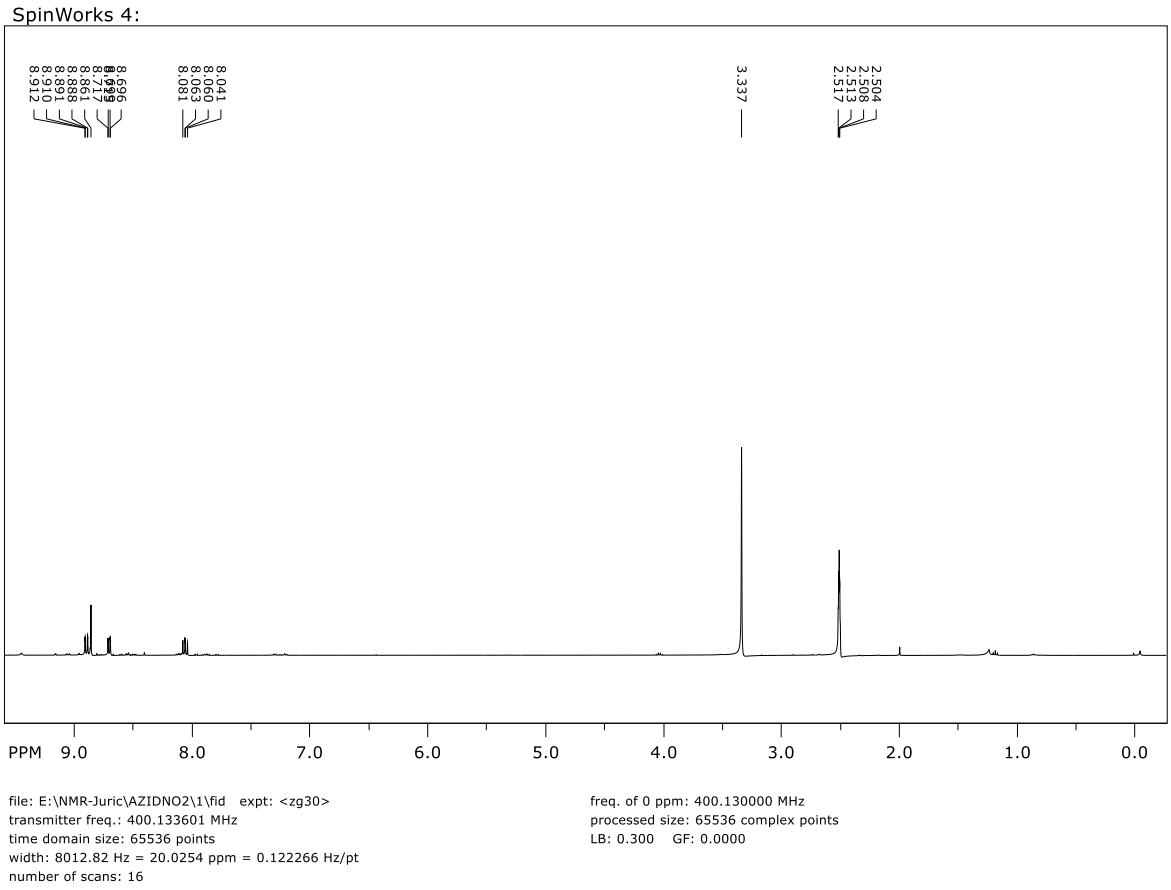
Slika 20. ^{1}H NMR spektar spoja **1**



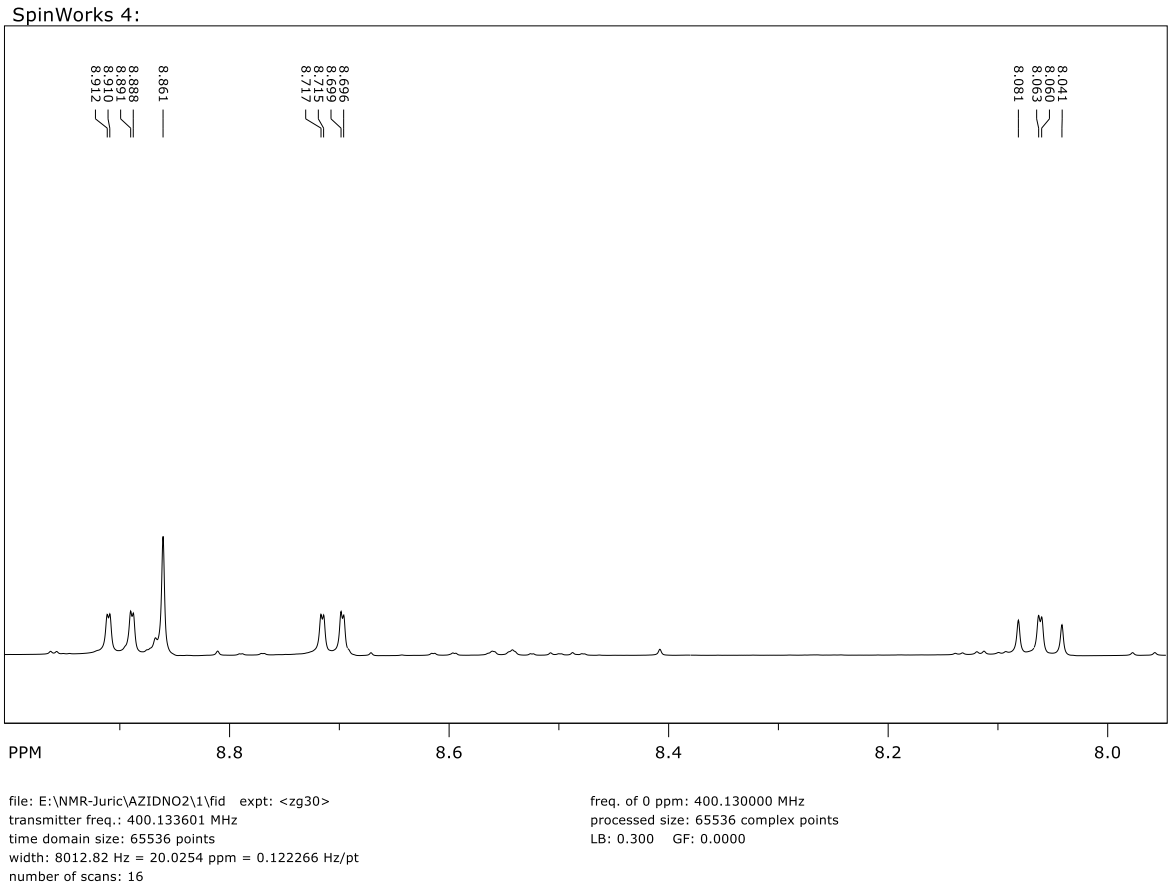
Slika 21.^{13}C NMR spektar spoja **1**



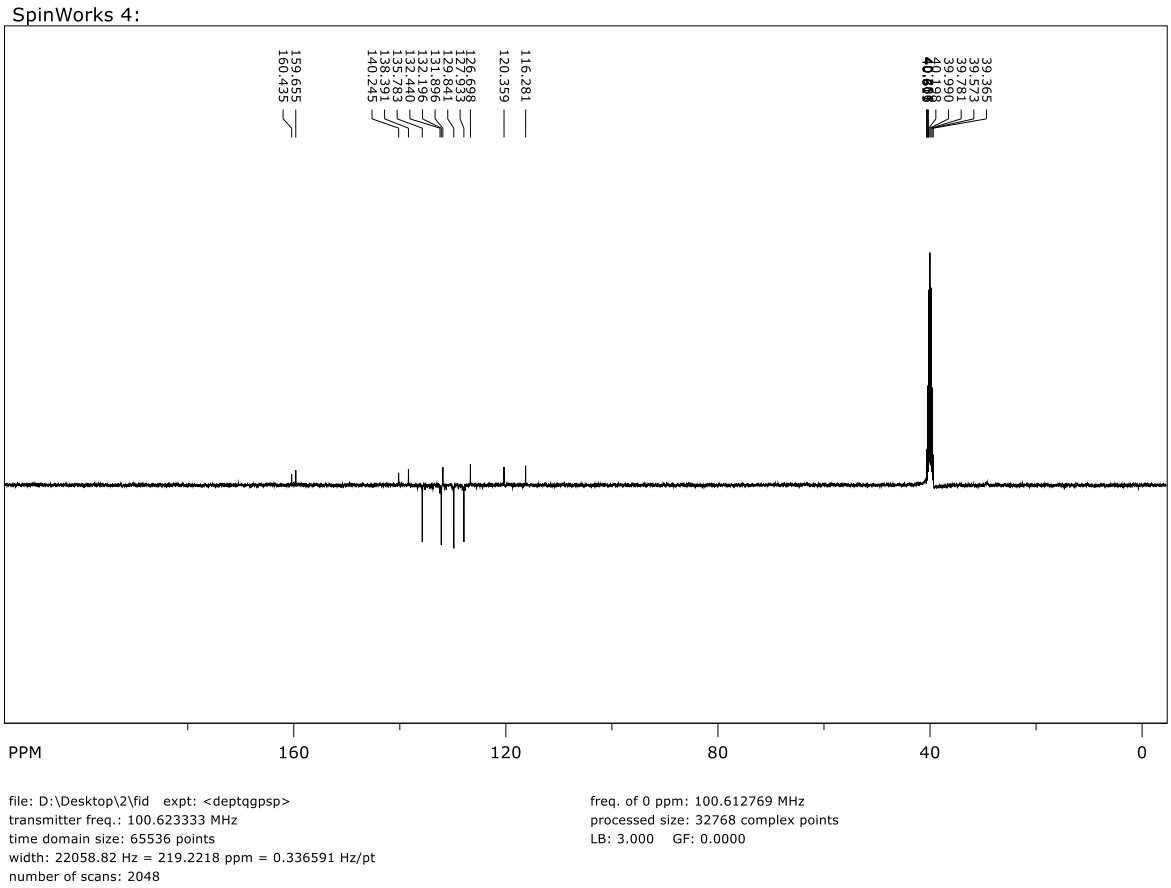
Slika 22. ^{13}C NMR spektar spoja **1**



Slika 23. ^{1}H NMR spektar spoja **2**



Slika 24. ^{1}H NMR spektar spoja **2**



Slika 25. ^{13}C NMR spektar spoja **2**