



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Petar Štrbac

**DIELS-ALDEROVE I 1,3-DIPOLARNE
CIKLOADICIJSKE REAKCIJE ODABRANIH
GVANIDINSKIH CIKLOADENADA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:
dr. sc. Davor Margetić

Zagreb, 2025.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Petar Štrbac

**DIELS-ALDER AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION
REACTIONS OF SELECTED GUANIDINE
CYCLOADDENDS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:
dr. sc. Davor Margetić

Zagreb, 2025.

Ova doktorska disertacija je izrađena u Laboratoriju za fizikalno-organsku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju na Institutu Ruđer Bošković pod mentorstvom dr. sc. Davora Margetića

Doktorski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Cikloadicijske strategije prema policikličkim gvanidinima“ (IP-2018-01-3298)

Želim se ponajviše zahvaliti svom mentoru dr. sc. Davoru Margetiću vođenju kroz sve godine izrade ove disertacije. Hvala na svim savjetima, raspravama i ponekad i prevelikom strpljenju.

Hvala i ostalim kolegama iz Laboratorija za fizikalno-organsku kemiju, Zoranu, Ivani, Anti Anamariji, Luki i Vjeki na podršci i savjetima, raspravama i druženju.

Posebna zahvala Luki za davanje na korištenje njegove vlastite etanolne otopine fosfomolibdenske kiseline.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XIII
ABSTRACT	XV
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Cilj i svrha rada.....	3
§ 2. LITERATURNI PREGLED	4
2.1. Gvanidin.....	4
2.1.1. Svojstva, sinteza i uporaba gvanidina i njegovih derivata.....	4
2.1.2. Kiselo-bazna svojstva gvanidinskih spojeva	9
2.1.3. Organokataliza.....	11
2.1.4. Kompleksiranje, prepoznavanja aniona i spektroskopija	13
2.1.5. Metode sinteze derivata gvanidina.....	20
2.2. Diels-Alderova reakcija	24
2.2.1. Oksanorbornenski i azanorbornenski sustavi	28
2.3. 1,3-Dipolarne cikloadicijske reakcije	29
2.3.1. CuAAC click-reakcije.....	29
2.3.2. Izatin, derivati i sinteza.....	31
2.3.3. Azometin ilidi i Pratova reakcija	33
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	35
3.1. Materijali i metode.....	35
3.2. Sinteza derivata gvanidina Diels-Alderovim reakcijama	36
3.2.1. 3,6-Di-(2-piridil)-1,2,4,5-tetrazin (dppt)(1).....	36
3.2.2. Metil 1H-pirol-1-karboksilat (2).....	37
3.2.3. Benzil 1H-pirol-1-karboksilat (3)	37
3.2.4. 1-(Trimetilsilil)-1H-pirol (4).....	38
3.2.5. N,N'-Di-Boc-1H-pirol-1-karboksamidin (5)	38
3.2.6. Cikloadukt pirola 5 s N-metilmaleimidom (6).....	39
3.2.7. Metil 1,4-dihidronaftalen-1,4-imin-9-karboksilat (7)	40
3.2.8. 1,4-Dihidronaftalen-1,4-imin (8)	40
3.2.9. Prekursor izoindola 9b (9).....	41
3.2.10. Cikloadukt izoindola 9b s N-metilmaleimidom (10)	41
3.2.11. Cikloadukt izoindola 9b s naftokinonom (11)	42
3.2.12. Cikloadukt izoindola 9b s DMAD (12)	43

3.2.13.	Cikloadukt izoindola 9b s fulerenom- C_{60} (13)	43
3.2.14.	Nitro derivat prekursora izoindola 9 (15).....	44
3.2.15.	Azabenzonornadienski cikloadukt (16).....	44
3.2.16.	Azabenzonornadienski cikloadukt (17).....	45
3.2.17.	Prekursor izoindola 18b (18).....	46
3.2.18.	Cikloadukt izoindola 18b s N-metilmaleimidom (19)	46
3.2.19.	5,6,7,8-Tetrafluor-1,4-dihidronaftalen-1,4-imin (20).....	47
3.2.20.	Prekursor izoindola 21b (21).....	47
3.2.21.	Cikloadukt izoindola 21b s N-metilmaleimidom (22)	48
3.2.22.	15-Metoksikarbonil-15-azatetraciklo[10.2.1.0 ^{2,11} 0 ^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10-pentaen (23)...	49
3.2.23.	15-Azatetraciklo [10.2.1.0 ^{2,11} 0 ^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10,12-heksaen (24).....	49
3.2.24.	Prekursor izoindola 25b 15-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-15-azatetraciklo[10.2.1.0 ^{2,11} 0 ^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10,12-heksaen (25).....	50
3.2.25.	18-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-(1 α ,12 α ,13 α ,17 α)-15-metil-15,18-diazapentaciklo[10.5.1.0 ^{2,11} 0 ^{4,9} 0 ^{13,17}]oktadeka-2,4,6,8,10-pentaen-14,16-dion (26)	50
3.2.26.	13,14-(15-(N,N'-bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-15-azatetraciklo[10.2.1.0 ^{2,11} 0 ^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10-pentaeno)-1',2'-buckminsterfuleren (27) ...	51
3.2.27.	2-Hidroksiantrakinon (28).....	51
3.2.28.	3-Brom-2-hidroksiantracen (29).....	52
3.2.29.	3-(Trimetilsilil)-2-antraceniltrifluorometansulfonat (30).....	53
3.2.30.	19-Metoksikarbonil-19-azapentaciklo[14.2.1.0 ^{2,15} 0 ^{4,13} 0 ^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (31)	54
3.2.31.	19-Azapentaciklo[14.2.1.0 ^{2,15} 0 ^{4,13} 0 ^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (32).....	54
3.2.32.	Prekursor izoindola 33b 19-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-19-azapentaciklo[14.2.1.0 ^{2,15} 0 ^{4,13} 0 ^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (33).....	55
3.2.33.	22-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-(1 α ,16 α ,17 α ,21 α)-19-metil-19,22-diazaheksaciklo[14.5.1.0 ^{2,15} 0 ^{4,13} 0 ^{6,11} 0 ^{17,21}]heneikosa-2,3,5,7,9,11,13-heptaen-18,20-dion (34)..	55
3.2.34.	17,18-(19-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)amidino)-19-azapentaciklo[14.2.1.0 ^{2,15} 0 ^{4,13} 0 ^{6,11}]undeka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeno)-1',2'-buckminsterfuleren (35)	56
3.3.	Sinteza derivata gvanidina 1,3-dipolarnim cikloadicijskim reakcijama.....	57
3.3.1.	3-[2,3-Bis(tert-butoksikarbonil)gvanidino]propin (36)	57
3.3.2.	N,N'-Di-Boc-N-(3-azidopropil)-gvanidin (37).....	57
3.3.3.	CuAAC cikloadukt azida 37 s fenilacetenom (38)	58
3.3.4.	CuAAC cikloadukt alkina 36 s benzilazidom (39).....	58
3.3.5.	CuAAC cikloadukti azida 37 s 1,3-dietinilbenzenom, mono (40) i bis (41)	59
3.3.6.	Cikloadukt azida 37 s N-metilmaleimidom (42).....	59
3.3.7.	1,8-Bis-(propargiloksi)antrakinon (43)	60

3.3.8. 1,4-Bis-(propargiloksi)antrakinon (44)	60
3.3.9. 1,4-Difluorantrakinon (45)	61
3.3.10. 1-Fluor-4-N-(propargilamino)antrakinon (46)	62
3.3.11. 2,6-Dietinilpiridin (47)	62
3.3.12. 28-O-Propargilbetulin (48) i 3,28-O,O'-bis(propargil)betulin (49)	63
3.3.13. CuAAC cikloadukt azida 37 s 1,4-Bis-(propargiloksi)antrakinonom (50)	64
3.3.14. CuAAC cikloadukt azida 37 s 1,8-Bis-(propargiloksi)antrakinonom (51)	65
3.3.15. CuAAC cikloadukt azida 37 s 2,6-dietinilpiridinom (52)	66
3.3.16. Deprotektirani cikloadukt 52, trifluoroacetatna sol (53) i neutralni gvanidin (54)	67
3.3.17. CuAAC cikloadukt azida 37 s 28-O-propargilbetulinom (55)	68
3.3.18. CuAAC cikloadukt azida 37 s 3,28-O,O'-bis(propargil)betulinom (56)	69
3.3.19. N-heksilizatin (57)	70
3.3.20. N-Heksil-5-nitroizatin (58)	70
3.3.21. N-Heksil-5-aminoizatin (59)	71
3.3.22. 5-[N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)gvanidino]-N-heksilizatin (60)	71
3.3.23. N-[6-(Boc-amino)heksil]izatin (61)	72
3.3.24. N-[6-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)gvanidino)heksil]izatin (62)	72
3.3.25. Cikloadukt N-[6-(N,N'-Bis(tert-butoksikarbonil)gvanidino)heksil]izatina s fulerenom-C ₆₀ i sarkozinom (63)	73
3.4. Kvantno-mehanički izračuni	74
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	75
4.1. Sinteza derivata gvanidina Diels-Alderovim reakcijama	75
4.2. Sinteza derivata gvanidina 1,3-dipolarnim cikloadicijskim reakcijama	96
§ 5. ZAKLJUČAK	111
§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ	112
§ 7. LITERATURNI IZVORI	114
§ 8. DODATAK	XIII
8.1. NMR i IR spektri	xiii
§ 9. ŽIVOTOPIS	LVII



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

DIELS-ALDEROVE I 1,3-DIPOLARNE CIKLOADICIJSKE REAKCIJE ODABRANIH GVANIDINSKIH CIKLOADENADA

Petar Štrbac

Laboratorij za fizikalno-organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer
Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

Veliki broj prirodnih organskih spojeva sadržava gvanidinsku funkcionalnost, a među najpoznatijima su nukleotid gvanin i aminokiselina arginin. Njihova raznolikost u prirodi je golema, spojevi mogu biti strukturno vrlo kompleksni, policiklički s višestrukim podjedinicama koje sadrže gvanidin kao strukturni motiv. Gvanidinska skupina zanimljiva je zbog svoje gotovo planarne strukture te visoke bazičnosti. Derivati gvanidina primjenjuju se stoga u baznoj katalizi, kao receptori za anione te kao aktivna mjesta u molekulskim preklopnicima. U ovome radu sustavno su istražene mogućnosti pripreme novih derivata gvanidina koristeći Diels-Alderove i 1,3-dipolarne cikloadicijske reakcije. Ispitani su cikloadicijski reagensi za uvođenje gvanidinske funkcionalnosti; gvanilirani derivati pirola, izoindola, azidi i izatini. Pripravljen je i novi reagens za dobivanje antracen-2,3-arina. Istražena je sposobnost kompleksiranja organskih aniona s pripravljenim spojevima sa slobodnom gvanidinskom funkcionalnošću.

(181 stranica, 166 slika, 2 tablice, 151 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: cikloadicije/CuAAC klik-reakcija/Diels-Alderova reakcija/gvanidin

Mentor: dr. sc. Davor Margetić, zn. savj.

Rad prihvaćen: 04.06.2025.

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Kodrin
2. izv. prof. dr. sc. Vladimir Stilinović
3. dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

DIELS-ALDER AND 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION REACTIONS OF SELECTED GUANIDINE CYCLOADDENDS

Petar Štrbac

Laboratory for physical-organic chemistry, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Ruđer Bošković Institute, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb, Croatia

A large number of natural organic compounds contain the guanidine functionality, among the most well-known being the nucleotide guanine and the amino acid arginine. Their diversity in nature is immense – these compounds can be structurally very complex, polycyclic, with multiple subunits that contain guanidine as a structural motif. The guanidine group is interesting due to its nearly planar structure and high basicity. Guanidine derivatives are therefore used in base catalysis, as receptors for anions, and as active sites in molecular switches. This work systematically investigates the possibilities of synthesizing new guanidine derivatives using Diels-Alder and 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Cycloaddition reagents for the introduction of guanidine functionality were examined, including guanidylated derivatives of pyrrole, isoindole, azides, and isatins. A new reagent for the synthesis of anthracene-2,3-aryne was also prepared. The potential for complexation of organic anions with the synthesized compounds containing a free guanidine functionality was also explored.

(181 pages, 166 figures, 2 tables, 151 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: CuAAC click-reaction/cycloadditions/Diels-Alder reaction/guanidine

Supervisor: dr. sc. Davor Margetić, zn. savj.

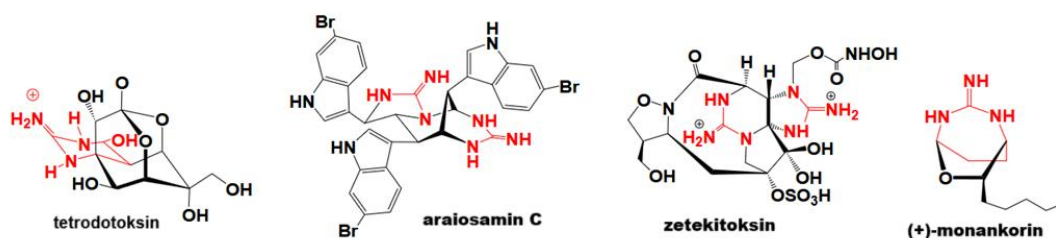
Thesis accepted: 04.06.2025.

Reviewers:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Kodrin
2. izv. prof. dr. sc. Vladimir Stilinović
3. dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur.

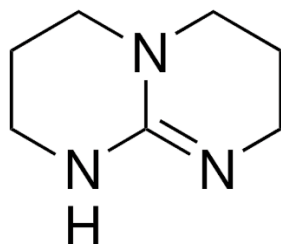
§ 1. UVOD

Gvanidinska funkcionalna skupina važan je strukturni motiv u prirodi, prisutan u brojnim prirodnim spojevima poput nukleotida gvanina i aminokiseline arginina.¹ Derivati gvanidina imaju veliku strukturnu raznolikost, od jednostavnih monogvanidinskih derivata do složenih policikličkih sustava s višestrukim gvanidinskim skupinama. Karakteristična visoka bazičnost gvanidinske skupine čini je prikladnom za različite uloge u biokemijskim procesima.² Jedinstvena kombinacija svojstava gvanidina nalazi široku primjenu i u sintetskoj kemiji, gdje se derivati gvanidina koriste kao superbaze u katalizi³, kao selektivni receptori za anione te kao ključni elementi u dizajnu molekularnih preklopnika. Gvanidini kao sastavni dijelovi mnogih prirodnih spojeva većinom su aciklički s gvanidinskom skupinom koja je prisutna kao supstituent, dok su ciklički gvanidini manje uobičajeni.²



Slika 1. Gvanidin kao sastavni dio prirodnih spojeva

Rijetki su primjeri kod kojih gvanidini tvore biciklički most u policikličkim sustavima (monankorin, araiosamin). Većina prirodnih spojeva sa gvanidinima sadrži petero i šesteročlane prstenove, a oni se mogu klasificirati u nekoliko tipova, s obzirom na broj gvanidinskih dušikovih atoma ugrađenih u heterocikličke prstenove (Slika 1). Prirodni i sintetski gvanidini privlače veliki interes, uglavnom zbog njihovih zanimljivih fizikalno-kemijskih svojstava i biološke aktivnosti.^{4,5}



Slika 2. Superbaza 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en (TBD)

Vrlo visoka bazičnost (superbazičnost) nekih neutralnih organskih gvanidina uobičajeno se upotrebljava u homogenoj katalizi, a primjer široko korištene cikličke superbaze je 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en (TBD) (Slika 2).⁶ Dok je proučavanje acikličkih gvanidina dobro dokumentirano područje istraživanja, mnogo je manje pažnje posvećeno sintezi i proučavanju fizikalno-kemijskih svojstava cikličkih gvanidina i onih vezanih za policikličke okosnice. Sintetske strategije za pripremu cikličkih gvanidina uglavnom uključuju gvaniliranje amino supstrata u krajnjim sintetskim koracima, a cikloadicije gvanidina nisu dobro istražene. Rijetke reakcije cikloadicije opisane u literaturi (uglavnom samo jedan znanstveni rad za svaku reakciju) uključuju [2+2] fotodimerizaciju, Diels-Alderove (DA) [4+2] i hetero Diels-Alderove (HDA) reakcije, [4+3], [5+1], [5+2], [3+2] i 1,3-dipolarne cikloadicije. U tim reakcijama, gvanidinska skupina je formirana u procesu (npr. upotrebom karbodiimidnih reagensa, *N*-arilidin gvanidina) ili je konstituent (ili supstituent) cikloadenada.^{7–12}

Pericikličke reakcije poput Diels-Alderovih i 1,3-dipolarnih cikloadicija pronašle su posebnu ulogu u kemiji materijala. Varijacije Diels-Alderove reakcije uključuju sustave u kojima su jedan ili više atoma dio π -sustava heteroatomi (npr. C=O u dienofilu ili C=N– u dienu). Takve reakcije nazivamo hetero-Diels-Alderovim reakcijama – primjer je adicija imina (R–C=N–R') na konjugirani dien, koja daje šesteročlani heterociklički produkt, dihidropiridin ili srodne strukture.¹³ U slučaju da je heteroatom kisik, kao u furanu kao dienu, nastaje oksanorbornenski sustav¹⁴; ako je heteroatom dušik (npr. azadien ili azadienofil), nastaju azanorbornenske strukture. Ove varijante Diels-Alderove reakcije izuzetno su korisne za sintezu heterocikala s dušikom i kisikom. Diels-Alderova reakcija važan je sintetski alat jer omogućuje spajanje više manjih fragmenata u jednu složenu molekulu uz visoku kontrolu stereokemije, što bi klasičnim linearnim pristupom sinteze zahtijevalo više koraka.¹⁵

1,3-Dipolarne cikloadicijske reakcije doprinijele su razvoju kemijskih senzora i biološki aktivnih tvari. Zbog blagih uvjeta reakcije, moguće je osjetljive nanomaterijale ili biopolimere

funkcionalizirati nakon sinteze.¹⁶ Fluorescentni senzori za biomolekule često se konstruiraju spajanjem fluorescentne probe s receptorom za analit upravo CuAAC klik-reakcijom – time se brzo dobiva konjugat stabilan u vodenom mediju. Triazolni prsten u takvim sensorima nije samo strukturni motiv, već može sudjelovati u koordinaciji metala ili mijenjati optička svojstva senzora.¹⁷ CuAAC reakcijom sintetizirani su i triazolni derivati kao fluorescentni senzori za dihidrogenfosfatni anion, gdje u otopini dolazi do povećavanja fluorescencije u odnosu na druge anione.¹⁸ Gvanidinski derivati poznati su kao ligandi za kompleksiranje ili prepoznavanje oksoaniona kao što su karboksilati i aminokiseline.¹⁹ Jednostavnost dobivanja složenih policikličkih struktura CuAAC reakcijom i afinitet gvanidinske skupine prema ciljnom analitu mogla bi se iskoristiti za dobivanje novih molekulskih sustava s kontroliranim svojstvima.

1.1. Cilj i svrha rada

Glavni cilj ovog doktorskog rada je istražiti mogućnosti priprave novih gvanidinskih derivata primjenom Diels-Alderovih i 1,3-dipolarnih cikloadicijskih reakcija. Specifični ciljevi obuhvaćaju pripravu i karakterizaciju različitih derivata gvanidina temeljenih na Diels-Alderovim reakcijama, s fokusom na pronalaženje optimalnih reakcijskih uvjeta i mogućnosti ugradnje gvanidinske skupine u cikličke okosnice poput pirola, izoindola, i drugih aromatskih sustava. Kroz odabir odgovarajućih cikloadicijskih reagenasa istražiti će se mogućnosti efikasne ugradnje gvanidinske funkcionalnosti u različite cikličke sustave te mogućnosti daljnjih funkcionalizacija tako dobivenih derivata. Nadalje, istraživanje će se proširiti na primjene 1,3-dipolarnih cikloadicijskih reakcija, posebno klik CuAAC reakcija kataliziranih bakrom(I) za pripravu novih heterocikličkih spojeva s ugrađenom gvanidinskom funkcionalnošću.

Računalno istraživanje mehanizama će obuhvatiti nastajanje cikloadukata, uz naglasak na Warrenerovu DA/rDA metodu sinteze izoindola s tetrazinom te procjenu reaktivnosti pojedinih molekulskih fragmenata u cikloadicijskim reakcijama.

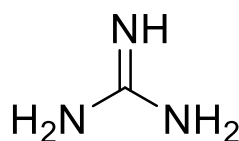
Rezultati istraživanja omogućit će bolje razumijevanje reaktivnosti i selektivnosti ovih cikloadicija te dati smjernice za daljnji razvoj metoda za sintezu funkcionaliziranih gvanidinskih derivata s potencijalnom primjenom u različitim područjima znanosti i tehnologije.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Gvanidin

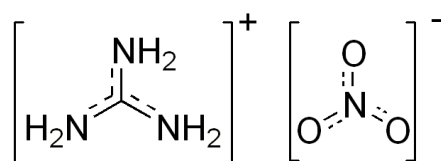
2.1.1. Svojstva, sinteza i uporaba gvanidina i njegovih derivata

Nesupstituirani gvanidin je spoj kemijske formule $\text{HNC}(\text{NH}_2)_2$, planarne je strukture s dvije amino skupine ($-\text{NH}_2$) i jednom imino skupinom ($=\text{NH}$) vezanima za središnji ugljikov atom.²⁰



Slika 3. Gvanidin

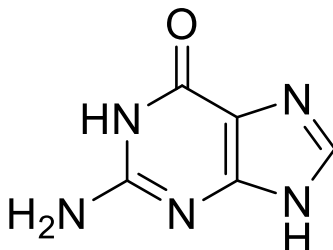
U čistom obliku bijela je kristalična krutina bez mirisa, otapa se dobro u vodi i polarnim otapalima poput etanola. Temperatura taljenja gvanidina je oko 50 °C, a zbog jakih međumolekulskih interakcija može tvoriti hidrate u prisutnosti vode. Jaka je baza ($\text{p}K_a = 13,6$)²⁰ zbog čega reagira s raznim kiselinama, pri čemu nastaju soli poput gvanidinijevog klorida ili gvanidinijevog nitrata.²¹ U neutralnom obliku ili kao hidrokloridna sol gvanidin nalazi široku primjenu.



Slika 3. Gvanidinijev nitrat

U industriji se gvanidin koristi za proizvodnju smola, eksploziva²² i plastifikatora, dok u farmaciji služi kao prekursor za sintezu antivirusnih i antimikrobnih lijekova. U medicinskoj biokemiji primjerice se koristi za denaturaciju bjelančevina i nukleinskih kiselina, djeluje tako da destabilizira njihove strukture narušavanjem vodikovih veza i hidrofobnih interakcija. U kemijskoj industriji, biotehnologiji i znanosti o ovim materijalima široko se istražuju derivati gvanidina zbog svoje bazičnosti, sposobnosti stvaranja raznih kompleksa te organokatalize.²³

Gvanidin je prvi put sintetizirao 1861. godine Adolph Strecker oksidativnom razgradnjom prirodnog spoja gvanina izdvojenog iz peruanskog guana.²⁴



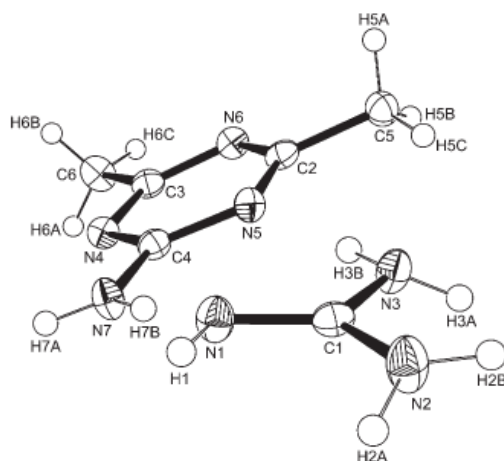
Slika 3. Nukleotidna baza gvanin

U laboratoriju se sintetizira termičkim raspadom suhog amonijevog tiocijanata u bezvodnim uvjetima, na temperaturi 180–190 °C:



Industrijska sinteza gvanidina polazi iz dicijandiamida u dva koraka. Reakcijom dicijandiamida s amonijevim solima nastaju soli gvanidina koje se u drugom stupnju prevode u neutralni gvanidin dodatkom baze kao što je natrijev metoksid.²⁵

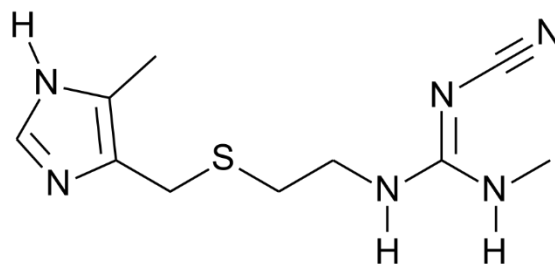
Gvanidinska skupina nalazi se u brojnim prirodnim organskim spojevima, poput aminokiseline arginina, nukleotida gvanina, kreatina i agmatina. Posebno je zanimljiv primjer policiklički tetrodotoksin, snažan neurotoksin s gvanidinskom podjedinicom kojeg luče ribe napuhače iz reda Tetraodontiformes. Toksičnost tetrodoksina je čak 100 puta veća od kalijevog cijanida.²⁶ Povijesno gledano, spojevi s gvanidinskom skupinom korišteni su još u srednjovjekovnoj Europi u narodnoj medicini za ublažavanje simptoma bolesti danas poznate kao dijabetes tipa 2. U novije doba takav primjer je ekstrakt biljke kozja rutica (*Galega officinalis*), bogat izoamilen-gvanidinom koji se u 1920-ima primjenjivao kao protudijabetičko sredstvo. Zbog izražene hepatotoksičnosti ovih spojeva razvijeni su sigurniji sintetski derivati, među kojima se ističe *N,N*-dimetilbigvanid (metformin) – manje toksičan i učinkovit lijek protiv dijabetesa.²⁷



Slika 4. Molekula neutralnog gvanidina u kristalnoj strukturi kokristala gvanidina i 2-amino-4,6-dimetil-1,3,5-triazina

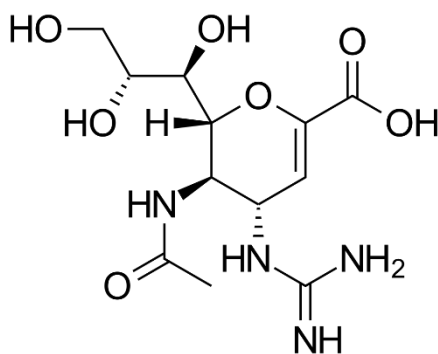
Strukturu neutralnog gvanidina odredili su prvi put 2007. godine Michael Göbel i Thomas M. Klapötke iz struktura 1:1 i 2:1 kokristala neutralnog gvanidina i 2-amino-4,6-dimetil-1,3,5-triazina korištenjem rendgenske difrakcije na jediničnim kristalima (Slika 4). Eksperimentalno dobiveni podaci pokazuju da središnji ugljikov atom tvori ravninu s tri okolna dušikova atoma, pri čemu je zbroj kuteva NCN jednak 360° . Amino skupine su piramidalne, što potvrđuje teorijske strukture koje su predviđale neplanarnu geometriju gvanidina s izraženo piramidalnim amino skupinama na MP2 razini teorije koristeći 6-31G(d) osnovni skup. Usporedba eksperimentalnih podataka međuatomskih udaljenosti i kuteva s teorijskim pokazuje vrlo mala odstupanja, unatoč različitim međumolekulskim interakcijama u kristalu i plinskoj fazi, što pokazuje da kristalno slaganje nema primjetan utjecaj na strukturu.²⁰

Gvanidinska skupina može ostvariti specifične interakcije zbog čega je aminokiselina arginin važan sudionik biokemijskih reakcija u aktivnim mjestima raznih enzima. Nekoliko primjera uključuje enzim kreatin kinaza koji je odgovoran za pretvorbu kreatina u fosfokreatin pri čemu iz ATP-a nastaje ADP, te enzim fumarat reduktaza koji katalizira redukciju fumarata do sukcinata. Osim u liječenju dijabetesa gvanidinska skupina sastavni dio je širokog spektra lijekova.



Slika 5. Cimetidin

Cimetidin (Slika 5) je jedan od prvih komercijalnih lijekova koji je nastao kao rezultat znanstvenog pristupa razvitku lijekova. Za njegovu aktivnost odgovorna je cijanogvanidinska skupina, a lijek sprječava nastanak želučane kiseline djelujući kao antagonist histaminskog H2 receptora.²⁸ Kasnije su strukturnim modifikacijama izvedeni drugi antagonisti histaminskog H2 receptora s poboljšanim svojstvima, primjerice impromidin i famotidin.²⁹

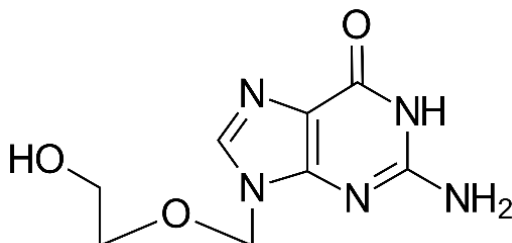


Slika 6. Zanamavir

Širok spektar antiviralnih lijekova sadrži gvanidinsku funkcionalnu skupinu. Zanamavir (Slika 6) je antiviralni lijek koji se primarno koristi za liječenje i prevenciju influence (gripe) uzrokovane virusima tipa A i B. Pripada klasi lijekova poznatih kao inhibitori neuraminidaze, koji djeluju tako što blokiraju enzim neuraminidazu ključan za širenje virusa u organizmu. Bez tog enzima, virus ne može oslobađati nove čestice iz inficiranih stanica, što usporava napredovanje infekcije i smanjuje težinu simptoma.

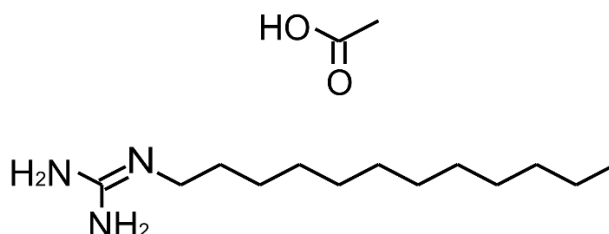
Gvanidinska skupina odgovorna je za specifično vezanje za aktivno mjesto neuraminidaznog enzima virusa gripe i smanjenoj vjerojatnosti razvoja rezistencije, budući da mutacije u enzimu koje bi omogućile zaobilazanje tako specifičnog vezanja često narušavaju samu funkciju neuraminidaze. Usporedbe radi, drugi lijekovi iz iste klase, primjerice puno

poznatiji oseltamivir (*Tamiflu*) nema gvanidinsku skupinu, već se oslanja na druge interakcije, zbog čega je skloniji razvoju rezistencije kod nekih sojeva virusa gripe, primjerice H₁N₁.³⁰



Slika 7. Aciklovir

Aciklovir (Slika 7) je antiviralni lijek iz klase nukleozidnih analoga, a njegova struktura temelji se na modificiranoj purinskoj bazi gvaninu, koja je prirodni sastavni dio DNA. Primarno se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih herpes virusima, poput herpes simplex virusa i varicella-zoster virusa (uzročnika vodenih kozica). Ovaj lijek djeluje tako što inhibira replikaciju virusne DNA, što sprječava umnožavanje virusa i širenje infekcije.³¹



Slika 8. Insekticid dodin

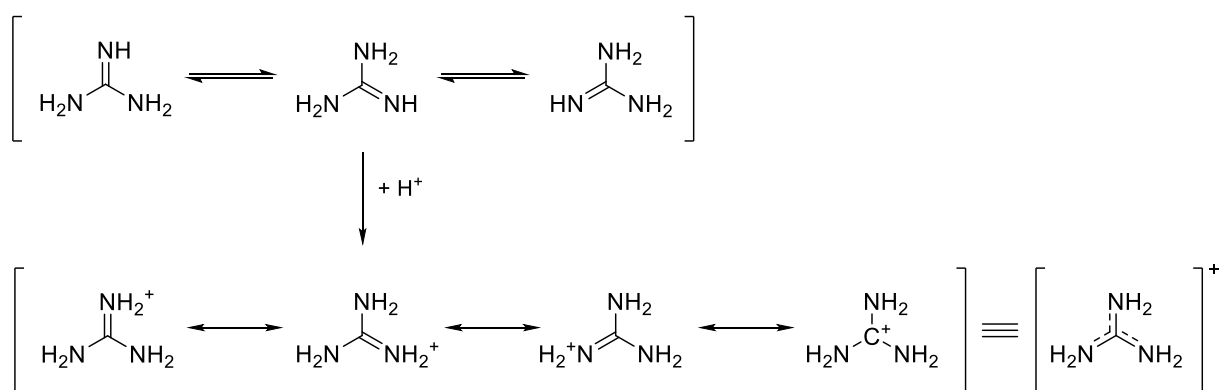
Dodin (Slika 8) je sintetski pesticid iz skupine gvanidinskih spojeva koji se koristi u poljoprivredi kao fungicid i insekticid, posebno u zaštiti voćaka i vinove loze. Njegovo djelovanje temelji se na remećenju staničnih procesa kod gljivica i kukaca, interferira s mitohondrijskim funkcijama, sprječavajući sintezu ATP te oštećuje stanične membrane. Kod gljiva, primjerice, inhibira rast micelija i stvaranje spora, dok kod insekata može izazvati paralizu živčanog sustava. Najčešće se primjenjuje u voćarstvu za suzbijanje bolesti poput paprenjače jabuke ili pepelnice, ali i u vinogradarstvu protiv sive plijesni. Prednost dodina je njegovo dvostruko djelovanje – istovremeno štiti od gljivičnih infekcija i nekih kukaca,

manjujući broj potrebnih korištenja. Međutim, zahtijeva oprez zbog toksičnosti za vodene organizme i pčele, pa se primjena mora prilagođavati fenofazi biljaka i vremenskim uvjetima.³²

2.1.2. Kiselo-bazna svojstva gvanidinskih spojeva

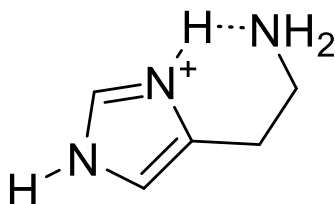
Spomenuto je da je gvanidin jaka baza što mu daje cijeli spektar svojstava i važnost u biokemijskim procesima, a protonirana gvanidinska skupina jedna je od najhidrofilnijih funkcionalnih skupina. Gvanidin se ponaša kao monovalentna baza iako posjeduje tri dušikova atoma, a do protoniranja dolazi na imino dušikovom atomu.

Vežanjem protona na imino dušik nastaje gvanidinijev kation u kojem je pozitivan naboj delokaliziran kroz cijelu molekulu, u konjugaciji s ukupno 6 elektrona (Slika 9). U literaturi je takva konjugacija poznata kao Y-delokalizacija ili „push-pull“ efekt i razlog je vrlo visoke bazičnosti gvanidina. Struktura gvanidinijevog kationa može se prikazati s četirima rezonantnim strukturama.³³



Slika 9. Rezonantne strukture gvanidina

Supstitucijom gvanidinske skupine mogu se značajno promijeniti kiselo-bazna svojstva spoja. Alkilni supstituenti povećavaju bazičnost zbog stabilizacije protoniranog oblika induktivnim učinkom, dok arilni supstituenti smanjuju bazičnost zbog elektron-odvlačećeg učinka aromatske jezgre. Raczynska, Gal i suradnici otkrili su da se daljnje povećavanje bazičnosti gvanidinskih spojeva može ostvariti uvođenjem heteroalkilnih supstituenata koji sadrže metoksi ili dimetilamino skupinu.³⁴

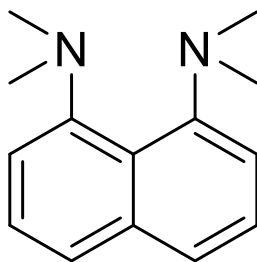


Slika 9. Unutarmolekulska vodikova veza – najstabilnija šesteročlana struktura³⁴

Bazičnost u ovom slučaju raste zbog stvaranja unutarmolekulske vodikove veze između protoniranog položaja na gvanidinskoj skupini i heteroatoma u alkilnom lancu. Učinak je najizraženiji za 3-dimetilaminopropilni supstituent što se pripisuje stabilizacijom vodikovom vezom u obliku šesteročlanog prstena (Slika 9).³⁴

Jakost baza definirana je njihovom bazičnošću u plinskoj fazi (engl. *gas-phase basicity*) i vrijednostima pK_a njihove konjugirane kiseline u nekom otapalu. Svojstva otapala značajno utječu na raspon vrijednosti pK_a koje mogu biti izmjerene što se posebice odnosi na vodu kao otapalo, gdje je raspon pK_a 0–14.³⁵

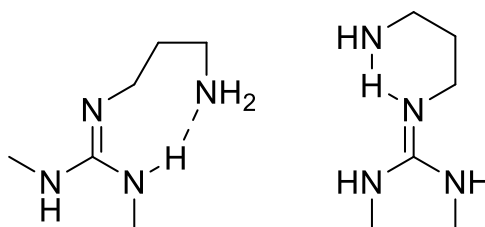
Izmjereni pK_a nesupstituiranog gvanidina u vodi iznosi 13,6 te vrijednošću ulazi u područje gdje se može očekivati pogreška mjerenja. U skladu s time su i pK_a u vodi nekih supstituiranih gvanidina određene kombinacijom eksperimentalnih tehnika, računa i prikladnih korelacija. Stoga se mjerenje bazičnosti derivata gvanidina, ali i drugih jakih organskih baza, uobičajeno provodi u acetonitrilu, dimetil-sulfoksidu, tetrahidrofuranu i drugim otapalima.³⁶



Slika 10. Protonska spužva Proton-Sponge®

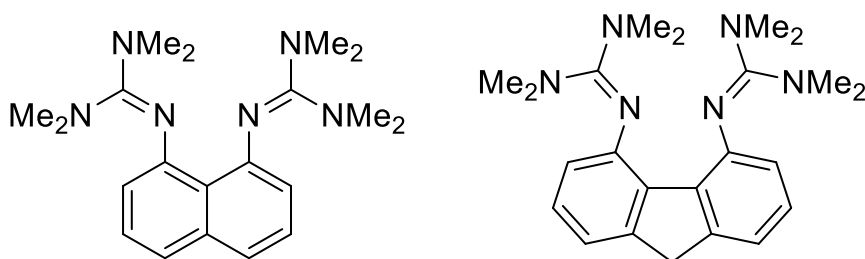
Stabilizacija protoniranog oblika unutarmolekulskom vodikovom vezom, odnosno internom solvatacijom, eksploatirana je u sustavima komercijalno poznatim pod nazivom Proton-Sponge® (protonska spužva) (Slika 10). U ovakvim sustavima neutralna baza destabilizirana je zakočenom geometrijom koja uvjetuje blizak (nepovoljni) kontakt dvaju dušikovih nepodjeljenih elektronskih parova.³⁷

Protoniranjem ovakvog sustava dolazi do stabilizacije zbog prestanka odbojnog djelovanja nepodijeljenih elektronskih parova na dušicima i dodatnog stabilizacijskog učinka unutarmolekulske vodikove veze.



Slika 11. Gvanidinske superbaze³⁸

Maksić i suradnici su primijenili ova svojstva za razvoj gvanidinskih superbaza s višestrukim vodikovim vezama.³⁸ Porast pK_a vrijednosti u acetonitrilu unutar serije 3-(dimetilamino)-propil supstituiranih derivata gvanidina sustavno raste i prati broj teoretski mogućih unutarmolekulskih vodikovih veza (Slika 11). U seriji 3-metoksipropilnih derivata gvanidina nije primijećen porast pK_a vrijednosti u acetonitrilu zbog čega su autori zaključili da kod ove serije ne dolazi do stvaranja unutarmolekulskih vodikovih veza u acetonitrilu.



Slika 12. Gvanidinske protonske spužve³⁸

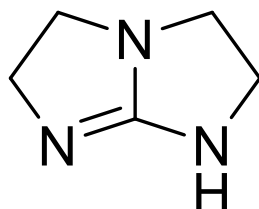
U drugoj krajnosti, derivati gvanidina sa skupinama koje onemogućuju stvaranje unutarmolekulskih vodikovih veza, ili koje stvaraju slabije unutarmolekulske vodikove veze značajno su slabije bazični. Primjerice pK_{HB} vrijednost u acetonitrilu za N^1, N^1, N^2, N^3, N^3 -pentaizopropil-gvanidin iznosi 1,0 što je slično vrijednosti za dietil-eter.^{38,39}

2.1.3. Organokataliza

Gvanidini se kao organokatalizatori koriste u širokom spektru reakcija zahvaljujući svojoj sposobnosti da djeluju kao jake Brønstedove baze, donori vodikovih veza i Lewisove baze.

Njihova visoka bazičnost omogućuje deprotonaciju velikog broja supstrata, dok njihova sposobnost stvaranja vodikovih veza pomaže stabilizaciji prijelaznih stanja i povećava enantioselektivnost reakcija.²³

Jedan od najčešće korištenih gvanidinskih katalizatora je 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en (TBD) (Slika 2), koji je iznimno snažna baza i često se koristi u reakcijama deprotonacije. TBD je posebno učinkovit u Morita-Baylis-Hillmanovoj reakciji, gdje djeluje kao Lewisova baza i aktivira α,β -nezasićene karbonile za nukleofilni napad aldehida. U usporedbi s klasičnim aminima poput DABCO-a, TBD pokazuje veću reaktivnost zbog svoje sposobnosti stabilizacije prijelaznog stanja.⁴⁰



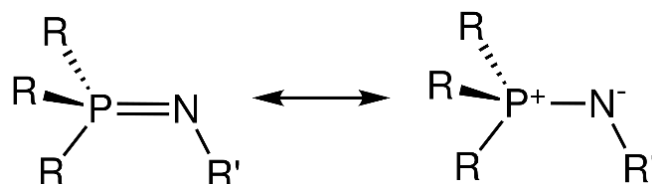
Slika 13. Superbaza 1,4,6-triazabicyklo[3.3.0]okt-4-en (TBO)

Još jedan važan biciklički gvanidinski katalizator je 1,4,6-triazabicyklo[3.3.0]okt-4-en (TBO) (Slika 13), koji se često koristi u enantioselektivnim reakcijama. Na primjer, u enantioselektivnoj Streckerovoj reakciji, gvanidinski katalizator omogućuje selektivnu deprotonaciju imina, čime se postiže visoka enantioselektivnost u stvaranju α -aminonitrila.⁴¹

U Michaelovim adicijama biciklički gvanidinski katalizatori kao što je TBD pokazali su se kao izuzetno efikasni katalizatori za konjugirane adicije različitih nukleofila kao što su malonati i diketoni na Michaelove akceptore, npr. nitroalkene, cikličke enone i halkone. Reakcijski uvjeti su blagi, reakcija se odvija pri sobnoj temperaturi, u različitim otapalima, a prisutnost vode u otapalu ne utječe na ishod reakcije. Visoka iskorištenja dobivaju se sa samo 5–20 mol % TBD-a, s kratkim vremenom trajanja reakcije.⁴²

Gvanidinske soli također igraju važnu ulogu kao prethodno spomenute protoneke spužve u reakcijama koje uključuju prijenos protona. Na primjer, u enantioselektivnoj protonaciji enolata, gvanidinske soli omogućuju selektivno usmjeravanje protonacije, što rezultira kontroliranim stereokemijom konačnog produkta. Ova metoda je posebno korisna u sintezi kiralnih farmaceutski aktivnih spojeva.

Osim toga, bifunkcionalni gvanidinski katalizatori, koji kombiniraju gvanidinsku funkcionalnost i funkcionalnost tiouree, pokazali su iznimne rezultate u reakcijama poput enantioselektivne Mannichove reakcije. U tom procesu, gvanidinska skupina djeluje kao Brønstedova baza i aktivira enolat, dok tiourea stabilizira elektrofil vodikovim vezama, omogućujući visoku enantioselektivnost reakcije.⁴³



Slika 14. Rezonantne strukture iminofosforana

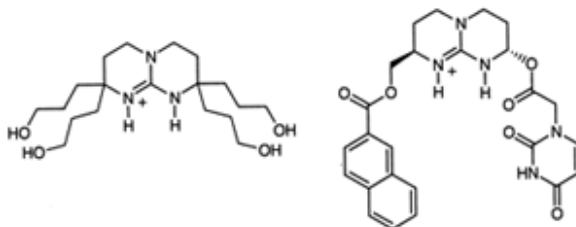
Primjena derivata gvanidina kao neutralnih organskih baza smanjena je razvojem fosfazena, nenukleofilnih spojeva, u pravilu jačih baza u usporedbi s derivatima gvanidina.⁴⁴ Važnost bazičnosti katalizatora je vidljiv na primjeru iminofosforana (Slika 14) kojeg su razvili Dixon i suradnici s ciljem izvođenja enantioselektivne aldolne reakcije na fluorirane ketone. Kao važna svojstva katalizatora, autori su istakli vrijednost $^{ACN}pK_a > 25,5$ i postojanje dodatnog aktivnog mjesta, amidne skupine u blizini kiralnog centra.⁴⁵ Zanimljiv primjer katalizatora koji kombinira visoku bazičnost fosfazena i sposobnost sudjelovanja gvanidina u stvaranju vodikovih veza objavili su Terada i suradnici. U njihovom primjeru, bazičnija fosfazenska podjedinica sudjeluje u aktivaciji pro-nukleofila deprotoniranjem, a gvanidinska podjedinica aktivira supstrat stvaranjem supramolekulskog kompleksa. Ključni element visoke enantioselektivnosti reakcije jest nastajanje unutarmolekulske vodikove veze između fosfazenske i gvanidinske podjedinice katalizatora kao i ciklička struktura gvanidinske podjedinice. U istoj reakciji, organske baze nižeg $^{ACN}pK_a$, primjerice TBD nisu bile uspješne.⁴⁶

2.1.4. Kompleksiranje, prepoznavanja aniona i spektroskopija

Derivati gvanidina široko se upotrebljavaju za kompleksiranje aniona zahvaljujući snažnim nekovalentnim interakcijama, uključujući vodikove veze i elektrostatske interakcije s anionima. Njihova visoka pK_a vrijednost omogućava stabilnost u širokom rasponu pH vrijednosti, zbog čega su prikladni za uporabu u različitim kemijskim i biološkim sustavima.

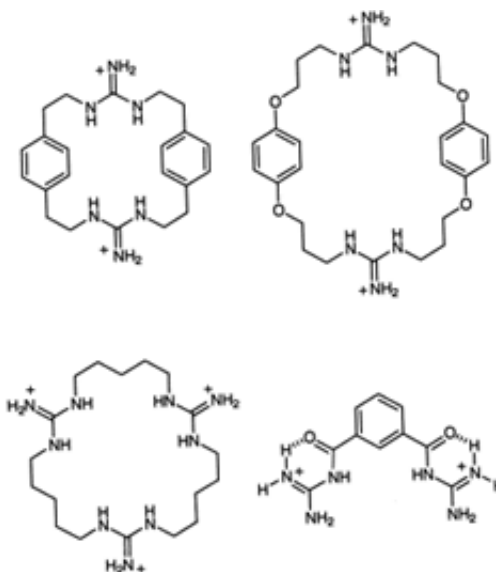
Derivati gvanidina vežu se za razne anionske supstrate poput karboksilata, fosfata, sulfata i nitrata. Ova interakcija prisutna je i u biološkim sustavima, gdje gvanidinska funkcionalna

skupina, posebno u bočnim lancima aminokiseline arginina, igra ključnu ulogu u stabilizaciji anionskih supstrata u aktivnim mjestima enzima.⁴⁷



Slika 15. Prostorno ograničeni biciklički gvanidinski sustavi⁴⁸

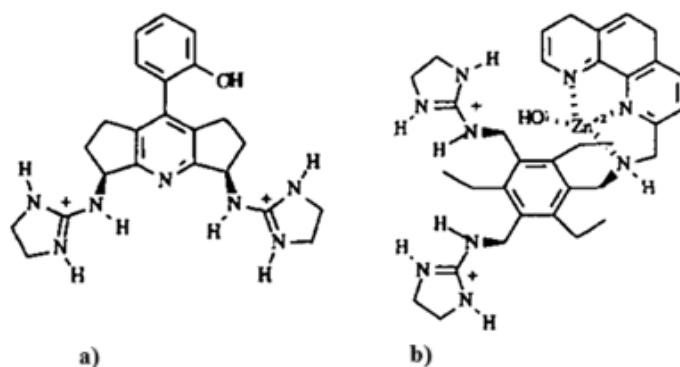
Sintetski receptori koji sadrže gvanidinske skupine dizajnirani su kako bi poboljšali afinitet i selektivnost prema anionskim gostima. Najčešće se koriste biciklički sustavi, gdje je gvanidinska skupina prostorno ograničena kako bi omogućila precizno orijentirane interakcije s anionima (Slika 15).^{48,49} Također, postoje receptori u kojima su gvanidinske skupine povezane krutim cikličkim razmaknicama, što povećava specifičnost vezanja. Još jedan važan pristup je uključivanje gvanidinskih skupina u trietilbenzenski kostur, koji omogućava stvaranje šupljina pogodnih za kompleksiranje manjih aniona.⁵⁰ Studije termodinamike ovih interakcija pokazale su da su procesi kompleksiranja često vođeni entropijom, pri čemu oslobađanje molekula otapala doprinosi stabilizaciji kompleksa.⁵¹



Slika 16. Gvanidinski sustavi s krutim razmaknicama^{50,52}

Receptori koji sadrže gvanidinske skupine mogu imati i dodatne funkcionalnosti, poput kovalentno vezanih signalnih skupina koje omogućuju detekciju aniona putem promjena u fluorescentnim ili elektrokemijskim svojstvima. Također, postoje amfifilni sustavi s gvanidinskom funkcionalnošću koji tvore monoslojeve na međupovršini zrak-voda, omogućujući specifično prepoznavanje aniona u složenim medijima.⁵³

U prirodnim sustavima, poput enzima stafilokokne nukleaze (SNase), gvanidinijevi ioni sudjeluju u stabilizaciji fosfatnih skupina tijekom hidrolize fosfodieterskih veza u RNA i DNA. Analiza kristalnih struktura jednostavnih gvanidinijevih soli pokazuje da se takvi strukturni motivi mogu pronaći i u prirodnim sustavima, što ih čini korisnim modelom za dizajn umjetnih receptora.⁵⁴ Perreault i suradnici sintetizirali su niz umjetnih receptora koji sadrže gvanidinijeve skupine, oponašajući strukturne motive vodikovih veza prisutne u prirodnim enzimima. Receptori su dizajnirani da prepoznaju fosfodiesterne veze u RNA i aktiviraju ih za nukleofilni napad, što dovodi do hidrolize. Ispitan je afinitet vezanja i kataliza u različitim otapalima, uključujući vodu i DMSO. Gvanidinske skupine mogu djelovati kao katalizatori ili kao kiseline tijekom nastajanja fosforanskog međuprodukta. Autori su istraživali pK_a vrijednosti gvanidinja i fosforana kako bi odredili njihovu ulogu u katalizi. Ako je pK_a fosforana viši od pK_a gvanidinske skupine, gvanidinska skupina može djelovati kao kiselina, donirajući proton fosforanskom međuproduktu. Ovo može značajno povećati brzinu reakcije.



Slika 17. Receptor s fenoksidnom skupinom **a** i receptor s cinkom **b**⁵⁵

Autori su također razvili druge generacije receptora/katalizatora koji uključuju dodatne katalitičke skupine, poput unutarmolekulskih baza ili metala (npr. cink). Takvi receptori dizajnirani su da povećaju brzinu hidrolize RNA putem zajedničkog djelovanja gvanidinskih i

drugih katalitičkih skupina. Na primjer, receptor **a** sadrži fenoksidnu skupinu koja može djelovati kao baza, dok receptor **b** uključuje cink kao metalni katalizator (Slika 17).⁵⁵

Auksokromna svojstva odnose se na sposobnost funkcionalnih skupina, auksokroma, da povećaju sposobnost kromofora za apsorpciju svjetlosti i uzrokuju pomak apsorpcijskog maksimuma prema većim valnim duljinama (crveni pomak). Auksokromi sami po sebi ne apsorbiraju svjetlost, ali snažno utječu na apsorpciju kromofora putem elektron odvlačećeg ili elektron-donirajućeg učinka. Primjeri uobičajenih auksokroma uključuju hidroksilne skupine ($-\text{OH}$), amino skupine ($-\text{NH}_2$), metoksi skupine ($-\text{OCH}_3$) i alkilne skupine ($-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$).

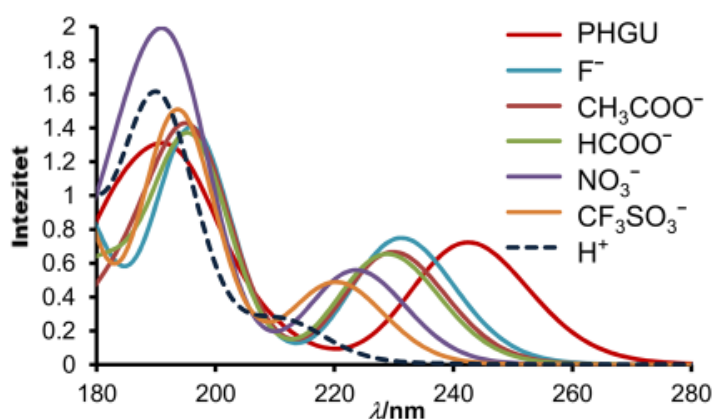
U kemijskim sustavima koji uključuju kompleksiranje aniona, prisutnost auksokroma može značajno utjecati na osjetljivost i selektivnost receptora koji sadrže kromofore. Kada je auksokrom vezan za kromofor unutar receptora, on može promijeniti energiju prijelaza elektrona u molekuli kroz delokalizaciju ili pojačanje elektronske gustoće. Na primjer, ako se gvanidinska skupina koja ima snažnu sposobnost vezanja aniona poveže s kromoforom, auksokromna svojstva mogu povećati promjene u apsorpciji ili fluorescenciji molekule kada dođe do kompleksiranja aniona.

Ovakva svojstva su posebno korisna u razvoju kemijskih senzora, gdje se promjene u apsorpcijskim ili fluorescentnim spektrima mogu koristiti za otkrivanje i kvantifikaciju prisutnosti specifičnih aniona. U kombinaciji s gvanidinskim skupinama, auksokromi omogućuju stvaranje selektivnih i osjetljivih receptora koji se mogu koristiti za detekciju aniona u biološkim, medicinskim ili industrijskim sustavima.

Antol i suradnici⁵⁶ istražili su auksokromna svojstva gvanidinske skupine na različitim aromatskim derivatima kao što su fenilgvanidin, naftilgvanidin, antracenilgvanidin, kininilgvanidin, antrakinonilgvanidin i kumarilgvanidin. Cilj istraživanja bio je razumjeti utjecaj gvanidinske skupine na UV/Vis spektralne karakteristike tih spojeva i njihovu interakciju s različitim anionima.

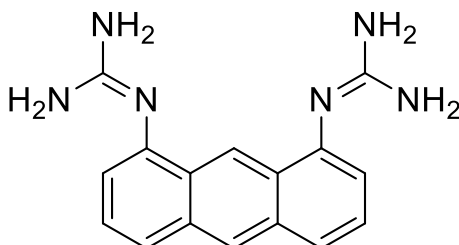
Rezultati su pokazali da gvanidinska skupina utječe na apsorpciju svjetlosti kroz hipsokromni pomak, pomak prema kraćim valnim duljinama, kada se protonira. Pomak se smanjivao kada je došlo do kompleksiranja s anionima, posebno s bazičnijim anionima poput fluorida i acetata. Kompleksiranje aniona uzrokovalo je smanjenje energije apsorpcije, što je bilo povezano s djelomičnom deprotonacijom gvanidinske skupine i stvaranjem stabilnih ionskih kompleksa.

Teorijska predviđanja UV/Vis spektra pomoću DFT i TD-DFT metoda pokazala su se pouzdanima u usporedbi s eksperimentalno dobivenim spektrom, a metode PBE0 i CAM-B3LYP s modificiranim ω parametrom pokazale su se najtočnijima. Spojevi s većim aromatskim sustavima, poput naftalena i antracena, pokazali su smanjenje aoksokromnog učinka zbog povećane delokalizacije elektrona unutar kromofora. Ipak, interakcija između gvanidinske skupine i kromofora kroz $n-\pi$ konjugaciju i dalje je bila prisutna i utjecala na spektralne karakteristike.



Slika 18. Usporedba izračunatih UV/Vis spektara (CAM-B3LYP($\omega=0.2$)) gvanidinijskih soli s različitim koncentracijama protuiona⁵⁶

Istraživanje je također pokazalo da su se kod derivata koji sadrže heteroaromske kromofore poput kinolina, antrakinona i kumarina, smjer i jačina spektralnih promjena razlikovali zbog različitih mogućnosti vodikovih veza i geometrijskih konfiguracija. Rezultati se mogu primijeniti u dizajnu novih senzora za prepoznavanje aniona i drugih molekula putem promjena u UV/Vis spektrima.⁵⁶



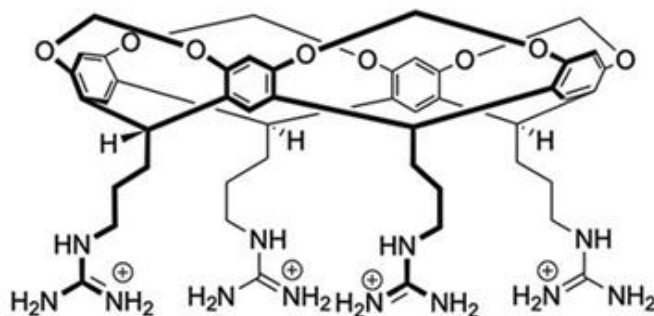
Slika 19. Antracenski bis(gvanidinski) sustav⁵⁷

Kusukawa i suradnici razvili su gvanidinski molekulski sustav s antracenskom okosnicom za prepoznavanje karboksilnih i fosfonskih kiselina. Bis-gvanidinski sustav sintetiziran je iz 1,8-diaminoantracena korištenjem Goodmanovog reagensa i ionskog izmjenjivača za neutralizaciju gvanidinijevog hidroklorida (Slika 19). Istraživanje je pokazalo da bis-gvanidin tvori komplekse omjera 1:1 s dikarboksilnim i difosfonskim kiselinama u DMSO otopini, dok je za prepoznavanje metilfosfonske kiseline utvrđeno stvaranje kompleksa u omjeru 1:2. Kompleksiranje aniona potvrđeno je DOSY NMR spektroskopijom.

Fluorescencijska svojstva bisgvanidina proučavana su u DMSO otopini, gdje je pokazao karakterističnu žutu fluorescenciju pri 588 nm zbog slabe interakcije s vodikovim vezama između gvanidinskih skupina. Dodavanjem dikarboksilne kiseline u velikom suvišku (30 ekvivalenata), žuta fluorescencija se potpuno ugasila. Suprotno tome, dodavanje bisfosfonskih kiselina u omjeru 1:1 ili metilfosfonske kiseline u omjeru 1:2 uzrokovalo je promjenu boje iz žute u ljubičastu. Ova promjena u boji pripisana je stvaranju kompleksa gvanidin-fosfonat, što je rezultiralo različitim strukturnim motivima u otopini.

Izračunati UV/Vis spektri DFT i TD-DFT metodama bila su u skladu s eksperimentalnim rezultatima. Proučeni spojevi pokazali su da je konjugirani oblik bis-gvanidina termodinamički stabilniji od nekonjugiranog oblika za $12,1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Istraživanje je također pokazalo da je interakcija između gvanidinske skupine i aniona bila uzrokovana elektrostatskim interakcijama i vodikovim vezama. Kompleksi su bili najstabilniji s difosfonskim kiselinama zbog dodatnih intermolekulskih vodikovih veza.

Analizom podataka dobivenih iz fluorescencijskih titracija dobivene su konstante vezanja za komplekse 1:1 između bis-gvanidina i dikarboksilnih kiselina reda veličine 10^4 do 10^5 u DMSO otopini. Veći afinitet prema 1,3-adamantandiacetatnoj kiselini u usporedbi s fleksibilnim dikarboksilnim kiselinama pripisan je njenoj zakočenoj strukturi. U slučaju fosfonskih kiselina, utvrđeno je da se žuta fluorescencija bis-gvanidina pretvara u ljubičastu pri kompleksiranju s difosfonskim kiselinama ili metilfosfonskom kiselinom.⁵⁷

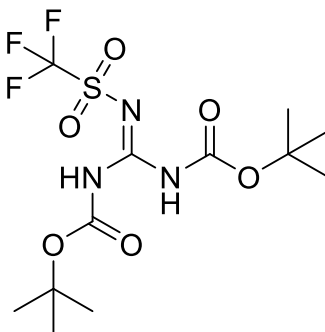


Slika 20. Primjer jednog od gvanidinskih kavitanada⁴⁷

Nedavno su Jordan i suradnici istražili vezanje aniona na amonijeve i gvanidinijeve domačine te značajnost tih interakcija na reverzne Hofmeisterove efekte, koji su važni za stabilnost, agregaciju i kristalizaciju bjelančevina. Autori su sintetizirali dva nova kavitanda (Slika 20), jedan s četiri amonijeve skupine i drugi s četiri gvanidinijeve skupine, kako bi oponašali lizin odnosno arginin, dvije ključne aminokiseline u bjelančevinama koje sudjeluju u vezanju aniona. Korišteni su različiti eksperimentalni pristupi, uključujući NMR, izotermnu titracijsku kalorimetriju (ITC), rendgensku kristalografiju i molekularnu dinamiku (MD), kako bi se istražile interakcije između aniona i kavitanada. Autori su pokazali da gvanidinijevi ioni imaju širi spektar supramolekularnih interakcija u usporedbi s amonijevim ionima, uključujući vodikove veze, van der Waalsove interakcije i kation- π interakcije. Anioni, posebno oni s difuznim nabojem, poput perklorata (ClO_4^-), lakše se vežu na kavitande dehidratacijom i stvaranjem izravnih nekovalentnih interakcija.⁴⁷

2.1.5. Metode sinteze derivata gvanidina

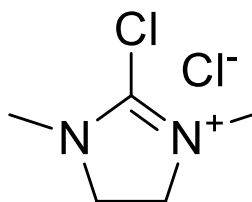
Gvanidin i njegovi derivati imaju veliku važnost u farmaceutskoj industriji, u sintezi prirodnih organskih spojeva i drugdje, zbog čega su razvijeni razni postupci za njihovu sintezu i derivatizaciju.



Slika 21. Goodmanov reagens – 1,3-bis-(*tert*-butoksikarbonil)-2-(trifluormetansulfonil)gvanidin

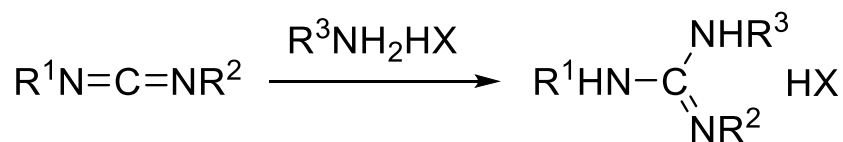
Najčešće metode sinteze derivata gvanidina uključuju reakcije s cijanamidima, tioureama, karbodiimidima i specifičnim gvanilirajućim reagensima kao što je Goodmanov reagens (Slika 21). Ionski izmjenjivač često se koristi kada se želi dobiti slobodna gvanidinska skupina bez dodatne obrade. Postupak se svodi na jednostavno propuštanje otopine gvanidinijevih soli preko ionsko-izmjenjivačke smole.⁵⁸

Najšire upotrebljavana sintetska reakcija je reakcija tiourea s odgovarajućim aminom uz dodatak reagensa s velikim afinitetom prema sumporu. Ovisno o željenim svojstvima koristi se cijeli niz takvih desulfurirajućih reagenasa, primjer anorganskih reagenasa su živin(II) klorid, žuti živin(II) oksid te bizmutov(III) nitrat pentahidrat. Zbog toksičnosti žive koriste se i organski reagensi kao što su *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimid, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid te 2-klor-*N*-metilpiridinijev jodid (Mukaiyamin reagens). Tiouree koje se najčešće koriste su 1,3-bis(*tert*-butoksikarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea i *N,N'*-di-(*tert*-butoksikarbonil)tiourea gdje u reakciji s odgovarajućim aminom nastaje gvanidin zaštićen s Boc skupinama. Boc zaštićen gvanidin olakšava pročišćavanje i sprječava neželjene reakcije tijekom složenih višestupanjskih sinteza, a zaštita se jednostavno uklanja, u velikom iskorištenju, s klorovodičnom ili trifluorooctenom kiselinom.⁵⁹



Slika 22. 2-Klor-1,3-dimetilimidazolinijev klorid (DMC), često korištena komercijalno dostupna Vilsmeierova sol⁶⁰

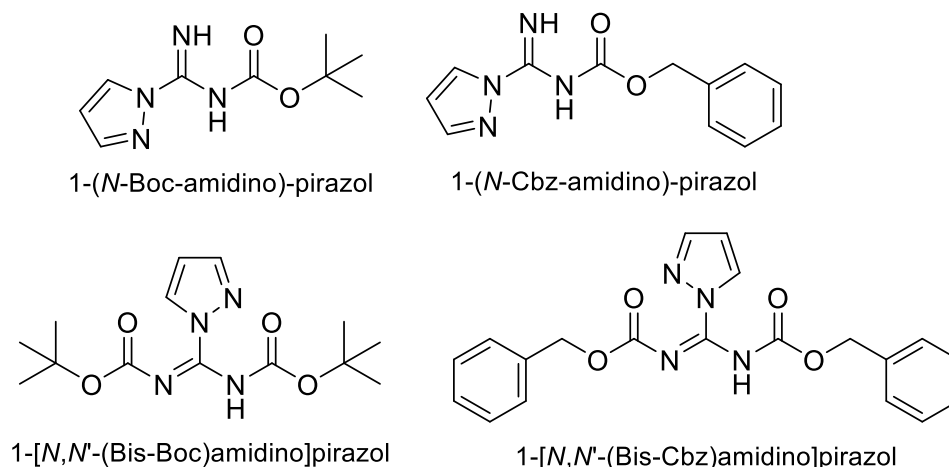
Uz tiouree često se upotrebljavaju i uree koje se pomoću fosforil-klorida ili oksalil-klorida prevode u Vilsmeierove soli (Slika 22), vrlo snažne elektrofile, koje u reakciji s odgovarajućim aminima daju gvanidin i klorovodik. Zbog osjetljivosti Vilsmeierovih soli na vlagu najčešće se priređuju na licu mjesta (*in situ*) u suhim otapalima.⁶⁰



Slika 23. Sinteza gvanidina izravno iz karbodiimida i amina⁶¹

Polisupstituirani derivati gvanidina često se priređuju izravnom reakcijom primarnih i sekundarnih amina s karbodiimidima (Slika 23).⁶¹ Primarni alkil-amini reagiraju s karbodiimidima pri povišenoj temperaturi, međutim sekundarni amini te aromatski amini zbog smanjene nukleofilnosti vrlo slabo reagiraju. U tom slučaju koriste se katalizatori poput tetrabutilamonijevog fluorida ili razni organometalni katalizatori na bazi titanija ili vanadija. Ovaj pristup koristi se u kombinatornoj sintezi derivata gvanidina koja omogućuje sintezu vrlo velikog broja derivata u kratkom vremenu, gdje se karbodiimidi vežu na čvrsti nosač i reagiraju s raznim odgovarajućim aminima.⁶²

Zadnja vrlo važna i široko upotrebljavana metoda su amidinski derivati triazola i pirazola kao gvanilirajući reagensi koji u reakciji s aminima izravno daju derivate gvanidina.



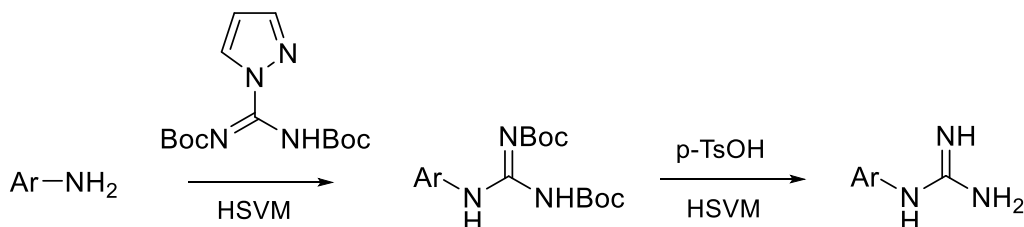
Slika 24. Pirazolni gvanilirajući reagensi

Osnovni reagensi koji u reakciji s aminima daju nesupstituirani gvanidin su 1-amidinopirazol hidroklorid i 1-karbamimidoil-1,2,4-triazol hidroklorid. Komercijalno dostupni su reagensi koji daju mono Boc i bis Boc zaštićeni gvanidin, kao i mono Cbz i bis Cbz zaštićeni gvanidin (Slika 24).

Razvijeni su i derivati benzotriazola koji imaju bolja svojstva kao gvanilirajući reagensi, tvoreći gvanidine čak i sa sterički ometenim ili slabo nukleofilnim primarnim i sekundarnim aminima. Elektron odvlačeći supstituenti kao što su 5-klor ili 6-nitro na benzotriazolnom prstenu dodatno povećavaju elektrofilnost amidinskog ugljika. Supstituenti na pirazolnom prstenu također mogu utjecati na njegovu reaktivnost, ali u manjoj mjeri nego kod benzotriazola, zbog toga što je pirazol ima slabiju sposobnost stabilizacije negativnog naboja na dušiku.⁶³

Reakcije s ovakvim reagensima najčešće se provode pri sobnoj temperaturi u kloroformu ili diklormetanu. Margetić i suradnici razvili su sintezu aril gvanidina mehanokemijskom gvanilacijom s pirazolnim reagensom i mehanokemijskim uklanjanjem gvanidinske Boc zaštite. Korišten je komercijalno dostupan *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin. Reakcijski uvjeti optimizirani su pomoću piren-1-amina, a optimalni uvjeti uključivali su kuglično mljevenje titrajima velike brzine (HSVM) 4 sata u prisutnosti suhog kloroforma kao otapala za mljevenje potpomognuto tekućinom (LAG). U tim uvjetima, *N*-Boc zaštićeni pirenil-gvanidin dobiven je u visokom iskorištenju od 86 %, dok je skaliranje na 500 mg piren-1-amina rezultiralo iskorištenjem od 95 %. Upotreba dimetilformamida umjesto kloroforma kao otapala u LAG eksperimentima nije bila učinkovita. Reakcije provedene u otopini s kloroformom kao

otapalom davale su lošije iskorištenje i zahtijevale su znatno duže vrijeme, čak i do pet dana, što pokazuje prednosti mehanokemijske sinteze.



Slika 25. Mehanokemijska gvanilacija i deprotekcija⁶⁴

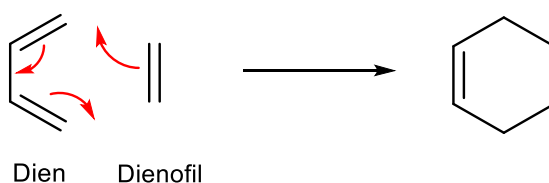
Reaktivnost reagensa ispitana je na različitim aromatskim aminima kao što su naftil-1-amin, antracenil-1-amin, anilin i nitro supstituirani anilini. HSVM pokazalo se učinkovitim za sintezu različitih aril gvanidina, uključujući i heterocikličke gvanidine, s iskorištenjima bili višima u usporedbi s konvencionalnim metodama u otopini. Primjerice, mehanokemijska sinteza N^1, N^2 -di-Boc- N^3 -(antracen-2-il)gvanidina rezultirala je iskorištenjem od 69 %, dok je otopinska sinteza u kloroformu dala iskorištenje od samo 39 % i razne nusprodukte. Metoda je primijenjena i na heterocikličke amine poput kinolin-8-amina, indol-5-amina i 3-(furan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina.

Provedene su i mehanokemijske reakcije uklanjanja *N*-Boc zaštite na derivatima gvanidina s arilnim supstituentima pomoću *p*-toluensulfonske kiseline. Postupak je bio učinkovit, a izolirana iskorištenja neutralnih gvanidina kretala su se od 54 % do 98 %, ovisno o reaktantu. Najviše iskorištenje postignuto je s *N*-(4-nitrofenil)gvanidinom od 98 % nakon samo 30 minuta mljevenja.

Usporedba reaktivnosti između *N, N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina i 1,3-di-Boc-2-(trifluorometilsulfonil)gvanidina pokazala je da je pirazolni reagens pogodniji za gvaniliranje aromatskih amina.⁶⁴

2.2. Diels-Alderova reakcija

Diels-Alderova reakcija je periciklička kemijska reakcija između diena i dienofila koja rezultira stvaranjem, najčešće u jednom reakcijskom koraku, dvije nove ugljik-ugljik veze. Ova reakcija pripada skupini $[4\pi+2\pi]$ cikloadicija jer uključuje šest π -elektrona, četiri od diena i dva od dienofila. Reakcija se smatra jednim od najvažnijih alata u organskoj sintezi zbog mogućnosti sinteze složenih cikličkih spojeva u blagim uvjetima, često bez upotrebe katalizatora.



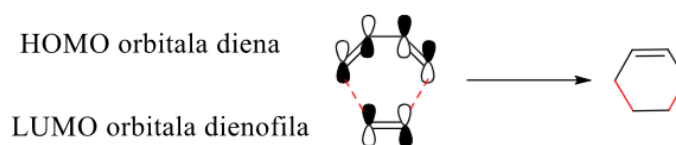
Slika 26. Diels-Alderova reakcija

Povijest Diels-Alderove reakcije započinje 1928. godine kada su njemački kemičari Otto Diels i njegov student Kurt Alder objavili istraživanje o novoj reakciji između butadiena i benzokinona. Otkrili su da se reakcija odvija bez upotrebe katalizatora i pri umjerenim temperaturama, što je bio značajan napredak u organskoj sintezi u to vrijeme.⁶⁵ U prvim godinama istraživanja, Diels i Alder su proučavali reakciju uglavnom na jednostavnim dienima i dienofilima poput butadiena i etil-akrilata, kako bi bolje razumjeli osnovne principe. Tijekom 1930-ih i 1940-ih, reakcija se proširila na širi spektar spojeva, uključujući heterocikličke sustave, konjugirane alkene i aromatske spojeve. Njihova istraživanja rezultirala su većim razumijevanjem kako elektronska i prostorna svojstva reaktanata utječu na reaktivnost i selektivnost reakcije. Otto Diels i Kurt Alder dobili su Nobelovu nagradu za kemiju za otkriće i razvoj Diels-Alderove reakcije 1950. godine.

Diels-Alderova reakcija ubrzo je postala nezaobilazna metoda u organskoj sintezi, osobito u području prirodnih spojeva i sinteze kompleksnih molekula. Njezina popularnost dodatno je povećana kada je utvrđeno da reakcija pokazuje visoku stereo i regiospecifičnost, što znači da se može vrlo precizno kontrolirati struktura produkta. To ju je učinilo idealnom za sintezu raznih spojeva značajnih za farmaceutsku industriju.⁶⁶

Mehanizam Diels-Alderove reakcije temelji se na orbitalnoj simetriji i teoriji graničnih molekularnih orbitala (FMO teoriji), koja je razvijena kasnih 1950-ih i 1960-ih. Prema FMO teoriji, reakcija se odvija kroz interakciju HOMO (najviša popunjena molekularna orbitala)

diena i LUMO (najniža nepopunjena molekularna orbitala) dienofila ili obrnuto, ovisno o prirodi reaktanata (Slika 26). Ako je dienofil elektronski siromašan spoj (npr. akrilonitril ili maleinski anhidrid), onda se interakcija odvija između HOMO diena i LUMO dienofila. S druge strane, ako je dienofil elektronski bogati spoj, može se odvijati interakcija između LUMO diena i HOMO dienofila.⁶⁷



Slika 27. Interakcije HOMO diena i LUMO dienofila

Daljnji razvoj Diels-Alderove reakcije uključivao je njenu primjenu u asimetričnoj sintezi, gdje su korišteni kiralni katalizatori i pomoćne tvari za dobivanje enantiomerno čistih produkata. Ovo je postignuće posebno važno u farmaceutskoj industriji, gdje je dobivanje željenog enantiomera ključno za biološku aktivnost spojeva.⁶⁸

Osim asimetrične sinteze, razvijene su i hetero-Diels-Alderove reakcije, u kojoj jedan ili više atoma u dienu ili dienofilu nije ugljik nego heteroatom poput kisika, dušika ili sumpora. Takve reakcije pokazale su se korisnima u sintezi heterocikličkih spojeva.^{14,15}

U novijim istraživanjima, Diels-Alderova reakcija se dodatno prilagodila i proširila korištenjem metalnih katalizatora, visokog tlaka, mikrovalnog zračenja i enzimske katalize kako bi se povećala selektivnost i iskorištenja. Reakcija ostaje jedan od temeljnih alata u modernoj organskoj kemiji, sa stalnim napretkom u razumijevanju njezinog mehanizma i primjene u sintezi složenih i biološki aktivnih molekula.^{69,70}

Ova reakcija uključuje suprafacijalno preklapanje orbitala, što znači da se prijenos elektrona odvija na istoj strani oba reagensa. Da bi došlo do reakcije, potrebna je odgovarajuća simetrija orbitala jer neodgovarajuća simetrija može potpuno onemogućiti reakciju čak i ako su zadovoljeni svi ostali energetske kriteriji. Najčešće se događa da je energija HOMO diena niža od energije LUMO dienofila, što omogućuje njihovo preklapanje i nastanak produkta.

Reaktivnost se može dodatno povećati uvođenjem elektron donorskih, odnosno elektron odvlačećih skupina. Na primjer, uvođenjem elektron-donorskih skupina na dien moguće je povisiti HOMO energiju, čime se poboljšava preklapanje s LUMO dienofila. Suprotno tome,

uvođenjem elektron-odvlačećih skupina na dienofil smanjuje se njegova LUMO energija, što povećava njegovu reaktivnost prema dienu.

Struktura također igra ključnu ulogu u određivanju reaktivnosti. Sustavi s deformiranom dvostrukom vezom, kao što su ciklopropen i ciklobuten, pokazuju veću reaktivnost u usporedbi s cikloheksenom zbog veće napetosti u prstenu. Reakcije se također mogu odvijati u obrnutom smjeru (engl. *inverse electron demand*). U tom slučaju, LUMO diena reagira s HOMO dienofila, što je karakteristično za dienofile s HOMO visoke energije poput enol-etera i fluoriranih alkena. Elektron odvlačeće funkcionalne skupine na dienu dodatno snižavaju energiju njegove LUMO, olakšavajući reakciju.⁷¹



Slika 28. Retro Diels-Alderova reakcija – ravnoteža

Diels-Alderova reakcija može biti reverzibilna, a ravnoteža se uspostavlja s retro-Diels-Alderovom (rDA) reakcijom, pri čemu stabilnost reaktanata i produkata određuje konačno iskorištenje.⁶⁶ U cikličkim sustavima, poput onih koji sadrže aromatske spojeve, aromatičnost može značajno stabilizirati poliene. Primjerice, benzen i naftalen pokazuju vrlo nisku reaktivnost i reagiraju samo s izuzetno reaktivnim dienofilima poput arina benzina.

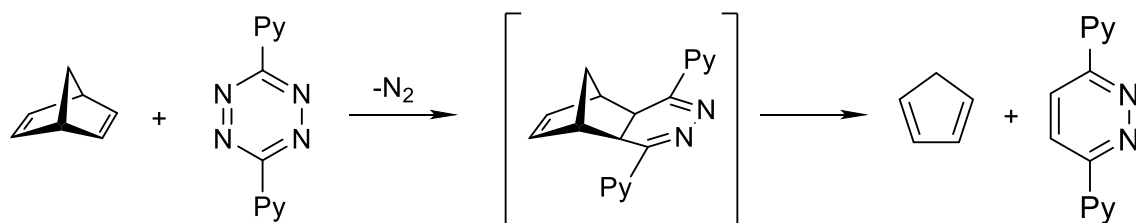
S druge strane, antracen je značajno reaktivniji, a reakcija se odvija na središnjem prstenu zbog utjecaja dvaju benzenskih podjedinica koje tijekom cikloadicije doprinose stabilizaciji prijelaznog stanja. Antracen reagira s raznim dienofilima poput dimetil-fumarata ili dimetil-acetilendikarboksilata. Međutim, njegova reaktivnost ovisi o prirodi supstituenata. Primjerice, nesupstituirani antracen reagira na središnjem prstenu, dok derivati poput 1,5-dimetoksi ili 1,5-diaminoantracena preferiraju reakciju na rubnim prstenovima zbog elektronskih i steričkih utjecaja.⁷²

Retro-Diels-Alderova reakcija često se pojavljuje kod cikloadicija derivata furana, osobito kada reagiraju s alkenima kao dienofilima i često smanjuje iskorištenje za željeni produkt. Kako bi se smanjila rDA reakcija i povećalo iskorištenje za željeni produkt, razvijene su moderne tehnike izvođenja kemijskih reakcija. Jedna od najvažnijih metoda uključuje sintezu pod visokim tlakom (HP), pri čemu se ravnoteža reakcije pomiče prema nastajanju

produkata djelovanjem na molarni volumen sustava.⁷³ Izvođenje reakcije u čvrstoj fazi (HSVM) također značajno smanjuje rDA reakciju, vjerojatno zbog sprječavanja ponovnog kontakta produkta i reaktanata unutar reakcijske smjese.⁷⁴

Osim toga, kontinuirano uklanjanje produkta iz reakcijske smjese predstavlja dodatni način za poboljšanje iskorištenja. Primjer takvog pristupa je kristalizacija tijekom reakcije u otopini, kojom se produkt selektivno uklanja iz ravnoteže, čime se potiče daljnje napredovanje reakcije u željenom smjeru. Ova strategija može biti osobito korisna u sustavima koji su skloni rDA reakciji.

Priprava derivata ciklopentadiena polazeći od derivata norbornadiena reakcijom s 3,6-di-2-piridil-1,2,4,5-tetrazinom ili sličnim tetrazinskim reagensima primjer je kada je rDA reakcija poželjna.



Slika 29. Retro Diels-Alderova reakcija s 3,6-di-2-piridil-1,2,4,5-tetrazinom⁷⁵

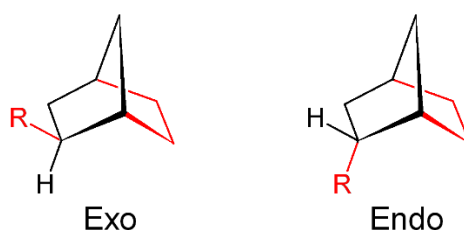
Mehanizam počinje sa Diels-Alderovom reakcijom, zatim dvostrukom retro-Diels-Alderovom reakcijom. Početna reakcija je klasična hetero Diels-Alderova reakcija u kojoj je norbornadien dienofil, a tetrazin dien. Nastali cikloadukt tada prolazi kroz prvu retro-Diels-Alderovu reakciju pri kojoj dolazi do raspadanja cikličke strukture i stvaranja međuprodukta koji sadrži heteroaromatski piridazinski prsten uz eliminaciju dušika, što ovaj korak čini ireverzibilnim.

Nakon prvog retro-Diels-Alder koraka, međuprodukt može proći kroz još jednu eliminaciju u drugoj retro-Diels-Alderovoj reakciji. U ovom koraku dolazi do nastajanja konačnog produkta, ciklopentadiena ili diazina, ovisno o prisutnosti i vrsti supstituenata na norbornadienu. Eksperimentalno je utvrđeno da elektron-donirajuće skupine na dienu (primjer trimetilsililne skupine) pospješuju reakciju tako da se može provoditi na nižim temperaturama. S druge strane, elektron-odvlačeće skupine na dienu (nitro ili cijano skupine) zahtijevaju više temperature i često dovode do nastajanja smjese različitih produkata.⁷⁵

2.2.1. Oksanorbornenski i azanorbornenski sustavi

Oksanorbornanski i azanorbornanski sustavi pripadaju skupini heterocikličkih spojeva koji nalaze široku primjenu u Diels-Alderovim reakcijama zbog svojih specifičnih strukturnih i kemijskih svojstava. Oksanorbornani, kao kruti policiklički spojevi, najčešće se dobivaju cikloadicijama između furanskih derivata i diena. Furan i njegovi derivati predstavljaju lako dostupne, jeftine i biodobavljive polazne spojeve, što ih čini privlačnima u kontekstu održive kemije.⁷⁶

Za razliku od spojeva poput pirola ili tiofena, slabija aromatičnost furana omogućuje odvijanje cikloadicija u blažim uvjetima i bez aktivacije. Međutim, u usporedbi s nearomatičnim ciklopentadienom, reaktivnost furanskih derivata je nešto niža.⁷⁷



Slika 30. *Exo-endo* izomerija norbornanske okosnice

Oksanorborneni koji nastaju reakcijama furana s alkenkim dienofilima često pokazuju sklonost prema rDA reakciji, što otežava pročišćavanje produkata. U takvim reakcijama mogu nastati dva različita stereoizomera, *endo* i *exo*, koji se razlikuju prema prostornom rasporedu supstituenata u novonastalom prstenu. *Endo* izomeri su oni kod kojih se supstituenti na dienofilu usmjereni prema unutrašnjosti prstena, bliže dienu, dok *exo* izomeri imaju supstituente usmjerene prema vanjskom dijelu molekule.

Endo izomeri najčešće nastaju u kinetički kontroliranim uvjetima zbog sekundarnih orbitalnih interakcija između supstituenata i prstena, što rezultira nižom energijom prijelaznog stanja. S druge strane, *exo* izomeri su termodinamički stabilniji jer njegova struktura smanjuje sterične napetosti unutar molekule, te mogu nastati u uvjetima koji omogućuju ravnotežu između izomera.⁷⁸

U reakcijama furana s alkinskim dienofilima nastaju oksanorbornadieni, koji su stabilniji i manje skloni rDA reakciji u usporedbi s oksanorbornenima dobivenima alkenkim dienofilima. Hidrogeniranjem oksanorbornena zadržava se početna *endo* ili *exo* struktura, dok oksanorbornadieni hidrogeniranjem uvijek daju samo *endo* izomere.^{79,80}

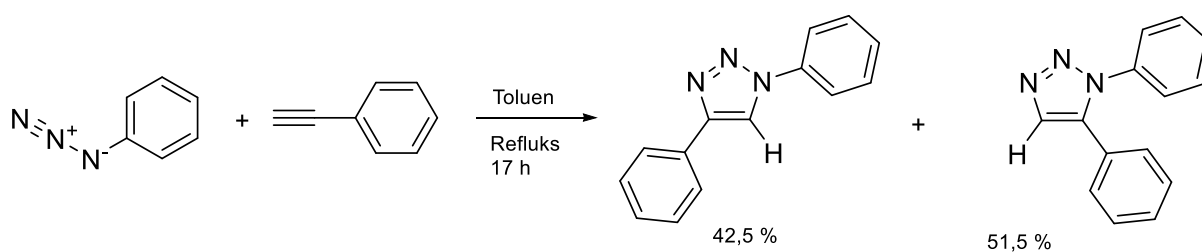
Zakočena struktura oksanorbornena omogućuje usmjerene interakcije poput vodikovih veza, slično norbornanskim sustavima koji služe kao predlošci za stvaranje β -zaokreta u peptidima. Priprava takvih spojeva polazeći od anhidrida omogućuje jednostavno uvođenje peptidnih lanaca i potencijal za dizajn novih supramolekulskih struktura.

U usporedbi s oksanorbornenima, azanorborneni koji sadrže dušik u prstenu pokazuju veću stabilnost te rijetko dolazi do rDA reakcije, a prisutnost dušikovog atoma u strukturi daje dodatne mogućnosti za međumolekulske interakcije.¹⁵

2.3. 1,3-Dipolarne cikloadicijske reakcije

2.3.1. CuAAC click-reakcije

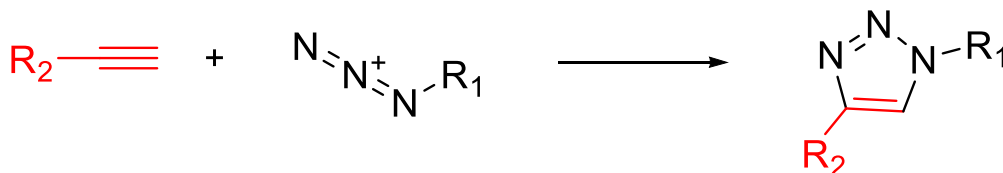
Huisgenova 1,3-dipolarna [4+2] cikloadicija između organskih azida i alkina danas je uz Diels-Alderovu reakciju među najšire korištenim cikloadicijskim reakcijama u organskoj kemiji.⁸¹ Reakcijom nastaju peteročlani derivati 1,2,3-triazola koji se ne nalaze u prirodi, ali su zbog svoje biološke aktivnosti i kemijskih svojstava zanimljivi za istraživanja.⁸² Reakcija se odvija kroz usklađeni mehanizam, pri čemu dolazi do cikloadicije između 1,3-dipola i dipolarofila, uz istodobno stvaranje dviju σ -veza preko prijelaznog stanja sa šest elektrona, aromatičnog prema Hückelovom pravilu. Proces je termički dozvoljen, jer zadovoljava Woodward-Hoffmannovo pravilo o očuvanju orbitalne simetrije.



Slika 31. Azid-alkin 1,3-dipolarna cikloadicija, smjesa 1,2- i 1,4-produkata⁸³

Nekatalizirana reakcija između azida i alkina (Slika 31) zahtijeva visoke temperature, obično iznad 100 °C, kako bi se postiglo zadovoljavajuće iskorištenje. Uz nisku reaktivnost, značajan izazov predstavlja i niska regiospecifičnost, zbog čega kao produkt reakcije nastaje smjesa dvaju izomera: 1,4-disupstituiranog i 1,5-disupstituiranog 1,2,3-triazola. Smjesa otežava pročišćavanje i smanjuje praktičnost reakcije, osobito u sintezi složenijih molekula. Regiospecifičnost reakcije može se djelomično poboljšati različitim supstituentima na

reaktantima, elektron donorskih ili elektron akceptorskih supstituenata, koji utječu na raspodjelu elektronske gustoće u prijelaznom stanju.⁸³



Slika 32. CuAAC 1,2,3-triazolni 1,4-produkt

Bakrom(I) kataliziranu Huisgenovu cikloadiciju (CuAAC) (Slika 32) neovisno su otkrile grupe Meldala i Sharplessa 2002. godine. Reakcijom nastaju isključivo 1,4-disupstituirani derivati 1,2,3-triazola. CuAAC reakcija odvija se pri sobnoj temperaturi ili blagom zagrijavanju, uz gotovo kvantitativno iskorištenje i potpunu regiospecifičnost prema 1,4-izomeru.⁸⁴

Mehanizam CuAAC reakcije temelji se na koordinaciji bakra(I) s trostrukom vezom alkina, pri čemu dolazi do stvaranja π -kompleksa. Aktivirani alkin time postaje osjetljiviji na nukleofilni napad azida, tvoreći međuprodukt u kojem su oba reagensa koordinirana na isti metalni centar. Cikloadicija se zatim odvija uz izgradnju triazolskog prstena i regeneraciju katalizatora.⁸⁵

Uobičajeni postupak uključuje *in situ* redukciju bakra(II), najčešće iz bakrovog(II) sulfata pentahidrata, korištenjem redukcijskih sredstava poput natrijevog askorbata u vodenim ili alkoholnim medijima. Često korišteni sustav otapala za reakcije je 1:1 smjesa *tert*-butanola i vode. Blagi uvjeti reakcije, često u prisutnosti vode važni su za biokemijske primjene.⁸³

U medicinskoj primjeni toksičnost bakra može predstavljati problem zbog oksidativnih oštećenja biomolekula. Kako bi se smanjili takvi učinci, mogu se koristiti ligandi poput TBTA ili THPTA koji stabiliziraju bakar(I) i sprječavaju njegovo disproporcioniranje ili oksidaciju u otopini, a takvi ligandi ujedno i dodatno povećavaju koncentraciju bakra(I) u reakcijskoj smjesi, samim time i brzinu reakcije.⁸⁶

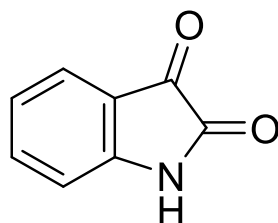
Uz homogenu katalizu, razvijeni su i heterogeni katalizatori koji koriste bakrove nanočestice ili metalne nosače, čime se omogućuje jednostavno recikliranje i ponovna uporaba katalizatora. Na primjer, nanočestice bakra imobilizirane na ugljiku ili polimernim nosačima pokazale su visoku katalitičku aktivnost i stabilnost. Takvi sustavi omogućuju sintezu triazola bez značajnih gubitaka katalitičke učinkovitosti kroz više ciklusa.⁸⁷

U novije vrijeme, pažnja je usmjerena na razvoj svjetlosno induciranih CuAAC reakcija, u kojima se koriste fotokatalizatori za generaciju aktivnih vrsta bakra(I) pod djelovanjem vidljive svjetlosti. Takav pristup omogućuje prostornu i vremensku kontrolu reakcije te dodatno smanjuje potrebu za žestokim reakcijskim uvjetima i povišenim temperaturama.⁸⁸

CuAAC klik reakcija predstavlja jedno od najznačajnijih postignuća moderne organske kemije zbog svoje jednostavnosti, učinkovitosti i široke primjene. Osim u organskoj sintezi, našla je primjenu u biomedicinskim istraživanjima, funkcionalizaciji polimera i dizajnu novih materijala. Istraživanja u ovom području i dalje su aktivna, s posebnim naglaskom na smanjenje toksičnosti katalizatora i razvoj novih, ekološki prihvatljivih pristupa.⁸³

2.3.2. Izatin, derivati i sinteza

Izatin (1*H*-indol-2,3-dion) derivat je indola. Prvi su ga 1840. godine sintetizirali Otto Linné Erdman i Auguste Laurent oksidacijom indiga pomoću dušične i kromne kiseline. Kristalizira iz vode, alkohola ili octene kiseline u obliku narančasto-crvenih monoklinskih prizmi s talištem oko 200 °C.⁸⁹ U ljudskom organizmu, izatin se pojavljuje kao metabolički derivat adrenalina, a također je pronađen u biljkama roda *Isatis* poput *Isatis tinctoria*, te u nekim gljivama i bakterijama.



Slika 33. Izatin

Struktura izatina sastoji se od indolnog prstena s dvije karbonilne skupine na položajima 2 i 3, koje su ujedno i najreaktivnija mjesta na molekuli. Izatin može sudjelovati u reakcijama oksidacije, reakcijama s nukleofilima, Friedel-Craftsovim reakcijama i aldolnim kondenzacijama. Ove reakcije omogućuju sintezu različitih biološki važnih derivata poput 2-oksindola, triptantrina, indirubina i drugih spojeva.⁹⁰

Oksidacija izatina do antranilne kiseline jedna je od značajnih reakcija koja se koristi za sintezu derivata antranilne kiseline.⁹¹ Reakcije s nukleofilima, kao što su amini, dovode do stvaranja Schiffovih baza, pretežito na nukleofilnijem položaju 3.⁹² Friedel-Craftsove reakcije

na izatinu daju derivate 3-oksindola⁹³, dok se *N*- položaj može alkilirati raznim alkilirajućim sredstvima.⁹⁴

U Friedel-Crafts reakcijama, kojima se može uvesti arilna skupina u molekulu izatina, reakcije se odvijaju na C3 položaju zbog visoke elektrofilnosti tog centra. Ove reakcije često uključuju katalizatore poput Lewisovih kiselina, što dodatno pojačava selektivnost reakcije prema tom položaju.⁹³

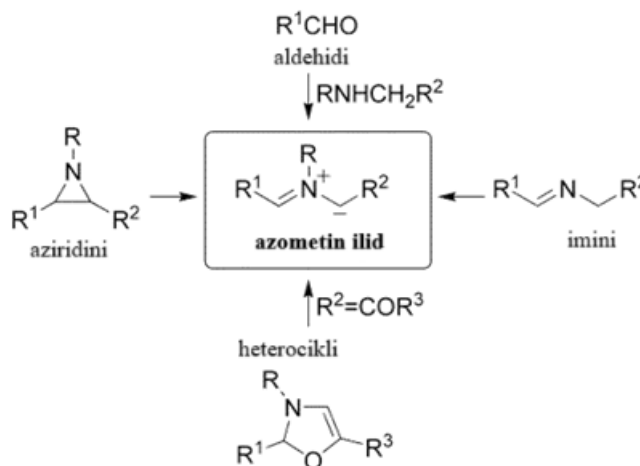
Derivati izatina, posebno oni koji su modificirani na dušiku, položajima 2 i 3, pokazuju različite biološke aktivnosti uključujući antitumorsko, antibakterijsko, antidiabetičko i antivirusno djelovanje. *N*-supstituirani derivati izatina su učinkoviti inhibitori karboanhidraze izoforme IX, koja je često prekomjerno eksprimirana u tumorima. Također su proučavani kao inhibitori histon deacetilaze, tirozin kinaze i tubulina, čime se izatin pokazao kao potencijalna osnova za razvoj novih antitumorskih lijekova.⁹⁵

Osim u farmaceutskim primjenama, izatin se koristi i kao inhibitor korozije te u industriji boja. Neki njegovi derivati imaju ulogu u sprječavanju korozije čelika u kiselim medijima, dok se drugi koriste kao fluorescentni senzori za detekciju teških metala poput žive(II). U industriji boja, derivati izatina poput indiga i izoindiga koriste se kao prirodne boje i aktivni materijali u optoelektroničkim uređajima.⁹⁶

Zbog širokog spektra bioloških i industrijskih primjena, izatin i njegovi derivati ostaju predmet intenzivnog istraživanja u sintetičkoj i medicinskoj kemiji. Kemijske reakcije kojima izatin podliježe omogućuju sintezu različitih biološki aktivnih spojeva, čineći ga vrijednim građevnim blokom u organskoj kemiji.⁹⁷

2.3.3. Azometin ilidi i Pratova reakcija

Azometin ilidi su 1,3-dipolarni reagensi koji se najčešće dobivaju deprotonacijom *N*-supstituiranih imina s bazama kao što su natrijev ili kalijev hidroksid, natrijev acetat ili trietilamin. Mogu se prirediti iz aldehida reakcijom s aminima koji posjeduju elektron-odvlačeću skupinu na α -položaju, termalnom ili fotokemijskom reakcijom otvaranja aziridina ili 4-oksazolina (Slika 34).



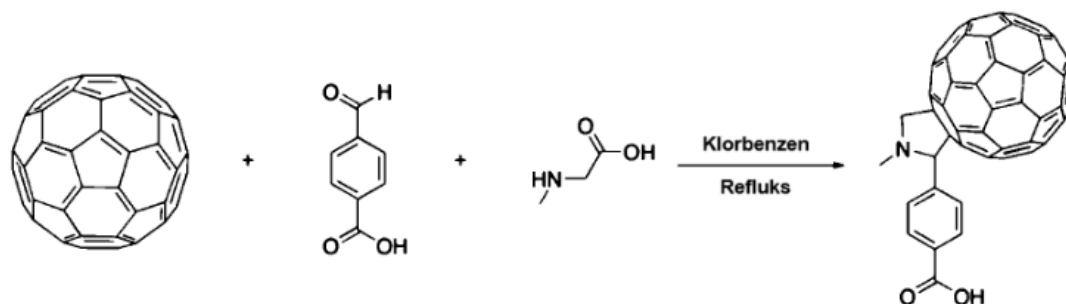
Slika 34. Shema – dobivanje azometin ilida⁹⁸

Reakcija između azometin ilida i elektrofila, poput karbonilnih spojeva ili dvostrukih veza aktiviranih elektrofilnim skupinama, rezultira stvaranjem novih cikličkih spojeva. Reakcijski uvjeti najčešće su blagi, uz visoku stereo i regioselektivnost, i mogućnost stvaranja novih 4 izravno povezanih stereogenih centara. Zbog ovih svojstava dobro su istraženi i široko se koriste u potpunoj sintezi, sintezi kiralnih liganada i u farmaceutskoj industriji.⁹⁸

Pratova reakcija posebna je vrsta 1,3-dipolarne cikloadicije azometinskih ilida na olefine. Reakcija je nazvana po talijanskom organskom kemičaru Mauriziju Pratu koji je reakciju prvi proveo, a temeljio se na radu Otohika Tsuge, koji je istraživao kemiju azometinskih ilida krajem 1980-ih.⁹⁹ Ova reakcija igra ključnu ulogu u funkcionalizaciji fulerena i ugljikovih nanocjevčica, omogućujući njihovu derivatizaciju u dobrom iskorištenju za različite primjene u nanotehnologiji i znanosti materijala.

Amino kiselina sarkozin (*N*-metilglicin) reagira s paraformaldehidom u refluksirajućem toluenu, pri čemu nastaje azometin ilid koji reagira s dvostrukom vezom u 6,6 položaju C₆₀ fulerena (Slika 35). Produkt reakcije je *N*-metilpirolidinski derivat ili pirolidinofuleren, u dobrom iskorištenju s obzirom na polazni fuleren.¹⁰⁰

Reakcija je također korisna za funkcionalizaciju jednostrukih stijenki ugljikovih nanocjevi. Tako derivatiziranim nanocijevčicama raste agregiranost i topljivost u uobičajenim otapalima, poput kloroforma i acetona.¹⁰¹



Slika 35. Primjer Pratove reakcije¹⁰²

Također jedna od značajnih karakteristika Prato reakcije je reverzibilnost. Na primjer, termalna retro-cikloadicija pirolidinofulerena uz prisutnost jakog dipolarofila, poput maleinske kiseline, i katalizatora kao što je Wilkinsonov katalizator ili bakrov triflat u 1,2-diklorobenzenu pri refluksu tijekom 8 do 18 sati može regenerirati polazni fullerene. Dipolarofil je potreban u 30-strukom suvišku kako bi se sav ilid iskoristio i reakcija dovela do kraja.¹⁰³

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

U reakcijama sinteze korišteni su komercijalno dostupni reagensi, koji su po potrebi dodatno pročišćeni. Neki od tekućih reagenasa pročišćeni su destilacijom pri sniženom tlaku, dok su kruti reagensi pročišćeni prekriztalizacijom, što je naznačeno u odgovarajućim postupcima sinteze. Otapala poput diklormetana, dietil-etera (Et_2O), tetrahidrofurana (THF), acetonitrila (MeCN), etil-acetata (EtOAc) i petrol-etera (t.v. 40–60 °C) korištena su bez dodatne obrade, osim u slučajevima kada su korištena otapala analitičke ili HPLC čistoće, koja su po potrebi osušena, što je navedeno u eksperimentalnom dijelu.

Pročišćavanje produkata reakcije provedeno je tekućinskom kromatografijom na stupcu, silikagel ($\varnothing$ 63-200 μm , Merck KGaA) kao stacionarna faza uz odgovarajući eluens, prekriztalizacijom iz odabranog otapala ili smjese otapala, te/ili taloženjem iz otapala. Također je korištena kromatografija na pločama, te radijalna kromatografija na Chromatotron Model 7924T-01 Harrison Research, koristeći silika gel 60 PF₂₅₄ koji sadrži gips (Merck 7749). Praćenje tijeka reakcije obavljeno je tankoslojnom kromatografijom (TLC) na aluminijskim pločicama presvučenim slojem silikagela (0,25 mm) dopiranim cinkovim(II) sulfidom (TLC Silicagel 60, 63-200 μm , 254 nm, Merck KGaA). Vizualizacija točaka na TLC-u postignuta je UV-lampom pri valnim duljinama $\lambda = 254$ i/ili 365 nm, razvijanjem sa jodom ili tretiranjem s 5%-tnom otopinom fosfomolibdenske kiseline u 96%-tnom etanolu uz zagrijavanje. Produkti reakcije identificirani su jednodimenzijskom i/ili dvodimenzijskom ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom, IR spektroskopijom, te spektrometrijom masa visoke razlučivosti (HRMS).

Mehanokemijske reakcije provedene su u vibracijskom mlinu Retsch MM400 (frekvencija 30 Hz), u posudama od nehrđajućeg čelika (engl. *stainless-steel*) ($V = 10$ mL) s jednom kuglicom od nehrđajućeg čelika promjera 12 mm. Reakcije pod visokim tlakom provedene su u teflonskim posudama ($V = 1,5$ mL) korištenjem uređaja s visokotlačnim klipnim cilindrom (Unipress, Poljska akademija znanosti), s pentanom kao tekućinom za prijenos tlaka.

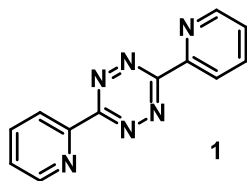
Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva provedena je nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) na Bruker Avance spektrometru na frekvencijama od 300 ili 600 MHz za ^1H te 75 ili 150,9 MHz za ^{13}C , uz tetrametil-silan kao unutarnji standard. Konstante sprege (J) izražene su u hertzima (Hz). Multipliciteti u ^1H NMR spektrima označeni su s: s (singlet), d

(dublet), dd (dublet dubleta), ddd (dublet dubleta dubleta), td (triplet dubleta), t (triplet), q (kvartet), bs (široki signal) i mp (multiplet). Infracrvena spektroskopija (IR) provedena je na Perkin Elmer Spectrum Two uređaju opremljenom ATR modulom (prigušena totalna refleksija, engl. Attenuated Total Reflection). IR spektri su snimani na sobnoj temperaturi u rasponu valnih duljina od 400 do 4000 cm^{-1} . Podaci za spektrometriju masa visoke razlučivosti (HRMS) dobiveni su na Agilent 6550 Series Accurate-Mass-Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF) uređaju.

UV/Vis mjerenja provedena su na PG Instruments Ltd T80+ spektrofotometru uz pripadajući računalni program za obradu spektara. Spektri su snimani na sobnoj temperaturi u rasponu valnih duljina od 200 do 400 nm uz razlučivost od 2 nm. Za snimanje uzoraka korištena je kiveta od kvarca s optičkom dužinom od 1 cm.

3.2. Sinteza derivata gvanidina Diels-Alderovim reakcijama

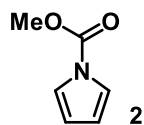
3.2.1. 3,6-Di-(2-piridil)-1,2,4,5-tetrazin (dppt)(1)



Prema literaturnom postupku.¹⁰⁴ Smjesa 2-cijanopiridina (20 g, 0,19 mol) i hidrazin-hidrata u suvišku (20 mL, 2 ekv.) zagrijavana je u vodenoj kupelji 3 h. Nakon hlađenja došlo je do kristalizacije narančastih igličastih kristala, smjesa je odfiltrirana pod vakuumom i dobiven je sirovi 3,6-di-(2-piridil)-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (13,37 g).

Sirovi 3,6-di-(2-piridil)-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazin (7,0 g, 29 mmol) otopljen je u smjesi octene kiseline (600 mL) i vode (400 mL), te je smjesa ohlađena u vodenoj kupelji. U ohlađenu smjesu postepeno je uz jako miješanje dodana otopina natrijevog nitrita u vodi (18,4 g, 267 mmol u 50 mL). Smjesa je poprimila crveno-ružičastu boju, neutralizirana je s vodenom otopinom amonijaka ($w = 25\%$) i odfiltrirana pod vakuumom. Dobiven je crveno-roza praškasti produkt **1** (5,74 g, $\eta = 84\%$) korišten bez daljnjeg pročišćavanja.

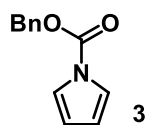
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 7,50–7,73 (m, 2H), 7,93–8,22 (s, 2H), 8,75–9,10 (m, 4H).¹⁰⁵

3.2.2. Metil 1*H*-pirol-1-karboksilat (**2**)

Prema literaturnom postupku za etilni ester.¹⁰⁶ Pirol (10,9 mL, 0,157 mol), pod inertnom atmosferom (argon) dodan je u suhi THF (60 mL). Smjesa je ohlađena u kupelji s ledom te je dodano (6,0 g, 1 ekv.) kalija u malim porcijama, u intervalima od 5 do 10 minuta. Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi, zatim je ponovno ohlađena u kupelji s ledom, te je kroz 60 minuta kap-po-kap dodana otopina metil-kloroformata (11,7 mL, 1 ekv.) u suhom THF (30 mL). Nakon miješanja preko noći na sobnoj temperaturi reakcijska smjesa zagrijana je u uljnoj kupelji i refluksirana 120 minuta. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je ulivena u smjesu CH₂Cl₂ i H₂O (200 mL, 1:1), organski sloj je razdijeljen, a vodeni sloj je ekstrahiran s CH₂Cl₂ (1 put 50 mL, 2 puta 20 mL). Spojeni organski ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na₂SO₄, upareni pod sniženim tlakom pri čemu zaostaje tamni uljasti produkt (22,70 g). Produkt je pročišćen destilacijom pod sniženim tlakom pri čemu je dobiven bistri uljasti produkt **2** (18,50 g, η = 94 %) dovoljne čistoće za daljnju sintezu.

¹H NMR (CDCl₃), δ /ppm: 7,26 (d, 2H, J = 4,0 Hz, pirol), 6,23 (d, 2H, J = 4,0 Hz, pirol), 3,94 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃), δ /ppm: 150,80 (C=O), 119,92 (pirol), 112,32 (pirol), 53,83 (OCH₃)¹⁰⁷

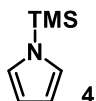
3.2.3. Benzil 1*H*-pirol-1-karboksilat (**3**)

Prema postupku za metil 1*H*-pirol-1-karboksilat **2**. Pirol (21,8 mL, 0,314 mol), pod inertnom atmosferom (argon) dodan je u suhi THF (60 mL). Smjesa je ohlađena u kupelji s ledom te je dodano (12,0 g, 0,307 mol) kalija u malim porcijama, u intervalima od 5 do 10 minuta pri čemu se reakcijska smjesa pretvorila u pastu, te je razrijeđena s novom količinom suhog THF-a (50 mL). Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi, zatim je ponovno ohlađena u kupelji s ledom, te je kroz 60 minuta kap-po-kap dodana otopina benzil-kloroformata (45,0 mL, 0,314 mmol) u suhom THF (30 mL). Kupelj s ledom je uklonjena i reakcijska smjesa zagrijana je u uljnoj kupelji i refluksirana 8 h. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je ulivena u vodu (250 mL) i ekstrahirana s CH₂Cl₂ (3 puta po 100 mL). Spojeni organski

ekstrakti osušeni su s bezvodnim MgSO_4 i upareni pod sniženim tlakom pri čemu zaostaje tamni uljasti produkt **3** (59,50 g, $\eta = 94\%$) dovoljne čistoće za daljnju sintezu.

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 7,35 (m, 5H, Ph), 7,2 (t, 2H, $J = 2$ Hz, pirol), 6,16 (t, 2H, $J = 2$ Hz, pirol), 5,3 (s, 2H, CH_2).¹⁰⁸

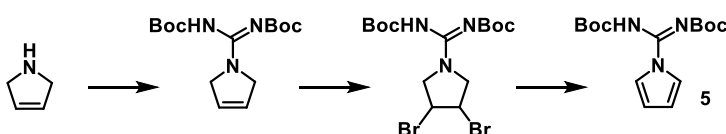
3.2.4. 1-(Trimetilsilil)-1H-pirol (**4**)



Prema literaturnom postupku.¹⁰⁹ Pirol (20 mL, 0,308 mol) je pomješan s heksametilen-disilazanom (36 mL, 0,170 mol), dodana je mala količina amonijevog sulfata te je smjesa refluksirana 24 sata. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je isprana s vodom (7 puta po 25 mL) kako bi se uklonila većina neizreagiranih pirola. Organski sloj osušen je s bezvodnim Na_2SO_4 i destilirana pri atmosferskom tlaku, skupljana je frakcija vrelišta 151–152 °C. Dobivena je tekućina **4** blago žute boje (15,20 g, $\eta = 35\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 6,79 (brs, 2H, pirol), 6,35 (brs, 2H, pirol), 0,4 (s, 9H, CH_3).

3.2.5. *N,N'*-Di-Boc-1H-pirol-1-karboksamidin (**5**)



U posudi za mehanokemiju pomiješani su 3-pirolin (600 mg, $w = 70\%$, 6,08 mmol) kao komercijalno dostupna smjesa s pirolidinom i *N,N'*-di-Boc-1H-pirazol-1-karboksamidin (1500 mg, 0,8 ekv.) te je smjesa mljevena 3 h pri 30 Hz. Sirova reakcijska smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i EtOAc (PE/EtOAc 80:20). Izdvojene su dvije frakcije F1 čisti međuprodukt **5*** (530 mg $\eta = 28\%$) i F2 smjesa međuprodukta **5*** s nusproduktom (Boc-gvanilirani pirolidin) (700 mg).

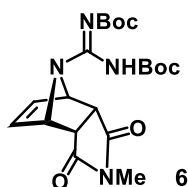
Drugi stupanj proveden je po literaturnom postupku.⁸ Brom (92 μL , 1,8 mmol) dodan je kap-po-kap u miješanu otopinu F1 međuprodukta **5*** (530 mg, 1,70 mmol) u CH_2Cl_2 (7,0 mL) ohlađenu u kupelji s ledom. Smjesa je miješana preko noći tako da je nakon dodatka broma ostavljena u kupelji s ledom zbog čega je došlo do postepenog zagrijavanja do sobne temperature. Smjesa je zatim ponovno ohlađena u kupelji s ledom i pomoću šprice prebačena

u ohlađenu suspenziju kalijevog *tert*-butoksida (1,0 g, 8,9 mmol) u suhom THF (9,0 mL). Tikvica je isprana malom količinom THF-a kako bi se prenijela sva količina spoja, a dobivena reakcijska smjesa miješana je u kupelji s ledom 2 h. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijevog klorida (15 mL) i etil-acetata (30 mL) i prenesena u lijevak za odjeljivanje. Vodeni sloj je odbačen, a organski sloj je ispran s zasićenom otopinom amonijevog klorida (10 mL), vodom (10 mL) te zasićenom otopinom natrijevog klorida (10 mL). Nakon sušenja organskog sloja s bezvodnim MgSO_4 i uparavanja pod sniženim tlakom smjesa je otopljena u CH_2Cl_2 te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobiven je čisti Boc-gvanilirani pirol **5** (480 mg, $\eta = 91\%$) kao bezbojna krutina. Reakcija je ponovljena s nečistom frakcijom F2, te je nakon kromatografije dobiven čisti produkt **5** (275 mg) i dekahidro nusprodukt (157 mg). Ukupno iskorištenje reakcije u odnosu na polazni 3-pirolin (480 mg + 275 mg, $\eta = 40\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 9,44 (s, 1H, gvanidin), 7,18 (t, 2H, $J = 2,0$ Hz, pirol), 6,27 (t, 2H, $J = 2,0$ Hz, pirol), 1,51 (s, 18H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 148,2 (gvanidin), 120,9 (pirol), 112,6 (pirol), 27,9 (*t*-Bu).

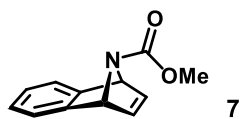
3.2.6. Cikloadukt pirola **5** s *N*-metilmaleimidom (**6**)



N,N'-Di-Boc-1*H*-pirol-1-karboksamidin **5** (20 mg, 0,065 mmol) i *N*-metilmaleimid (11 mg, 1,5 ekv.) otopljeni su u CH_2Cl_2 (1 mL). Otopina je prebačena u uređaj za provođenje kemijskih reakcija pod visokim tlakom te je pomoću odgovarajućeg tekućeg sredstva za prijenos tlaka (petrol-eter) stlačena na 10 kbara. Reakcija je provedena na sobnoj temperaturi 48 h, nakon čega je reakcijska smjesa uparena i pročišćena kromatografijom na stupcu sa smjesom petrol-eter/EtOAc kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti (od 5:1 do 2,5:1). Izolirane su dvije frakcije, polazni pirol (11 mg) te produkt **6** kao bijela krutina (14 mg, $\eta = 51\%$).

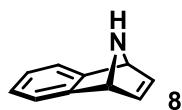
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,49 (s, 18H, *t*-Bu), 2,84 (s, 3H, NCH_3), 3,69 (dd, 1H, $J = 3,3$, 1,5 Hz, *exo*-H), 5,31 (brs, 2H, N most), 6,39 (brs, 2H, $\text{C}=\text{CH}$), 10,60 (brs, 1H, NH).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2979, 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 ($\text{C}=\text{O}$), 1275, 1121.

3.2.7. Metil 1,4-dihidronaftalen-1,4-imin-9-karboksilat (**7**)

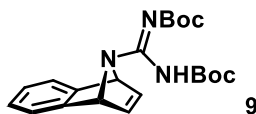
Prema literaturnom postupku za etilni ester.¹⁰⁶ U refluksirajuću otopinu pirola **2** (22,70 g, 0,18 mol) u 1,4-dioksanu (100 mL), uz snažno miješanje, u toku 2 h dodano je istovremeno preko dva lijevka za dokapavanje, kap-po-kap, otopina antranilne kiseline (22,70 g, 0,17 mol) u 1,4-dioksanu (110 mL) i otopina izoamil-nitrita (36,5 mL, 0,31 mol) u 1,4-dioksanu (110 mL). Nakon dodatka reakcijska smjesa refluksirana je 1 h, zatim je uparena pri sniženom tlaku, pri čemu zaostaje sirovi produkt **7** kao tamno ulje (34,0 g, η = 94 %). Sirovi produkt je korišten za daljnje reakcije.

¹H NMR (CCl₄), δ /ppm: 2,6–3,3 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,44 (s, 3H).¹¹⁰

3.2.8. 1,4-Dihidronaftalen-1,4-imin (**8**)

Prema literaturnom postupku uz izmjene.¹⁰⁶ Sirovi metil 1,4-dihidronaftalen-1,4-imin-9-karboksilat **7** (4,50 g, oko 22 mmol) refluksiran je u vodenoj otopini NaOH (20 mL, w = 10 %) 3 h. Reakcijska smjesa je ohlađena, razrijeđena s vodom (15 mL) i ekstrahirana s dietil-eterom (3 puta po 10 mL). Spojeni organski ekstrakti osušeni su bezvodnim MgSO₄ te upareni pod sniženim tlakom. Dobivena je smjesa polaznog spoja, produkta i naftalena (2,15 g), koja je pročišćena u uređaju za destilaciju s kratkim putem para (*KugelRohr*) pri tlaku 0,1 mbar. Prva frakcija vrelišta oko 50 °C je izolirana kao produkt **8** (1,57 g, η = 50 %) s malim onečišćenjem s polaznim amidom, dok frakcija vrelišta iznad 70 °C sadrže polazni amid i naftalen kao produkt otvaranja aza mosta.

¹H NMR (CDCl₃), δ /ppm: 7,26–7,24 (m, 2H), 6,99–6,44 (m, 4H), 5,01 (brs, 2H), 3,97 (brs, 1H).¹¹¹

3.2.9. Prekursor izoindola **9b** (**9**)

1,4-Dihidronaftalen-1,4-imin **8** (25,0 mg, 0,175 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (49,0 mg, 0,9 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (1 mL) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 7 dana. Reakcijska smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, pri čemu je dobiven produkt **9** kao bezbojna krutina (42,0 mg, $\eta = 62\%$).

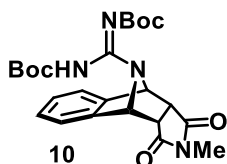
Alternativna sinteza s Kobayashijevim reagensom. *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirol-1-karboksamidin **5** (17 mg, 0,054 mmol) otopljen je u acetonitrilu (500 μL), u otopinu je dodan 2-(trimetilsilil)feniltrifluormetansulfonat (16 μL , 1,24 ekv.), zatim cezijev fluorid (41 mg, 4 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je uparena pri sniženom tlaku, ostatak otopljen u CH_2Cl_2 i profiltriran preko celita. Filtrat je uparen nakon čega zaostaje produkt **9** kao bezbojna krutina (19,2 mg, $\eta = 92\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,49 (s, 9H, *t*-Bu), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 5,84 (brs, 2H, N most), 6,98 (dd, 1H, $J = 5,2, 3,2$ Hz, Ar), 7,02 (d, 2H, $J = 2,6$ Hz, C=CH), 7,27 (dd, 1H, $J = 5,2, 3,2$ Hz, Ar), 10,63 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,1 (*t*-Bu), 28,2 (*t*-Bu), 65,8 (N most), 68,2 (N most), 79,8, 82,2, 120,9 (C=C), 125,3, 144,1, 147,5, 150,2 (C=O), 151,2 (C=N), 162,8 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2977, 1756 (C=O), 1636 (C=O).

HRMS-ESI: 386,2087, izračunato $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 386,2080.

3.2.10. Cikloadukt izoindola **9b** s *N*-metilmaleimidom (**10**)

Prekursor izoindola **9** (98 mg, 0,25 mmol) i *N*-metilmaleimid (28 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (2,5 mL), te je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (59 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena

radijalnom kromatografijom s $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 % MeOH) kao eluensom. Dobivena je čista frakcija produkta **10** kao bezbojna krutina (107 mg, $\eta = 91$ %).

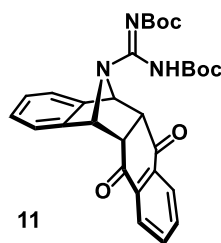
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,50 (s, 18H, *t*-Bu), 2,28 (s, 3H, NCH_3), 3,88 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, *exo*-H), 5,76 (brs, 2H, N most), 7,21 (dd, 1H, $J = 5,5, 3,1$ Hz, Ar), 7,28 (dd, 1H, $J = 5,5, 3,1$ Hz, Ar), 10,60 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 23,9 (*exo*-H), 28,1 (*t*-Bu), 47,2 (NCH_3), 62,6 (N most), 80,4, 82,8, 121,6, 126,0, 139,3, 150,2 (C=O), 152,6, (C=O), 162,6 (C=N), 174,5 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2975, 1751 (C=O), 1704 (C=O), 1650 (C=O).

HRMS-ESI: 471,2255, izračunato $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$: 471,2244.

3.2.11. Cikloadukt izoindola **9b** s naftokinonom (**11**)



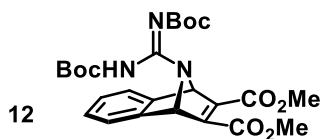
Prekursor izoindola **9** (50 mg, 0,13 mmol) i naftokinon monohidrat (23 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (1 mL), te je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (31 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena čisti produkt **11** kao bezbojna krutina (52 mg, $\eta = 77$ %).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,52 (s, 18H, *t*-Bu), 4,01 (s, 2H, *exo*-H), 5,92 (brs, 2H, N most), 6,87 (dd, 1H, $J = 6,9, 3,2$ Hz, Ar), 7,10 (dd, 1H, $J = 6,9, 3,2$ Hz, Ar), 7,52 (dd, 1H, $J = 5,9, 3,3$ Hz, Ar), 7,77 (dd, 1H, $J = 5,9, 3,3$ Hz, Ar), 10,58 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,2 (*t*-Bu), 49,6 (*exo*-H), 66,8 (N most), 80,2, 82,8, 121,8, 126,6, 127,4, 134,1, 134,6, 140,6, 150,2 (C=O), 152,3, (C=O), 162,6 (C=N), 194,4 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2980, 1732 (C=O), 1677 (C=O).

HRMS-ESI: 518,2295, izračunato $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$: 518,2291.

3.2.12. Cikloadukt izoindola **9b** s DMAD (**12**)

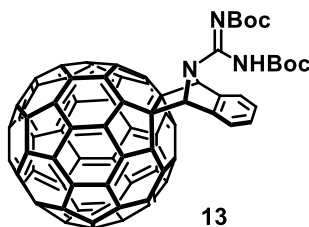
Prekursor izoindola **9** (50 mg, 0,13 mmol) i DMAD (8 μ L, 0.5 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (1 mL), te je u otopinu dodan dppt (31 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je produkt **12** kao prljavo bijela krutina (52 mg, $\eta = 80\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,49 (s, 18H, *t*-Bu), 3,80 (s, 6H, OCH_3), 6,12 (brs, 2H, N most), 7,07 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,1$ Hz, Ar), 7,43 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,1$ Hz, Ar), 10,61 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,1 (*t*-Bu), 52,4 (N most), 109,8 ($\text{C}=\text{C}$), 122,2, 126,2, 128,9, 139,1, 142,7 ($\text{C}=\text{O}$), 145,0 ($\text{C}=\text{O}$), 162,4 ($\text{C}=\text{O}$), 162,7 ($\text{C}=\text{N}$).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2979, 1755 ($\text{C}=\text{O}$), 1722 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS-ESI: 502,2197, izračunato $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{MH}]^+$: 502,2189.

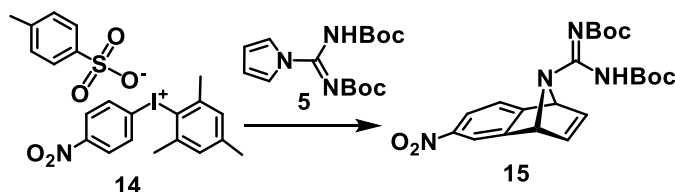
3.2.13. Cikloadukt izoindola **9b** s fulerenom- C_{60} (**13**)

Prekursor izoindola **9** (100 mg, 0,26 mmol) i fuleren (230 mg, 1,2 ekv.) dodani su u toluen (15 mL), te je smjesa zagrijana u uljnoj kupelji na $50\text{ }^\circ\text{C}$, zatim je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (74 mg, 1,2 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri $50\text{ }^\circ\text{C}$, uparena pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je čista frakcija produkta **13** kao crna krutina (84 mg, $\eta = 29\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 10,96 (brs, 1H, NH), 7,73 (brs, 2H, Ar), 7,51 (dd, 2H, Ar), 6,81 (brs, 2H, N most), 1,55 (s, 18H, *t*-Bu).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2979, 1585, 1413.

HRMS-ESI: 1080,1917, izračunato $\text{C}_{79}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 1080,1918.

3.2.14. Nitro derivat prekursora izoindola **9** (**15**)

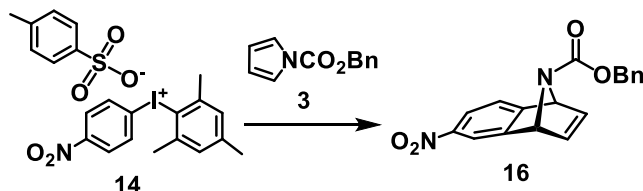
Pirol **5** (20 mg, 0,064 mmol) otopljen je pod argonom u suhom toluenu (1 mL), zatim je u otopinu dodan jodonijev kompleks **14** (35 mg, 1 ekv.). LiHMDS (64 μ L, 1 M otopina u toluenu, 1 ekv.) dodana je kap-po-kap i nastala reakcijska smjesa miješana je 1 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine amonijevog klorida (5 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3 puta 10 mL), spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i Et_2O (5:1) kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti do 1:1. Produkt **15** dobiven je kao žuta krutina (9 mg, $\eta = 32\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,50 (s, 18H, *t*-Bu), 5,93 (brs, 2H, N most), 7,05 (brs, 2H, C=CH), 7,39 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, Ar), 7,99 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,9$ Hz, Ar), 8,08 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, Ar), 10,68 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,0 (*t*-Bu), 28,1 (*t*-Bu), 80,3 (N most), 82,5, 82,6, 82,7 (N most), 122,4 (C=C), 145,9, 149,6, 149,8, 150,0, 150,1, 151,9, 155,0 (C=N), 162,5 (C=O), 162,6 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2979, 1754 (C=O), 1683 (C=O).

HRMS-ESI: 431,1942, izračunato $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$: 431,1931.

3.2.15. Azabenzonorbomnadienski cikloadukt (**16**)

Cbz-pirol **3** (200 mg, 1,0 mmol) otopljen je pod argonom u suhom toluenu (11 mL), zatim je u otopinu dodan jodonijev kompleks **14** (539 mg, 1 ekv.). LiHMDS (1,0 mL, 1 M otopina u toluenu, 1 ekv.) dodana je kap-po-kap i nastala reakcijska smjesa miješana je 1 h pri sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta zasićenom dodatkom otopine amonijevog klorida (40 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3 puta 30 mL), spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i

upareni pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti s MeOH. Produkt **16** dobiven je kao viskozno ulje žute boje (128 mg, $\eta = 40\%$).

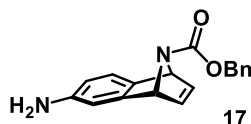
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 5,06 (s, 2H, CH_2), 5,67 (brs, 2H, N most), 7,02 (d, 2H, $J = 10,1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7,23–7,25 (m, 2H, Ar), 7,30–7,37 (m, 4H, Ar), 7,95 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,8$ Hz, Ar), 8,03 (brs, 1H, Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 66,1 (N most), 67,0 (OCH_2), 67,6 (N most), 122,2 ($\text{C}=\text{C}$), 127,9, 128,2, 128,3, 128,6, 128,7, 128,8, 128,9, 129,0, 135,8, 145,7, 155,0 ($\text{C}=\text{O}$).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 1517 (N-O), 1323 (N-O).

HRMS-ESI: 323,1038, izračunato $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 323,1032.

3.2.16. Azabenzonorborendijski cikloadukt (**17**)



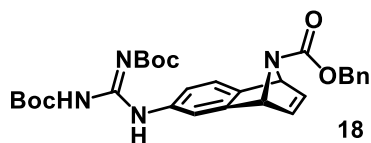
Cikloadukt **16** (89 mg, 0,28 mmol) otopljen je u smjesi THF/ H_2O (40 mL, 10% H_2O) i smjesa je zagrijana na 60 °C u uljnoj kupelji. Aluminijev amalgam usporedno je priređen uranjanjem aluminijske folije (400 mg) u otopinu HgCl_2 (500 mg) u vodi (50 mL) 1 minutu, folija je zatim isprana najprije etanolom (50 mL) pa dietil-eterom (50 mL). Amalgam je dodan u otopinu i otopina je zagrijavana 1 h, profiltrirana preko Celita i isprana s THF. Filtrat je uparen pod sniženim tlakom i sirova smjesa je pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti s MeOH. Produkt **17** dobiven je kao viskozno ulje smeđe boje (53 mg, $\eta = 66\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 3,56 (brs, 2H, NH_2), 5,06 (s, 2H, CH_2), 5,49 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, N most), 6,22 (dd, 1H, $J = 7,6, 2,0$ Hz, Ar), 6,69 (brs, 1H), 6,85–6,95 (m, 3H, $\text{C}=\text{C}$, Ar), 7,24–7,33 (m, 5H, Ar).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 65,8 (N most), 67,2 (N most), 67,3 (OCH_2), 112,7 ($\text{C}=\text{C}$), 121,4 ($\text{C}=\text{C}$), 127,7, 127,8, 128,1, 128,2, 128,5, 128,6, 130,1, 130,2, 136,1, 136,2, 155,2 ($\text{C}=\text{O}$).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3361 (NH_2), 1699 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS-ESI: 293,1292, izračunato $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$: 293,1290.

3.2.17. Prekursor izoindola **18b** (**18**)

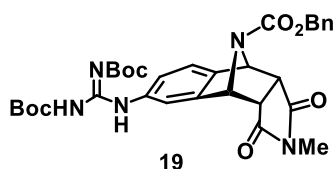
Cikloadukt **17** (167 mg, 0,572 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (177 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (5 mL) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 2 dana. Reakcijska smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s petrol-eterom kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarosti s CH_2Cl_2 , pri čemu je dobiven produkt **18** kao viskozno žuto ulje (262 mg, $\eta = 86\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,53 (s, 9H, *t*-Bu), 5,06 (d, 2H, $J = 13,8$ Hz, CH_2), 5,56 (d, 2H, $J = 16,1$ Hz, N most), 6,92 (brs, 1H, C=CH), 6,97 (brs, 1H, C=CH), 7,05–7,21 (m, 3H, Ar), 7,26–7,34 (m, 5H, Ar), 10,29 (brs, 1H, NH), 11,64 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,1 (*t*-Bu), 28,2 (*t*-Bu), 65,9 (N most), 66,4 (N most), 67,2 (OCH_2), 116,5 (C=C), 118,3, 120,9 (C=C), 127,8, 128,0, 128,5, 129,0, 133,9, 136,3, 142,8, 144,3, 149,2, 153,3 (C=O), 153,6 (C=O), 155,1 (C=N), 163,5 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2978, 1713 (C=O).

HRMS-ESI: 535,2572, izračunato $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$: 535,2557.

3.2.18. Cikloadukt izoindola **18b** s *N*-metilmaleimidom (**19**)

Prekursor izoindola **18** (15 mg, 0,028 mmol) i *N*-metilmaleimid (3,0 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (500 μL), te je u otopinu dodan dppt (7,0 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri sobnoj temperaturi, te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je čista frakcija produkta **19** kao bezbojna krutina (11 mg, $\eta = 66\%$).

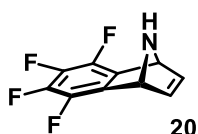
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,49 (s, 9H, *t*-Bu), 1,53 (s, 9H, *t*-Bu), 2,36 (s, 3H, NCH_3), 3,69 (brs, 2H, *exo*-H), 5,08 (brs, 2H, CH_2), 5,52 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, N most), 5,56 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz, N most), 7,21 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar), 7,31–7,38 (m, 5H, Ar), 7,49 (brs, 2H, Ar), 10,29 (brs, 1H, NH), 11,58 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,1 (*t*-Bu), 28,2 (*t*-Bu), 45,6 (*exo*-H), 46,6 (*exo*-H), 62,4 (CH_2), 62,8 (N most), 67,8 (N most), 79,8, 83,9, 116,2, 122,1, 128,1, 128,4, 128,5, 128,6, 135,7, 135,9, 136,8. 140,5, 153,3 (C=O), 153,6 (C=O), 154,6 (C=O), 163,4 (C=N), 174,1 (C=O), 174,2 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2980, 1704 (C=O), 1634 (C=O).

HRMS-ESI: 620,2730, izračunato $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_8$ $[\text{MH}]^+$: 620,2720.

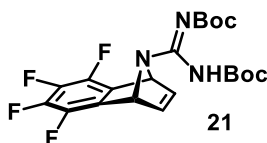
3.2.19. 5,6,7,8-Tetrafluor-1,4-dihidronaftalen-1,4-imin (**20**)



Prema literaturnom postupku.¹⁰⁶ Pod inertnom atmosferom (argon), u suhi Et_2O (100 mL) dodan je *n*-butilitij (36 mL, 1,6 M otopina u smjesi heksana, 22,5 mmol), smjesa je ohlađena u kupelji s acetonom i suhim ledom. U smjesu je dodana, kap-po-kap, otopina pentafluorbenzena (7,5 g, 45 mmol) u Et_2O (50 mL), zatim otopina pirola **4** (10 mL, 65 mmol) u Et_2O (30 mL). Reakcija je zagrijana do sobne temperature u toku 2 h i zatim prekinuta dodatkom vode (250 mL). Organski sloj razdvojen je, a vodeni sloj ekstrahiran je s Et_2O (2 puta 100 mL), spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom. Dobivena sirova smjesa pročišćena je destilacijom u aparaturi za destilaciju s kratkim putem para (KugelRohr), skupljena je frakcija 50–100 °C pri 0,1 mbar. Dobiven je produkt **20** kao tamno ulje (2,1 g, η = 22 % u odnosu na pentafluorbenzen).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 7,0 (s, 2H, N most), 5,3 (s, 2H, C=C).

3.2.20. Prekursor izoindola **21b** (**21**)



U posudi za mehanokemiju pomiješani su 5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihidronaftalen-1,4-imin **20** (215 mg, 1,0 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (310 mg, 1 ekv.), te je smjesa mljevena 2 h pri 30 Hz. Sirova reakcijska smjesa je pročišćena radijalnom kromatografijom smjesom CH_2Cl_2 i heksana (30 % heksan) kao eluensom. Dobiven je produkt **21** kao smeđa krutina (158 mg, η = 35 %).

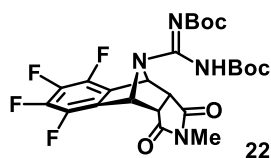
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,50 (s, 18H, *t*-Bu), 6,10 (brs, 2H, N most), 7,06 (brs, 2H, C=CH), 10,61 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 28,1 (*t*-Bu), 62,9 (N most), 65,4 (N most), 80,5, 82,8, 129,2 (d, $J_{\text{CF}} = 17$ Hz, C=C), 138,0 (t, $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz, Ar), 139,6 (t, $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz, Ar), 141,2 (m, Ar), 144,1 (m, Ar), 149,9 (C=O), 151,6 (C=O), 162,4 (C=N).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2981, 1760 (C=O), 1653 (C=O).

HRMS-ESI: 458,1716, izračunato $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 458,1703.

3.2.21. Cikloadukt izoindola **21b** s *N*-metilmaleimidom (**22**)



Prekursor izoindola **21** (15 mg, 0,033 mmol) i *N*-metilmaleimid (4,0 mg, 1,1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (500 μL), te je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (8,0 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri 60 °C, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je produkt **22** kao bijela krutina (2,0 mg, $\eta = 11$ %).

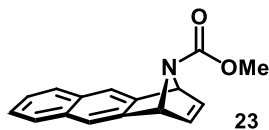
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 1,49 (s, 9H, *t*-Bu), 1,52 (s, 9H, *t*-Bu), 2,56 (s, 3H, NCH_3), 3,96 (dd, 2H, $J = 3,8, 1,8$ Hz, *exo*-H), 5,99 (brs, 2H, N most), 10,59 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3), δ/ppm : 24,6 (NCH_3), 28,0 (*t*-Bu), 47,1, 60,0 (N most), 65,2 (N most), 81,1, 83,5, 140,3, 146,6, 149,9, 152,5 (C=O), 162,1 (C=N), 173,2 (C=O).

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2978, 1741 (C=O), 1709 (C=O), 1662 (C=O).

HRMS-ESI: 543,1874, izračunato $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$: 543,1867.

3.2.22. 15-Metoksikarbonil-15-azatetraciklo[10.2.1.0^{2,11}.0^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10-pentaen (23)



U refluksirajuću otopinu pirola **2** (730 mg, 5,87 mmol) u 1,4-dioksanu (3 mL), uz snažno miješanje, u toku 1 h dodano je istovremeno pomoću dvije šprice kroz septum, kap-po-kap, otopina 3-amino-2-naftojeve kiseline (1000 mg, 5,34 mmol) u 1,4-dioksanu (12 mL) i otopina izoamil-nitrita (1,5 mL, 8,9 mmol) u 1,4-dioksanu (6 mL). Nakon dodatka reakcijska smjesa refluksirana je 1 h, zatim je uparena pri sniženom tlaku, i pročišćena preko kratkog stupca Al₂O₃ s CH₂Cl₂ kao eluensom. Dobiven je produkt **23** kao blijedožuta krutina (264 mg, η = 18 %).

¹H NMR (CDCl₃), δ /ppm: 7,69 (dd, 2H, J = 6,4, 3,4 Hz), 7,61 (s, 2H), 7,42 (dd, 2H, J = 6,4, 3,4 Hz), 6,92 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,63 (s, 3H, OCH₃).

HRMS-ESI: 252,1023, izračunato C₁₆H₁₄NO₂ [MH]⁺: 252,1025.

3.2.23. 15-Azatetraciklo [10.2.1.0^{2,11}.0^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10,12-heksaen (24)

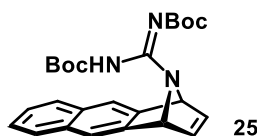


Karbamat **23** (264 mg, 1,05 mmol) pod inertnom atmosferom (Argon) dodan je u otopinu NaOH (1,2 g, 30 mmol) u smjesi MeOH/H₂O (20 mL, 1:1). Reakcijska smjesa refluksirana je preko noći, zatim razrijeđena s vodom (50 mL) i ekstrahirana s CH₂Cl₂ (5 puta 50 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na₂SO₄ i upareni, pri čemu je dobiven amin **24** kao tamna krutina (192 mg, η = 95 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ /ppm: 7,68 (dd, 2H, J = 5,3, 3,2 Hz), 7,56 (s, 2H), 7,39 (dd, 2H, J = 5,3, 3,2 Hz), 6,93 (s, 2H, C=CH), 5,04 (s, 2H, N most), 2,38 (brs, 1H, NH).

HRMS-ESI: 194,0970, izračunato C₁₄H₁₂N [MH]⁺: 194,0970.

3.2.24. Prekursor izoindola **25b** 15-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-15-azatetraciklo[10.2.1.0^{2,11}0^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10,12-heksaen (**25**)



Amin **24** (100 mg, 0,52 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (160 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl₃ (5 mL) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 7 dana. Reakcijska smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH₂Cl₂ kao eluensom, pri čemu je dobiven produkt **25** kao bezbojna krutina (72,5 mg, η = 32 %).

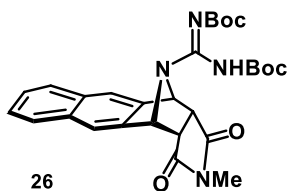
Alternativna mehanokemijska sinteza. U posudi za mehanokemiju pomiješani su amin **24** (192 mg, 1,0 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (310 mg, 1 ekv.) te je smjesa mljevena 2 h pri 30 Hz. Siroma reakcijska smjesa pročišćena radijalnom kromatografijom s CH₂Cl₂ kao eluensom. Dobiven je produkt **25** kao bezbojna krutina (294 mg, η = 68 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ /ppm: 10,60 (brs, 1H, NH), 7,71 (dd, 2H, J = 6,3, 3,5 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,42 (dd, 2H, J = 6,3, 3,5 Hz), 6,98 (brs, 2H, C=CH), 5,94 (brs, 2H), 1,52 (s, 9H, *t*-Bu), 1,48 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C NMR (CDCl₃) δ /ppm: 162,8, 151,8, 150,2, 142,9, 131,9, 128,1, 126,2, 119,4, 82,2, 79,9, 65,0, 28,3 (CH₃, *t*-Bu), 28,1 (CH₃, *t*-Bu).

HRMS-ESI: 436,2240, izračunato C₂₅H₃₀N₃O₄ [MH]⁺: 436,2236.

3.2.25. 18-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-(1*a*,12*a*,13*a*,17*a*)-15-metil-15,18-diazapentaciklo[10.5.1.0^{2,11}0^{4,9}0^{13,17}]oktadeka-2,4,6,8,10-pentaen-14,16-dion (**26**)



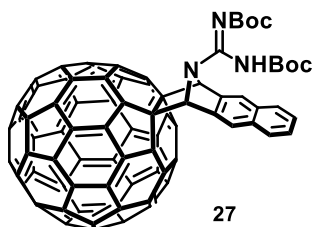
Prekursor izoindola **25b** (30,0 mg, 0,069 mmol) i *N*-metilmaleimid (16,3 mg, 1 ekv.) dodani su u CHCl₃ (2,5 mL), te je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (7,7 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri 60 °C, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH₂Cl₂ kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti s MeOH. Dobivena je čista frakcija produkta **26** kao bijela krutina (33,2 mg, η = 92 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 10,61 (brs, 1H, NH), 7,79 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,70 (s, 2H), 7,47 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 5,87 (brs, 2H, N most), 3,97 (brs, 2H), 2,13 (s, 2H, NCH_3), 1,53 (s, 9H, *t*-Bu), 1,48 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 174,4 (C=O), 162,5 (C=N), 152,9 (C=O), 150,4 (C=O), 136,5, 132,8, 128,4, 126,6, 120,6, 82,8, 80,4, 63,2, 47,9 (*exo*), 28,1 (CH_3 , *t*-Bu), 24,0 (NCH_3).

HRMS-ESI: 436,2240, izračunato $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 436,2236.

3.2.26. 13,14-(15-(*N,N'*-bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-15-azatetraciklo[10.2.1.0^{2,11}0^{4,9}]pentadeka-2,4,6,8,10-pentaeno)-1',2'-buckminsterfuleren (27)

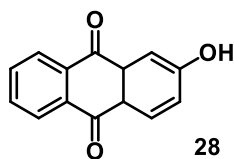


Prekursor izoindola **25b** (10,0 mg, 0,023 mmol) i fuleren (20,0 mg, 1,17 ekv.) dodani su u suhi toluen (1,5 mL), te je smjesa zagrijana u uljnoj kupelji na 40 °C, zatim je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (5,4 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri 40 °C, uparena pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i CH_2Cl_2 (30 % CH_2Cl_2) kao eluensom. Dobivena je produkt **27** kao crna krutina (6,0 mg, $\eta = 23$ %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 10,99 (brs, 1H, NH), 8,14 (s, 2H), 7,71 (dd, 2H, $J = 6,4, 3,4$ Hz), 7,61 (dd, 2H, $J = 6,4, 3,4$ Hz), 6,91 (brs, 2H, N most), 1,57 (s, 18H, *t*-Bu).

HRMS-ESI: 1030,2081, izračunato $\text{C}_{83}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 1130,2080.

3.2.27. 2-Hidroksiantrakinon (28)

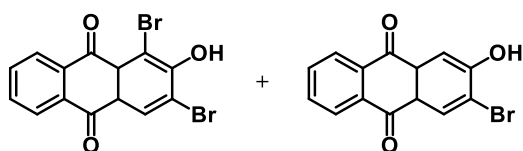


Prema literaturnom postupku.¹¹² Otopina 2-aminoantrakinona (60,0 g, 0,270 mol) u koncentriranoj sumpornoj kiselini (780 mL, $w = 96$ %) ohlađena je u kupelji s ledom.

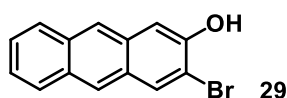
Postepeno, uz snažno miješanje dodan je natrijev nitrit (23,0 g, 0,333 mmol), uklonjena je kupelj s ledom te je otopina miješana 3,5 h pri sobnoj temperaturi, nakon čega je izlivena u čašu s ledom (3 kg). Nastali diazonijev hidrogen sulfat iskuhavan je u čaši 30 minuta, prilikom čega dolazi do taloženja žutozelenog taloga. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu talog je ofiltriran pod vakuumom, ispran s vodom i osušen, dobivena je žutozelena krutina **28** (55,0 g, η = 85 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ /ppm: 11,09 (brs, 1H, OH), 8,14–8,01 (m, 2H), 8,04 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,88–7,82 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,5, 2,7 Hz).

3.2.28. 3-Brom-2-hidroksiantracen (29)



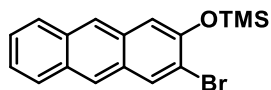
Prema literaturnom postupku.¹¹³ 2-Hidroksiantrakinon (6,2 g, 26 mmol) otopljen je u vrućoj octenoj kiselini (70 mL). Otopina broma (6,8 mL, 5 ekv.) u octenoj kiselini (70 mL) dodana je kap-po-kap u refluksirajuću reakcijsku smjesu u toku 4 h, te je reakcijska smjesa refluksirana preko noći. Nakon hlađenja reakcijska smjesa je izlivena u vodu (400 mL), dodavana je zasićena otopina Na_2SO_3 dok se ne reducira sav zaostali brom. Nastali žuti talog ofiltriran je pod vakuumom, ispran s vodom i osušen. Sirovi produkt (7,8 g) smjesa je 3-brom-2-hidroksiantrakinona i 1,3-dibrom-2-hidroksiantrakinona, redukcijom nastaje isti produkt zbog čega se smjesa bez razdvajanja koristi u idućem koraku.



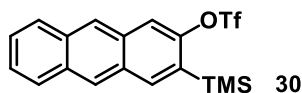
Prema literaturnom postupku uz izmjene. Natrijev borhidrid (2,7 g, 71 mmol) otopljen je u vodenoj otopini Na_2CO_3 (90 mL, 1 M) u laboratorijskoj čaši od 1 L. Otopina je zagrijana do vrenja, dodan je izopropilni alkohol (12 mL) i odjednom, uz snažno miješanje otopina 3-brom-2-hidroksiantrakinona i 1,3-dibrom-2-hidroksiantrakinona (7,8 g) u vodenoj otopini Na_2CO_3 (90 mL, 1 M). Nakon 15 minuta vrenja uz snažno miješanje reakcija je prekinuta dodatkom klorovodične kiseline (80 mL, 3 M). Nastali talog ofiltriran je, ispran s vodom i osušen u eksikatoru s KOH. Dobiven je produkt **29** (3,6 g, η = 51 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ/ppm : 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,49 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,81 (brs, OH).

3.2.29. 3-(Trimetilsilil)-2-antraceniltrifluormetansulfonat (**30**)



Prema prilagođenom literaturnom postupku.¹¹⁴ 3-Brom-2-hidroksiantracen (2,0 g, 7,3 mmol) otopljen je u smjesi heksametildisilazana (3 mL, 2 ekv.) i suhog THF (9 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je preko noći, uparena pod sniženim tlakom, zatim osušena pod visokim vakuumom 1,5 h.



Sirovi međuprodukt, pod inertnom atmosferom (argon), otopljen je u svježe predestiliranom suhom THF (53 mL). Otopina je ohlađena u kupelji sa suhim ledom, u toku 5 minuta, kap-po-kap, dodana je otopina *n*-butillitija (6,7 mL, 1,6 M otopina u smjesi heksana, 1,5 ekv.) i otopina je miješana 1 h. Kap-po-kap, u toku 5 minuta, dodan je trifluormetansulfonski anhidrid (1,9 mL, 1,5 ekv.) i reakcijska smjesa miješana je 1 h. Dok je još uvijek ohlađena, reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NaHCO_3 (17 mL) i ekstrahirana s Et_2O (3 puta 50 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 , i upareni pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom s petrol-eterom kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti s CH_2Cl_2 . Dobiven je čisti produkt **30** kao smeđa krutina (940 mg, $\eta = 32$ %).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03–7,99 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,54–7,49 (m, 2H), 0,46 (s, 9H, TMS).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm : 152,8, 139,3, 133,3, 132,9, 132,0, 131,9, 130,3, 129,1, 128,7, 127,6, 127,2, 127,1, 126,8, 120,4 (q, $J = 320$ Hz, CF_3), 116,6, 0,7 (TMS).

HRMS-ESI: 397,0560, izračunato $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 397,0542.

3.2.30. 19-Metoksikarbonil-19-azapentaciklo[14.2.1.0^{2,15}0^{4,13}0^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (**31**)



3-(Trimetilsilil)-2-antraceniltrifluormetansulfonat **30** (200 mg, 0,50 mmol) i pirol **2** (63 mg, 1 ekv.) otopljeni su u suhom MeCN (5 mL). U reakcijsku smjesu dodan je cezijev fluorid (305 mg, 4 ekv.), smjesa je zagrijana u kupelji s uljem na 50 °C i miješana preko noći. Otapalo je upareno pod sniženim tlakom i sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i CH₂Cl₂ (30 % CH₂Cl₂) kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarnosti do čistog CH₂Cl₂. Dobivena je čista frakcija produkta **31** kao tamno smeđa krutina (36 mg, η = 24 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ /ppm: 8,22 (brs, 2H), 7,94 (dd, 2H, J = 6,6, 3,2 Hz), 7,69 (brs, 2H), 7,44 (dd, 2H, J = 6,6, 3,2 Hz), 6,88 (brs, 2H, C=CH), 5,64 (brs, 2H, N most), 3,64 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ /ppm: 155,68 (C=O), 141,81, 134,01, 132,01, 130,38, 127,92, 126,41, 125,36, 119,14 (C=C), 65,18, 52,89 (OCH₃).

HRMS-ESI: 302,1195, izračunato C₂₀H₁₆NO₂ [MH]⁺: 302,1181.

3.2.31. 19-Azapentaciklo[14.2.1.0^{2,15}0^{4,13}0^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (**32**)



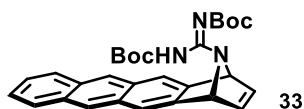
Karbamat **31** (28 mg, 0,10 mmol), pod inertnom atmosferom (Argon) dodan je u otopinu NaOH (200 mg, 5,0 mmol) u smjesi MeOH/H₂O (4 mL, 3:1). Reakcijska smjesa refluksirana je preko noći, nakon hlađenja razrijeđena s vodom (30 mL) i ekstrahirana s CH₂Cl₂ (3 puta 20 mL). Spojeni organski ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na₂SO₄ i upareni pri čemu zaostaje smjesa polaznog spoja i produkta (20,0 mg). Sirova smjesa kromatografirana je na kratkom stupcu silikagela, uz čisti CH₂Cl₂ kao eluens, uz postepeno povećavanje polarnosti s MeOH do omjera CH₂Cl₂/MeOH (1:1). Izolirane su dvije frakcije, čisti polazni spoj (2,5 mg) i produkt **32** (13,6 mg, η = 56 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 8,18 (brs, 2H), 7,93 (dd, 2H, $J = 6,2, 3,3$ Hz), 7,62 (brs, 2H), 7,42 (dd, 2H, $J = 6,2, 3,3$ Hz), 6,86 (brs, 2H, C=CH), 5,03 (brs, 2H, N most).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 144,9, 141,8, 131,9, 130,7, 127,9, 126,1, 125,1, 118,4, 65,0.

HRMS-ESI: 244,1122, izračunato $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{MH}]^+$: 244,1126.

3.2.32. Prekursor izoindola **33b** 19-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-19-azapentaciklo[14.2.1.0^{2,15}0^{4,13}0^{6,11}]nonadeka-2,4,6,8,10,12,14,16-oktaen (**33**)



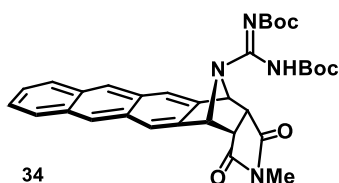
3-(Trimetilsilil)-2-antraceniiltrifluormetansulfonat **30** (697 mg, 1,75 mmol) i pirol **5** (270 mg, 0,5 ekv.) otopljeni su u suhom MeCN (12 mL). U reakcijsku smjesu dodan je cezijev fluorid (1063 mg, 4 ekv.), smjesa je zagrijana u kupelji s uljem na 50 °C i miješana preko noći. Otapalo je upareno pod sniženim tlakom i sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i CH_2Cl_2 (30 % CH_2Cl_2) kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarosti do čistog CH_2Cl_2 . Dobivena je čista frakcija produkta **33** kao prljavo bijela krutina (190 mg, $\eta = 45$ %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 10,69 (brs, 1H, NH), 8,26 (s, 2H), 7,95 (dd, 2H, $J = 6,5, 3,3$ Hz), 7,73 (brs, 2H), 7,44 (dd, 2H, $J = 6,5, 3,3$ Hz), 6,93 (brs, 2H, C=CH), 6,08 (brs, 1H, N most), 5,78 (brs, 1H, N most), 1,59 (s, 9H, *t*-Bu), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 162,8, 151,9, 150,3, 141,2, 132,0, 130,5, 127,9, 126,5, 125,3, 119,2, 82,3, 79,9, 28,2 (*t*-Bu), 28,1 (*t*-Bu).

HRMS-ESI: 486,2423, izračunato $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$: 486,2393.

3.2.33. 22-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-(1 α ,16 α ,17 α ,21 α)-19-metil-19,22-diazaheksaciklo[14.5.1.0^{2,15}0^{4,13}0^{6,11}0^{17,21}]heneikosa-2,3,5,7,9,11,13-heptaen-18,20-dion (**34**)



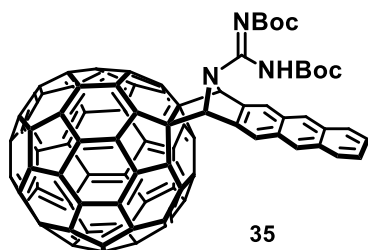
Prekursor izoindola **33b** (20,0 mg, 0,041 mmol) i *N*-metilmaleimid (4,6 mg, 1 ekv.) dodani su u CHCl_3 (1 mL), te je u otopinu dodan dipiridiltetrazin dppt (9,69 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri 60 °C, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena

radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarosti s MeOH. Dobivena je čista frakcija produkta **34** kao prljavo bijela krutina (3,5 mg, $\eta = 15\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 10,65 (brs, 1H, NH), 8,37 (s, 2H), 7,98 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 7,83 (brs, 2H), 7,48 (dd, 2H, $J = 6,3, 3,3$ Hz), 5,89 (brs, 2H, N most), 4,00 (dd, 2H, $J = 3,8, 1,9$ Hz, *exo*), 2,11 (s, 3H, NCH_3), 1,55 (s, 9H, *t*-Bu), 1,49 (s, 9H, *t*-Bu).

HRMS-ESI: 571,2560, izračunato $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}]^+$: 571,2557.

3.2.34. 17,18-(19-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)amidino)-19-azapentaciklo[14.2.1.0^{2,15}0^{4,13}0^{6,11}]*undeka*-2,4,6,8,10,12,14-heptaeno)-1',2'-buckminsterfuleren (**35**)



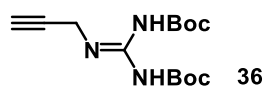
Prekursor izoindola **33b** (10,0 mg, 0,021 mmol) i fuleren (17,8 mg, 1 ekv.) dodani su u suhi toluen (1,5 mL), te je u otopinu dodan dppt (4,87 mg, 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri 50 °C, zatim je otapalo upareno pri sniženom tlaku. Separacija sirove smjese nije bila uspješna niti kromatografijom na stupcu niti radijalnom kromatografijom zbog slabe topljivosti fullerenskih produkata i male količine nastalog produkta. Snimljeni su ^1H NMR i HRMS spektri sirove smjese iz kojih je potvrđen nastanak cikloadukta **35**.

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,04 (brs, 1H, NH), 8,58 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 8,06 (dd, 2H, $J = 6,1, 3,3$ Hz), 7,52 (dd, 2H, $J = 6,1, 3,3$ Hz), 6,98 (brs, 2H, N most), 1,57 (s, 9H, *t*-Bu), 1,51 (s, 9H, *t*-Bu).

HRMS-ESI: 1202,2050, izračunato $\text{C}_{87}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1202,2058.

3.3. Sinteza derivata gvanidina 1,3-dipolarnim cikloadicijskim reakcijama

3.3.1. 3-[2,3-Bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidino]propin (**36**)

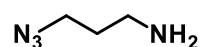


Propargilamin (116 μ L, 1,82 mmol) dodan je u otopinu *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidina (620 mg, 1,1 ekv.) u CHCl_3 (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 3 dana, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je čista frakcija produkta **36** kao bijela krutina (455 mg, $\eta = 84\%$).

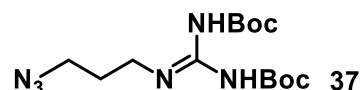
^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,42 (s, 1H, NH), 8,43, 4,22 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 1,48, 1,44 (s, 18H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 163,4 (*t*-Bu), 155,8, 153,2 (gvanidin), 83,6, 79,7 (*t*-Bu), 72,4, 30,9, 28,4 (*t*-Bu), 28,2 (*t*-Bu).¹¹⁵

3.3.2. *N,N'*-Di-Boc-*N*-(3-azidopropil)-gvanidin (**37**)



3-Brompropilamin hidrobromid (1,0 g, 4,6 mmol) i natrijev azid (297 mg, 1 ekv.) otopljeni su u vodi (10 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći na 80 $^\circ\text{C}$, nakon čega je ohlađena, zaljučena s otopinom KOH (10 mL, $w = 5\%$) i ekstrahirana s Et_2O (3 puta 10 mL).



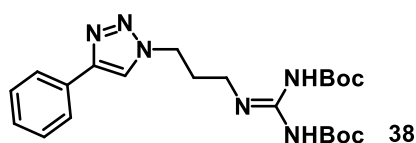
Spojeni organski ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2CO_3 , profiltrirani i dodani u tikvicu s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom (620 mg, 2,0 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 7 dana na sobnoj temperaturi, koncentrirana pod sniženim tlakom te pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, uz spori protok. Dobiven je produkt **37** (450 mg, $\eta = 29\%$) kao bijela krutina i neizreagirani *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (162 mg).

Alternativan način pročišćavanja je dodatak suviška etanolamina za prekid reakcije pri čemu u reakciji s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom nastaje produkt sa značajno različitom R_f vrijednosti od željenog produkta. Kromatografija se u ovom slučaju može provesti na kratkom stupcu silikagela, uz čisti CH_2Cl_2 kao eluens, a neželjeni produkt s etanolaminom zaostaje na silikagelu.

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,44 (s, 1H, NH), 8,36 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, NH), 3,45 (dt, $J = 6,7$ Hz, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,79 (tt, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,43 (s, 18H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 163,5, 156,2, 153,2, 83,1, 79,2 (*t*-Bu), 49,0, 38,2, 28,3, 28,2 (*t*-Bu), 28,0 (*t*-Bu).¹¹⁶

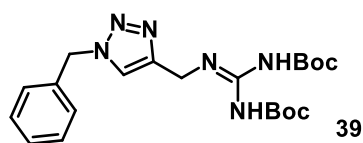
3.3.3. CuAAC cikloadukt azida **37** s fenilacilenom (**38**)



Azid **37** (20,0 mg, 0,060 mmol) i fenilacilen (6,5 μL , 1 ekv.) dodani su u *tert*-butanol (200 μL). U reakcijsku smjesu dodana je otopina natrijevog askorbata (1,2 mg, 10 mol %) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,15 mg, 1 mol%) u vodi (200 μL) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (3 mL), ofiltrirana pod vakuumom i isprana s vodom. Dobiven je produkt **38** kao bezbojna krutina (22,0 mg, $\eta = 82$ %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,51 (s, 1H, NH), 8,59 (t, 1H, NH), 8,12 (s, 1H, triazol), 7,86 (d, 2H, Ph), 7,37 (mp, 3H, Ph), 4,51 (t, 2H, CH_2), 3,53 (q, 2H, CH_2), 2,23 (t, 2H, CH_2), 1,50 (brs, 9H, *t*-Bu), 1,49 (brs, 9H, *t*-Bu).

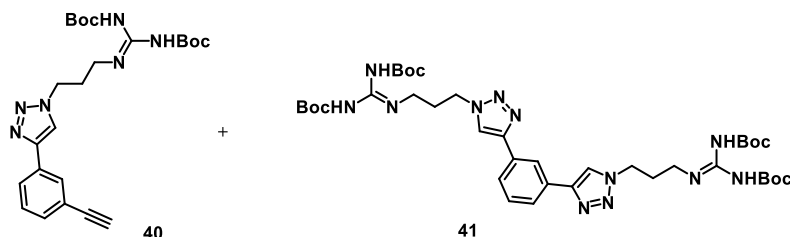
3.3.4. CuAAC cikloadukt alkina **36** s benzilazidom (**39**)



Alkin **36** (20,0 mg, 0,07 mmol) i benzilazid (10 μL , 1 ekv.) dodani su u *tert*-butanol (200 μL). U reakcijsku smjesu dodana je otopina natrijevog askorbata (1,4 mg, 10 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,17 mg, 1 mol%) u vodi (200 μL) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (3 mL), ofiltrirana pod vakuumom i isprana s vodom. Dobiven je produkt **39** kao bezbojna krutina (15,0 mg, $\eta = 50$ %).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,40 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, NH), 7,48 (s, 1H, triazol), 7,37 (mp, 3H), 7,28 (mp, 2H), 5,50 (s, 2H, $\text{Bn}-\text{CH}_2$), 4,62 (d, 2H, CH_2), 1,48 (brs, 9H, *t*-Bu), 1,47 (brs, 9H, *t*-Bu).

3.3.5. CuAAC cikloadukti azida **37** s 1,3-dietinilbenzenom, mono (**40**) i bis (**41**)



Azid **37** (50,0 mg, 0,146 mmol) i 1,3-dietinilbenzen (10 μL , $\frac{1}{2}$ ekv.) dodani su u *tert*-butanol (500 μL). U reakcijsku smjesu dodana je otopina natrijevog askorbata (10,4 mg, 10 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (3,0 mg, 1 mol%) u vodi (500 μL) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (5 mL), ofiltrirana pod vakuumom i isprana s vodom. Sirova reakcijska smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarosti s MeOH. Dobivene su dvije frakcije, mono **40** (14 mg, $\eta = 41\%$) i bis **41** (30 mg, $\eta = 51\%$).

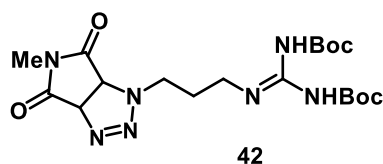
Mono cikloadukt **40**

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,51 (s, 1H, NH), 8,50 (t, 1H, NH), 8,20 (s, 1H, triazol), 7,93 (mp, 2H, Ar), 7,41 (mp, 2H, Ar), 4,52 (t, 2H, CH_2), 3,51 (q, 2H, CH_2), 3,10 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$), 2,22 (q, 2H, CH_2), 1,50 (brs, 18H, *t*-Bu).

Bis cikloadukt **41**

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,50 (s, 1H, NH), 8,50 (t, 1H, NH), 8,30 (s, 1H, Ar), 8,15 (s, 2H, triazol), 7,85 (dd, 2H, Ar), 7,48 (t, 1H, Ar), 4,52 (t, 2H, CH_2), 3,54 (q, 2H, CH_2), 2,26 (q, 2H, CH_2), 1,49 (brs, 36H, *t*-Bu).

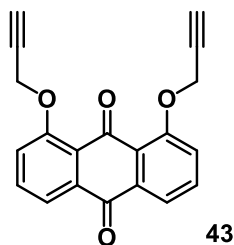
3.3.6. Cikloadukt azida **37** s *N*-metilmaleimidom (**42**)



Azid **37** (31,0 mg, 0,090 mmol) i *N*-metilmaleimid (10,0 mg, 1 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (500 μL). Reakcijska smjesa grijana je na 70 °C u uljnoj kupelji preko noći, zatim pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivena je čista frakcija produkta **42** kao bijela krutina (34 mg, $\eta = 83\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,42 (s, 1H, NH), 5,51 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 3,98 (mp, 1H), 3,86 (mp, 1H), 3,57 (mp, 1H), 3,34 (mp, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,20 (mp, 1H), 2,07 (mp, 1H), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,45 (s, 9H, *t*-Bu).

3.3.7. 1,8-Bis-(propargiloksi)antrakinon (**43**)

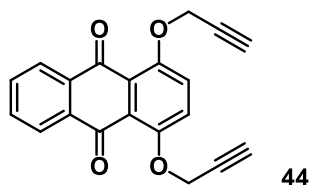


Prema literaturnom postupku.¹¹⁷ 1,8-Dihidroksiantrakinon (2,0 g, 8,32 mmol), bezvodni Na_2CO_3 (10 g, 94 mmol) i propargil-bromid (1,28 mL, 2,1 ekv.) dodani su u suhi aceton (160 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 5 dana. Nakon hlađenja ofiltrirana je pod vakuumom, isprana sa acetonom i filtrat je uparen pod sniženim tlakom. Dobiven je produkt **43** (1,9 g, $\eta = 72\%$) kao smeđa krutina.

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, Ar), 4,88 (d, $J = 2,35$ Hz, 4H), 2,52 (t, $J = 2,34$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm : 157,2, 134,5, 133,8, 121,1, 120,4, 77,5, 57,3.

3.3.8. 1,4-Bis-(propargiloksi)antrakinon (**44**)



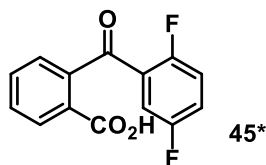
Prema literaturnom postupku.¹¹⁷ 1,4-Dihidroksiantrakinon (2,0 g, 8,32 mmol), bezvodni Na_2CO_3 (10 g, 94 mmol) i propargil-bromid (1,28 mL, 2,1 ekv.) dodani su u suhi aceton (160 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 5 dana. Nakon hlađenja ofiltrirana je pod vakuumom,

isprana sa acetonom i filtrat je uparen pod sniženim tlakom. Dobiven je produkt **44** (2,0 g, η = 76 %) kao smeđa krutina.

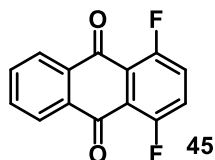
^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 8,06–8,12 (m, 2H, Ar), 7,59–7,62 (m, 2H, Ar), 7,41 (s, 2H, Ar), 4,79 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 2,52 (t, J = 2,4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ /ppm: 155,0, 133,6, 126,6, 123,8, 77,4, 58,3.

3.3.9. 1,4-Difluorantrakinon (**45**)

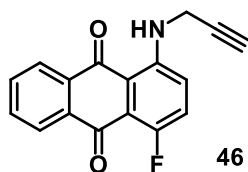


Literaturni postupak uz izmjene.¹¹⁸ Ftalanhidrid (1,24 g, 8,37 mmol) i bezvodni AlCl_3 (4,52 g, 4 ekv.) dodani su u suvišak 1,4-difluorbenzena (10 mL, 12,5 ekv.) te je smjesa refluksirana 2 dana. Nakon hlađenja u reakcijsku smjesu dodana je otopina HCl (40 mL, 1 M) i te je smjesa ekstrahirana s CHCl_3 (3 puta 50 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom. Dobiven je sirov međuprodukt kao smeđa krutina (1,82 g) korišten u idućem koraku bez pročišćavanja.



Sirovom međuproduktu **45*** dodana je koncentrirana H_2SO_4 (25 mL, w = 96 %), reakcijska smjesa je uz miješanje zagrijavana na 120 °C 3 h, zatim izlivena na mrvljeni led (150 mL). Smjesa je ekstrahirana s CH_2Cl_2 (3 puta 50 mL), spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je na kratkom stupcu Al_2O_3 s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobiven je čisti produkt **45** kao žuta krutina (840 mg, η = 45 %).

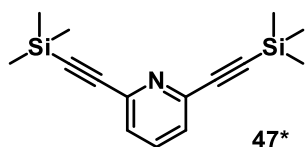
^1H NMR (CDCl_3), δ /ppm: 8,28–8,20 (m, 2H), 7,87–7,80 (m, 2H), 7,53–7,45 (t, 2H).

3.3.10. 1-Fluor-4-N-(propargilamino)antrakinon (**46**)

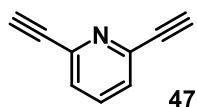
Literaturni postupak uz izmjene.¹¹⁹ 1,4-Difluorantrakinon (150 mg, 0,614 mmol), pod inertnom atmosferom (Argon) otopljen je u suhom DMF-u (3 mL), u otopinu je zatim dodan propargilbromid (240 μ L, 6,15 ekv.) te je reakcijska smjesa zagrijavana na 110 °C 3 h. Sirova reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom i pročišćena je radijalnom kromatografijom s petrol-eterom kao eluensom, uz postepeno povećavanje polarosti s CH₂Cl₂. Dobivena je frakcija čistog mono produkta **46** kao smeđe krutine (47 mg, η = 27 %).

¹H NMR (CDCl₃), δ /ppm: 9,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 8,18 (m, 1H, Ar), 8,10 (m, 1H, Ar), 7,88 (m, 2H, Ar), 7,65 (dd, J = 11,3, 9,5 Hz, 1H, Ar), 7,38 (dd, J = 9,6, 3,9 Hz, 1H, Ar), 4,30 (dd, J = 5,9, 2,5 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ /ppm: 185,00, 182,16, 155,64, 152,18, 147,73, 133,93, 133,53, 133,53, 126,78, 126,70, 125,89, 120,45, 120,04, 112,86, 79,40, 72,28, 29,83.

3.3.11. 2,6-Dietinilpiridin (**47**)

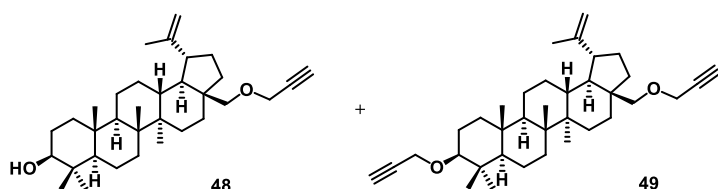
Prema literaturnom postupku.¹²⁰ 2,6-Dibrompiridin (2,0 g, 8,44 mmol), bis(trifenilfosfin)paladijev(II) klorid (350 mg, 0,50 mmol) i CuI (200 mg, 1,0 mmol), pod inertnom atmosferom (argon) dodani su u suhi diizopropilamin (40 mL) i smjesa je miješana 30 minuta na sobnoj temperaturi. Trimetilsililaceten (2,40 mL, 17,1 mmol) dodan je u reakcijsku smjesu kap-po-kap, miješanje je nastavljeno 3 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je smjesa refluksirana 1 h. Sirova smjesa uparena je pod sniženim tlakom, isprana s vodom (3 puta 30 mL) i ekstrahirana s CH₂Cl₂ (2 puta 50 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim MgSO₄ i upareni pod sniženim tlakom, te je sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom sa smjesom petrol-etera i CH₂Cl₂ (1:1) kao eluensom. Dobiven je međuprodukt kao smeđa krutina (600 mg, η = 26 %).



Međuprodukt **47*** (600 mg, 2,21 mmol) i bezvodni K_2CO_3 (1,30 g, 4,25 ekv.) dodani su u metanol (21 mL) te je reakcijska smjesa miješana 72 h na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja pod sniženim tlakom sirova smjesa je otopljena u CH_2Cl_2 i propuštena kroz kratak stupac Al_2O_3 . Dobiven je produkt **47** kao smeđa krutina (235 mg, $\eta = 84\%$, $\eta = 22\%$ u odnosu na polazni 2,6-dibrompiridin).

1H NMR ($CDCl_3$), δ/ppm : 7,62 (t, 1H, Ar), 7,46 (d, 2H, Ar), 3,18 (s, 2H, $\equiv CH$).

3.3.12. 28-O-Propargilbetulin (**48**) i 3,28-O,O'-bis(propargil)betulin (**49**)



Prema literaturnom postupku uz izmjene.¹²¹ Betulin (400 mg, 0,937 mmol) i natrijev hidrid (145 mg, $w = 60\%$, 3,9 ekv.) otopljeni su u suhom THF-u (5 mL), zatim je u smjesu dodan propargil-bromid (248 μL , 3,1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je na 24 sata na sobnoj temperaturi. TLC pločica razvijena u CH_2Cl_2 , razvijena s fosfomolibdenskom kiselinom pokazuje da reaktant nije potrošen. Dodana je nova količina natrijevog hidrida (145 mg, $w = 60\%$, 3,9 ekv.) i propargil-bromida (248 μL , 3,1 ekv.) te je reakcijska smjesa miješana 2 dana.

Reakcija je prekinuta dodatkom zasićene otopine NH_4Cl (20 mL) i ekstrahirana s Et_2O (5 puta 25 mL). Spojeni organski ekstrakti isprani su sa zasićenom otopinom (2 puta 20 mL) i osušeni s bezvodnim $MgSO_4$. Sirova smjesa pročišćena je radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobivene su dvije frakcije, 28-O-propargilbetulin **48** (250 mg, $\eta = 55\%$) i 3,28-O,O'-bis(propargil)betulin **49** (190 mg, $\eta = 39\%$).

28-O-Propargilbetulin 48

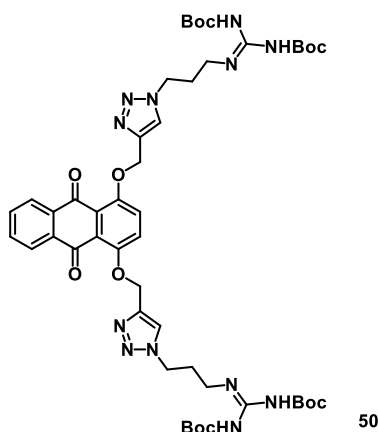
^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 4,68 (brs, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,18 (dd, 1H, $J = 2,4, 16,0$ Hz), 4,11 (dd, 1H, $J = 2,4, 16,0$ Hz), 3,70 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 3,21–3,15 (m, 2H), 2,45–2,38 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, $J = 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2,1–0,60 (m, 25H), 1,68 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm : 150,64, 109,56, 80,51, 78,97, 74,01, 68,27, 58,61, 55,28, 50,42, 48,91, 47,99, 42,66, 40,98, 38,86, 38,69, 37,17, 34,69, 34,22, 29,90, 29,79, 27,99, 27,39, 27,14, 25,22, 20,87, 19,09, 18,29, 16,11, 15,98, 15,37, 14,83.

3,28-O,O'-Bis(propargil)betulin 49

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 4,68 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,58 (dd, 1H, $J = 1,8, 2,4$ Hz), 4,21–4,12 (m, 4H), 3,70 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,4$ Hz), 3,16 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,00 (dd, 1H, $J = 4,2, 11,4$ Hz), 2,44–2,39 (m, 1H), 2,41 i 2,36 (dd, 2H, $J \approx 2,4$ Hz, $\equiv\text{CH}$), 2,10–0,60 (m, 24H), 1,68 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,76 (s, 3H).

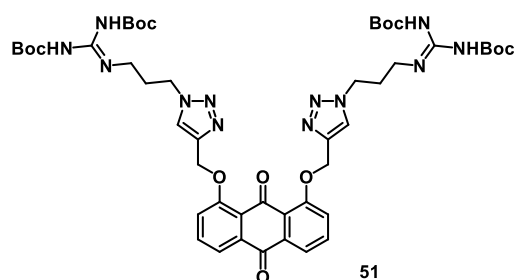
^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm : 150,64, 109,56, 85,86, 80,96, 80,50, 74,01, 73,41, 68,25, 58,62, 56,42, 55,87, 50,41, 48,92, 48,00, 47,02, 42,65, 41,03, 38,55, 37,12, 34,69, 34,24, 29,91, 29,71, 27,99, 27,12, 25,24, 20,91, 19,11, 18,25, 16,10, 16,00, 15,99, 14,79.

3.3.13. CuAAC cikloadukt azida 37 s 1,4-Bis-(propargiloksi)antrakinonom (50)

U posudi za mehanokemiju pomiješani su azid **37** (43,3 mg, 0,126 mmol), 1,4-bis-(propargiloksi)antrakinon (20,0 mg, $\frac{1}{2}$ ekv.), natrijev askorbat (2,5 mg, 20 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (3,2 mg, 20 mol%), te je smjesa mljevena 2 h pri 30 Hz. U sirovu smjesu dodana je voda (2,5 mL) te je nastala suspenzija otfiltrirana pod vakuumom i isprana s još malom količinom vode. Dobiven je produkt **50** kao žuta krutina (45 mg, $\eta = 71\%$).

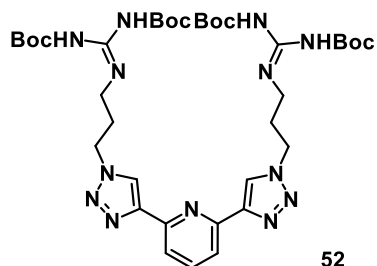
^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,49 (s, 2H, NH), 8,49 (t, 2H, NH), 8,16 (brs, 4H), 7,72 (mp, 2H), 7,54 (brs, 2H), 5,37 (s, 4H, CH_2), 4,49 (t, 4H, CH_2), 3,50 (q, 4H, CH_2), 2,25 (q, 4H, CH_2), 2,22 (q, 2H, CH_2), 1,50 (brs, 18H, *t*-Bu), 1,49 (brs, 18H, *t*-Bu).

3.3.14. CuAAC cikloadukt azida **37** s 1,8-Bis-(propargiloksi)antrakinonom (**51**)



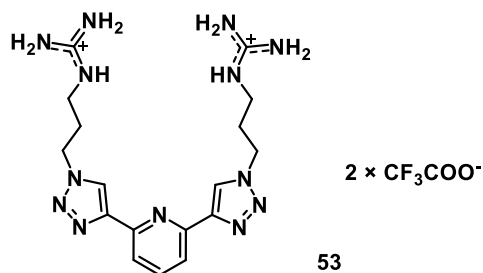
U posudi za mehanokemiju pomiješani su azid **37** (43,3 mg, 0,126 mmol), 1,8-bis-(propargiloksi)antrakinon (20,0 mg, $\frac{1}{2}$ ekv.), natrijev askorbat (2,5 mg, 20 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (3,2 mg, 20 mol%), te je smjesa mljevena 2 h pri 30 Hz. U sirovu smjesu dodana je voda (2,5 mL) te je nastala suspenzija otfiltrirana pod vakuumom i isprana s još malom količinom vode. Dobiven je produkt **51** kao žuta krutina (39 mg, $\eta = 62\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,40 (s, 2H, NH), 8,39 (s, 2H, NH), 8,03 (s, 2H, triazol), 7,80 (d, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 5,37 (s, 4H, CH_2), 4,40 (t, 4H, CH_2), 3,40 (q, 4H, CH_2), 2,14 (q, 4H, CH_2), 1,42 (brs, 18H, *t*-Bu), 1,41 (brs, 18H, *t*-Bu).

3.3.15. CuAAC cikloadukt azida **37** s 2,6-dietinilpiridinom (**52**)

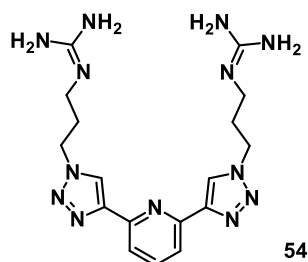
Azid **37** (137 mg, 0,40 mmol) i 2,6-dietinilpiridin (25,0 mg, $\frac{1}{2}$ ekv.) dodani su u etanol (2,5 mL). U reakcijsku smjesu dodana je otopina natrijevog askorbata (4,0 mg, 10 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mg, 10 mol%) u vodi (2,5 mL) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (20 mL) i ekstrahirana s CH_2Cl_2 (3 puta 20 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim MgSO_4 i upareni pod sniženim tlakom pri čemu je dobiven sirov produkt (187 mg). Sirovi produkt pročišćen je radijalnom kromatografijom sa smjesom $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 % MeOH) kao eluensom. Dobiven je čisti bis produkt **52** (116 mg, $\eta = 71\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,48 (s, 2H, NH), 8,48 (t, 2H, NH), 8,40 (s, 2H, triazol), 8,08 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 4,54 (t, 4H, CH_2), 3,56 (q, 4H, CH_2), 2,29 (q, 4H, CH_2), 1,49 (brs, 18H, *t*-Bu), 1,47 (brs, 18H, *t*-Bu).

3.3.16. Deprotektirani cikloadukt **52**, trifluoroacetatna sol (**53**) i neutralni gvanidin (**54**)

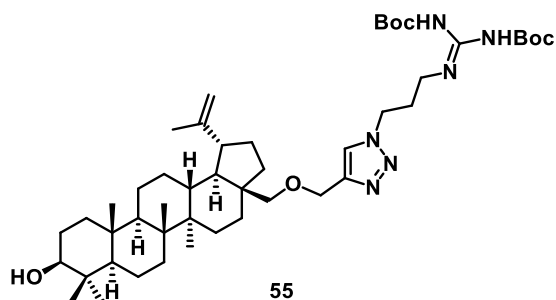
Cikloadukt **52** (10,0 mg, 0,0123 mmol) otopljen je u CH₂Cl₂ (1,5 mL), zatim je u otopinu kap-po-kap dodana trifluorooctena kiselina (500 µL), te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 2 h. Nakon uparavanja reakcijske smjese pod sniženim tlakom zaostaje čisti produkt **53** kao sol s trifluoroctenom kiselinom (7,8 mg, kvantitativno).

¹H NMR (CDCl₃) δ/ppm: 8,44 (s, 2H, triazol), 7,97 (mp, 3H), 7,76 (brs, 2H, NH), 6,73 (brs, 8H), 4,54 (t, 4H, CH₂), 3,22 (q, 4H, CH₂), 2,23 (q, 4H, CH₂).



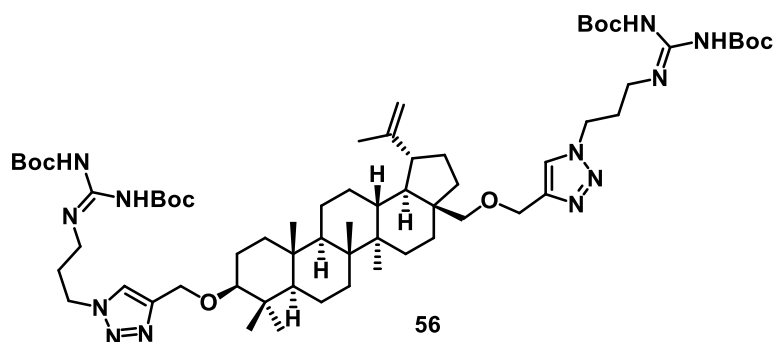
Produkt je otopljen u MeOH (1 mL) te je u otopinu dodan KOH (2,0 mg, 1,5 ekv.), reakcijska smjesa miješana je 15 minuta, zatim uparena pod sniženim tlakom. Uparena smjesa ekstrahirana je s deuteriranim acetonitrilom (550 µL) i profiltrirana preko filtera za šprice (PTFE, 0,55 µm veličina pora). ¹H NMR pokazuje da su gvanidinske skupine u potpunosti deprotonirane, nakon uparavanja otopine zaostaje čisti neutralni gvanidin **54** (3,2 mg, η = 63 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ/ppm: 8,52 (s, 2H, triazol), 7,99 (mp, 2H), 7,94 (mp, 1H), 4,56 (t, 4H, CH₂), 3,20 (t, 4H, CH₂), 2,24 (q, 4H, CH₂).

3.3.17. CuAAC cikloadukt azida **37** s 28-*O*-propargilbetulinom (**55**)

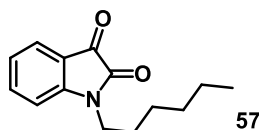
Azid **37** (34 mg, 0,10 mmol) i 28-*O*-propargilbetulin (48 mg, 1 ekv.) otopljeni su u acetonu (1,5 mL). U otopinu je dodana otopina natrijevog askorbata (2,0 mg, 10 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (2,5 mg, 10 mol%) u vodi (1,5 mL) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (5 mL) i ekstrahirana s CH_2Cl_2 (3 puta 5 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom pri čemu je dobiven produkt (78 mg, η = 95 %) kao bezbojno ulje koje stajanjem kristalizira.

^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,48 (s, 1H, NH), 8,47 (t, 1H, J = 5,6 Hz, NH), 7,88 (s, 1H, triazol), 4,65 (brs, 1H, H-29a), 4,63 (d, 2H, J = 6,2 Hz, OCH_2 -28a",28b"), 4,55 (brs, 1H, H-29b), 4,45 (t, 2H, J = 6,5 Hz, CH_2), 3,59 (d, 1H, J = 10,0 Hz, H-28a), 3,46 (dd, 2H, J = 13,1, 6,2 Hz, CH_2), 3,19 (d, 1H, J = 5,4 Hz, H-3), 3,17 (d, 1H, J = 10,0 Hz, H-28b), 2,42–2,39 (m, 1H, H-19), 2,19 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH_2), 1,97–0,97 (m, 24H, CH, CH_2), 1,66 (s, 3H, CH_3 -30), 1,50 (s, 18H, *t*-Bu), 0,96 (s, 3H, CH_3 -27), 0,94 (s, 3H, CH_3 -26), 0,93 (s, 3H, CH_3 -23), 0,81 (s, 3H, CH_3 -25), 0,76 (s, 3H, CH_3 -24).

3.3.18. CuAAC cikloadukt azida **37** s 3,28-*O,O'*-bis(propargil)betulinom (**56**)

Azid **37** (34 mg, 0,10 mmol) i 3,28-*O,O'*-bis(propargil)betulin (26 mg, $\frac{1}{2}$ ekv.) otopljeni su u acetonu (750 μ L). U otopinu je dodana otopina natrijevog askorbata (2,0 mg, 10 mol%) i $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (2,5 mg, 10 mol%) u vodi (750 μ L) te je smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa je razrijeđena s vodom (5 mL) i ekstrahirana s CH_2Cl_2 (3 puta 5 mL). Spojeni ekstrakti osušeni su s bezvodnim Na_2SO_4 i upareni pod sniženim tlakom pri čemu je dobiven produkt (56 mg, $\eta = 93\%$) kao bezbojno ulje koje stajanjem kristalizira.

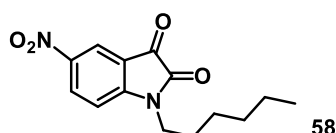
^1H NMR (CDCl_3) δ /ppm: 11,49 (s, 1H, NH), 11,47 (s, 1H, NH), 8,47 (q, 1H, $J = 6,0$ Hz, NH), 8,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, NH), 7,88 (s, 1H, triazol), 7,77 (s, 1H, triazol), 4,76 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-3a''}$), 4,66 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, H-29a), 4,63 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-28a''}, 28\text{b''}$), 4,56 (dd, 1H, $J = 2,5, 2,0$ Hz, H-29b), 4,55 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-3b''}$), 4,44 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 4,43 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 3,59 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H-28a), 3,49–3,44 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,16 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H-28b), 2,94 (dd, 1H, $J = 11,6, 4,5$ Hz, H-3), 2,40–2,35 (m, 1H, H-19), 2,19 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, $2 \times \text{CH}_2$), 1,96–0,97 (m, 24H, CH, CH_2), 1,66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-30}$), 1,50 (s, 18H, *t*-Bu), 1,49 (s, 18H, *t*-Bu), 0,93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-27}$), 0,92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-26}$), 0,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-23}$), 0,81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-25}$), 0,76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-24}$).

3.3.19. *N*-heksilizatin (**57**)

Prema literaturnom postupku.¹²² Izatin (1,56 g, 10,6 mmol) otopljen je u suhom DMF-u (40 mL) te je otopina ohlađena u kupelji s ledom. U otopinu je dodan NaH (254 mg, $w = 60\%$, 1,2 ekv.) u nekoliko porcija. Nakon nekoliko minuta kupelj s ledom je uklonjena te je reakcijska smjesa miješana 1 h na sobnoj temperaturi, zatim je ponovno ohlađena i dodan je kap-po-kap jodheksan (1,56 mL, 1,05 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 1 dan na sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom hladne vode (30 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3 puta 15 mL). Spojeni organski ekstrakti isprani su s vodom (2 puta 15 mL) i zasićenom otopinom NaCl (15 mL). Nakon toga je organski sloj uparen pod sniženim tlakom. Dobiveni produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela s CH_2Cl_2 kao eluensom. Produkt **57** dobiven je kao narančasta krutina (475 mg, $\eta = 19\%$).

^1H NMR (CDCl_3), δ/ppm : 7,56–7,61 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,25–1,38 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

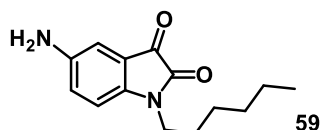
^{13}C NMR (CDCl_3) δ/ppm : 183,69, 158,13, 151,09, 138,3, 125,44, 123,59, 117,59, 110,16, 40,28, 31,38, 27,21, 26,55, 22,50, 13,97.

3.3.20. *N*-Heksil-5-nitroizatin (**58**)

5-Nitroizatin (1,17 g, 6,0 mmol) otopljen je u suhom DMF-u (30 mL) te je otopina ohlađena u kupelji s ledom. U otopinu je dodan NaH (288 mg, $w = 60\%$, 1,2 ekv.) u nekoliko porcija. Nakon nekoliko minuta kupelj s ledom je uklonjena te je reakcijska smjesa miješana 1 h na sobnoj temperaturi, zatim je ponovno ohlađena i dodan je kap-po-kap jodheksan (90 μL , 1 ekv.). Reakcijska smjesa miješana je 1 dan na sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta dodatkom hladne vode (30 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3 puta 15 mL). Spojeni organski ekstrakti isprani su s vodom (2 puta 15 mL) i zasićenom otopinom NaCl (15 mL). Nakon toga je organski sloj uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela s CH_2Cl_2 kao eluensom. Produkt **58** dobiven je kao žuta krutina (981 mg, $\eta = 60\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 8,54 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,3$ Hz), 8,46 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,81 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, CH_2), 1,79–1,67 (m, 2H, CH_2), 1,44–1,26 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 0,89 (2H, t, $J = 6,7$ Hz, CH_3).

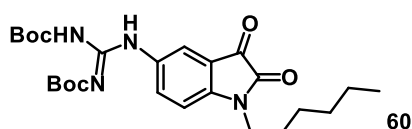
3.3.21. *N*-Heksil-5-aminoizatin (**59**)



N-Heksil-5-nitroizatin (980 mg, 3,55 mmol) dodan je u smjesu željeza (600 mg, 3 ekv.) i koncentriranog HCl (2,9 mL, $w = 36\%$) u smjesi EtOH/ H_2O (24 mL, 2.5:1). Reakcijska smjesa refluksirana je 1 h, zatim zaljučena sa zasićenom otopinom Na_2CO_3 do pH = 8, profiltrirana kroz celit i uparena pod sniženim tlakom. Sirovoj smjesi dodan je CH_2Cl_2 (20 mL) i voda (10 mL). Organski sloj razdvojen je i ispran sa zasićenom otopinom NaCl (10 mL), osušen s bezvodnim Na_2SO_4 i uparen. Dobiven je produkt **59** kao tamnosmeđa krutina (816 mg, $\eta = 93\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 6,93 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2), 3,31 (brs, 2H, NH_2), 1,74–1,60 (m, 2H, CH_2), 1,42–1,34 (m, 6H, CH_2), 0,88 (2H, t, $J = 6,0$ Hz, CH_3).

3.3.22. 5-[*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidino]-*N*-heksilizatin (**60**)



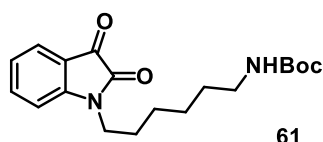
N-Heksil-5-aminoizatin (800 mg, 3,25 mmol) i *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (800 mg, 0,8 ekv.) otopljeni su u CHCl_3 (15 mL) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa je koncentrirana pod sniženim tlakom te kromatografijom na stupcu s CH_2Cl_2 kao eluensom, pri čemu je dobiven produkt **60** kao smeđa krutina (186 mg, $\eta = 12\%$).

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,63 (brs, 1H, NH), 10,34 (brs, 1H, NH), 7,84 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 3,71 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2), 1,71–1,65

(m, 2H, CH₂), 1,54 (s, 9H, *t*-Bu), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,39–1,33 (m, 2H, CH₂), 1,34–1,29 (m, 4H, CH₂), 0,89 (2H, t, *J* = 7,3 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃) δ /ppm: 183,4 (C=O), 163,3 (C=O), 158,1 (C=O), 153,8 (C=O), 153,3 (C=N), 147,7, 132,9, 132,3, 120,2, 117,6, 110,4, 84,2 (Boc), 80,0 (Boc), 40,3 (CH₂), 31,4 (CH₂), 28,2, 28,0, 27,2 (CH₂), 26,5 (CH₂), 22,5 (CH₂), 13,9 (CH₃).

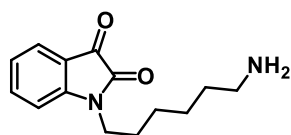
3.3.23. *N*-[6-(Boc-amino)heksil]izatin (**61**)



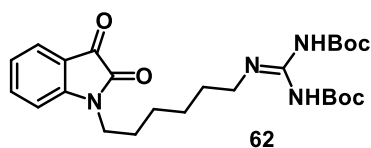
Izatin (1,00 g, 6,80 mmol), 6-(Boc-amino)heksil-bromid (2,28 g, 1,2 ekv.) i bezvodni K₂CO₃ (1,12 g) dodani su u suhi DMF (100 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 80 °C preko noći, zatim je razrijeđena s vodom (200 mL) i ekstrahirana s EtOAc (3 puta 150 mL). Spojeni organski ekstrakti isprani su s vodom (3 puta 200 mL), zatim s zasićenom otopinom NaCl (200 mL) i osušeni s bezvodnim MgSO₄. Dobiven je produkt **61** kao crveno ulje koje je spontano kristaliziralo nakon stajanja (2,22 g, η = 94 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ /ppm: 7,61 (dd, 1H, *J* = 6,8, 1,1 Hz), 7,59 (dt, 1H, *J* = 7,7, 1,3 Hz), 7,11 (dt, 1H, *J* = 7,6, 1,0 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 4,54 (brs, 1H, NH), 3,72 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, NCH₂), 3,14–3,08 (m, 2H, CH₂), 1,74–1,68 (m, 2H, CH₂), 1,51–1,46 (m, 2H, CH₂), 1,44 (s, 9H, *t*-Bu), 1,41–1,36 (m, 4H, CH₂).

3.3.24. *N*-[6-(*N,N'*-Bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidino)heksil]izatin (**62**)



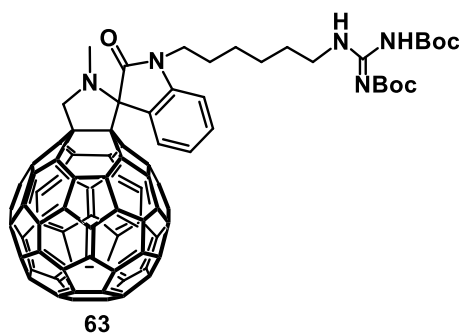
N-[6-(Boc-amino)heksil]izatin **61** (250 mg, 0,720 mmol) otopljen je u CH₂Cl₂ (12 mL). U otopinu je, uz miješanje kap-po-kap dodana trifluoroctena kiselina (1,0 mL) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega je uparena pri sniženom tlaku.



U sirovu smjesu dodan je CHCl_3 (10 mL), zatim N,N' -di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin (448 mg, ~2 ekv.) i kap-po-kap, uz miješanje trietilamin (300 μL , ~3 ekv.). Nakon 2 h reakcijska smjesa je uparena pri sniženom tlaku i pročišćena radijalnom kromatografijom s CH_2Cl_2 kao eluensom. Dobiven je čisti produkt **62** (201 mg, $\eta = 57\%$) kao crvena krutina.

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,51 (brs, 1H, NH), 8,30 (brs, 1H, NH), 7,61 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,0$ Hz), 7,59 (dt, 1H, $J = 7,8, 1,3$ Hz), 7,11 (dt, 1H, $J = 7,5, 1,0$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 9,3$ Hz, NCH_2), 3,42 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2), 3,39 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2), 1,75–1,69 (m, 2H, CH_2), 1,61–1,55 (m, 2H, CH_2), 1,50 (s, 9H, *t*-Bu), 1,49 (s, 9H, *t*-Bu), 1,44–1,40 (m, 4H, CH_2).

3.3.25. Cikloadukt N -[6-(N,N' -Bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidino)heksil]izatina s fulerenom- C_{60} i sarkozinom (**63**)



N -[6-(N,N' -Bis(*tert*-butoksikarbonil)gvanidino)heksil]izatin **62** (20 mg, 0,041 mmol) u posudi za mehanokemiju pomješan je sa sarkozinom (20 mg, 0,22 mmol) i fulerenom- C_{60} (20 mg, 0,028 mmol). Dodan je Na_2CO_3 (200 mg) i EtOH (60 μL) kao tekućina za potpomognuto mljevenje te je reakcijska smjesa mljevena 2 h pri 30 Hz. Reakcijska smjesa otopljena je u CH_2Cl_2 , profiltrirana preko celita i otapalo je upareno pod sniženim tlakom. Snimljen je ^1H NMR spektar sirove smjese.

^1H NMR (CDCl_3) δ/ppm : 11,48 (brs, 1H, NH), 8,24 (brs, 1H, NH), 7,66 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,1$ Hz), 7,40 (dt, 1H, $J = 7,2, 1,1$ Hz), 7,16 (dt, 1H, $J = 7,9, 1,1$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 5,75 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH_2), 4,80 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, CH_2), 4,07–4,05 (m, 1H), 3,84 (q, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,62–3,61 (m, 1H), 3,36–3,31 (m, 1H), 1,97–1,12 (m, 8H), 1,27 (s, 9H, *t*-Bu), 1,24 (s, 9H, *t*-Bu).

3.4. Kvantno-mehanički izračuni

Optimizacije geometrija svih stacionarnih točaka (reaktanti, međuprodukti, prijelazne strukture i produkti) provedene su korištenjem DFT računske metode bazirane na funkcionalu gustoće M06-2X¹²³ u kombinaciji s Poplovim osnovnim skupom koji koristi tri skupa osnovnih funkcija za opis valentnih elektrona (tzv. *triple- ζ* osnovni skup): 6-311+G(d,p)¹²⁴. Prirodu izračunatih minimuma i prijelaznih struktura potvrdila je vibracijska analiza, koja je pokazala odsutnost ($N_{\text{Imag}} = 0$) u slučaju minimuma ili jednu ($N_{\text{Imag}} = 1$) imaginarnu frekvenciju za prijelazne strukture.

Za izračun diradikalnog karaktera izoindola, provedeni su CASSCF(2,2)/6-31G(d)¹²⁵ računi na M06-2X optimiziranim geometrijama.. U aktivni prostor uključene su dvije orbitale (π i π^*) i dva elektrona što je rezultiralo valnom funkcijom s tri konfiguracije. Vodeća konfiguracija u svim slučajevima ima dvostruko popunjenu HOMO orbitalu i nijedan elektron u LUMO orbitalama (ϕ_1). Diradikalni karakter ($n_{\text{rad}} / \%$) izračunat je pomoću jednadžbe:

$$n_{\text{rad}} = 100 \times |C(\phi_2)| / \sqrt{2}$$

gdje je $C(\phi_2)$ koeficijent dvostruko pobuđene konfiguracije ϕ_2 s nepopunjenom HOMO i dvostruko popunjenom LUMO orbitalom.^{126,127}

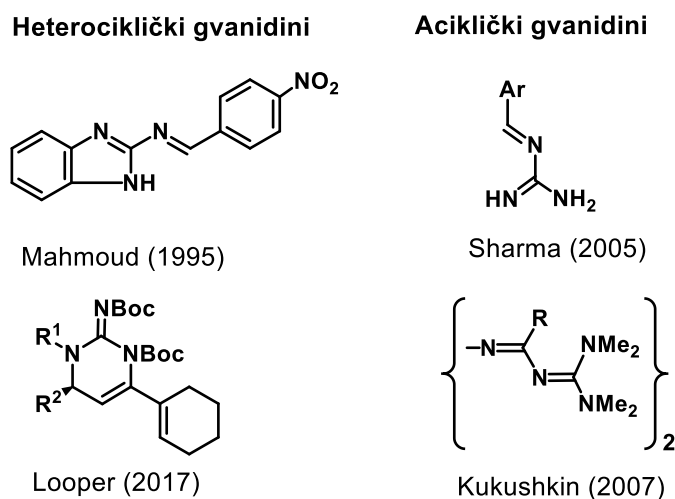
Za procjenu aromatičnosti peteročlanog pirolnog prstena u *N*-amidoizoindolima na kojem dolazi do cikloadicije, određena su dva različita indeksa aromatičnosti. Prvi, HOMA indeks, temeljeni na M06-2X/6-311+G(d,p) optimiziranim geometrijama, izračunat je prema metodologiji koju su razvili Kyrgovski i suradnici.¹²⁸ Drugi je MCI indeks¹²⁹ aromatičnosti temeljen na elektronskim efektima, a izračunat je pomoću Multiwfn 3.8¹³⁰ programa na M06-2X/6-311G(d,p) razini teorije, budući da je poznato da difuzne funkcije u osnovnom skupu mogu dovesti do netočnih rezultata za MCI indekse. Osim toga izračunati su dodatno i globalni HOMA indeksi kod kojih su u izračun HOMA vrijednosti uključene sve veze iz svih aneliranih prstena.

Svi DFT i CAS računi provedeni su korištenjem programskog paketa Gaussian16. Programski paket Molden 6.9 korišten je za vizualizaciju početnih i optimiranih molekulskih struktura i orbitala.^{131,132}

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteza derivata gvanidina Diels-Alderovim reakcijama

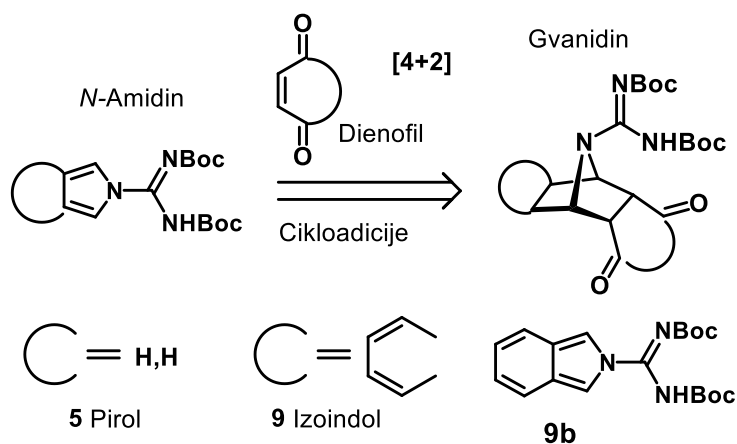
Jedan od najučinkovitijih načina za sintezu složenih policikličkih molekula je Diels-Alderova cikloadicija, međutim, takav pristup za policikličke sustave koji sadrže gvanidinsku funkcionalnu skupinu rijetko se koristi. Diels-Alderove cikloadicije koje uključuju diene ili dienofile koji u svojoj strukturi sadrže gvanidinsku funkcionalnu skupinu prikazane su na Slici 36. Radi se o nesimetričnim dienima, zbog čega u Diels-Alderovoj reakciji nastaju nesimetrični produkti.



Slika. 36 Cikloadicijske reakcije s gvanidinima¹³³

Za potrebe naših istraživanja usmjerenih na sintezu simetričnih policikličkih sustava s gvanidinskom funkcionalnošću potrebno je bilo prirediti simetrične diene. S obzirom na ranija istraživanja, odabrani su derivati pirola i izoindola (Slika 37).¹³⁴ Ove molekule posjeduju C_{2v} simetriju, a u cikloadicijskoj reakciji daju produkt s Boc zaštićenom gvanidinskom skupinom.

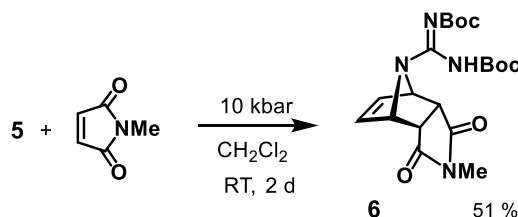
Iako je pirol **5** poznat spoj, njegova svojstva u Diels-Alderovoj cikloadiciji do sada nisu bila istražena. Do sada je istražena samo rodijem katalizirana formalna [4+3] cikloadicijska reakcija korištena za sintezu tropanske biciklo[3.2.1]oktanske okosnice, u kojoj je pirol dipolarofil.⁸ Odgovarajući izoindol-2-karboksamidin **9b** dosad nije bio sintetiziran.



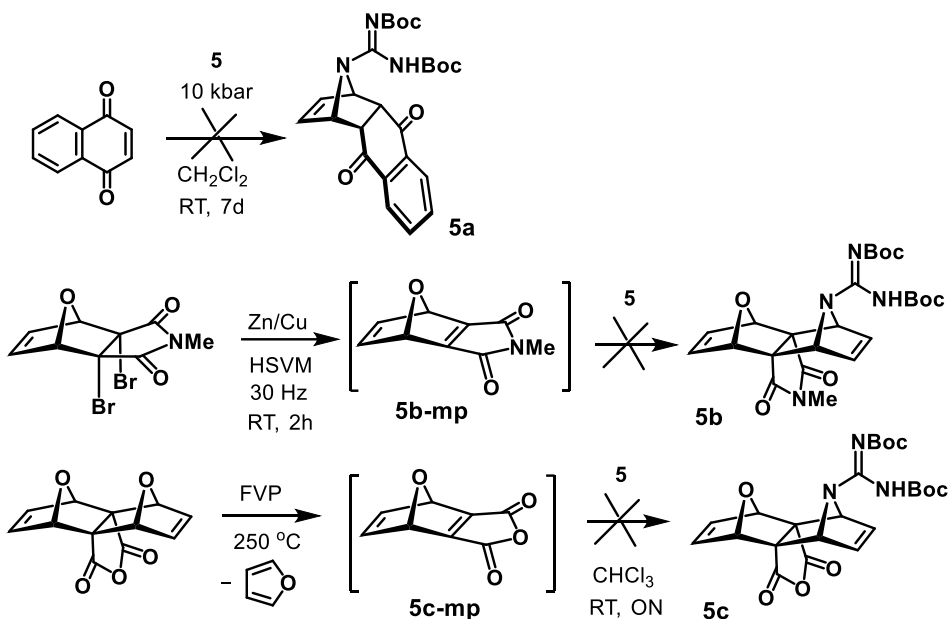
Slika 37. Shema Diels-Alderove reakcije s dienima **5** i **9b**

Prvi cilj ovog rada bio je sintetizirati izoindol-2-karboksamidin **9b**, koji je prvi u seriji derivata izoindola kao reagenasa za cikloadiciju, te eksperimentalno i računalno procijeniti njegova kemijska svojstva u reakcijama cikloadicija. Naši preliminarni DFT računi pokazali su da će i pirolski i izoindolski dieni biti dovoljno reaktivni.

N,N'-Di-Boc-1*H*-pirol-1-karboksamidin **5** sintetiziran je prema literaturnom postupku uz izmjene, polazeći od 3-pirolina.⁸ Sinteza je izmijenjena u prvom koraku gvaniliranja 3-pirolina, gdje je kao reagens za gvaniliranje korišten *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidin, a reakcija je provedena mehanokemijski u kraće vrijeme, umjesto u otopini. Produkt u prvom stupnju sinteze izoliran je u iskorištenju od 28 %, dok je ukupno iskorištenje reakcije u odnosu na 3-pirolin 40 %.



Ne dolazi do reakcije ili dolazi do raspada pirola **5**

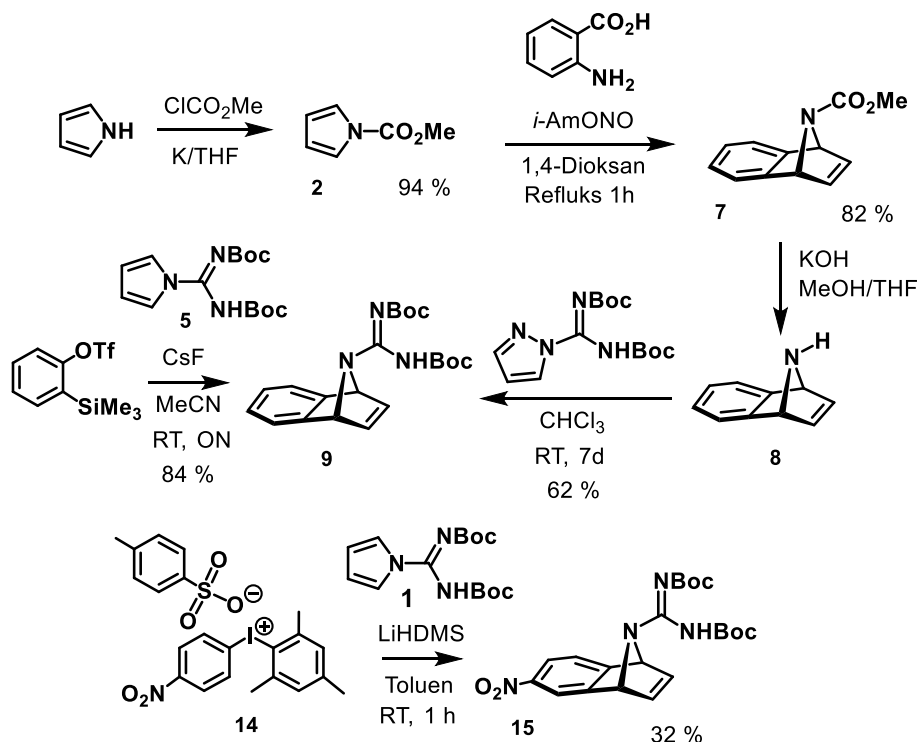


Slika 38. Cikloadicije s pirolom **5**

Pirol **5** kao 1,3-dien slabo je reaktivan u cikloadicijskim reakcijama (Slika 38). Reakcija pirola **5** s *N*-metilmaleimidom nije dala očekivani cikloadukt **6**. Kako bi se povećala njegova reaktivnost korištena je sinteza u uređaju za provođenje kemijskih reakcija pod visokim tlakom. Reaktanti su otopljeni u diklormetanu te je reakcijska smjesa podvrgnuta visokom tlaku pomoću odgovarajućeg tekućeg sredstva za prijenos tlaka (petrol-eter). Nakon 2 dana pri 10 kbara i sobnoj temperaturi, izoliran je cikloadukt **6** s iskorištenjem od 51 %. Međutim, opaženo je da je cikloadukt **6** nestabilan u otopini te retro-Diels-Alderovom reakcijom dolazi do njegovog raspada na reaktante. Ovime se može objasniti zbog čega reakcijom u otopini nije dobiven cikloadukt. Kasnije je opaženo da se i kristalizirani spoj također raspada na reaktante, u ovom slučaju u duljem vremenskom periodu, u toku nekoliko dana.

Drugi način za povećanje reaktivnosti diena jest korištenje reaktivnijih dienofila. Međutim, klasične reakcije i reakcije pod visokim tlakom s naftokinonom dale su složenu smjesu produkata u kojoj se ne može sa sigurnošću potvrditi nastanak željenog cikloadukta **5a**.

Jednako neuspješne bile su i reakcije *in situ* mehanokemijski generiranog imida **5b-mp**, zbog nekompatibilnih uvjeta s gvanidinskom skupinom spoja **5**. Reakcija s odgovarajućim anhidridom **5c-mp** također je dala složenu smjesu produkata.

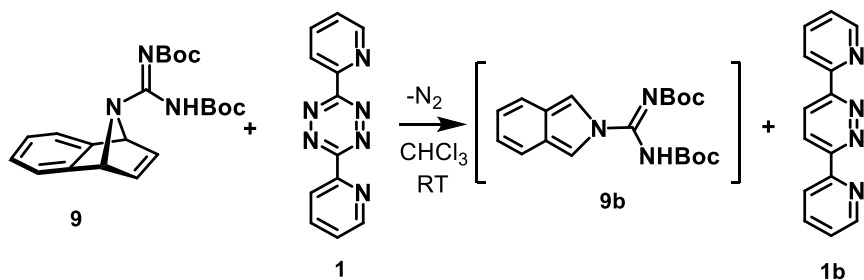


Slika 39. Sintaza izoindolskog prekursora **9** i nitro derivata **15**

Daljnje povećanje reaktivnosti pirola moglo bi se postići uključivanjem benzenskog prstena u strukturu pirola, odnosno korištenjem izoindolnih derivata kao diena. Sintaza izoindolnog prekursora **20** u četiri reakcijska koraka prikazana je na Slici 39. Ova sinteza slijedi već rutinski put pripreve 7-azabenzonorbornadiena **18**. Pirol je deprotoniran elementarnim kalijem u THF-u, zatim je dodan metil-klorformijat, a nakon hidrolize s natrijevim ili kalijevim hidroksidom dobiven je amin **8**. Gvaniliranjem amina **8** s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom dobiven je prekursor izoindola **9** s iskorištenjem od 62 %.

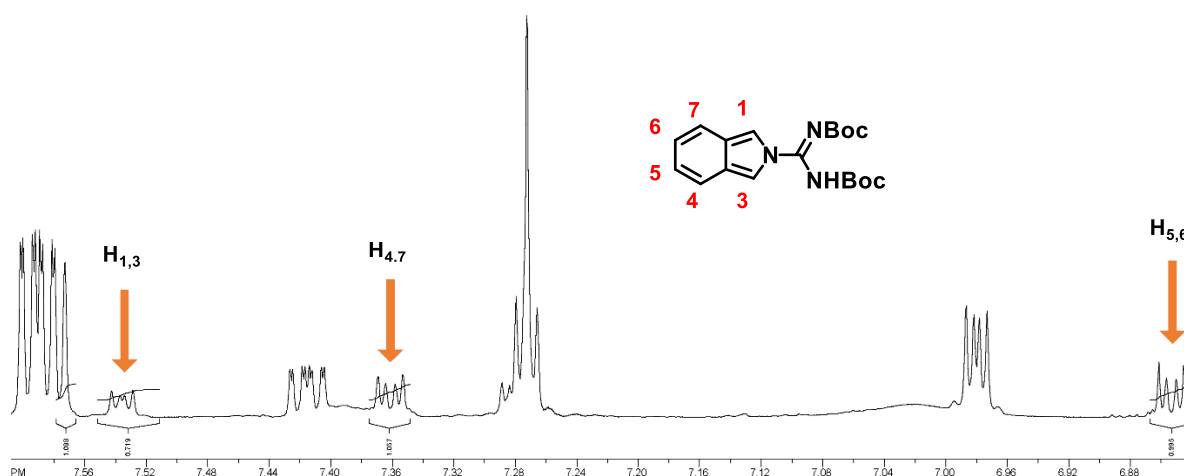
Alternativno, spoj **9** može se sintetizirati cikloadicijom *in situ* generiranog benzina s pirolom **5** pomoću Kobayashijevog reagensa i cezijeveg fluorida u acetonitrilu, pri čemu je produkt dobiven s iskorištenjem od 84 %. Prednost ove reakcije je da se provodi u blagim uvjetima, najčešće pri sobnoj temperaturi, što smanjuje broj neželjenih reakcija te produkt nastaje u velikom iskorištenju. 5-Nitro derivat spoja **9** dobiven je *in situ* generiranjem 4-

nitrobenzina iz jodonijeve soli **14** i njegovom reakcijom s pirolom **5**, pri čemu je dobiven cikloadukt **15** s iskorištenjem od 32 %. Ova reakcija sinteze sama po sebi pokazuje da se reaktivnost pirola **5** u cikloadicijskim reakcijama može povećati prisutnošću visoko reaktivnog dienofila poput arina.



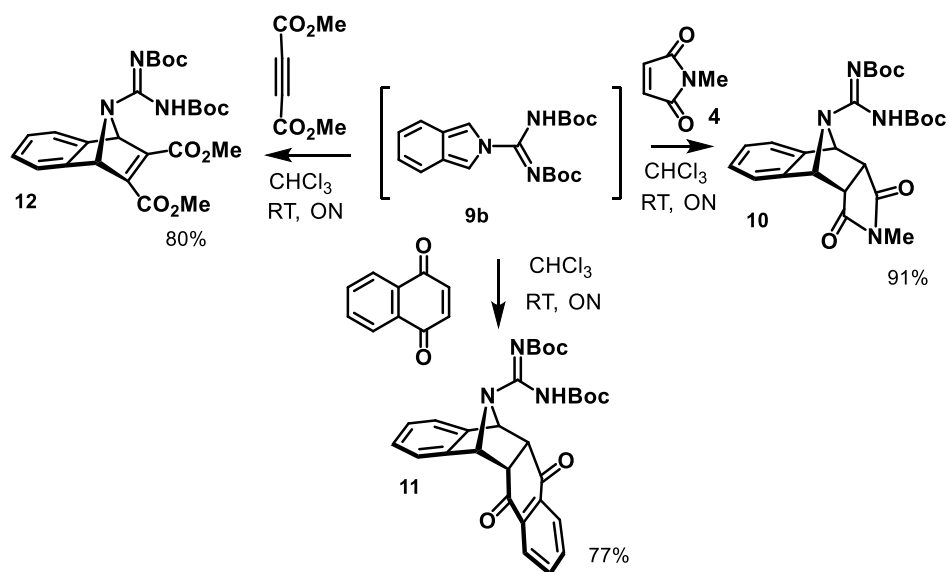
Slika 40. Dobivanje izoindola **9b** iz izoindolskog prekursora **9** s dipiridiltetrazinom **1**

Warrenerova metoda Diels-Alder/eliminacije/retro-Diels-Alder, korištenjem bis(2-piridil)-*syn*-1,2,4,5-tetrazina (dppt) **1**, primijenjena je za generaciju izoindola **9b** (Slika 40).¹³⁵

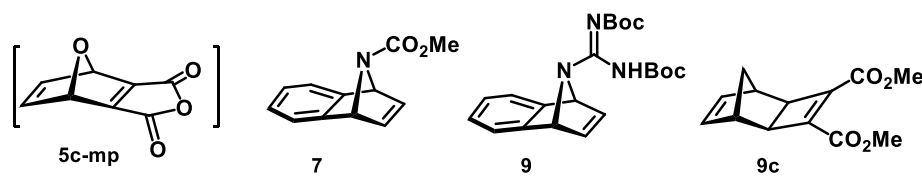


Slika 41. ¹H NMR spektar izoindola **9b** (u smjesi)

Nastajanje derivata izoindola **9b** potvrđeno je ¹H NMR spektroskopijom, spektar je snimljen 30 minuta nakon dodavanja spoja **1** u otopinu spoja **9** u deuteriranom kloroformu u NMR cjevčici (Slika 41). Najkarakterističniji signali koji ukazuju na prisutnost izoindola **9b** je signal $\text{H}_{1,3}$ na δ 7,57, aromatski multiplieti $\text{H}_{4,7}$ na δ 7,36 te aromatski multiplieti $\text{H}_{5,6}$ na δ 6,85. Ipak, eksperimenti hvatanja (engl. *trapping*) s dienofilom kao što je *N*-metilmaleimid daju neizravne, ali pouzdanije dokaze o nastajanju spoja **9b**.



Cikloadukti nisu nastali s dienofilima:



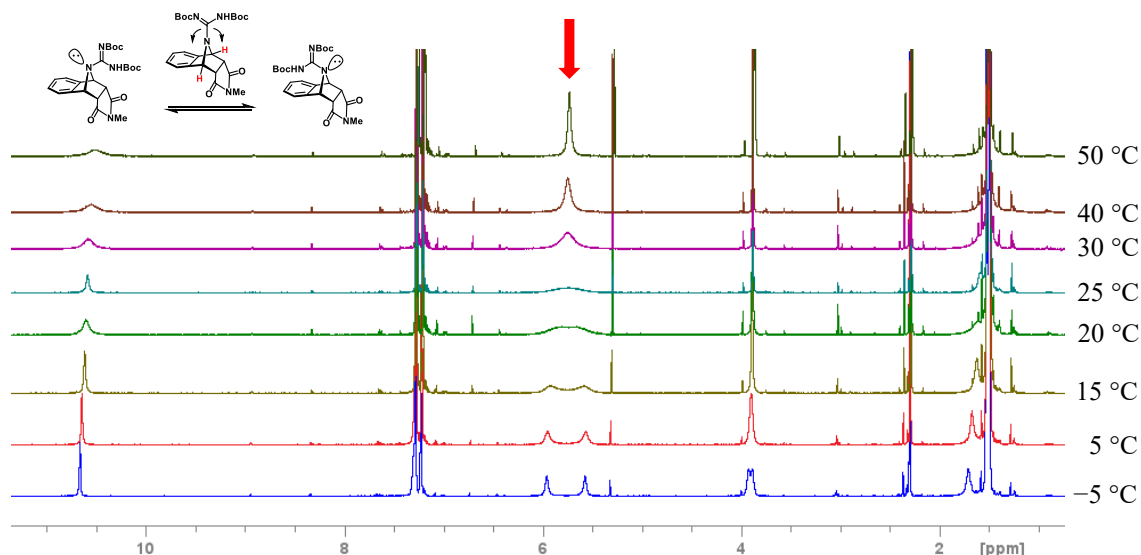
Slika 42. Reakcije izoindola **9a** s dienofilima

Slika 42 ilustrira cikloadicijska svojstva izoindola **9b**. Ukoliko je u otopini prisutan dienofil kao što je *N*-metilmaleimid, dimetil-acetilendikarboksilat (DMAD) i benzokinon nastaju su odgovarajući cikloadukti **10**, **12** i **11** s iskorištenjem od 91 %, 80 % i 77 %, redom.

Norborneni **5c-mp**, **7**, **9** i **9c** nisu reagirali ili su dali nerazlučive smjese, bez obzira na reakcijske uvjete, klasične ili pod visokim tlakom. *Endo*-adukt **10** jedini je izolirani izomer, što je potvrđeno singletom *N*-metilne skupine pri δ 2,28 u ^1H NMR spektru. *Endo*-konfiguracija može se potvrditi ako su *N*-metilni protoni zasjenjeni aromatskim prstenom, zbog čega će se njihovi signali u ^1H NMR spektru pojaviti kao singleti. *Exo*-protoni pojavljuju se kao multipleti, što je karakteristično za *endo*-adukte izoindola. Ova *endo*-stereospecifičnost slična je cikloadiciji *N*-benzilizoindola¹³⁶, dok se u reakcijama maleinskog anhidrida s izoindolima dobiva smjesa *egzo/endo* produkata.^{137,138} Ishod cikloadicija 2-supstituiranih izoindola s tolilmaleimidom nije opisan.¹³⁹

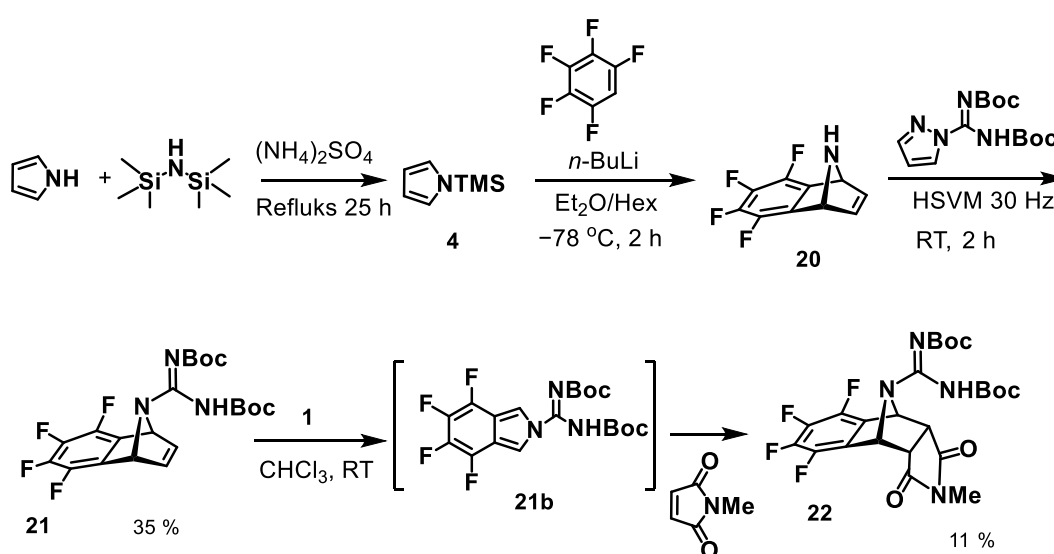
Zanimljiva značajka ^1H NMR spektara cikloadicijskih produkata **10** i **12** jest širina signala protona na premoštenjima. Snimanje spektra pri 50 °C dovodi do izoštravanja signala,

dok hlađenje na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ rezultira pojavom dvaju signala, što se pripisuje inverziji piramidalne strukture aza mosta (Slika 43). Barijera za *N*-inverziju u spoju **10** procijenjena je Eyringovom jednadžbom na $13,5\text{ kcal mol}^{-1}$ u deuteriranom kloroformu.



Slika 43. ^1H NMR spektri cikloadukta **10** snimljeni u rasponu temperatura -5 – $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CDCl_3)

Slični signali protona aza mosta uočena su i kod pirolnog cikloadukta **6**, no daljnji NMR pokusi, kao i snimanje ^{13}C NMR spektra nisu bili mogući zbog prethodno opisane nestabilnosti cikloadukta **6**.

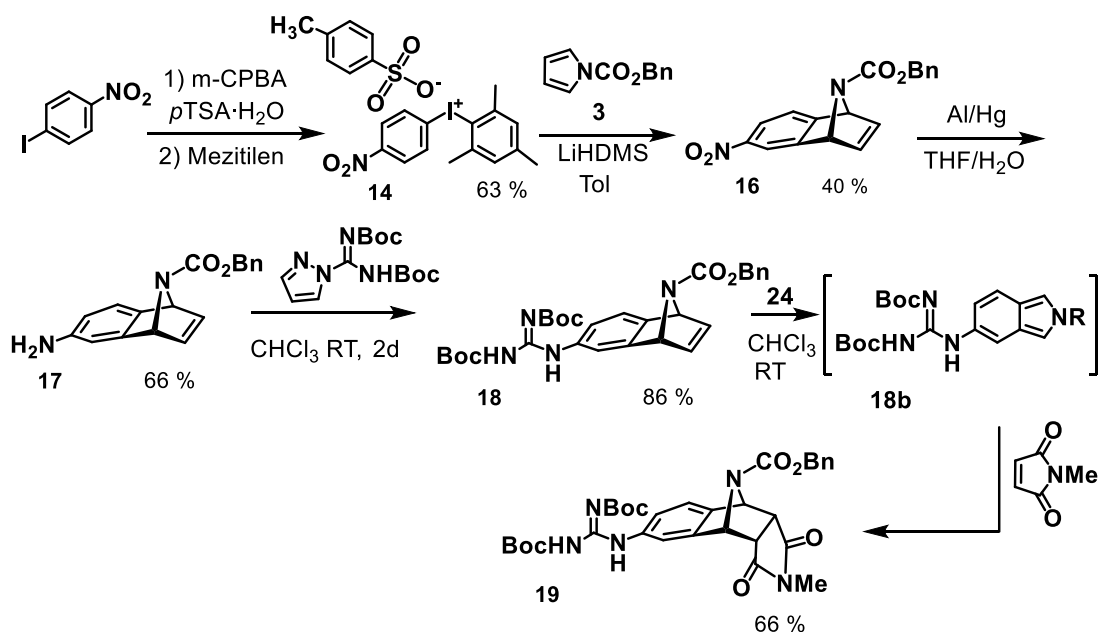


Slika 44. Sinteza fluoriranog prekursora izoindola **21**

U nastavku istraživanja, elektronska svojstva izoindola su izmijenjena sintezom derivata fluoriranog na aromatskom prstenu te promjenom položaja gvanidinske funkcionalne skupine. Tetrafluorizoindolni prekursor **21** sintetiziran u iskorištenju od 35 % mehanokemijskom gvanilacijom poznatog 7-azabenzonorbornadiena **21** (Slika 44).

Utvrđeno je kako se reaktivnost izoindola u cikloadicijskim reakcijama nije promijenila u odnosu na nefluorirani izoindol. Reakcijom tetrafluorizoindola **21b** s tetrazinom i *N*-metilmaleimidom, nastao je *endo*-cikloadukt **22** u iskorištenju od 11 %.

Dosad su izoindoli supstituirani na aromatskom prstenu izravno atomom dušika bili poznati samo kao derivati s nitro skupinom.^{140–142} Sintetizirali smo prvi primjer izoindola s gvanidinskom funkcionalnom skupinom izravno vezanom na aromatski prsten.

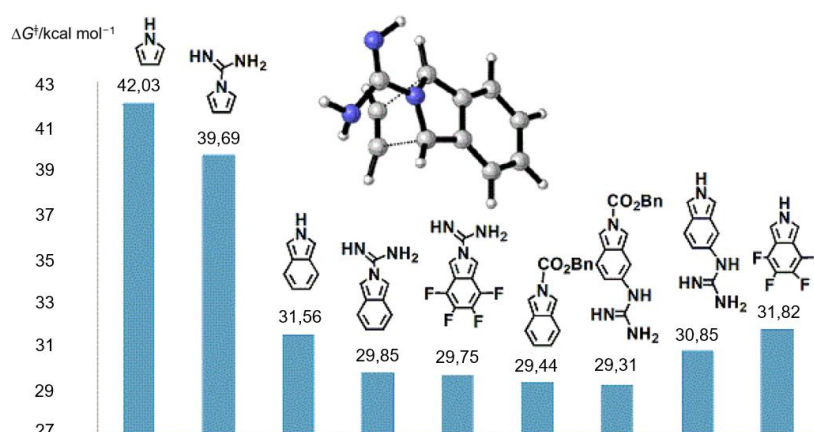


Slika 45. Sinteza prekursora izoindola **18**

Shema sinteze za uvođenje gvanidinske skupine na položaj 5 izoindolnog prstena u spoju **18** prikazana je na Slici 45. 4-Nitrobenzin generiran je *in situ* uz pirol **3**, pri čemu je dobiven poznati cikloadukt **16**.¹⁴³ Nitro skupina je zatim reducirana pomoću aluminijevog amalgama, pri čemu je u iskorištenju od 66 % dobiven amin **17**. Prvi korak se može provesti i s pirolom **2**,

međutim prilikom redukcije dolazi do neželjenih reakcija, nastaje nerazlučiva smjesa zbog čega produkt nije moguće izolirati.

Amin **17** gvaniliran je u otopini s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom u iskorištenju od 86 %. Dobiveni prekursor izoindola **18** s dipiridiltetrazinom dppt u kloroformu uz *N*-metilmaleimid daje *N*-metilmaleimidni cikloadukt **19** u iskorištenju od 66 %. Promjena položaja gvanidinske skupine i *N*-Cbz supstitucije na aza mostu nije povećala reaktivnost izoindola u cikloadicijskim reakcijama. Kao i kod izoindola **9b** i **21b**, u slučaju izoindola **18b** nije došlo do reakcije s prekursorom **18** kao dienofilom. Ovi rezultati ukazuju na sličnu reaktivnost u reakcijama cikloadicija za sva tri dosad istraživana izoindola s gvanidinskom funkcionalnošću.

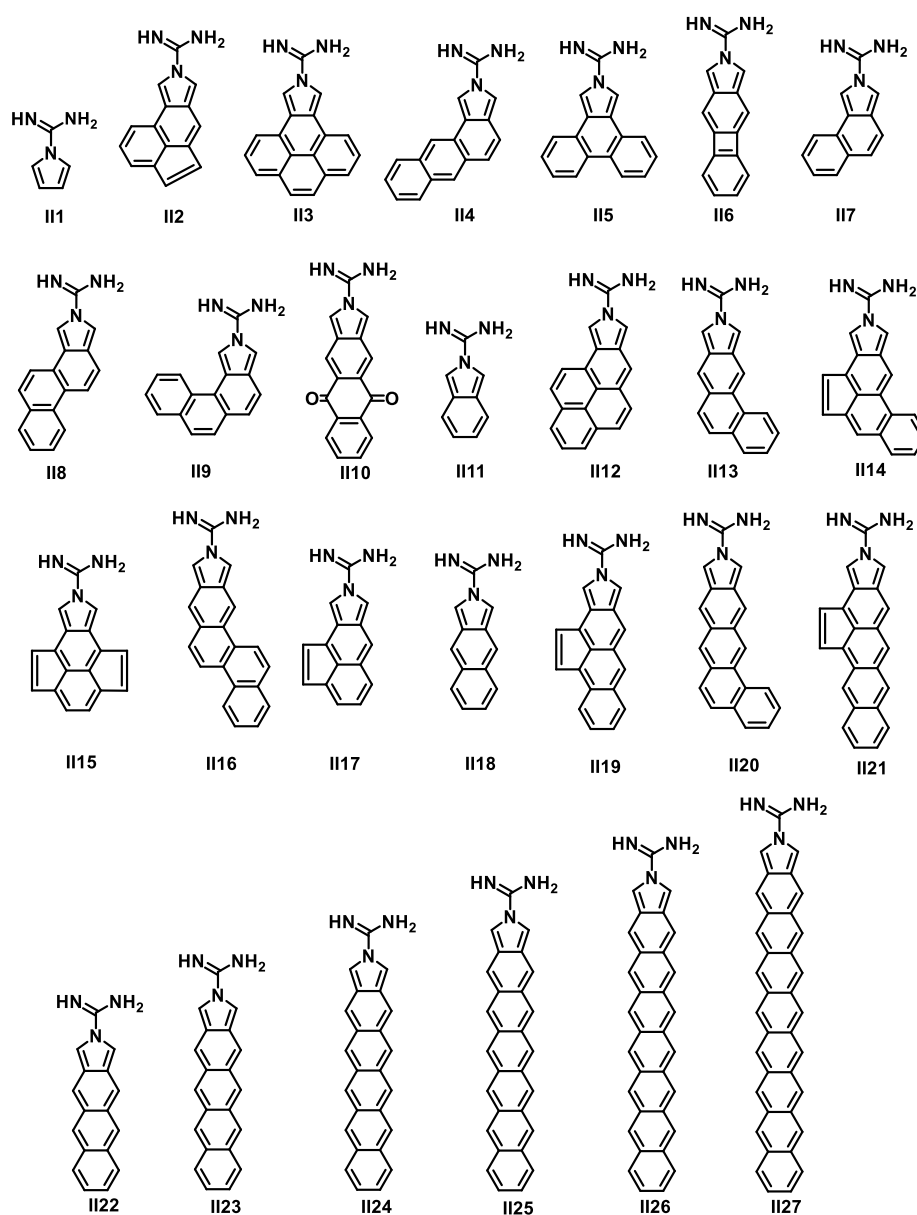


Slika 46. Slobodne energije aktivacije Diels-Alderove reakcije pirola i izoindola s acetilenom i optimizirana prijelazna struktura reakcije s izoindolom **9b** na M062X/6-311+G** razini teorije

DFT B3LYP/6-31G(d) računi predviđaju da su energije aktivacije (E_a) za reakciju pirola i izoindola **9b** s DMAD-om 32,37 i 23,17 kcal mol⁻¹, što ukazuje na to da amidinska supstitucija smanjuje E_a za 4–5 kcal mol⁻¹ u odnosu na nesupstituirane diene. Boc zaštita amidinopirola dodatno smanjuje E_a za 2,5 kcal mol⁻¹. Rezultati su dopunjeni s M062X/6-311+G** računima za reakcije acetilena s pirolom i derivatima izoindola, pri čemu su sve strukture prijelaznih stanja ciklička prijelazna stanja Diels-Alderovih reakcija. Izračunate slobodne Gibbsove energije aktivacije ($\Delta G^\ddagger$) pokazuju slične rezultate kao prethodno dobiveni rezultati na DFT B3LYP razini teorije (Slika 46). Prvo, *N*-supstitucija amidinom smanjuje $\Delta G^\ddagger$ za 1,5–2,3 kcal mol⁻¹. Najveća razlika u $\Delta G^\ddagger$ vrijednostima zabilježena je kada je pirol spojen s benzenskim

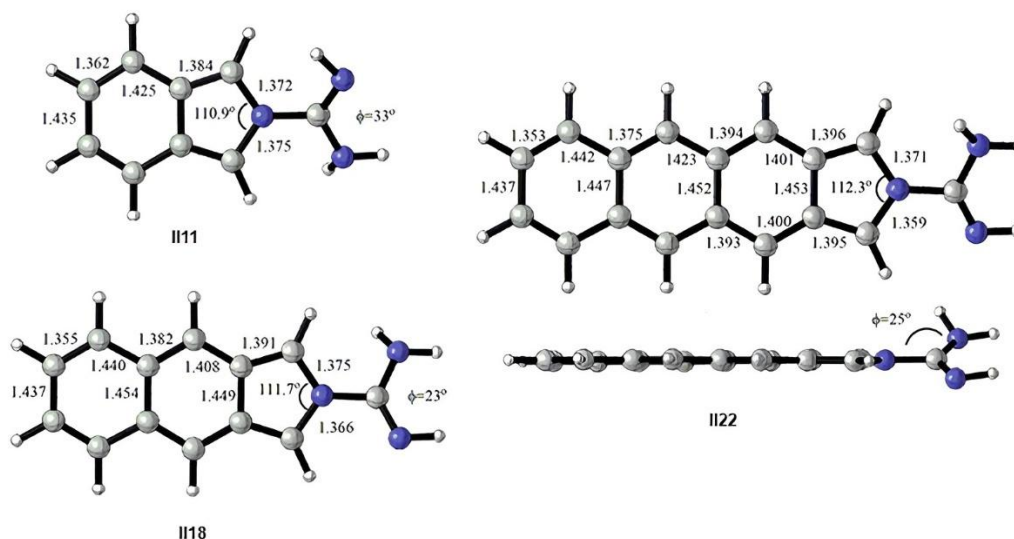
prstenom u izoindol. Položaj amidinske (gvanidinske) funkcionalne skupine i zamjena aromatskih protona atomima fluora imaju samo marginalan utjecaj na $\Delta G^\ddagger$, pri čemu su razlike u reaktivnosti tri eksperimentalno ispitana izoindola unutar $0,54 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Daljnje istraživanje novih reagenasa za uvođenje gvanidinske funkcionalnosti u veće, policikličke strukture temeljene na cikloadicijskim reakcijama usmjereno je na poliaromatske homologe *N*-amidinski supstituiranih izoindola. DFT računi provedeni su za modelnu Diels-Alderovu cikloadiciju serije *N*-amidino supstituiranih izoindola (Slika 47) s acetenom.

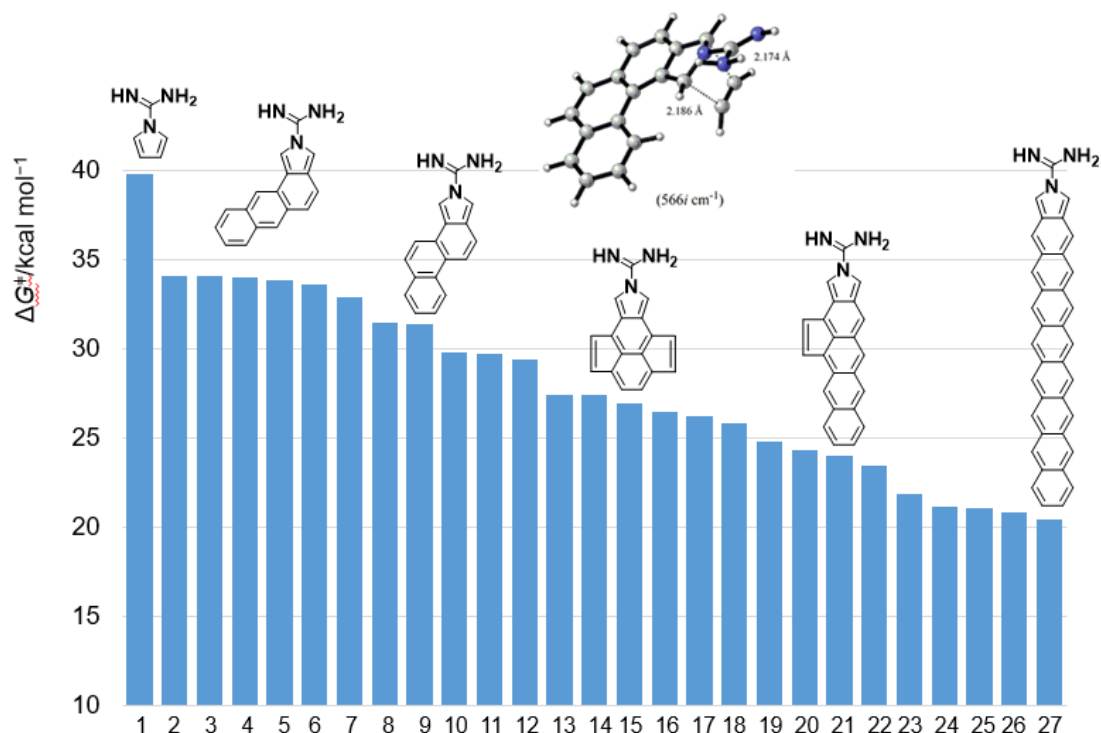


Slika 47. *N*-amidino izoindoli odabrani za DFT računalno istraživanje

U svim računima Boc zaštitne skupine uklonjene su zbog smanjenja konformacijskog prostora i potrebnih računalnih resursa. Osnovne strukture optimizirane su za sve spojeve, a reprezentativne geometrije prikazane su za izoindole **II1**, **II18** i **II22**. U svim optimiziranim strukturama primijećeno je da amidinski supstituent nije u potpunosti konjugiran s pirolnim prstenom već je izvijen u odnosu na aromatsku ravninu za 22–25°. Računi prijelaznih struktura (TS) na M06-2X/6-311+G** razini teorije korišteni su za procjenu slobodnih energija aktivacije ($\Delta G^\ddagger$). Dobivene prijelazne strukture odgovaraju usklađenom cikloadicijskom mehanizmu, s duljinama C–C veza u nastajanju u rasponu prethodno literaturno objavljenim vrijednostima.¹⁴⁴ Geometrijske značajke reprezentativnih TS struktura prikazane su na Slici 48.

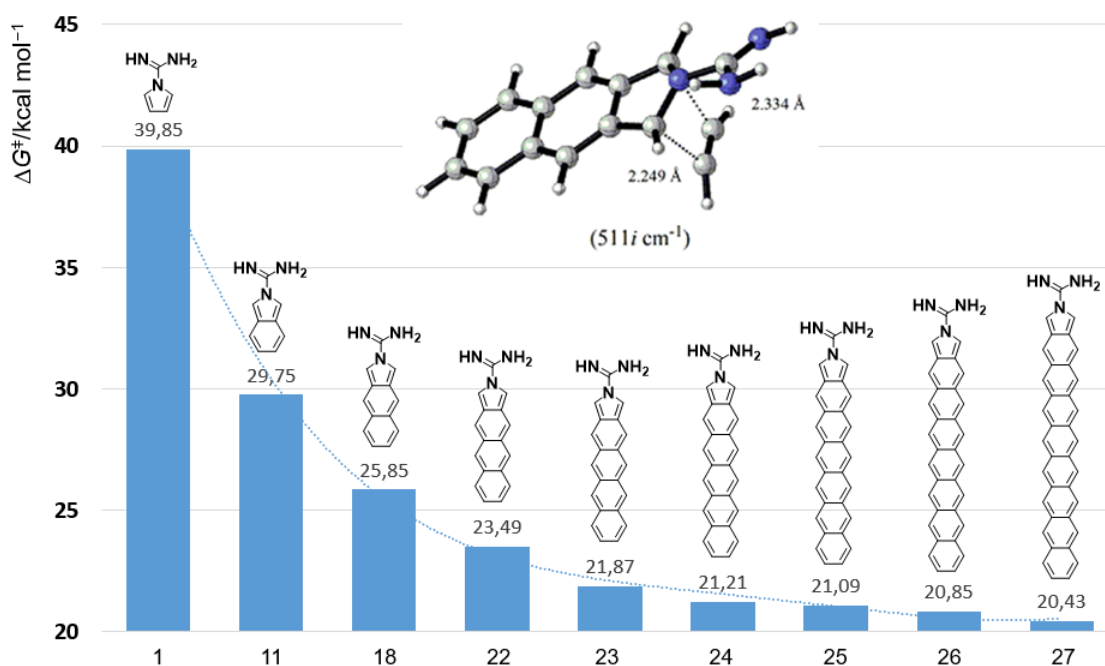


Slika 48. Reprezentativne TS strukture izoindola **II1**, **II18** i **II22**



Slika 49. Slobodne Gibbsove energije aktivacije reakcija izoindola **II1**–**II27** prikazanih na Slici 46 s acetilenom, s naznačenom optimiziranom prijelaznom strukturom **II9**, na razini teorije M06-2X/6-311+G(d,p)

Slika 49 prikazuje slobodne energije aktivacije za izoindole prikazane na Slici 47. Raspon procijenjenih $\Delta G^\ddagger$ vrijednosti najveći je između pirola **II1** (39,85 kcal mol⁻¹) i oktatetracen izoindola **II27** (20,43 kcal mol⁻¹). Izračunate slobodne energije aktivacije odabranih cikloadicijskih reakcija s *N*-metilmaleimidom pokazuju slične rezultate. Spajanje benzenskog prstena s pirolom **II1** uzrokuje najveći pad $\Delta G^\ddagger$ vrijednosti, što je potkrijepljeno eksperimentalnim opažanjima reaktivnosti izoindola u cikloadicijskim reakcijama.



Slika 50. Slobodne Gibbsove energije aktivacije za $[4\pi+2\pi]$ cikloadicije linearnih homologa izoindola **II1–II27** s acetilenom i optimiziranom prijelaznom strukturom **TS18**, na razini teorije M06-2X/6-311+G(d,p)

U seriji linearnih homologa od koji sadrže od jedan do osam benzenskih prstenova (Slika 50) najveća promjena $\Delta G^\ddagger$ vrijednosti uočena je u seriji od pirola, benzena, naftalena do antracena. U seriji nakon antracena ne dolazi do značajne promjene (smanjenja) $\Delta G^\ddagger$ vrijednosti. Teorijski pretpostavljene reaktivnosti izoindola slažu se s našim prethodnim računalnim istraživanjima benzanulacije izobenzofurana, koje je pokazalo da dolazi do povećanja reaktivnosti za cikloadicijske reakcije u seriji od izobenzofurana do nafto[2,3-*f*]furana i antra[2,3-*c*]furana, dok nelinearna benzanulacija daje suprotan učinak.¹⁴⁵

Uočeni trend reaktivnosti može se objasniti povećanjem HOMO energetske razine u seriji homologa izoindola na Slici 49 i smanjenju aromatičnosti pirolnog dijela koje pokazuje HOMA, MCI indeks (Tablica 1). NICS indeks koji uzima u obzir doprinos samo π -elektrona pokazuje obrnuti trend. Trend smanjivanja aromatičnosti slaže se s HOMA računima za poliaromatske ugljikovodike.¹⁴⁶

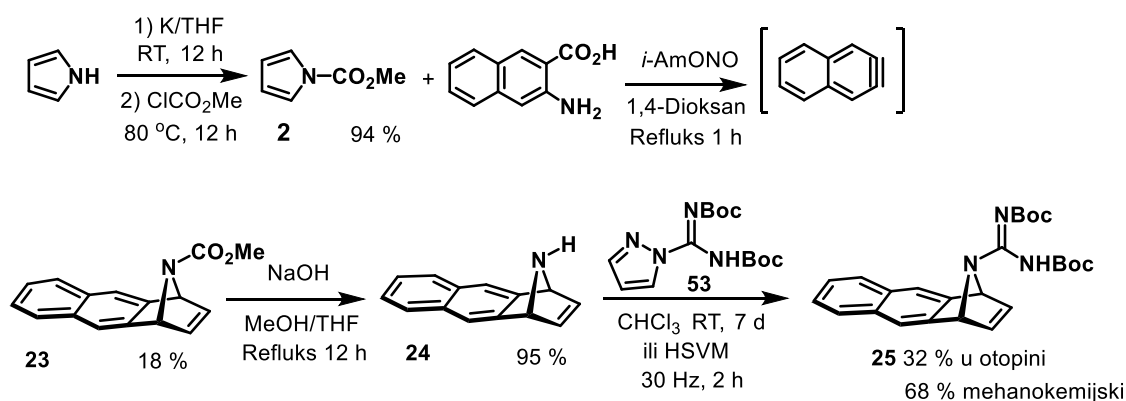
Tablica 1. Indeksi aromatičnosti, energije HOMO orbitala i slobodne energije reakcija s acetilenom serije homologa izoindola

	MCI ^A	HOMA ^A	HOMAG ^B	E_{HOMO}^E	ΔG_{rxn}^C
II1	0,580	0,778	0,778	-0,299	9,37
II11	0,558	0,788	0,731	-0,259	-12,34
II18	0,548	0,752	0,657	-0,222	-22,86
II22	0,540	0,737	0,659	-0,204	-25,27
II23	0,536	0,705	0,639	-0,192	-29,83
II24	0,532	0,690	0,639	-0,183	-31,15
II25	0,530	0,677	0,623	-0,176	-31,68
II26	0,528	0,669	0,641	-0,171	-32,16
II27	0,527	0,664	0,645	-0,167	-32,73

^a Pirolni prsten; ^b HOMA za cijelu molekulu; ^c ΔG_{rxn} / kcal mol⁻¹; ^d M062X/6-311+G(d,p) za HOMA, i ΔG_{rxn} , M062X/6-311G(d,p) za MCI; ^e ϵ_{HOMO} /eV

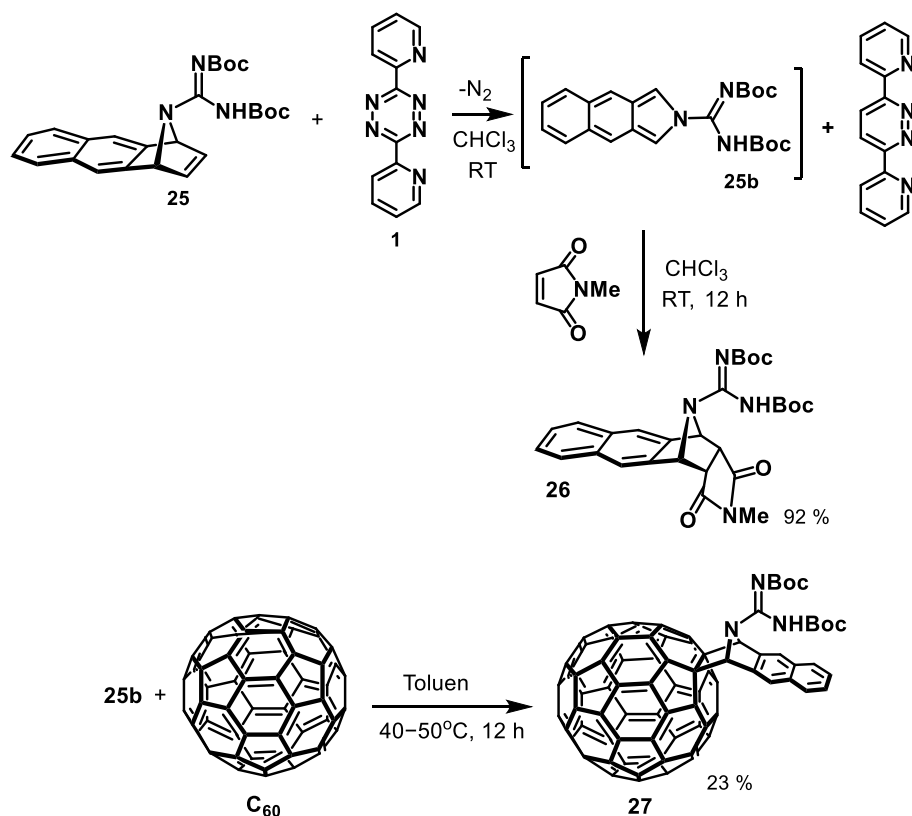
Prema teorijski dobivenim rezultatima, izoindoli **II18 (25b)** i **II22 (33b)** odabrani su za eksperimentalno istraživanje. Prethodno je sintetiziran *N*-amidinoizoindol **II11 (9b)**.

Sinteza prekursora izoindola **25b** (Slika 51) provedena je Malpassovim postupkom¹⁰⁶ reakcijom pirola **2** s naftalen-2,3-arinom koji je *in situ* generiran iz 3-aminonaftalen-2-karboksilne kiseline i izoamil-nitrita. Karbamat **23** hidroliziran je s natrijevim hidroksidom u smjesi MeOH/H₂O u amin **24**. Amin **24** je gvaniliran s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom otopini ili mehanokemijski. Iskorištenje u sintezi u otopini je 32 %, uz vrijeme trajanja reakcije 7 dana, dok je u mehanokemijskoj sintezi iskorištenje značajno veće, 68 %, uz bitno kraće vrijeme reakcije od 2 h.



Slika 51. Sinteza prekursora izoindola **25b**

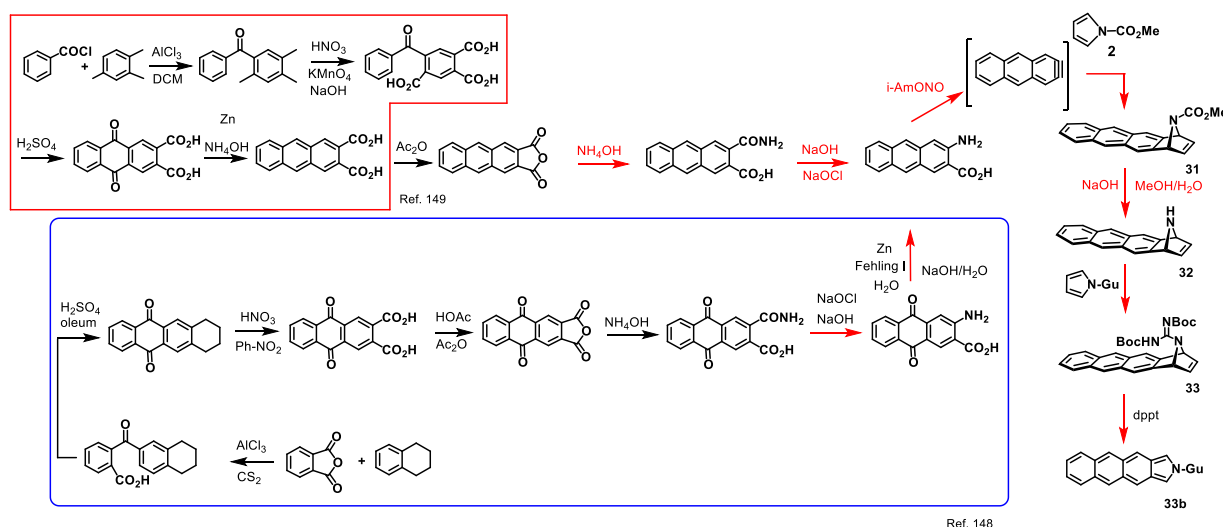
Izoindol **25b** generiran je Warrenerovom metodom, adicijom dipiridiltetrazina dppt na prekursor **25** na sobnoj temperaturi. Reakcija je potpomognuta napetom piramidaliziranom olefinskom vezom 7-azabicyklo[2.2.1] sustava.¹⁴⁷ Dodatkom dienofila kao što je *N*-metilmaleimid ili fuleren- C_{60} nastaju cikloadukti **26** i **27** u iskorištenjima od 92 % i 23 % (Slika 52). Ovakva reakcija s dienofilima *in situ* indirektan je dokaz postojanja reaktivnog izoindola **25b** u otopini, što nije bilo moguće sa sigurnošću utvrditi iz ^1H NMR spektra.



Slika 52. Cikloadicije izoindola **25b** s *N*-metilmaleimidom i fulerenom- C_{60}

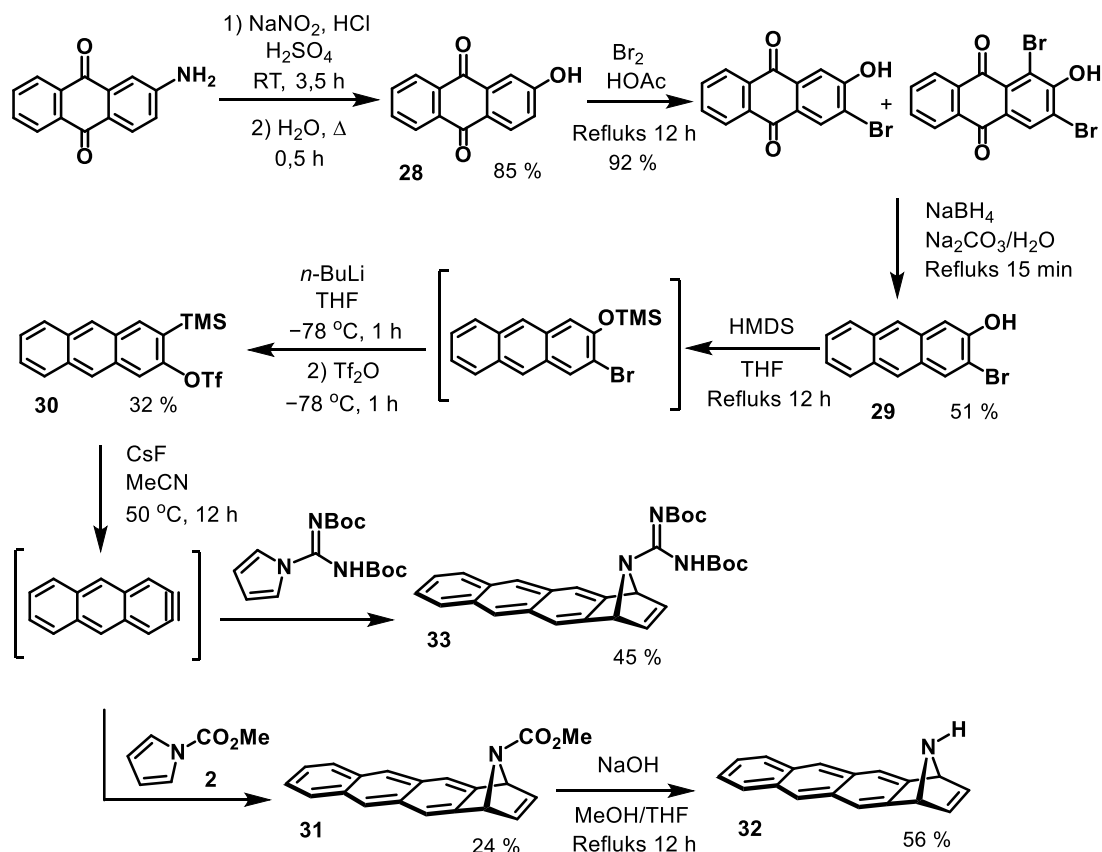
Nastavno sintetskim putevima za izoindole **9b** i **25b**, generiranje arina iz 3-aminoantracen-2-karboksilne kiseline zagrijavanjem s amil-nitritom odabrano je kao sintetski put za prekursor izoindola **33b** (Slika 53). U literaturi jedini opisani primjer sinteze 3-aminoantracen-2-karboksilne kiseline polazi iz tetralina.¹⁴⁸ Reakcijom tetralina s ftalanhidridom u ugljikovom disulfidu uz aluminijev(III) klorid nastaje karboksilna kiselina koja se ciklizira u drugom stupnju pomoću koncentrirane sumporne kiseline. Oksidacija nastalog spoja s dušičnom kiselinom u nitrobenzenu daje antrakinon-2,3-dikarboksilnu kiselinu, koja se prevodi u anhidrid grijanjem s acetanhidridom. Anhidrid se otvori s amonijakom, a nastali amid se Hofmannovom

degradacijom prevodi u 3-aminoantrakinon-2-karboksilnu kiselinu koja se reducira u 3-aminoantracen-2-karboksilnu kiselinu. Koraci do Hofmannove degradacije uspješno su ponovljeni, dok degradacija niti u uvjetima s hipokloritom niti s hipobromitom nije bila uspješna. Alternativni reakcijski put polazeći iz antracen-2,3-dikarboksilne kiseline također je isproban. Analogno, dikiselina je prevedena u anhidrid koji je zatim otvoren s amonijakom te je isprobana Hofmannova degradacija. Niti u ovom slučaju produkt nije izoliran, te se od sintetskog puta moralo odustati.



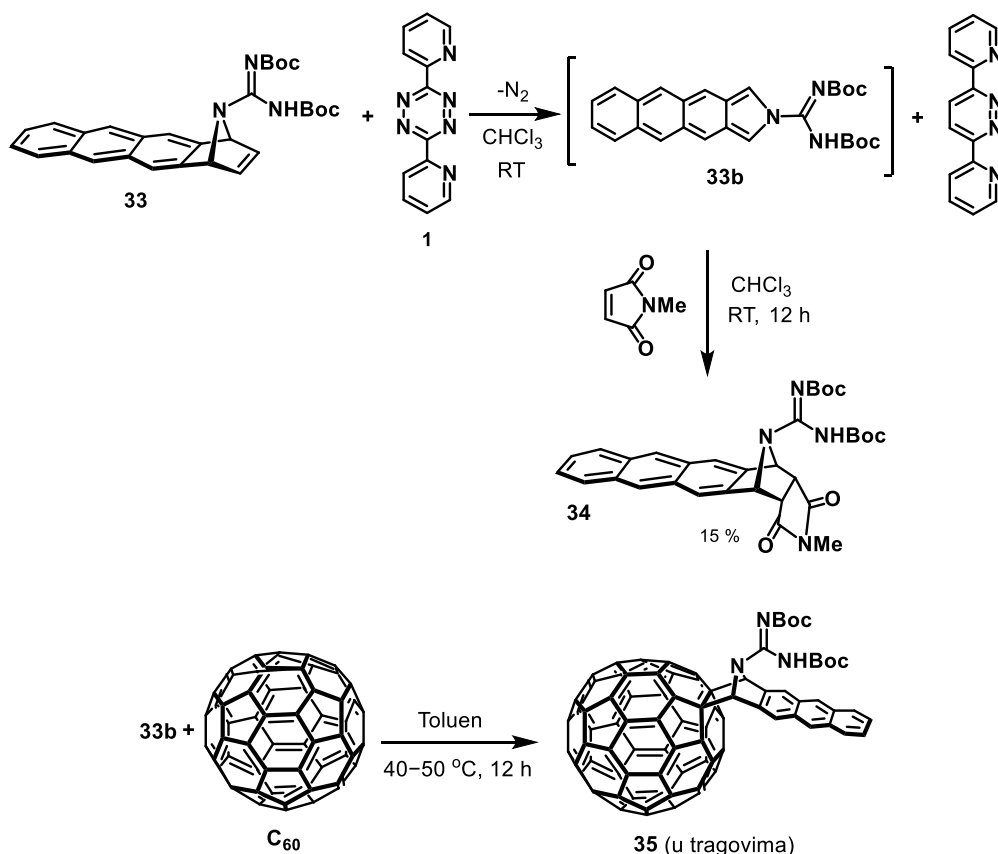
Slika 53. Sintetski put za izoindol **33b** preko 3-aminoantracen-2-karboksilne kiseline^{148,149}

Priprava antracen-2,3-arina debromiranjem 2,3-dibromoantracena s *n*-butilitijem opisana je u literaturi, međutim reakcijski uvjeti s *n*-butilitijem nisu prikladni za uvođenje gvanidinske skupine reakcijom primjerice s pirolom **5**. Stoga je pripremljen novi *o*-trimetilsililariltriflat – Kobayashijev reagens, kojim je moguće generirati arin u blagim uvjetima pri sobnoj ili blago povišenoj temperaturi.



Slika 54. Sintetski put za izoindol **33b** preko Kobayashijevog reagensa **30**

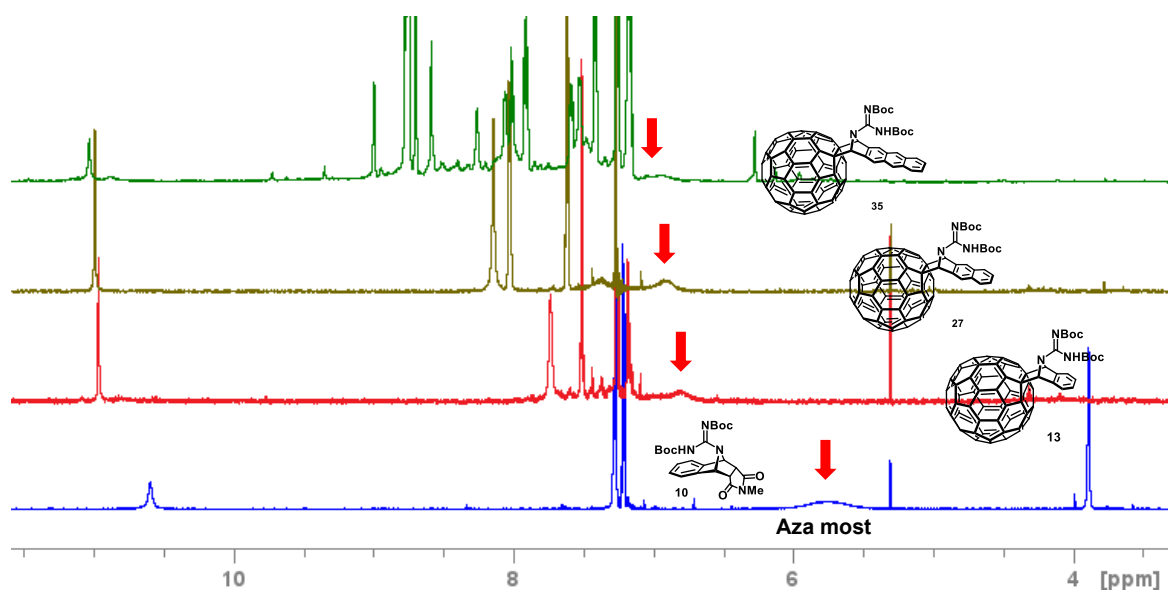
Alternativni sintetski put (Slika 54) stoga kreće iz 2-aminoantrakinona koji se s natrijevim nitritom u sumpornoj kiselini prevodi u 2-hidroksiantrakinon.¹¹² Sinteza 2-brom-3-hidroksiantracena provedena je po postupku Škalamere i suradnika¹¹³, počevši bromiranjem 2-hidroksiantrakinona, zatim redukcije nastale smjese produkata s natrijevim borhidridom. Kobayashijev reagens **30** dobiven je dvostupanjskom sintezom analognim putem kao za sintezu naftalenskog derivata objavljenog u literaturi.¹¹⁴ Reakcijom 2-brom-3-hidroksiantracena s heksametilen-disilazanom dobiven je -OTMS međuprodukt koji je bez izolacije korišten u idućem stupnju. Pri -78°C , dodatkom *n*-butillitija, zatim i trifluormetansulfonskog anhidrida dobiven je reagens **30** u iskorištenju od 32 %. Antracen-2,3 arin generiran s cezijevim fluoridom u acetonitrilu uz prisustvo pirola **5** u otopini pri čemu je dobiven cikloadukt **33** u iskorištenju od 45 %. Alternativna sinteza je isprobana analogno metodama za izoindol i benzoizoindol s *N*-karboksimetilpirolom, koji je u cikloadiciji s arinom dao cikloadukt **31**. Hidrolizom spoja **31** dobiven je amin **32**, međutim gvanilacijom s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom u otopini i mehanokemijski dobivena je samo mala količina produkta **33**.



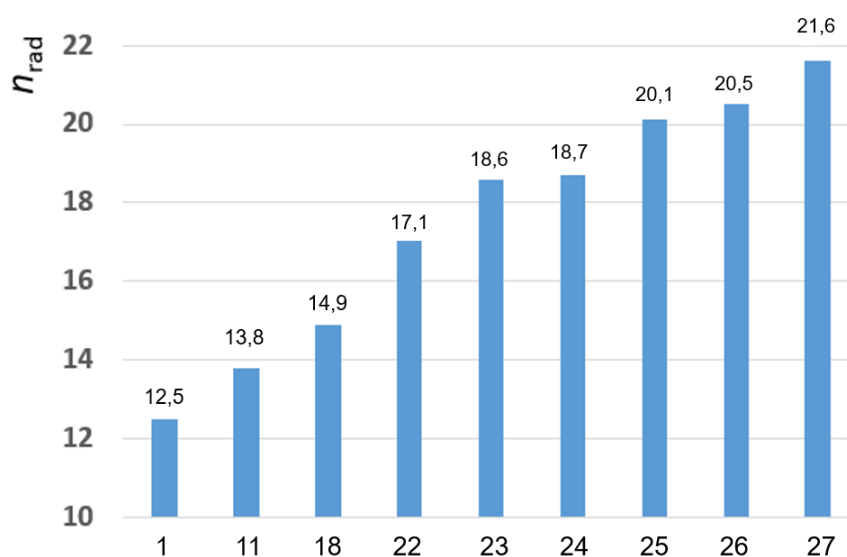
Slika 55. Cikloadicije izoindola **33b** s *N*-metilmaleimidom i fulerenom- C_{60}

Kao i slučaju izoindola **25b**, izoindol **33b** nije uspješno dokazan ^1H NMR spektroskopijom u otopini, što se slaže s nestabilnošću poznatog 1,3-difenil-2-metilnafto[2,3-*f*]izoindola.¹⁵⁰ Ova opažanja slažu se sa očekivanjima da višestruka linearna konjugacija *o*-kinoidalnih struktura izoindola smanjuje njihovu stabilnost, i čini opažanje izoindola **33b** teškim. Postojanje izoindola **33b** u otopini dokazano je kao i za izoindol **25b**, reakcijom s *N*-metilmaleimidom pri čemu je dobiven cikloadukt **34** u iskorištenju od 15 % (Slika 55). Cikloadukt s fulerenom- C_{60} dobiven je u tragovima i nije uspješno izoliran, međutim potvrđen je HRMS spektrom sirove smjese, signalima m/z 1180,2231 (M^+), i m/z 1202,2058 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

Na Slici 56 prikazan je učinak magnetskog odsjenjenja fulerena i aromatskih jedinki na položajima *N*-premoštenja s cikloaduktima s izoindolima **9b**, **25b** i **33b**, gdje je vidljiv trend u usporedbi s cikloaduktom **10**. Nestabilnost izoindola **25b** i **33b** u otopini može se pripisati povećanjem diradikalnog karaktera (n_{rad}) u seriji homologa izoindola, izračunato metodom CASSCF(2,2)/6-31G(d) (Slika 57).



Slika 56. Učinak odsjajenja fulerena i aromatskih jedinica na položajima *N*-premoštenja s cikloaduktima izoindola **9b**, **25b** i **33b**

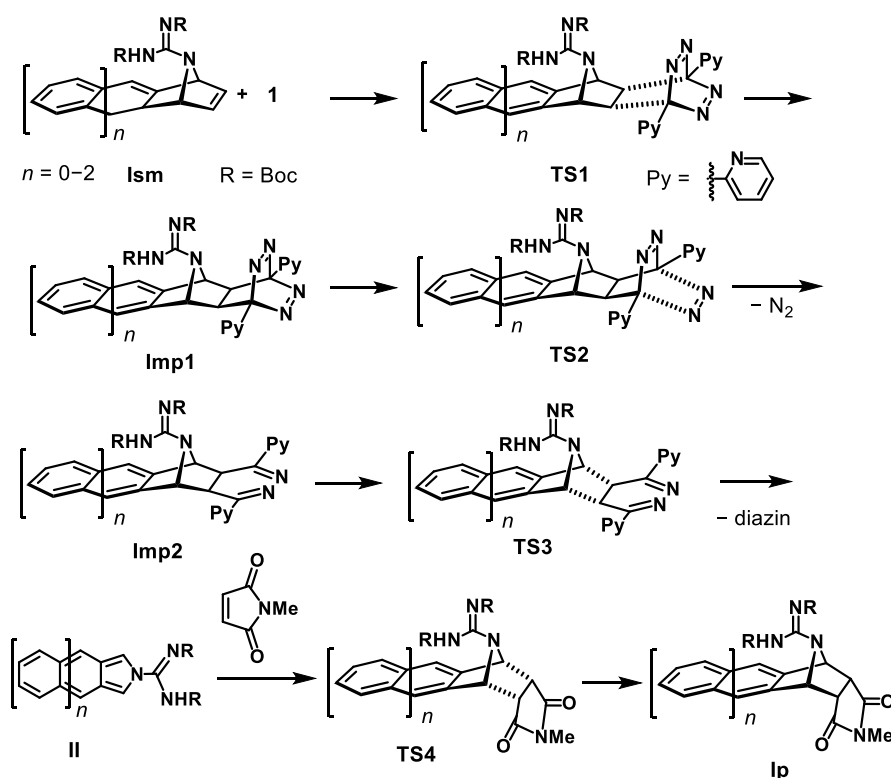


Slika 57. Diradikalni karakter ($n_{\text{rad}}/\%$) linearnih homologa izoindola ($n_{\text{rad}} = 100|\text{Coeff.}(\varphi_2)|/\sqrt{2}$, gdje je $\text{Coeff.}(\varphi_2)$ koeficijent dvostruko pobuđene konfiguracije u valnoj funkciji CASSCF(2,2))¹²⁶

Kompetijski pokusi s ekvimolarnim količinama dva prekursora izoindola **9b** i **25b** ili **25b** i **33b** s 0.5 ekvivalenta *N*-metilmaleimida dali su odnos pojedinih cikloadukata suprotno računalno predviđenim reaktivnostima. Cikloadukti s *N*-metilmaleimidom, **10** i **26** dobiveni su

u odnosu 2:1 iz prekursora **9b** i **25b**, dok su u paru viših homologa izoindola **25b** i **33b** dobiveni cikloadukti **26** i **34** u odnosu 2,2:1.

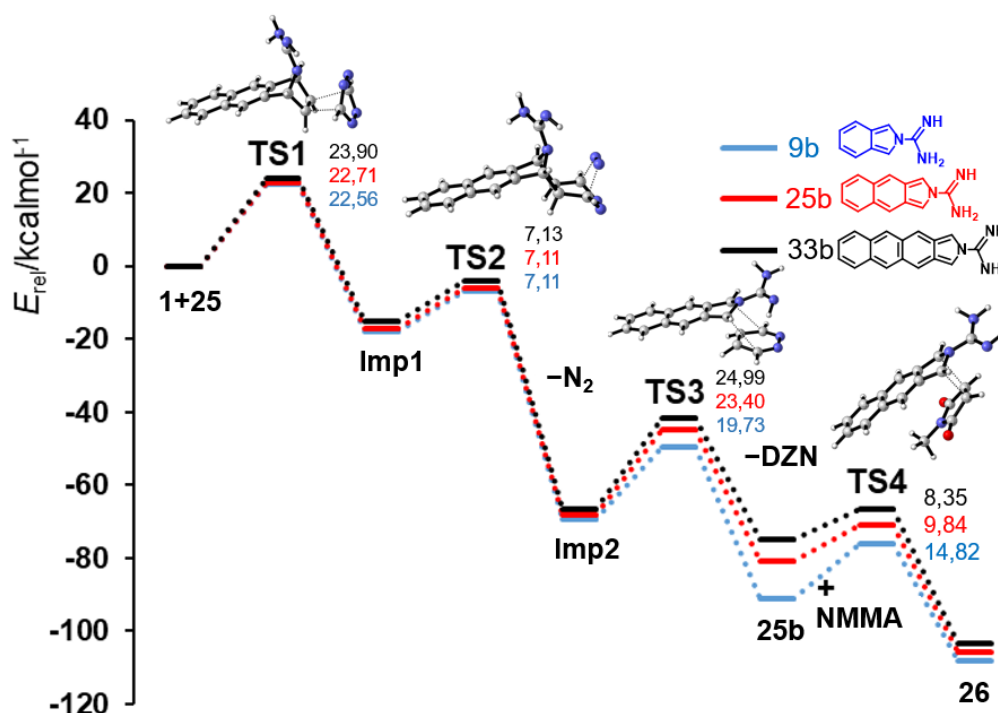
Opaženi rezultati mogu se objasniti detaljnim reakcijskim mehanizmom nastajanja izoindola (Slika 58) koji se odvija u više koraka. Prvi korak je Diels-Alderova cikloadicija prekursora izoindola **Ism** s dppt, nastali cikloadukt zatim se raspada rDA reakcijom gubitkom molekule dušika pri čemu nastaje dihidropiridazinski međuprodukt **Imp1**. Dolazi do ponovne rDA reakcije pri čemu međuprodukt preko **TS3** prelazi u izoindol **II** i 3,6-bis(2-piridil)piridazin. Cikloadukti s *N*-metilmaleimidom nastaju tek u zadnjem stupnju, stoga je jasno da u kompeticijskim pokusima mora doći do nekoliko reakcija prije reakcije u kojoj nastaje produkt. Nastanak produkta zbog toga nije vođen reaktivnošću samog izoindola već njegovom koncentracijom u reakcijskoj smjesi, koja je uvjetovana kinetikom njegovog nastajanja iz prekursora **Ism**. Izoindol koji najbrže nastaje reagirati će s dienofilom prije izoindola koji nastaje sporije u reakcijskoj smjesi.



Slika 58. Reakcijski mehanizam nastajanja izoindola i reakcija s *N*-metilmaleimidom

Pretpostavke su potkrijepljene M062X/6-311+G(d,p) računima reakcijskog mehanizma. Rezultati pokazuju da su ključne energetske barijere koje određuju koncentracijski odnos

izoindola u reakcijskoj smjesi cikloadicija dppt s prekursorima izoindola preko **TS1** i rDA reakcija međuprodukta **Imp2** preko **TS3**. Energetske razine **TS1** nisu značajno različite, unutar 1,34 kcal mol⁻¹, međutim za rDA reakciju, **TS3**, razlikuju se, te je nastajanje izoindola **9b** povoljnije 3,67 kcal mol⁻¹ u odnosu na **25b** i 5,26 kcal mol⁻¹ u odnosu na **33b**. Molekula dušika eliminira se preko **TS2** s vrlo malom energijskom barijerom, bez razlike u visini za sva tri izoindola. Energetske barijere za zadnji korak cikloadicije s *N*-metilmaleimidom **TS4** potvrđuju predviđene reaktivnosti izoindola **33b** > **25b** > **9b** (Slika 59).



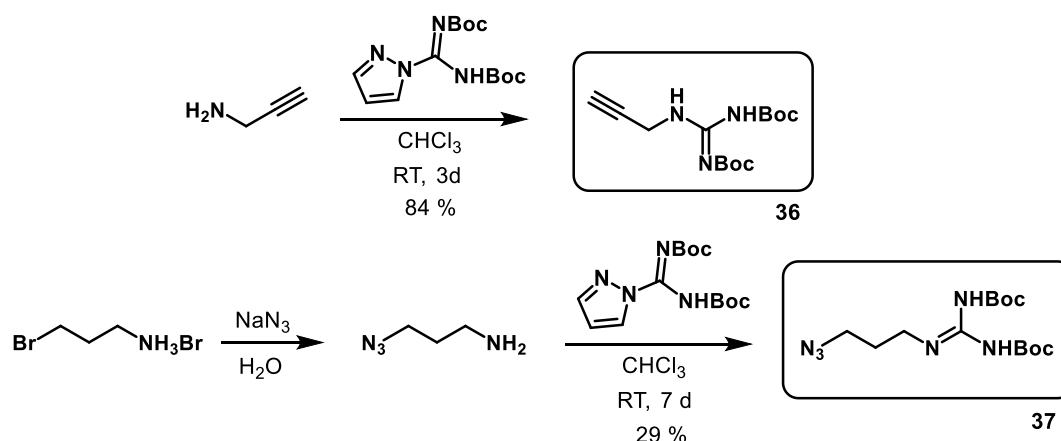
Slika 59. Reakcijski put i energetske barijere za nastajanje izoindola (mehanizam na Slici 58) i Diels-Alderova reakcija s *N*-metilmaleimidom. (Optimizirane TS za izoindol **25b**)

Aktivacijske barijere viših homologa izoindola pokazuju kontinuiran porast energija barijera za eliminaciju 3,6-bis(2-piridil)piridazina **TS3** i energijsku „kaznu“ za nastajanje manje stabilnih izoindola koja je manje značajna nakon izoindola **II22** (**33b**), s razlikama ne značajnim kao kod spojeva **9b**, **25b** i **33b**.

4.2. Sinteza derivata gvanidina 1,3-dipolarnim cikloadicijskim reakcijama

U ovom dijelu rada istražena je mogućnost sinteze derivata gvanidina pomoću 1,3-dipolarnih cikloadicijskih reakcija, azid-alkin klik-reakcijom te reakcijom azometin-ilida kao 1,3-dipola.

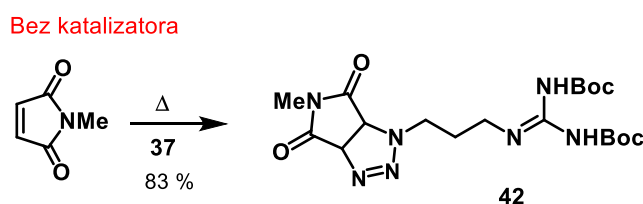
U slučaju CuAAC reakcije sintezi se može pristupiti u dva smjera, uvođenjem alkinske ili azidne skupine u derivate gvanidina. Sharplessova cikloadicija katalizirana bakrom(I), CuAAC klik-reakcija je 1,3-dipolarna cikloadicijska reakcija između azidne i alkinske funkcionalne skupine pri čemu nastaju 1,4-disupstituirani derivati 1,2,3-triazola. Odvija se pri sobnoj temperaturi ili pri blagom zagrijavanju, uz gotovo kvantitativno iskorištenje i potpunu regiospecifičnost, a nastali triazol stabilan je kemijski i termički, što omogućuje široku primjenu ove reakcije.



Slika 60. Shema sinteze alkina **36** i azida **37**

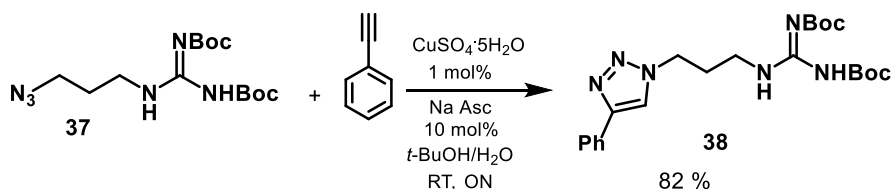
Za početne eksperimente odabrani su literaturno poznati azid s Boc-gvanidinskom funkcionalnom skupinom i propilenskom razmaknicom **37**¹¹⁶ te Boc-gvanilirani propargilamin **36**¹¹⁵ (Slika 60). Azid s etilenskom razmaknicom također je razmatran kao mogući reagens za uvođenje gvanidinske funkcionalnosti, međutim polazni 2-azidoetilamin potencijalno je eksplozivan zbog malog omjera ugljika i dušika u molekuli. Stoga, i sinteza azida s propilenskom razmaknicom **37** nije provedena po literaturnom postupku kako bi se izbjeglo rukovanje s čistim azidom. 3-Azidopropilamin nije izoliran već se koristio kao otopina u koraku gvanilacije. Reakcijom 3-brompropilamonijevog bromida s natrijevim azidom u vodi pri 70 °C, zatim zaluživanjem s kalijevim hidroksidom dobiven je 3-azidopropilamin, koji je ekstrahiran s dietil-eterom. Organski ekstrakt osušen je s bezvodnim natrijevim karbonatom, te je

gvanilacijom s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom u dietil-eteru dobiven azid **37** u iskorištenju od 29 %. Kloroform je uobičajeno otapalo za gvaniliranje s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom, međutim klorirana otapala nisu kompatibilna s natrijevim azidom zbog mogućeg nastanka eksplozivnih organskih azida zbog čega se ne preporuča njihovo korištenje. Sinteza alkina **36** provedena je gvaniliranjem propargil-amina s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-karboksamidinom u otopini te je produkt izoliran u iskorištenju od 84 % nakon kromatografije.



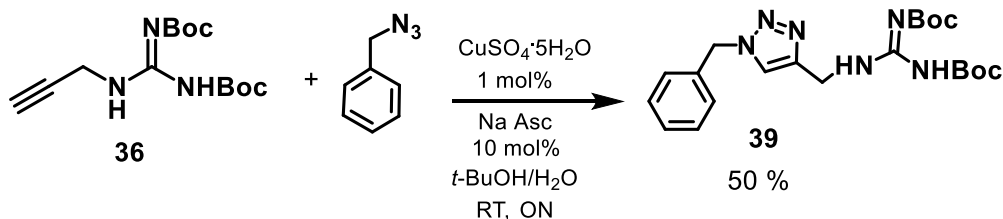
Slika 61. Huisgenova reakcija bez katalizatora, između *N*-metilmaleimida i azida **37**

Huisgenova cikloadicijska reakcija (bez katalizatora) ispitana je reakcijom azida **37** s *N*-metilmaleimidom pri 70 °C, pri čemu je dobiven cikloadukt **42** u iskorištenju od 83 % (Slika 61).

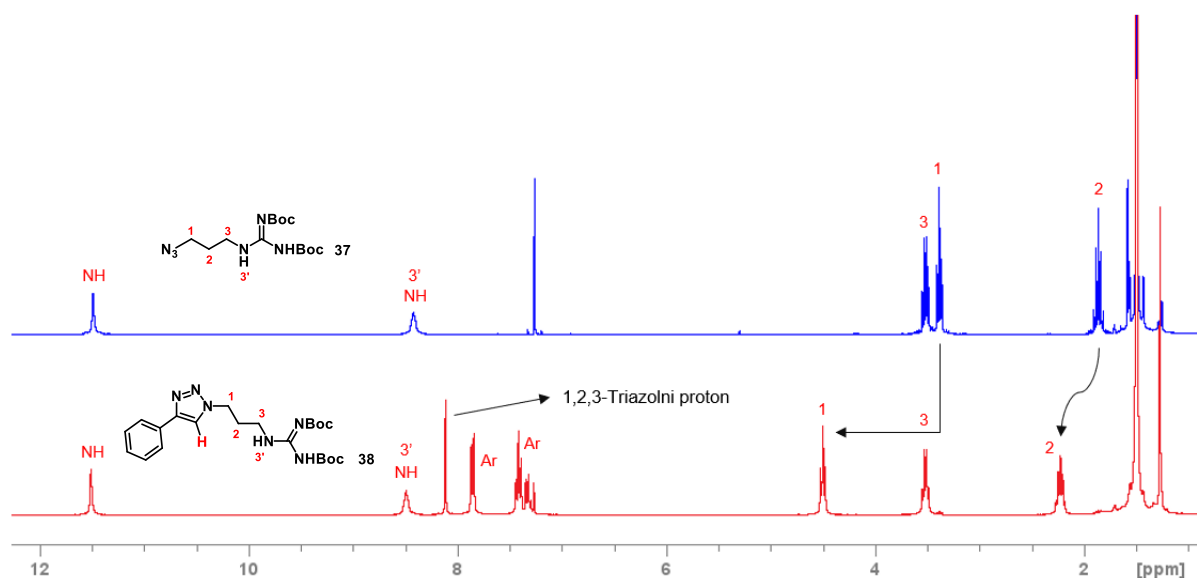


Slika 62. CuAAC reakcija azida **37** s fenilacetenom

Nadalje ispitana je prva u seriji CuAAC reakcija s azidom **37** reakcijom s komercijalno dostupnim fenilacetenom (Slika 62). Reakcijom azida **37** u sustavu *tert*-butanol/H₂O s fenilacetenom dobiven je produkt **38** u iskorištenju od 82 %. Uvođenje gvanidinske skupine alkinskim derivatom gvanidina ispitano je reakcijom alkina **36** s benzil-azidom pri čemu je dobiven spoj **39** u iskorištenju od 50 % koji je strukturom vrlo sličan prethodnom produktu **38** (Slika 63). Ovime je potvrđena pretpostavka da se gvanidinska funkcionalnost može uvesti u molekulu ili pomoću gvanidinskih derivata azida ili gvanidinskih derivata alkina.

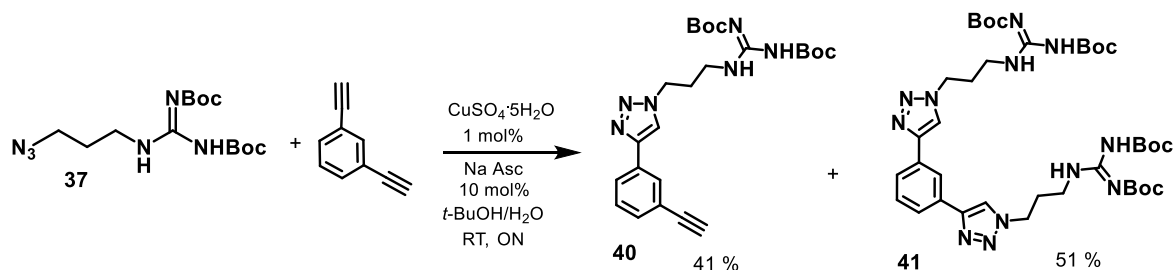
Slika 63. CuAAC reakcija alkina **36** s benzilazidom

CuAAC reakcija ima nekoliko karakterističnih signala u ^1H NMR spektru. Za početak, ako se promatra ^1H NMR spektar reakcijske smjese, može se uočiti nestanak signala koji pripada terminalnom alkinskom protonu. U reaktantu taj proton se u spektru pretežito kao triplet, pojavljuje u području oko 2,5 do 3,5 ppm. Odsutnost tog signala nakon reakcije ukazuje na uspješnu cikloadicijsku reakciju i povezivanje reaktanata u triazolni prsten. Produkt CuAAC reakcije, 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol ima prepoznatljivi aromatski signal protona na položaju 5 prstena u ^1H NMR spektru. U spektru se pojavljuje kao singlet, a zbog toga što je proton vrlo magnetski odsjenjen, signal se nalazi u području od oko 7,5 do 9,0 ppm.

Slika 64. Naznačen karakteristični signal 1,2,3-triazolnog protona u ^1H NMR spektru (CDCl_3)

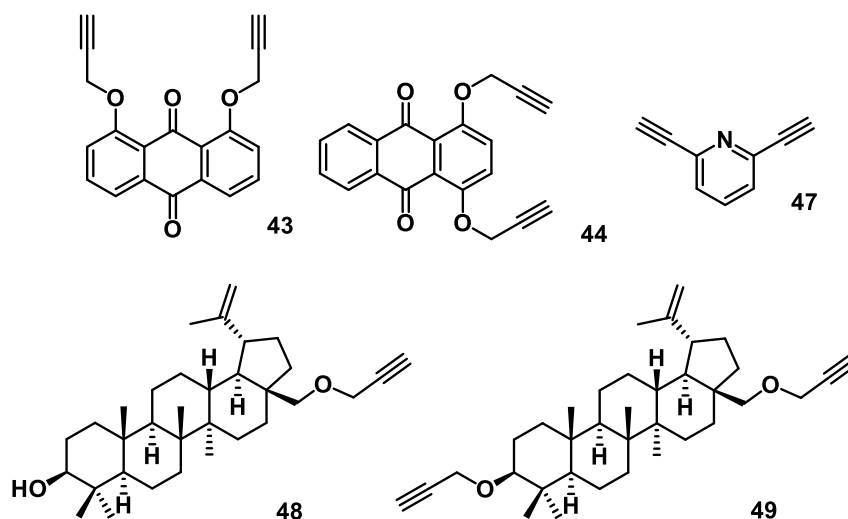
Prva sinteza bis-gvanidinskog sustava u seriji je provedena s komercijalno dostupnim 1,3-dietinilbenzenom reakcijom s azidom **37** pri sobnoj temperaturi u standardnom sustavu *tert*-butanol/ H_2O . Reakcijom je nastala smjesa mono produkta **40** te bis-gvanidinskog sustava **41** u iskorištenju od 41 % i 51 %. Ovakav sustav zanimljiv je zbog mogućih svojstava stvaranja

kompleksa, primjerice s anionima organskih kiselina, pri čemu može doći do promjene nekih spektroskopskih svojstava.



Slika 65. Sintaza bis-gvanidinskog sustava CuAAC reakcijom polazeći od 1,3-dietinilbenzena i azida **37**

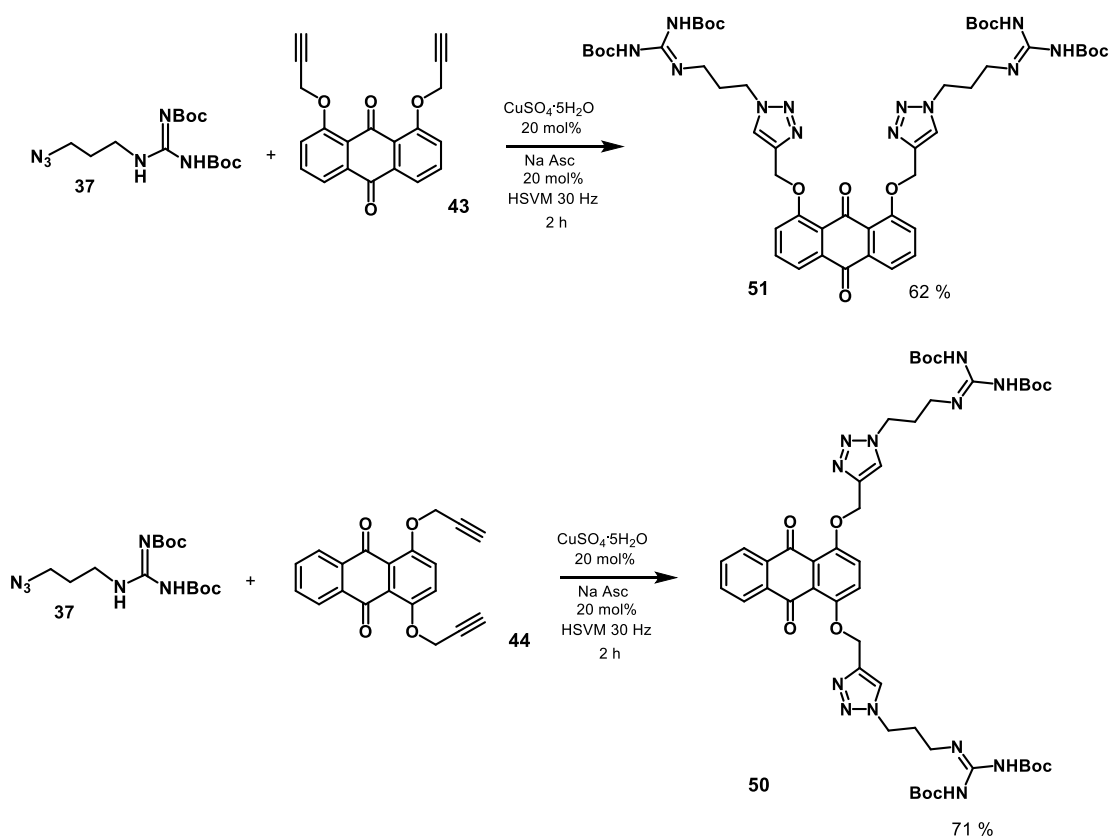
Temeljeno na ovoj reakciji planirana je sinteza nekoliko okosnica za pripremu bis-gvanidinskih sustava kako bi se takva svojstva mogla ispitati UV/Vis spektroskopijom. Odabrane su četiri vrste alkinskih okosnica za reakcije s gvanidinskim azidom s propilenskom razmaknicom **37**. Prve dvije okosnice temeljene su na dihidroksiantrakinonu supstitucije 1,4- **44** i 1,8- **43**, okosnica temeljena na 1,4-diaminoantrakinonu **46b**, zatim piridinska 2,6- okosnica **47** te okosnice temeljene na prirodnom triterpenu betulinu **48** (mono) i **49** (bis) (Slika 66).



Slika 66. Bis-alkinske okosnice **43**, **44**, **47**, **48** i **49**

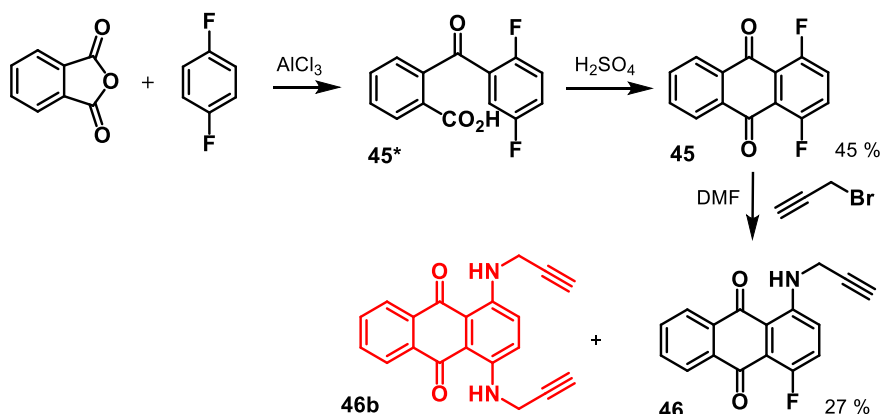
Prema literaturnim postupcima¹¹⁷ sintetizirane su dihidroksiantrakinonske okosnice **43** i **44**. U reakcijama azida **37** u sustavu *tert*-butanol/ H_2O i okosnica **43** i **44** nije došlo do reakcije te su

izolirani samo reaktanti. Isprobano je nekoliko uobičajeno korištenih sustava otapala za CuAAC reakcije, te su osim *tert*-butanol/H₂O isprobani i sustavi etanol/H₂O te aceton/H₂O, međutim, pretpostavljeno zbog niske topljivosti antrakinona i njegovih derivata nije došlo do reakcije. Ponavljanjem reakcije mehanokemijski bez prisustva otapala, mljevenjem reakcijske smjese 2 h, dobiveni su bis-gvanidinski produkti **50** i **51** u iskorištenjima od 71 % i 62 %.



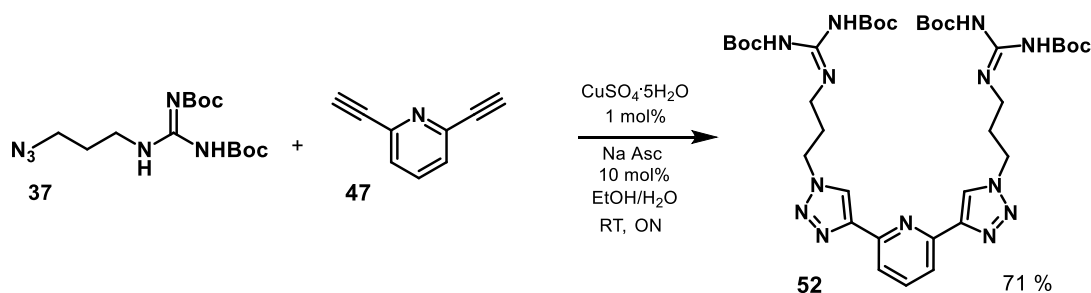
Slika 67. Antrakinonski bis-gvanidinski sustavi **50** i **51** dobiveni CuAAC reakcijom

Premda su standardno korišteni sustavi otapala za CuAAC reakciju pretežito ekološki prihvatljivi, radi se o zapaljivim i hlapljivim organskim otapalima koje je potrebno zbrinuti nakon reakcije. Korištenjem mehanokemijske sinteze stvara se manje tekućeg organskog otpada koji zahtijeva skupe postupke zbrinjavanja, što je čini izuzetno privlačnom i u industrijskim uvjetima.

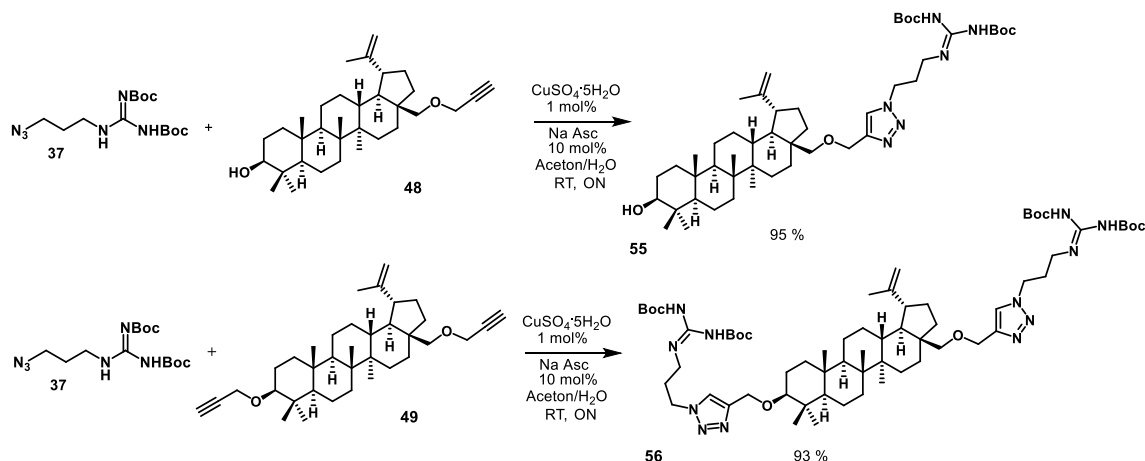
Slika 68. Sinteza bis-alkinske okosnice **46b**

Kako bi se ispitala razlika svojstava amino u odnosu na hidroksi poveznicu antrakinonske okosnice planirana je sinteza 1,4-bis(prop-2-in-1-ilamino)antrakinonske okosnice **46b**. Prema literaturnom postupku sintetiziran je 1,4-difluorantrakinon reakcijom pentafluorbenzena i ftalanhidrida uz aluminijev(III) klorid u iskorištenju od 45 %. Dobivanje 1,4-bis(prop-2-in-1-ilamino)antrakinonske okosnice **46b** prema literaturnom postupku provodi se reakcijom 1,4-difluoroantrakinona s propargil-bromidom u dimetil-formamidu pod inertnom atmosferom uz zagrijavanje na 110 °C. U više pokusa izoliran je samo mono produkt **46** u iskorištenju od 27 %, dok bis produkt nije nastao niti u tragovima (Slika 68). Isprobani su različiti uvjeti, reakcija je provedena i u DMSO kao otapalu, pri povišenoj temperaturi i s različitim koncentracijama reaktanata. Međutim, reakciju nije bilo moguće ponoviti te se moralo odustati od antrakinonske okosnice **46b**.

2,6-Dietinilpiridinska okosnica **26** sintetizirana je Sonogashirinom reakcijom prema literaturnom postupku iz 2,6-dibrompiridina i trimetilsililacetilena uz bis(trifenilfosfin)paladijev(II) klorid i bakrov(I) jodid u iskorištenju od 56 %. Sinteza bis gvanidinskog sustava s piridinskom okosnicom **47** provedena je na sobnoj temperaturi u sustavu etanol/H₂O te je bis produkt **52** nakon kromatografije izoliran u iskorištenju od 71 % (Slika 69).

Slika 69. Sinteza bis-gvanidinskog sustava **52**

Triterpenske betulinske okosnice sintetizirane su prema literaturnom postupku uz izmjene iz betulina i propargil-bromida. U literaturno opisanom postupku u odnosu na betulin korišteno je 3,9 ekvivalenta natrijevog hidrida i 3,1 ekvivalent propargil-bromida, međutim niti nakon 24 sata nije došlo do potpune konverzije betulina, zbog čega je dodana nova količina 3,9 ekvivalenta natrijevog hidrida i 3,1 ekvivalent propargil-bromida, te je reakcijska smjesa miješana 2 dana na sobnoj temperaturi. Nakon kromatografije, iz smjese je izoliran 28-*O*-propargilbetulin **48** i 3,28-*O,O'*-bis(propargil)betulin **49** u iskorištenjima od 55 % i 39 %. Sintetizirana su dva cikloadukta. Reakcijom s azidom **37** i ekvivalentom 28-*O*-propargilbetulina u sustavu aceton/H₂O dobiven je mono produkt **55** u iskorištenju od 95 %. Reakcijom s azidom **37** i 0.5 ekvivalenta 3,28-*O,O'*-bis(propargil)betulina sustavu aceton/H₂O dobiven je bis produkt **56** u iskorištenju od 93 %. Reakcije su prvotno provedene u sustavima *tert*-butanol/H₂O i etanol/H₂O, međutim u oba slučaja nije došlo do nastanka produkta. Oba cikloadukta bezbojne su krutine koje zbog nepostojanja kromofora ne apsorbiraju UV zračenje valne duljine 254 nm, te njihova vizualizacija na TLC pločicama s UV indikatorom nije moguća. Vizualizacija na TLC pločicama postignuta je vrlo dobro pomoću etanolne otopine fosfomolibdenske kiseline. Nebojenost spojeva i nemogućnost vizualizacije UV metodom otežava i njihovo pročišćavanje radijalnom kromatografijom. Derivatizacijom betulina i kasnije uvođenjem gvanidinske funkcionalnosti pomoću CuAAC reakcije pokazano je da se reakcija može koristiti za jednostavno i efikasno uvođenje gvanidinske funkcionalnosti u prirodne organske spojeve. Reakcija je preliminarno provedena sa propargilestradiolom i komercijalno dostupnim etinilestradiolom te je kvalitativno iz ¹H NMR spektara potvrđeno nastajanje produkata.



Slika 70. Sinteza betulinskog mono i bis-gvanidinskog sustava **55** i **56**

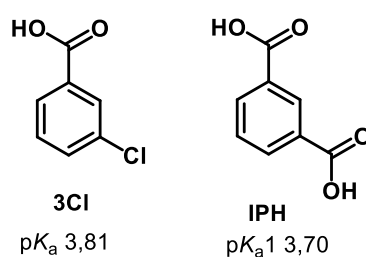
U nastavku istraživanja odabrana su dva bis gvanidinska sustava, 1,8-antrakinonski **51** i 2,6-piridinski **52** za reakcije deprotekcije Boc skupina i preliminarno ispitivanje mogućnosti kompleksiranja organskih kiselina u otopini.

Antrakinonski sustav **51** deprotektiran je pomoću trifluoroctene kiseline u diklormetanu, nakon uparavanja zaostaje trifluoracetatna sol koja je isprana s više malih porcija diklormetana kako bi se uklonili produkti raspada. Dobivanje slobodnog gvanidina nije moguće reakcijom s alifatskim aminima, kao ni primjerice s otopinom natrijevog karbonata, zbog veće bazičnosti gvanidina. Spoj je slabo topljiv, kao i drugi derivati antrakinona, što također otežava provođenje eksperimenata. Deprotoniranje je isprobano i s jakim bazama, natrijevim hidroksidom i kalijevim hidroksidom u više različitih koncentracija. Ukoliko je koncentracija baze niska ne dolazi do reakcije, a pri višim koncentracijama dolazi do raspada spoja te nastaje crni netopljivi talog. Reakcija je ponovljena i s 1,4-supstituiranim antrakinonskim sustavom **50** te su dobiveni jednaki rezultati. Stoga se u slučaju antrakinonskog bis gvanidinskog sustava moralo odustati od izolacije slobodnog, odnosno deprotoniranog neutralnog gvanidina te je za titracije korištena trifluoracetatna sol. Trifluoroacetatna sol sustava **51** otapa se u dimetil-sulfoksidu, otopina je žute boje, te je kao takva korištena za daljnje istraživanje.

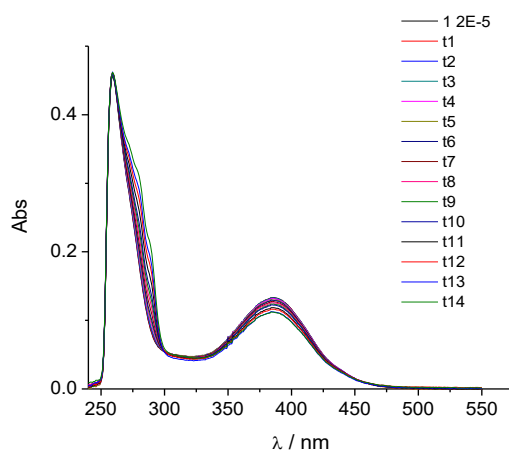
Bis-2,6 piridinski sustav **52** analogno je deprotektiran pomoću trifluoroctene kiseline u diklormetanu te nakon uparavanja zaostaje čista trifluoracetatna sol **53** u iskorištenju od 99 %, što se razlikuje od antrakinonskog sustava u kojem je došlo do djelomičnog raspada prilikom deprotekcije. Trifluoracetatna sol otapa se u metanolu, te je nakon otapanja dodatkom 1,5 ekvivalenata kalijevoeg hidroksida u otopinu prevedena u slobodni gvanidin. Nakon uparavanja

pod sniženim tlakom smjesa je ekstrahirana s deuteriranim acetonitrilom i profiltrirana preko PTFE filtera s veličinom pora 0,55 μm te je snimljen ^1H NMR spektar. NMR spektar pokazuje da su gvanidinske skupine u potpunosti deprotonirane, a nakon uparavanja otopine zaostaje čisti slobodni gvanidin **54** u iskorištenju od 63 %.

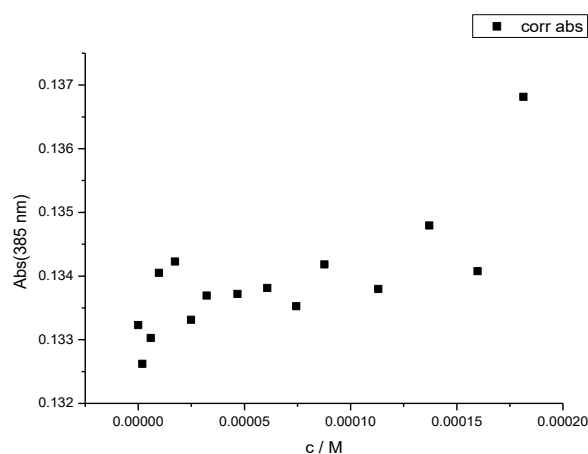
Oba sustava titrirana su s organskim kiselinama, a tijekom titracije praćen je UV/Vis spektrofotometrijom. Organske kiseline koje su odabrane za titraciju par je izoftalne kiseline i 3-klorbenzojeve kiseline zbog približno istih pK_a vrijednosti prvog stupnja disocijacije (Slika 71).



Slika 71. Karboksilne kiseline odabrane za UV/Vis titracije

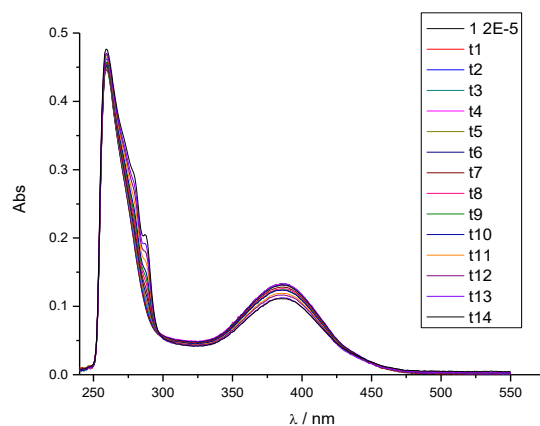


Slika 72. Promjene u UV/Vis spektru trifluoroacetatne soli bis-gvanidinskog sustava **51** prilikom titracije s 3-klorbenzojevom kiselinom **3Cl** u DMSO

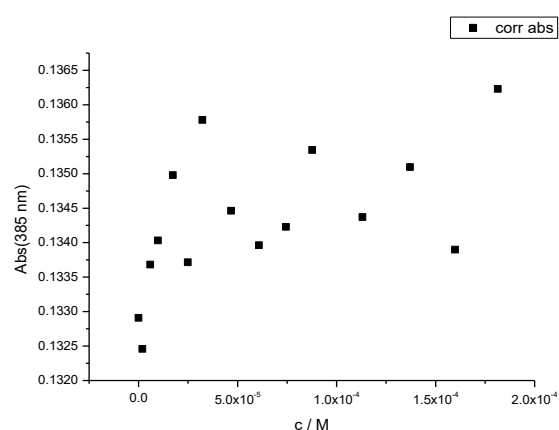


Slika 73. Ovisnost korigirane apsorbancije spoja trifluoroacetatne soli spoja **51** pri 385 nm o koncentraciji 3-klorbenzojeve kiseline **3Cl**

Promjene apsorbancije trifluoroacetatne soli spoja **51** pri 385 nm dodatkom 3-klorbenzojeve kiseline nisu dovoljno velike da bi se utvrdilo nastajanje kompleksa (Slika 73).

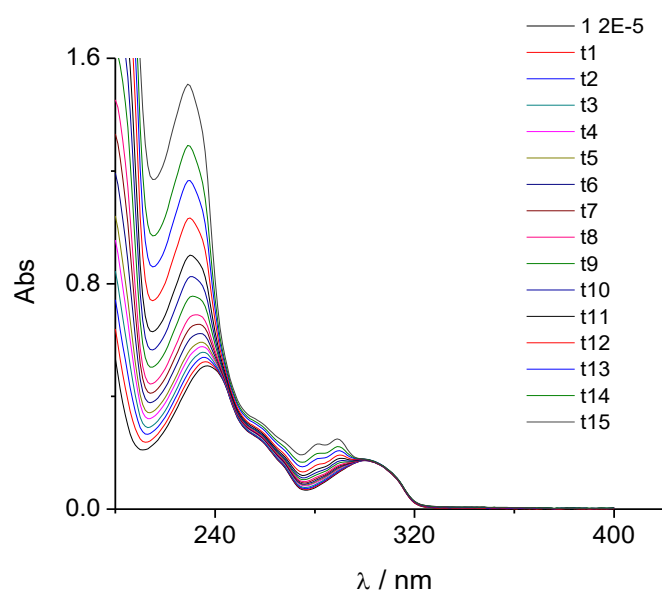


Slika 74. Promjene u UV/Vis spektru trifluoroacetatne soli bis-gvanidinskog sustava **51** prilikom titracije s izoftalnom kiselinom **IPH** u DMSO

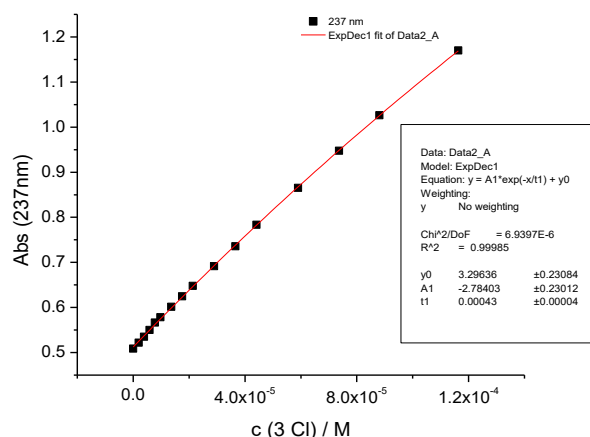


Slika 75. Ovisnost korigirane apsorbancije trifluoroacetatne soli spoja **51** pri 385 nm o koncentraciji izoftalne kiseline **IPH**

Promjene apsorbancije trifluoroacetatne soli spoja **51** pri 385 nm dodatkom izoftalne kiseline nisu dovoljno velike da bi se utvrdilo nastajanje kompleksa (Slika 75). Dodatno, u početnom dijelu UV/Vis spektra, od oko 230 do 280 nm dolazi do preklapanja signala spoja i izoftalne kiseline.



Slika 76. Promjene u UV/Vis spektru bis-gvanidinskog sustava **53** prilikom titracije s 3-klorbenzojevom kiselinom u acetonitrilu



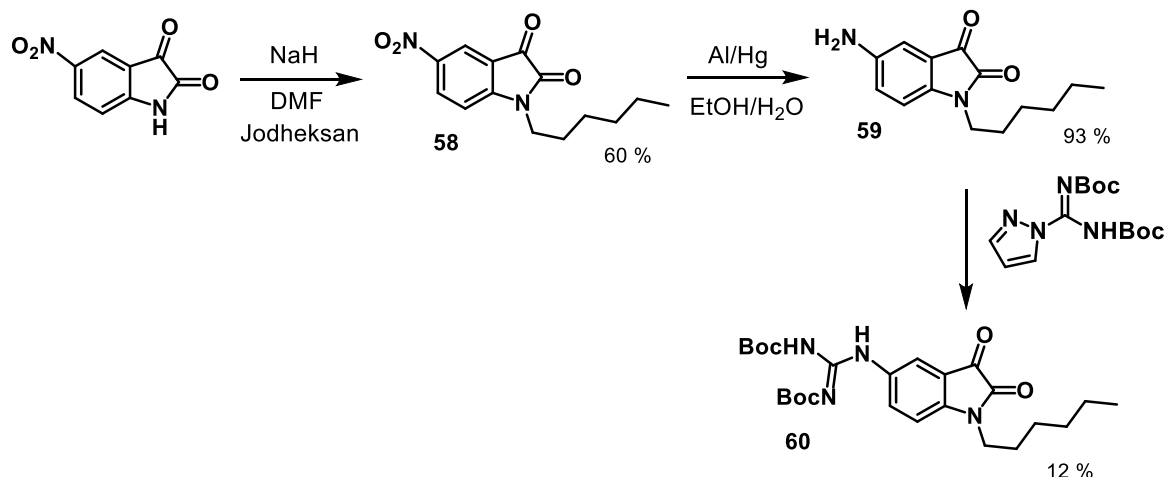
Slika 77. Ovisnost apsorbancije spoja trifluoroacetatne soli spoja **53** pri 237 nm o koncentraciji 3-klorbenzojeve kiseline

Također, za piridinski bis-gvanidinski sustav **53** promjene apsorbancije pri 237 nm dodatkom 3-klorbenzojeve kiseline nisu dovoljno velike da bi se utvrdilo nastajanje kompleksa (Slika 75). Iz ovih rezultata zaključeno je da bis-gvanidinski sustavi **51** i **53** nisu pogodni za kompleksiranje aniona i praćenje UV/Vis spektrofotometrijom. Moguć uzrok ovih rezultata je prevelika udaljenost gvanidinske skupine od kromoforne okosnice, te bi za daljnje istraživanje trebalo pripremiti kraću triazolnu razmaknicu, ili modificirati osnovnu alkinsku okosnicu ili koristiti kalorimetrijska mjerenja

U zadnjem dijelu istraživanja 1,3-dipolarnih cikloadicijskih reakcija za uvođenje gvanidinske funkcionalnosti ispitana je mogućnost uporabe azometin ilida funkcionaliziranih s gvanidinskom skupinom kao reaktivnih 1,3-dipola. U ovu svrhu, sintetizirano je nekoliko derivata izatina, alikiliranih s C6 lancem na dušiku kako bi se postigla bolja topljivost krajnjih produkata.

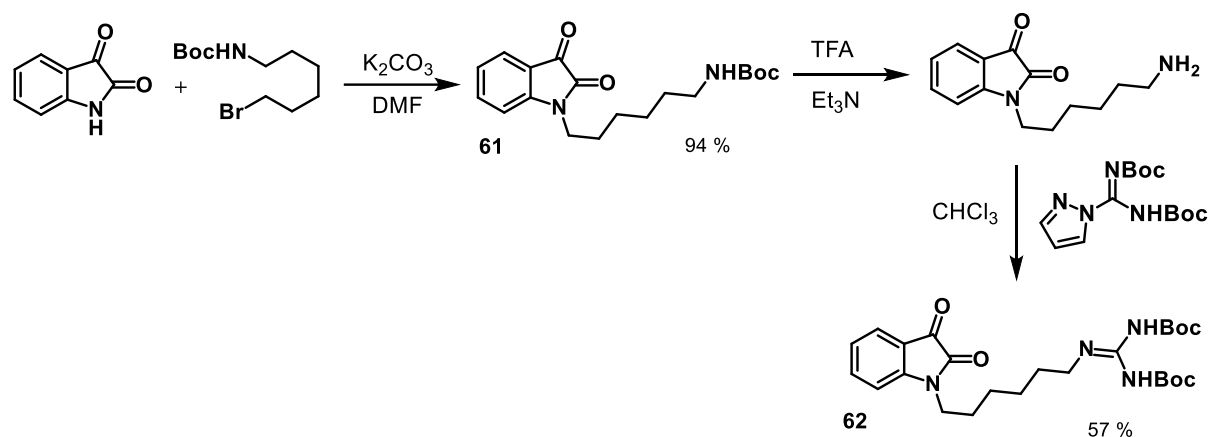
Spoj **57**, C6 alkilirani izatin dobiven je prema literaturnom postupku deprotonacijom izatina s natrijevim hidridom u dimetilformamidu i zatim alkilacijom s jodheksanom u iskorištenju od 19 %.¹²² Analognim postupkom sintetiziran je C6 derivat 5-nitroizatina **58** u iskorištenju od 60 %. Redukcijom s aluminijevim amalgamom dobiven je aromatski amino derivat **59** u iskorištenju od 93 %. Amino skupina gvanilirana je s *N,N'*-di-Boc-1*H*-pirazol-1-

karboksamidinom u kloroformu, a nakon kromatografije izoliran je gvanilirani produkt **60** u iskorištenju od 12 % (Slika 78).



Slika 78. Sinteza novog gvanidinskog derivata izatina **60**

Razrađen je plan sinteze derivata s gvanidinskom skupinom na alkilnom lancu **62**. Jedan od pristupa je sinteza alkilnog derivata s amino skupinom na kraju C6 lanca, zatim gvaniliranjem amino skupine s *N,N'*-di-Boc-1H-pirazol-1-karboksamidinom. Mogući reagens za ovaj pristup je komercijalno dostupan 6-bromheksilamonijev bromid. Naizgled jednostavan pristup ako se zanemare karbonilne skupine izatina koje su dovoljno nukleofilne, naročito na položaju 3, da mogu reagirati sa slobodnom amino skupinom. Reakcija je stoga provedena s Boc-zaštićenim 6-bromheksilaminom, koristeći bezvodni kalijev karbonat kao bazu u dimetilformamidu te je dobiven produkt **61** u iskorištenju od 94 %. Idući korak je Boc-deprotekcija amino skupine i gvanilacija s *N,N'*-di-Boc-1H-pirazol-1-karboksamidinom. Boc-deprotekcija s trifluoroctenom kiselinom u diklormetanu daje čistu trifluoroacetatnu sol u kvantitativnom iskorištenju. Međutim, kako je predhodno napomenuto, prilikom deprotonacije s natrijevim karbonatom kako bi se izolirao slobodni amin dolazi do polimerizacije spoja te nastaje netopljivi gel. Trifluoroacetatna sol stoga je deprotonirana izravno u otopini s trietilaminom uz prisustvo 2 ekvivalenta *N,N'*-di-Boc-1H-pirazol-1-karboksamidina. Trietilamin je postepeno dodavan u otopinu trifluoroacetatne soli kako bi što više nastalog slobodnog amina izreagiralo s pirazolnim reagensom. Nakon uparavanja reakcijske smjese pod sniženim tlakom i kromatografije izoliran je produkt **62** u iskorištenju od 57 % (Slika 79).

Slika 79. Sinteza novog gvanidinskog derivata izatina **62**

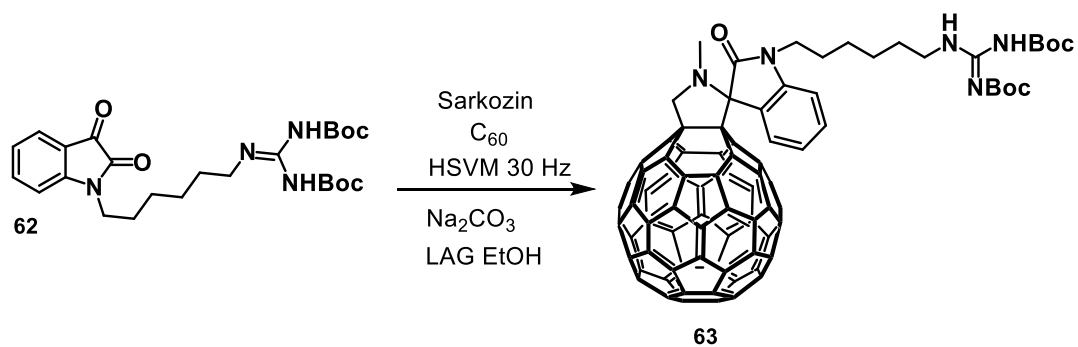
Radi pronalaženja optimalnih reakcijskih uvjeta, provedena je serija Pratovih reakcija izatina **57**, **58** i **60** s fulerenom- C_{60} i *N*-heksilglicinom (Tablica 2). *N*-heksilglicin sintetiziran je prema literaturnom postupku.¹⁵¹

Tablica 2. Serija reakcija s *N*-heksilglicinom, fulerenom- C_{60} i izatinima **57**, **58** i **60**

	Reakcijski uvjeti	Trajanje i T	57	58	60
1	Otopinski toluen	12 h 80 °C	N.R.	N.R.	N.R.
2	Otopinski toluen/EtOH 1:1	12 h 80 °C	Tragovi	N.R.	N.R.
3	Otopinski <i>o</i> -diklorbenzen	12 h 80 °C	N.R.	N.R.	Tragovi
4	HSVM neat	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
5	HSVM LAG EtOH 60 μ L	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
6	HSVM LAG EtOH 60 μ L + NaCl 200 mg	60' 30 Hz	Tragovi	Tragovi	Tragovi
7	HSVM LAG EtOH 60 μ L + Celit 200 mg	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
8	HSVM LAG EtOH 60 μ L + Na_2CO_3 200 mg	60' 30 Hz	Tragovi	Tragovi	Tragovi
9	HSVM LAG EtOH 60 μ L + K_2CO_3 200 mg	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
10	HSVM LAG EtOH 60 μ L + silika 200 mg	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
11	HSVM LAG Et_3N 30 μ L	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.
12	HSVM LAG EtOH 60 μ L + Et_3N 30 μ L	60' 30 Hz	N.R.	N.R.	N.R.

Provedene reakcije s *N*-heksilglicinom nisu uspješne u otopini niti mehanokemijski. Nastanak cikloadukata u tragovima potvrđen je 1H NMR spektroskopijom. Najbolji reakcijski uvjeti su mehanokemijski uz natrijev karbonat i EtOH kao tekućinom za potpomoguto mljevenje. Reakcija je ponovljena s derivatom izatina **62** i sarkozinom (*N*-metilglicinom) te *N*-heksilglicinom u istim mehanokemijskim uvjetima (Slika 80). Analizom 1H NMR sirovih

reakcijskih smjesa utvrđeno je da s *N*-heksilglicinom nije došlo do reakcije, međutim sa sarkozinom je došlo do nastanka cikloadukta **63**.



Slika 80. Pratova reakcija s derivatom izatina **62** i sarkozinom

§ 5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog doktorskog rada sustavno su ispitane mogućnosti pripreme novih derivata gvanidina koristeći Diels–Alderove i 1,3-dipolarne cikloadicijske reakcije. Polazeći od strukture i kemijskih svojstava gvanidinske funkcionalne skupine, istraživanje je obuhvatilo sintezu različitih cikličkih i policikličkih sustava koji sadrže gvanidinsku podjedinicu, s ciljem proširenja spektra dostupnih spojeva s potencijalnom primjenom u kemiji organskih materijala, supramolekularnoj kemiji te razvoju novih biološko aktivnih molekula.

Sintezom gvaniliranih derivata pirola i izoindola Diels–Aldеровим reakcijama, pokazana je pogodnost ovih reakcija za efikasnu izgradnju složenih molekulskih struktura uz visoku prostornu i funkcionalnu selektivnost. Prikazana je i uspješna sinteza cikloadukata korištenjem različitih dienofila uključujući *N*-metilmaleimid, naftokinon, DMAD i fuleren- C_{60} , čime je demonstrirana širina primjenjivosti korištene strategije. Pripravljene spojevi analizirani su spektroskopskim tehnikama i kvantno-mehaničkim izračunima koji su pružili dodatne uvide u geometriju i elektronske karakteristike produkata reakcija.

Poseban doprinos ovog rada jest razvoj i primjena novih reagenasa za uvođenje gvanidinske funkcionalnosti, uključujući i sintezu novog prekursora za antracen-2,3-arin, što dodatno proširuje sintetske mogućnosti u ovom području. Također, istražene su 1,3-dipolarne cikloadicijske reakcije, osobito CuAAC klik-reakcije, kao visoko selektivne i pouzdane metode za funkcionalizaciju molekulskih sustava. Pripravljene triazolski derivati ispitani su kao ligandi za kompleksiranje organskih aniona.

Provedeni su kvantno-kemijski izračuni mehanizama reakcija, s naglaskom na analizu reaktivnosti Diels-Aldерових cikloadicijskih reakcija. Time je omogućeno bolje razumijevanje temeljnih procesa u ovim reakcijama te identificirane mogućnosti za njihovu primjenu u dizajnu funkcionalnih molekula.

Dobiveni rezultati pružaju vrijedne spoznaje o mogućnostima sinteze cikličkih gvanidinskih sustava putem pericikličkih reakcija i predstavljaju značajan doprinos razvoju suvremenih metoda funkcionalizacije u organskoj kemiji. Ovaj rad otvara prostor za daljnja istraživanja u smjeru primjene sintetiziranih spojeva u područjima katalize, supramolekulske kemije i dizajna bioaktivnih molekula.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

%	postotak
°C	Celziusov stupanj
Ar	aril
ATR	prigušena totalna refleksija (engl. Attenuated Total Reflection)
CDCl ₃	deuterirani kloroform
DCM	diklormetan
DMAD	dimetil-acetilendikarboksilat
DMSO-d ₆	deuterirani dimetil-sulfoksid
DMF	dimetilformamid
ϵ	molarni apsorpcijski koeficijent
ekv.	ekvivalent
Et ₂ O	di-eter
EtOAc	etil-acetat
EtOH	etanol
G	Gibbsova slobodna energija
HOMO	najviša zauzeta molekulska orbitala (engl. Highest Occupied Molecular Orbital)
HPLC	tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (engl. High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	masena spektrometrija visoke razlučivosti (engl. High Resolution Mass Spectrometry)
Hz	hertz
IR	infracrvena spektroskopija (engl. Infrared Spectroscopy)
J	konstanta sprege
LUMO	najniža nezauzeta molekulska orbitala (engl. Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MeOH	metanol
min	minuta
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (engl. Nuclear Magnetic Resonance)
r.t., RT	sobna temperatura

THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija
UV	ultraljubičasta svjetlost
Vis	vidljiva svjetlost
δ	kemijski pomak
$\tilde{\nu}$	valni broj

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. B. E. Ramirez, B. G. Malmström, J. R. Winkler, H. B. Gray, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **92** (1995) 11949–11951.
2. R. G. S. Berlinck, S. Romminger, *Nat. Prod. Rep.* **33** (2016) 456–490.
3. K. Vazdar, D. Margetić, B. Kovačević, J. Sundermeyer, I. Leito, U. Jahn, *Acc. Chem. Res.* **54** (2021) 3108–3123.
4. D. Margetić, P. Trošelj, T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **83** (2010) 1055–1057.
5. D. Margetić, T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2010** (2010) 6563–6572.
6. D. Margetić, *Superbases for Organic Synthesis*, T. Ishikawa (ur.), 1st ed.: Wiley, 2009, str. 9–48.
7. A. Skiredj, M. A. Beniddir, D. Joseph, K. Leblanc, G. Bernadat, L. Evanno, E. Poupon, *Org. Lett.* **16** (2014) 4980–4983.
8. B. T. Parr, C. Economou, S. B. Herzon, *Nature* **525** (2015) 507–510.
9. A. Cajaraville, J. Suárez, S. López, J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Commun.* **51** (2015) 15157–15160.
10. H.-B. Zhou, H. Alper, *Tetrahedron* **60** (2004) 73–79.
11. D. C. D. Butler, G. A. Inman, H. Alper, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 5887–5890.
12. K. Peng, T. Zou, W. Ding, R. Wang, J. Guo, J. J. Round, W. Tu, C. Liu, J. Hu, *RSC Adv.* **7** (2017) 24903–24913.
13. Y. A. Lee, S. C. Kim, *J. Ind. Eng. Chem.* **17** (2011) 401–403.
14. C. J. DeAngelis, C. G. Newton, *Org. Biomol. Chem.* (2025).
15. E. Moreno-Clavijo, A. T. Carmona, I. Robina, A. J. Moreno-Vargas, *Curr. Org. Chem.* **20** (n.d.) 2393–2420.
16. W. Sombat, P. Padungros, V. P. Hoven, *Langmuir* **41** (2025) 6729–6739.
17. G. Singh, N. George, R. Singh, G. Singh, J. D. Kaur, G. Kaur, H. Singh, J. Singh, *ACS Omega* **7** (2022) 39159–39168.
18. G. Singh, Tamana, J. Deep Kaur, S. Gupta, Y. Thakur, P. Malik, A. Singh, Priyanka, K. N. Singh, *ChemistrySelect* **8** (2023) e202300532.
19. C. Schmuck, U. Machon, *Chem. – Eur. J.* **11** (2005) 1109–1118.
20. M. Göbel, T. M. Klapötke, *Chem. Commun.* (2007) 3180–3182.
21. X. Zhang, G. Qian, R. Wang, X. Yang, L. Hao, H. Wei, X. Zhou, *Fluid Phase Equilib.* **388** (2015) 59–65.
22. T. M. Klapötke, F. Mieskes, J. Stierstorfer, M. Weyrauther, *Propellants, Explos., Pyrotech.* **41** (2016) 217–222.
23. H.-C. Chou, D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. – Asian J.* **14** (2019) 3803–3822.
24. A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **118** (1861) 151–177.
25. T. Güthner, B. Mertschenk, B. Schulz, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
26. K. Miyazawa, T. and Noguchi, *J. Toxicol. Toxin Rev.* **20** (2001) 11–33.
27. C. Bailey, C. Day, *Pract. Diabetes Int.* **21** (2004) 115–117.
28. W. Burland, W. Duncan, T. Hesselbo, J. Mills, P. Sharpe, S. Haggie, J. Wyllie, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2** (1975) 481–486.

29. G. J. Durant, C. R. Ganellin, D. W. Hills, P. D. Miles, M. E. Parsons, E. S. Pepper, G. R. White, *J. Med. Chem.* **28** (1985) 1414–1422.
30. R. J. Jackson, K. L. Cooper, P. Tappenden, A. Rees, E. L. Simpson, R. C. Read, K. G. Nicholson, *J. Infect.* **62** (2011) 14–25.
31. E. De Clercq, H. J. Field, *Br. J. Pharmacol.* **147** (2006) 1–11.
32. C. Rossi, A. K. Culbreath, T. B. Brenneman, R. S. Tubbs, D. J. Anco, G. Vellidis, C. Pilon, *Agron. J.* **116** (2024) 202–216.
33. E. D. Raczyńska, M. K. Cyrański, M. Gutowski, J. Rak, J.-F. Gal, P.-C. Maria, M. Darowska, K. Duczmal, *J. Phys. Org. Chem.* **16** (2003) 91–106.
34. E. D. Raczyńska, P.-C. Maria, J.-F. Gal, M. Decouzon, *J. Phys. Org. Chem.* **7** (1994) 725–733.
35. P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **66** (1994) 1077–1184.
36. I. Leito, I. Kaljurand, I. A. Koppel, L. M. Yagupolskii, V. M. Vlasov, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 7868–7874.
37. R. W. Alder, *Chem. Rev.* **89** (1989) 1215–1223.
38. B. Kovačević, Z. Glasovac, Z. B. Maksić, *J. Phys. Org. Chem.* **15** (2002) 765–774.
39. Z. Glasovac, B. Kovačević, E. Meštrović, M. Eckert-Maksić, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 8733–8736.
40. C. B. Lan, K. Auclair, *J. Org. Chem.* **90** (2025) 700–708.
41. J. Li, W.-Y. Jiang, K.-L. Han, G.-Z. He, C. Li, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 8786–8789.
42. W. Ye, J. Xu, C.-T. Tan, C.-H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6875–6878.
43. X. Fu, W.-T. Loh, Y. Zhang, T. Chen, T. Ma, H. Liu, J. Wang, C.-H. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 7387–7390.
44. R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz, *Liebigs Ann.* **1996** (1996) 1055–1081.
45. C. J. Thomson, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 5359–5364.
46. A. Kondoh, M. Oishi, H. Tezuka, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59** (2020) 7472–7477.
47. J. H. Jordan, C. L. D. Gibb, T. Tran, W. Yao, A. Rose, J. T. Mague, M. W. Easson, B. C. Gibb, *J. Org. Chem.* **89** (2024) 6877–6891.
48. A. Galán, E. Pueyo, A. Salmerón, J. de Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 1827–1830.
49. G. Müller, J. Riede, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1516–1518.
50. S. L. Wiskur, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 10109–10110.
51. B. Linton, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **55** (1999) 6027–6038.
52. R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 365–366.
53. D. Y. Sasaki, K. Kurihara, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 9685–9686.
54. K. Ariga, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 417–419.
55. D. M. Perreault, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *Bioorg. Med. Chem.* **5** (1997) 1209–1220.
56. I. Antol, Z. Glasovac, D. Margetić, R. Crespo-Otero, M. Barbatti, *J. Phys. Chem. A* **120** (2016) 7088–7100.
57. T. Kusakawa, R. Mura, Y. Ohtagaki, M. Ooe, *Tetrahedron* **76** (2020) 131065.
58. K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 3804–3805.

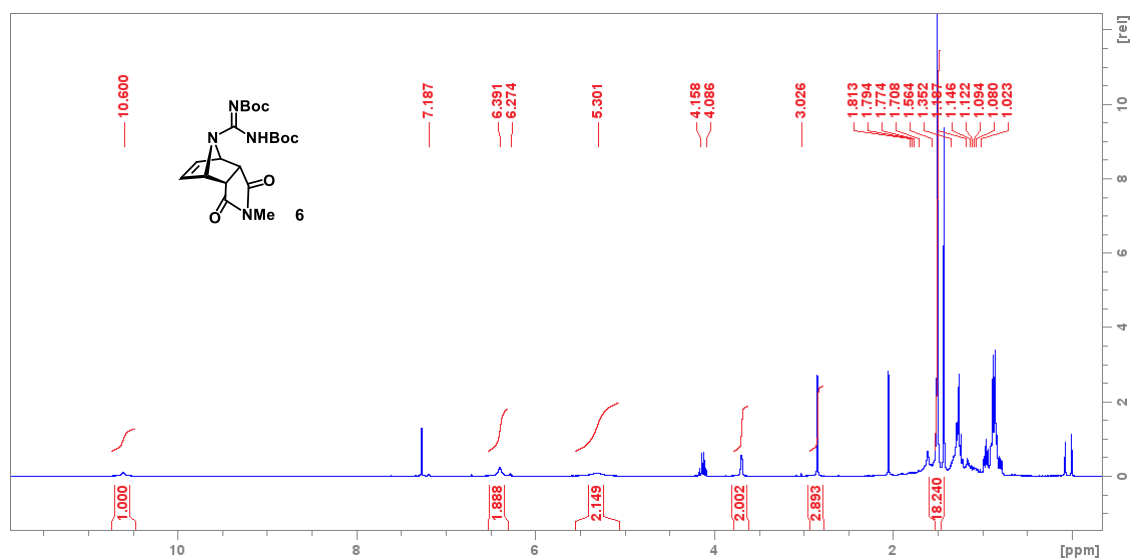
59. A. R. Katritzky, N. M. Khashab, S. Bobrov, *Helv. Chim. Acta* **88** (2005) 1664–1675.
60. T. Isobe, K. Fukuda, T. Tokunaga, H. Seki, K. Yamaguchi, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 7774–7778.
61. Y. Yamamoto, S. Kojima, *Amidines and Imidates* (1991): John Wiley & Sons, Ltd, 1991, str. 485–526.
62. F. Montilla, D. del Río, A. Pastor, A. Galindo, *Organometallics* **25** (2006) 4996–5002.
63. H.-J. Musiol, L. Moroder, *Org. Lett.* **3** (2001) 3859–3861.
64. M. Đud, Z. Glasovac, D. Margetić, *Tetrahedron* **75** (2019) 109–115.
65. O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (B Ser.)* **62** (1929) 554–562.
66. F. Fringuelli, *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, 1st ed, John Wiley & Sons, Incorporated, Newark, 2002.
67. R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 2046–2048.
68. H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **92** (1992) 1007–1019.
69. A. M. Sarotti, P. L. Pisano, S. C. Pellegrinet, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 5069–5073.
70. S. G. Stewart, G. J. Harfoot, K. J. McRae, Y. Teng, L.-J. Yu, B. Chen, R. Cammi, M. L. Coote, M. G. Banwell, A. C. Willis, *J. Org. Chem.* **85** (2020) 13080–13095.
71. F. Liu, R. S. Paton, S. Kim, Y. Liang, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 15642–15649.
72. V. N. Huynh, M. Leitner, A. Bhattacharyya, L. Uhlstein, P. Kreitmeier, P. Sakrausky, J. Rehbein, O. Reiser, *Commun. Chem.* **3** (2020) 1–9.
73. D. Margetić, *High Pressure Organic Synthesis*, 1st ed, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston, 2019.
74. D. Margetić, V. Štrukil, *Mechanochemical Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2016.
75. D. Margetić, D. N. Butler, R. N. Warrener, *Synlett* **24** (2013) 2609–2613.
76. A. Rusanen, R. Kupila, K. Lappalainen, J. Kärkkäinen, T. Hu, U. Lassi, *Catalysts* **10** (2020) 821.
77. K. E. Horner, P. B. Karadakov, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 8037–8043.
78. M. W. Lee, W. C. Herndon, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 518–518.
79. M. G. Barlow, N. N. E. Suliman, A. E. Tipping, *J. Fluorine Chem.* **70** (1995) 59–69.
80. J. D. Slee, E. LeGoff, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 3897–3901.
81. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2** (1963) 565–598.
82. G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **28** (2008) 278–308.
83. R. Berg, B. F. Straub, *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 2715–2750.
84. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2596–2599.
85. B. R. Buckley, H. Heaney, *Click Triazoles*, J. Košmrlj (ur.): Springer, Berlin, Heidelberg, 2012, str. 1–29.
86. T. R. Chan, V. V. Fokin, *QSAR Comb. Sci.* **26** (2007) 1274–1279.
87. B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 8235–8238.
88. M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 5930–5938.
89. O. L. Erdmann, *J. Prakt. Chem.* **19** (1840) 321–362.
90. J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **12** (2001) 273–324.
91. G. F. Rio, B. V. Silva, S. T. Martinez, A. C. Pinto, *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **87** (2015) 1525–1529.

92. S. D. Pradeep, A. K. Gopalakrishnan, D. K. Manoharan, R. S. Soumya, R. K. Gopalan, P. V. Mohanan, *J. Mol. Struct.* **1271** (2023) 134121.
93. S. K. Karu, N. Pilli, C. Malapaka, *ChemistrySelect* **9** (2024) e202403328.
94. K. L. Vine, J. M. Locke, M. Ranson, S. G. Pyne, J. B. Bremner, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5109–5117.
95. C. Melis, R. Meleddu, A. Angeli, S. Distinto, G. Bianco, C. Capasso, F. Cottiglia, R. Angius, C. T. Supuran, E. Maccioni, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **32** (2017) 68–73.
96. A. A. Al-Amiery, W. K. Al-Azzawi, W. N. R. W. Isahak, *Sci. Rep.* **12** (2022) 17773.
97. A. Sharma, B. Banerjee, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, E. F. V. Scriven, C. A. Ramsden (ur.): Academic Press, 2024, str. 1–70.
98. I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2765–2810.
99. O. Tsuge, S. Kanemasa, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (ur.): Academic Press, 1989, str. 231–349.
100. M. Prato, *J. Mater. Chem.* **7** (1997) 1097–1109.
101. M. Isabel Lucío, F. Giacalone, V. La Parola, S. Gámez-Valenzuela, F. Muñoz-Alba, M. C. Ruiz Delgado, M. A. Herrero, E. Vázquez, *Chem. – Eur. J.* **29** (2023) e202302476.
102. S. K. Hau, Y.-J. Cheng, H.-L. Yip, Y. Zhang, H. Ma, A. K.-Y. Jen, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2** (2010) 1892–1902.
103. N. Martín, M. Altable, S. Filippone, A. Martín-Domenech, L. Echegoyen, C. M. Cardona, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (2006) 110–114.
104. J. F. Geldard, F. Lions, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 318–319.
105. R. Warrener, J. Elix, W. Wilson, *Aust. J. Chem.* **26** (1973) 389.
106. J. W. Davies, M. L. Durrant, M. P. Walker, D. Belkacemi, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **48** (1992) 861–884.
107. X. Fu, Z. Zhang, C. Li, L. Wang, H. Ji, Y. Yang, T. Zou, G. Gao, *Catal. Commun.* **10** (2009) 665–668.
108. D. L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2319–2323.
109. J. J. Gilbertson, R. W. Allen, G. W. Gribble, *Org. Prep. Proced. Int.* **52** (2020) 166–169.
110. G. Kaupp, J. Perreten, R. Leute, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **103** (1970) 2288–2301.
111. L. Rocard, A. Berezin, F. De Leo, D. Bonifazi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 15739–15743.
112. E. Rochlin, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 216–226.
113. Đ. Škalamera, J. Veljković, L. Ptiček, M. Sambol, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron* **73** (2017) 5892–5899.
114. C. Wan, Y. Guo, X. Chen, R. Gu, J. Shi, Y. Li, *Org. Lett.* **24** (2022) 7276–7281.
115. D. Lecerclé, A. Clouet, B. Al-Dabbagh, M. Crouvoisier, A. Bouhss, C. Gravier-Pelletier, Y. Le Merrer, *Bioorg. Med. Chem.* **18** (2010) 4560–4569.
116. A. Riechers, A. Grauer, S. Ritter, B. Sperl, T. Berg, B. König, *J. Mol. Recognit.* **23** (2010) 329–334.
117. R. G. Balasingham, C. F. Williams, H. J. Mottram, M. P. Coogan, S. J. A. Pope, *Organometallics* **31** (2012) 5835–5843.
118. A. P. Krapcho, Z. Getahun, *Synth. Commun.* (1985).
119. M. Lievenbrück, B. Hartlaub, H. Ritter, *Polym. Int.* **65** (2016) 477–482.
120. B. H. Dana, B. H. Robinson, J. Simpson, *J. Organomet. Chem.* **648** (2002) 251–269.
121. M. Grymel, G. Pastuch-Gawolek, A. Lalik, M. Zawojak, S. Boczek, M. Krawczyk, K. Erfurt, *Molecules* **25** (2020) 6019.

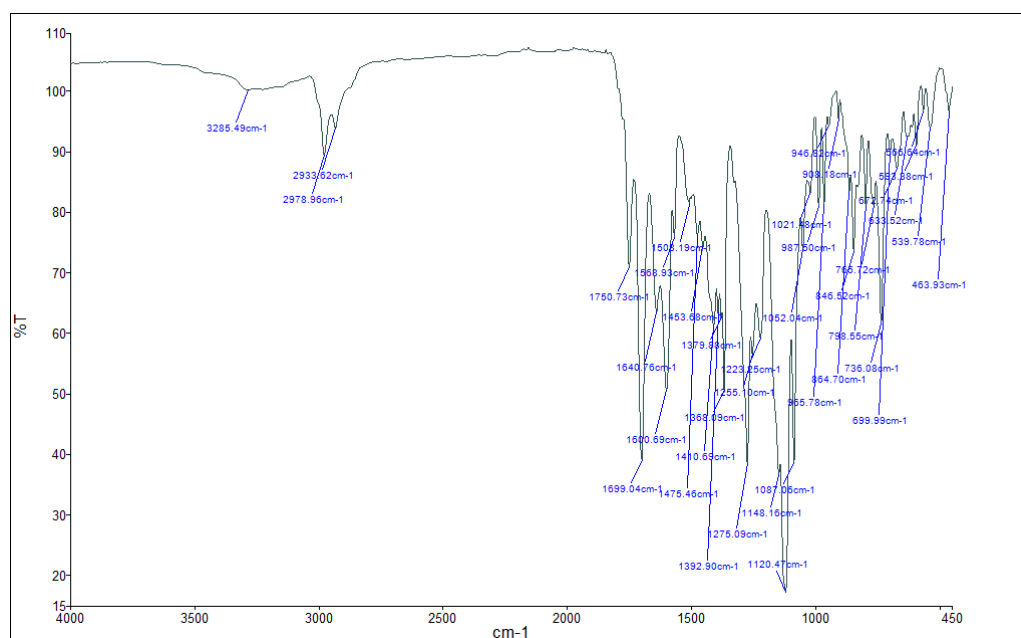
122. P. Diaz, J. Xu, F. Astruc-Diaz, H.-M. Pan, D. L. Brown, M. Naguib, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 4932–4947.
123. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120** (2008) 215–241.
124. R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **72** (1980) 650–654.
125. B. O. Roos, P. R. Taylor, P. E. M. Sigbahn, *Chem. Phys.* **48** (1980) 157–173.
126. Z. Glasovac, I. Antol, M. Vazdar, D. Margetić, *Theor. Chem. Acc.* **124** (2009) 421–430.
127. V. Bachler, G. Olbrich, F. Neese, K. Wieghardt, *Inorg. Chem.* **41** (2002) 4179–4193.
128. T. M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **33** (1993) 70–78.
129. E. Matito, M. Duran, M. Solà, *J. Chem. Phys.* **122** (2005) 014109.
130. T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **33** (2012) 580–592.
131. G. Schaftenaar, E. Vlieg, G. Vriend, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **31** (2017) 789–800.
132. G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **14** (2000) 123–134.
133. D. Margetić, *Cycloaddition Reactions*, Nova Science Publishers, Incorporated, New York, 2019.
134. J. R. Malpass, G. Sun, J. Fawcett, R. N. Warrener, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 3083–3086.
135. R. N. Warrener, D. N. Butler, D. Margetic, *Aust. J. Chem.* **56** (2003) 811–817.
136. T. Ohwada, S. Ishikawa, Y. Mine, K. Inami, T. Yanagimoto, F. Karaki, Y. Kabasawa, Y. Otani, M. Mochizuki, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **19** (2011) 2726–2741.
137. R. P. Kreher, J. Seubert, G. Use, N. Kohl, *Cheminform* **19** (1988).
138. R. P. Kreher, G. Use, *Chem. Ber.* **121** (1988) 927–934.
139. R. P. Kreher, N. Kohl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 517–518.
140. T. Murashima, R. Tamai, K. Nishi, K. Nomura, K. Fujita, H. Uno, N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 995–998.
141. K. Wojciechowski, *Liebigs Ann. Chem.* **1991** (1991) 831–832.
142. G. Use, R. Kreher, *Chem. Inf.* **13** (1982).
143. G. M. Priestley, R. N. Warrener, *Tetrahedron Lett.* **13** (1972) 4295–4298.
144. K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **31** (1992) 682–708.
145. D. Margetić, R. N. Warrener, P. W. Dibble, *J. Mol. Model.* **10** (2004) 87–93.
146. M. K. Cyrański, B. T. Stępień, T. M. Krygowski, *Tetrahedron* **56** (2000) 9663–9667.
147. D. Margtić, R. V. Williams, R. N. Warrener, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 9186–9190.
148. P. C. Hayes, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 1257–1261.
149. J. L. Hallman, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 6243–6245.
150. M. J. Haddadin, M. S. Samaha, A. B. Hajj-Ubayd, *Cheminform* **23** (1992).
151. B. Zhang, J. M. White, D. J. Jones, W. W. H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 10505–10510.

§ 8. DODATAK

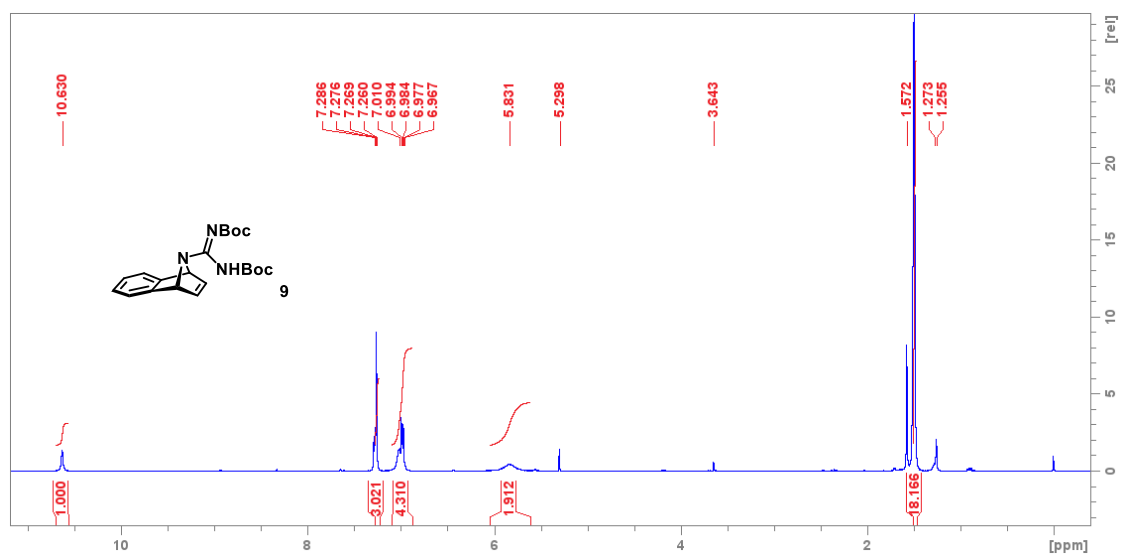
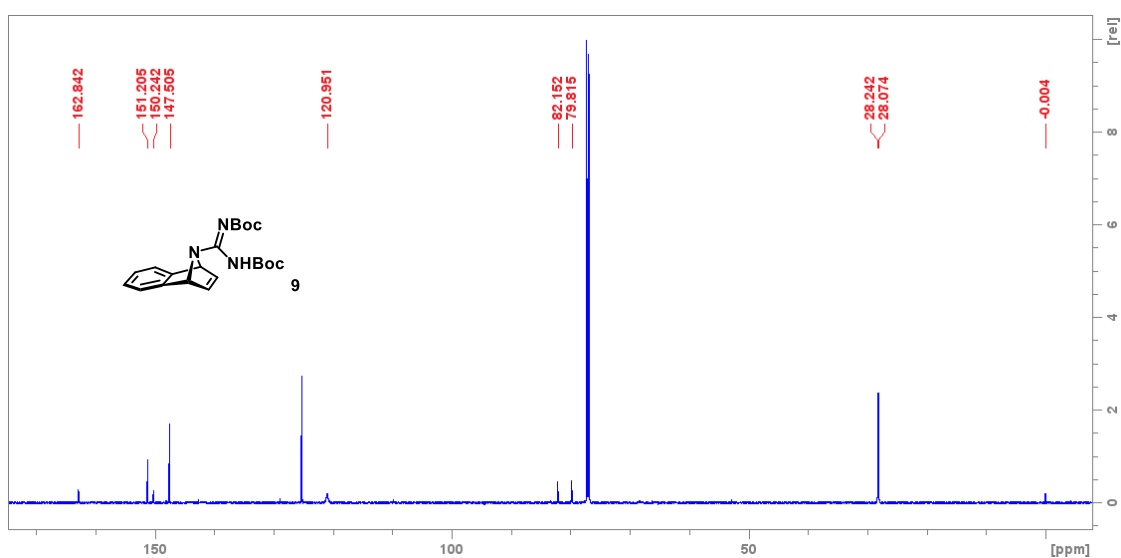
8.1. NMR i IR spektri

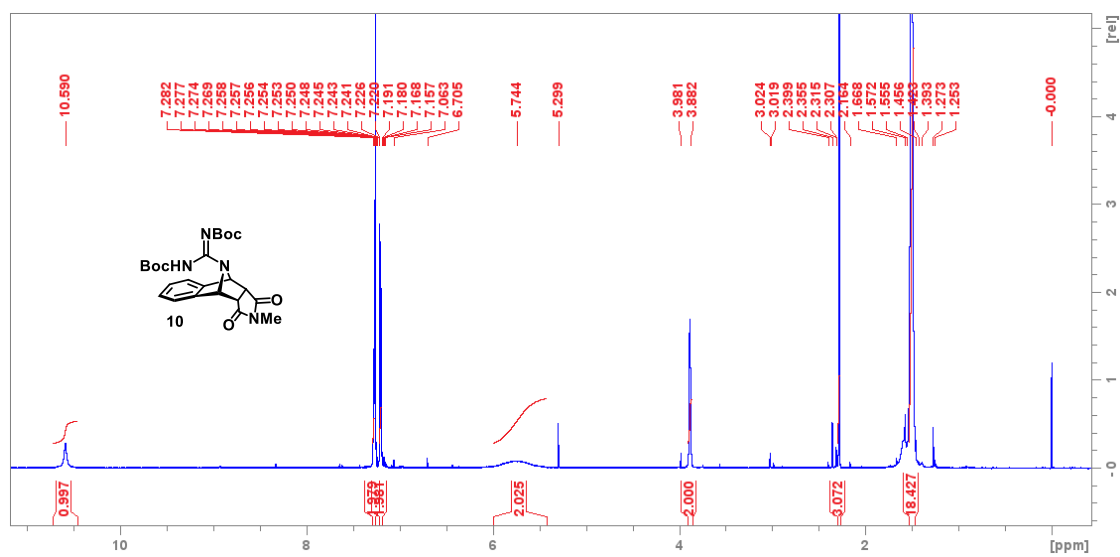
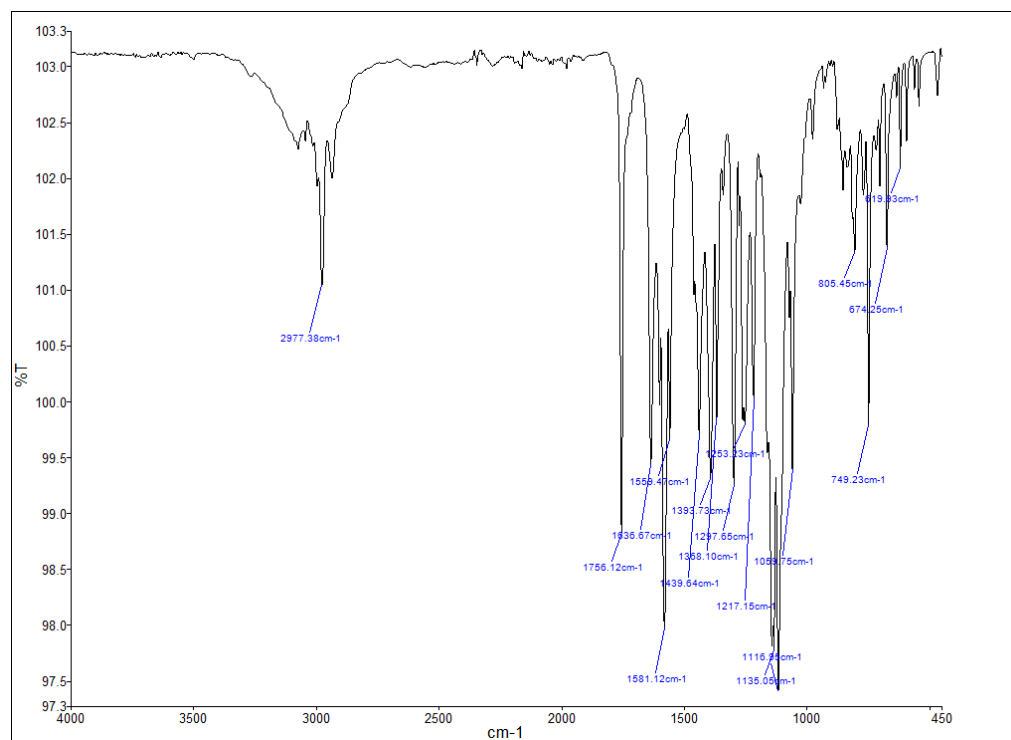


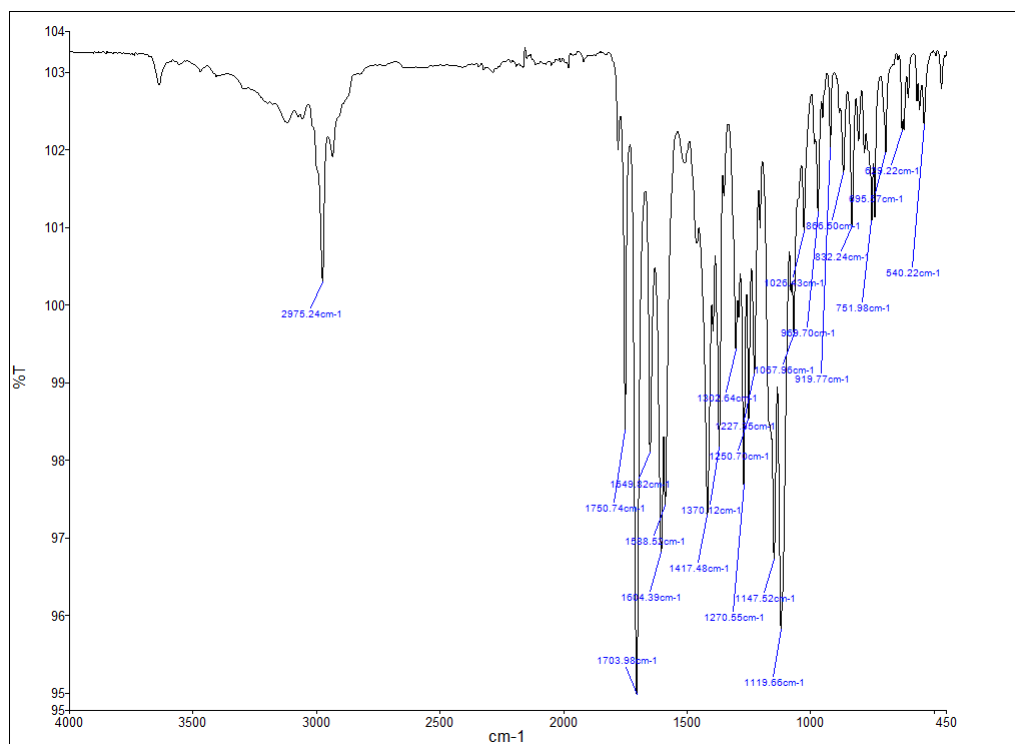
Slika D1. ¹H NMR spektar spoja 6



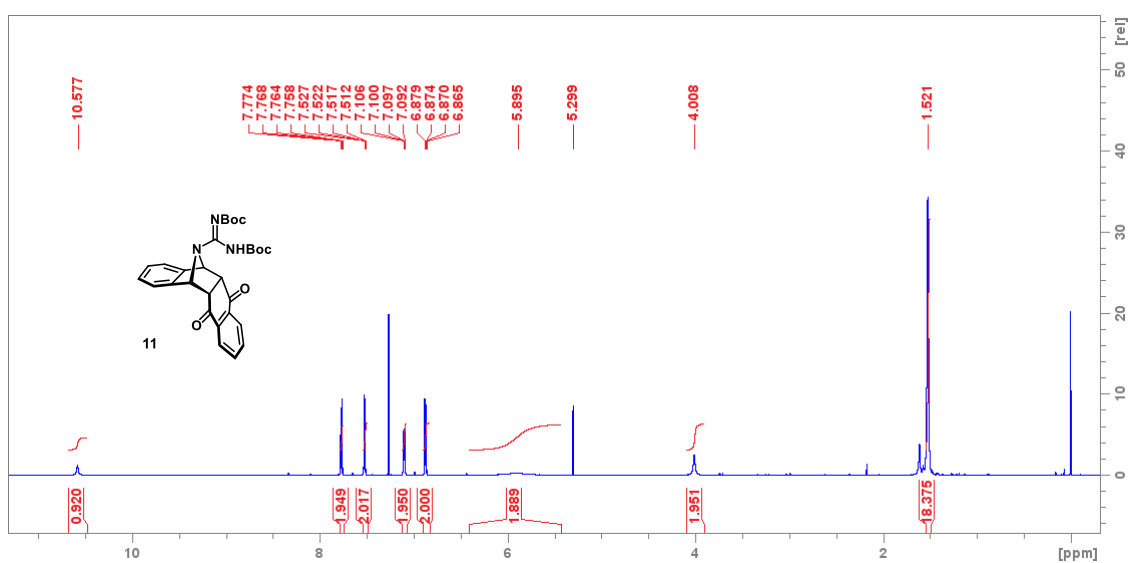
Slika D2. FTIR-ATR spektar spoja 6

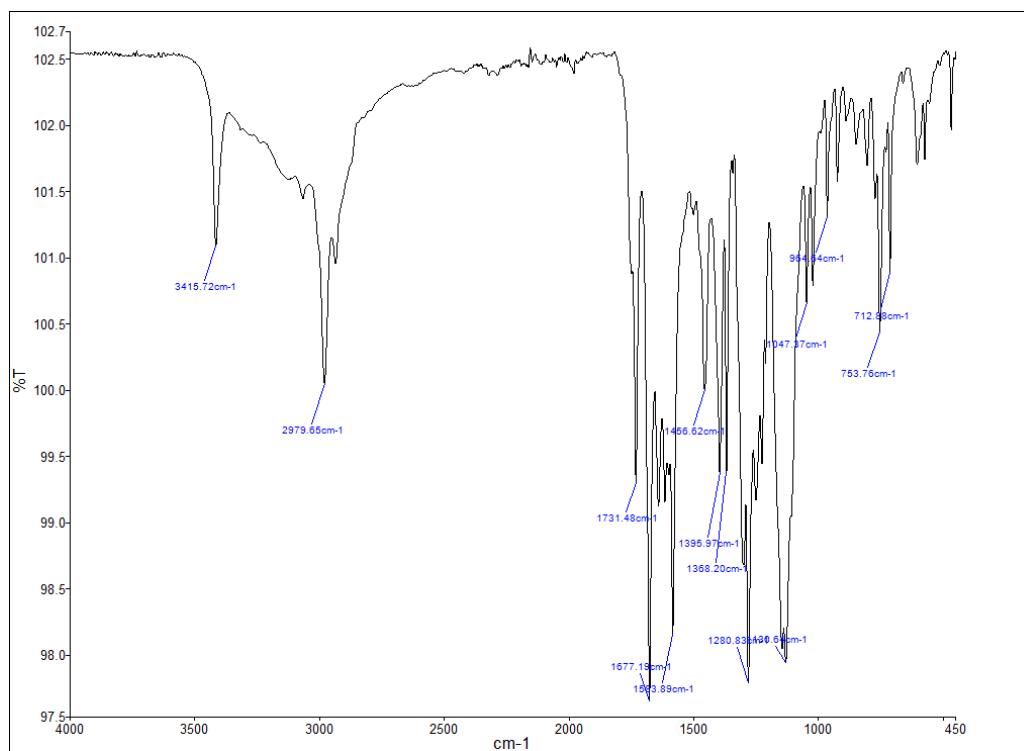
Slika D3. ¹H NMR spektar spoja 9Slika D4. ¹³C NMR spektar spoja 9



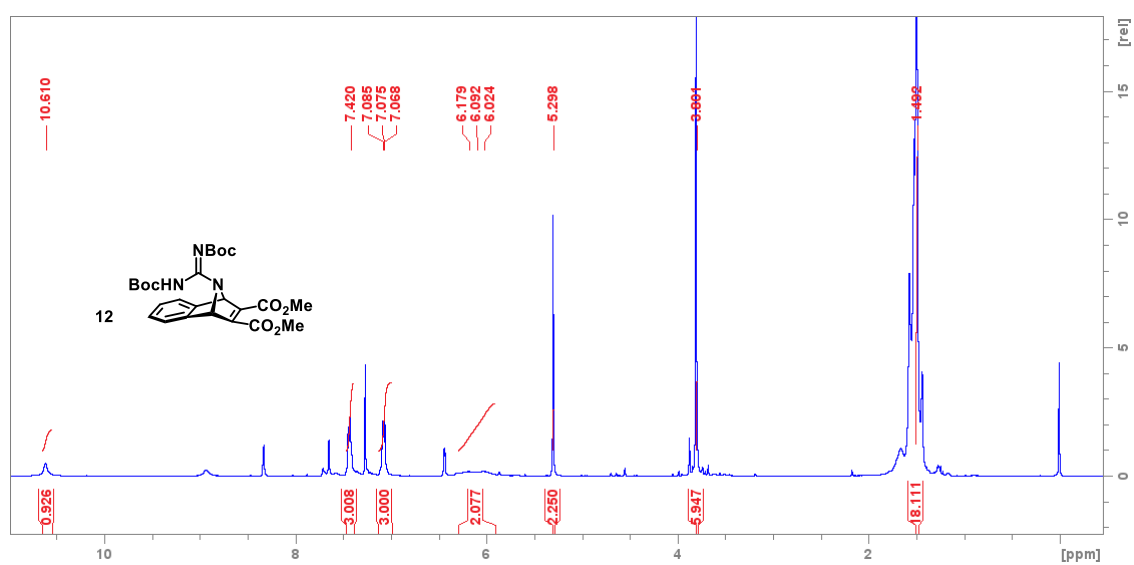


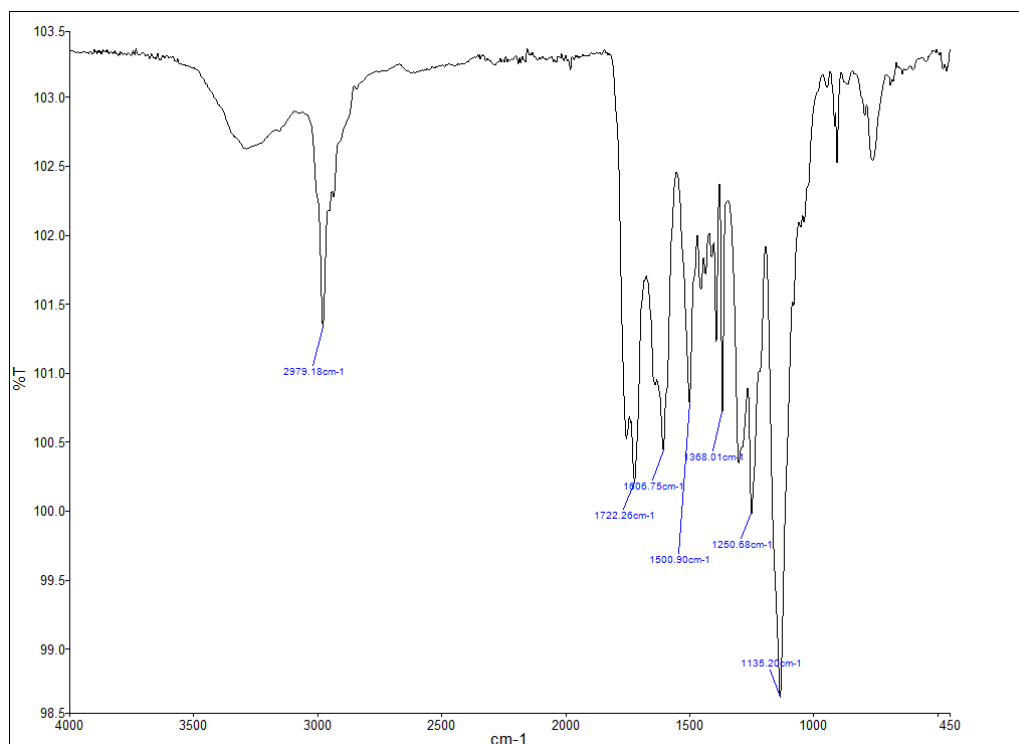
Slika D7. FTIR-ATR spektar spoja 10

Slika D8. ¹H NMR spektar spoja 11

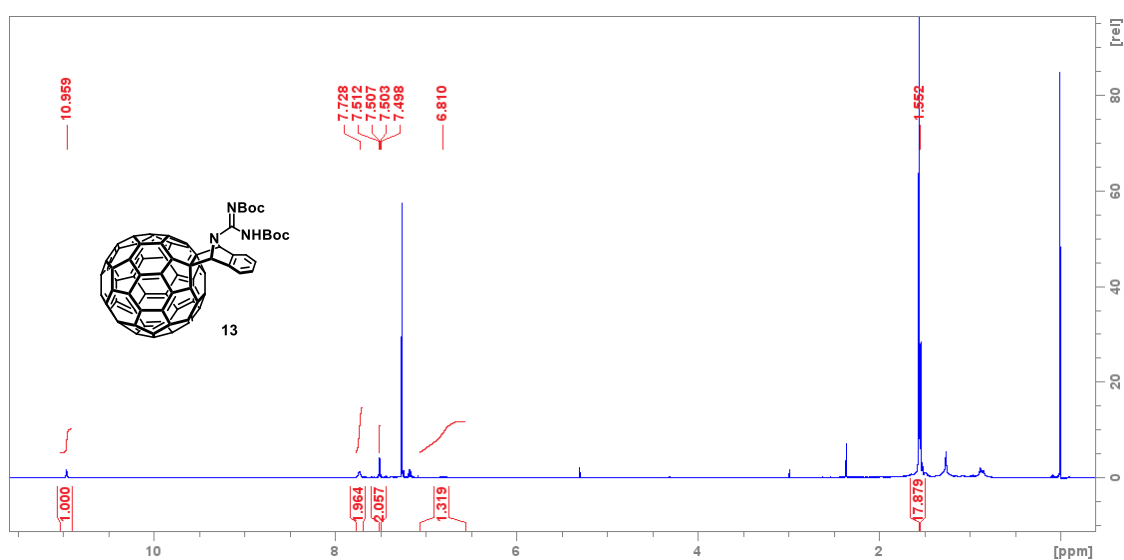


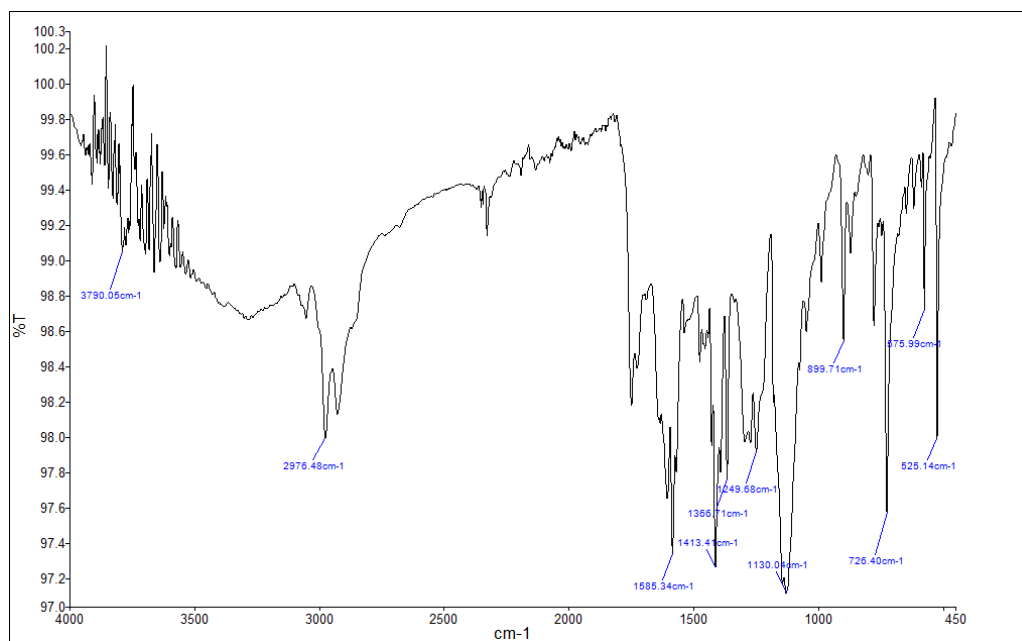
Slika D9. FTIR-ATR spektar spoja 11

Slika D10. ¹H NMR spektar spoja 12

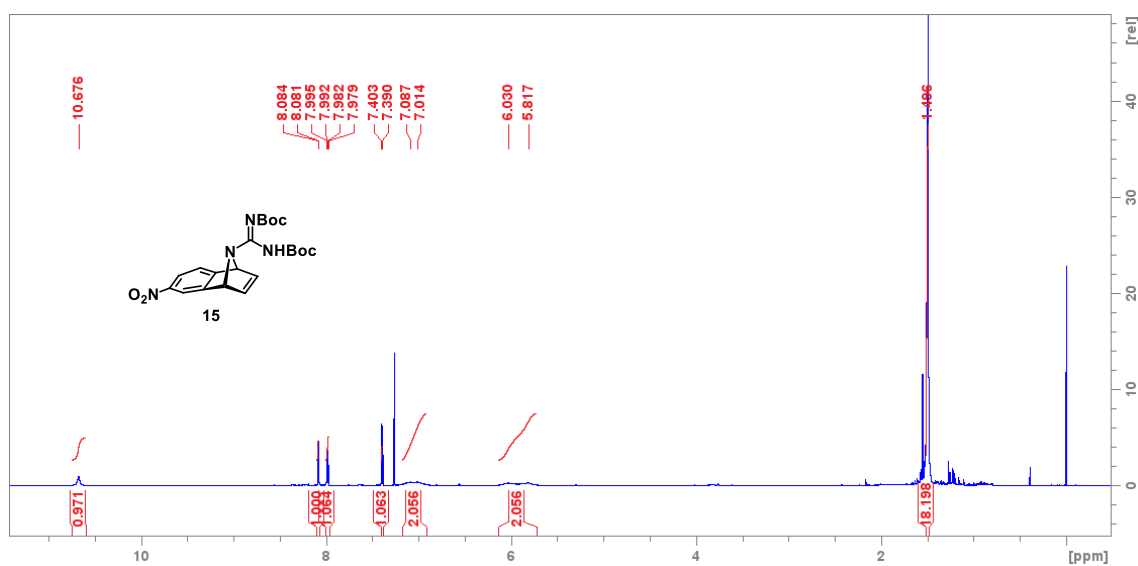


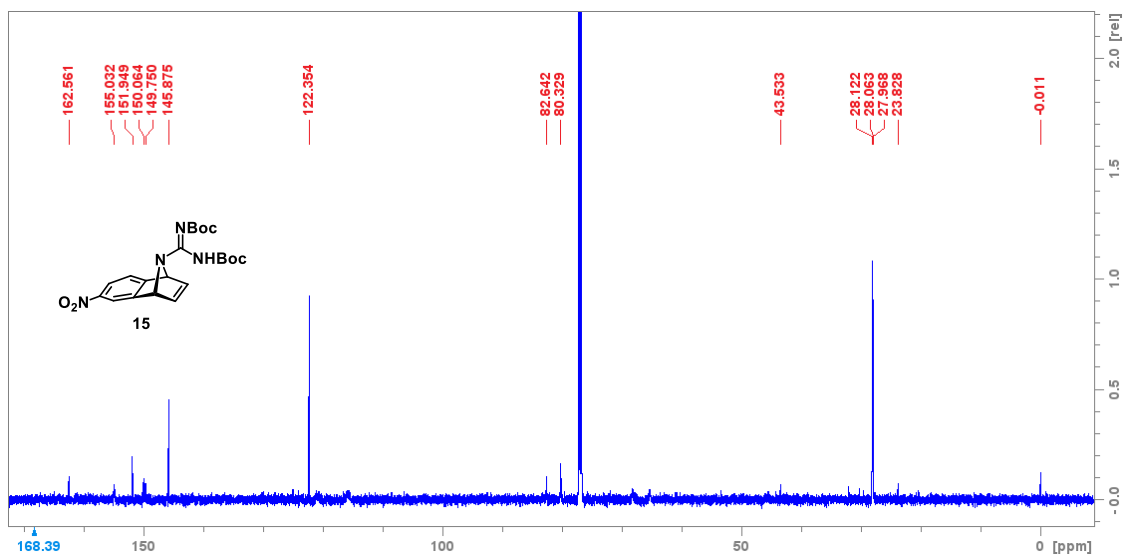
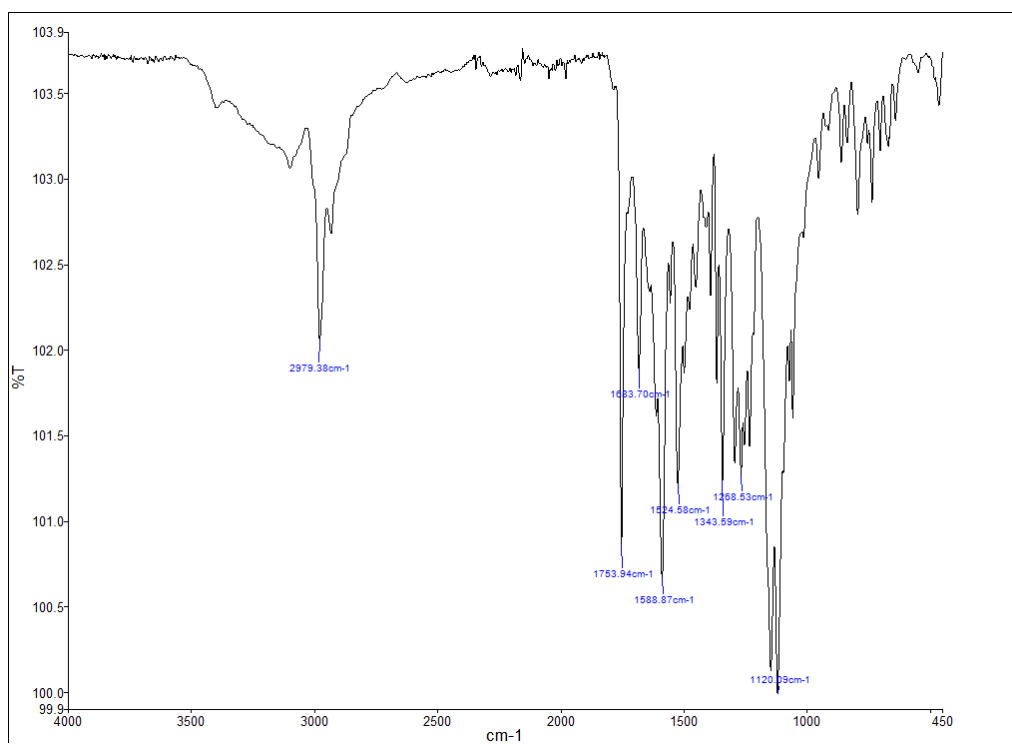
Slika D11. FTIR-ATR spektar spoja 12

Slika D12. ¹H NMR spektar spoja 13

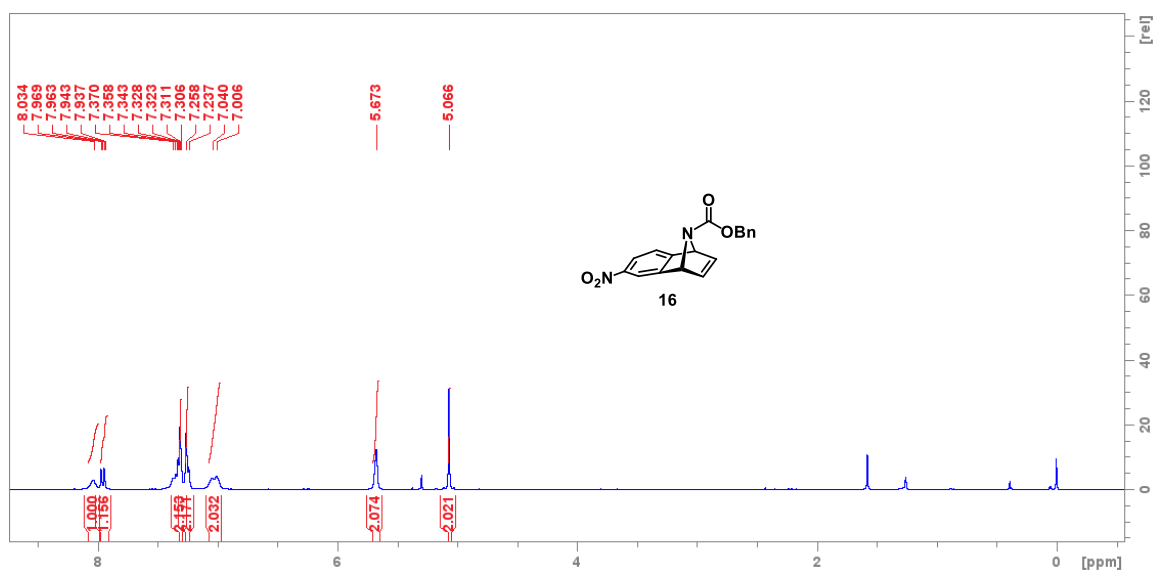
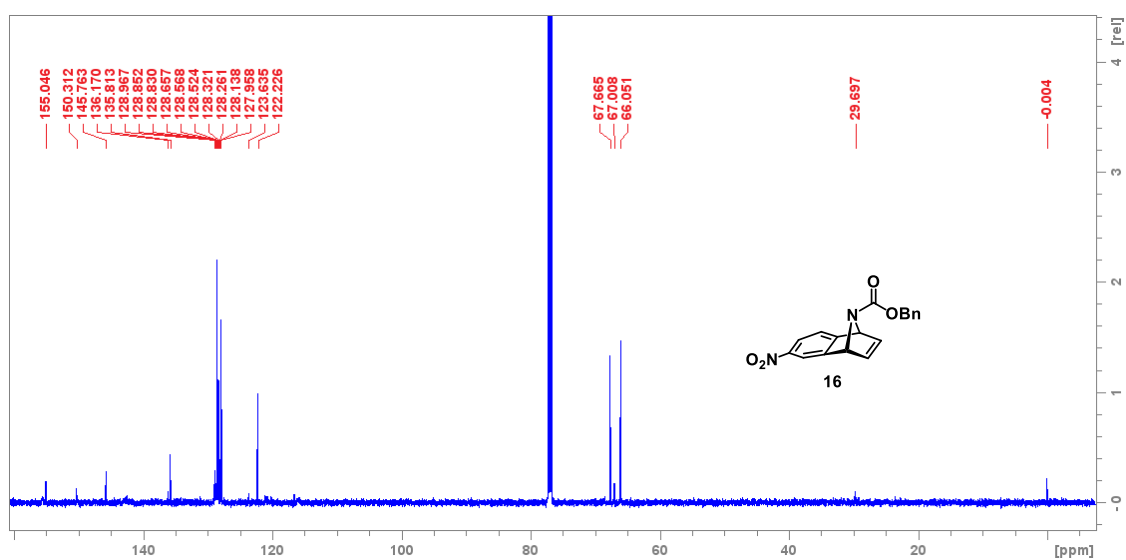


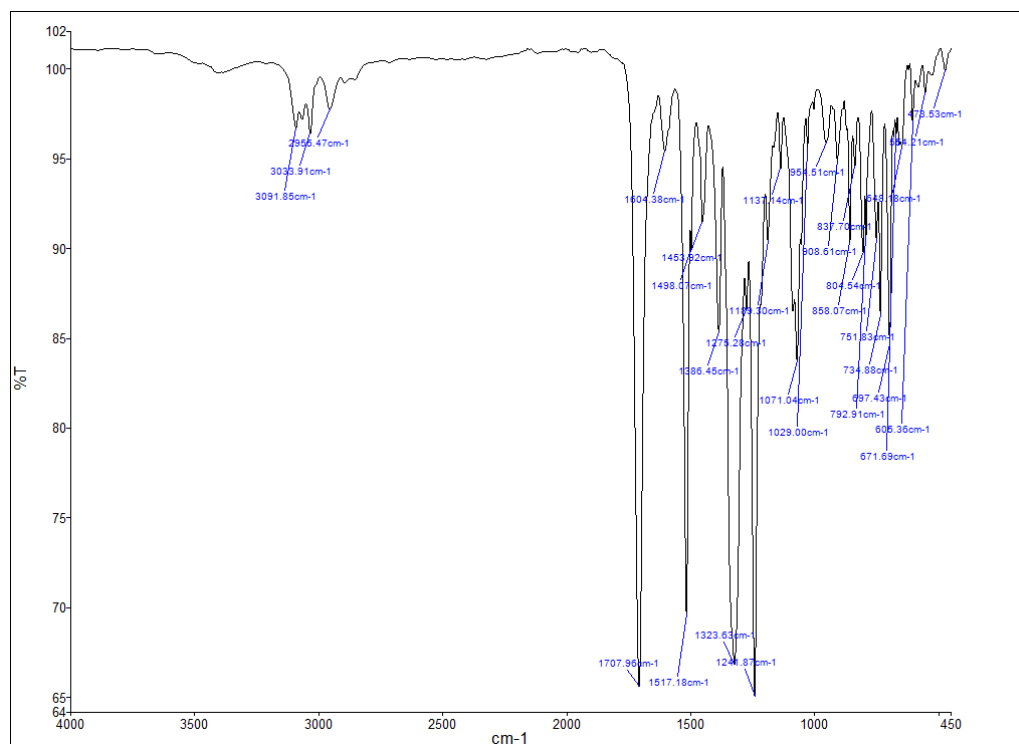
Slika D13. FTIR-ATR spektar spoja 13

Slika D14. ¹H NMR spektar spoja 15

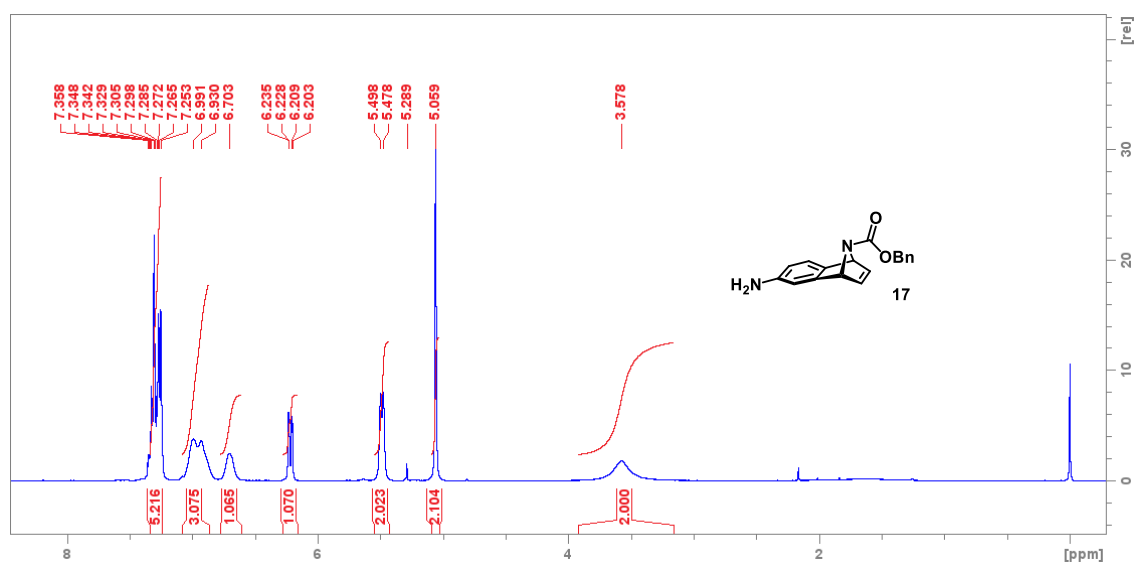
Slika D15. ¹³C NMR spektar spoja 15

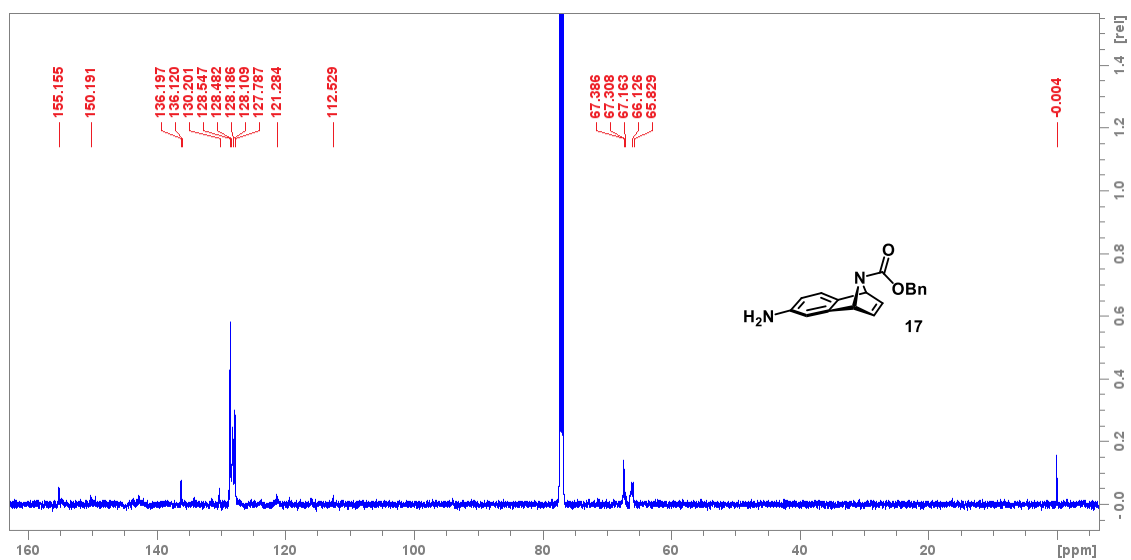
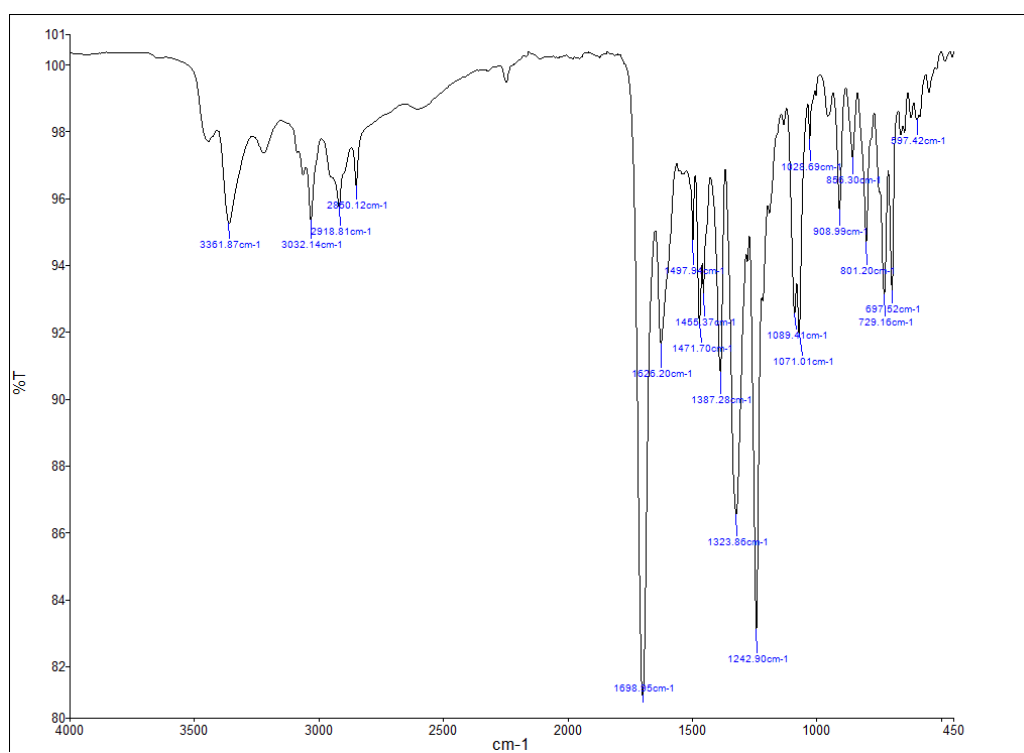
Slika D16. FTIR-ATR spektar spoja 15

Slika D17. ¹H NMR spektar spoja 16Slika D18. ¹³C NMR spektar spoja 16

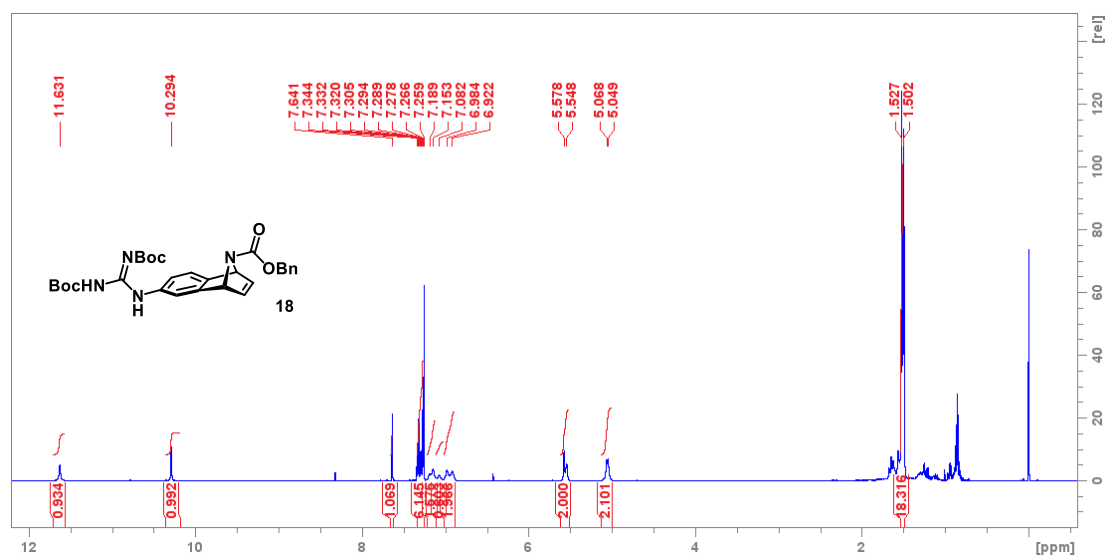
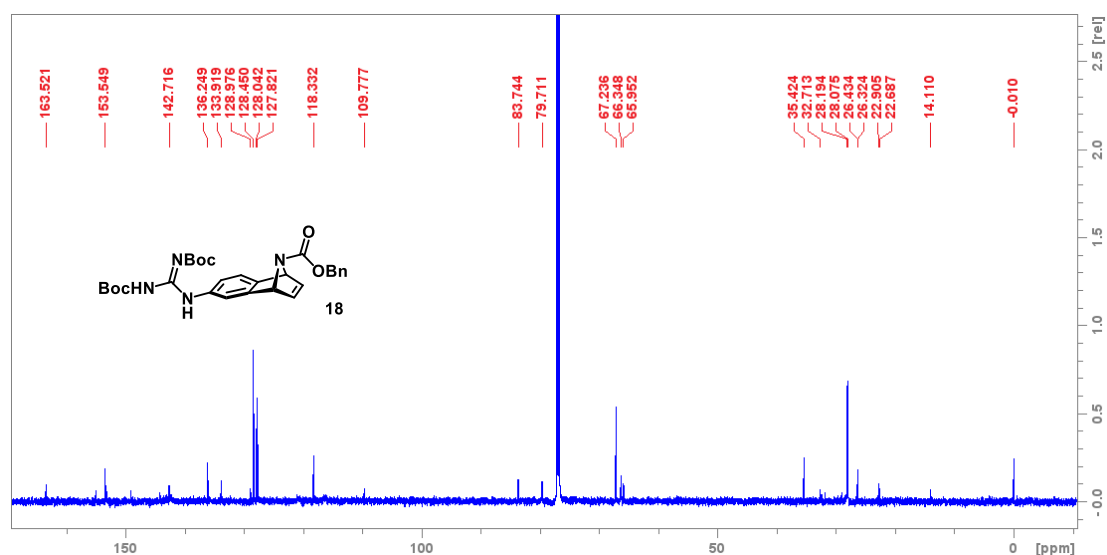


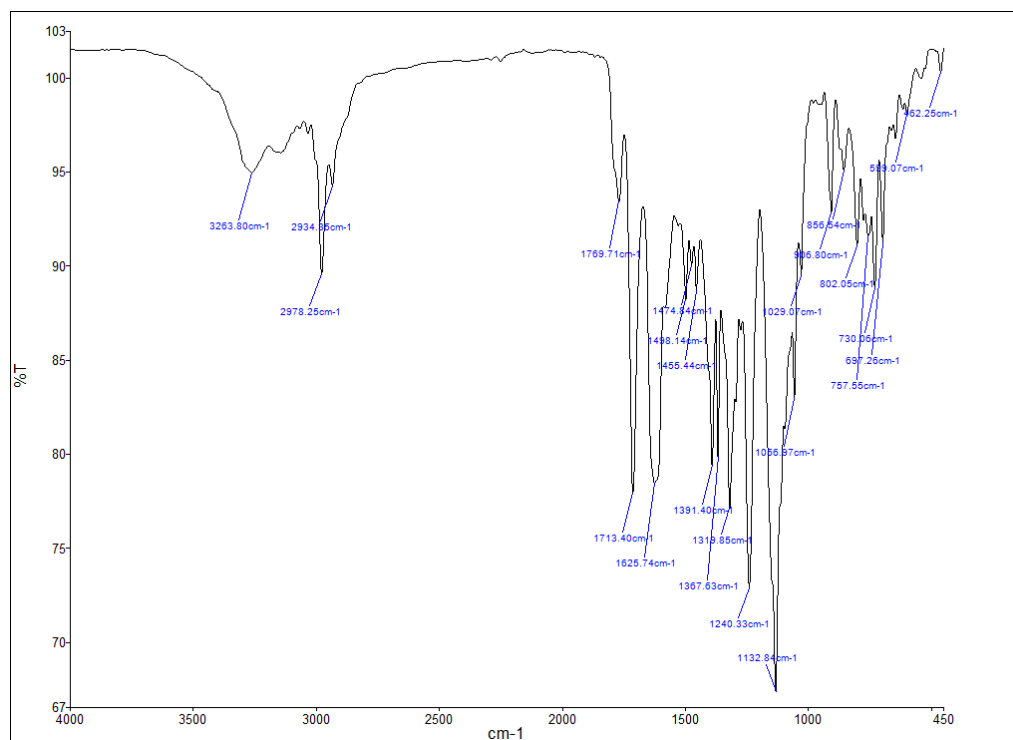
Slika D19. FTIR-ATR spektar spoja 16

Slika D20. ¹H NMR spektar spoja 17

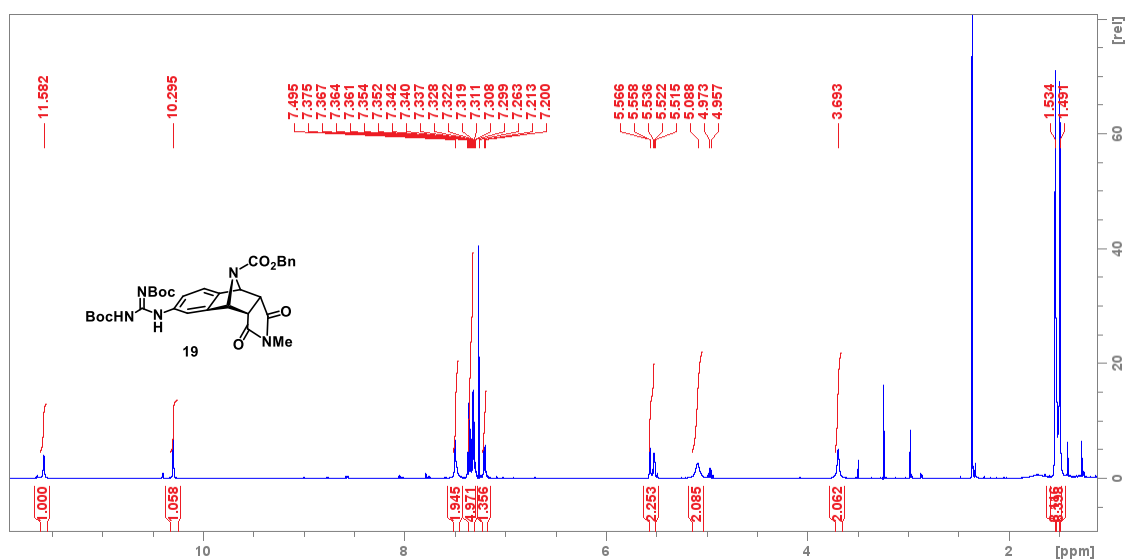
Slika D21. ¹³C NMR spektar spoja 17

Slika D22. FTIR-ATR spektar spoja 17

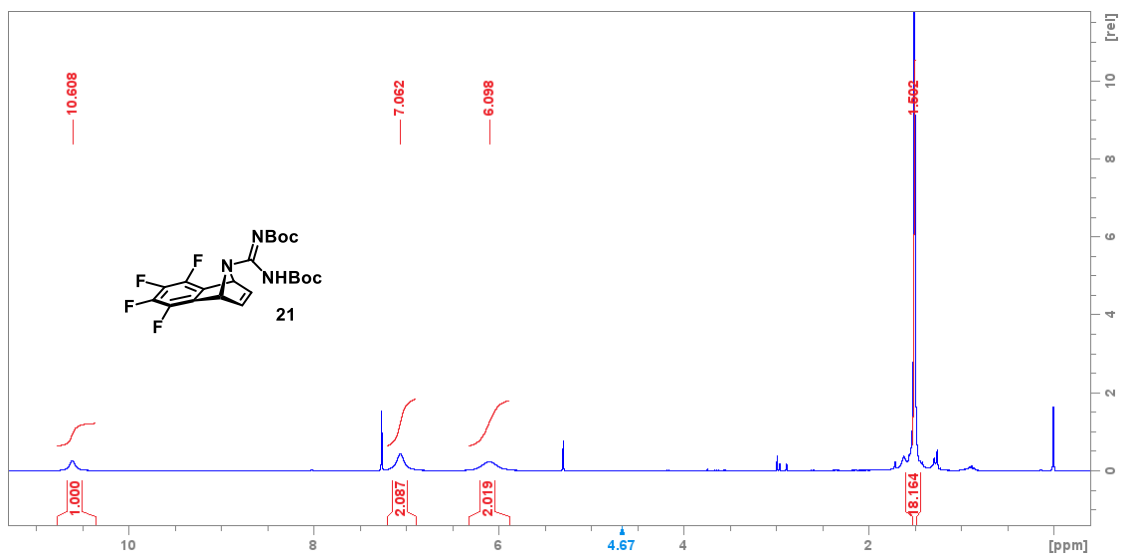
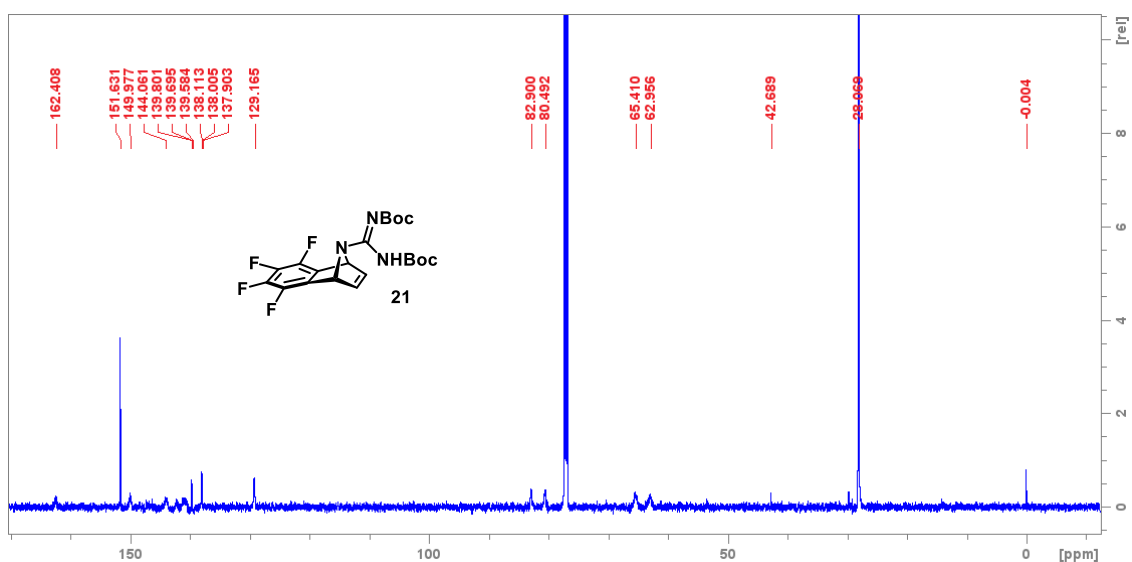
Slika D23. ¹H NMR spektar spoja 18Slika D24. ¹³C NMR spektar spoja 18

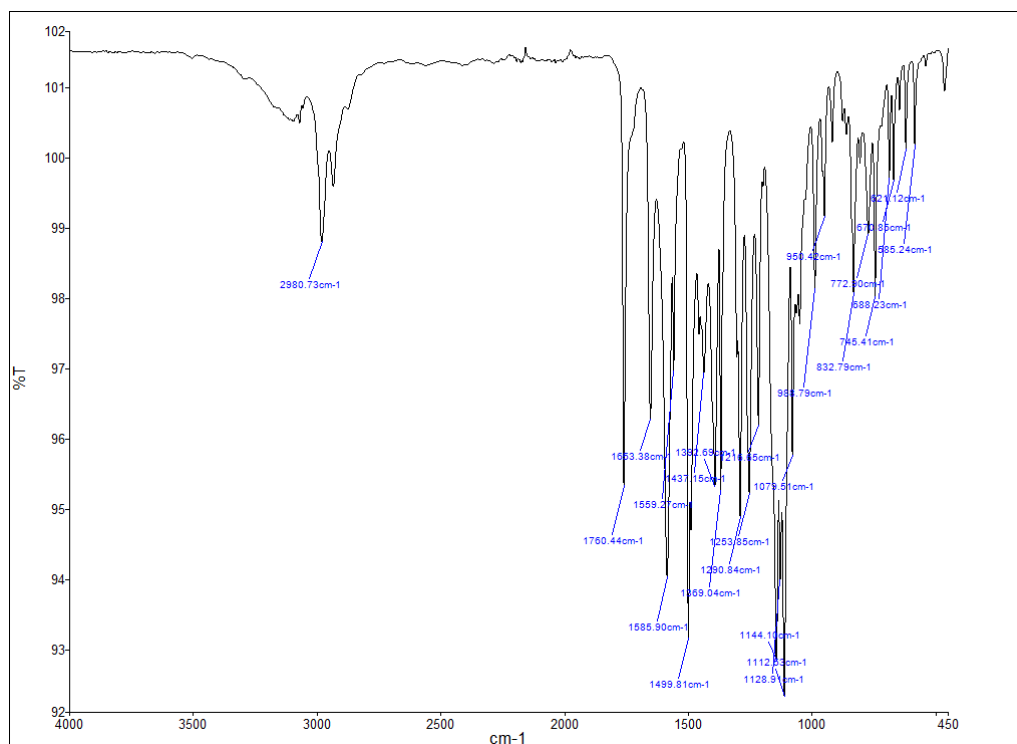


Slika D25. FTIR-ATR spektar spoja 18

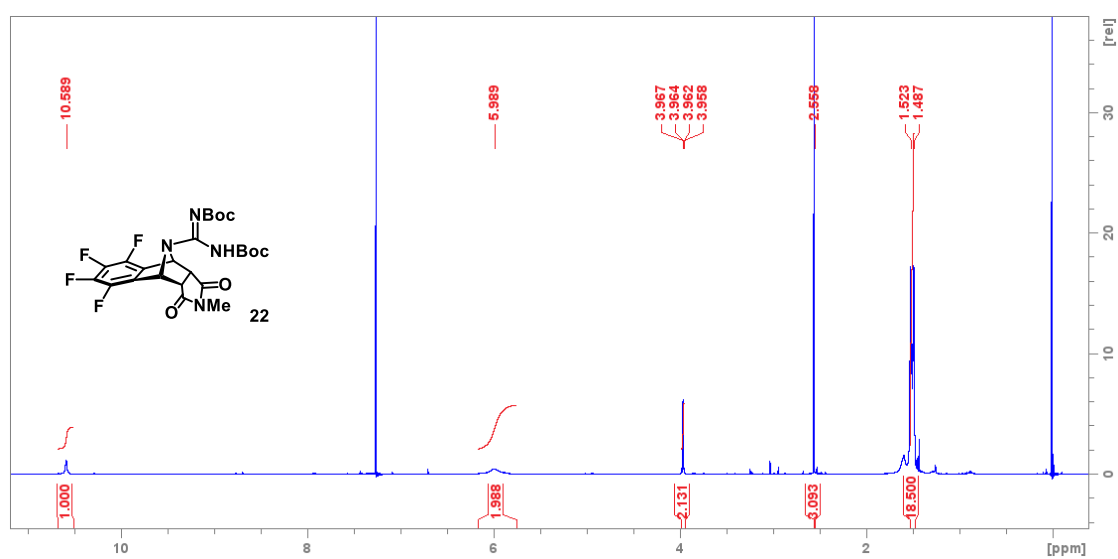
Slika D26. ¹H NMR spektar spoja 19



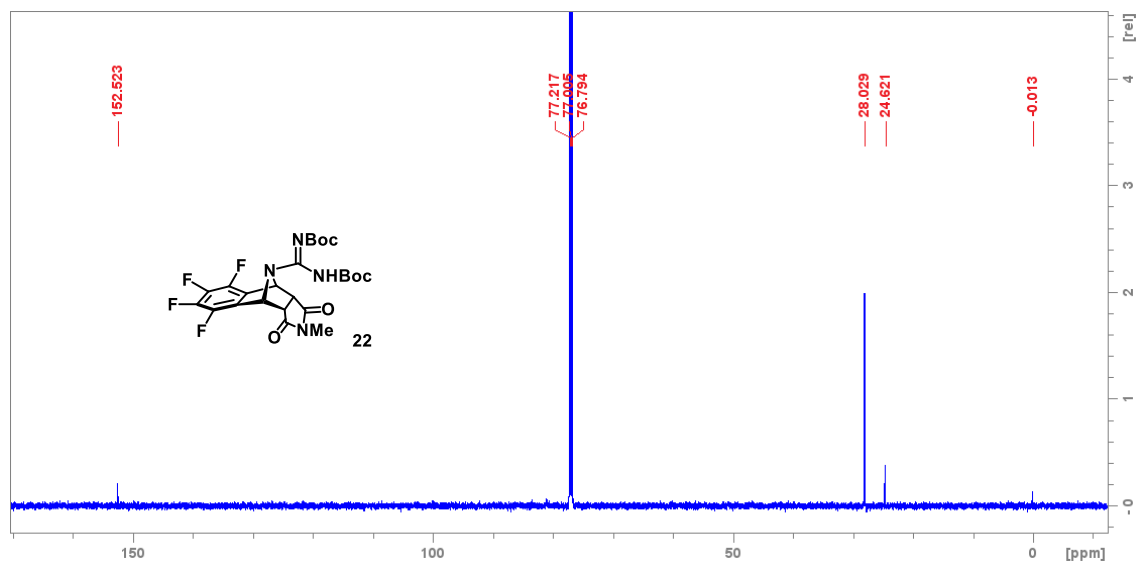
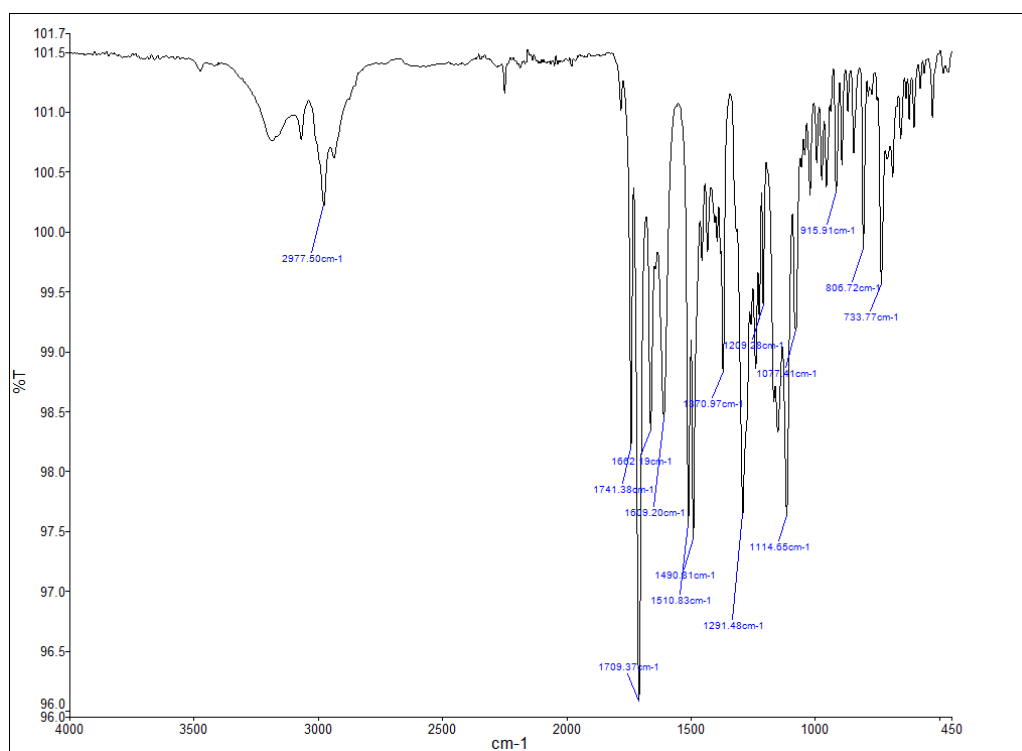
Slika D29. ¹H NMR spektar spoja 21Slika D30. ¹³C NMR spektar spoja 21



Slika D31. FTIR-ATR spektar spoja **21**

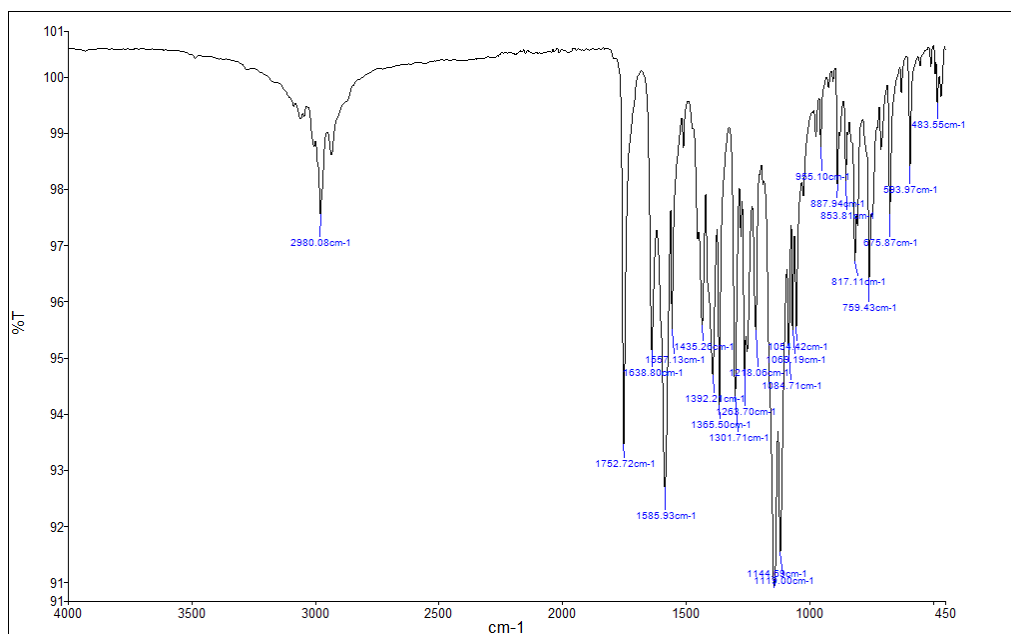


Slika D32. ^1H NMR spektar spoja **22**

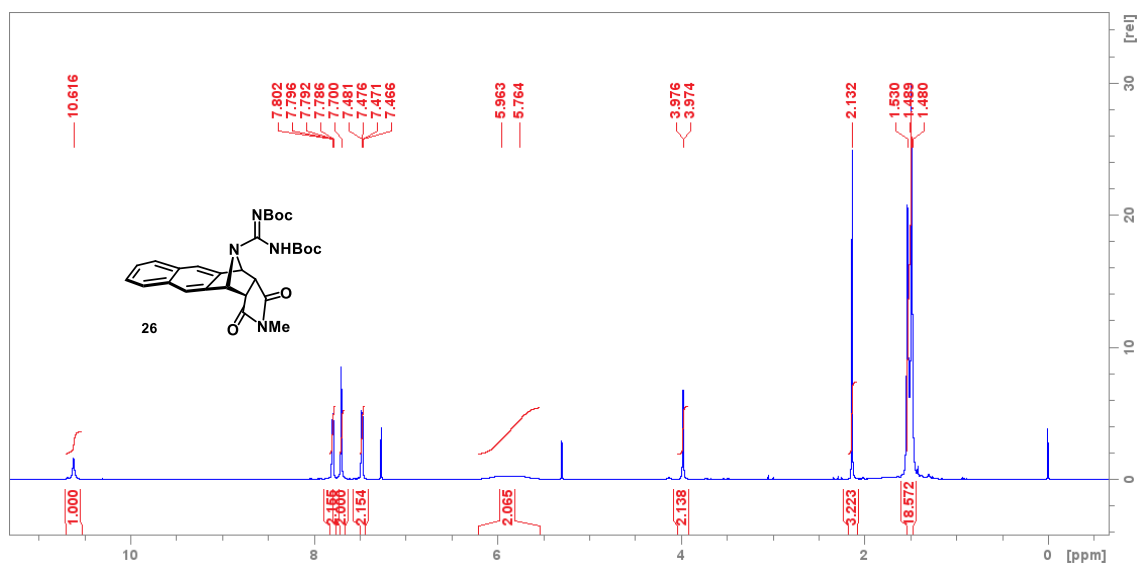
Slika D33. ¹³C NMR spektar spoja 22

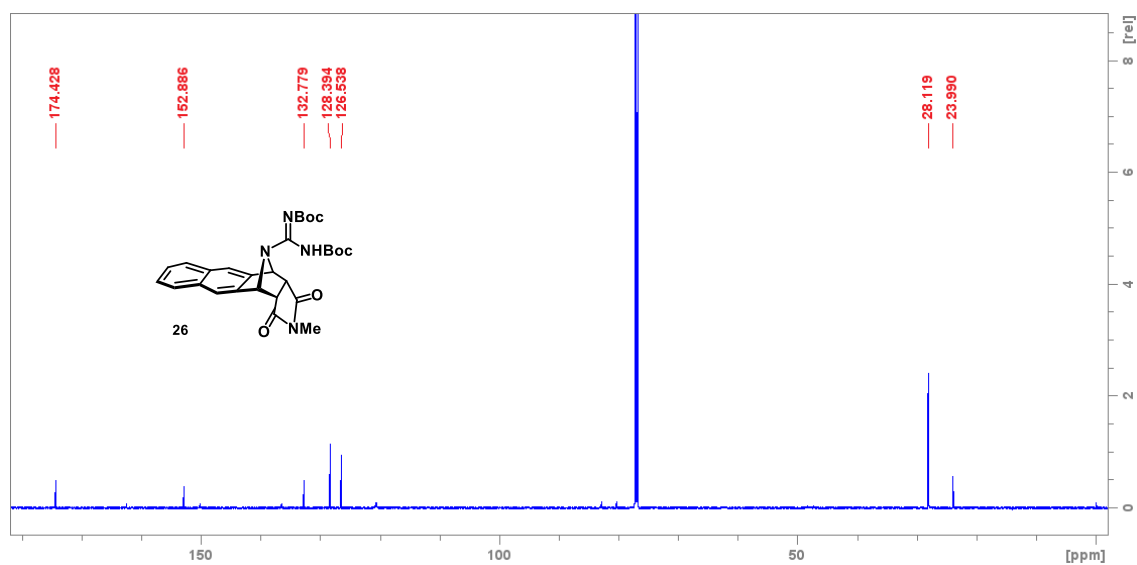
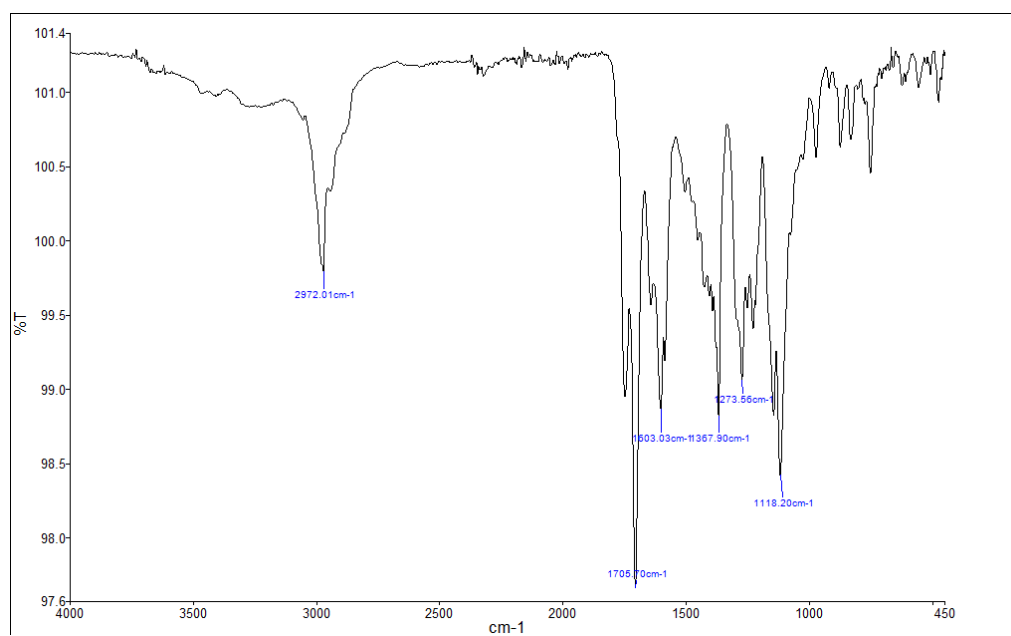
Slika D34. FTIR-ATR spektar spoja 22



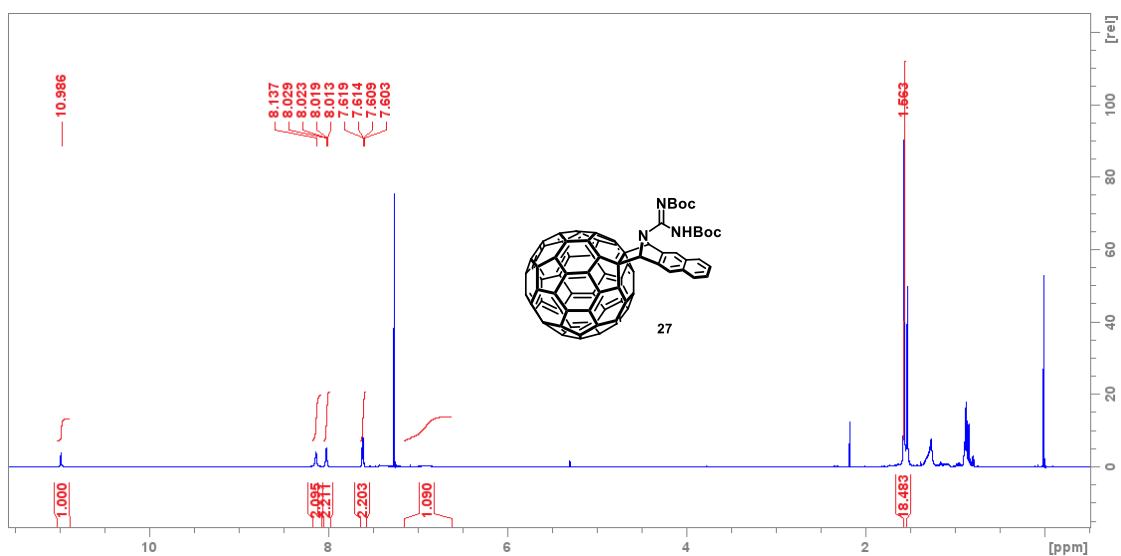
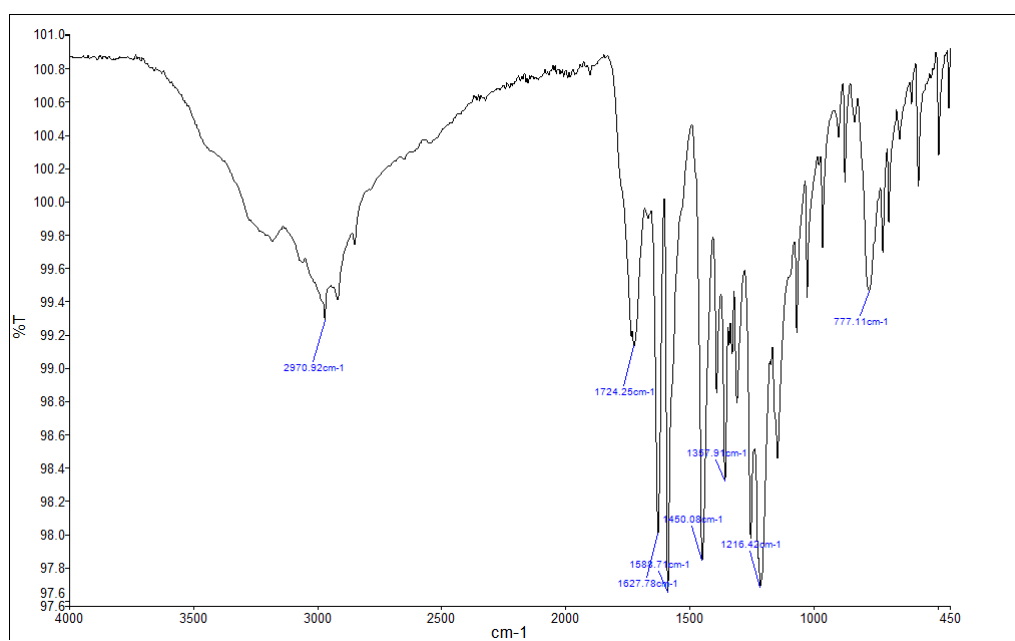


Slika D37. FTIR-ATR spektar spoja 25

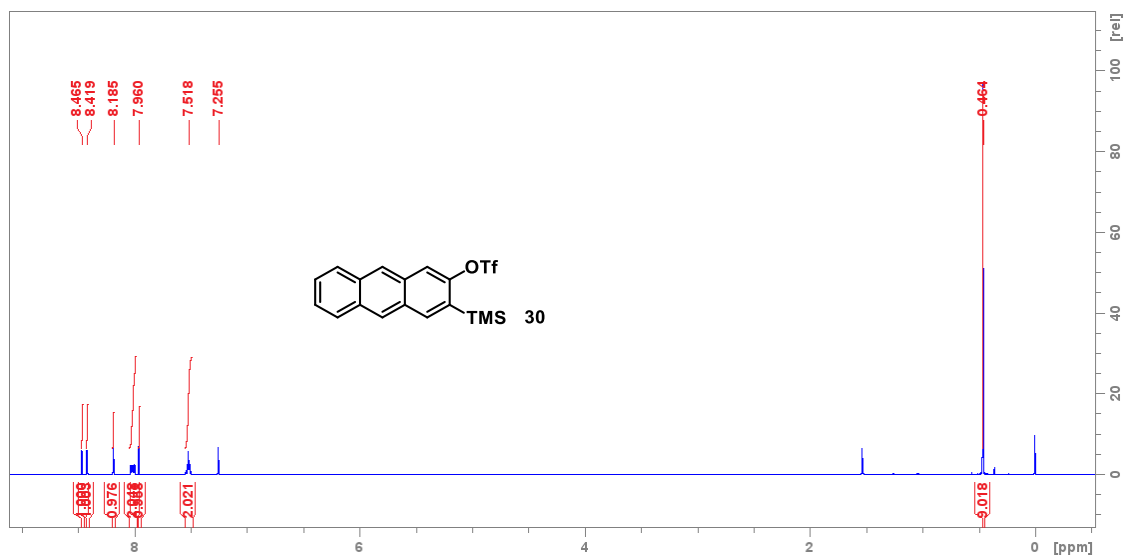
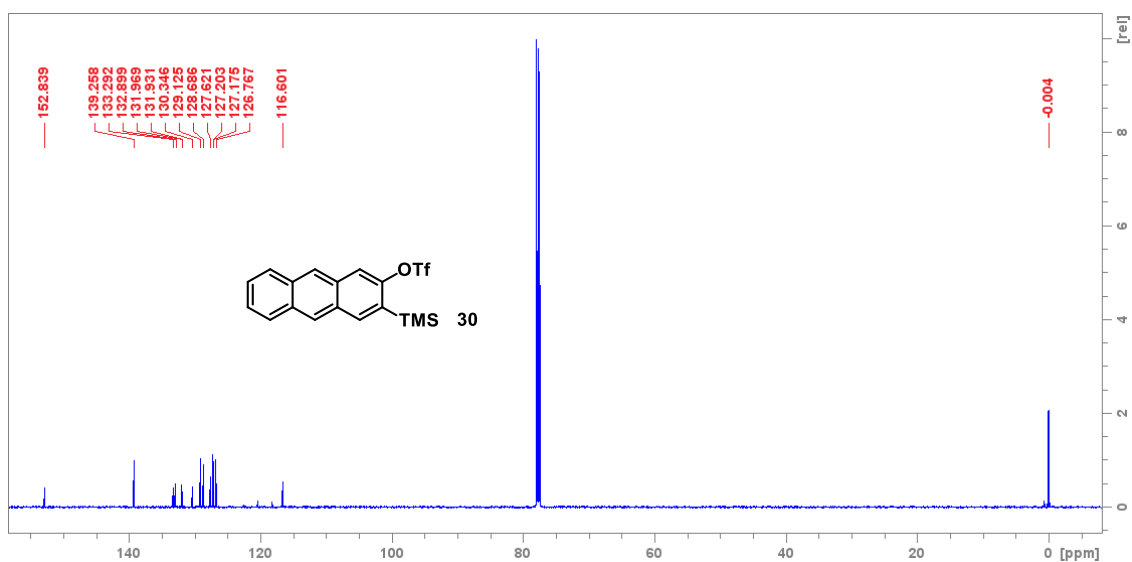
Slika D38. ¹H NMR spektar spoja 26

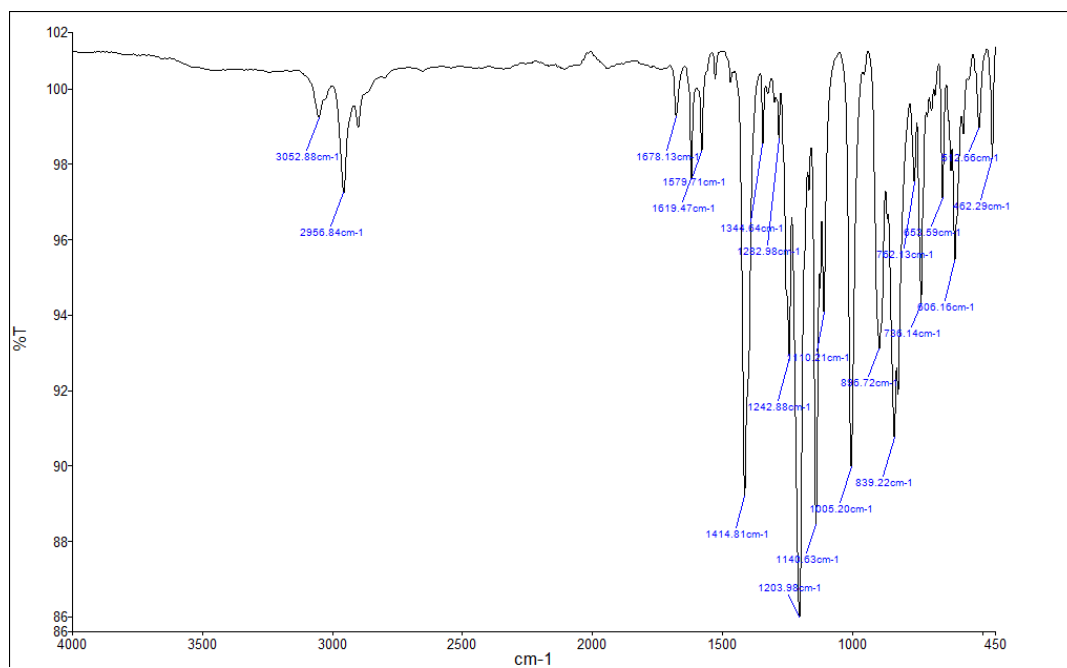
Slika D39. ¹³C NMR spektar spoja 26

Slika D40. FTIR-ATR spektar spoja 26

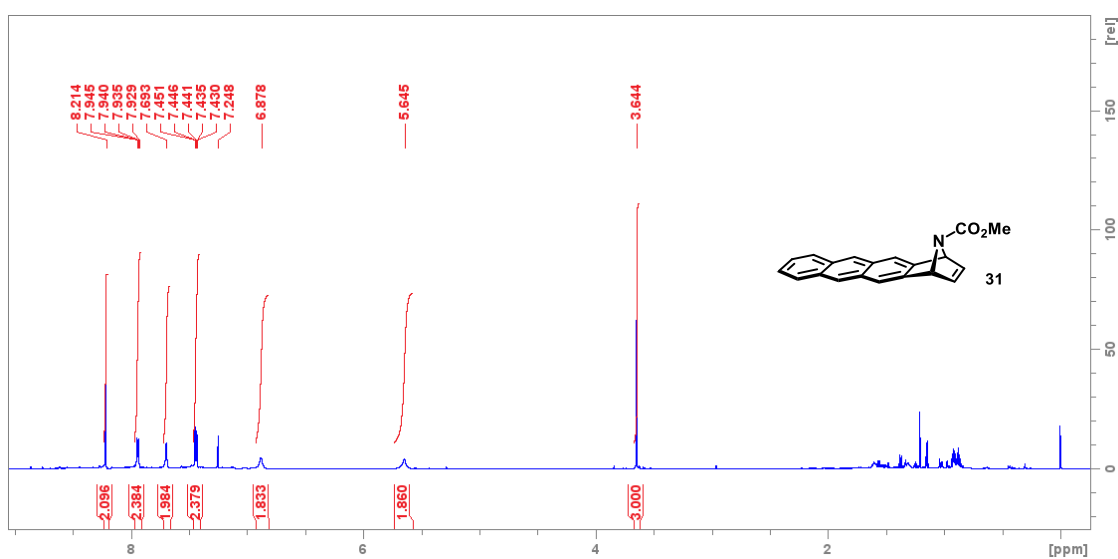
Slika D41. ¹H NMR spektar spoja 27

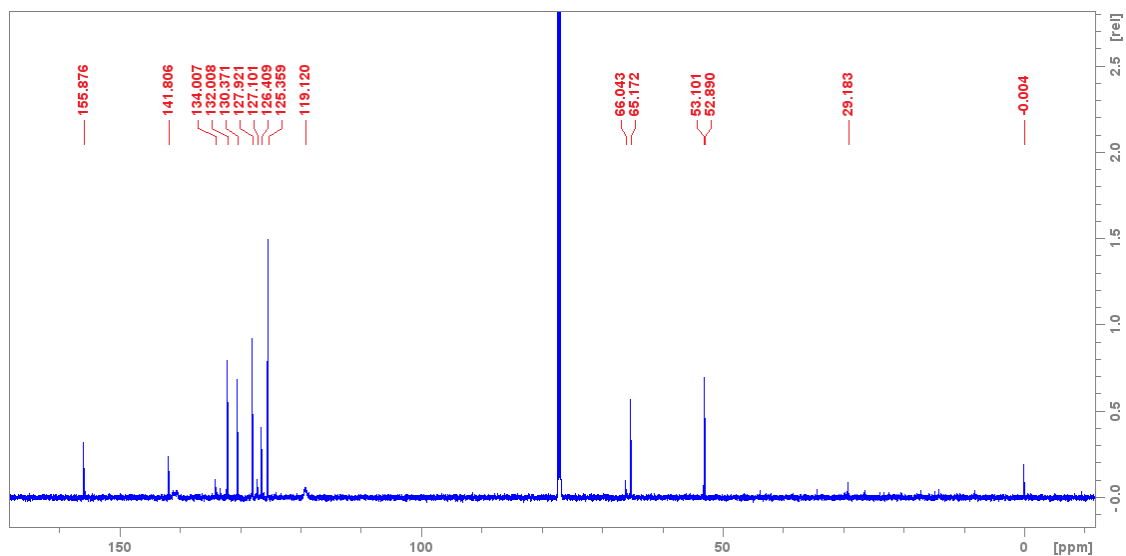
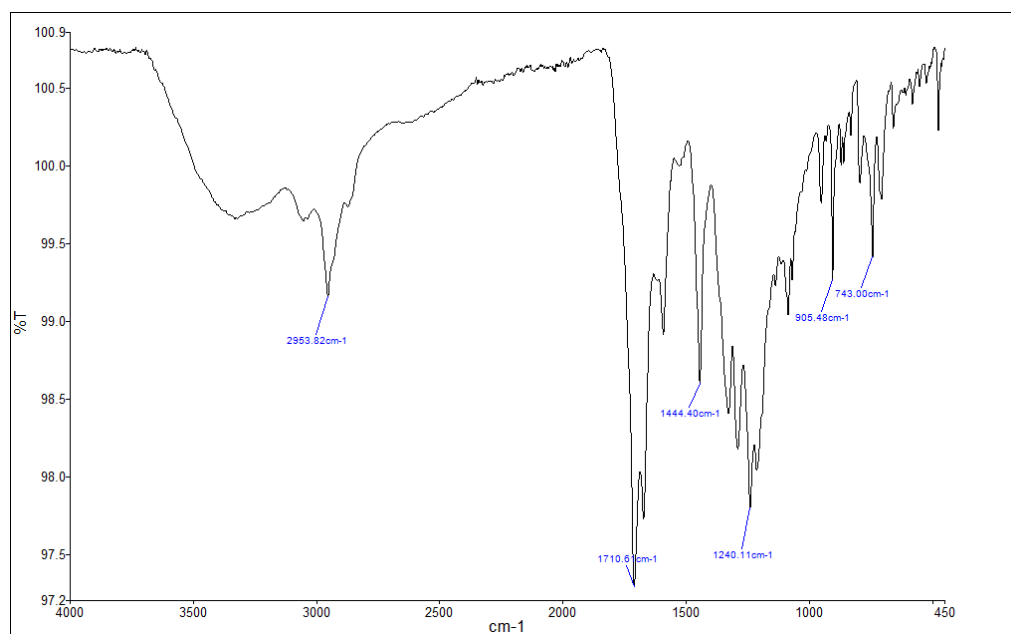
Slika D42. FTIR-ATR spektar spoja 27

Slika D43. ¹H NMR spektar spoja 30Slika D44. ¹³C NMR spektar spoja 30



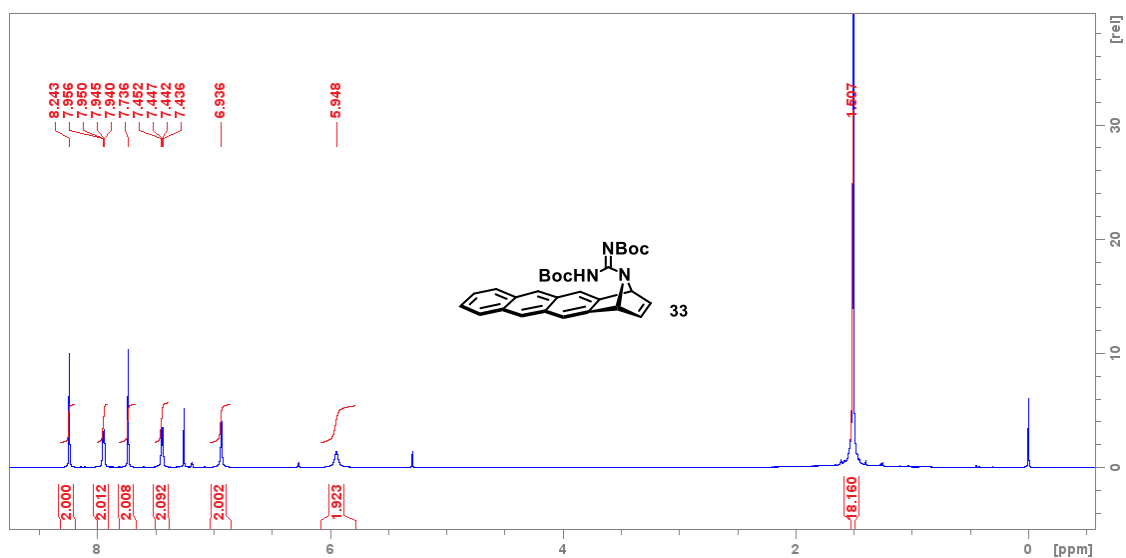
Slika D45. FTIR-ATR spektar spoja 30

Slika D46. ¹H NMR spektar spoja 31

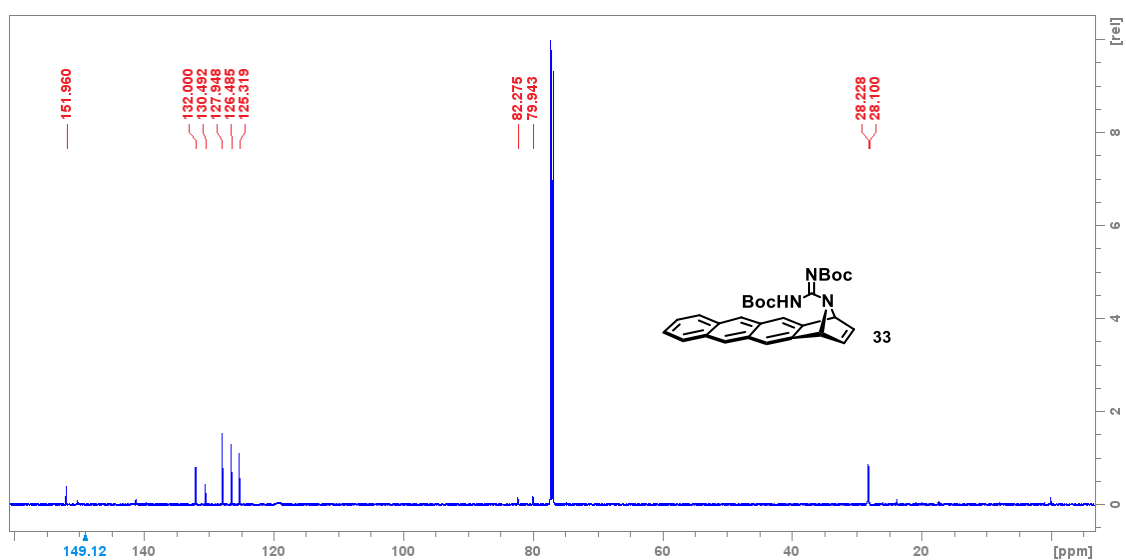
Slika D47. ¹³C NMR spektar spoja 31

Slika D48. FTIR-ATR spektar spoja 31

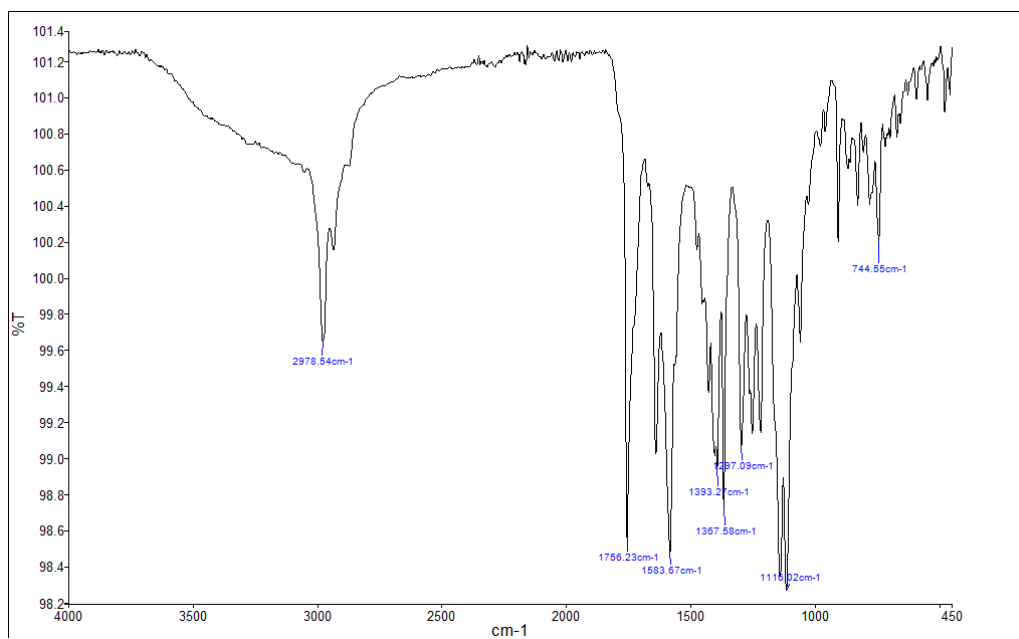




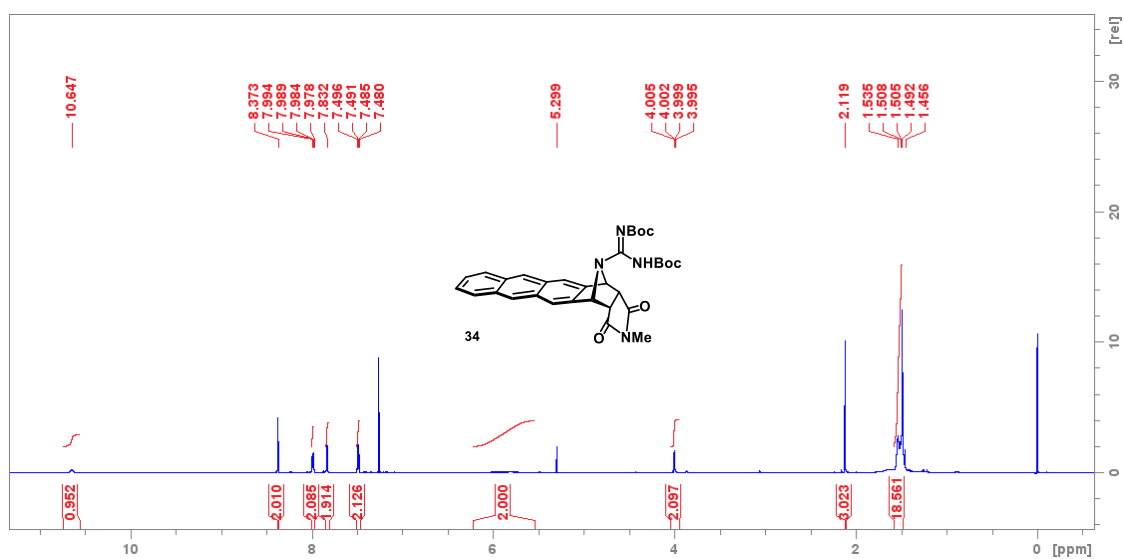
Slika D51. ^1H NMR spektar spoja **33**

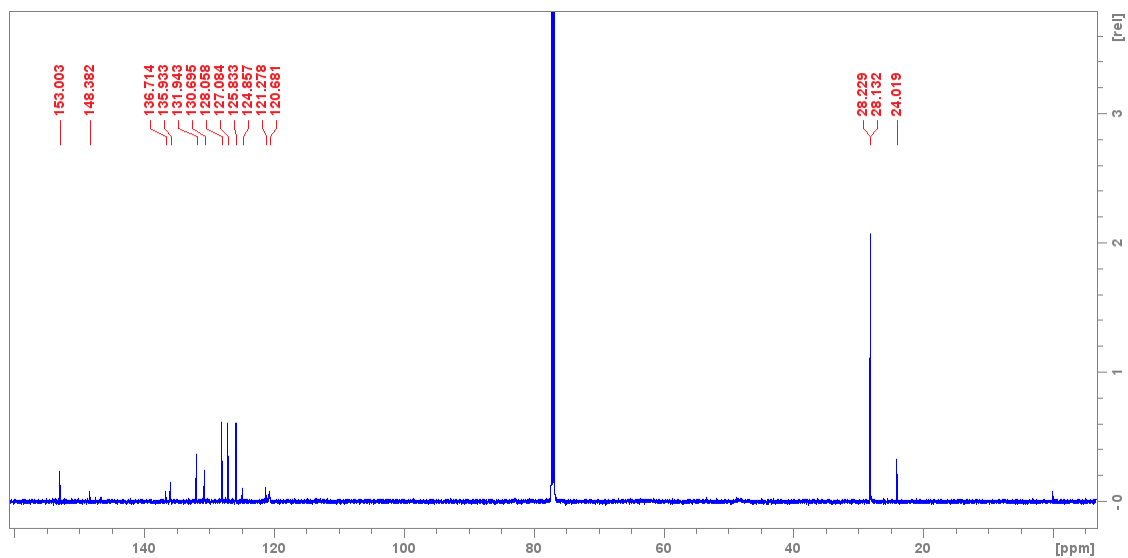
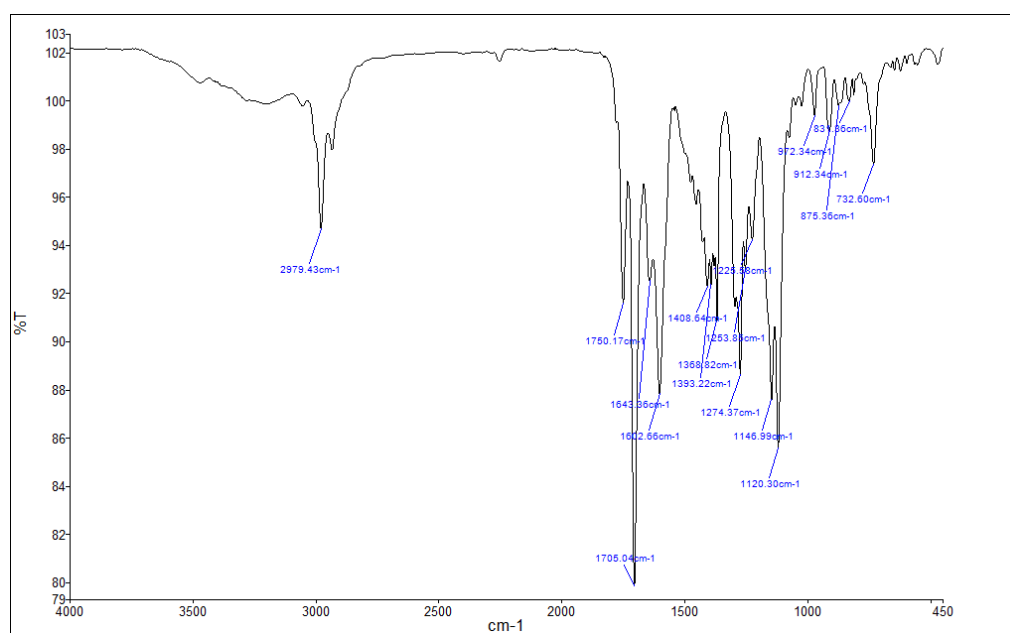


Slika D52. ^{13}C NMR spektar spoja **33**

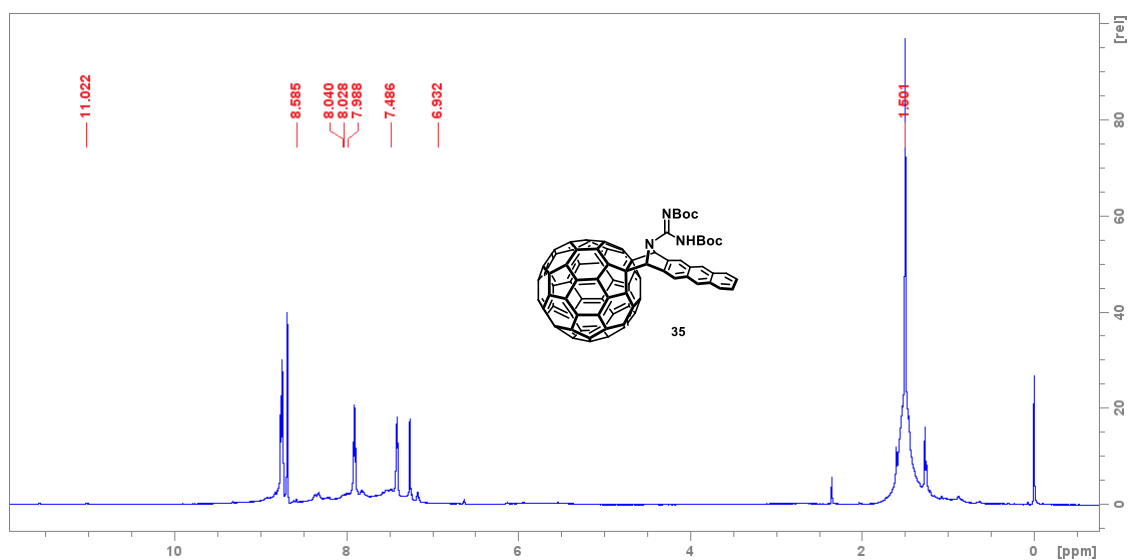
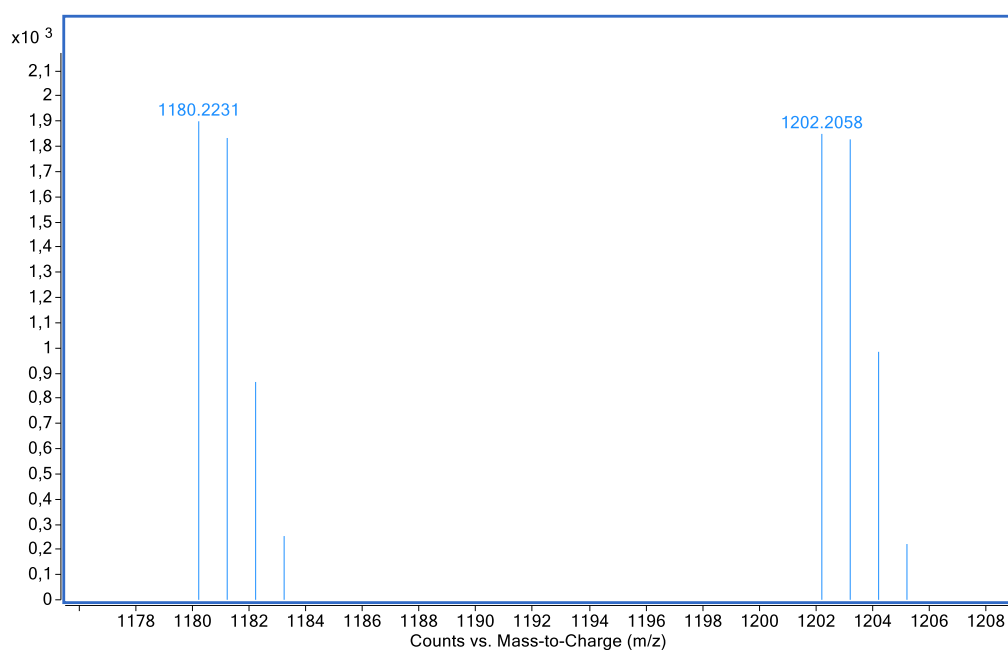


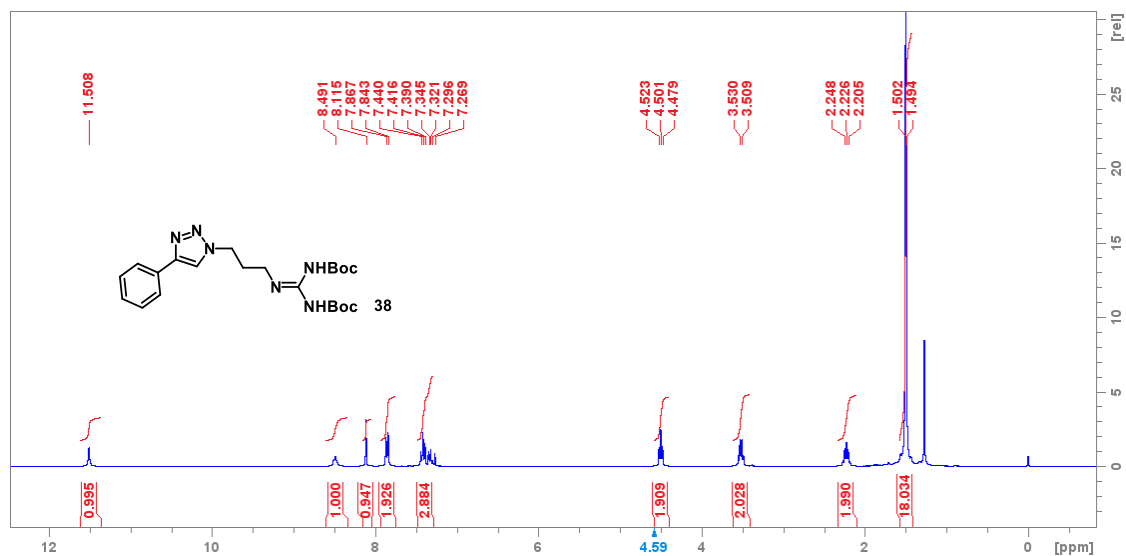
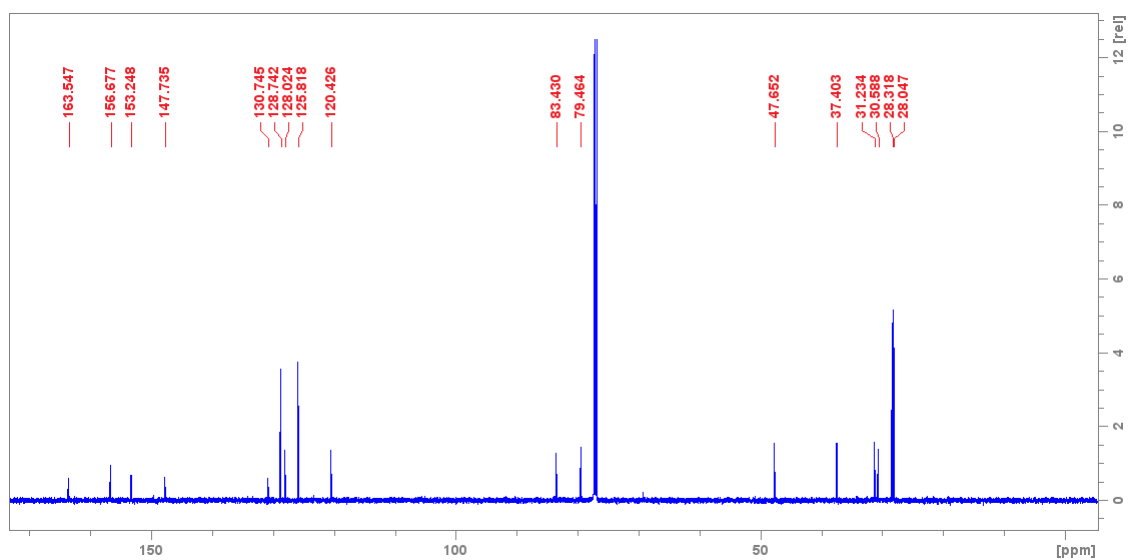
Slika D53. FTIR-ATR spektar spoja 33

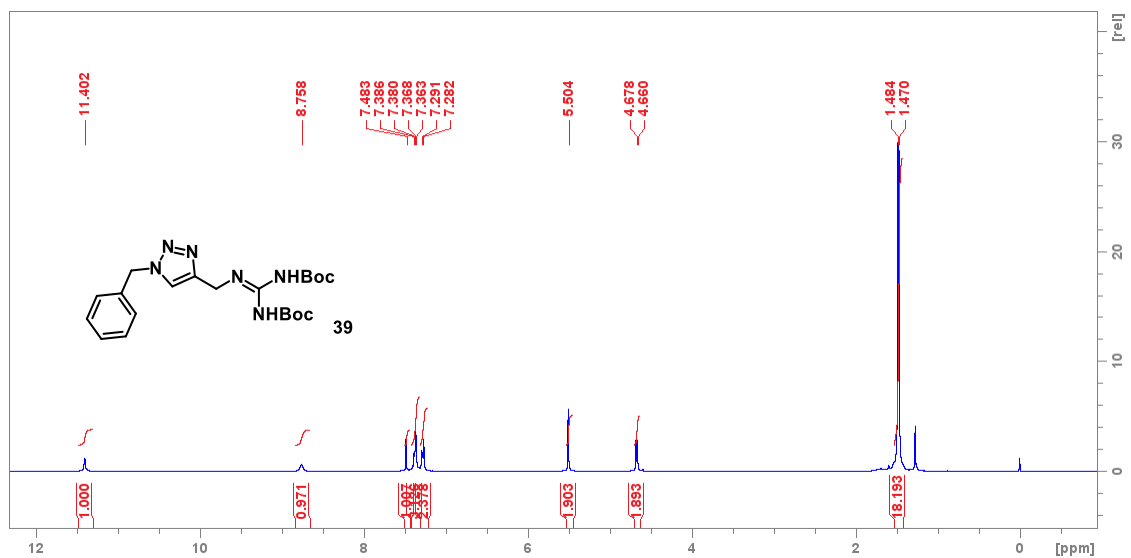
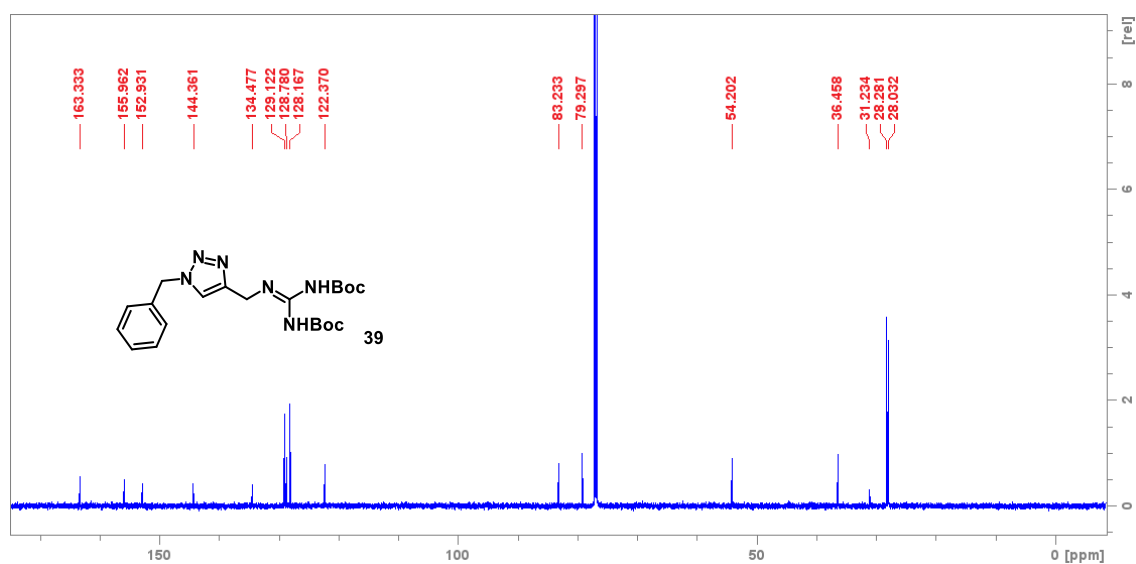
Slika D54. ¹H NMR spektar spoja 34

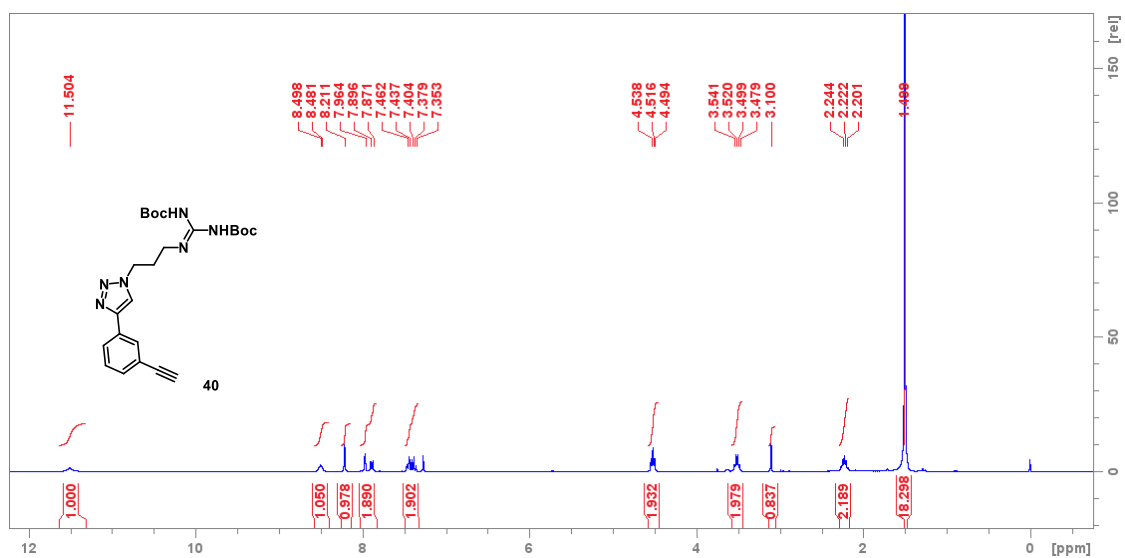
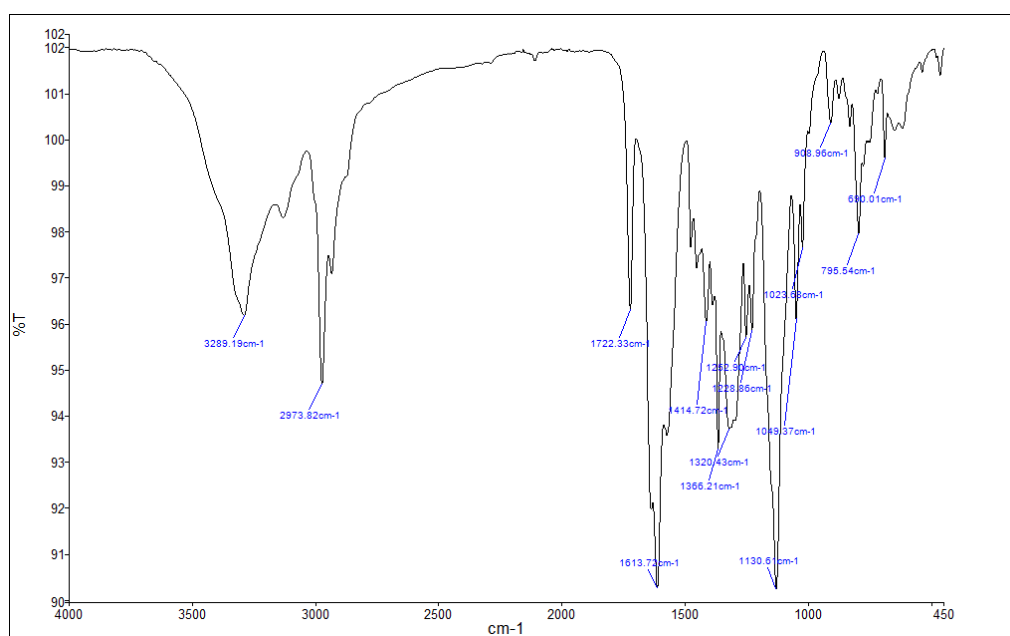
Slika D55. ¹³C NMR spektar spoja 34

Slika D56. FTIR-ATR spektar spoja 34

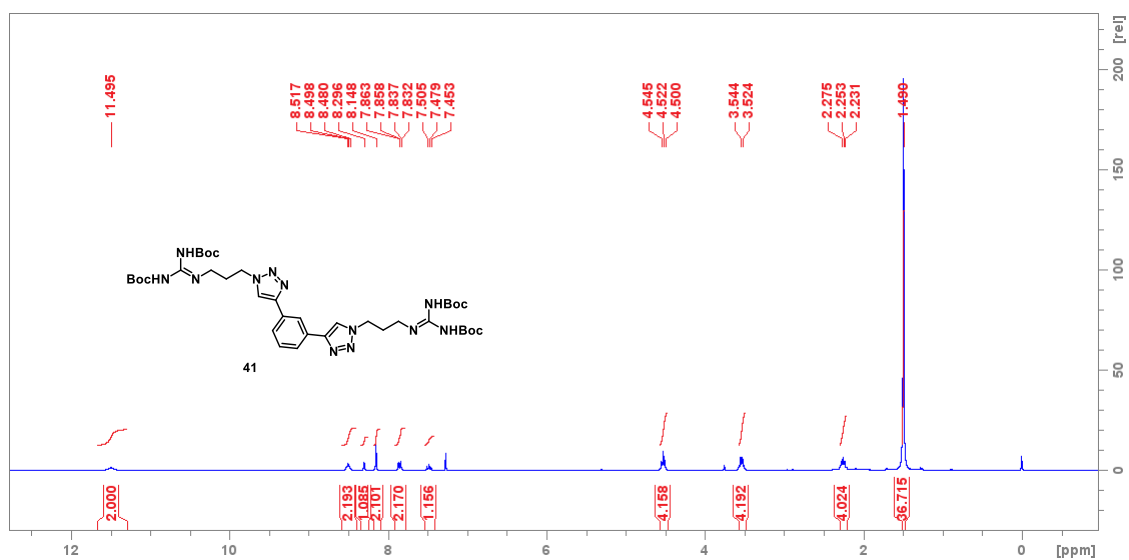
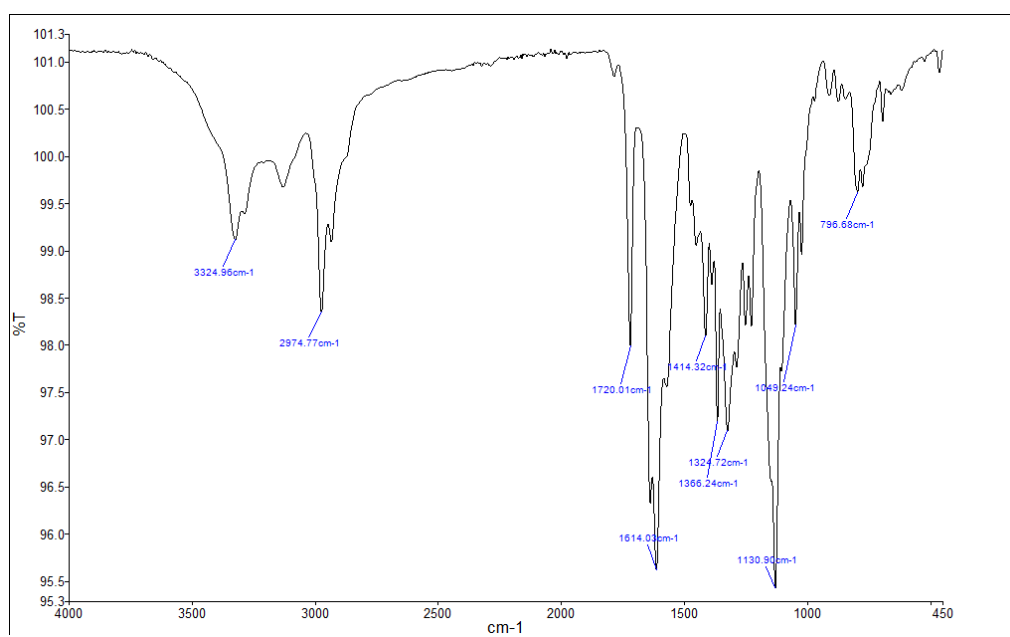
Slika D57. ¹H NMR spektar spoja **35**Slika D58. HRMS-ESI spektar spoja **35**,
ion pri m/z 1202,2058 adukt **35** s natrijem, izračunata vrijednost m/z 1202,2050

Slika D59. ¹H NMR spektar spoja 38Slika D60. ¹³C NMR spektar spoja 38

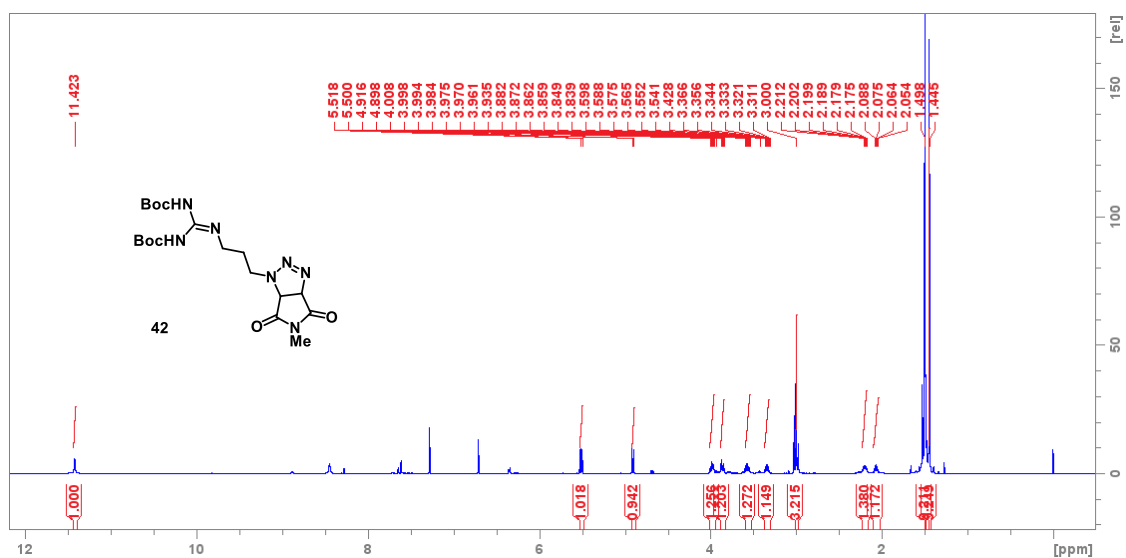
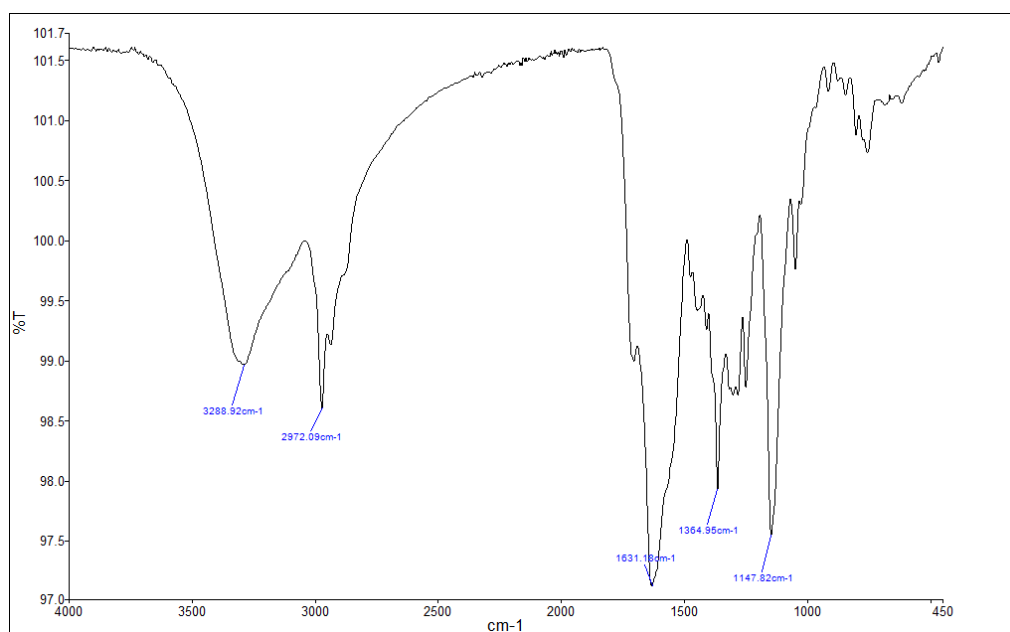
Slika D61. ¹H NMR spektar spoja 39Slika D62. ¹³C NMR spektar spoja 39

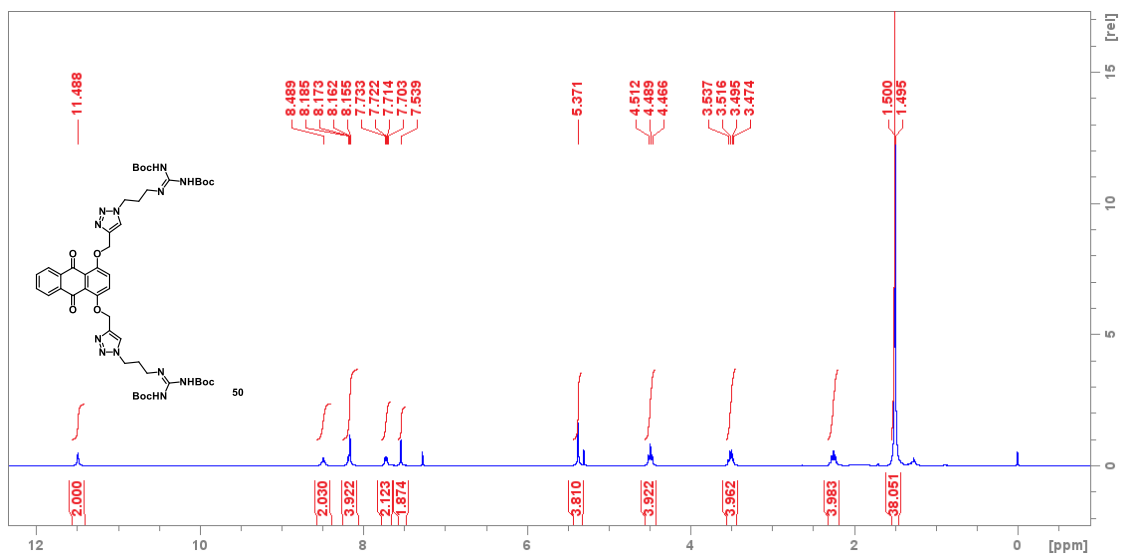
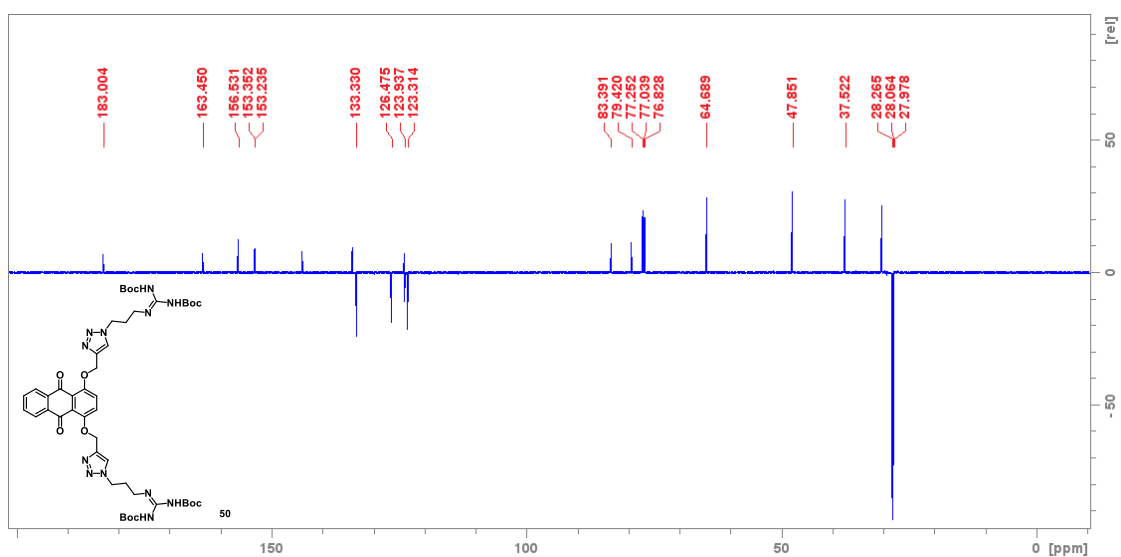
Slika D63. ¹H NMR spektar spoja 40

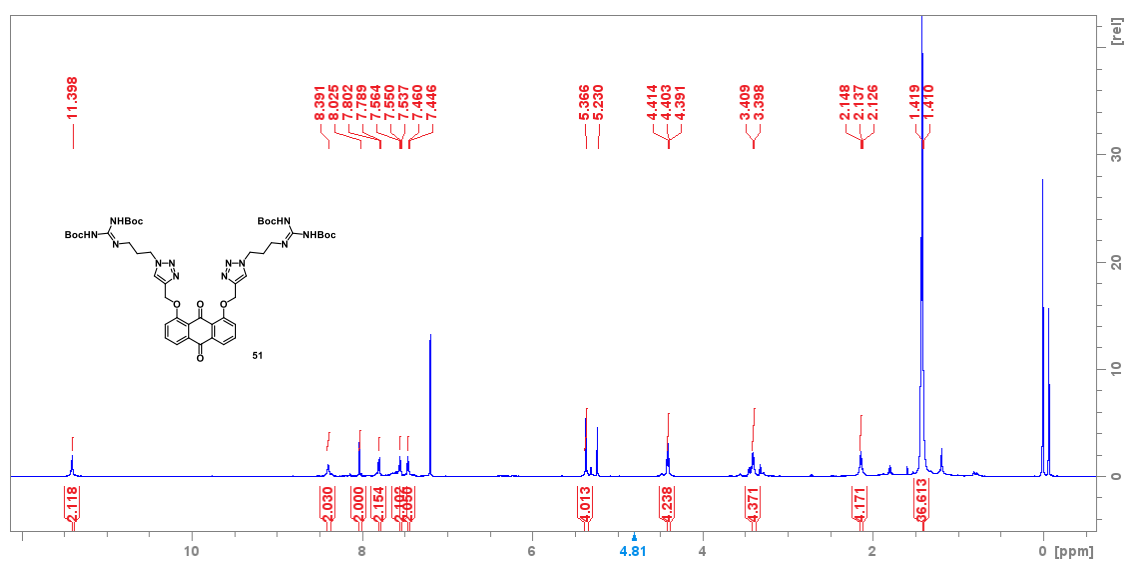
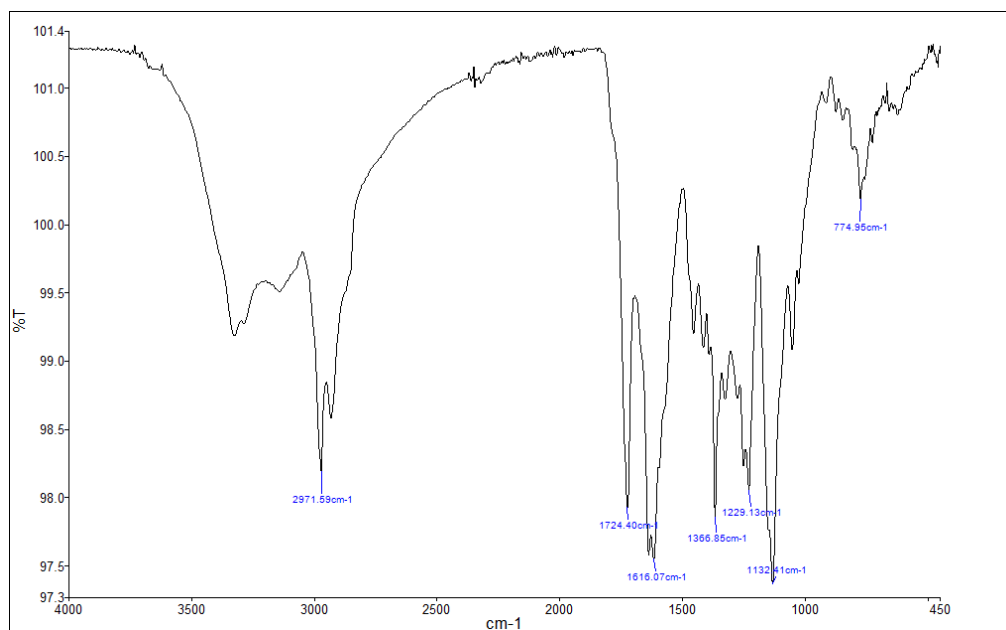
Slika D64. FTIR-ATR spektar spoja 40

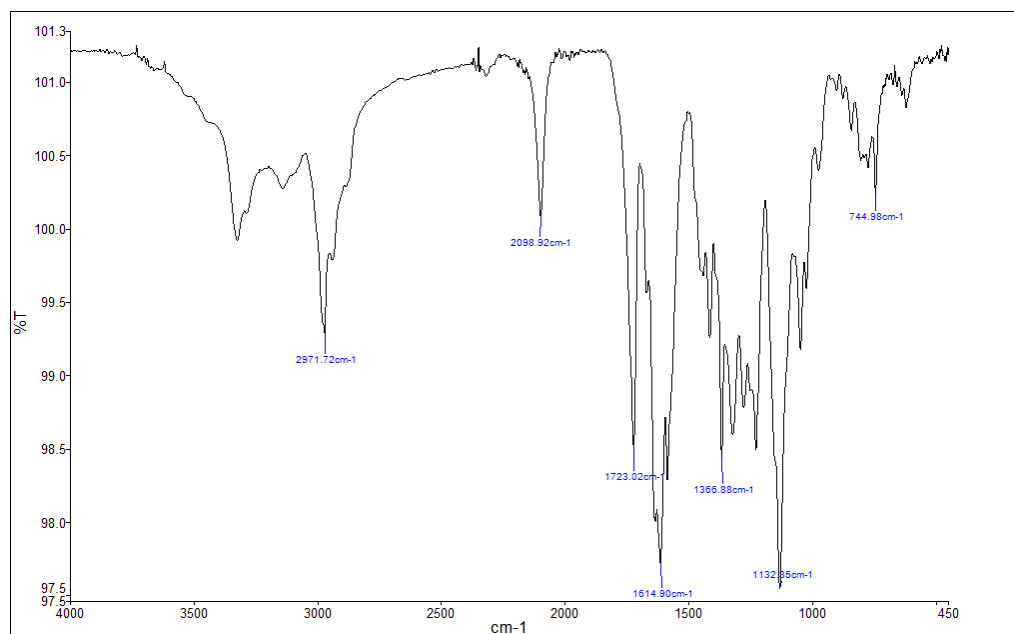
Slika D65. ^1H NMR spektar spoja 41

Slika D66. FTIR-ATR spektar spoja 41

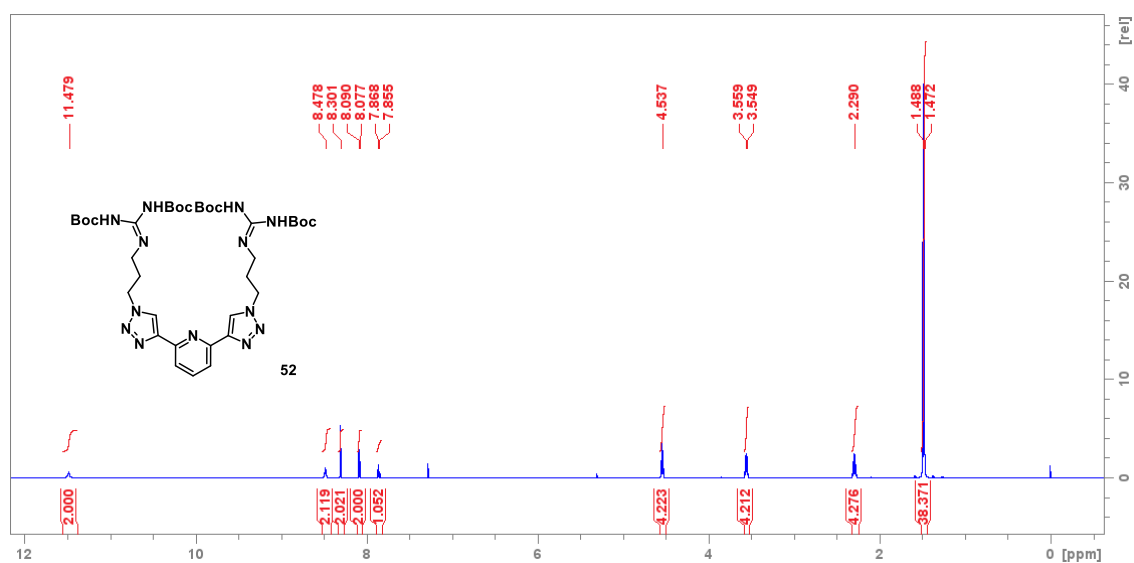
Slika D67. ^1H NMR spektar spoja **42** (smjesa s *exo* izomerom)Slika D68. FTIR-ATR spektar spoja **42**

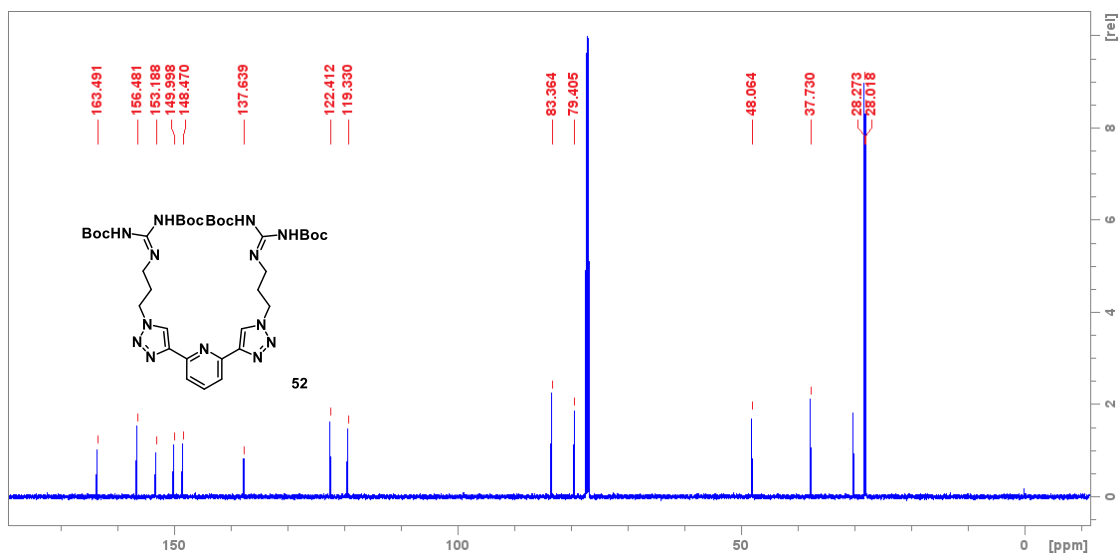
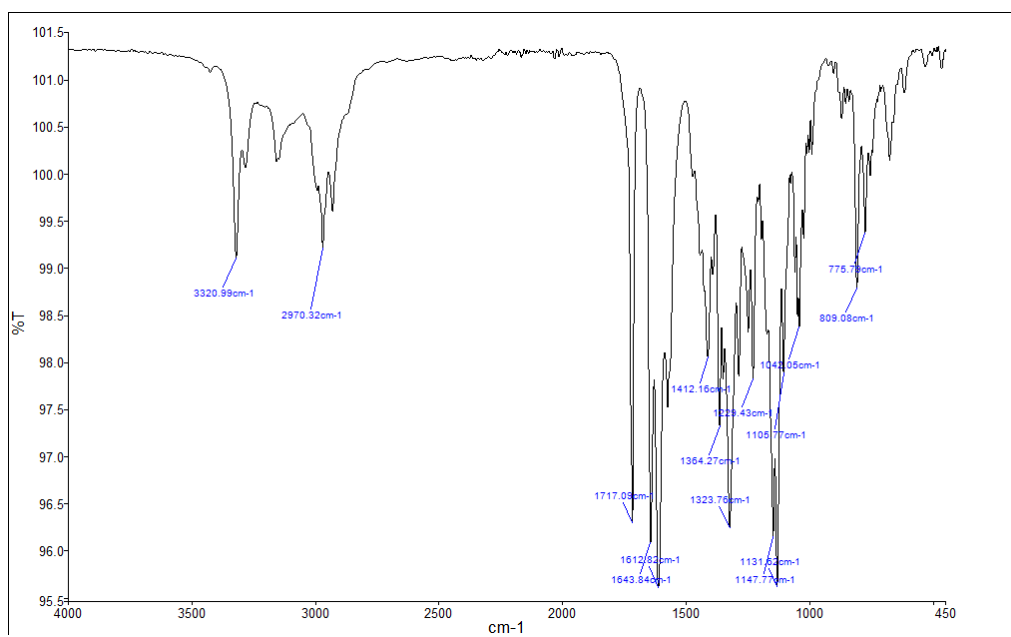
Slika D69. ¹H NMR spektar spoja 50Slika D70. ¹³C NMR spektar spoja 50



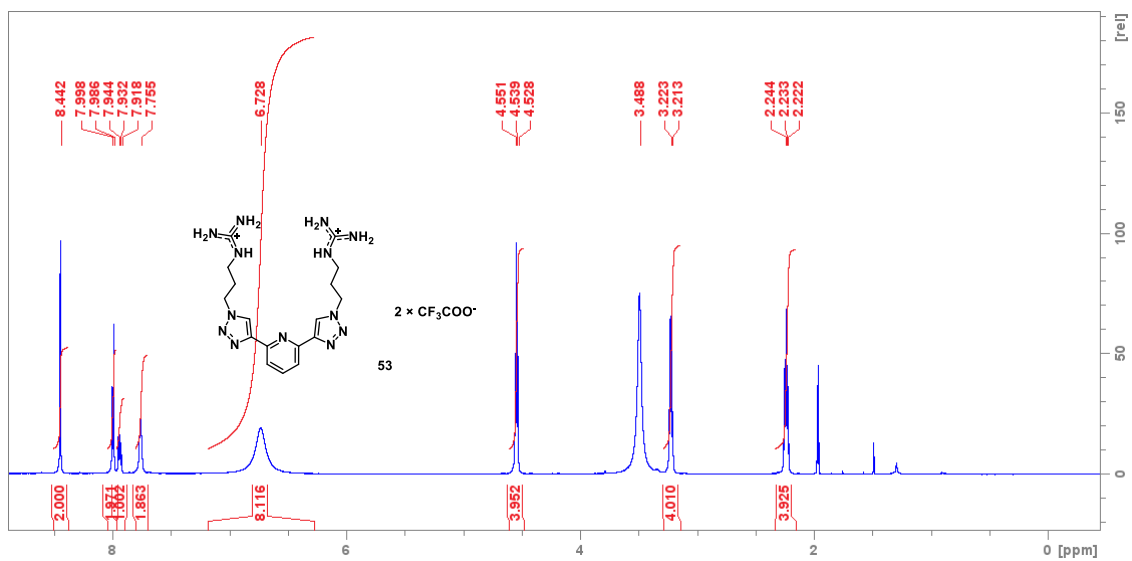
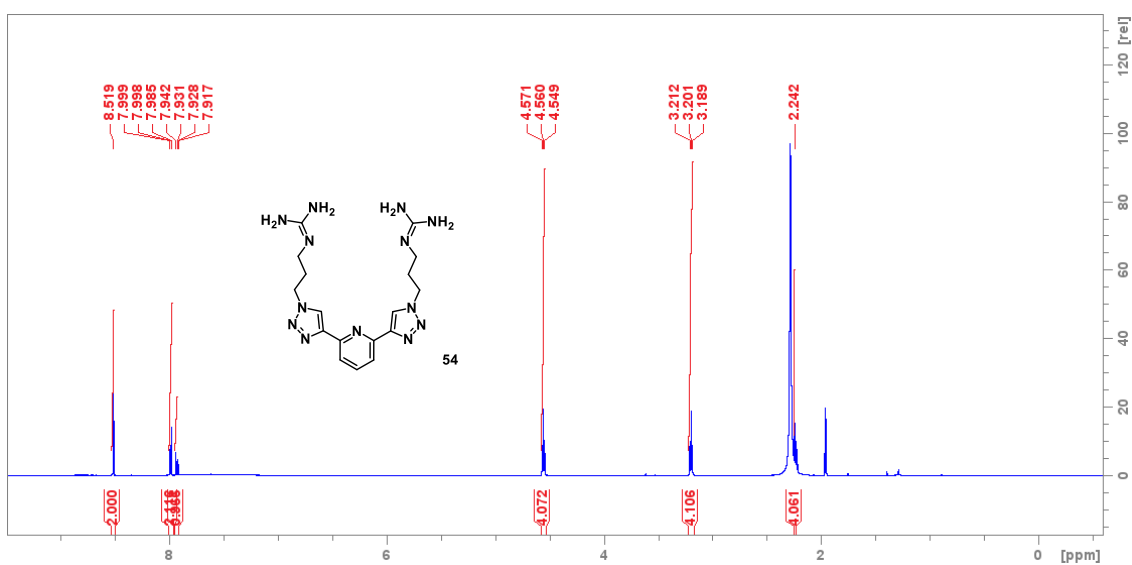


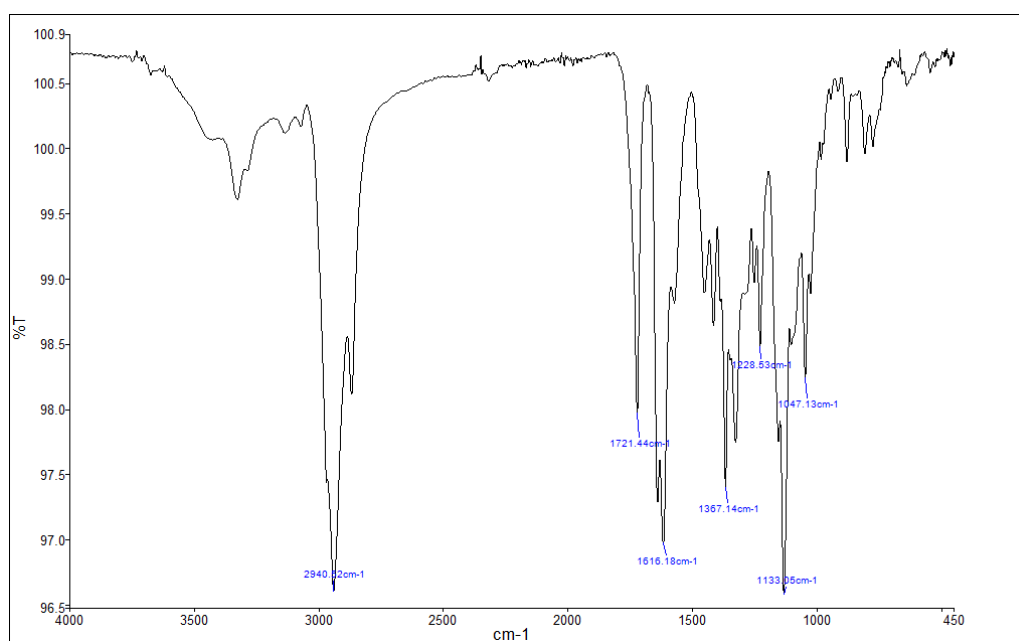
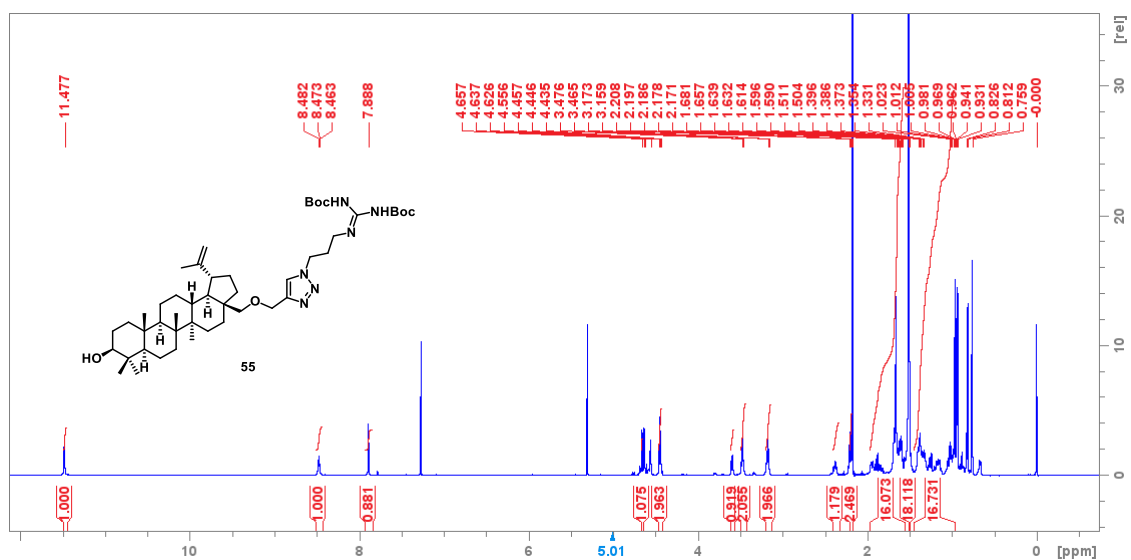
Slika D73. FTIR-ATR spektar spoja 51

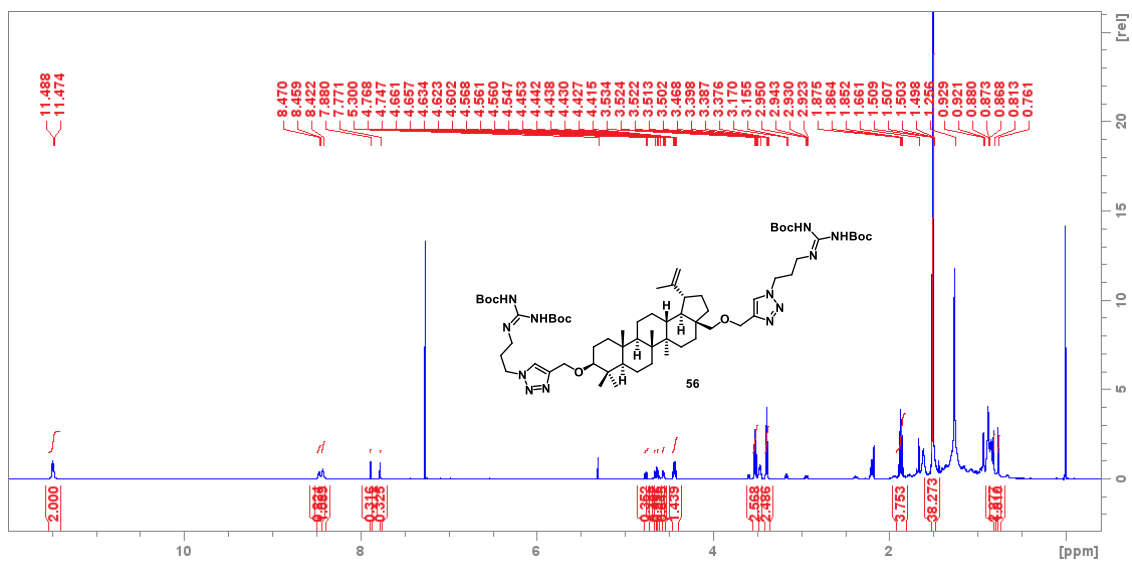
Slika D74. ^1H NMR spektar spoja 52

Slika D75. ^{13}C NMR spektar spoja 52

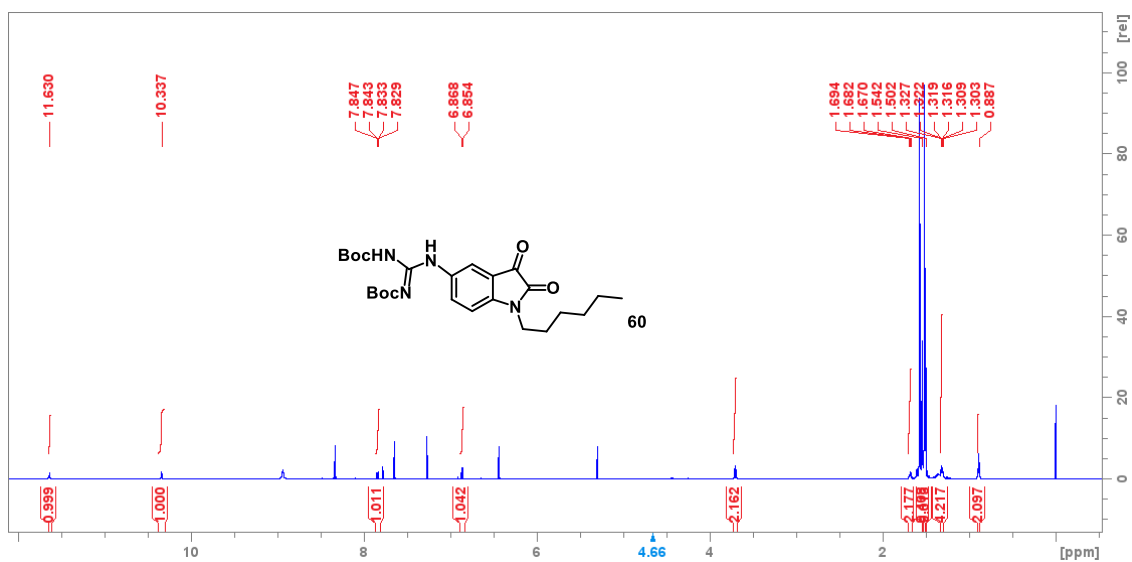
Slika D76. FTIR-ATR spektar spoja 52

Slika D77. ¹H NMR spektar spoja **53**Slika D78. ¹H NMR spektar spoja **54**

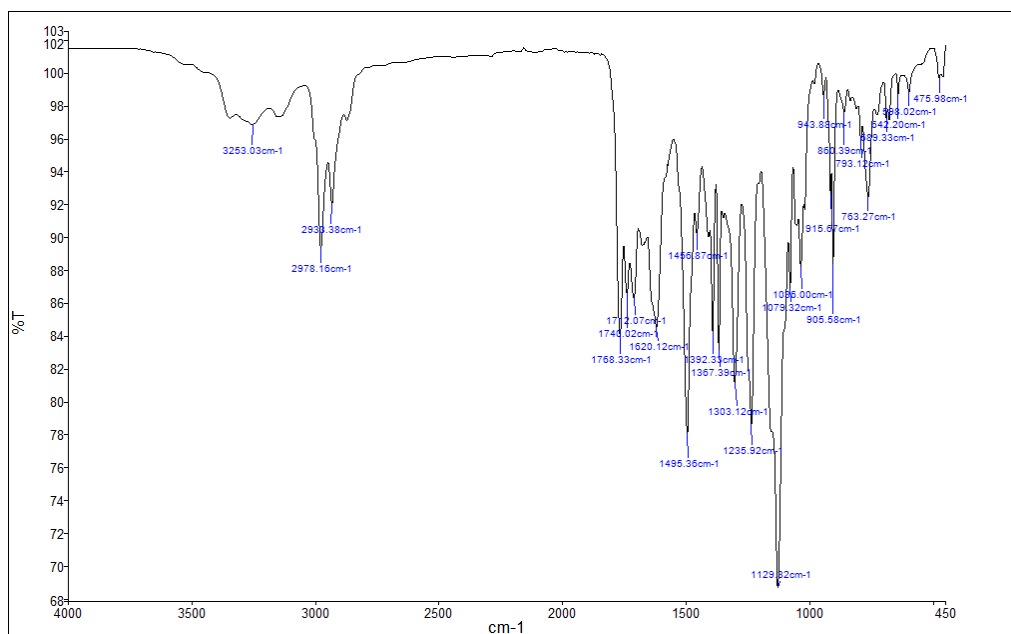




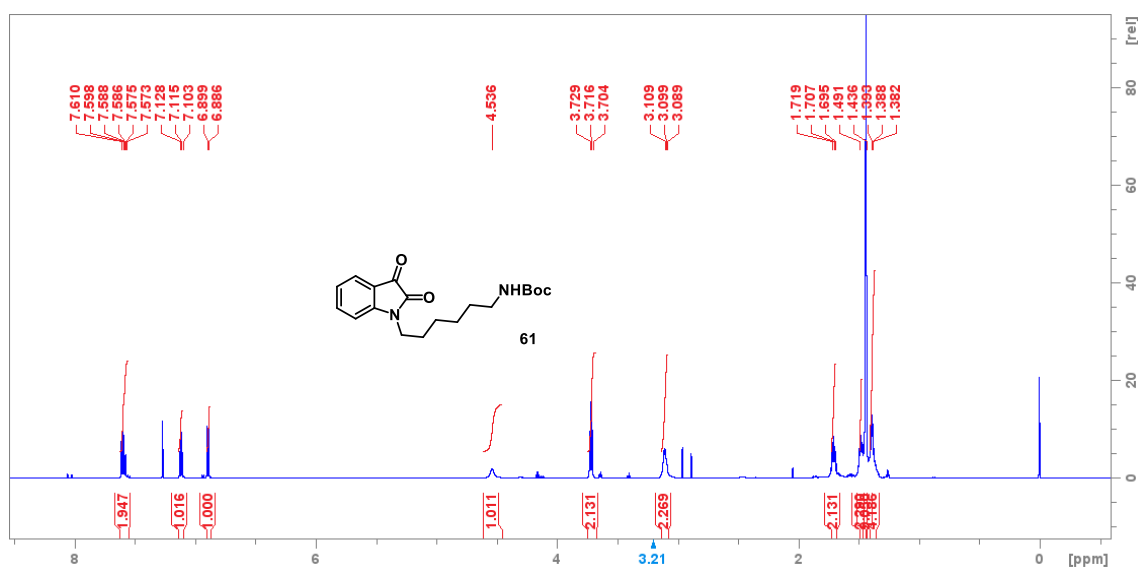
Slika D81. ^1H NMR spektar spoja **56**

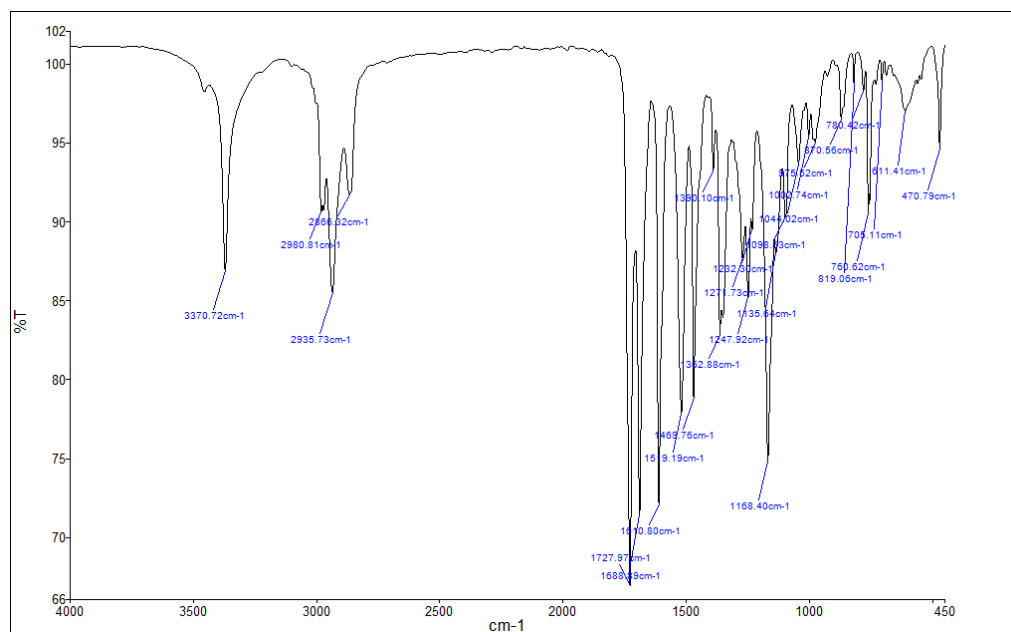


Slika D82. ^1H NMR spektar spoja **60**

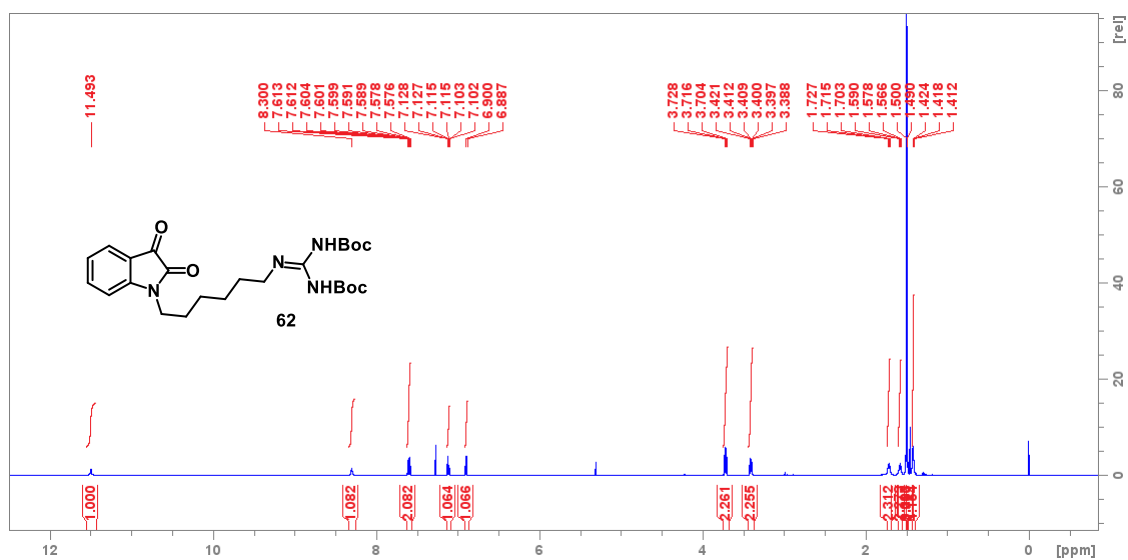


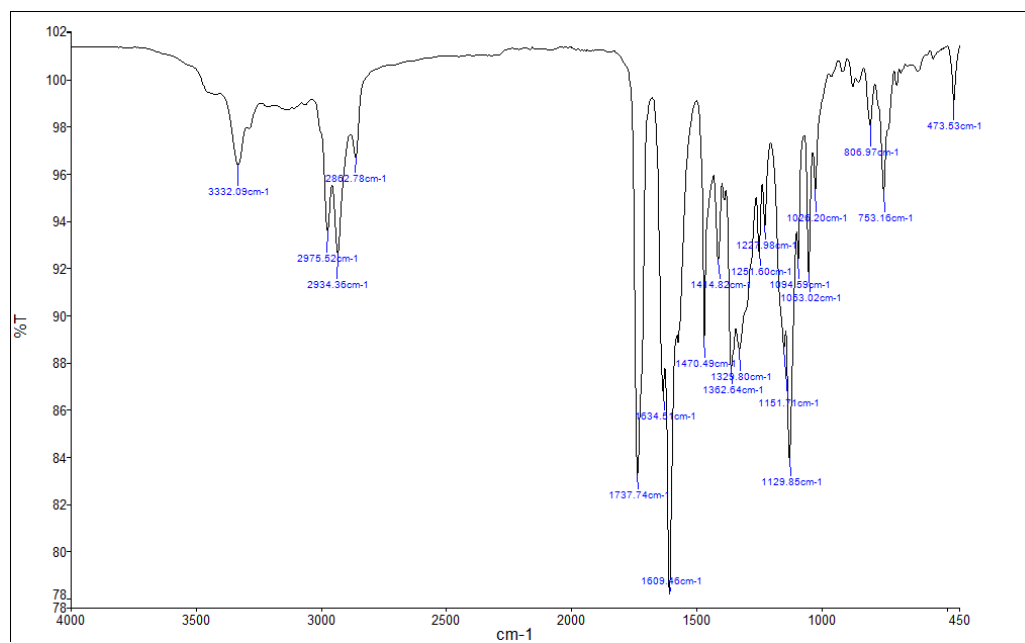
Slika D83. FTIR-ATR spektar spoja 60

Slika D84. ¹H NMR spektar spoja 61



Slika D85. FTIR-ATR spektar spoja 61

Slika D86. ¹H NMR spektar spoja 62



Slika D87. FTIR-ATR spektar spoja 62

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Petar Štrbac

Datum rođenja: 14. prosinca 1994.

Mjesto rođenja: Rijeka, Hrvatska

Obrazovanje

2001–2005	Osnovna škola Bakar, Bakar
2005–2009	Osnovna škola Grivica, Rijeka
2009–2013	Prirodoslovno i grafička škola Rijeka, Rijeka
2013–2016	Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
2016–2019	Diplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
2020–	Doktorski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Publikacije

1. P. Štrbac, D. Margetić, Complementarity of solution and solid state mechanochemical reaction conditions demonstrated by 1,2-debromination of tricyclic imides, *Beilstein journal of organic chemistry* **18** (2022) 746–753.
2. P. Štrbac, A. Briš, D. Margetić, *N,N'*-Di-Boc-2*H*-Isoindole-2-carboxamidine–First Guanidine-Substituted Isoindole, *Molecules* **27** (2022) 8954.
3. I. Antol, P. Štrbac, Y. Murata, D. Margetić, Theoretical Study of the Mechanism of the Formation of Azomethine Ylide from Isatine and Sarcosine and Its Reactivity in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction with 7-Oxabenzonorbornadiene, *International journal of molecular sciences* **25** (2024) 6524.
4. M. Virant, P. Štrbac, A. Krawczuk, V. Milašinović, P. Stanić, M. Lozinšek, K. Molčanov, Charge Density Study of Two-Electron Four-Center Bonding in a Dimer of

Tetracyanoethylene Radical Anions as a Benchmark for Two-Electron Multicenter Bonding, *Crystal growth & design* **24** (2024) 6187–6195.

Sudjelovanje na znanstvenim skupovima

1. P. Štrbac, D. Margetić, *Complementarity of solution and solid state mechanochemical reaction conditions demonstrated by 1,2-debromination of tricyclic imides*, 25th Annual Green Chemistry & Engineering Conference, online (2021).
2. P. Štrbac, D. Margetić, *Preparation of the first isoindole containing guanidine: a new Diels-Alder diene for the delivery of guanidine functionality*, *European Symposium on Organic Chemistry 2021 – Book of abstracts & programme* (2021), str. 160.
3. P. Štrbac, D. Margetić, *Synthesis and exploration of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of guanidine azides*, *27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers and 5th Symposium Vladimir Prelog: Book of Abstracts*, Hrvatsko kemijsko društvo, Zagreb (2021), str. 271.
4. P. Štrbac, A. Briš, D. Margetić, *Synthesis and cycloaddition reactivity of isoindole containing guanidine functionality*, *17th Belgian Organic Synthesis Symposium: Programme & Book of Abstracts*, Namur (2022), str. 329.
5. P. Štrbac, V. Milašinović, K. Molčanov, *Salts of 1,1,2,3,3-pentacyanopropenide carbanion with aromatic cations*, *The Twenty-eighth Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting: Book of Abstracts*, Zagreb (2022), str. 66.
6. P. Štrbac, D. Margetić, *Reactivity of isoindole derivatives employed as reagents for introducing guanidine functionality*, L. Posarić, D. Gmižić, T. Ostojić i ostali (ur.), *8th Faculty of Science PhD Student Symposium: Book of Abstracts*, Faculty of Science, University of Zagreb, Zagreb (2024), str. 101.

Nagrade i priznanja

2017. Posebna rektorova nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici kao član organizacijskog odbora znanstvenog skupa Simpozij studenata kemičara (SiSK)

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

- 2013–2018 Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu
- 2014 Sudjelovanje u emisiji Školski sat na Hrvatskoj radioteleviziji
- 2014 Sudjelovanje na prvom Simpoziju studenata kemičara
- 2015–2017 Član organizacijskog odbora Simpozija studenata kemičara
- 2016–2017 Sudjelovanje na Znanstvenom pikniku u Zagrebu
- 2017–2019 Sudjelovanje u predstavi Znanstvene čarolije na Kemijskom odsjeku PMF-a u Zagrebu
- 2022–2024 Sudjelovanje na manifestaciji Frizbijada i Otvorenom danu Instituta Ruđer Bošković
- 2024 Sudjelovanje na manifestaciji Dan i noć na PMF-u