

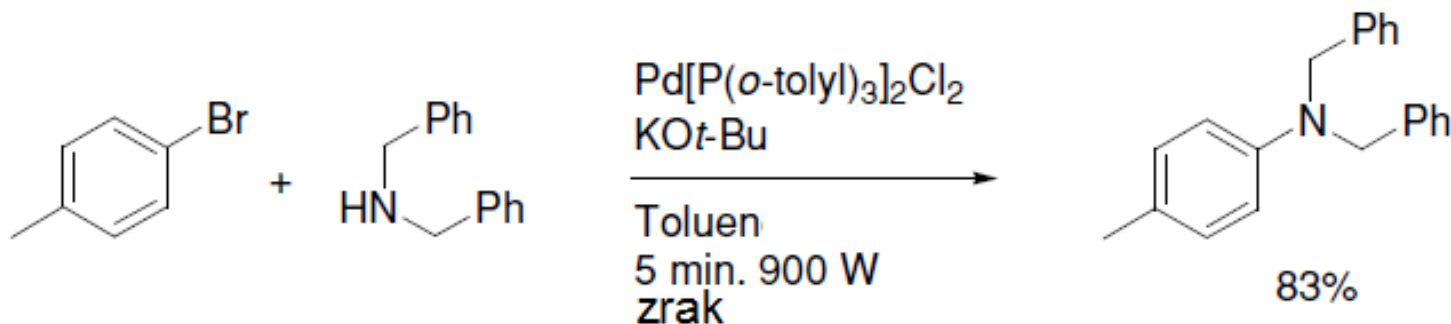
Primjeri sinteza potpomognutih mikrovalovima

Diplomski studij
Primijenjena kemija

Prof. dr. sc. M. Hranjec
Zagreb, studeni 2024.

Metalima katalizirane MW reakcije ugljik-heteroatom unakrsnog spajanja

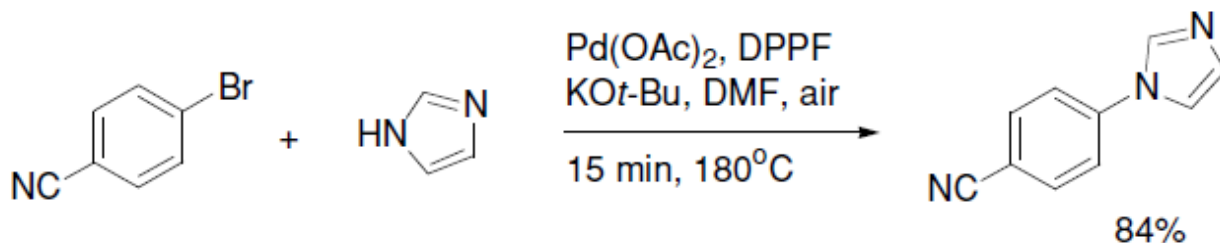
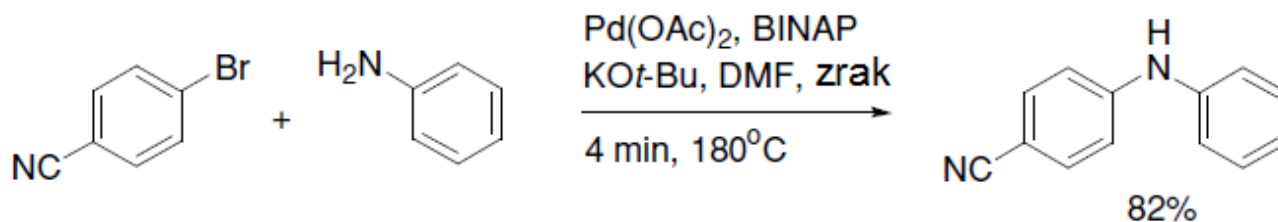
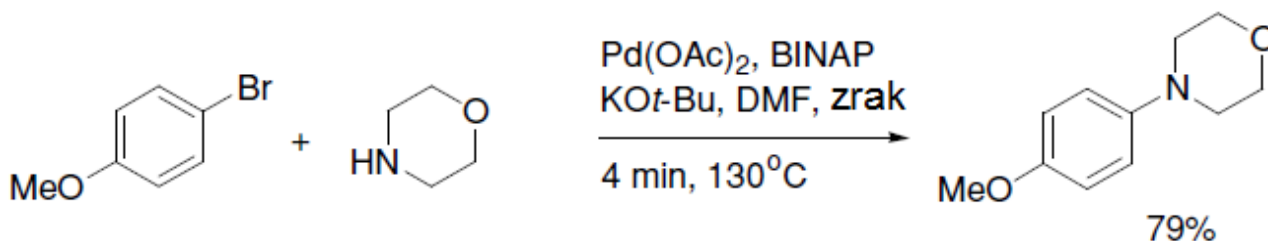
- direktne **paladijem ili niklom katalizirane reakcije arilnih halida** (ili pseudo halida) s nukleofilnim aminima (npr. Buchwald-Hartwig-ova aminacija) imaju značajnu ulogu u modernoj organskoj i heterocikličkoj kemiji
- zbog velike važnosti aromatskih amina u medicinskoj kemiji, navedene se metode kontinuirano proučavaju i razvijaju od 1994. godine
- prva MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija objavljena je 2002., a odnosi se na aminaciju arilnog bromida provedenu u kućnoj MW pećnici pod atmosferskim uvjetima



MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija

Metalima katalizirane MW reakcije ugljik-heteroatom unakrsnog spajanja

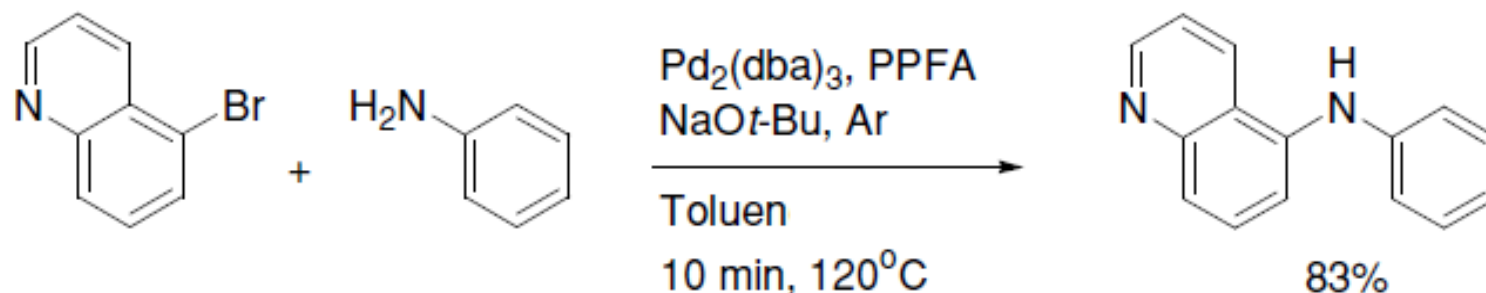
- MW sinteza *N*-arilimidazola zahtijevala je modifikacije originalnog postupka u kojem je BINAP korišten kao paladijev ligand te je korišten DPPF ligand



MW potpomognute Buchwald-Hartwig-ova aminacije

Metalima katalizirane MW reakcije ugljik-heteroatom unakrsnog spajanja

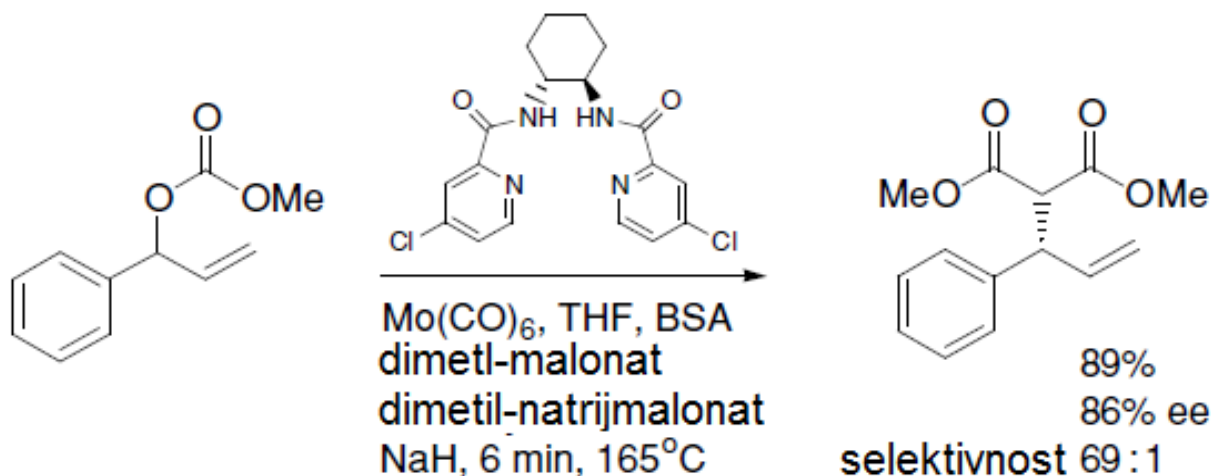
□ nedavno je ova metoda uspješno primijenjena i na aminaciju 5- i 8-kinolinskih derivata uz značajno povećano iskorištenje reakcije u odnosu na klasičnu metodu sinteze i zagrijavanja u uljnoj kupelji



MW potpomognuta Buchwald-Hartwig-ova aminacija kinolina

Asimetrična molibdenom katalizirana alilna alkiliranja

- asimetrične reakcije alilnih supstitucija razvijaju se posebno u nekoliko posljednjih godina a **najznačajniji rezultati** dobiveni su **korištenjem paladijevih ili molibdenovih katalizatora**
- zanimljiva je činjenica da takve **reakcije katalizirane molibdenovim katalizatorima preferiraju nastajanje najzaklonjenijeg produkta** i značajno doprinose regioselektivnosti što je u potpunoj suprotnosti s alilnim suspsitucijama kataliziranim paladijevim katalizatorima
- primjer jedne takve reakcije pokazuje da je uvođenjem kloriranog liganda povećana selektivnost reakcije (69:1 *vs* 13:1)

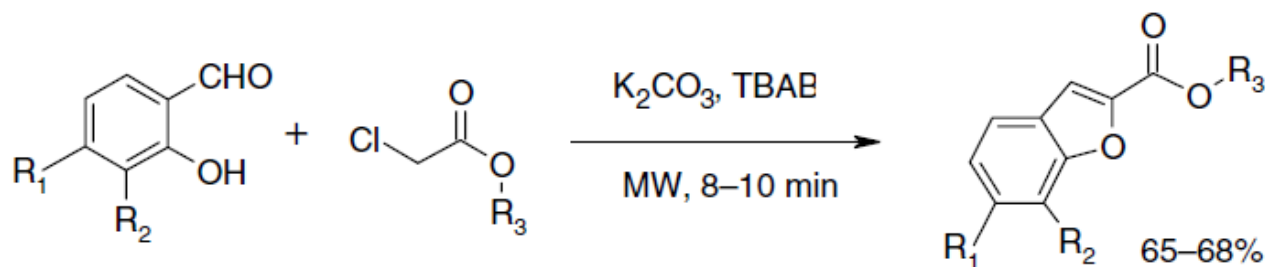


MW potpomognuto enantioselektivno molibdenom katalizirano alilno alkiliranje

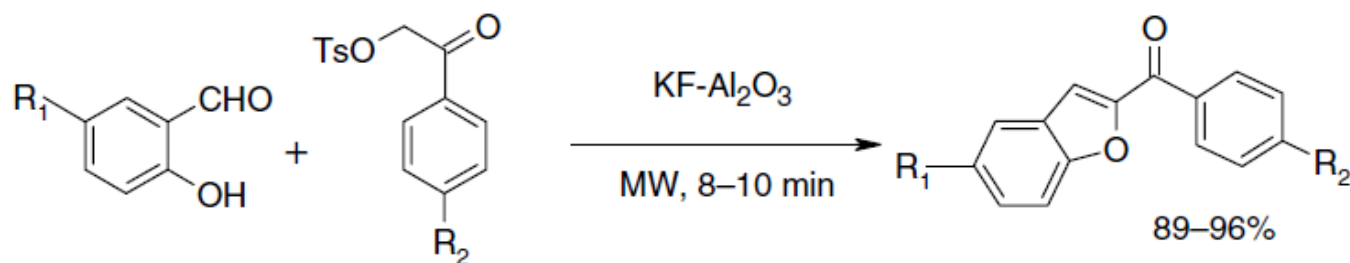
MW potpomognuta sinteza heterocikličkih spojeva

MW sinteza peteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

- 2-karboksi supstituirani benzofurani priređeni su u reakciji **međufazne katalize** bez otapala kondenzacijom salicilnih aldehida s esterima kloroctene kiseline
- 2-karboksiarilni derivati benzofurana priređeni su kondenzacijom salicilnih aldehida i α -tosiloksiketona



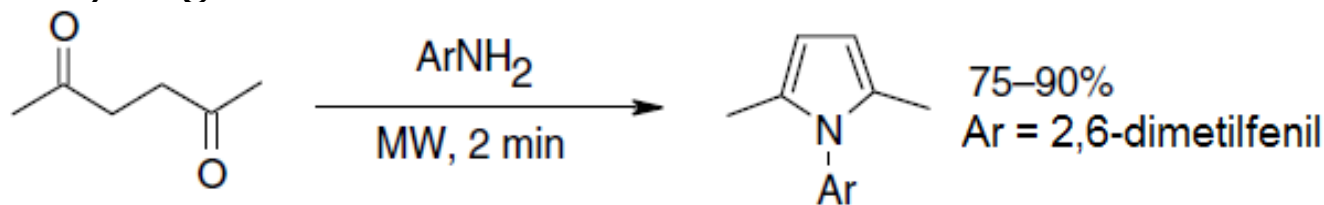
TBAB = tetrabutilamonijev bromid



MW potpomognuta sinteza benzofuranskih derivata

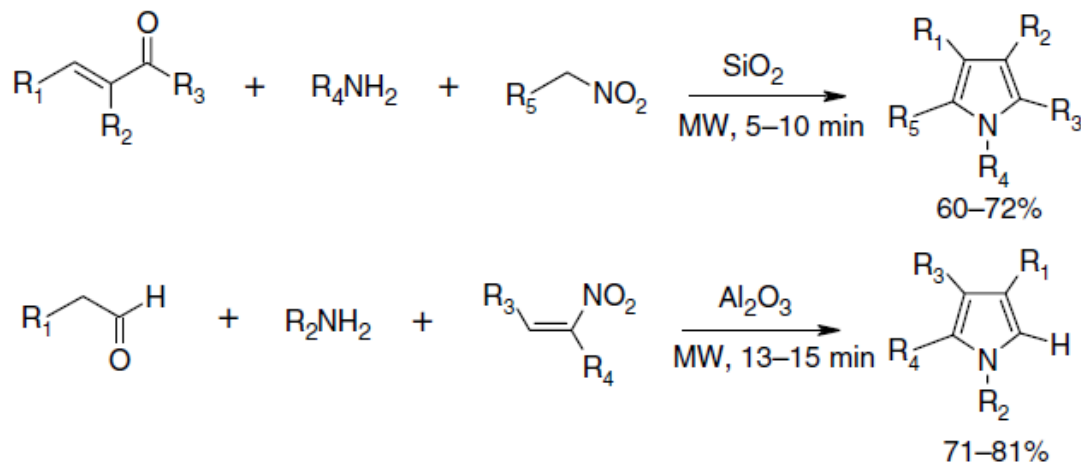
MW sinteza peteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

□ grupa autora je objavila **MW potpomognutu verziju Paar-Knoor-ove sinteze** pirola koja je provedena bez otapala u vremenu od 2 minute što je značajno skraćenje reakcijskog vremena u odnosu na konvencionalnu metodu - 12 sati



MW potpomognuta sinteza derivata pirola

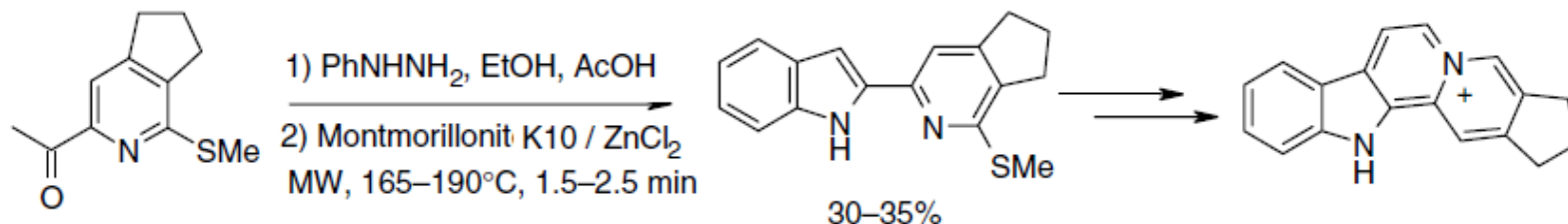
□ **trikomponentne reakcije** sinteze derivata pirola potpomognute MW zračenjem provedene su uspješno bez otapala, a značajne su za sintezu heterocikličkih spojeva koji imaju veliku važnost u medicinskoj kemiji i farmaceutskoj industriji



MW potpomognute sinteze derivata pirola

MW sinteza peteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

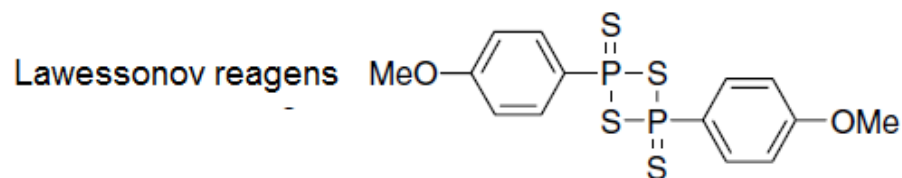
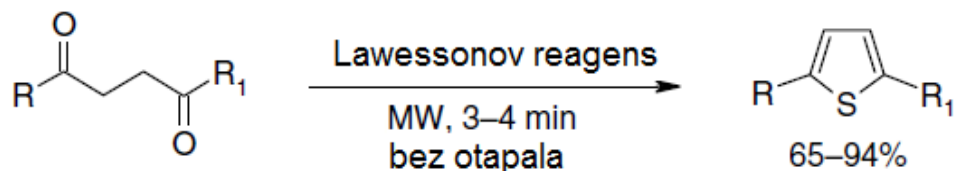
□ MW sinteza uspješno je primijenjena i za sintezu ključnog sintetskog prekursora prilikom pripreve **prirodnog citostatika Sempervirina**, a koji je proveden bez otapala



MW potpomognuta sinteza ključnog prekursora za sintezu Sempervirina

□ u literaturi je objavljena i MW potpomognuta **Paar-Knoor-ova sinteza derivata tiofena** provedena također bez otapala

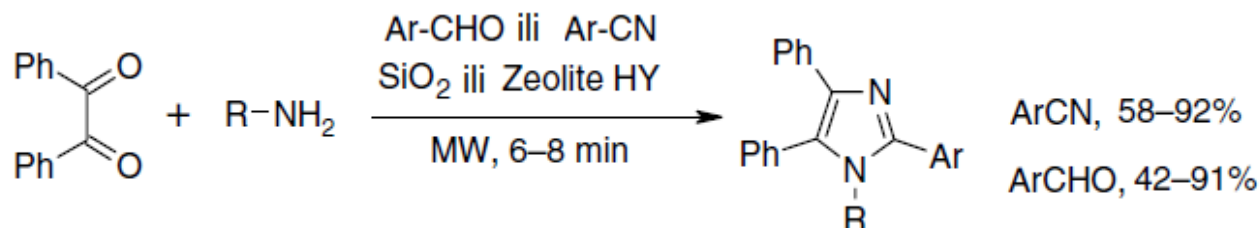
□ počevši od 1,4-dikarbonilnih spojeva, u kratkom reakcijskom vremenu i visokom iskorištenju vrlo brzo se može sintetizirati niz ovakvih derivata



MW potpomognute sinteze derivata tiofena

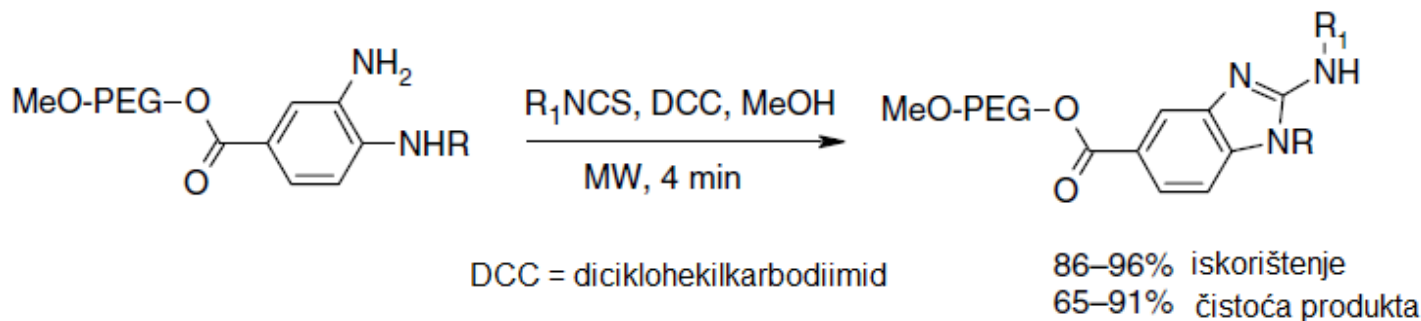
MW sinteza peteročlanih heterocikala s dva heteroatoma

- Različiti **derivati imidazola** uspješno su sintetizirani primjenom MW zagrijavanja u četirikomponentnoj reakciji počevši od benzoina, aromatskih aldehida, primarnog amina i amonijevog acetata na silikagelu ili zeolitu HY



MW potpomognute sinteze derivata imidazola

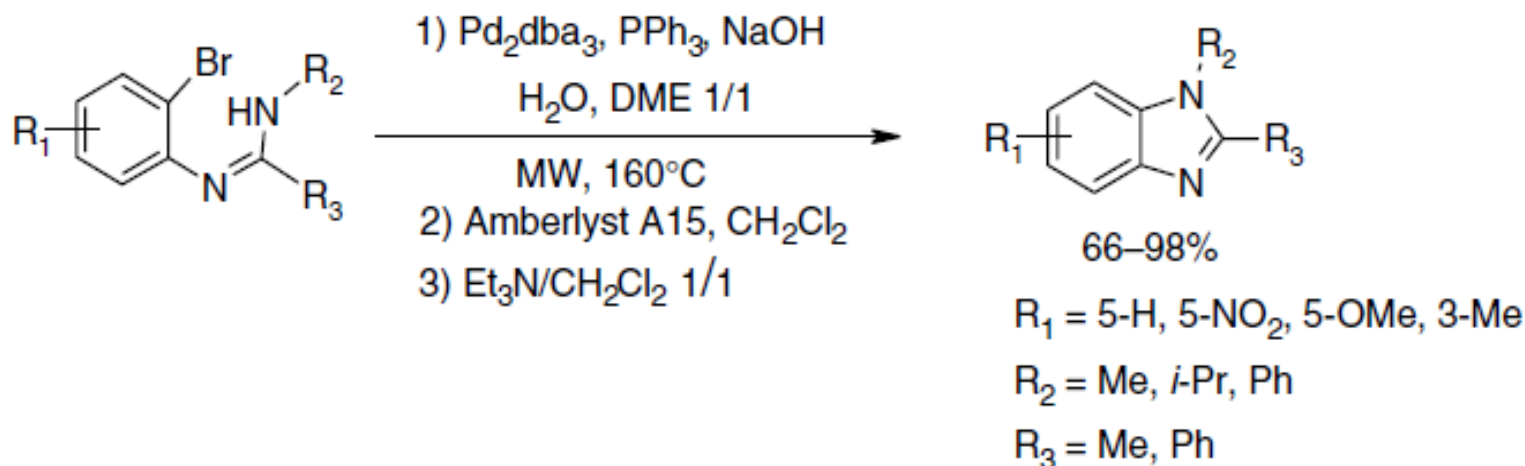
- Serijski 2-arilamino supstituiranih **benzimidazola** uspješno je priređena korištenjem MW potpomognute sinteze u kojoj je ključni sintetski korak ciklokondenzacija 1,2-fenilendiamina supstituiranog polietilen-glikolnim lancem (PEG) s izotiocijanatom



MW potpomognute sinteze derivata benzimidazola

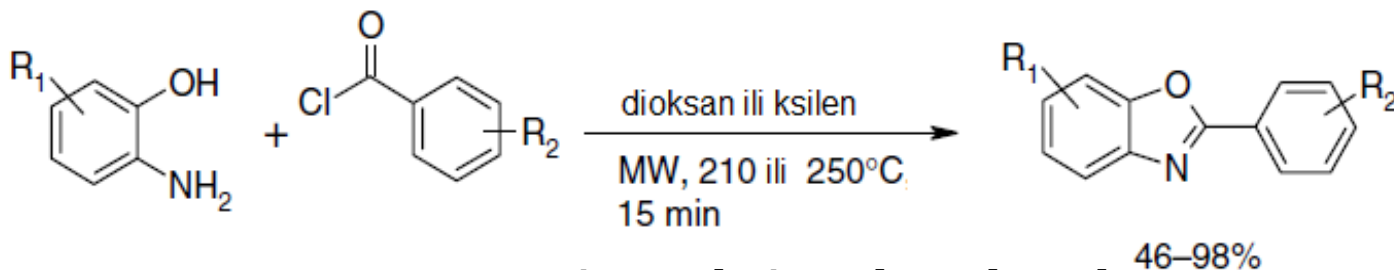
MW sinteza peteročlanih heterocikala s dva heteroatoma

- Alternativna strategija za sintezu derivata **benzimidazola** uključuje paladijem kataliziranu ciklizaciju (2-bromfenil)amidina



MW potpomognute sinteze derivata benzimidazola

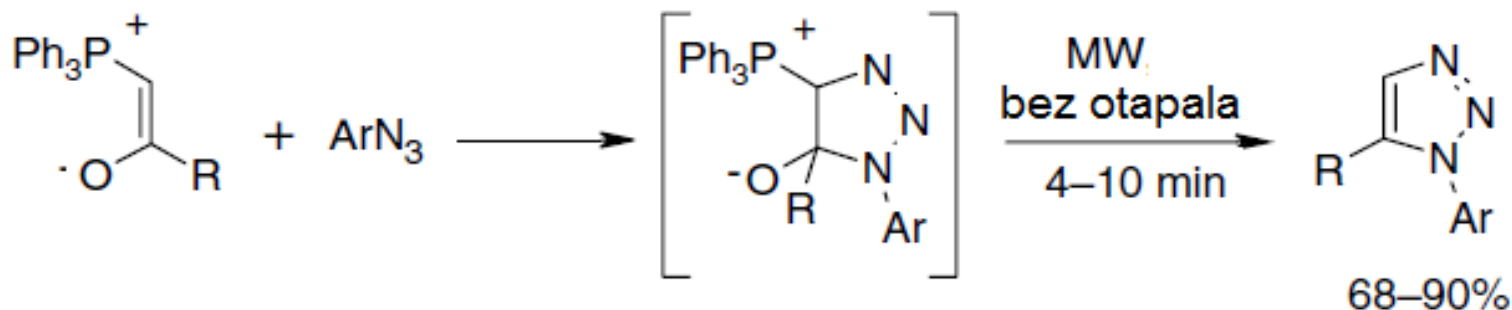
- Mala biblioteka 2-arilbenzoksazola sintetizirana je MW potpomognutom kondenzacijom 2-aminofenola sa serijom kiselinskih klorida



MW potpomognute sinteze derivata benzoksazola

MW sinteza peteročlanih heterocikala s više od dva heteroatoma

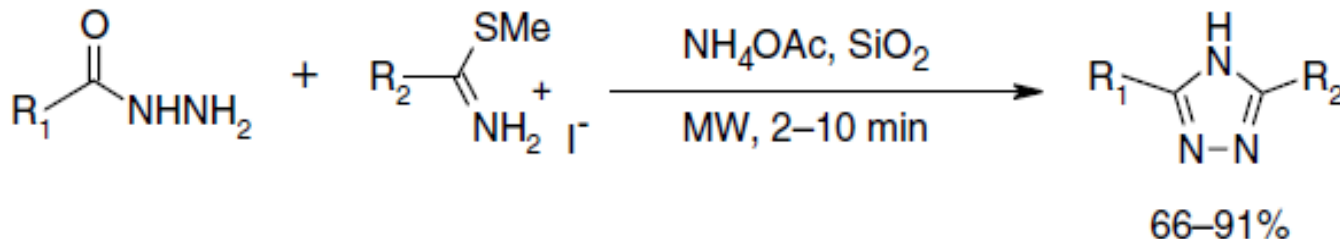
- **1,2,3-triazoli** se općenito sintetiziraju **1,3-dipolarnom cikloadicijom** organskih azida s acetilenom ili acetilenskim ekvivalentima
- MW sinteza derivata triazola provedena bez otapala i korištenjem silikagela kao nosača - ista je reakcija provedena i konvencionalnim načinom ali je korišten benzen kao otapalo, a reakcijsko vrijeme je uključivalo nekoliko dana miješanja na temp. refluksa
- Primjenom MW načina i bez korištenja otapala, reakcijsko je vrijeme skraćeno na svega nekoliko minuta



MW potpomognute sinteze derivata 1,2,3-triazola

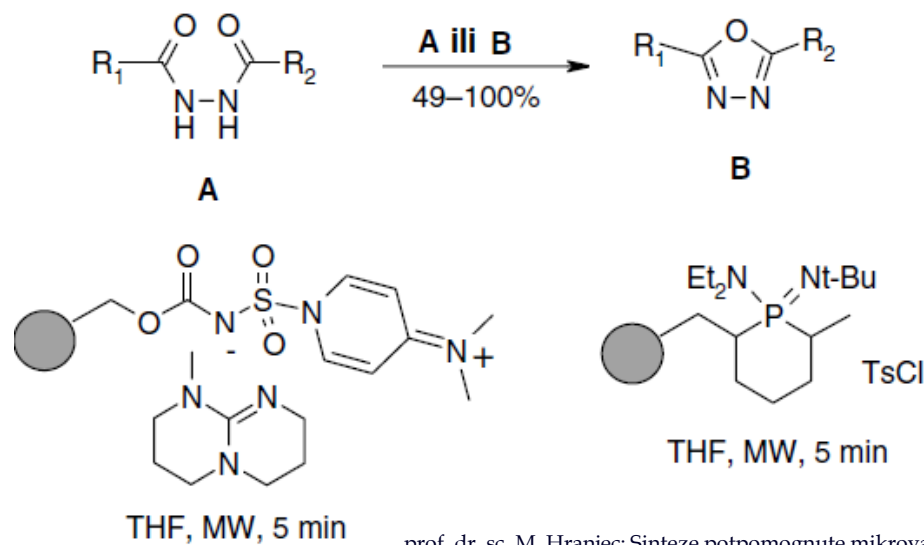
MW sinteza peteročlanih heterocikala s više od dva heteroatoma

- ❑ Klasična sintetska metoda za pripravu **1,2,4-triazola** je **Pelizzari-jeva reakcija** u kojoj se acilhidrazid kondenzira s amido ili tioamidom na visokoj temperaturi
- ❑ Razvijena je i slična MW potpomognuta metoda - kondenzacija S-metilizotioamida-hidrojodida s acilhidrazinima u prisustvu silikagela i natrijevog acetata



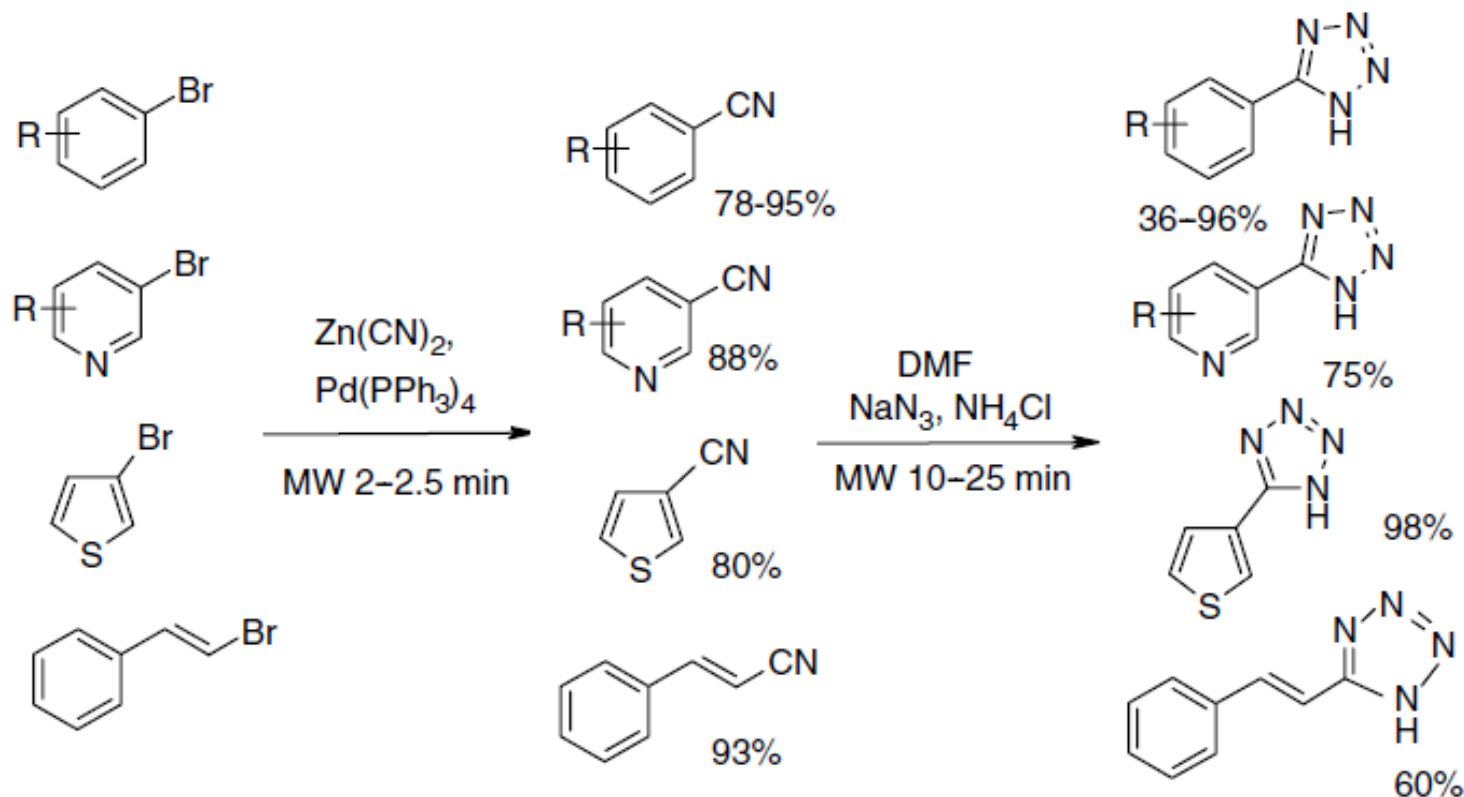
MW potpomognute sinteze derivata 1,2,4-triazola

- ❑ **Oksadiazoli** su poznati kao stabilni bioizosteri metabolički nestabilnih estera
- ❑ 1,3,4-oksadiazoli priređuju se ciklokondenzacijom 1,2-diacilnih hidrazina i njihovih ekvivalenata
- ❑ provedena MW potpomognuta sinteza takvih derivata na polimernom nosaču uz korištenje Burgess-ovog reagensa



MW sinteza peteročlanih heterocikala s više od dva heteroatoma

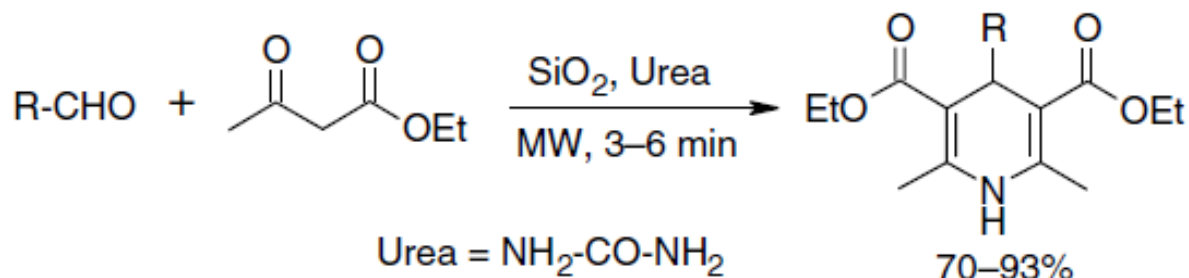
- ❑ **Tetrazoli** - bioizosteri karboksilnih kiselina
- ❑ Ovi se heterociklički derivati sintetiziraju **reakcijom azida i nitrila**
- ❑ Najčešće se kao izvor azida u klasičnim metodama koriste tri-*n*-butilazid ili trimetilsililni azid dok se kod takvih MW potpomognutih reakcija kao izvor azida koristi natrijev azid u prisutnosti amonijevog klorida i DMF kao otapala



MW potpomognute sinteze derivata tetrazola

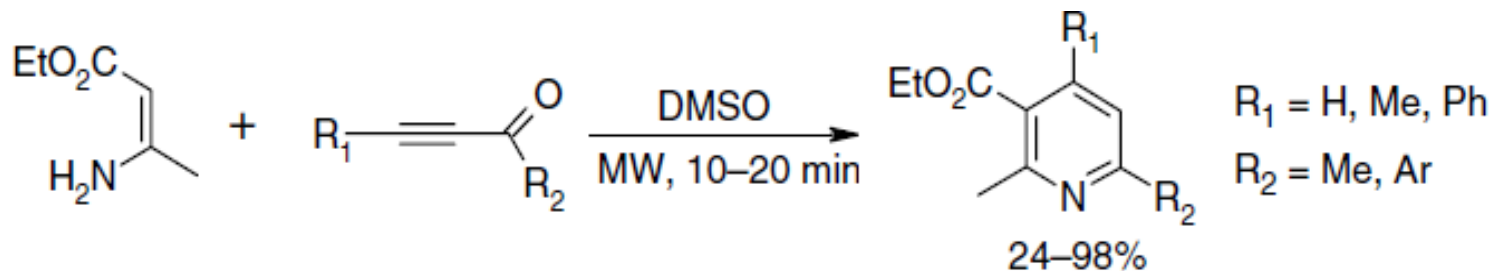
MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

- Klasična **Hantzchova sinteza dihidropiridina** provedena je i korištenjem MW zračenja



MW potpomognuta sinteza dihidropiridina

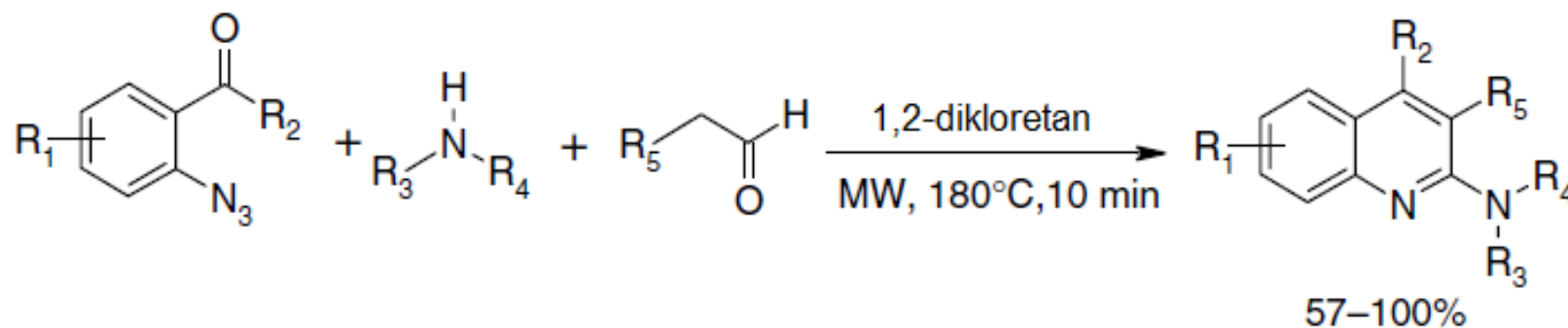
- Korištenjem MW sinteze mogu se također prirediti tri- ili tetra-supstituirani derivati piridina iz etil- β -aminokrotonata i alkinona u *one-pot* sintezi



MW potpomognuta sinteza derivata piridina

MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

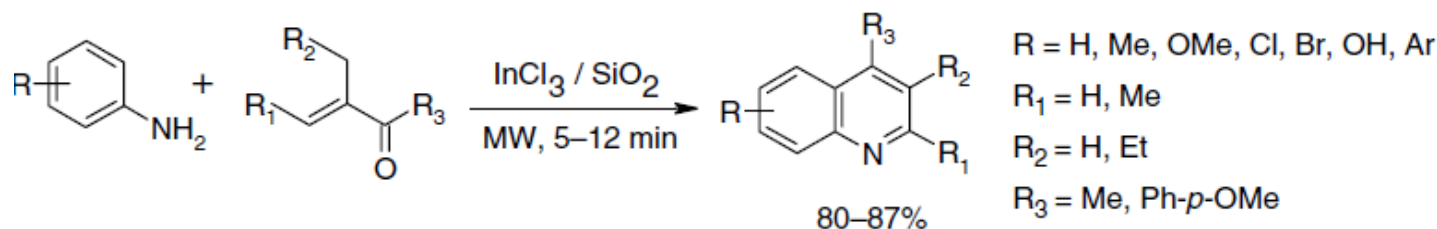
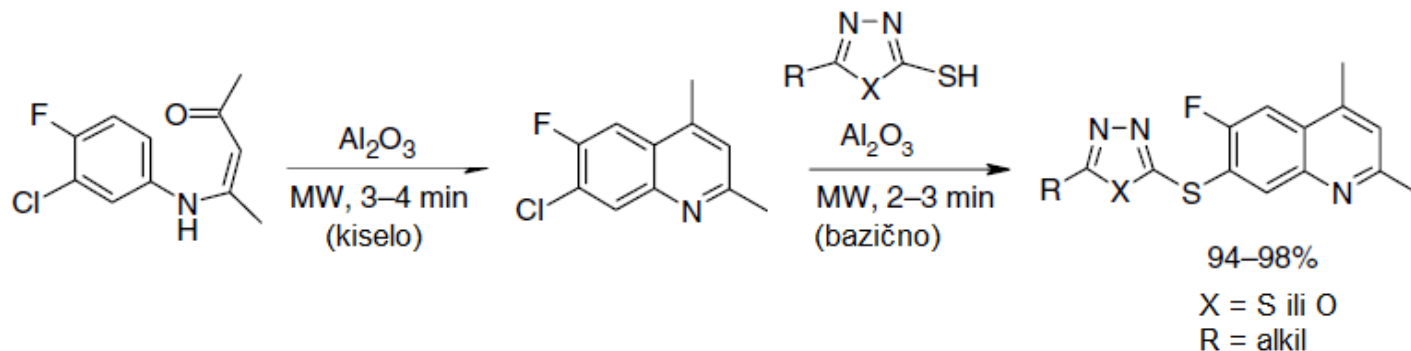
- Kinolini vrlo značajni kao građevne jedinice u medicinskoj kemiji
- Razvijen je niz sintetskih metoda koje omogućavaju sintezu različitih derivata kinolina - klasične metode ne omogućavaju korištenje velikog broja različitih supstituenata ili funkcionalnih grupa na kinolinskoj jezgri
- Uspješno je razvijena trikomponentna MW sinteza derivata 2-aminokinolina
- Reakcija uključuje zagrijavanje sekundarnog amina i aldehida uz nastajanje enamina koji *in situ* reagira s 2-azidobenzofenonom



MW potpomognuta sinteza derivata 2-aminokinolina

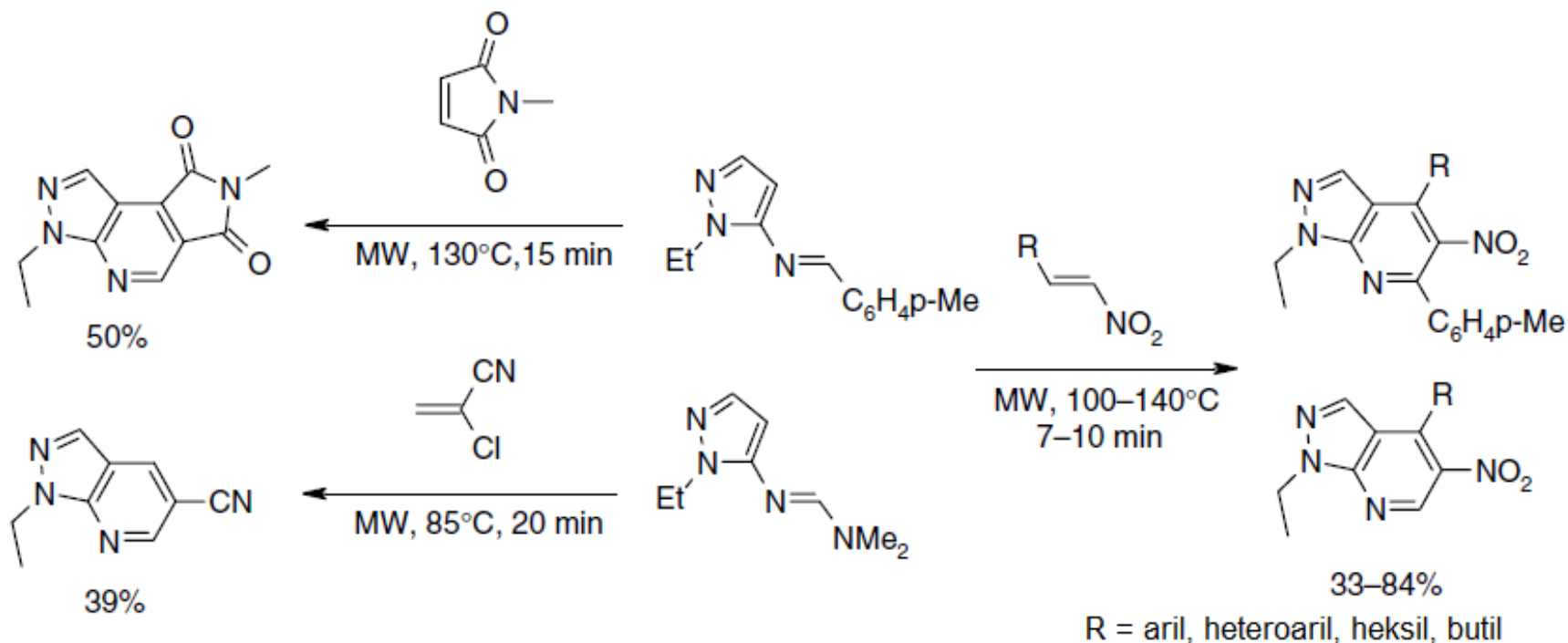
MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

- Vrlo brza i efikasna MW potpomognuta **sinteza derivata kinolina** bez otapala kao potencijalnih antibakterijskih agensa
- Sinteza provedena korištenjem aluminij(III)-oksida kao krutog nosača te je reakcijsko vrijeme skraćeno sa sati na sekunde, a produkti su izolirani u jako dobrom iskorištenju
- Drugi primjer MW sinteze derivata kinolina proveden je korištenjem silikagela kao krutog nosača, a uključuje modificiranu Skraupovu MW sintezu počevši od anilina i alkil-vinil-ketona te indijeovog klorida



MW sinteza šesteročlanih heterocikala s jednim heteroatomom

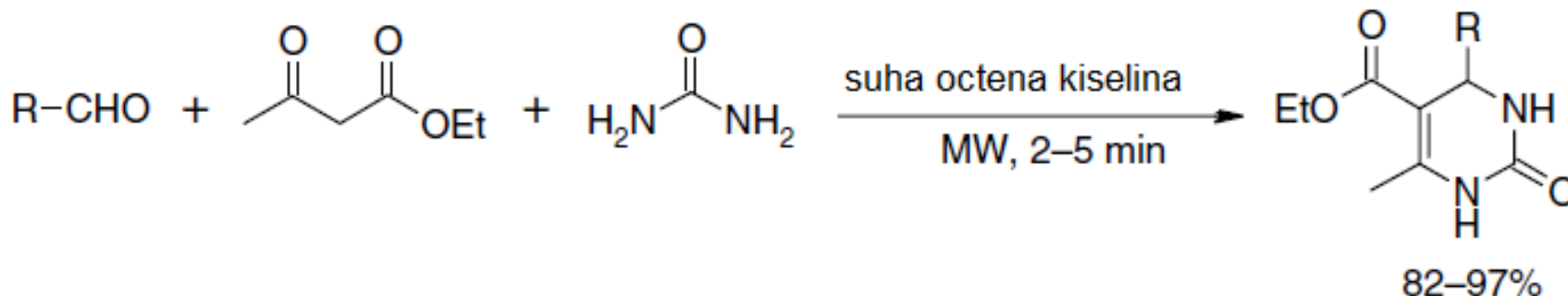
- ❑ **Hetero Diels-Alderova reakcija** potpomognuta MW zračenjem - vrlo učinkovita metoda koja omogućava jednostavnu i brzu sintezu kompleksnih kondenziranih heterocikličkih molekula
- ❑ Ciklokondenzacija pirazolilnih imina s različitim dienofilima korištena je za sintezu supstituiranih **pirazolo[3,4-*b*]piridina**, a provedena je bez korištenja otapala



MW potpomognuta sinteza derivata pirazolo-piridina

MW sinteza šesteročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma

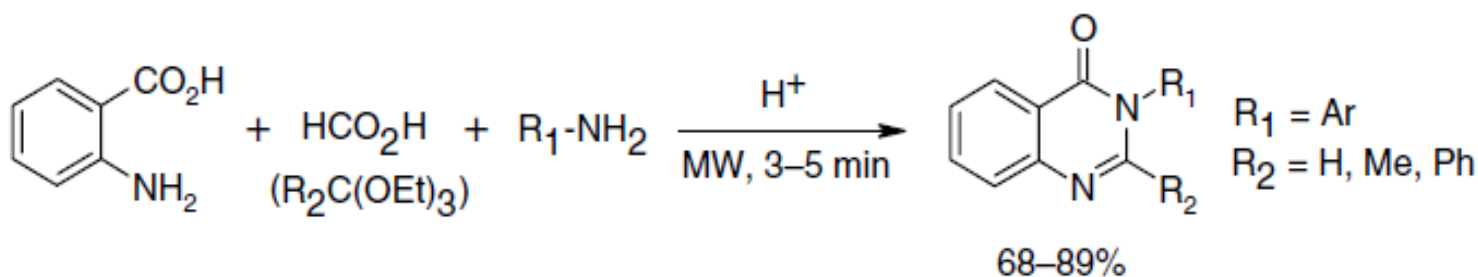
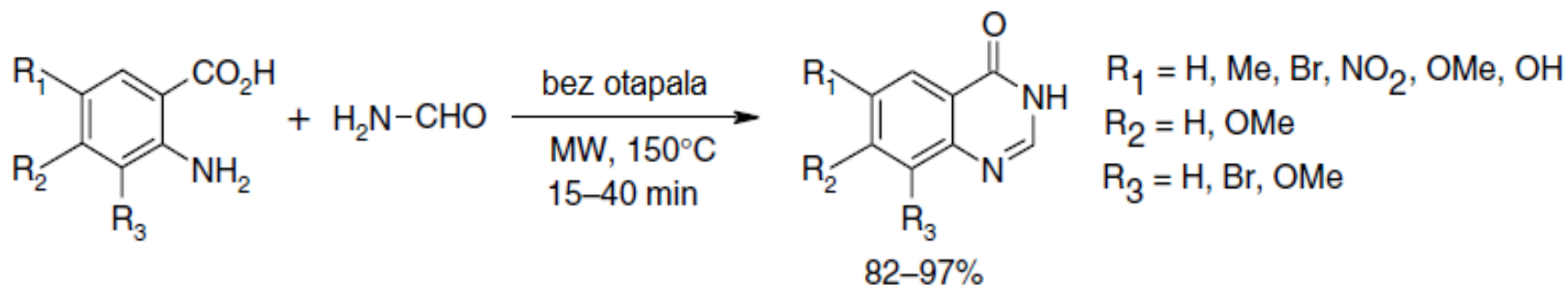
- ❑ **Pirimidini** - važna skupina heterocikličkih spojeva jer njihovi derivati imaju široki spektar različitih bioloških aktivnosti
- ❑ Dihidropiridini se uspješno mogu sintetizirati primjenom MW zračenja u reakciji *one-pot* ciklokondenzacije aldehida, β -ketoestera i uree primjenom različitih kiselih katalizatora bez otapala
- ❑ Ova metoda je modificirana višekomponentna Biginellijeva reakcija, a velika prednost je lagana izolacija produkta filtriranjem



MW potpomognuta sinteza derivata dihidropiridina

MW sinteza šesteročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma

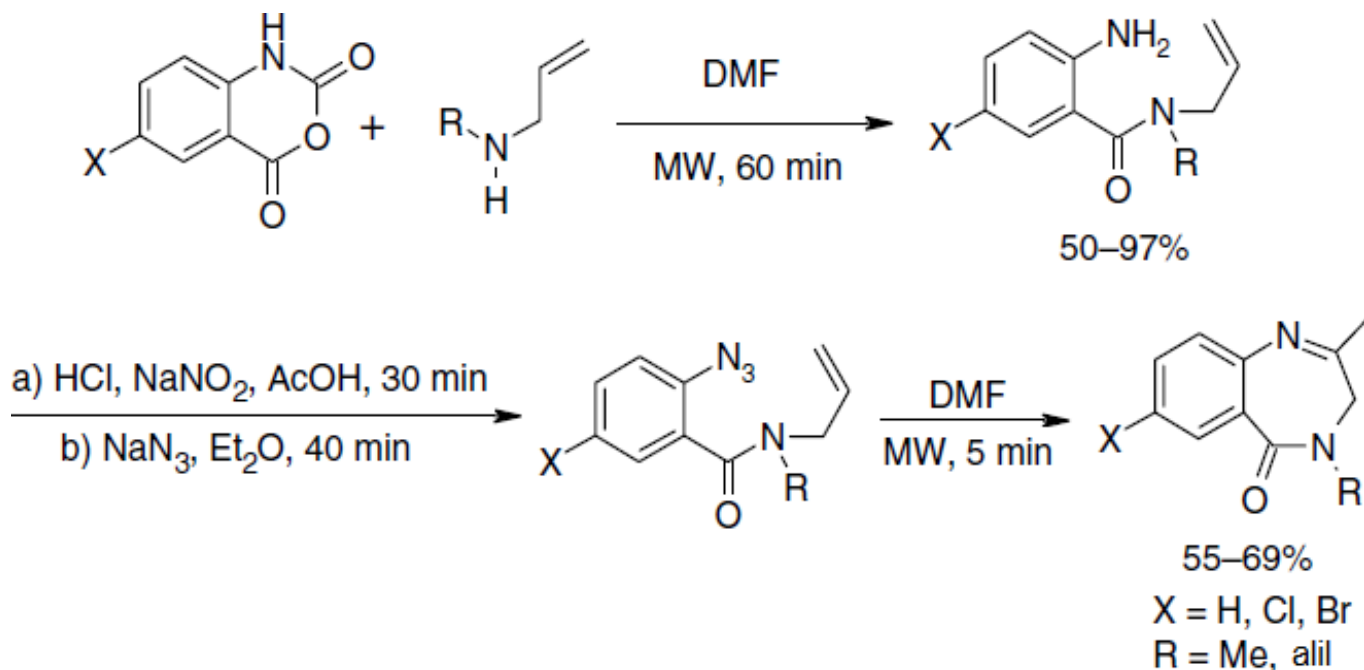
- Kada se **kinazolinska jezgra funkcionalizira** odgovarajućim supstituentima, postaje vrlo značajna strukturna jedinica za sintezu kompleksnijih molekula



MW potpomognuta sinteza derivata kinazolina

MW sinteza sedmeročlanih heterocikala s najmanje dva heteroatoma

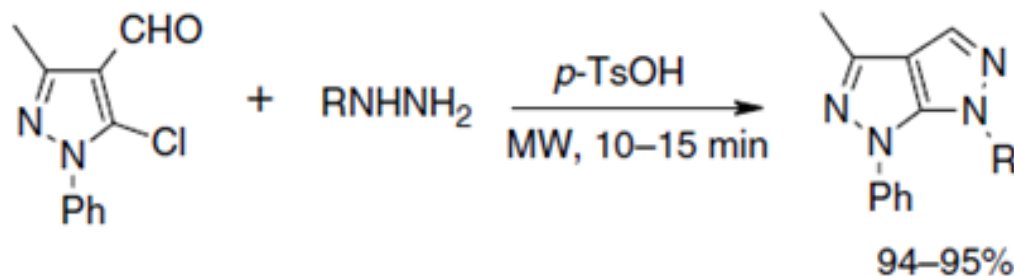
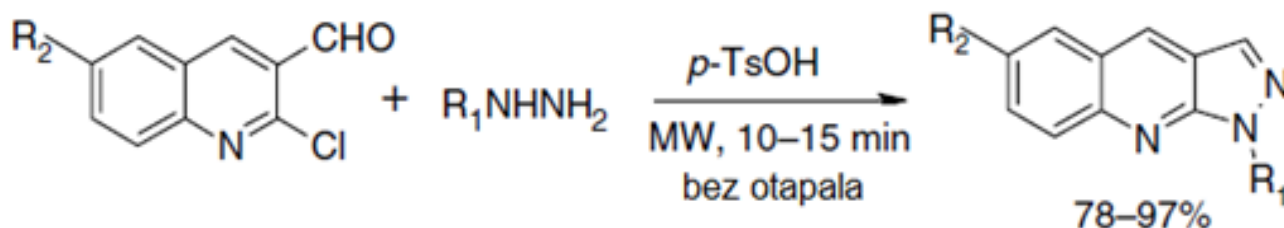
- ❑ **Benzodiazepinska jezgra** je poznata farmakoforna strukturna jedinica - zbog povoljnih bioloških karakteristika proučava već dugi niz godina
- ❑ **1,4-benzodiazepini** se uspješno sintetiziraju u reakciji intramolekularne cikloadicije
- ❑ Korišteni su identični reakcijski uvjeti kao i u konvencionalnoj sintezi s time da su produkti izolirani u većim iskorištenjima, a reakcijsko vrijeme je skraćeno



MW potpomognuta sinteza derivata 1,4-benzodiazepina

MW sinteza policikličkih heterocikličkih spojeva

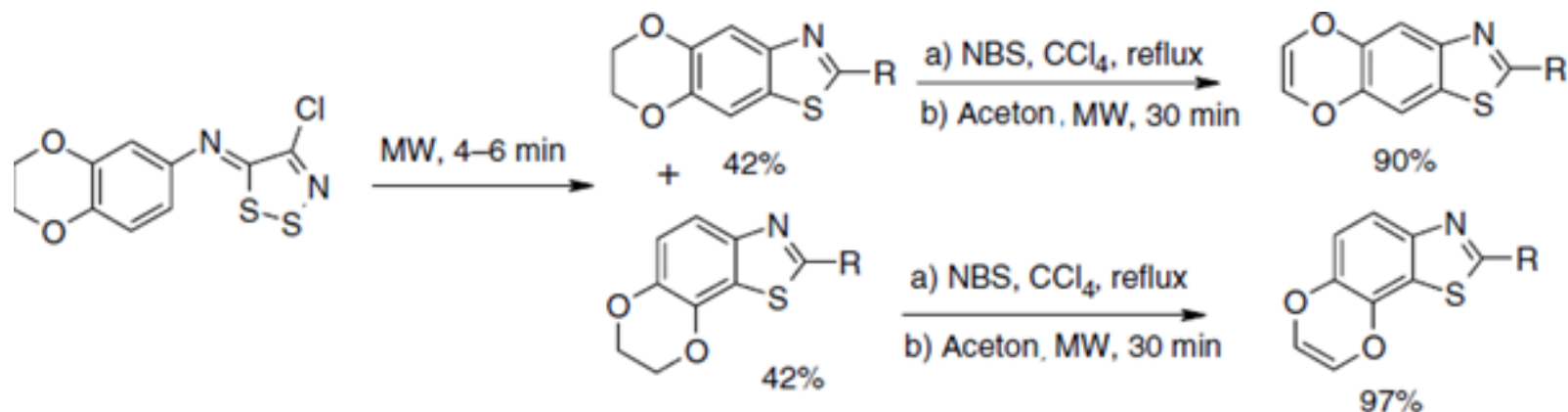
- ❑ MW - u **višestupnjevitim sintezama kompleksnih poliheterocikličkih spojeva** koji pokazuju različite biološke aktivnosti
- ❑ Struktura takvih spojeva **najčešće je slična strukturi prirodnih produkata** poput alkaloida ili produkata izoliranih iz morskih organizama i posebno su važni u farmaceutskoj industriji
- ❑ Takve sinteze najčešće zahtijevaju veliki broj sintetskih koraka, a korištenjem MW zračenja nastoji se smanjiti njihov broj, skratiti reakcijsko vrijeme ili olakšati izolacija čistih produkata
- ❑ Objavljena sinteza kondenziranih derivata pirazola - podrazumijeva reakciju β -klorvinilaldehida s hidrazin-hidratom ili fenil-hidrazinom



MW potpomognuta sinteza kondenziranih derivata pirazola

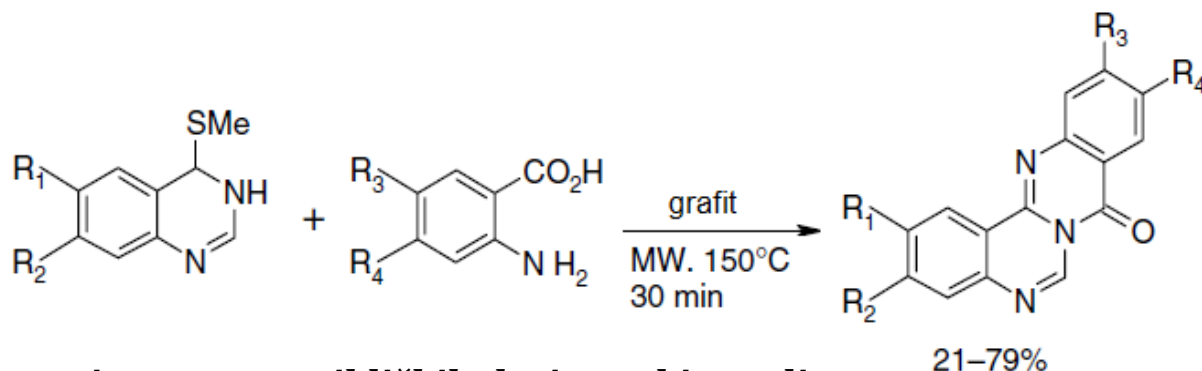
MW sinteza policikličkih heterocikličkih spojeva

- Primjenom MW zračenja uspješno se mogu sintetizirati i **kondenzirani derivati benzotiazola** iz imino-1,2,3-ditiazola, a ovaj primjer je prvi takav korišten za sintezu tricikličkih derivata benzotiazola



MW potpomognuta sinteza kondenziranih derivata benzotiazola

- MW potpomognuta sintetsku metodu za **pripravu četverocikličkih derivata kinazolina**

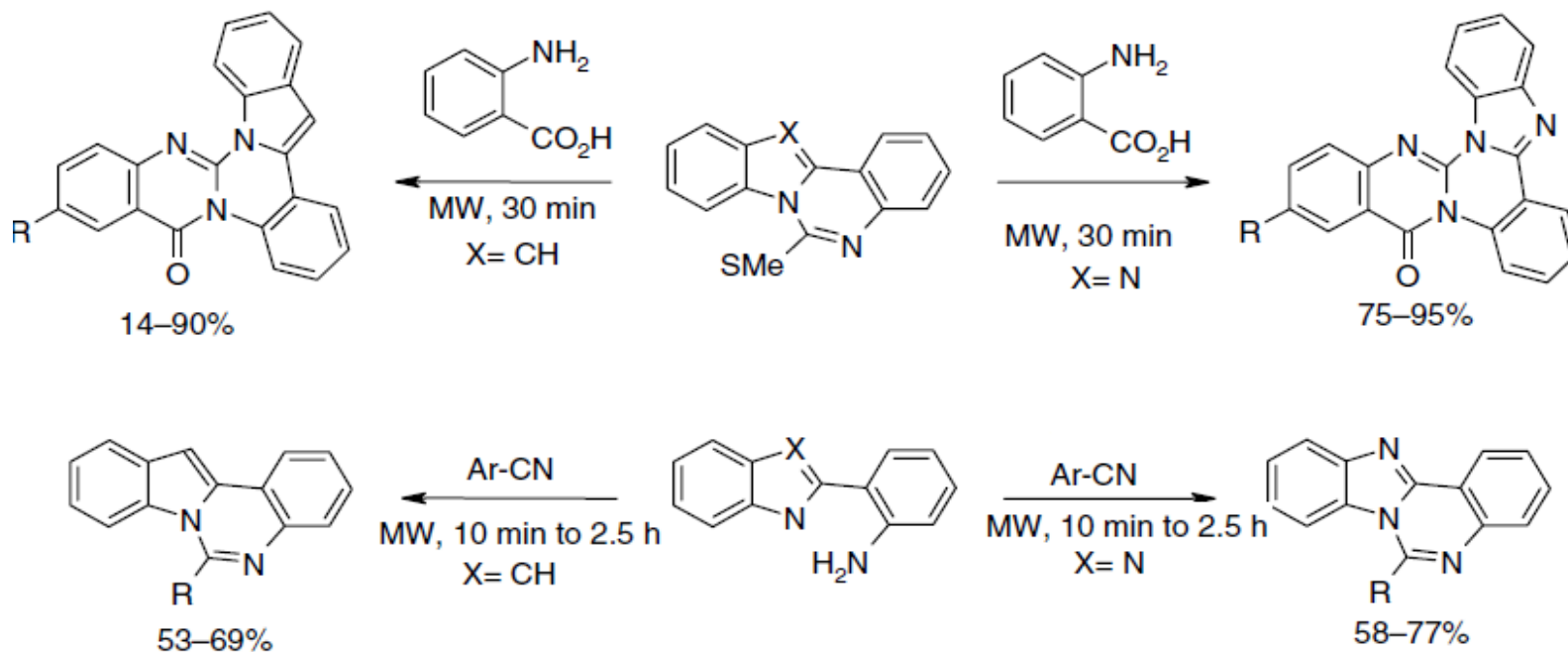


MW potpomognuta sinteza tetracikličkih derivata kinazolina

21–79%

MW sinteza policikličkih heterocikličkih spojeva

- MW sinteza uspješno je primijenjena i na sintezu kondenziranih heterocikličkih molekula koje su slične prirodnim produktima izoliranim iz morskih organizama, a odnose se na **indolske derivate kinazolina**
- U ovom slučaju korišten je grafit kao aditiv koji će poboljšati apsorpciju MW zračenja
- Korištenjem sličnih reakcijskih uvjeta, uspješno su sintetizirani i imidazolski derivati kinazolina



MW potpomognuta sinteza tetracikličkih derivata kinazolina

MW sinteza polcikličkih heterocikličkih spojeva

- ❑ Farmaceutska važnost **nesupstituiranih tiazolokinazolina** ograničena je nedostatkom supstituenata poput bazične amino skupine
- ❑ Višestupnjevita MW potpomognuta sinteza takvih derivata koja je omogućila proučavanje utjecaja različitih supstituenata na biološku aktivnost
- ❑ Sinteza je provedena u 7 sintetskih koraka - 5 potpomognuto MW zračenjem

