

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

Наставно-научно веће

Предмет: Образложење теме докторске дисертације кандидаткиње Андреје Николић

Тема: Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-аминa и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума

1. Научна област: Хемија (ужа научна област: Органска хемија)

2. Предмет научног истраживања

Планирани предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата развој методологије за синтезу нових деривата 1*H*-тетразол-5-аминa применом реакције *N*-ариловања катализоване комплексним једињењима паладијума и синтезу деривата 1*H*-пиразол-5-ола секвенцом реакција селективног *O*-алкиловања и паладијум катализованог *C*-*H*-ариловања.

3. Основне хипотезе

Једињења која у структури садрже 5-аминотетразол нашла су примену у различитим областима хемије и хемијске индустрије. Супституисани 5-аминотетразоли показују антиинфламаторну, антибиотску и антиалергијску активност. Поред биолошке активности, деривати тетразол-5-аминa нашли су примену у координационој хемији и индустрији експлозива.[1] Такође, примењују се као прекурсори реактивних интермедијера у реакцијама потпомогнутим светлом.[2]

За добијање 1-супституисаних-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-аминa најчешће се примењује методологија заснована на формирању тетразолског језгра полазећи из одговарајућих ацикличних прекурсора. Ова методологија обухвата синтезу структурно сложених прекурсора, а често настаје и смеша изомерних производа.[3] Истовремено, узимајући у обзир велики значај реакција *N*-ариловања катализованих комплексним једињењима паладијума[4] и велико интересовање за 1-супституисане-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-амине, развитак нове методе за синтезу био би од великог значаја за различите области хемије.

Пиразоли представљају још једну класу петоочланих хетероцикличних једињења са широким спектром биолошке активности.[5] Одобрени лекови целекоксиб (Celebrex™)[6] и Мавакоксиб (Trosocil™)[7] представљају инхибиторе циклооксигеназа, и употребљавају се као антиинфламаторни агенси. Заједничка структурна особина ових једињења је да на пиразолском језгру у положају N1 имају арил-групу, а у положају C3 трифлуорметил-групу.[8] Поред већ одобрених лекова, постоје многа једињења која су тренутно у фази испитивања потенцијалне биолошке активности. Имајући у виду значај ове класе једињења у фармацеутској индустрији, развој нових методологија и синтеза нових деривата је од велике вредности.[9]

4. Циљ истраживања и очекивани резултати

У оквиру докторске дисертације планиран је развој нове синтетичке методе за добијање 1-супституисаних-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-амина. Реакциони услови за синтезу биће оптимизовани и полазећи од 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амина и одговарајућих арил-халогенида, применом катализатора на бази паладијума добиће се библиотека нових деривата. Структуре свих синтетисаних деривата биће одређене применом одговарајућих инструменталних метода.

Такође, планирано је и развијање методе за синтезу једињења која садрже кондензована језгра пиразола и изохромена. Синтеза жељеног трицикличног језгра биће постигнута секвенцом реакција: селективно *O*-алкиловање 1-арил-1*H*-пиразол-5-ола одговарајућим 1-бром-2-(бромметил)бензенима и интрамолекулско *C*-*N*-ариловање катализовано комплексним једињењима паладијума. У циљу добијања ефикасније методе биће покушана и синтеза у једном суду, без изоловања интермедијерних производа. Структуре свих синтетисаних деривата биће одређене применом одговарајућих инструменталних метода.

5. Методе истраживања

У раду ће се користити стандардне лабораторијске технике и методе органске синтезе. Одговарајући 1-супституисаних-1*H*-тетразол-5-амини и 1-арил-1*H*-пиразол-5-оли биће синтетисани полазећи из комерцијално доступних хемикалија. Реакциони услови за синтезу 1-супституисаних-*N*-арил-1*H*-тетразол-5-амина биће оптимизовани испитивањем утицаја лиганда, базе, растварача, температуре и реакционог времена на исход реакције.

Синтетисани 1-арил-1*H*-пиразол-5-ол биће дериватизовани реакцијом О-алкиловања са различитим 1-бром-2-(бромметил)бензенима, и добијени производи биће трансформисани у жељене трицикличне деривате пиразола и изохромена применом реакције интрамолекуларног С–Н-ариловања катализованог комплексним једињењима паладијума. Описана секвенца реакција биће покушана у једном суду, без изоловања интермедијерних производа.

Реакције катализоване комплексним једињењима паладијума биће изведене применом стандардних техника рада у инертним и анхидрованим условима (сушење реакционих судова пламеником, коришћење Schlenk-ове линије, употреба анхидрованих и деоксигенираних растварача). Исход реакција биће праћен танкослојном хроматографијом.

Добијени деривати биће пречишћени *dry-flash* или *flash* хроматографијом на стубу силика-гела, а затим, по потреби, и кристализацијом из одговарајућег растварача. Чистоћа синтетисаних једињења биће потврђена применом нуклеарне магнетне резонанције (^1H и ^{13}C NMR). Потпуна структурна карактеризација синтетисаних једињења биће постигнута одређивањем температура топљења свих чврстих једињења, и применом инфрацрвена спектроскопија (IC ATR), нуклеарне магнетне резонанције (1D NMR (^1H и ^{13}C) методе а по потреби и 2D NMR (COSY, NOESY, HSQC, HMBC)), као и масене спектрометрије високе резолуције (HRMS).

6. Литература

- [1] V. A. Ostrovskii, G.I. Koldobskii, R.E. Trifonov, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Tetrazoles*, Elsevier Ltd., **2008**.
- [2] A. Ismael, R. Fausto, M.L.S. Cristiano, Photochemistry of 1- and 2-Methyl-5 aminotetrazoles: structural effects on reaction pathways, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11656–11663.
- [3] V.A.Ostrovskii, E.A.Popova, R.E.Trifonov, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Chapter One - Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16)*, Vol. 123, Academic Press, **2017**.
- [4] P. Ruiz-Castillo, S.L. Buchwald, Applications of palladium-catalyzed C–N cross-coupling reactions, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.

- [5] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern heterocyclic chemistry*, Vol. 2, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, **2011**.
- [6] A. Ansari, A. Ali, M. Asif, Shamsuzzaman, Review: biologically active pyrazole derivatives, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16 – 41.
- [7] S. R. Cox, S. P. Lesman, J. F. Boucher, M. J. Krautmann, B. D. Hummel, M. Savides, S. Marsh, A. Fielder, M. R. Stegemann, *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33*, 461 – 470.
- [8] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011), *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432 – 2506.
- [9] M. Koyioni, P. A. Koutentis, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Chapter Two - Metal-catalyzed direct arylation of 1,2-azoles*, Vol. 129, Academic Press, **2019**.