

# Fotokemijske transformacije 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena

---

Ćibarić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:790981>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Katarina Ćibarić

**FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE**  
**2-KLOR-5-[2-(2-ETENILFENIL)ETENIL]TIOFENA**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk

Članovi ispitnog povjerenstva: doc. dr. sc. Dragana Vuk

prof. dr. sc. Irena Škorić

izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

Zagreb, rujan 2018.

## Sažetak

Cilj ovog rada je proučavanje fotokemijskog ponašanja derivata  $\beta$ -supstituiranog 5-klortiofenskog derivata *o*-divinilbenzena **1**. Spoj **1** sintetiziran je Wittigovom reakcijom u dva stupnja, te je dobiven u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera koji su izolirani i spektroskopski okarakterizirani. Napravljena su preliminarna fotokemijska ispitivanja nakon čega je spoj **1** podvrgnut fotokemijskom ispitivanju, pri čemu su izolirana tri nova intramolekulska produkta.

Ključne riječi: tiofen, *o*-divinilbenzen, Wittigova reakcija, cikloadicija, elektrociklizacija

## Summary

The aim of this work is to study the photochemical behavior of 5-chlorothiophene derivative of *o*-divinylbenzene **1**. Compound **1** was synthesized by two-step Wittig reaction and it was obtained as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers which were isolated and spectroscopically characterized. Prepared compound was subjected to photochemical irradiation, which gave three new intramolecular products. The new photoproducts were isolated and spectroscopically characterized.

Key words: thiophene, *o*-divinylbenzene, Wittig reaction, cycloaddition, electrocyclization

*Ovaj rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk na prenesenom znanju, pomoći i strpljivosti tijekom izrade ovog rada. Hvala na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu i prijateljskom odnosu.*

*Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su uvijek vjerovali u mene i bili mi potpora tijekom cijelog mog školovanja.*

# SADRŽAJ

UVOD .....	1
1. OPĆI DIO .....	2
1.1. Tiofen .....	2
1.1.1. Elektronska struktura i aromatičnost tiofena .....	2
1.2. Fotokemijske reakcije derivata tiofena .....	5
1.2.1. Pregrađivanje .....	5
1.2.2. Ciklizacija .....	8
1.2.3. Dimerizacija .....	13
1.2.4. Adicija tiofena .....	13
1.2.5. Supstitucija .....	16
2. REZULTATI I RASPRAVA .....	18
2.1. Uvod .....	18
2.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1) .....	19
2.3. Fotokemijska ispitivanja 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1) .....	23
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	28
3.1. Opće napomene .....	28
3.2. Sinteza 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1) .....	28
3.3. Fotokemijska ispitivanja 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1) .....	29
4. ZAKLJUČAK .....	31
5. POPIS LITERATURE .....	32
6. ŽIVOTOPIS .....	33

## UVOD

Derivati tiofena vrlo su važna klasa spojeva s različitim primjenama, uključujući industrijsku i medicinsku kemiju. Nadalje, supstituirani tiofeni jedni su od najvažnijih aromatskih heterocikličkih derivata.

Mnoge molekule koje sadrže tiofensku jezgru pokazuju važne farmakološke karakteristike. Uloga derivata tiofena u konstrukciji lijeka i sintezi farmakološki važnih molekula iznimno je rasla od 1950. godine, a razvoj novih sintetičkih metoda 1960.-ih godina doveo je do sinteze novih derivata tiofena. Postoji niz razloga zašto su tiofenski derivati zanimljivi farmaceutskim kemičarima, a najvažniji je taj što zbog svoje elektronske i steričke sličnosti s derivatima benzena, tiofen može pokazivati slične aktivnosti. Istodobno prisutnost heteroatoma u tiofenu može mijenjati metaboličku sudbinu, dakle derivati tiofena mogu imati manje toksične učinke i / ili bolji terapijski profil. Tiofen se koristi na dva glavna načina. Najzanimljivija je kemijska uporaba tiofena kao središnjeg prstena ili kao dio fuzioniranog prstenastog sustava. Druga upotreba je zamjena aromatskih prstenova u biološki važnim molekulama s tiofenom.

S druge strane, benzo[*b*]tiofeni prirodno su prisutni heterociklički spojevi s različitim primjenama u medicinskoj kemiji i znanosti o materijalima, što predstavlja veliki interes za industriju i akademsku zajednicu. Oni pokazuju širok raspon bioloških i fizioloških funkcija kao što su antiinflamatorni, antifungalni i antidepresivi. Moduliraju estrogenski receptor, inhibiraju kinaze i koriste se protiv raka. Nekoliko komercijalno dostupnih lijekova, poput sertakonazol nitrata i benociklidina, također sadrže strukturu benzo[*b*]tiofena.

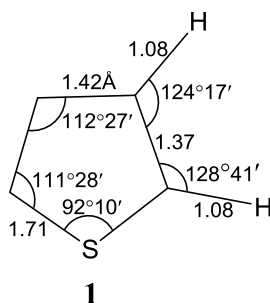
Tiofen se također koristi u organskoj kemiji kao međuprodukt za sintezu brojnih spojeva koji posjeduju izvanredne biološke aktivnosti kao što su antimikrobne, antipsihotične, protuupalne, antianksiozne i antitumorske aktivnosti, te analgetici i antiepileptici.

# 1. OPĆI DIO

## 1.1. Tiofen<sup>1</sup>

Tiofen je bezbojna, hlapljiva tekućina, bez mirisa, vrelište mu je 84 °C, talište -38.3 °C, a gustoća (20 °C) 1.067 g ml<sup>-1</sup>. Najveći strukturni dio tiofena i njegovih derivata je atom sumpora, a posljedice sumpora najviše se osjete u snažnom aromatskom karakteru tiofena.

Aromatičnost se u benzenu očituje kroz strukturalni fenomen jednakih duljina C-C i C-H veza, te karakterističnoj reaktivnosti. Kod peteročlanih heteroaromatskih spojeva C-C i C-H veze nisu jednake duljine kao što je to slučaj kod benzena. To se jasno vidi na prikazanoj strukturi tiofena **1**. Međutim, aromatičnost neosporivo utječe na reakcije koje se događaju, te na spektroskopska svojstva tiofena.



Tiofen je jedinstveni aromatski spoj među peteročlanim heterociklima, te ne samo da podliježe reakcijama, i ima fizička i spektralna svojstva povezana s konceptom aromatičnosti, nego se aromatski karakter održava kroz sve vrste transformacija uključujući i spajanje s drugim aromatskim prstenima.

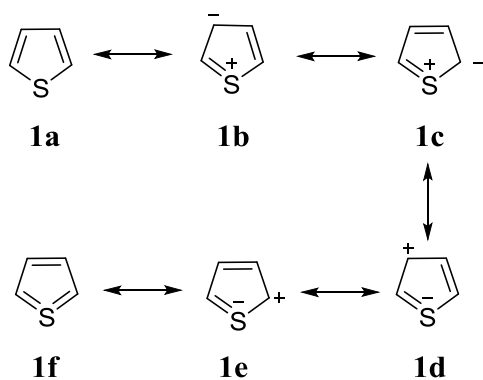
### 1.1.1. Elektronska struktura i aromatičnost tiofena

Elektronska struktura tiofena zajedno s reakcijama bila je tema rasprave kroz nekoliko desetljeća. Navodno je Pauling prvi došao do ideje da bi *d*-orbitale na sumporu mogle biti hibridizirane u nekoliko aromatskih sekteta kako bi povećale rezonantnu stabilnost. Sukladno s rezonantnom teorijom, ovo znači da bi proširene valentne ljuske (**1d-1f**) mogle utjecati na cjelokupnu strukturu. U ovim slučajevima, sumpor se ponaša kao elektron akceptor (slika 1.1.).

<sup>1</sup> Kellogg, R. M., Five-membered Rings with One O, S or N Atom in A.R. Katritzky (ed) Comprehensive Heterocyclic Chemistry; vol. 4, Part 3, Pergamon Press, Oxford **1984.**, 713-716.

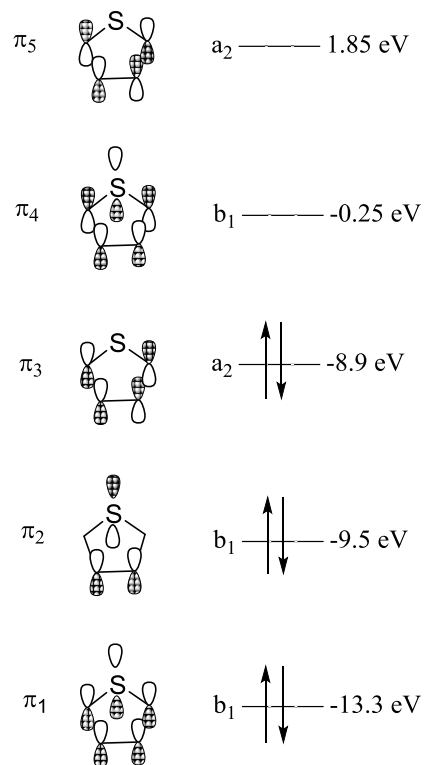


Suprotno tome, strukture **1b** i **1c** su oktetne strukture koje ne uključuju proširenje valentne ljuske, te se u ovim slučajevima sumpor ponaša kao elektron donor (slika 1.1.).



Slika 1.1. Rezonantne strukture tiofena

Kalkulacija *ab initio* tiofena jasno pokazuje da sudjelovanje *d*-orbitale nije značajno u osnovnom stanju. Iz ovih proračuna, dostupna je lista orbitalnih energija, te se proračuni ionizirane energije koriste u određivanju fotoelektronskog spektra. Nadalje, vrijednosti dipolnog i kvadrupolnog momenta, te diamagnetske osjetljivosti senzora vrlo su blizu onima koje su dobivene eksperimentalno. Shematski prikaz simetrija  $\pi$ -molekulskih orbitala, okupiranih orbitala, eksperimentalnih ionizacijskih energija i izračunatih LUMO razina nalazi se na slici 1.2.



Slika 1.2. Simetrije i energije molekularskih orbitala tiofena

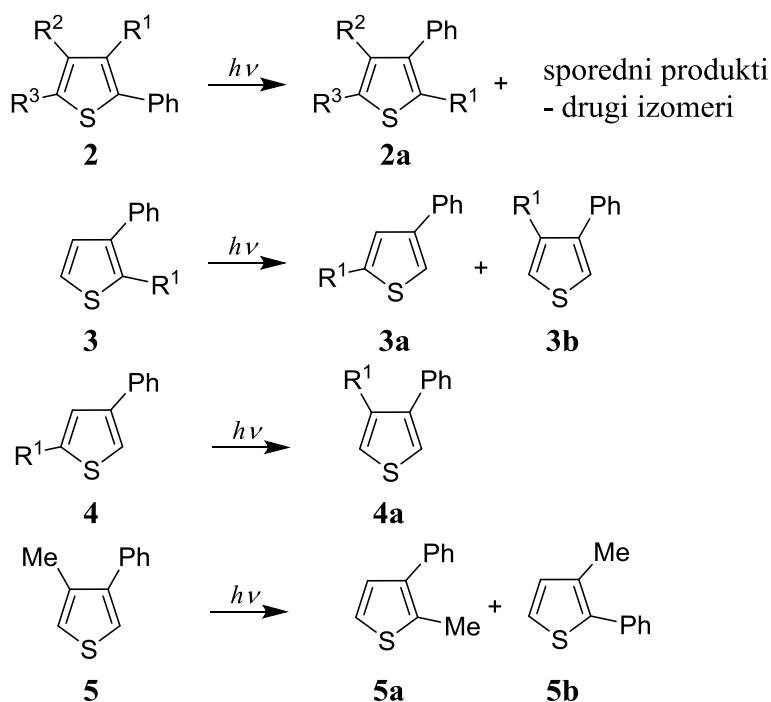
Činjenica je da tiofen pokazuje aromatski karakter. Međutim, to nije lako potvrditi kvantitativnim podacima, prvenstveno zato što je previše nejasnoća u definicijama aromatičnosti. Naprimjer, iz termodinamičkih mjerenja utvrđeno je da pirol ima rezonantnu energiju 73, furan 66 ili 72, a tiofen 82 ili 117 kJ mol<sup>-1</sup>. S druge strane, iz poluempirijskih kalkulacijskih metoda, vrijednosti niske od 22,2 kJ mol<sup>-1</sup> izračunate su za pirol, 6,65 za furan, a 27,2 kJ mol<sup>-1</sup> za tiofen. Relativan trend u rezonantnoj energiji po poretку furan < pirol < tiofen nije podjednako reproduciran u svim teoretskim metodama.

Ove razlike procijenjenih rezonantnih energija prikazuju poteškoće vezane za kvantitativno definiranje što tvori rezonantnu energiju. Bez obzira na ove probleme, u terminima generalnih karakteristika, npr. spektroskopije i reakcija, tiofen se samo u rijetkim slučajevima ne pojavljuje kao aromatski spoj. Atom sumpora, jedinstvena komponenta tiofena, značajno je povezan s ovim ponašanjem. Efekti atoma sumpora, često se najsnažnije osjećaju u međuproduktima nastalih supstitucijskim reakcijama.

## 1.2. Fotokemijske reakcije derivata tiofena

### 1.2.1. Pregrađivanje

Fotokemijski izazvano premještanje atoma tiofena detaljno je proučeno. Fotopregrađivanje 2-ariltiofena, prikazano na shemi 1.1., uključuje premještanje C2 i C3 atoma bez istodobne inverzije C4 i C5 atoma ugljika.<sup>2</sup> Sukladno tome, 2-feniltiofen **2** prelazi u glavni produkt, 3-feniltiofen **2a**. Suprotno tome, fotolizom 3-feniltiofena **3** ne nastaje 2-supstituirani izomer. To ne znači da osvjetljavanjem 3-feniltiofena ne dolazi do pregrađivanja. Detaljnija analiza koja koristi D ili Me da bi se označili drugi ugljikovi atomi, pokazala je pojavljivanje specifičnih pregrađivanja uključujući premještanje C2, C4 i C5 atoma (shema 1.1.). 2-feniltiofen **5b** formiran je kao fotoprodukt isključivo iz 3-metil-4-feniltiofena **5**. U svim ovim pregrađivanjima nikada ne dolazi do pucanja Ph-C veze, koja povezuje feniline supstituente sa tiofenom.

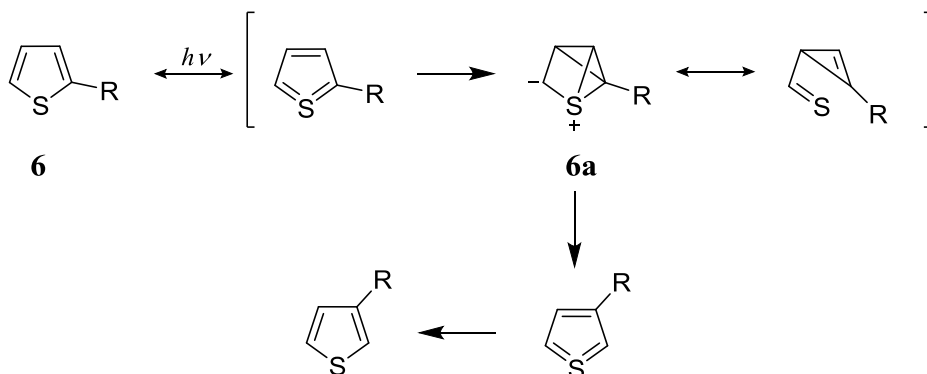


Shema 1.1.

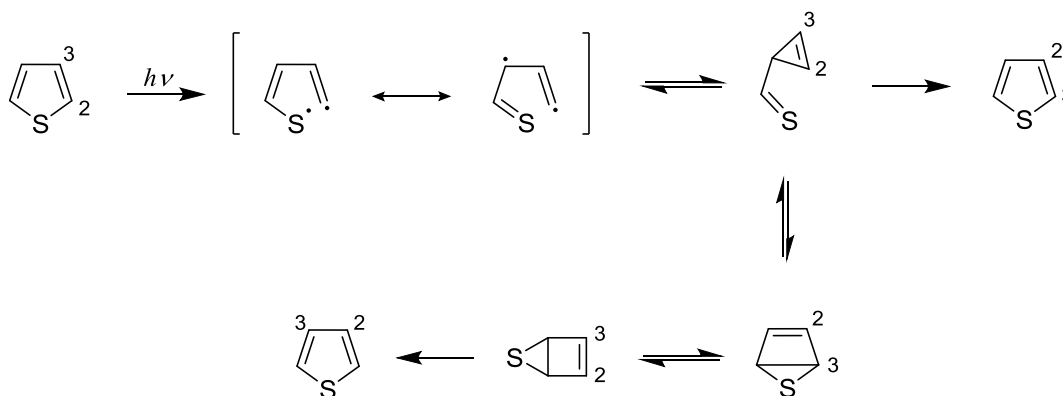
Za nekoliko se mehanizama smatra da objašnjavaju promatrane produkte. Proširena valentna struktura sumpora ili međuprodukta ciklopropena bi također mogla biti dio objašnjenja (shema

<sup>2</sup> Wynberg, H., Some Observations On The Chemical, Photochemical, And Spectral Properties Of Thiophenes, Acc. Chem. Res., **4** (1971) 65-73.

1.2.).<sup>2</sup> Međutim, ovo se odnosi samo na pregrađivanja u kojima dolazi do premještanja  $\alpha$ - i  $\beta$ -ugljika u prstenu. Predloženi mehanizam Tamelena objašnjava sva opažena pregrađivanja (shema 1.3.). U ovoj shemi se pretpostavlja da Dewar-ove strukture i ciklopropeniltiokarbonili postoje u ravnoteži. Proces premještanja sumpora oko ciklobutena omogućava objašnjenje za sve produkte, ali ne i za njihova relativna iskorištenja. Teorija također predlaže da pobuđivanje tiofen kromofora proizvodi drastična geometrijska iskrivljenja prstena. Moguće je da postoji skupina struktura pobuđenih stanja koja se sastoji od kombinacija atoma gdje je dvoatomski dio zakrivljen za  $90^\circ$  u odnosu na preostala tri atoma. Moguće je da ovo predstavlja kompleksni ( $\pi 4_\alpha + \pi 2_s$ ) sustav s antiaromatskim karakteristikama. Ilid **6a** samo je jedan od članova ovog razreda vrsta u pobuđenom stanju. Druge slične strukture objašnjavaju premještanje C3 i C4, te C1 i C2 atoma u tiofenskom prstenu.



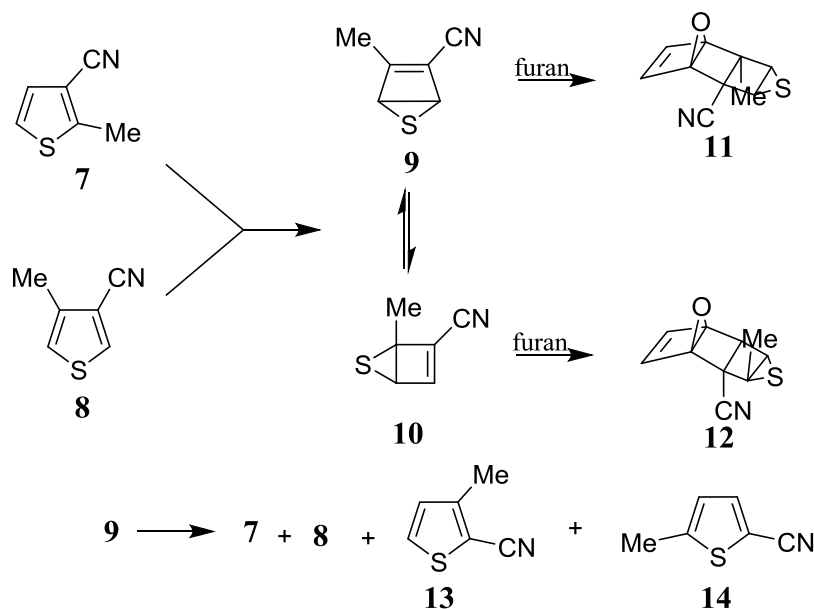
Shema 1.2.



Shema 1.3.

Osim mehanističkih detalja, teoretičare često intrigira pitanje zašto se 2-feniltiofen najčešće pregrađuje u 3-feniltiofen, dok 3-feniltiofen najčešće ostaje nepromjenjen pod utjecajem svjetla. Konfiguracijska analiza i slične analize pokazuju da monofenilni peteročlani heterocikli mogu biti podjeljeni u dvije grupe prema tipu najnižeg singletno pobuđenog stanja. U prvom tipu, najniže singletno pobuđeno stanje je delokalizirano oko cijelog  $\pi$ -sustava. Takve molekule prolaze kroz svjetlosno izazvanu, nepovratnu fotoizomerizaciju u molekule koje pripadaju drugoj grupi. 2-feniltiofen je primjer toga. Što se tiče druge skupine, molekule ove grupe (npr. 3-feniltiofen) nisu pod utjecajem svjetlosti.<sup>3</sup>

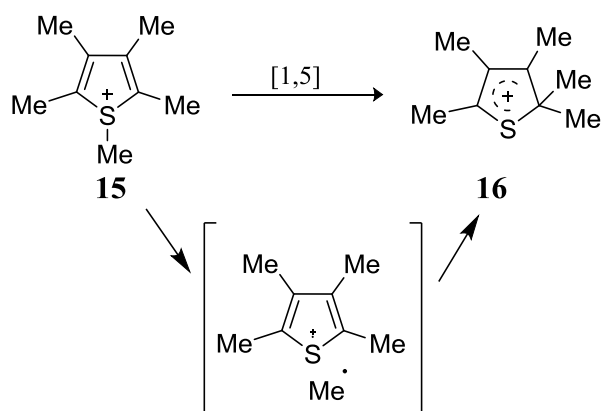
Cijanotiofeni također podliježu fotopregrađivanjima. Osvjetljavanjem spojeva **7** ili **8** na 34 °C nastaje Dewar-ov tiofen **9** u iskorištenju od 6%; iako ne postoji NMR dokaz za izomer **10** u produktu, mali dio mora postojati u ravnoteži sa spojem **9** s obzirom da u reakciji s furanom nastaje i spoj **11** i spoj **12**. Osvjetljavanjem spoja **7** na -68 °C nastaje smjesa spojeva **9** i **10** u omjeru 1:3, kao što je pokazano NMR spektroskopijom. Kod zagrijavanja, spoj **10** izomerizira u spoj **9**. Pirolizom ili fotolizom spoja **9** nastaje smjesa od četiri metilcijanotiofena (**7**, **8**, **13** i **14**) gdje je najviše spoja **8** (shema 1.4.).



Shema 1.4.

<sup>3</sup> Mehlhorn, A., Fratev, F. i Monev, V., Low energy excited singlet states of some monophenyl substituted 5-membered heterocycles and their photoisomerization, *Tetrahedron* **37**, (1981) 3627-3634.

Protonirani tiofeni su dokazano fotostabilni. Međutim, osvjetljavanje *S*-metiltiofenskog iona **15** dovodi do premještanja metilne skupine s atoma sumpora na ugljikov atom (80% iskorištenje) pri čemu nastaje spoj **16**. Ovo premještanje može proizaći ili iz usklađenog antarafacialnog [1,5]-pomaka, ili iz dva stupnja koji uključuju cijepanje C-S veze i rekombinaciju radikal kationa i metil radikala na drugo mjesto (shema 1.5.).

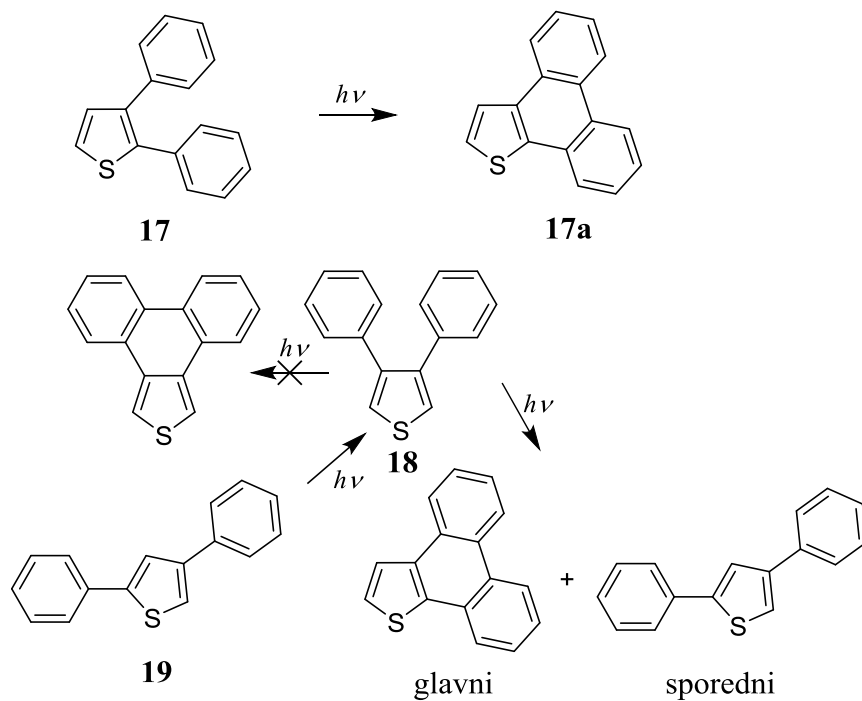


Shema 1.5.

### 1.2.2. Ciklizacija

Jedna od reakcija ciklizacije derivata tiofena je fotociklizacija 2,3-difeniltiofena **17** u fenantro[9,10-*b*]tiofen **17a**. Međutim, fotociklizacijom 3,4-difeniltiofena **18** ne nastaje fenantro[9,10-*c*]tiofen, već on izomerizira kako je prikazano na shemi 1.6.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Wynberg, H., Van Driel, H., Kellog, R. M. i Buter, J., Photochemistry of thiophenes. IV. Scope of arylthiophene rearrangements, J. Am. Chem. Soc **89**, (1967) 3487-3494.

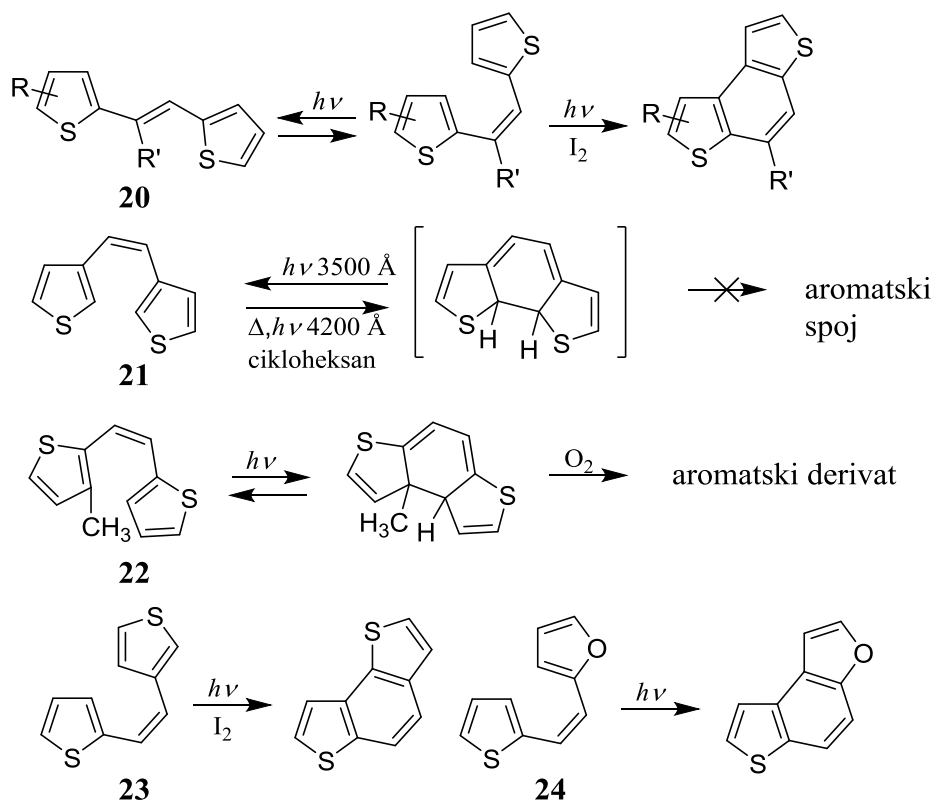


Shema 1.6.

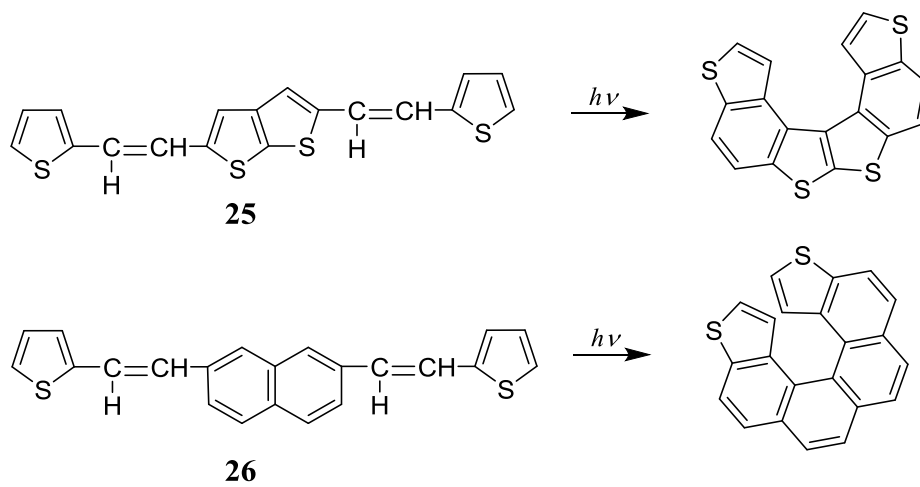
Na shemi 1.7a prikazana je fotociklizacija nekih tienil i furiletena **20-24**, koji su analozi stilbena. Slični derivati tieno[2,3-*b*]tiofena **25** i **26** također fotocikliziraju, pri čemu nastaju heterohelikeni. Primjer je dan na shemi 1.7b. Fotociklizacija 1,4-ditienil-1,3-butadiena **27** i **28** prikazana je na shemi 1.7c. Na shemi 1.7d prikazana je fotociklizacija nekih *cis*-1-fenil-2-(3-tienil)etilena i jodotienil(tienil)etilena. Prvi stupanj reakcije je vjerojatno homolitičko cijepanje ugljik-jod veze. Osvjetljavanjem  $\alpha$ -diformiltiofena **32** i **33** u  $\text{CCl}_4$  dolazi do ciklizacije (shema 1.7e).<sup>5,6</sup>

<sup>5</sup> De Luca, D., Martelli, G., Spagnolo, P. i Tiecco, M., Photochemical cyclisation of some iodophenyl- and iodothienyl-(thienyl)-ethylenes, J. Chem. Soc., C, (1970) 2504-2508.

<sup>6</sup> Paulmier, C., Bourignon, J., Morel, J. i Pastour, P., C. R. Acad. Sci. Paris, Série C, **270**, (1970) 494.

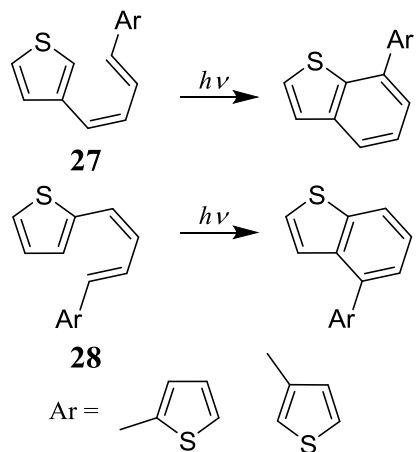


Shema 1.7a

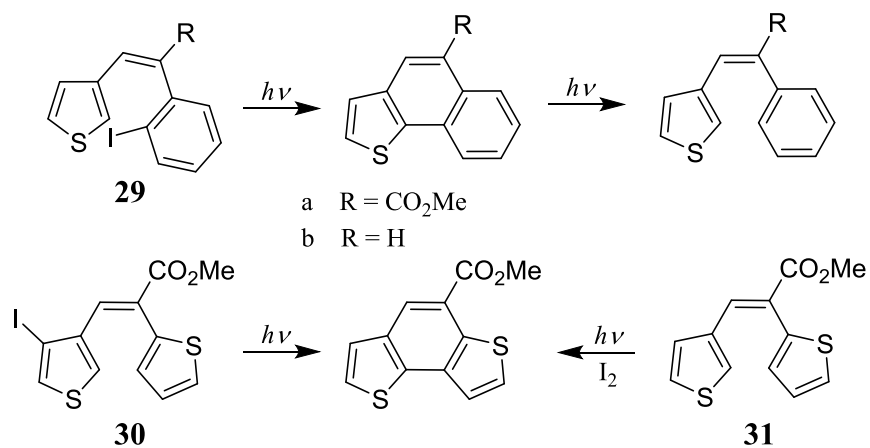


Shema 1.7b

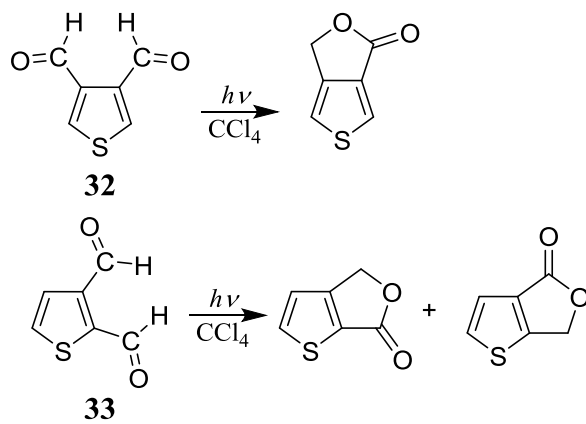




Shema 1.7c



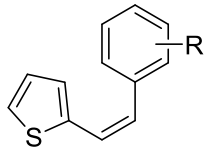
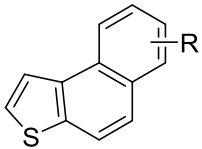
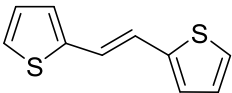
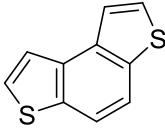
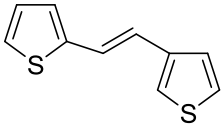
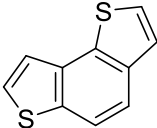
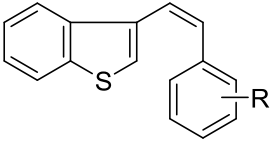
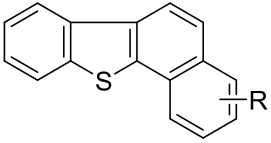
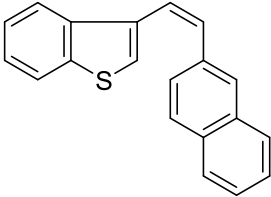
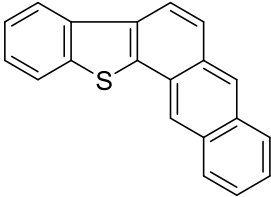
Shema 1.7d



Shema 1.7e

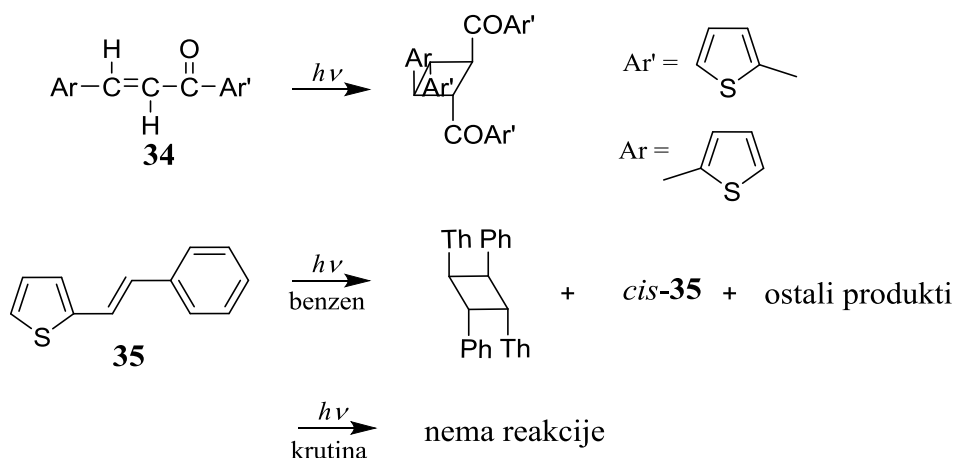
Brojni 1-aryl-2-tieniltiofeni u prisutnosti oksidacijskog sredstva (obično joda) fotocikliziraju u policikličke aromatske spojeve. Neki od primjera dani su u tablici 1.1. Mehanizam, kao i kod pretvorbe stilbena u fenantren, vjerojatno uključuje pretvorbu *trans*-alkena u *cis*-oblik, ciklizaciju do dihidro intermedijera, te oksidaciju u potpuno aromatski spoj, pri čemu iskorištenje reakcije raste kada je etilen vezan na  $\beta$ -položaj tiofena.

Tablica 1.1. Fotociklizacija – oksidacija 1-aryl-2-tieniltiofena

<i>početni supstat</i>	<i>produkt</i>
	
	
	
	
	

### 1.2.3. Dimerizacija

Fotokemijska dimerizacija tiofena analogna je fotokemijskoj dimerizaciji kalkona i stiril-tiofena prikazanoj npr. na shemi 1.8. Takva [2+2] fotokemijska dimerizacija je opća fotokemijska reakcija. Proučavanjem stiril-tiofena, struktura formiranog dimera nije ista u slučaju otopine benzena i krutog stanja, gdje se fotokemijska dimerizacija ne događa u svim slučajevima. Glavni faktor je monomerna kristalna struktura (shema 1.8.).<sup>7</sup>



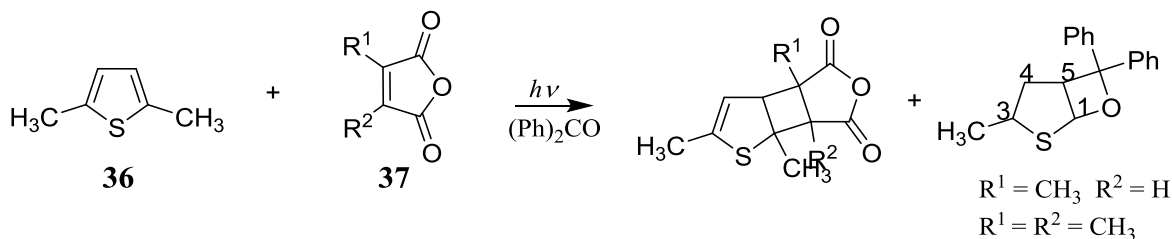
Shema 1.8.

### 1.2.4. Adicija tiofena

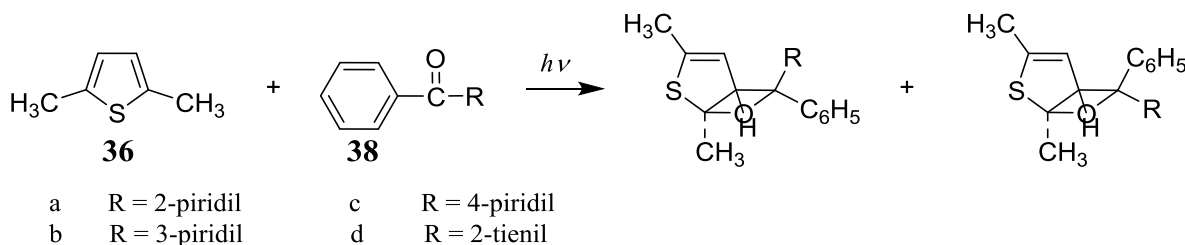
Osvjetljavanjem 2,5-dimetiltiofena **36** i anhidrida maleinske kiseline, **37** uz benzofenon kao senzibilizator, dobivene su male količine [2+2]-adukta i oksetana (shema 1.9.). Osvjetljavanjem 2,5-dimetiltiofena **36** sa 1-naftaldehidom, te 2-,3-,4-benzoilpiridinom također nastaje oksetan (shema 1.10.). Fotokemijskom reakcijom tiofena **40** sa dihalogenmaleimidom **39** u većini slučajeva nastaje očekivani 2-tienilmeleimid. Prvi stupanj ove reakcije je vjerojatno homolitičko cijepanje ugljik-halogen veze maleimida. Objavljena je struktura *bis*-produkta. Prvi korak u ovom slučaju je formiranje [2+2] fotokemijskog produkta (shema 1.11.).<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Green, B. S. i Heller, L. Solution and solid-state photodimerization of some styrylthiophenes, J. Org. Chem. **39**, (1974) 196-201.

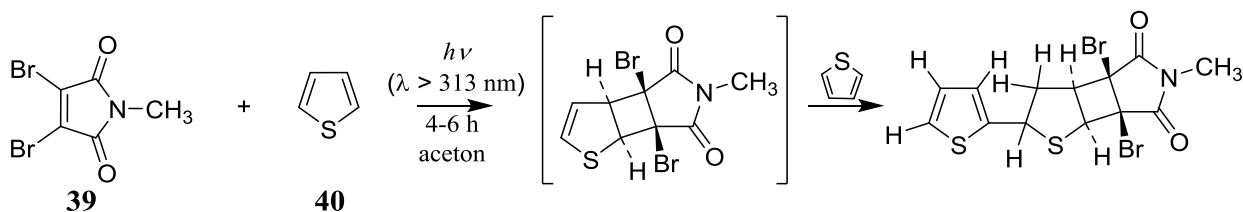
<sup>8</sup> Wamhoff, H. i Hupe, H. J., Zur photoinduzierten reaktion von dihalogenmaleinimiden mit thiophen und furan, Tetrahedron Lett., **19** (1978) 125-128.



Shema 1.9.



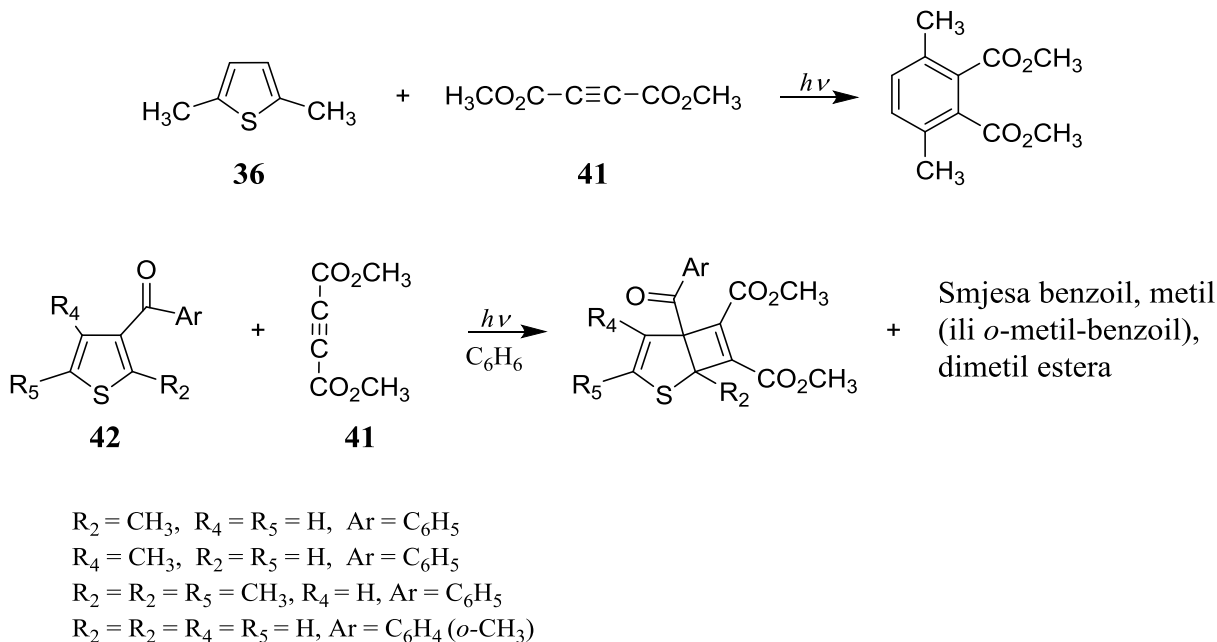
Shema 1.10.



Shema 1.11.

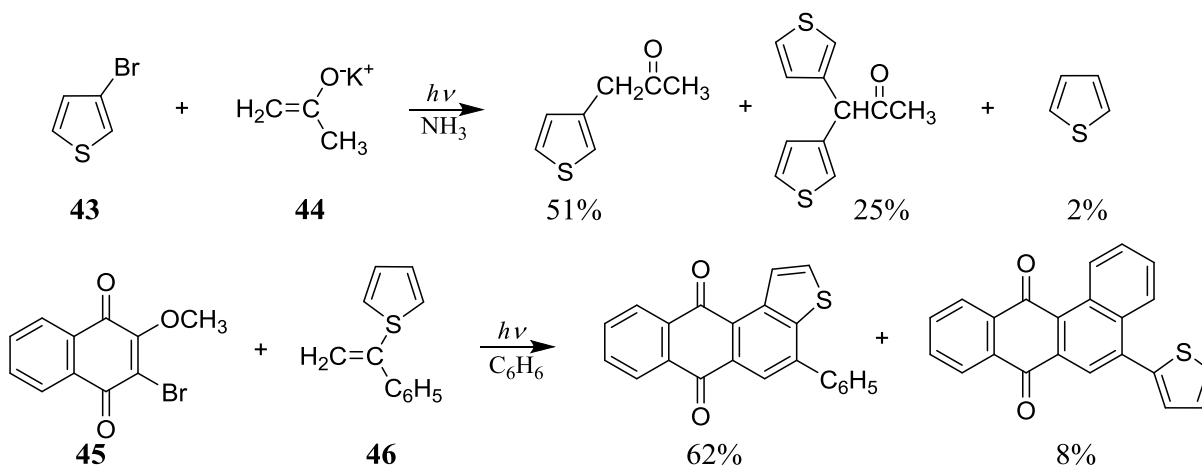
Reakcijom 2,5-dimetiltiofena **36** i tiofena sa dimetil-acetilendikarboksilatom **41** nastaje nestabilan produkt, koji otpuštanjem atoma sumpora daje dimetil-ftalat derivat. Do iste reakcije dolazi i termički. Nestabilan produkt vjerojatno nije [4+2] produkt, kako je prvotno objavljeno, već [2+2] produkt. Osvjetljavanjem 3-benzoiltiofena **42** u prisutnosti dimetil-acetilendikarboksilata **41** nastaje [2+2] produkt na tiofenskom prstenu (shema 1.12.). Osvjetljavanjem smjese furana i benzena na 254 nm nastaje nekoliko adicijskih produkata u dobrom iskorištenju, dok se osvjetljavanjem smjese tiofena i benzena na 254 nm dobiva samo jedan fotoprodukt u tragovima.<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Berridge, J. C., Gilbert, A. i Taylor, G. N., J. Chem. Soc., Perkin I, (1980) 2175.



Shema 1.12.

Objavljena je fotostimulirana  $S_{RN1}$  (Bunnettova reakcija) aceton enolatnog iona **44** sa 2-klor-, 2-brom i 3-bromtiofenom **43** u otopini amonijaka. Ista reakcija može biti potaknuta i solvatiranim elektronima (shema 1.13.). Osvjetljavanje 2-brom-3-metoksi-1,4-naftokinona **45** s 1-fenil-2-(2-tienil)etilenom **46** dovodi do kondenzacije kinona kako je prikazano na shemi 1.13.<sup>10</sup>



Shema 1.13.

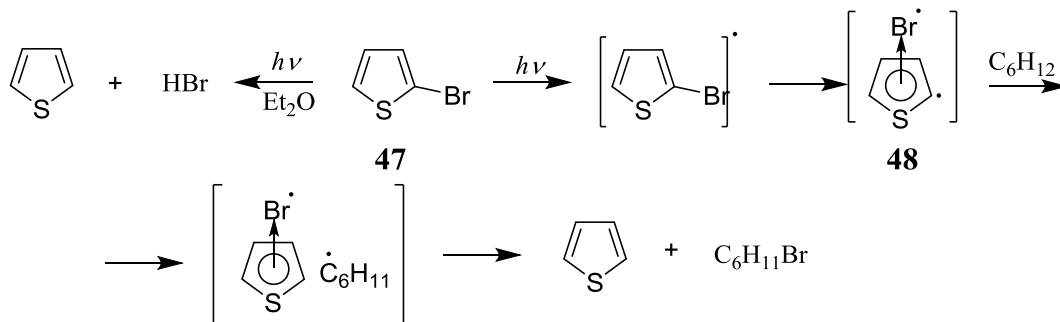
<sup>10</sup> Bunnett, J. F. i Gloor, B. F., *Heterocycles*, **5**, (1976) 377.

## 1.2.5. Supstitucija

### Fotodehalogeniranje halotiofena

Tiofen nastaje osvjetljavanjem 2-bromtiofena **47** ili 3-bromtiofena u otapalu kao što je cikloheksan ili eter. Ova reakcija događa se u singletnom stanju. Reakcijski mehanizam prikazan na shemi 1.14. u prirodi je najvjerojatnije radikalski, ali kisik nema nikakav utjecaj na kvantno iskorištenje. Stoga, predloženo je da u reakciji nastaje  $\pi$ -kompleks **48** između tienilnog radikala i atoma broma. Stvaranje  $\pi$ -kompleksa između fenilnog radikala i atoma klora najvjerojatnije će se dogoditi tijekom fotolize klorbenzena u cikloheksanu.<sup>11</sup>

2- ili 3-jodotiofeni često se koriste za generiranje odgovarajućeg tienilnog radikala za reakciju fotolize.<sup>12</sup>



Shema 1.14.

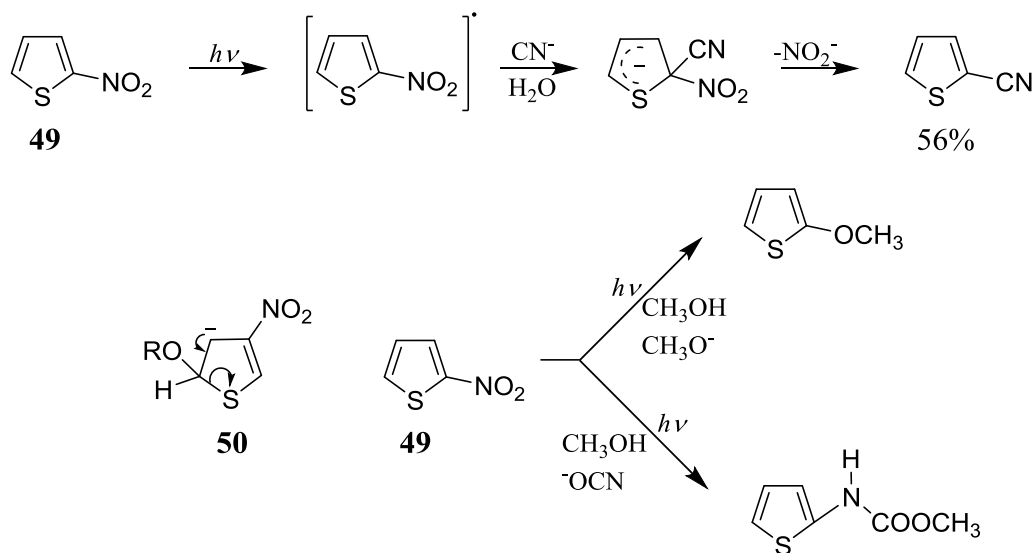
### Fotosupstitucija nitrotiofena

Aromatska fotosupstitucija je opća reakcija objašnjena Havingovom i Cornelissovom grupom. Do sada je objavljen samo jedan članak o ovoj temi koji uključuje derivate tiofena. Osvjetljavanjem se 2-nitrotiofen **49** i 2-nitrobromtiofen prevode u odgovarajući 2-cijanotiofen u prisutnosti  $CN^-$  iona. Smatra se da se reakcija provodi u tripletnom stanju preko intermedijernog  $\sigma$ -kompleksa, i može se svrstati u reakcije  $S_n2$  ( $Ar^*$ ) supstitucije - suprotno od aromatske supstitucije u osnovnom stanju (shema 1.15.). Metoksidni i cijanidni ion također zamjenjuju nitro skupinu 2-nitrotiofena **49**. U istim uvjetima, 3-nitrotiofen se fotokemijski raspada.

<sup>11</sup> Fox, M. A., Nichols Jr., W. C., i Lemal, D. M.,  $\pi$ -Chlorobenzene, J. Am. Chem. Soc., **95**, (1973) 8164-8166.

<sup>12</sup> Tiecco, M. i Tundo, A., Int. J. Sulfur Chem. **8**, (1973) 295-306.

Očekivani  $\sigma$ -kompleks **50**, formiran kao međuprodukt u fotokemijskoj reakciji, može biti podvrgnut otvaranju prstena kako je prikazano na shemi 1.15.<sup>13</sup>



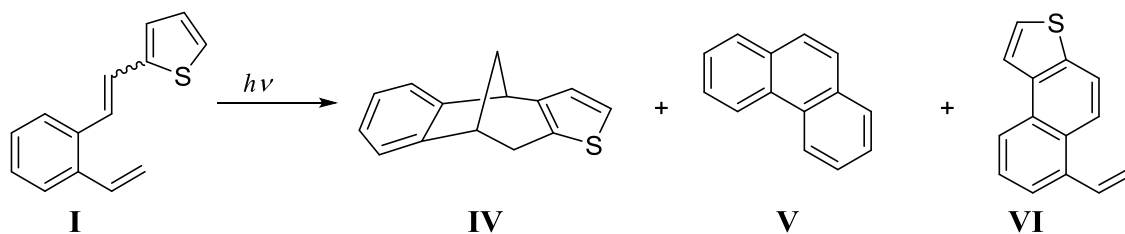
Shema 1.15.

<sup>13</sup> Gandha, B. i Sugden, J. K., Synth. Commun., **9**, (1979) 845-849.

## 2. REZULTATI I RASPRAVA

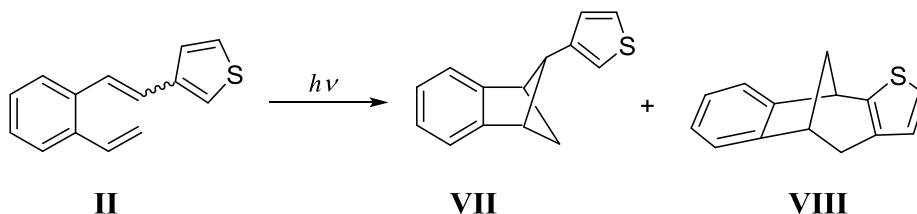
### 2.1. Uvod

Istraživanju fotokemijskih transformacija 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena **1** prethodile su studije nesupstituiranih tiofenskih derivata *o*-divinilbenzena<sup>14</sup> **I-III**. U tu svrhu, provedeno je osvjetljavanje 2-tienilnog derivata *o*-divinilbenzena **I**, pri čemu su dobivena tri produkta. Kao glavni produkt dobiven je benzobicyclo[3.2.1]oktadienski derivat **IV** u 45 %-tnom iskorištenju, dok su fenantren **V** i vinilnaftotiofen **VI** dobiveni u tragovima (shema 2.1.).



Shema 2.1.

Kako bi se ispitao utjecaj položaja heteroatoma u tiofenskom konjugiranom sustavu provedeno je osvjetljavanje 3-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena **II**, pri čemu su dobivena dva produkta. Osim očekivane biciklo[3.2.1]oktadienske strukture **VIII**, koja nastaje i u prethodnom slučaju, dobiven je i biciklo[2.1.1]heksenski derivat **VII** uz veću količinu visoko-molekularnih produkata (shema 2.2.).



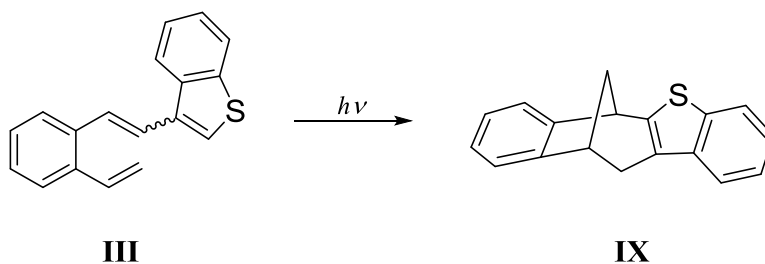
Shema 2.2.

Također, kako bi se ispitao utjecaj proširene  $\pi$  delokalizacije sustava na tijek fotokemijske reakcije, provedena su istraživanja i aneliranih benzo[*b*]tiofenskih derivata *o*-divinilbenzena, te

<sup>14</sup> Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Photobehaviour of 2- and 3-heteroaryl substituted *o*-divinylbenzenes; formation of fused 2,3- and 3,2- heteroareno-benzobicyclo[3.2.1]octadienes and 3-heteroaryl benzobicyclo[2.1.1]hexanes, *Tetrahedron* **64** (2008) 3928-3934.



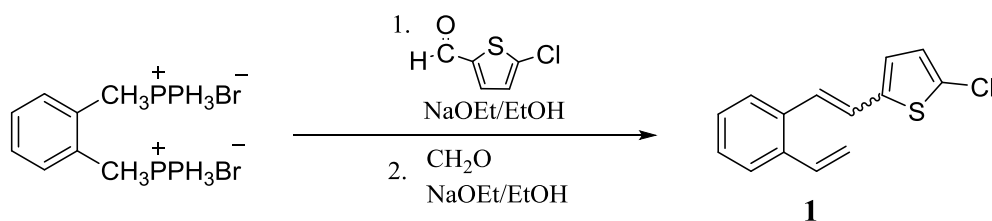
je osvjetljavanjem 3-[2-(2-etenilfenil)etenil]benzo[*b*]tiofena **III** kao glavni produkt dobiven biciklo[3.2.1]oktadienski produkt **IX** u 10 %-tnom iskorištenju (shema 2.3.).



Shema 2.3.

## 2.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (**1**)

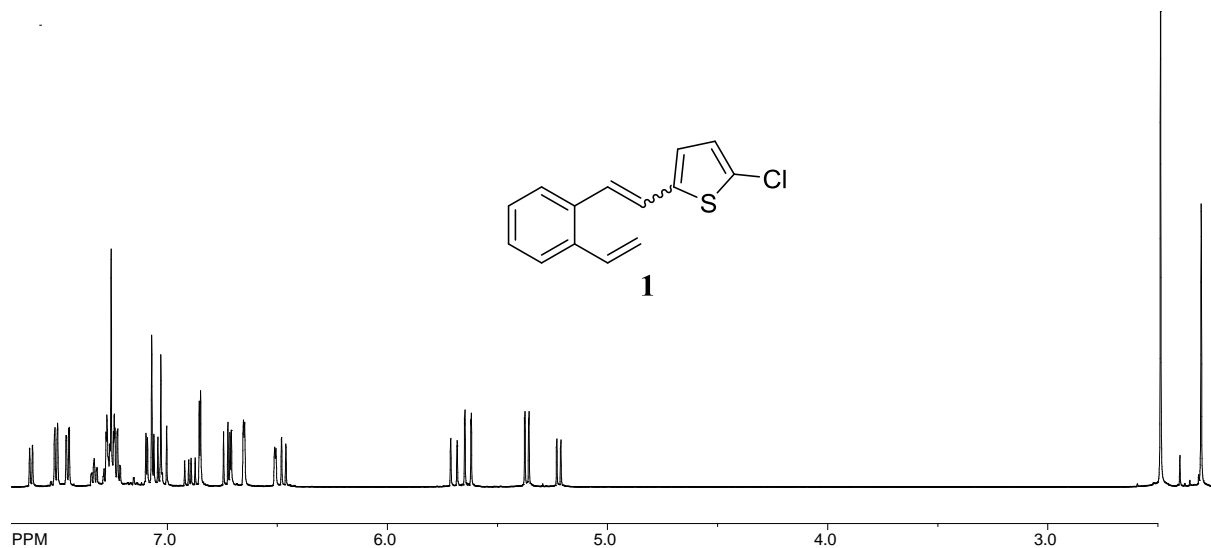
Spoj **1** dobiven je Wittigovom reakcijom difosfonijeve soli  $\alpha,\alpha'$ -*o*-ksilendibromida i 5-klor-2-tiofenskarbaldehida uz natrijev etoksid kao bazu (shema 2.4.).



Shema 2.4. Shematski prikaz sinteze 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena **1**

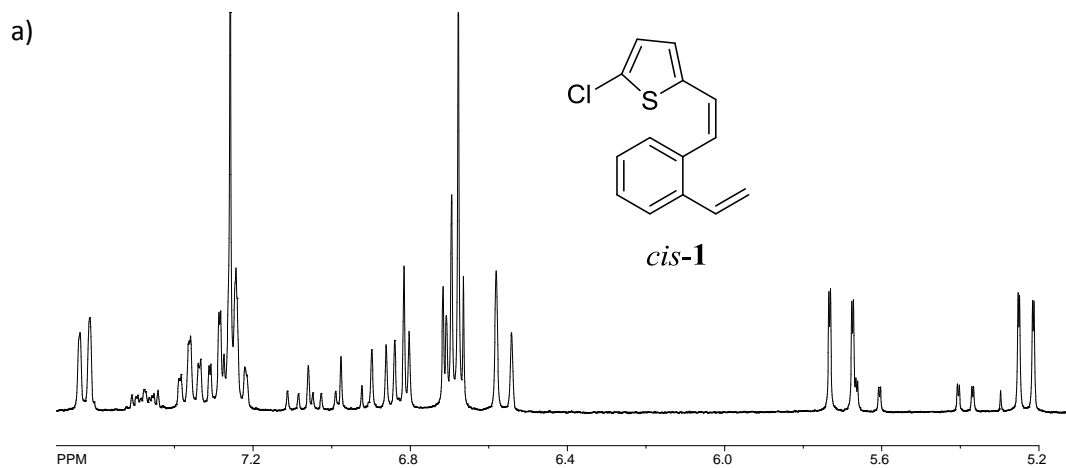
Spoj **1** dobiven je u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera u omjeru 4:6. Nizom uzastopnih kolonskih kromatografija na silikagelu uz petroleter kao eluens izomeri su odvojeni te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.

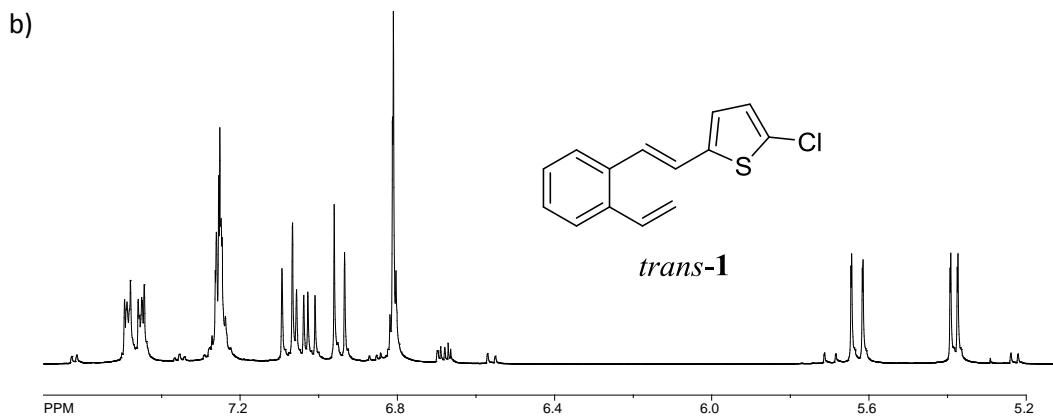
Na slici 2.1. prikazan je spektar smjese *cis*- i *trans*-izomera sintetiziranog spoja **1**. Signali aromatskih protona nalaze se u području od 6,5 do 7,7 ppm-a, dok se u području od 5,2 do 5,8 ppm-a nalaze vinilni protoni.



Slika 2.1.  $^1\text{H}$  NMR spektar smjese izomera spoja **1**  
( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).

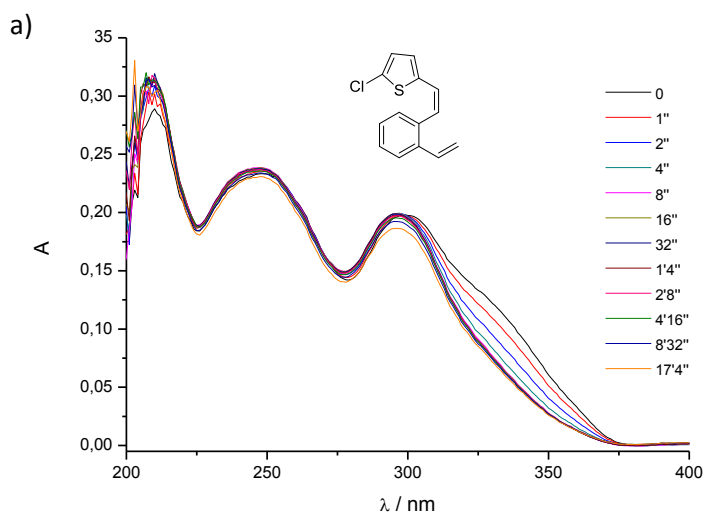
Na slici 2.2. prikazani su  $^1\text{H}$  NMR spektri izoliranih većinskih *cis*- i *trans*-izomera spoja **1**. Signali etenskih protona *cis*-izomera (slika 2.2.a) nalaze se u području od 6,56 do 6,84 ppm-a s karakterističnim konstantama sprege od 11,5 Hz, dok su etenski protoni *trans*-izomera (slika 2.2.b) pomaknuti u niže magnetsko polje od 6,95 do 7,09 ppm-a s konstantama sprege od 15,6 Hz.

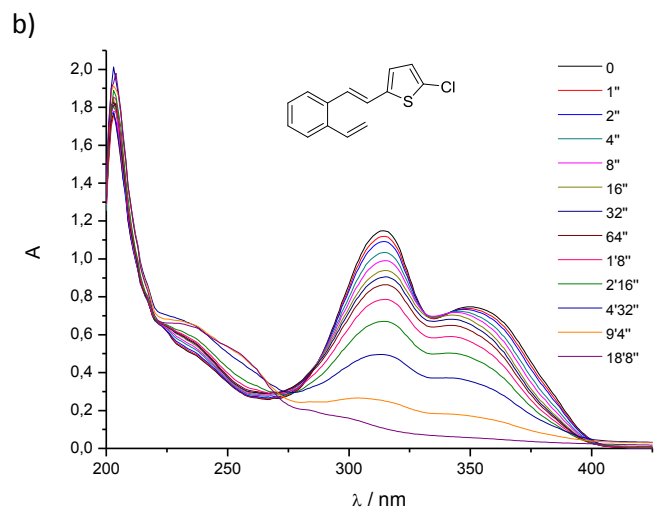




Slika 2.2.  $^1\text{H}$  NMR spektri (u  $\text{CDCl}_3$ ): a) *cis-1*, b) *trans-1*

S obzirom da okarakterizirani spoj pokazuje potencijalnu fotoreaktivnost, provedena su i preliminarna fotokemijska ispitivanja. Etanolne otopine ( $c \sim 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ) čistih izomera spoja **1** osvjetljavane su svjetlošću valne duljine od 350 nm te su u određenim vremenskim intervalima snimljeni UV spektri (slika 2.3.). Iz priloženih rezultata može se zaključiti da je uslijed većeg pada absorbancije s vremenom veća reaktivnost *trans*-izomera u odnosu na *cis*-izomer.





Slika 2.3. Preliminarna fotokemijska ispitivanja spoja **1**

U sklopu identifikacije spoja **1** snimljeni su i kromatogrami masa vezanim sustavom GC/MS. Na slici 2.4. prikazani su kromatogrami masa smjese *cis*- i *trans*-izomera spoja **1**, koji izlaze pri različitim retencijskim vremenima.

### Chromatogram Plot

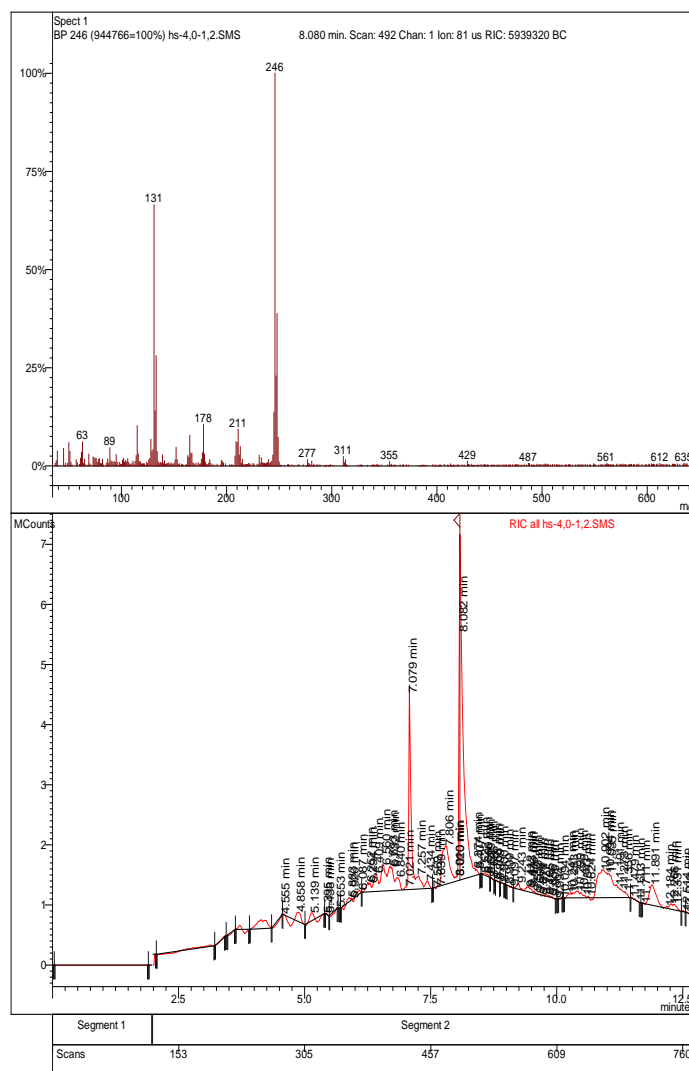
File: c:\satumwslradni\dragana vukl2018\kiv\_reporths-4,0-1,2.sms

Sample: Default Sample

Operator: Irena

Scan Range: 1 - 780 Time Range: 0.00 - 12.83 min.

Date: 30. 05. 18 12:38

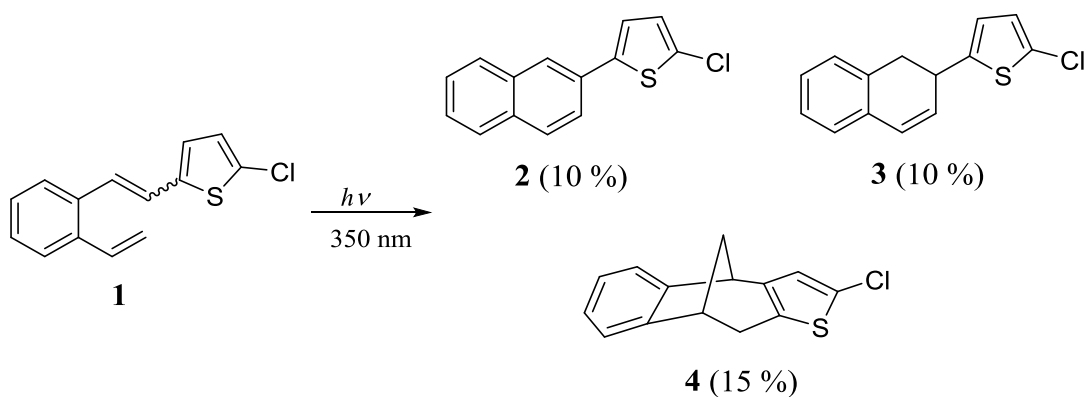


Slika 2.4. Kromatogram masa i plinski kromatogram smjese izomera spoja 1.

### 2.3. Fotokemijska ispitivanja 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1)

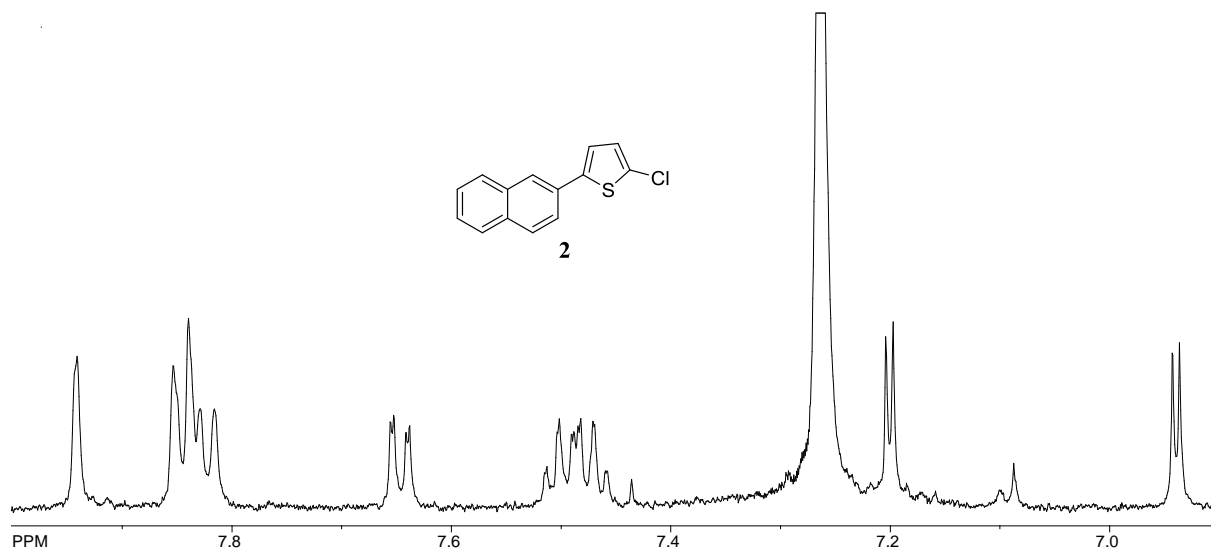
Fotokemijska ispitivanja spoja **1** provedena su osvjetljavanjem smjese *cis*- i *trans*-izomera u toluenu kao otapalu. Smjesa je osvjetljavana na 350 nm u anaerobnim uvjetima tijekom 44 h. Nakon uparavanja otapala zaostala je sirova reakcijska smjesa iz koje je kromatografijom na koloni izolirano 3 produkta (shema 2.5.). U prvim frakcijama izoliran je ciklizacijski produkt **2**

(10 %), nakon čega slijedi dihidronaftalenski spoj **3** (10 %) i biciklo[3.2.1]oktadienski derivat **4** (15 %).



Shema 2.5.

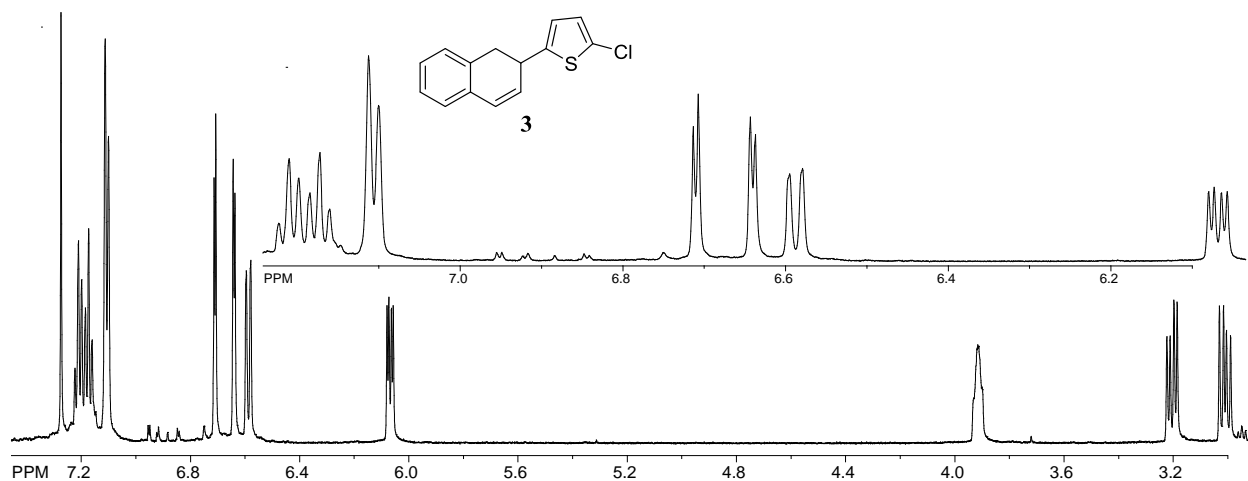
Na slici 2.5. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **2**. U skladu sa strukturom signali svih devet protona nalaze u aromatskom području od 6,9 do 8,0 ppm-a, pri čemu se na 7,20 i 6,94 ppm-a nalaze dubleti s konstantama sprege od 4,0 Hz koji odgovaraju protonima na tiofenskoj jezgri.



Slika 2.5.  $^1\text{H}$  NMR spektar fotoproducta **2**

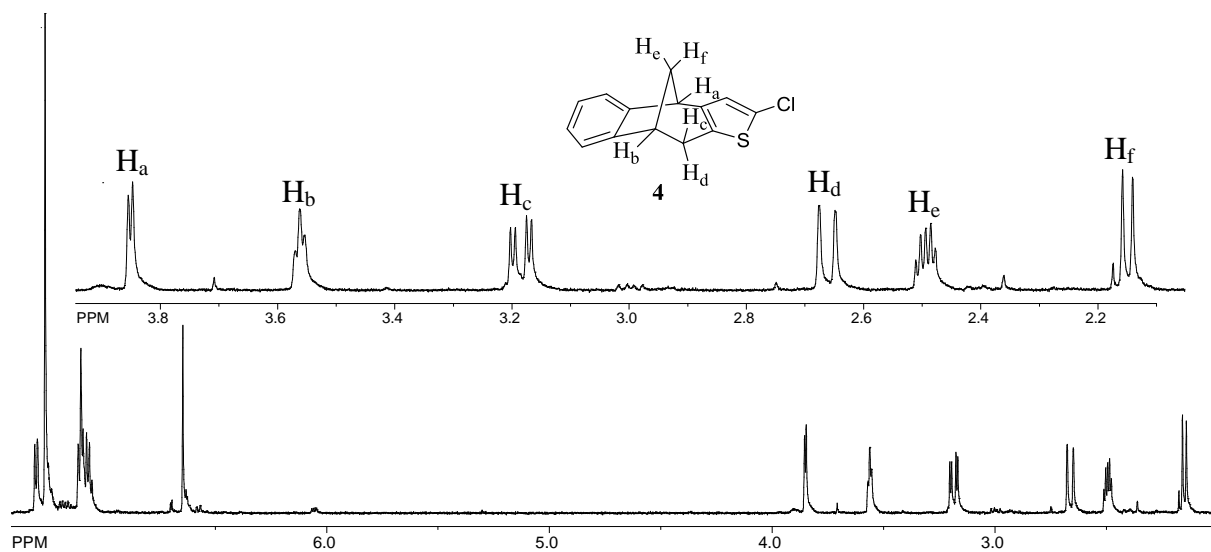
Slika 2.6. prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **3**. Protoni na benzenskoj jezgri nalaze se u aromatskom području od 7,10 do 7,21 ppm-a, dok se protoni na tiofenskoj jezgri pojavljuju u obliku dubleta na 6,71, odnosno 6,64 ppm-a. Signali etenskih protona s konstantama sprege od

9,8 Hz nalaze se na 6,07 i 6,59 ppm-a. U alifatskom području prisutni su signali tri karakteristična protona od 3,01 do 3,94 ppm-a.



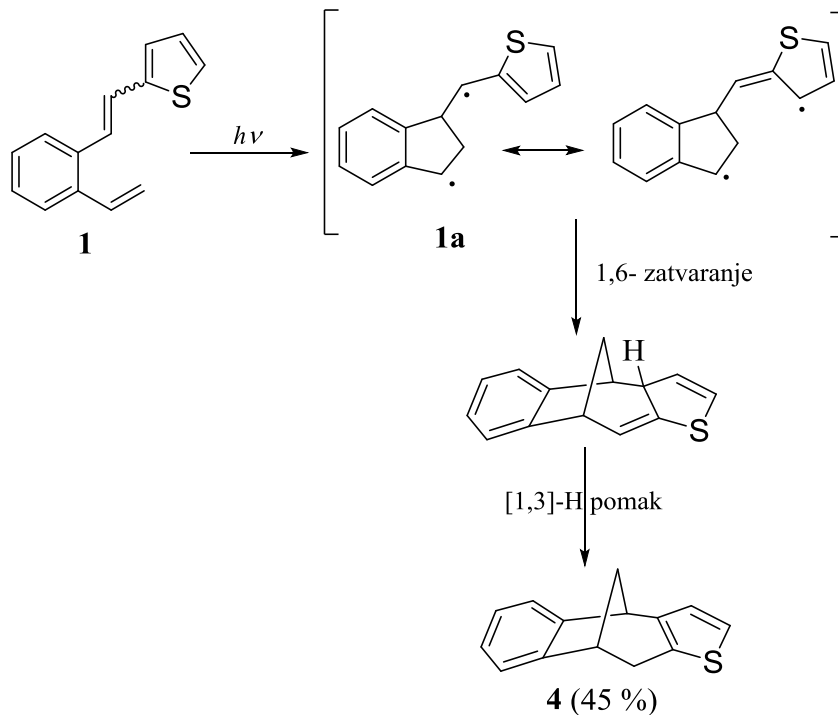
Slika 2.6.  $^1\text{H}$  NMR spektar fotoprodukta **3**

Na slici 2.7. prikazan je spektar spoja **4** gdje je aromatski dio spektra rasprostranjen u dijelu od 6,6 do 7,4 ppm-a, dok se u području od 2,1 do 3,9 ppm-a nalaze signali protona karakteristični za biciklo[3.2.1]oktadiensku strukturu.



Slika 2.7.  $^1\text{H}$  NMR spektar fotoprodukta **4**

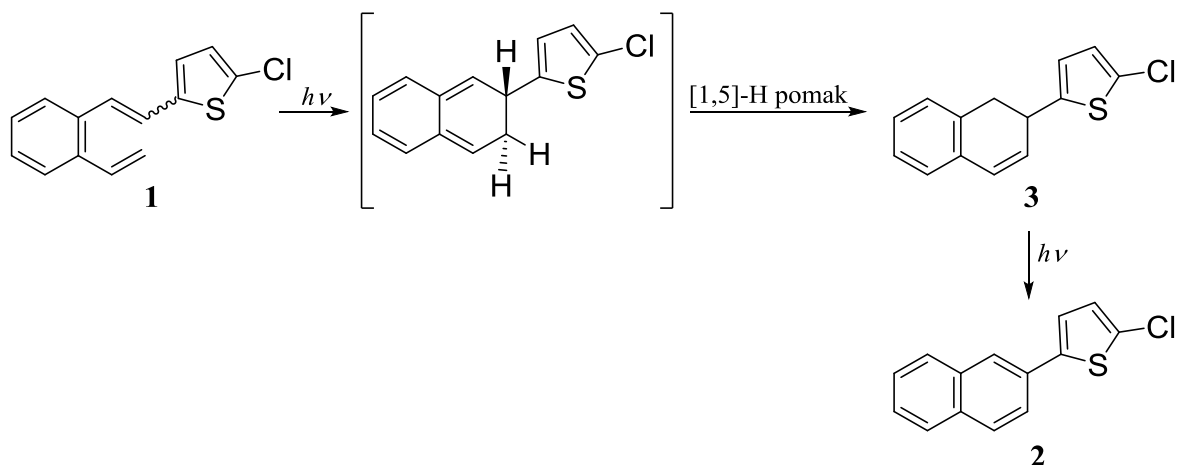
Na shemi 2.6. prikazan je mehanizam formiranja biciklo[3.2.1]oktadienskog derivata **4** koji uključuje intramolekularnu cikloadiciju preko biradikalnog intermedijera **1a**. Nakon toga slijedi 1,6-zatvaranje prstena i [1,3]-pomak vodika do konačnog produkta.



Shema 2.6.

Mehanizam formiranja dihidronaftalenskog derivata **3** prikazan je na shemi 2.7. Osvjetljavanjem spoja **1** u prvom koraku dolazi do formiranja dihidro-intermedijera  $6\pi$  elektrociklizacionim procesom, nakon čega slijedi [1,5]-pomak vodika pri čemu nastaje konačan produkt **3**. Daljnom aromatzacijom spoja **3** nastaje naftalenski derivat **2** (shema 2.7.)





Shema 2.7.

Produkti **2** i **3**, formirani primarnom reakcijom  $6\pi$  elektrociklizacije, u prethodnim istraživanjima na nesupstituiranim tiofenskim derivatima **I-III** nisu uočena. Dok su prethodne studije<sup>14</sup> pokazale da se kao preferirani proces odvija reakcija cikloadicije i formiranje biciklo[3.2.1]oktadienske strukture **IV**, **VIII**, odnosno **IX** kao glavnog produkta, klor-supstituirani tiofenski sustav **1** ukazuje na neselektivnost reakcije. Pretpostavka je da je induktivni efekt klora imao utjecaj na stabilnost biradikalnog intermedijera **1a** (shema 2.6.) te se elektrociklizacija odvija kao paralelni fotokemijski proces.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Opće napomene

Eksperimenti osvjjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru Rayonet RPR 100, opremljenom sa 16 žarulja uskog spektra (RPR 350 nm).

Kromatografska odjeljivanja provedna su na kolonama punjenim silika-gelom (Fluka 0,063-0,2 nm).

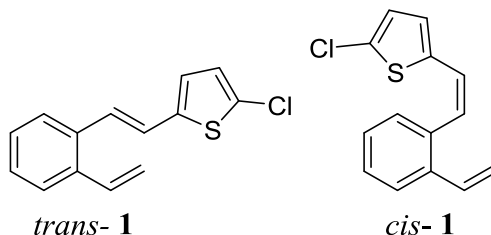
Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su: nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  NMR), UV-spektrofotometrija i masena spektrometrija (MS).  $^1\text{H}$  NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Varian Gemini 300 na 300 MHz, te na instrumentu Bruker AV-600 na 600 MHz. Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu. UV spektri snimljeni su na Varian Cary 50 UV/VIS spektrofotometru. Maseni spektri snimljeni su na vezanom sustavu plinska kromatografija/spektrometrija masa (GC/MS) na instrumentu Varian Saturn 2200 opremljenom kapilarnom kolonom FactorFour VF-5 ms (duljina kolone 50 m x 0,2 mm u.d.; plin nositelj: helij; protok plina nositelja: 1 mL min<sup>-1</sup>). Primijenjeni uvjeti rada plinskog kromatogafa (temperaturni program): delay 2', temperatura injektora 300 °C, u vremenskom periodu od 6' zagrijavanje od 110-250 °C, 250 °C izotermno 6'.

5-klor-2-tiofenkarbaldehid (Aldrich) i paraformaldehid (Aldrich) su kupovne kemikalije, dok je difosfonijeva sol  $\alpha, \alpha'$ -*o*-ksilendibromida priređena je u našem laboratoriju.

#### 3.2. Sinteza 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1)

U okrugloj tikvici od 250 mL 7,88 g (0,01 mol) difosfonijeve soli  $\alpha, \alpha'$ -*o*-ksilendibromida otopljeno je u 200 mL apsolutnog etanola koji je sušen na molekulskim sitima te propuhivan dušikom. Otopina natrijevog etoksida pripremljena je u lijevku za dokapavanje otapanjem elementarnog natrija u apsolutnom etanolu (1,1 eq Na u 15 mL etanola). Otopljenoj difosfonijevoj soli dodan je 1,1 eq 5-klor-2-tiofenkarbaldehida uz dokapavanje prethodno pripremljenog natrijevog etoksida. Reakcijska smjesa miješana je 2h u struji dušika, nakon čega je dodan paraformaldehid uz dokapavanje prethodno pripremljenog natrijevog etoksida (1,1 eq Na u 15 mL etanola). Reakcijska smjesa miješana je preko noći, nakon čega je etanol uparen do suha, a ostatak je ekstrahiran toluenom i vodom (2 x 20 mL). Nakon ekstrakcije organski sloj

sušen je na MgSO<sub>4</sub>, a zatim je uparen toluen. Dobiveni produkti pročišćavani su kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter kao eluens. Nakon niza uzastopnih kromatografija na koloni dobiveni *cis*- i *trans*-izomeri su odvojeni.



**2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-klortiofen (1):** dobiven je u iskorištenju od 73 %; prema <sup>1</sup>H NMR spektru smjesa sadrži *cis*- i *trans*-izomere u omjeru 1:2.

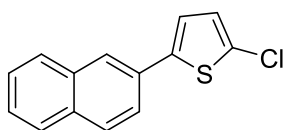
*cis*-1: žuto ulje; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 250 (9247), 300 (7848); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,36 (d,  $J = 7,90$  Hz, 1H, H-ar), 7,36 (dt,  $J = 7,90$  Hz,  $J = 1,40$  Hz, 1H, H-ar), 7,30 (dd,  $J = 7,50$  Hz,  $J = 1,40$  Hz, 1H, H-ar), 7,24 (dt,  $J = 7,50$  Hz,  $J = 1,40$  Hz, 1H, H-ar), 6,85 (dd,  $J = 17,50$  Hz,  $J = 11,00$  Hz, 1H, H-v), 6,84 (d,  $J = 11,50$  Hz, 1H, H-et), 6,70 (d,  $J = 4,00$  Hz, 1H, H-t), 6,66 (d,  $J = 4,00$  Hz, 1H, H-t), 6,56 (d,  $J = 11,50$  Hz, 1H, H-et), 5,70 (dd,  $J = 17,50$  Hz,  $J = 1,10$  Hz, 1H, H-v), 5,23 (dd,  $J = 11,00$  Hz,  $J = 1,10$  Hz, 1H, H-v).

*trans*-1: žuto ulje; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 259 (4013), 332 (6703); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,50-7,48 (m, 1H, H-ar), 7,47-7,44 (m, 1H, H-ar), 7,27-7,23 (m, 2H, H-ar), 7,09 (d, 1H,  $J = 15,60$  Hz, H-et), 7,04 (dd, 1H,  $J = 17,50$  Hz,  $J = 11,00$  Hz, H-v), 6,95 (d, 1H,  $J = 15,60$  Hz, H-et), 6,82 (d, 1H,  $J = 4,00$  Hz, H-t), 6,81 (d, 1H,  $J = 4,00$  Hz, H-t), 5,63 (dd, 1H,  $J = 17,5$  Hz,  $J = 1,10$  Hz, H-v), 5,38 (dd,  $J = 11,00$  Hz,  $J = 1,10$  Hz, H-v).

### 3.3. Fotokemijska ispitivanja 2-klor-5-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena (1)

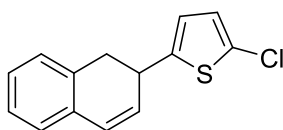
Smjesa *cis*- i *trans*-izomera spoja **1** otopljena je u toluenu, te propuhivana argonom 20 min. Nakon toga smjesa je osvjetljavana u kvarcnoj kivetici u Rayonetu sa 16 lampi na 350 nm u anaerobnim uvjetima tijekom 44h. Iz sirove reakcijske smjese, dobivene nakon uparavanja otapala, izolirana su tri produkta. Produkti su izolirani kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter kao eluens. U prvim frakcijama dobiven je ciklizacijski produkt **2** u 10 %-tnom

iskorištenju, nakon čega slijedi dihidronaftalenski spoj **3** (10 %), te biciklo[3.2.1]oktadienski derivat **4** s iskorištenjem od 15 %.



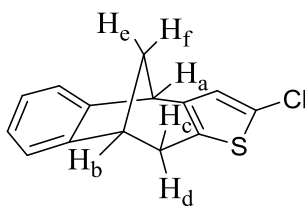
**2**

**2-klor-5-(naftalen-2-il)tiofen (2):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,94 (s, 1H, H-ar), 7,80 – 7,87 (m, 3H, H-ar), 7,65 (dd, 1H,  $J = 8,5$  Hz;  $J = 1,9$  Hz, H-ar), 7,45-7,52 (m, 2H, H-ar), 7,20 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz, H-t), 6,94 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz, H-t).



**3**

**2-klor-5-(1,2-dihidronaftalen-2-il)tiofen (3):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,21 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz, H-ar), 7,17 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz, H-ar), 7,10 (2d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H-ar), 6,71 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz, H-t), 6,64 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz, H-t), 6,59 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz), 6,07 (dd, 1H,  $J = 9,8$  Hz;  $J = 4,6$  Hz), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H,  $J = 15,8$  Hz;  $J = 7,3$  Hz), 3,01 (dd, 1H,  $J = 15,8$  Hz;  $J = 8,4$  Hz)



**4**

**4-klor-5-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,14</sup>]pentadeka-2(6),3,9,11,13-penten(4):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7,30 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz, H-ar), 7,04-7,12 (m, 3H, H-ar), 6,65 (s, 1H, H-t), 3,85 (d, 1H,  $J_{A,E} = 4,3$  Hz, H-A), 3,56 (t, 1H,  $J_{B,C} = 4,9$  Hz, H-B), 3,18 (dd, 1H,  $J_{C,D} = 16,5$  Hz;  $J_{B,C} = 4,9$  Hz, H-C), 2,66 (d, 1H,  $J_{C,D} = 16,5$  Hz, H-D), 2,47-2,52 (m, 1H, H-E), 2,15 (d, 1H,  $J_{E,F} = 10,6$  Hz, H-F).

#### 4. ZAKLJUČAK

Monosupstiturani derivat *o*-divinilbenzena **1** priređen je Wittigovom reakcijom u dva stupnja. Spoj **1** dobiven je u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera u omjeru 4:6, u vrlo dobrom iskorištenju od 73 %. Smjesa *cis*- i *trans*- izomera izolirana je i u potpunosti spektroskopski okarakterizirana. U sklopu daljnjeg istraživanja provedeno je osvjetljavanje smjese izomera spoja **1** tijekom 44 h pri čemu su dobivena tri produkta. Ciklizacijski produkt **2** i dihidronaftalenski spoj **3** dobiveni su u 10 %-tnom iskorištenju, dok iskorištenje biciklo[3.2.1]oktadienskog derivata **4** iznosi 15 %.

## 5. POPIS LITERATURE

- 1) E. Campaigne, Five-membered Rings with One O, S or N Atom in A.R. Katritzky (ed) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; vol. 4, Part 3, Pergamon Press, Oxford **1984.**, 713-716.
- 2) Wynberg, H., Some Observations On The Chemical, Photochemical, And Spectral Properties Of Thiophenes, *Acc. Chem. Res.*, **4** (1971) 65-73.
- 3) Mehlhorn, A., Fratev, F. i Monev, V., Low energy excited singlet states of some monophenyl substituted 5-membered heterocycles and their photoisomerization, *Tetrahedron* **37**, (1981) 3627-3634.
- 4) Wynberg, H., Van Driel, H., Kellog, R. M. i Buter, J., Photochemistry of thiophenes. IV. Scope of arylthiophene rearrangements, *J. Am. Chem. Soc* **89**, (1967) 3487-3494.
- 5) De Luca, D., Martelli, G., Spagnolo, P. i Tiecco, M., Photochemical cyclisation of some iodophenyl- and iodothienyl-(thienyl)-ethylenes, *J. Chem. Soc., C*, (1970) 2504-2508.
- 6) Paulmier, C., Bourignon, J., Morel, J. i Pastour, P., *C. R. Acad. Sci. Paris, Série C*, **270**, (1970) 494.
- 7) Green, B. S. i Heller, L. Solution and solid-state photodimerization of some styrylthiophenes, *J. Org. Chem.* **39**, (1974) 196-201.
- 8) Wamhoff, H. i Hupe, H. J., Zur photoinduzierten reaktion von dihalogenmaleinimiden mit thiophen und furan, *Tetrahedron Lett.*, **19** (1978) 125-128.
- 9) Berridge, J. C., Gilbert, A. i Taylor, G. N., *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1980) 2175.
- 10) Bunnett, J. F. i Gloor, B. F., *Heterocycles*, **5**, (1976) 377.
- 11) Fox, M.A., Nichols Jr., W.C., i Lemal, D. M.,  $\pi$ -Chlorobenzene, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, (1973) 8164-8166.
- 12) Tiecco, M. i Tundo, A., *Int. J. Sulfur Chem.* **8**, (1973) 295-306.
- 13) Gandha, B. i Sugden, J. K., *Synth. Commun.*, **9**, (1979) 845-849.
- 14) Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., Photobehaviour of 2- and 3-heteroaryl substituted o-divinylbenzenes; formation of fused 2,3- and 3,2-heteroareno-benzobicyclo[3.2.1]octadienes and 3-heteroaryl benzobicyclo[2.1.1]hexanes, *Tetrahedron* **64** (2008) 3928-3934.

