

# Sinteza acilnih derivata furo- benzobicyklo[3.2.1]oktadienskog fotoprodukta

---

**Smoljo, Marin**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*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:149:108406>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marin Smoljo

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marin Smoljo

SINTEZA ACILNIH DERIVATA FURO-  
BENZOBICIKLO[3.2.1]OKTADIENSKOG FOTOPRODUKTA

ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić

Neposredni voditelj: Ana Ratković, mag. appl. chem.

Članovi ispitnog povjerenstva:     prof. dr. sc. Irena Škorić  
  doc. dr. sc. Dragana Vuk  
  izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

Zagreb, rujan 2019.

## Sažetak

U svrhu funkcionalizacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta provedene su reakcije Friedel-Craftsovog aciliranja. Početni spoj **1** priređen je Wittigovom reakcijom u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera te podvrgnut fotokemijskoj reakciji [2+2]-cikloadicije, pri čemu je dobiven spoj **2** koji u strukturi sadrži benzobiciklo[3.2.1]oktadiensku i furansku podjedinicu. Na spoju **2** provedene su reakcije Friedel-Craftsovog aciliranja različitim kiselinskim kloridima, pri čemu su sintetizirani spojevi **3-11**. Reakcije su provedene u prisutnosti aluminijevog klorida, AlCl<sub>3</sub> kao katalizatora, a kao otapalo su se koristili diklormetan (za spojeve **3**, **4**, **5**, **6**, **6a** i **7**) i kloroform (za spojeve **8**, **9**, **10** i **11**). Kod svih provedenih procedura te dobivenih spojeva došlo je do otvaranja furanskog prstena tijekom reakcije aciliranja. Svi sintetizirani spojevi **3-11** okarakterizirani su spektroskopskom metodom <sup>1</sup>H NMR.

**Ključne riječi:** benzobiciklo[3.2.1]oktadien, Friedel-Craftsovo aciliranje, fotokemijska cikloadicija, furan, kiselinski kloridi, aluminijev klorid

## Summary

### Synthesis of acyl derivatives of the furo-benzobicyclo[3.2.1]octadiene photoproduct)

For the purpose of functionalization benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton, Friedel-Crafts acylations were performed. Starting compound **1** was obtained as mixture of *cis*- and *trans*-isomers by the Wittig reaction. [2+2]-photocycloaddition was carried out on starting compound **1** and compound **2**, which contains benzobicyclo[3.2.1]octadiene skeleton and the furan ring, was obtained. Compound **2** was subjected to the Friedel-Crafts acylations with a series of acyl chlorides. In these reactions new **3-11** derivatives were synthesized. Reactions were carried out in dichloromethane (for compounds **3**, **4**, **5**, **6**, **6a** i **7**) and chloroform (for compounds **8**, **9**, **10** i **11**) as a solvents, with aluminium chloride (AlCl<sub>3</sub>) as a catalyst. All reactions resulted in the ring opening of furan. All synthesized derivatives **3-11** were characterized by spectroscopic method <sup>1</sup>H NMR.

**Keywords:** benzobicyclo[3.2.1]octadiene, Friedel-Crafts acylation, photochemical cycloaddition, furan, acyl chlorides, aluminium chloride

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

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić na stručnom vodstvu, velikoj pomoći, pruženoj podršci i uloženom vremenu pri izradi završnog rada.*

*Zahvaljujem se neposrednoj voditeljici Ani Ratković, mag. appl. chem. na savjetima, strpljivosti i uloženom trudu pri provođenju eksperimentalnih ispitivanja.*

*Također, želim se zahvaliti svojoj obitelji koja mi je uvijek pružala podršku, imala mnogo razumijevanja, vjerovala u mene i bila čvrsti oslonac za vrijeme mojeg školovanja.*

*Hvala mojim prijateljima koji su mi uljepšavali školovanje i bili podrška na tom putu.*

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Opći dio .....	2
2.1. Friedel-Craftsovo aciliranje .....	2
2.2. Mehanizam Friedel-Craftsovog aciliranja .....	3
2.3. Friedel-Craftsovo aciliranje na furanskoj jezgri .....	4
2.4. Ograničenja Friedel-Craftsovog aciliranja .....	5
2.5. Nekonvencionalne metode Friedel-Craftsovog aciliranja .....	6
2.5.1. Friedel-Craftsovo aciliranje uz silikagel- $\text{AlCl}_3$ kao katalizator .....	6
2.5.2. Friedel-Craftsovo aciliranje uz nanočestice ZnO na polianilinskom nosaču .....	7
2.5.3. Friedel-Craftsovo aciliranje uz cink u prahu kao katalizator .....	10
2.5.4. Friedel-Craftsovo aciliranje 2-metilfurana uz pomoć <i>N</i> -acilbenzotriazola .....	11
3. Rezultati i rasprava .....	13
3.1. Uvod .....	13
3.2. Sinteza spojeva <b>3-11</b> .....	14
3.3. Otvaranje furanskog prstena .....	16
3.4. Spektroskopska svojstva spoja <b>2</b> i dobivenih acilnih derivata <b>3-11</b> .....	17
3.4.1. Spojevi <b>3, 4</b> i <b>6a</b> .....	19
3.4.2. Spojevi <b>5 (9)</b> i <b>10</b> .....	21
3.4.3. Spojevi <b>6 (8), 7</b> i <b>11</b> .....	21
4. Eksperimentalni dio .....	23
4.1. Opće napomene .....	23
4.2. Priprava početnog spoja <b>1</b> Wittigovom reakcijom .....	24
4.3. Fotokemijska reakcija priprave spoja <b>2</b> .....	24
4.4. Friedel-Craftsova aciliranja spoja <b>2</b> .....	25
4.4.1. Sinteza spoja <b>3</b> .....	25
4.4.2. Pročišćavanje obogaćene frakcije spoja <b>3</b> .....	26
4.4.3. Sinteza spoja <b>5</b> .....	26
4.4.4. Sinteza spoja <b>6</b> .....	27
4.4.5. Pročišćavanje obogaćene frakcije spoja <b>6</b> .....	28
4.4.6. Sinteza spoja <b>7</b> .....	28
4.4.7. Sinteza spoja <b>8</b> .....	29
4.4.8. Sinteza spoja <b>9</b> .....	30

4.4.9. Sinteza spoja <b>10</b> .....	30
4.4.10. Sinteza spoja <b>11</b> .....	31
5. Zaključak .....	32
6. Literatura .....	33
Životopis.....	35



## 1. Uvod

Biciklo[3.2.1]-kostur je uobičajena podjedinica u mnogim prirodnim spojevima, kao što su diterpeni. Spojevi s ovom podjedinicom u strukturi često imaju ključnu ulogu u liječenju Alzheimerove bolesti.<sup>1</sup>

S druge strane, fotokemijske reakcije su ključni koraci u mnogim sintezama složenih policikličkih struktura i u mnogim slučajevima skraćuju ukupnu sintezu jer se u njima polazi od jednostavnijih supstrata.<sup>2</sup> U ovom radu se koristila fotokemijska reakcija za dobivanje benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog produkta s fuzioniranom furanskom jezgrom.

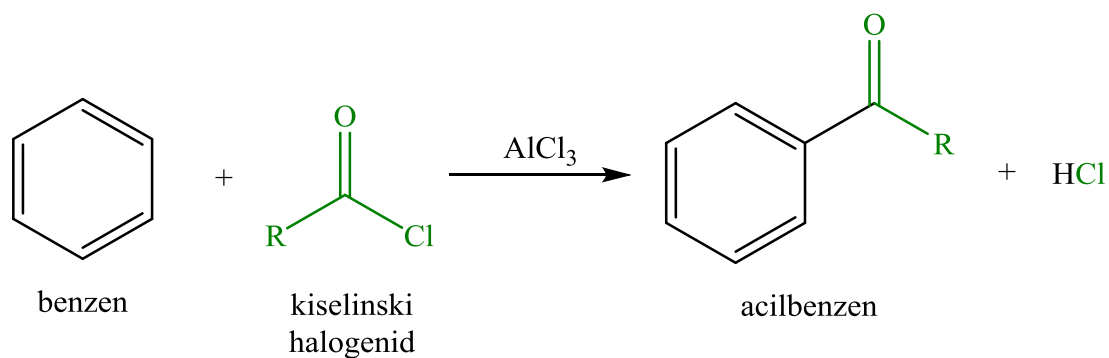
Benzobiciklo[3.2.1]oktadienski kostur je vrlo važan fragment u biološki aktivnim komponentama i može se koristiti kao pogodni supstrat za daljnje transformacije.<sup>3</sup> Zbog toga smo naše istraživanje usmjerili prema funkcionalizaciji furo-benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog fotoprodukta reakcijama Friedel-Craftsovog aciliranja na reaktivnom ugljikovom atomu furanske jezgre i time željeli stvoriti nove potencijalne biološki aktivne spojeve, acilne derivate furo-benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog fotoprodukta.

## 2. Opći dio

### 2.1. Friedel-Craftsovo aciliranje

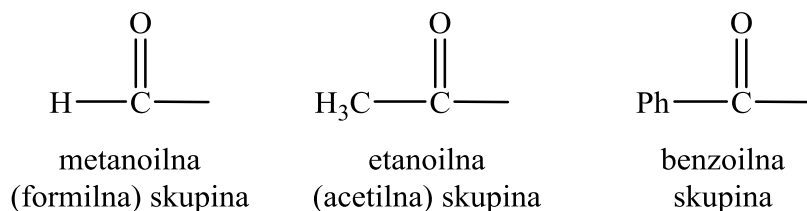
Friedel-Craftsovo aciliranje je temeljni i važan proces, ne samo u organskoj sintezi, već i u industrijskoj kemiji.<sup>4</sup> U tipičnoj reakciji Friedel-Craftsovog aciliranja, aromatska molekula podliježe elektrofilnoj supstituciji s acilirajućim agensom pri čemu je ova reakcija kiselo katalizirana s više od 1 ekvivalenta katalizatora (npr. aluminijev klorid,  $\text{AlCl}_3$ ) zbog njegovog kompleksiranja s ketonskim produktom.<sup>5</sup>

Produkt ove reakcije je acilbenzen (fenil-keton). Na Shemi 1. prikazana je općenita reakcija Friedel-Craftsovog aciliranja.



Shema 1.

Acilnu skupinu čini karbonilna skupina na koju je vezana alkilna skupina, a sustavno ime se tvori dodavanjem sufiksa *-oil* na ime alkana.<sup>6</sup> Na Slici 1. prikazane su neke karakteristične acilne funkcionalne skupine.

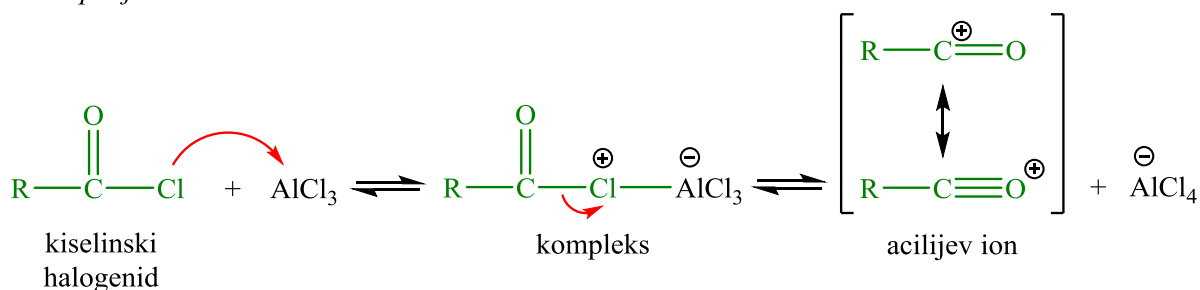


Slika 1.

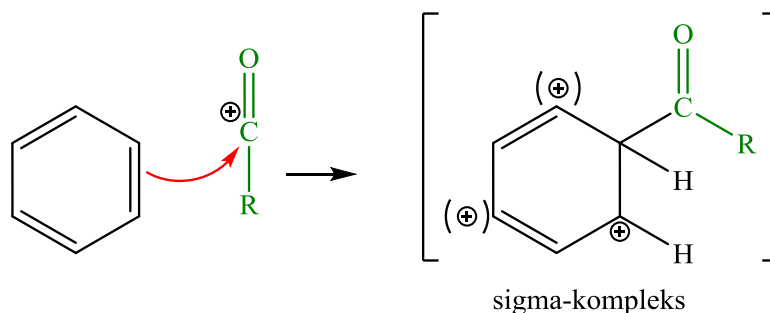
## 2.2. Mehanizam Friedel-Craftsovog aciliranja

Mehanizam Friedel-Craftsovog aciliranja sastoji se od tri stupnja. U prvom stupnju dolazi do tvorbe acilijeva iona iz kiselinskog halogenida ili anhidrida uz djelovanje Lewisove kiseline. Rezonancijski stabilizirani acilijev ion je aktivna vrsta u ovoj reakciji. U drugom stupnju dolazi do elektrofilnog napada acilijevog iona na benzen ili aktivirani derivat benzena pri čemu nastaje rezonantni  $\sigma$ -kompleks. U trećem stupnju baza odcjepljuje proton s aromatske jezgre te se gubitkom protona ponovno uspostavlja aromatski sustav. Ako dođe do kompleksiranja produkta s Lewisovom kiselinom (npr.  $\text{AlCl}_3$ ), kompleks se mora hidrolizirati da bi se dobio slobodni acilbenzen.<sup>6,7</sup> Na Shemi 2. prikazane su reakcije mehanizma po stupnjevima.

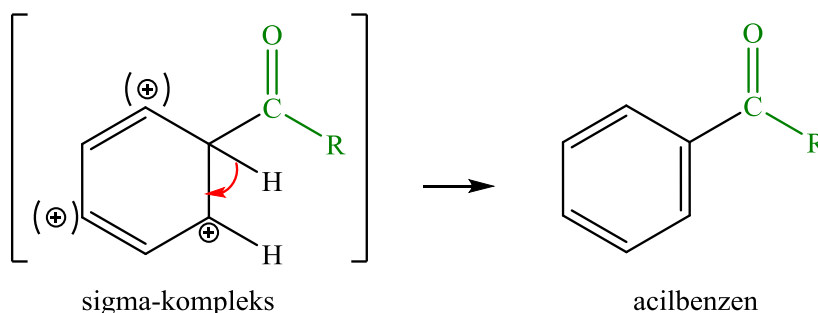
1.stupanj:



2.stupanj:



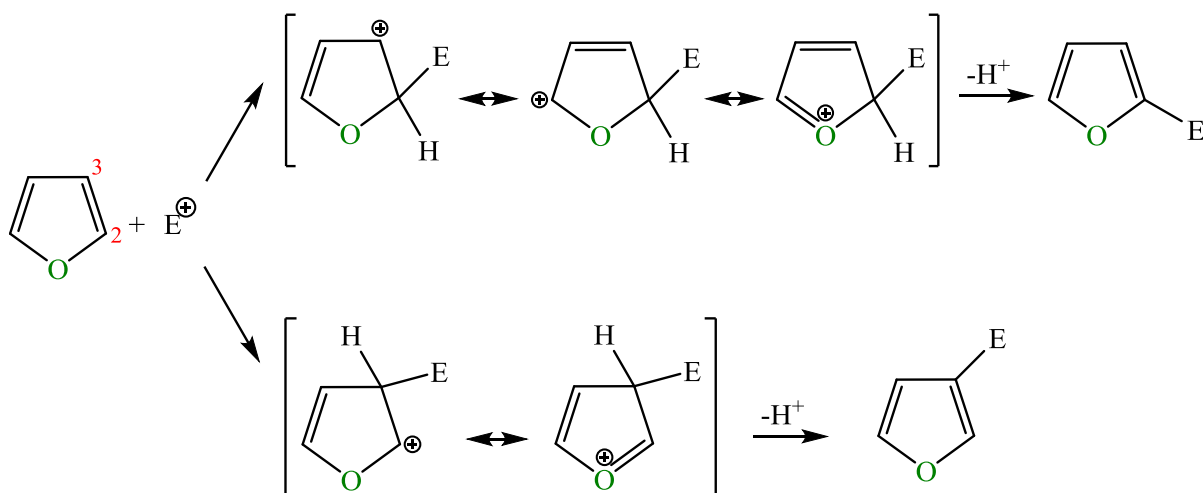
3.stupanj:



Shema 2.

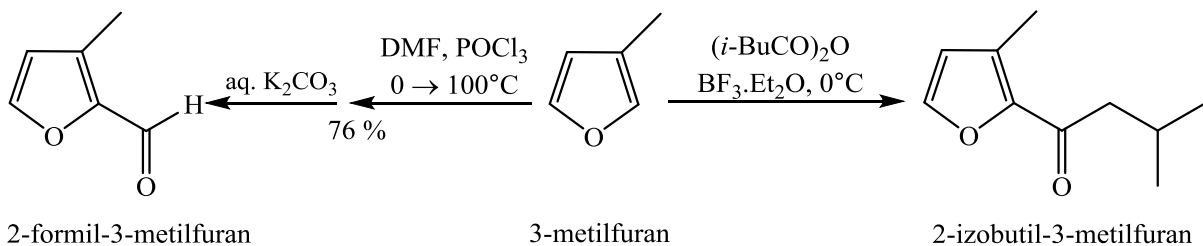
### 2.3. Friedel-Craftsovo aciliranje na furanskoj jezgri

Elektrofilna supstitucija na furanskoj jezgri je preferirana na  $\alpha$ -položaju (položaj 2) jer u odnosu na  $\beta$ -položaj (položaj 3) nastaje stabilniji intermedijerni kation, što se može vidjeti na Shemi 3.



Shema 3.

Anhidridi karboksilnih kiselina ili kiselinski halogenidi obično zahtijevaju prisutnost Lewisove kiseline (često borov trifluorid,  $BF_3$ ) za Friedel-Craftsovo aciliranje furana. Acetiliranje furana uz  $AlCl_3$  kao katalizator odvija se  $7 \times 10^4$  puta brže na  $\alpha$ -položaju nego na  $\beta$ -položaju. 3-alkilsubstituirani furani se aciliraju većinom na  $\alpha$ -položaju.<sup>8</sup> Na Shemi 4. prikazane su reakcije 3-alkilsubstituiranog furana.



Shema 4.

Iz gore navedenih razloga, na furo-benzobicyklo[3.2.1]oktadienskom fotoprojektu se očekuje da će do Friedel-Craftsovog aciliranja doći na položaju C-2 (položaj C-5 je zauzet).

## 2.4. Ograničenja Friedel-Craftsovog aciliranja

Protonske kiseline i Lewisove kiseline koriste se kao katalizatori u konvencionalnim reakcijama Friedel-Craftsovog aciliranja. Glavni nedostaci povezani s navedenim metodama za aciliranje arena su: potreba za uporabom katalizatora u količinama većim od stehiometrijski potrebnih količina jer se katalizator troši kompleksiranjem s početnim spojevima ili produktima, uporaba katalizatora koji se ne mogu reciklirati što rezultira stvaranjem ogromnih količina ekološki štetnog otpadnog materijala, manja selektivnost za *ortho-* / *para-* izomere, zahtjevna priprema, uporaba skupih i otrovnih katalizatora te uporaba katalizatora osjetljivih na vlagu.<sup>4</sup>

Friedel-Craftsova aciliranja imaju još dodatnih ograničenja. Jaka Lewisova kiselina, najčešće aluminijev klorid koji je korozivan i u dodiru s vlažnim zrakom daje HCl, je potrebna u količinama većim od stehiometrijskih, što dovodi do stvaranja nepotrebnog otpada. Uobičajena otapala koja se koriste pri Friedel-Craftsovom aciliranju uključuju halogenirane metane (npr. diklormetan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ili ugljikov disulfid, CS<sub>2</sub> koji predstavljaju opasnost za okoliš i ljudsko zdravlje.<sup>7</sup>

Iako je došlo do napretka u poboljšanju učinkovitosti Friedel-Craftsovog aciliranja, razvijanje ekonomski i ekološki prihvatljivih procesa je i dalje izazov. Pri razvijanju naprednih procesa Friedel-Craftsovog aciliranja obraća se pažnja na sljedeće stavke:

- a) pokušava se izbjeći uporaba dodanih kiselina i baza
- b) pokušavaju se izbjeći kromatografska pročišćavanja
- c) laka izvedivost reakcija
- d) ekonomska prihvatljivost reakcija za industrijsku proizvodnju.<sup>9</sup>

U nastavku će biti predstavljene i opisane neke nekonvencionalne metode Friedel-Craftsovog aciliranja kojima se nastoje riješiti ograničenja konvencionalnih metoda Friedel-Craftsovog aciliranja i pokazale su se boljima.

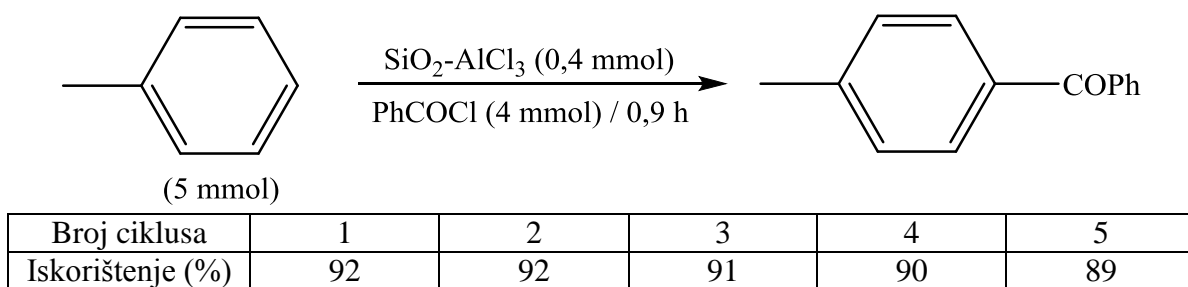
## 2.5. Nekonvencionalne metode Friedel-Craftsovog aciliranja

### 2.5.1. Friedel-Craftsovo aciliranje uz silikagel- $\text{AlCl}_3$ kao katalizator

U posljednje vrijeme je uporaba katalizatora s krutim nosačem doživjela značajniji razvoj u raznim područjima organske sinteze iz sljedećih razloga: ekološka prihvatljivost, otpornost na vlagu, zrak i koroziju, netoksičnost, lako rukovanje takvim katalizatorima i mogućnost njihove ponovne uporabe.<sup>10</sup> Neki od nosača koji se koriste su silikagel ( $\text{SiO}_2$ ), polianilin (PANI) i polistiren.


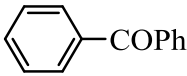

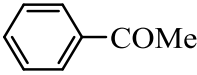
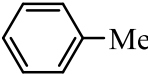
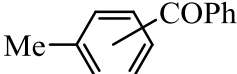
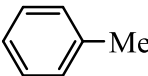
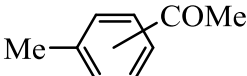
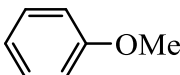
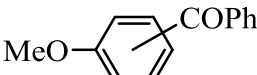
$\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$  pripravlja se reakcijom silikagela s aluminijskim kloridom u refluksirajućem ugljikovom tetrakloridu,  $\text{CCl}_4$ . Korištenjem ovog katalizatora mnogi su supstituirani areni prevedeni u odgovarajuće ketone s benzoil-kloridom i acetil-kloridom kao acilirajućim agensima u visokom iskorištenju pri uvjetima bez prisutnosti otapala i na sobnoj temperaturi. Na temelju provedenih eksperimenata, došlo se do optimalnog množinskog omjera katalizatora  $\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$  prema kiselinskom halogenidu, a taj omjer iznosi 0,1:1. Ovim postupkom se kao većinski produkt dobije *para*- izomer. Aciliranje jako deaktiviranih arena kao što su nitrobenzen i 1,2-diklorbenzen nije uspjelo.<sup>4</sup>

$\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$  se nakon uporabe ispiru eterom i može se ponovno koristiti za reakcije aciliranja. Čvrsti katalizator za aciliranje arena s kiselinskim halogenidima ima visoku učinkovitost i nakon ponovne uporabe.<sup>4</sup> Na Shemi 5. može se vidjeti da je iskorištenje reakcije aciliranja toluena benzoil-kloridom uz katalizator  $\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$  visoko i nakon što se katalizator koristi kroz 5 ciklusa.



Shema 5.

Kao što se može vidjeti na Slici 2., Friedel-Craftsovo aciliranje uz  $\text{SiO}_2\text{-AlCl}_3$  kao katalizator ima visoku učinkovitost jer nastaju produkti u visokom iskorištenju (89-92%).

Aren	Kiselinski halogenid	Produkt	Vrijeme reakcije (h)	Iskorištenje (%) ( <i>o:m:p</i> )
	PhCOCl		1	91
	MeCOCl		1,1	92
	PhCOCl		0,9	92 (6:3:91)
	MeCOCl		0,9	92 (5:4:91)
	PhCOCl		0,8	95 (5:3:92)

<sup>a</sup> Sve reakcije su provedene na sobnoj temperaturi bez prisutnosti otapala. Molarni omjer SiO<sub>2</sub>-AlCl<sub>3</sub> : kiselinski halogenid je 0,1:1

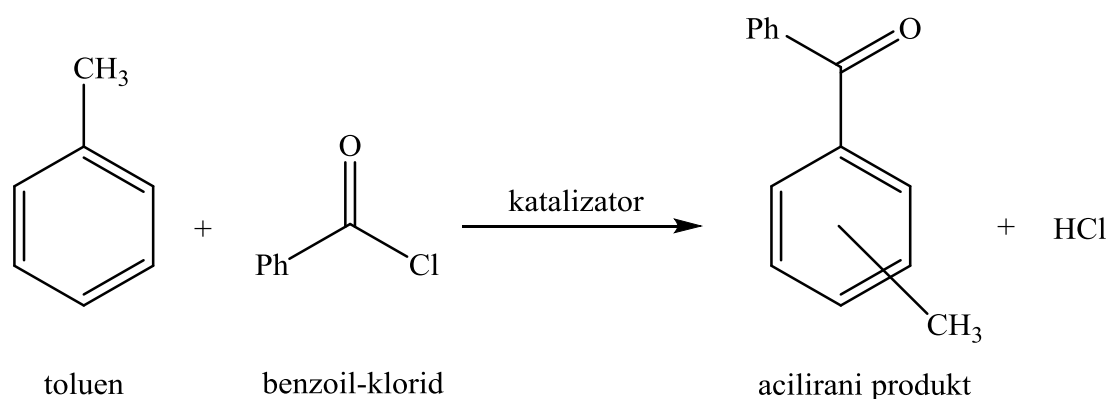
Slika 2. Aciliranje arena s kiselinskim halogenidima uz katalizator SiO<sub>2</sub>-AlCl<sub>3</sub><sup>a</sup>

Prednosti katalizatora SiO<sub>2</sub>-AlCl<sub>3</sub> su: optimalni reakcijski uvjeti, kratka vremena odvijanja reakcija, lagana priprema, visoka iskorištenja i mogućnost ponovne uporabe katalizatora bez gubitka katalitičke aktivnosti.<sup>4</sup>

### 2.5.2. Friedel-Craftsovo aciliranje uz nanočestice ZnO na polianilinskom nosaču

Nano-cinkov oksid (nano-ZnO), jedna od multifunkcionalnih anorganskih nanočestica, privukao je pozornost za reakcije Friedel-Craftsovog aciliranja zbog zanimljivih fizikalnih i kemijskih svojstava kao što su kemijska stabilnost, jedinstvena katalitička aktivnost, niska dielektrična konstanta, efektivna antibakterijska svojstva te velika sposobnost apsorpcije ultraljubičastog (UV) i infracrvenog (IR) zračenja. Zbog visoke katalitičke aktivnosti, koja ovisi o dimenzijama površine, potrebno je imobilizirati katalitičke sustave s pogodnim nosačima kako bi se spriječilo stvaranje aglomeriranih nanočestica. Tako korišteni katalizatori imaju ključnu ulogu u mnogim važnim industrijskim kemijskim reakcijama. Nosač omogućava metalnim česticama visoku disperzivnost i termičku stabilnost. Najveća prednost ovakvih katalizatora je ta što se lako odvajaju iz reakcijske smjese te se tako omogućava regeneriranje krutine i ponovna uporaba u slučaju da se regenerirani katalizator nije deaktivirao tijekom odvijanja reakcije. Kao nosači metala i metalnih oksida koriste se vodljivi

polimeri, a najkorišteniji od njih je polianilin (PANI) koji ima odlična elektronska i optička svojstva zbog  $\pi$ -konjugiranog sustava elektrona. U cilju istraživanja provedena je reakcija Friedel-Craftsovog aciliranja s toluenom kao supstratom ( $n = 5$  mmol) i benzoil-kloridom kao acilirajućim agensom ( $n = 1$  mmol) pod različitim reakcijskim uvjetima čija je jednadžba prikazana na Shemi 6., a rezultati su prikazani u Tablici 1. Kao katalizatori su korišteni kruti cinkov oksid, nanočestice cinkovog oksida (nano-ZnO) i nanočestice cinkovog oksida na polianilinskom nosaču (PANI/nano-ZnO), u reakcijskim uvjetima bez prisutnosti otapala i pri istoj temperaturi. Najbolja iskorištenja dobivenog produkta i selektivnosti reakcije pokazao je katalizator PANI/nano-ZnO. Mogući razlog je to što se velika količina cinkovog oksida nalazi na površini polianilina, a polianilinski kompoziti imaju veću površinu i veću vodljivost od cinkova oksida. Obzirom da se ovaj katalizator pokazao najuspješnijim, ista reakcija aciliranja provedena je u uvjetima u prisutnosti otapala (diklormetan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), acetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) i tetrahidrofuran (THF)), ali dobivena iskorištenja su bila niža. Iz podataka u Tablici 1. donio se sljedeći zaključak: najoptimalniji uvjeti Friedel-Craftsovog aciliranja su uz katalizator PANI/nano-ZnO kada se reakcija odvija bez prisutnosti otapala, pri čemu temperatura nema utjecaja na iskorištenje dobivenog aciliranog produkta.<sup>9</sup>



Shema 6.

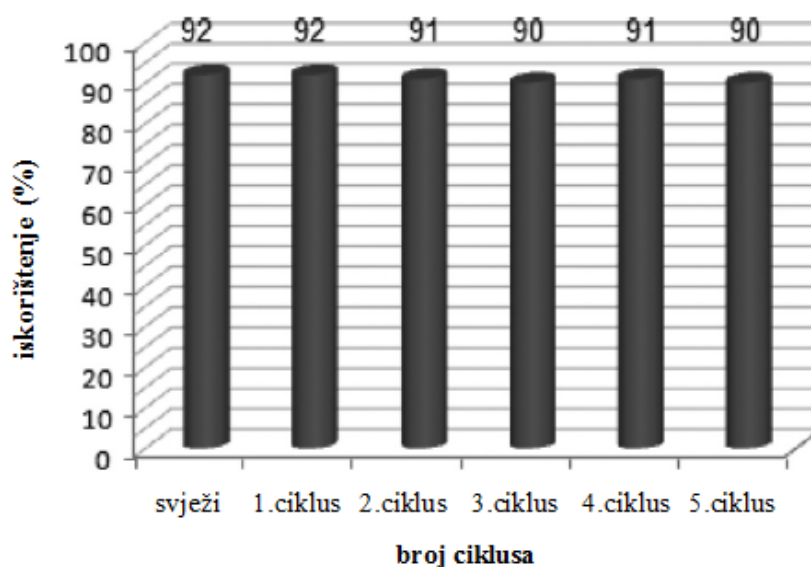


Tablica 1. Friedel-Craftsovo aciliranje toluena ( $n = 5\text{ mmol}$ ) s benzoil-kloridom ( $n = 1\text{ mmol}$ ) pri različitim reakcijskim uvjetima

Katalizator (w,%)	Otopalo (10 mL)	Temperatura (°C)	Vrijeme reakcije (min)	Iskorištenje (%) ( <i>para-</i> / <i>ortho-</i> )
PANI/nano-ZnO(20)	-	Sobna temp.	10	92 (20:1)
nano-ZnO (0,096 mmol)	-	Sobna temp.	10	76 (17:1)
kruti ZnO (0,096 mmol)	-	Sobna temp.	10	60 (17:1)
PANI/nano-ZnO(20)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Sobna temp.	10	40 (20:1)
PANI/nano-ZnO(20)	CH <sub>3</sub> CN <sup>a</sup>	Sobna temp.	10	55 (20:1)
PANI/nano-ZnO(20)	THF <sup>a</sup>	Sobna temp.	10	u tragovima
PANI/nano-ZnO(30)	-	Sobna temp.	10	93 (20:1)
PANI/nano-ZnO(20)	-	40	10	93 (20:1)
PANI/nano-ZnO(20)	-	60	10	93 (20:1)

<sup>a</sup> Reakcije su provedene s 1 mmol benzoil-klorida i 2 mmol toluena

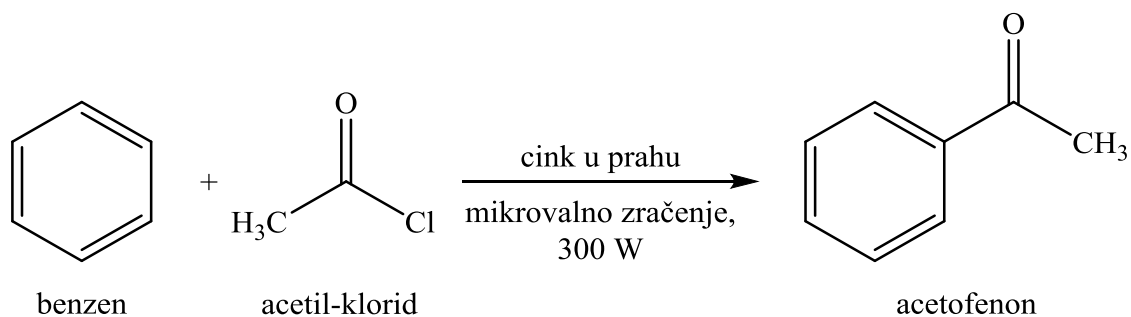
Još jedna prednost katalizatora PANI/nano-ZnO je ta što se može regenerirati i ponovno koristiti za najmanje 5 reakcijskih ciklusa bez gubitka reaktivnosti i učinkovitosti, a to se može vidjeti na Slici 3.



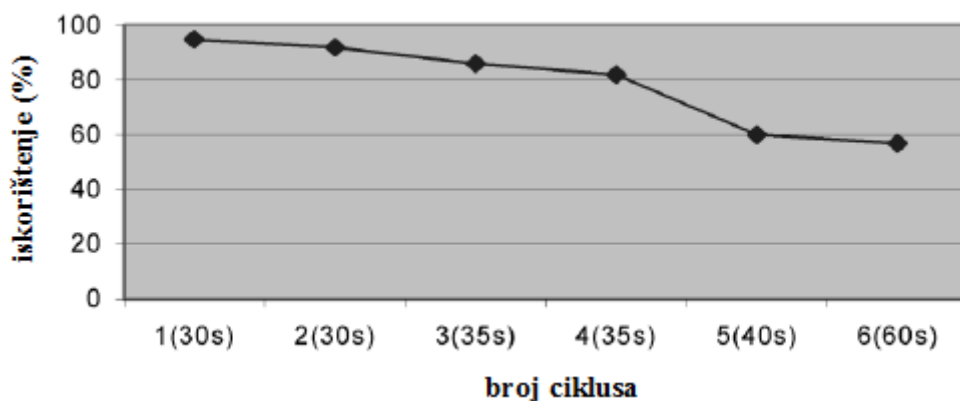
Slika 3. Ponovna uporaba katalizatora PANI/nano-ZnO za aciliranje toluena

### 2.5.3. Friedel-Craftsovo aciliranje uz cink u prahu kao katalizator

Cink u prahu, neotrovan i jeftin metal, koristi se za brojne organske reakcije poput Diels-Adlerove reakcije, sinteze difenilmetanola, transesterifikacije  $\beta$ -ketoestera te je uključen u aciliranje i sulfoniranje pirola. Mikrovalno ozračivanje je dokazano efektivno za brze sinteze mnogih spojeva u koje su uključene i neke reakcije Friedel-Craftsovog aciliranja. Mikrovalnom pobudom su kemijske reakcije ubrzane zbog toga što polarne molekule imaju selektivnost prema apsorpciji mikrovalnog zračenja. Cink u prahu pospešuje Friedel-Craftsovo aciliranje aromatskih spojeva s kiselinskim halogenidima te se dobivaju odgovarajući acilirani produkti u visokom iskorištenju. Cink u prahu se pokazao jednim od najučinkovitijih metala koji apsorbiraju mikrovalno zračenje (postiže temperaturu od 581°C nakon 3 minute ozračivanja pri  $P = 1000$  W). Još jedna prednost cinka u prahu je ta što se može ponovno koristiti nakon ispiranja dietil-eterom i razrijeđenom klorovodičnom kiselinom, HCl, što proces čini isplativijim. Najviše se koristi za aciliranje aromatskih spojeva acetil-kloridom i benzoil-kloridom jer u tom slučaju nastaju acilirani produkti u visokom iskorištenju, a ne koriste se ekološki neprihvatljive tvari poput bezvodnog aluminijevog klorida. U cilju istraživanja provedena je reakcija sinteze acetofenona koja je prikazana na Shemi 7. U sintezi acetofenona, polazni reaktanti su bili benzen (1 mmol) i acetil-klorid (1,2 mmol), a reakcija se odvijala u mikrovalnoj pećnici sa snagom zračenja od  $P = 300$  W. Na Slici 4. prikazana je učinkovitost sinteze nakon višestruke uporabe cinka u prahu i vidljivo je da su iskorištenja visoka najmanje četiri ciklusa.<sup>5</sup>



Shema 7. Friedel-Craftsovo aciliranje benzena acetil-kloridom



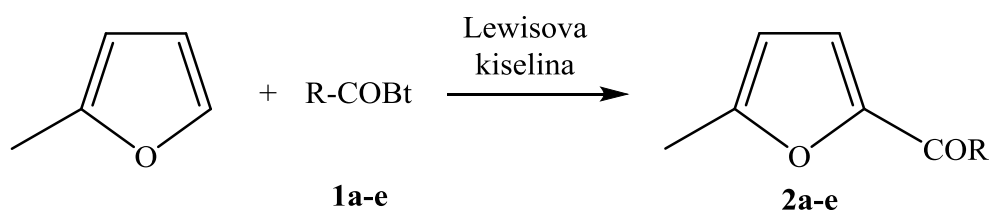
Slika 4. Iskorištenja dobivenog acetofenona nakon višestruke uporabe cinka u prahu kao katalizatora. U zagradi su navedena vremena odvijanja reakcije pod mikrovalnim zračenjem.

Učinkovitost cinka u prahu pri Friedel-Craftsovom aciliranju u uvjetima normalnog zagrijavanja je uspoređena s učinkovitošću u uvjetima mikrovalnog zračenja, pri istoj temperaturi i vremenu odvijanja reakcije. Mnogo niža iskorištenja reakcije se dobiju u uvjetima klasičnog zagrijavanja nego kada se reakcija odvija pod mikrovalnom pobudom. Čak i ako se produlji vrijeme odvijanja reakcije u uvjetima konvencionalnog zagrijavanja, iskorištenja produkata su niža nego kod mikrovalnog zagrijavanja.<sup>5</sup>

#### 2.5.4. Friedel-Craftsovo aciliranje 2-metilfurana uz pomoć *N*-acilbenzotriazola

Neka Friedel-Craftsova aciliranja furana i tiofena su komplicirana zbog visoke reaktivnosti ovih heterocikličkih prstenova u reakcijskim uvjetima s jakim Lewisovim kiselinama. C-aciliranje furana zahtijeva posebne reagense, a iskorištenja reakcija su niska ili osrednja. Iskorištenja reakcija s  $\text{AlCl}_3$  kao katalizatorom također nisu visoka. C-aciliranje 2-metilfurana pomoću *N*-acilbenzotriazola daje visoka iskorištenja u prisutnosti relativno slabih Lewisovih kiselina poput  $\text{TiCl}_4$  i  $\text{ZnBr}_2$ . Ova metoda je posebno praktična kada su odgovarajući kiselinski halogenidi nestabilni ili teški za pripremiti (npr. 4-(dietilamino)benzoil-klorid). Reakcijski uvjeti Friedel-Craftsovih aciliranja u provedenim eksperimentima su dani u Tablici 2. Kada se koriste 4-metilfenil- (**1a**), benzil- (**1c**) ili 4-dietilaminofenilacilbenzotriazol (**1d**) s  $\text{ZnBr}_2$  dobiju se veća iskorištenja odgovarajućih furana **2a** (84%), **2c** (68%) i **2d** (98%), nego kada se kao katalizator koristi  $\text{TiCl}_4$ . Nasuprot tomu, korištenjem 4-metoksibenzoil- (**1b**) ili 2-piridilacilbenzotriazola (**1e**) s  $\text{TiCl}_4$  se dobiju veća iskorištenja **2b** (81%) i **2e** (54%) nego kada se koristi  $\text{ZnBr}_2$ .<sup>11</sup>

Tablica 2. C-aciliranje 2-metilfurana



Spoj	R	Lewisova kiselina	Temp. (°C)	Vrijeme (h)	Iskorištenje (%)	Prethodni eksperimenti	
						Reagens	Iskorištenje (%)
<b>1a</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ZnBr <sub>2</sub>	90	3,5	<b>2a</b> (94) <sup>(a)</sup>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl / AlCl <sub>3</sub>	59
<b>1b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TiCl <sub>4</sub>	22	3,5	<b>2b</b> (81) <sup>(b)</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl / AlCl <sub>3</sub>	40
<b>1c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	ZnBr <sub>2</sub>	90	12	<b>2c</b> (68)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br / AlCl <sub>3</sub>	81
<b>1d</b>	4-Et <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ZnBr <sub>2</sub>	90	3,5	<b>2d</b> (98) <sup>(c)(d)</sup>	-	-
<b>1e</b>	2-piridil	TiCl <sub>4</sub>	35	12	<b>2e</b> (54) <sup>(e)(f)</sup>	2-cijanopiridin / <i>n</i> -BuLi	-

<sup>(a)</sup>Iskorištenje s TiCl<sub>4</sub> je 63% ; <sup>(b)</sup>Iskorištenje s ZnBr<sub>2</sub> je 75% ; <sup>(c)</sup>Iskorištenje s TiCl<sub>4</sub> je 49% ; <sup>(d)</sup>Temperatura je 66-67 °C ; <sup>(e)</sup>Iskorištenje s ZnBr<sub>2</sub> je 20% ; <sup>(f)</sup>Temperatura je 52-53 °C

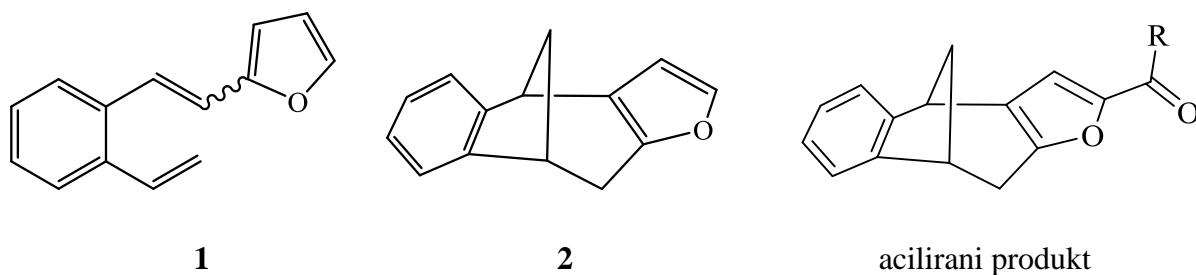
Uz korištenje *N*-acilbenzotriazola, Friedel-Craftsovim aciliranjem 2-metilfurana mogu se direktno pripremiti 2-acil-5-metilfurani pri čemu se dobivaju veća iskorištenja produkata u odnosu na korištenje uobičajenih reagensa, AlCl<sub>3</sub> i kiselinskih halogenida.<sup>11</sup>

### 3. Rezultati i rasprava

#### 3.1. Uvod

Osim što je biciklo[3.2.1]- sustav zanimljiv sa sintetskog stajališta jer pruža odlične modele za istraživanje stereokemije i mehanizama brojnih reakcija funkcionalizacije, u literaturi je nađen i niz primjera biološki aktivnih prirodnih, ali i sintetskih spojeva koji sadrže ovu osnovnu strukturu.<sup>12</sup> Raširenost ove strukture u velikom broju prirodnih spojeva potakla je brojne istraživače na pripravljanje i studiranje struktura koje sadrže ovaj karbociklički sustav s raznim funkcionalnim skupinama.<sup>13</sup> Aromatski kondenzirana biciklička struktura je sastavni dio prirodnih spojeva. Posebno su zanimljivi oligomeri rezveratrola koji preko niza razvijenih enzimatskih reakcijskih putova ili preko nekontroliranih reakcija ili kombinacijom oba mehanizma, daju nekoliko stotina jedinstvenih struktura sa širokim spektrom bioloških svojstava kao što su, pored ostalog, tretiranje raka, AIDS-a i bakterijskih infekcija.<sup>14</sup> Zbog njihove visoke biološke aktivnosti i zbog poteškoća vezanih uz izolaciju u dovoljnim količinama iz biljaka kao i poteškoća u sintezi, javlja se sve veća potreba za kontroliranom sintezom koja bi se mogla prevesti i u uvećana mjerila.

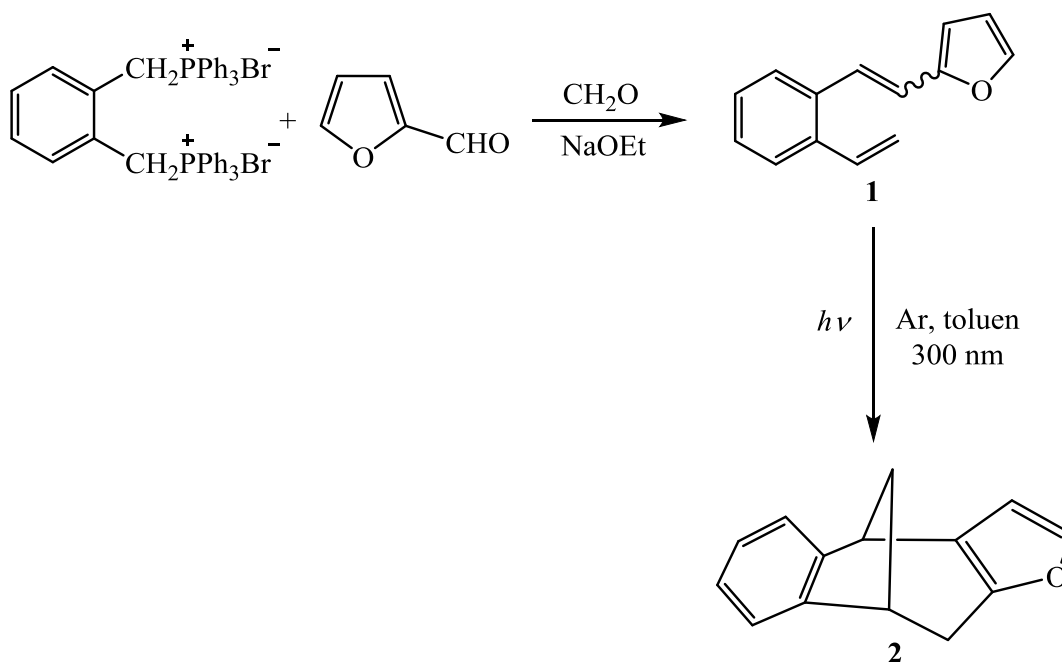
U svrhu daljnjeg razvoja sinteze ovakvih sustava, koristeći fotokemijsku metodologiju, u laboratoriju smo pripravili spoj **2** iz početnog spoja **1**, koji u strukturi sadrži aromatski kondenziranu bicikličku podjedinicu fuzioniranu s druge strane i furanskom jezgrom te smo ga acilirali različitim agensima.<sup>2</sup> Na *Slici 1.* mogu se vidjeti navedeni spojevi.



*Slika 1.* Prikaz strukture spojeva **1** i **2** te općenite strukture aciliranog produkta

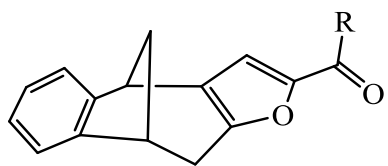
### 3.2. Sinteza spojeva 3-11

Početni spoj **1**, 2-(2-vinilstiril)furan, priređen je u laboratoriju Wittigovom reakcijom. Dobiveni produkt **1** je u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera, koji je potom podvrgnut fotokemijskoj reakciji [2+2]-cikloadicije na valnoj duljini od 300 nm tijekom 24 sata. Kao glavni fotoprodukt dobiven je spoj **2**, (4*R*,9*R*)-9,10-dihidro-4*H*-4,9-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-*b*]furan, koji sadrži karakterističnu benzobiciklo[3.2.1]oktadiensku jezgru. Na *Shemi 1.* prikazana je sinteza spoja **2** koji služi kao jedan od reaktanata/supstrata za sintezu acilnih spojeva **3-11**.

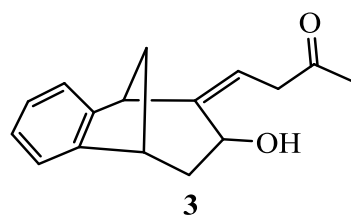


*Shema 1.*

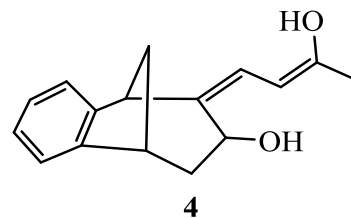
Na *Slici 2.* prikazani su očekivani acilni spojevi **3'-11'**, kao i oni srodni **3-11** dobiveni u reakcijama. Parovi spojeva **5** i **9** te **6** i **8** imaju istu strukturu, ali su navedeni pod različitim brojevima jer su se reakcije odvijale u različitim otapalima. Sinteza spojeva **5** i **6** se odvijala u diklormetanu, a sinteza spojeva **8** i **9** u kloroformu.



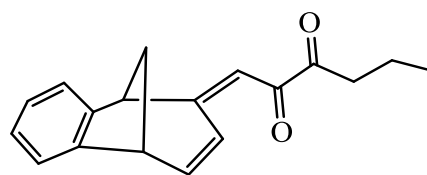
R = metil (**3'**)  
 propil (**5' / 9'**)  
 etil (**6' / 8'**)  
 fenil (**7'**)  
 2-kloretil (**10'**)  
 2-klorfenil (**11'**)



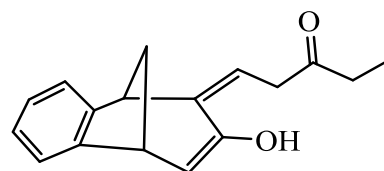
**3**



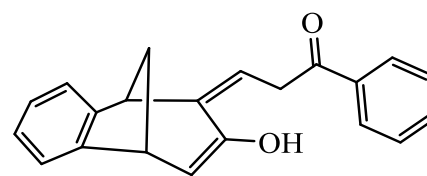
**4**



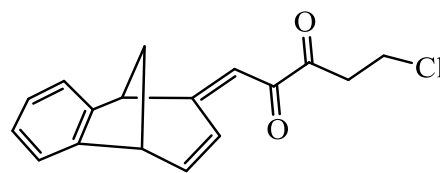
**5 / 9**



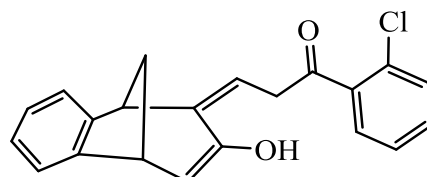
**6 / 8**



**7**



**10**

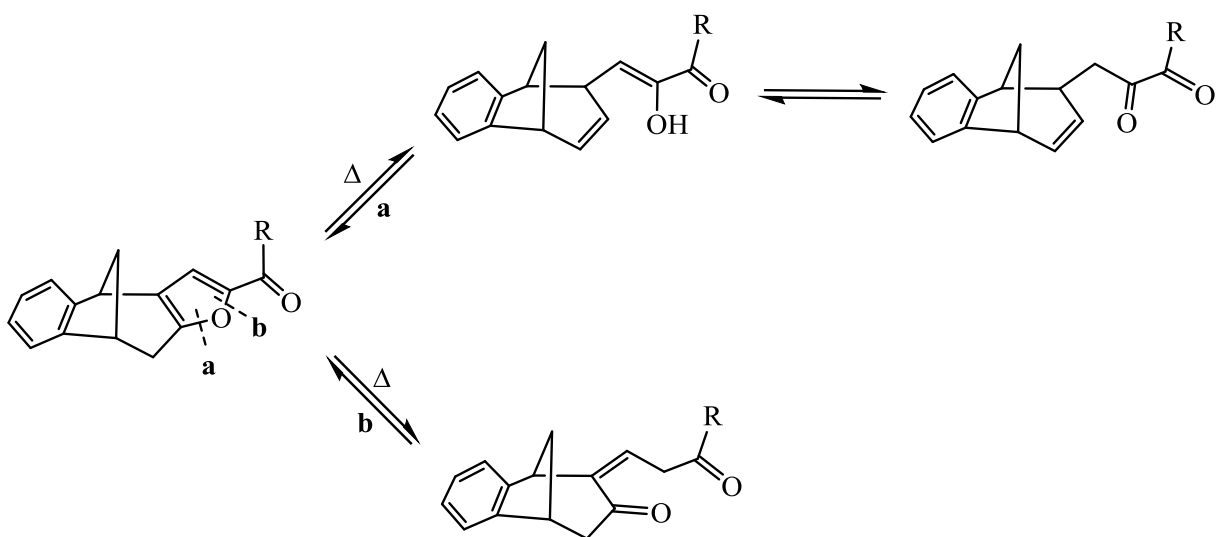


**11**

Slika 2. Prikaz očekivanih spojeva **3'-11'** i dobivenih spojeva **3-11**

### 3.3. Otvaranje furanskog prstena

Promatrajući dobivene spojeve moguće je uočiti da svi imaju otvoren furanski prsten. Poznato je da stabilnost furanske jezgre značajno ovisi o prirodi njezinih supstituenata. Tijekom reakcija sinteze gore navedenih spojeva, dolazi do otvaranja furanske jezgre na dva načina (*Shema 2.*), ovisno o supstituentu. Stabilnost furana i njegovih derivata u kiselim otopinama poučavana je kod različitih koncentracija i temperatura. One jezgre koje na sebi imaju supstituiranu skupinu koja privlači elektrone prilično su stabilne u kiseljoj otopini, dok se one sa elektron-donorskim skupinama lako otvaraju. U vrućim razrijeđenim vodenim otopinama kiselina, glavna reakcija koja se odvija na furanskom prstenu je njegovo hidrolitičko otvaranje, koje započinje protoniranjem jednog od ugljikovih atoma u prstenu.<sup>15</sup> Upravo iz tog razloga ne iznenađuje zašto većina dobivenih produkata ne sadrži zatvorenu, već otvorenu furansku jezgru.



*Shema 2.*

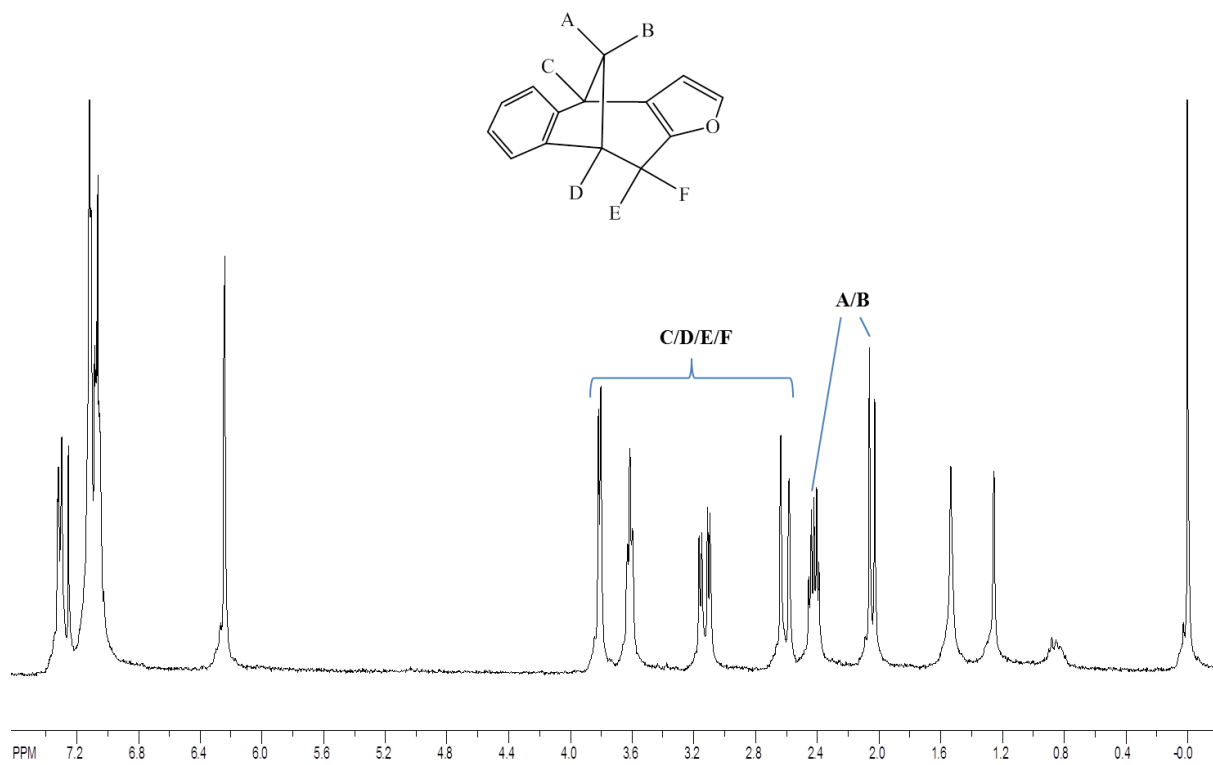


### 3.4. Spektroskopska svojstva spoja 2 i dobivenih acilnih derivata 3-11

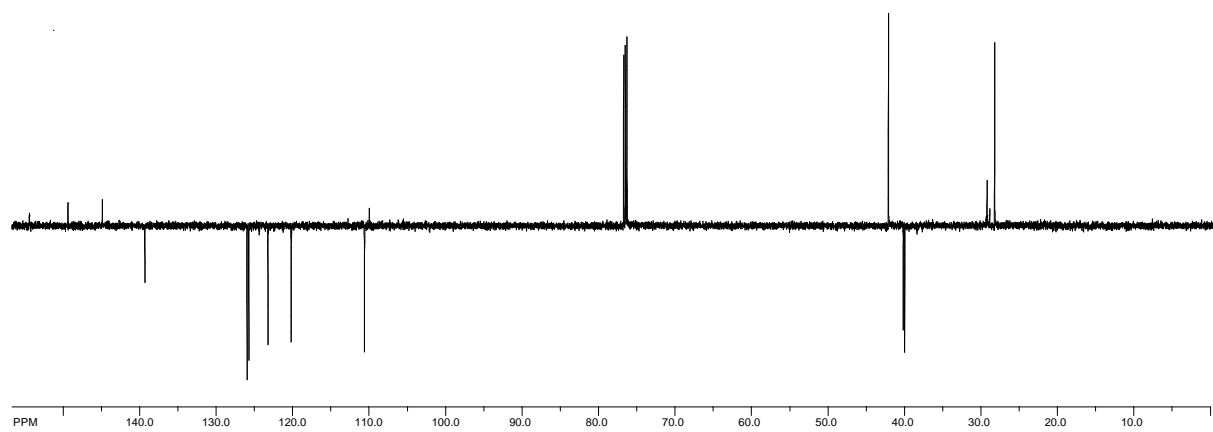
Produkti **3-11** izolirani su iz reakcijske smjese kromatografskim odjeljivanjem na silikagelu i/ili preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu. Strukture dobivenih spojeva u okviru ovoga rada predložene su temeljem  $^1\text{H}$  NMR spektroskopije.

Uspoređujući područja  $^1\text{H}$  NMR spektra spojeva **3-11** u kojem se pojavljuju protoni aromatske jezgre, može se vidjeti kako nema značajnih razlika među njima, jer su signali u području između 6,90 i 8,00 ppm. U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **2** vidljiv je dublet na 6,30 ppm s konstantom sprege koja iznosi 2,0 Hz, a predstavlja signal protona na furanskoj jezgri u položaju 4 koji se spreže s protonom na položaju 5 karakterističnom konstantom sprege (*Slika 3.*). Ovaj signal se u obliku singleta (zbog zauzetosti položaja 5 furanske jezgre) ne pojavljuje u  $^1\text{H}$  NMR spektrima spojeva **3-11** jer ne sadrže furansku jezgru u strukturi, ali su u području između 6,80 i 6,00 ppm vidljivi signali koji odgovaraju protonima na dvostrukoj vezi, što upućuje na otvaranje furanskog prstena tijekom reakcije aciliranja. U alifatskom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **2** pojavljuje se 6 signala koji pripadaju protonima bicikličkog skeleta i označeni su slovima A-F. Kod spojeva **3-11** je broj tih vodika različit ovisno o promatranom derivatu. Signali za protone na metano-mostu  $\text{H}_\text{A}$  i  $\text{H}_\text{B}$  pojavljuju se u sličnom području kemijskih pomaka (2,71-1,83 ppm) kod svih spojeva **2-11**. Kod spoja **2**, jedan proton daje dublet-tripleta na 2,39 ppm, a drugi proton daje dublet na 2,01 ppm s karakterističnom konstantom sprege koja iznosi oko 10 Hz. Za razliku od spoja **2**, kod spojeva **3-11** protoni na metano-mostu daju 2 karakteristična signala, a to su dublet s konstantom sprege između 10 i 11 Hz te multiplet, pri čemu se multiplet nalazi na nižim kemijskim pomacima u odnosu na dublet.

Za spoj **2** je snimljen i DEPT  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (*Slika 4.*), i njime je potvrđena struktura spoja **2**. Vidljivo je 14 signala koji predstavljaju ugljikove atome i taj broj odgovara broju ugljikovih atoma u spoju **2**. U gornjem dijelu spektra se nalaze signali koji odgovaraju ugljikovim atomima s parnim brojem vodika, a u donjem dijelu spektra signali koji odgovaraju ugljikovim atomima s neparnim brojem atoma. U području između 151,9 i 108,7 ppm nalaze se signali za ugljike aromatskog prstena i ugljike na dvostrukoj vezi.



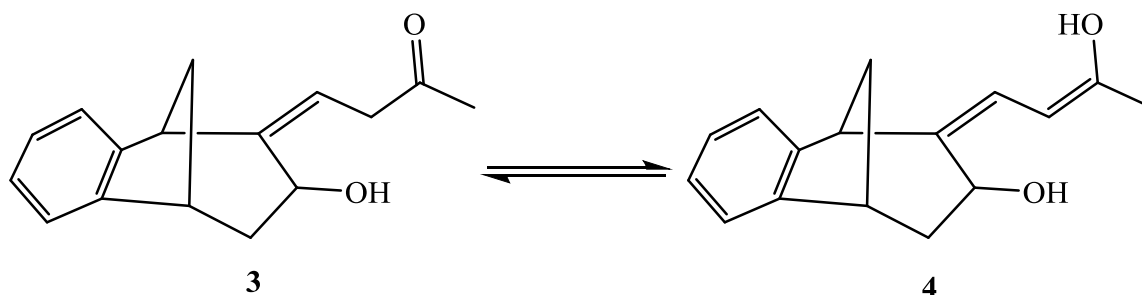
Slika 3.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2



Slika 4. DEPT  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 2

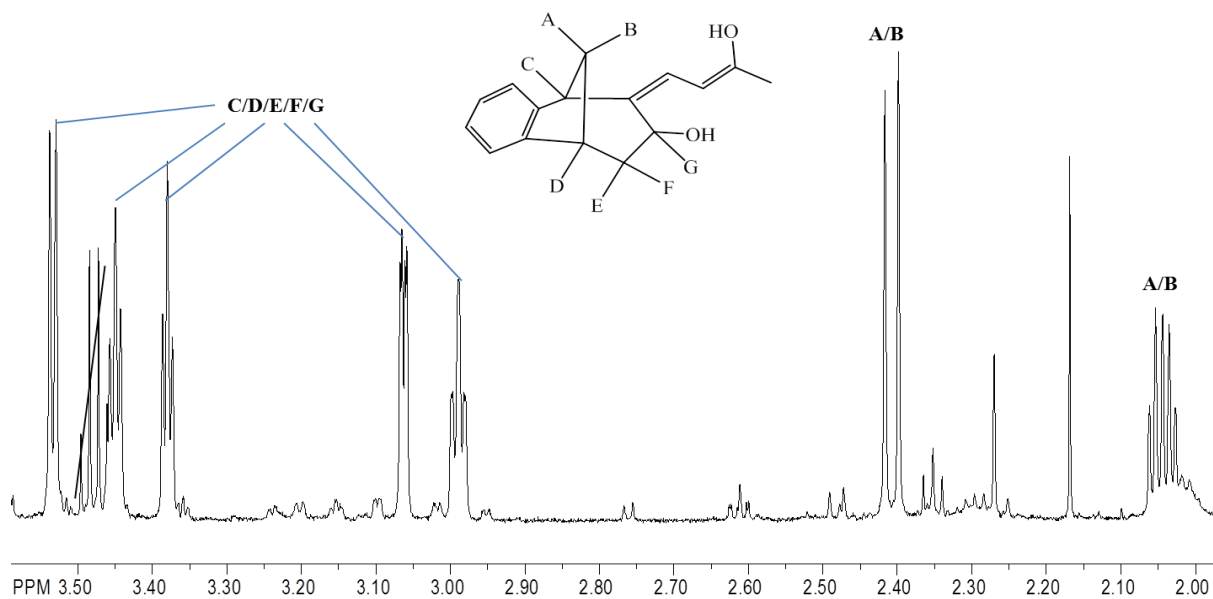
### 3.4.1. Spojevi 3, 4 i 6a

Između spojeva **3**, **4** i **6a** je uočena sličnost u strukturi bicikličkog skeleta. Iz strukture spojeva **3** i **4** može se zaključiti da su oni tautomeri, a ravnotežna kemijska reakcija konverzije jednog spoja u drugi prikazana je na *Shemi 3*.

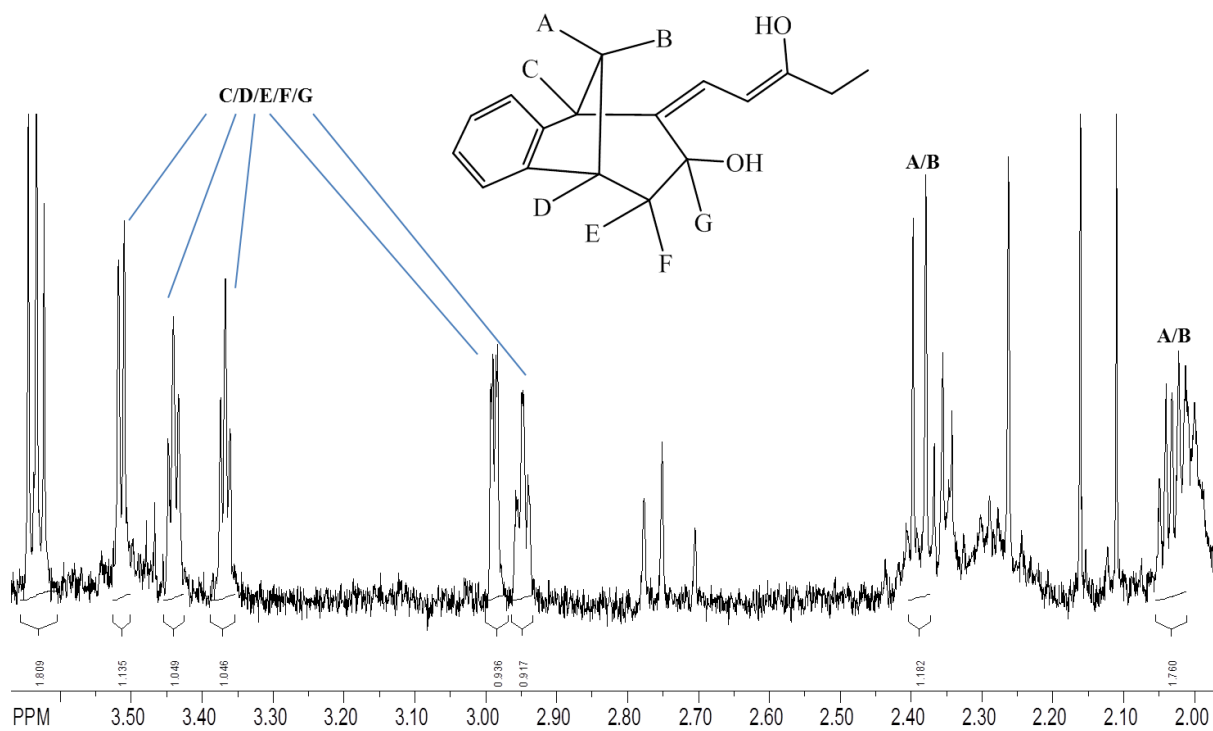


*Shema 3.* Tautomerija (ravnoteža) spojeva **3** i **4**

Signali za protone na metano-mostu  $H_A$  i  $H_B$  nalaze se u području između 2,41 i 2,02 ppm, a daju opisane karakteristične signale: dublet sa sličnom konstantom sprege (između 10,6 i 10,9 Hz) te multiplet koji se nalazi između 2,06 i 2,02 ppm kod sva tri spoja. Signali za protone na dvostrukoj vezi nalaze se u području između 6,79 i 6,26 ppm. Spoj **3** ima jedan multiplet na 6,79 ppm, dok su kod spojeva **4** i **6a** vidljivi jedan multiplet i jedan dublet. Kod spojeva **4** i **6a** protoni  $H_C$ ,  $H_D$ ,  $H_E$ ,  $H_F$  i  $H_G$  pojavljuju se kao jedan dublet, tri tripleta i jedan dublet-dubleta u području koja su za njih karakteristična (*Slika 5.* i *Slika 6.*). Ti se vodici kod spoja **3** javljaju kao dva dubleta, na 3,62 ppm i na 3,01 ppm, jedan triplet na 3,24 ppm, te dva multipleta na 3,83 i 2,45 ppm. Kod spoja **6a** se dodatno pojavljuje jedan triplet na 3,63 ppm koji je ekvivalentan dvama protonima.



Slika 5. Alifatski dio <sup>1</sup>H NMR spektra spoja 4



Slika 6. Alifatski dio <sup>1</sup>H NMR spektra spoja 6a

### 3.4.2. Spojevi 5 (9) i 10

Pogledom na strukture spojeva **5 (9)** i **10**, može se zaključiti kako se razlikuju samo po tome što je metilna skupina zamijenjena atomom klora. Zbog toga se u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **5** vidi singlet s integralom 3 na 1,63 ppm, a kojeg nema u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **10** u tom području kemijskih pomaka. U aromatskom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra kod oba spoja su vidljiva tri signala koja su ekvivalentna četirima protona: dva dubleta, svaki s integralom 1, te jedan multiplet s integralom 2. Kod oba spoja se na 6,26 ppm pojavljuje dublet-dubleta koji odgovara protonu koji se nalazi na dvostrukoj vezi uz karbonilnu skupinu. Protoni na dvostrukoj vezi bicikličkog skeleta se pojavljuju kao dva dubleta, kod spoja **5** na 6,02 i 5,91 ppm, a kod spoja **10** na 6,14 i 5,98 ppm. Ti protoni se međusobno sprežu istom konstantom sprege koja kod spoja **5** iznosi 9,6 Hz, dok kod spoja **10** iznosi 9,3 Hz. Iz iznosa konstante sprege može se zaključiti da se radi o *cis*-konfiguraciji spoja obzirom na tu dvostruku vezu. Kod spoja **5** protoni na metano-mostu se pojavljuju kao jedan dublet s konstantom sprege iznosa 11,2 Hz na 2,71 ppm i jedan multiplet u području između 2,04 i 2,01 ppm. Kod spoja **10** ti protoni daju isti oblik signala, ali se multiplet nalazi između 2,07 i 2,03 ppm.

### 3.4.3. Spojevi 6 (8), 7 i 11

Strukture spojeva **7** i **11** razlikuju se po tome što je kod spoja **11** benzenski prsten vezan na karbonilni ugljik supstituiran atomom klora. Zbog toga se u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **11** između 7,50 i 7,43 ppm pojavljuje multiplet s integralom 3, a kod spoja **7** multiplet s integralom 4 u istom području kemijskih pomaka. Kod spojeva **7** i **11** aromatski protoni se pojavljuju kao tri dubleta s integralom 1, jedan triplet s integralom 2 i jedan, već opisani, multiplet. Ti se protoni kod spoja **6** pojavljuju kao dva dubleta s integralom 1, jedan triplet s integralom 1 i jedan multiplet s integralom 1. Oblik signala protona na dvostrukoj vezi varira ovisno o promatranom derivatu. Jedan proton se pojavljuje kao dublet, kod spojeva **6** i **7** na 6,10 ppm, a kod spoja **11** na 6,08 ppm. Drugi proton se kod spojeva **6** i **11** pojavljuje kao dublet-dubleta, kod spoja **6** na 6,30 ppm, te kod spoja **11** na 6,28 ppm. Kod spoja **7** se taj proton pojavljuje kao multiplet na 6,30 ppm. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima sva tri spoja je vidljiv singlet s integralom 1 koji odgovara hidroksilnoj, -OH skupini. Kod spoja **6** se pojavljuje na 4,33 ppm, kod spoja **7** na 2,80 ppm, a kod spoja **11** na 3,18 ppm. Kod spojeva **6** i **7** su vidljivi karakteristični signali za vodike metano mosta, dublet i multiplet. Kod spoja **6** se dublet s konstantom sprege koja iznosi 11,5 Hz pojavljuje na 2,28 ppm, a multiplet se pojavljuje između 1,93 i 1,83 ppm, dok

se kod spoja **7** dublet s konstantom sprege koja iznosi 10,5 Hz pojavljuje na 2,40 ppm, a multiplet između 2,08 i 2,02 ppm. Kod spoja **11** je vidljiv samo multiplet između 2,03 i 1,99 ppm.

Niti jedan od dobivenih osam spojeva nema zatvoreni furanski prsten u strukturi koji je posjedovao početni supstrat, već je došlo do njegovog otvaranja tijekom odvijanja reakcija. Kao što je već opisano, furanski prsten se može otvoriti na dva načina (*Shema 2.*). Šest od osam spojeva se otvorilo na način **b**, što znači da se nakon otvaranja prstena kisikov atom nalazi na bicikličkom skeletu. Na taj način su dobiveni spojevi **3, 4, 6 (8), 6a, 7 i 11**. Preostala dva spoja, **5 (9) i 10**, su se otvorila na način **a**, odnosno nemaju kisikov atom na bicikličkom skeletu.

Za dodatnu potvrdu strukture dobivenih spojeva će se na ovoj problematici trebati snimiti i IR,  $^{13}\text{C}$  NMR i MS spektri spojeva.

## 4. Eksperimentalni dio

### 4.1. Opće napomene

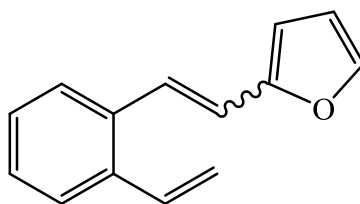
Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički).

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištena je nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  NMR). Spektri  $^1\text{H}$  NMR snimljeni su na instrumentima Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre na Institutu Ruđer Bošković. NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard.

Otapala su pročišćena destilacijom.

## 4.2. Priprava početnog spoja 1 Wittigovom reakcijom

U trogrloj tikvici od 250 mL otopljeno je 3,94 g ( $n = 5$  mmol) difosfonijeve soli u 100 mL apsolutnog etanola u struji dušika. Kada je sol otopljena, doda se 0,464 mL furfurala ( $m = 0,539$  g;  $n = 5,5$  mmol) te otopina požuti. Uz miješanje se dokapava otopina natrijevog etoksida (0,125 g Na otopljeno u 10 mL apsolutnog etanola). Reakcijska se smjesa miješa 1 sat na sobnoj temperaturi, nakon čega se u otopinu uvodi paraformaldehid ( $m \sim$  zagrabljene navršene 2 špatule) koji se prethodno depolimerizira na 140°C preko varijaka i grijaće čarapice. Prethodno se pripremi nova količina otopine natrijevog etoksida (0,125 g Na otopljeno u 10 mL apsolutnog etanola) i dokapa kada krene depolimerizacija. Tako priređena reakcijska smjesa ostavi se miješati preko noći. Sljedeći dan se uparava etanol do suhog i ekstrahira toluenom. U organski sloj se dodaje sredstvo za sušenje,  $MgSO_4$ . Nakon uparavanja toluena u digestoru, smjesa je pročišćena kromatografski na koloni koja je napunjena silikagelom uz petroleter kao eluens. Dobivena je smjesa spoja **1** u obliku *cis*- i *trans*-izomera, koji je prethodno opisan u literaturi.<sup>2</sup>

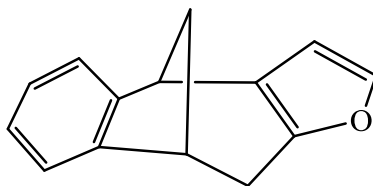


**1**

## 4.3. Fotokemijska reakcija priprave spoja 2

Uzorak spoja **1** je otopljen u toluenu (400 mg u 400 mL) i propuhan strujom argona 20 minuta. Nakon toga se otopina prelije u kivetu koja se postavi u fotoreaktor Rayonet (UV zračenje, 300 nm) te se ostavi osvjetljivati preko noći. Sljedeći dan toluen je uparen do suhog i priređena je kolona punjena silikagelom uz čisti petroleter kao eluens te je reakcijska smjesa kromatografski pročišćena pri čemu je izoliran fotoprodukt **2**, furobenzobicyclo[3.2.1]oktadienski fotoprodukt.





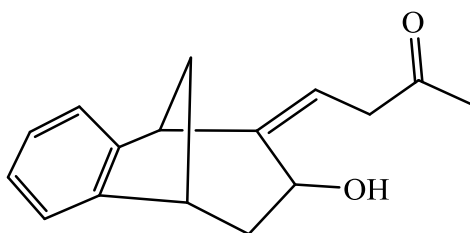
2

**4*R*,9*R*)-9,10-dihidro-4*H*-4,9-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-*b*]furan (2):**  $R_f = 0,41$  (petroleter); bijeli kristali;  $T_f$  58-59 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ /ppm 7,30-6,90 (m, 5H), 6,30 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 3,78 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz), 3,57 (dt, 1H,  $J = 5,0; 1,0$  Hz), 3,11 (dd, 1H,  $J = 16,0; 5,0$  Hz), 2,58 (dd, 1H,  $J = 16,0; 1,0$  Hz), 2,39 (dt, 1H,  $J = 10,0; 5,0; 4,5$  Hz), 2,01 (d, 1H,  $J = 10$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm 151,9 (s), 146,7 (s), 144,8 (s), 140,1 (d), 126,4 (d), 126,1 (d), 124,3 (s), 123,8 (d), 120,5 (d), 108,7 (d), 43,0 (t), 40,4 (d), 39,3 (d), 30,9 (t); MS  $m/z$  (EI) 196 ( $\text{M}^+$ , 100%), 167 (25).

#### 4.4. Friedel-Craftsova aciliranja spoja 2

##### 4.4.1. Sinteza spoja 3

Prethodno je 800 mg spoja 2 otopljeno u 8 ml diklormetana. U bočicu (*seal tube*) je dodano 100 mg spoja 2 ( $n = 0,510$  mol), 68 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,510$  mol), 40  $\mu\text{L}$  acetil-klorida ( $n = 0,561$  mol) i 2 mL diklormetana. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens (pri svakom punjenju kolone diklormetanom dodano je pola kapaljke etanola) te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je s kromatografske kolone izoliran samo spoj 3.

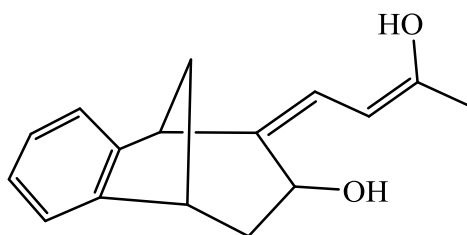


3

**(Z)-4-((5R,9R)-7-hidroksi-5,7,8,9-tetrahidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)butan-2-on (3):** 16 mg (13 %); žuto ulje;  $R_f = 0,50$  (diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,54 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,29 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,14 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,10 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,79 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,62 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 3,24 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,01 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,28 (s, 1H, -OH), 2,31 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,29 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,95 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );

#### 4.4.2. Pročišćavanje obogaćene frakcije spoja 3

Obogaćena frakcija spoja 3 je nakon kolonske kromatografije otopljena u malo diklormetana i nanešen na preparativnu TLC ploču te je razvijen u sustavu s 80% diklormetana i 20% petroletera. Izoliran je spoj 4.



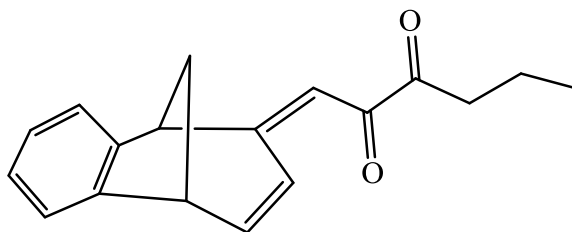
4

**(5R,9R,Z)-6-((Z)-3-hidroksibut-2-en-1-iliden)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-ol (4):** 2 mg (2 %); žuto ulje;  $R_f = 0,10$  (diklormetan/petroleter = 4/1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,30 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,93 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,70 (m, 1H), 6,26 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,45 (t, 1H,  $J = 4,4$  Hz), 3,38 (t,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 3,06 (dd,  $J = 4,0; 1,5$  Hz, 1H), 2,99 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 2,41 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,53 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );

#### 4.4.3. Sinteza spoja 5

U bočicu je dodano 100 mg spoja 2 ( $n = 0,510$  mol), 68 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,510$  mol), 58  $\mu\text{L}$  butiril-klorida ( $n = 0,561$  mol) i 2 mL diklormetana. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens te je reakcijska smjesa

pročišćena kromatografski. Pri tome je u drugoj i trećoj frakciji izoliran spoj **5**, dok su se prema  $^1\text{H}$  NMR u prvoj frakciji vidjeli signali koji bi mogli pripadati manjinskom produktu

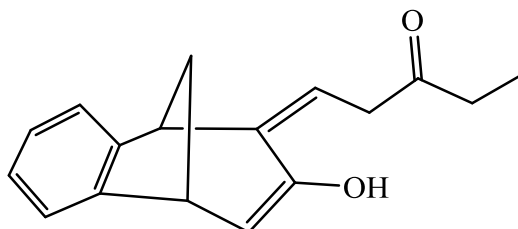


**5**

**(E)-1-((5S,9R)-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)heksan-2,3-dion (5):** 42 mg (31 %); žuto ulje;  $R_f = 0,40$  (diklormetan);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,07 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,83 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,26 (dd,  $J = 1,8$ ; 6,8 Hz, 1H), 6,02 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,63 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ );

#### 4.4.4. Sinteza spoja 6

U bočicu je dodano 100 mg spoja **2** ( $n = 0,510$  mol), 68 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,510$  mol), 45  $\mu\text{L}$  propionil-klorida ( $n = 0,561$  mol) i 2 mL diklormetana. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je u prve tri frakcije izoliran spoj **6**.



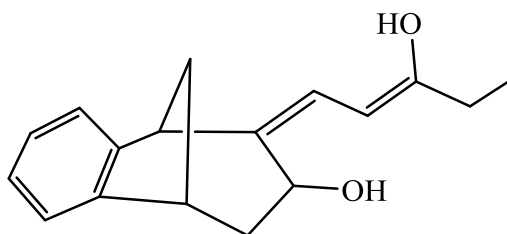
**6**

**(Z)-1-((5R,9R)-7-hidroksi-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)pentan-3-on (6):** 76 mg (59 %); žuto ulje;  $R_f = 0,29$  (diklormetan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,93 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,50 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,16

(m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,30 (dd,  $J = 3,1$  Hz;  $J = 1,9$  Hz, 1H), 6,10 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,33 (s, 1H, -OH), 4,10 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,28 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H) 1,80-1,69 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,00 (t,  $J = 5,4$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

#### 4.4.5. Pročišćavanje obogaćene frakcije spoja 6

Obogaćena frakcija spoja **6** je nakon kolonske kromatografije otopljena u malo diklormetana i nanešena na preparativnu TLC ploču te je razvijena u sustavu s 80% diklormetana i 20% petroletera. Izoliran je spoj **6a**.

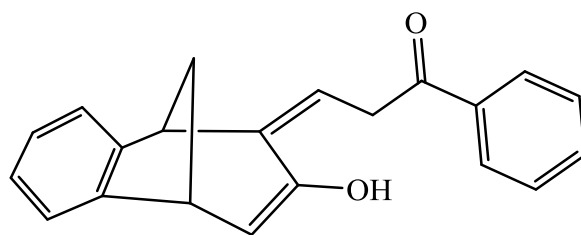


**6a**

8,9 mg (12 %); žuto ulje;  $R_f = 0,73$  (diklormetan/petroleter = 4/1) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.44-7.02 (m, 4H), 6,64 (m, 1H), 6,27 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,63 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,51 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 3,44 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 3,37 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 2,99 (dd,  $J = 3,0$ ; 1,5 Hz, 1H), 2,95 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 2,38 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);

#### 4.4.6. Sinteza spoja 7

U bočicu je dodano 100 mg spoja **2** ( $n = 0,510$  mol), 68 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,510$  mol), 59  $\mu$ L benzoil-klorida ( $n = 0,561$  mol) i 2 mL diklormetana. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je u prve tri frakcije izoliran spoj **7**.

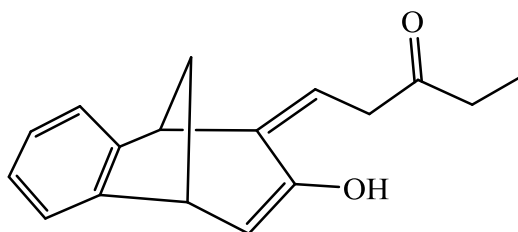


2

**(Z)-3-((5R,9R)-7-hidroksi-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)-1-fenilpropan-1-on (7):** 59,3 mg (38 %); bezbojno ulje;  $R_f = 0,38$  (diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,90 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,71 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,68 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,50-7,43 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,30 (m, 1H), 6,10 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 4,22 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 2,80 (s, 1H, -OH), 2,40 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 2,33 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H);

#### 4.4.7. Sinteza spoja 8

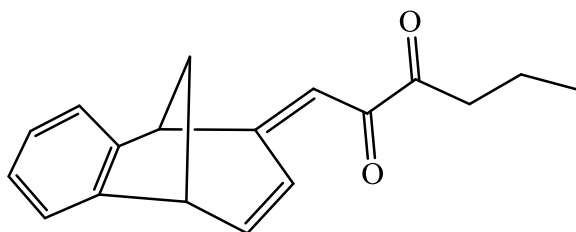
U okruglu tikvicu je dodano 70 mg spoja **2** ( $n = 0,357$  mol), 47,6 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,357$  mol), 34,6  $\mu\text{L}$  propionil-klorida ( $n = 0,393$  mol) i 2 mL kloroforma. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je izoliran spoj **8**, čija struktura odgovara strukturi spoja **6**. Veće iskorištenje spoja je dobiveno kada se kao otapalo koristio diklormetan (spoj **6**).



3

#### 4.4.8. Sinteza spoja 9

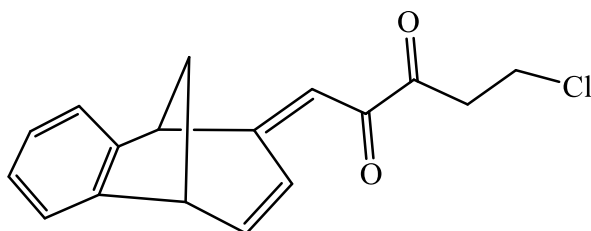
U okruglu tikvicu je dodano 70 mg spoja **2** ( $n = 0,357$  mol), 47,6 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,357$  mol), 40,4  $\mu\text{L}$  butiril-klorida ( $n = 0,393$  mol) i 2 mL kloroforma. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz diklormetan kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je izoliran spoj **9**, čija struktura odgovara strukturi spoja **5**. Veće iskorištenje spoja je dobiveno kada se kao otapalo koristio diklormetan (spoj **5**).



**9**

#### 4.4.9. Sinteza spoja 10

U okruglu tikvicu je dodano 70 mg spoja **2** ( $n = 0,357$  mol), 47,6 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,357$  mol), 37,5  $\mu\text{L}$  3-klorpropionil-klorida ( $n = 0,393$  mol) i 2 mL kloroforma. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz dietil-eter kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je izoliran spoj **10**.



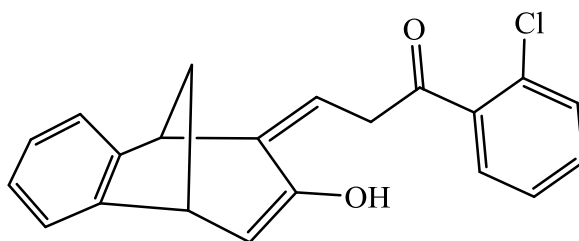
**4**

**(E)-5-klor-1-((5S,9R)-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)pentan-2,3-dion (10)** : 7,5 mg (7,3 %); bezbojno ulje;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,01 (d,  $J = 7,6$  Hz,

1H, H<sub>Ar</sub>), 7,13 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,10-7,05 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6,26 (dd,  $J = 1,6; 6,5$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 5,98 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,71 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 1H);

#### 4.4.10. Sinteza spoja 11

U okruglu tikvicu je dodano 70 mg spoja **2** ( $n = 0,357$  mol), 47,6 mg aluminijevog klorida ( $n = 0,357$  mol), 46,3  $\mu$ L 2-klorbenzoil-klorida ( $n = 0,393$  mol) i 2 mL kloroforma. Bočica se ostavi miješati na magnetskoj miješalici preko noći. Sljedeći dan je uzorak iz bočice otopljen u malo diklormetana i prenesen kapaljkom u okruglu tikvicu te je diklormetan uparen do suhog. Priređena je kolona napunjena silikagelom uz čisti petroleter kao eluens te je smjesa pročišćena kromatografski. Pri tome je u prve tri frakcije izoliran spoj **11**.



5

**(Z)-1-(2-klorfenil)-3-((5R,9R)-7-hidroksi-5,9-dihidro-6H-5,9-metanobenzo[7]anulen-6-iliden)propan-1-on (11):** 9,5 mg (8 %); bezbojno ulje; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 8,02 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,90 (t,  $J = 9,2$  Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,81 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,50-7,43 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6,28 (dd,  $J = 3,2; 1,8$  Hz, 1H), 6,08 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 3,98 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 3,18 (s, 1H, -OH), 2,03-1,99 (m, 2H);

## 5. Zaključak

U ovom radu su provedene reakcije Friedel-Craftsovog aciliranja na fotoproduktu **2** u cilju funkcionalizacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta, a pri tome su sintetizirani spojevi **3-11**. Na temelju dosadašnjih eksperimenata i istraživanja pokazalo se da je funkcionalizacija te strukture vrlo važna jer se ona nalazi u mnogim biološki aktivnim spojevima te je široko raširena u prirodi. Reakcije su provedene s nizom kiselinskih halogenida (acetil-klorid, propionil-klorid, butiril-klorid, benzoil-klorid, 3-klorpropionil-klorid i 2-klorbenzoil-klorid) u kojima ulogu u reakcijskom mehanizmu imaju odabir odgovarajućeg katalizatora i povoljnog otapala. Kao katalizator se koristio aluminijev klorid,  $\text{AlCl}_3$ , a reakcije su provedene u diklormetanu (za spojeve **3, 4, 5, 6, 6a** i **7**) i kloroformu (za spojeve **8, 9, 10** i **11**). Spoj **5** ima istu strukturu kao spoj **9**, dok spoj **6** ima istu strukturu kao spoj **8**, ali su navedeni pod različitim brojevima jer se reakcija provodila u različitim otapalima. Kod svih osam dobivenih spojeva je došlo do otvaranja furanskog prstena tijekom reakcije, a šest spojeva (**3, 4, 6, 6a, 7** i **11**) se otvorilo na način da se kisik nalazio na bicikličkom skeletu. Za identifikaciju dobivenih produkata korištena je spektroskopska metoda  $^1\text{H}$  NMR. Izneseni rezultati, na temelju eksperimentalno dobivenih spojeva, mogu se iskoristiti za daljnje istraživanje i funkcionalizaciju benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog skeleta, te dobivanje novih zanimljivih struktura produkata.



## 6. Literatura

- [1] A.Ratković, Ž.Marinić, I.Škorić, Flow-photochemical Synthesis of the Functionalized Benzobicyclo[3.2.1]octadiene Skeleton, *J. Molec. Struct.* 1168 (2018) 165-174
- [2] I.Kikaš, I.Škorić, Ž.Marinić, M.Šindler-Kulyk, Synthesis and phototransformations of novel styryl-substituted furo-benzobicyclo[3.2.1]octadiene derivatives, *Tetrahedron* 66 (2010) 9405-9414
- [3] D.Vuk, Ž.Marinić, I.Škorić, Photochemical Approach to New Polycyclic Substrates Suitable for Further Photocatalytic Functionalization, *Croatica Chemica Acta* 87(4) (2014) 465-473
- [4] K.P.Boroujeni, Silica gel supported  $\text{AlCl}_3$  catalyzed Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds, *Chinese Chemical Letters* 21 (2010) 1395-1398
- [5] S.Paul, P.Nanda, R.Gupta, A.Loupy, Zinc Mediated Friedel-Crafts Acylation in Solvent-Free Conditions under Microwave Irradiation, *Synthesis* 18 (2003) 2877-2881
- [6] L.G.Wade, ml., *Organska kemija*, 1.izdanje (hrvatsko), Zagreb: Školska knjiga, 2017., str.777-779
- [7] M.McHale, Friedel-Crafts Reaction, *OpenStax-CNX module: m15260*
- [8] J.A.Joule, K.Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edition, WILEY: A John Wiley & Sons Ltd, 2010
- [9] S.J.Tabatabaei Rezaei, M.Reza Nabid, S.Z.Hosseini, M.Abedi, Polyaniline-Supported Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticles: An Active and Stable Heterogeneous Catalyst for the Friedel-Crafts Acylation Reaction, *Synthetic Communications* 42:10 (2012) 1432-1444
- [10] K.P.Boroujeni, Polystyrene Supported  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ : an Environmentally Friendly Heterogeneous Catalyst for Friedel-Crafts Acylation of Aromatic Compounds, *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, Vol.31, No.11, 3156-3158
- [11] A.R.Katritzky, K.Suzuki, S.K.Singh, C-Acylation of 2-Methylfuran and Thiophene using *N*-Acylbenzotriazoles, *Croatica Chemica Acta* 77(1-2) (2004) 175-178
- [12] a) H. Lin, S.J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 36-51; b) H. Nagata, M. Kawamura, K. Ogasawara, *Synthesis* 13 (2000) 1825-1834; c) M. Iwashima, I. Terada, K.

Okamoto, K. Iguchi, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 2977-2981; d) E.D. Coy-Barrera, L.E. Cucasuarez, M. Sefkow, *Phytochemistry* 70 (2009) 1309-1314; e) R. Ghosh, J. Krishna Maity, B. Achari, S. B. Mandal, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 2419-2422; f) K. Yoganathan, S. Cao, S.C. Crasta, S. Aitipamula, S.R. Whitton, S. Ng, A.D. Buss, M.S. Butler, *Tetrahedron* 64 (2008) 10181-10187

[13] a) M.-H. Filippini, J. Rodriguez, *Chem. Rev.* 99 (1999) 27-76; b) O.V. Patrusheva, G.A. Verbitskii, V.I. Vysotskii, *Tetrahedron* 60 (2004) 1761-1766; c) M.P.S. Ishar, R. Singh, K. Kumar, G. Singh, D. Velmurugan, A. S. Pandi, S.S.S. Raj, H. K. Fun, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 2234-2240; d) F. Tümer, Y. Taskesenligil, M. Balci, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 3806-3810

[14] a) M.A. Fischbach, J. Clardy, *J. Nature Chem. Biol.* 3 (2007) 353-355; b) D. W. Christianson, *Chem. Rev.* 106 (2006) 3412-3442; c) K. Chen, P.S. Baran, *Nature* 459 (2009) 824-828; d) S. Sotheeswaran, V. Pasupathy, *Phytochemistry* 32, (1993) 1083 -1092

[15] X. Liang, B.S. Haynes, A. Montoya, Acid-Catalyzed Ring Opening of Furan in Aqueous Solution, *Energy & Fuels* 32 (2018) 4139-4148

