

# Utjecaj temperature na elektrokemijsku reakciju ciklizacije N-benzilamida i N-benziltioamida

---

**Grubišić, Karlo**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*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:149:978432>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PRIJEDDIPLOMSKI STUDIJ

Karlo Grubišić

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidat Karlo Grubišić

Predao je izrađen završni rad dana: 19. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Irena Škorić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Kristina Tolić Čop, asistentica, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

dr. sc. Goran Kragol, znanstveni savjetnik, Selvita Ltd, Zagreb

dr. sc. Lidija Furač, viša predavačica, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 22. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PRIJEDDIPLOMSKI STUDIJ

Karlo Grubišić

**UTJECAJ TEMPERATURE NA ELEKTROKEMIJSKU REAKCIJU  
CIKLIZACIJE *N*-BENZILAMIDA I *N*-BENZILTIOAMIDA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Komentor rada: dr. sc. Goran Kragol

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Irena Škorić

dr. sc. Kristina Tolić Čop

dr. sc. Goran Kragol

Zagreb, rujan 2023.

## SAŽETAK

Različiti derivati *4H*-1,3-benzotiazina i *4H*-1,3-benzoksazina zadnjih se godina intenzivno proučavaju zbog svog potencijalnog farmakološkog djelovanja. Način njihove sinteze, ali i sinteze drugih organskih molekula, sve se više okreće ka elektrokemijskoj metodi koja prednjači kada je u pitanju ekonomičnost i ekološka prihvatljivost. U ovom je radu korištena metoda elektrokemijske dehidrogenativne ciklizacije za sintezu halogeniranih derivata navedenih spojeva, pri čemu su uspješno izolirani spojevi **6a**, **6a'**, **6b** i **7a'**. Praćen je utjecaj temperature, ali i drugih čimbenika, na uspješnost reakcije. Struktura svih dobivenih spojeva potvrđena je <sup>1</sup>H-NMR spektroskopskom metodom, a mase spojeva detektirane su na UPLC-MS/UV uređaju.

Ključne riječi: *4H*-1,3-benzotiazin, *4H*-1,3-benzoksazin, elektrokemijska sinteza, utjecaj temperature

## SUMMARY

### The Influence of Temperature on the Electrochemical Cyclization Reaction of *N*-Benzylamides and *N*-Benzylthioamides

In recent years, different derivatives of 4*H*-1,3-benzothiazine and 4*H*-1,3-benzoxazine have been extensively studied due to their potential pharmacological activity. The method of their synthesis, as well as the synthesis of other organic molecules, is increasingly shifting towards electrochemical methods, which excel in terms of cost-effectiveness and environmental friendliness. In this study, an electrochemical dehydrogenative cyclization method was employed for the synthesis of halogenated derivatives of the previously mentioned compounds, resulting in the successful isolation of compounds **6a**, **6a'**, **6b**, and **7a'**. The influence of temperature, among other factors, on the success of the reaction was monitored. The structure of all obtained compounds was confirmed using the <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic method, and the masses of the compounds were detected using a UPLC-MS/UV device.

Keywords: 4*H*-1,3-benzothiazine, 4*H*-1,3-benzoxazine, electrochemical synthesis, temperature influence

*Zahvalu posvećujem prvenstveno osobama koje su zaslužne za izradu ovog završnog rada; prof. dr. sc. Ireni Škorić i dr. sc. Goranu Kragolu.*

*Od srca se zahvaljujem prof. dr. sc. Ireni Škorić na ukazanom povjerenju i prilici da radim, učim i stječem nova znanja i vještine u renomiranoj tvrtki poput Selvite d.o.o. Hvala Vam što ste u meni prepoznali potencijal, proširili mi vidike i bili izuzetno susretljivi, srdačni i uslužni.*

*Posebnu zahvalu upućujem dr. sc. Goranu Kragolu koji me predano, marljivo i nadasve strpljivo učio i vodio kroz cijeli proces izrade završnog rada. Hvala Vam na svom prenesenom znanju i vremenu koje ste odvojili za mene.*

*Također bih se zahvalio kolegici Viktoriji Ravlić koja još od školskih dana sa mnom dijeli emocije, bile one pozitivne ili negativne. Hvala ti na svojoj pomoći, ljubavi i savjetima koje si mi bezuvjetno davala u posljednjih 8 godina.*

*Veliko hvala i svim djelatnicima Selvite d.o.o. među kojima sam se osjećao prihvaćeno i dobrodošlo, a koji su svojim savjetima i dugogodišnjim iskustvom također doprinijeli izradi ovog rada. Hvala vam što ste moj boravak u vašoj tvrtki učinili ugodnim.*

*Na kraju bih se želio zahvaliti svim bliskim i dragim ljudima u mom životu bez čije bi podrške svaki moj podvig bio neusporedivo teži.*

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
2.	OPĆI DIO .....	2
2.1.	ELEKTROKEMIJA U ORGANSKOJ SINTEZI .....	2
2.2.	DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE .....	4
2.3.	INTERMOLEKULARNO DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE .....	5
2.4.	INTRAMOLEKULARNO DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE .....	8
2.4.1.	PRIPREMA I OPTIMIZACIJA REAKCIJSKIH UVJETA .....	9
2.5.	C-S DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE .....	13
3.	REZULTATI I RASPRAVA.....	14
3.1.	UVOD .....	14
3.2.	SINTEZA TIOAMIDA.....	15
3.2.1.	SINTEZA 4-KLOR- <i>N</i> -(3-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA.....	15
3.2.2.	SINTEZA 4-KLOR- <i>N</i> -(4-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA.....	16
3.3.	ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA .....	17
3.3.1.	OPTIMIZACIJA CIKLIZACIJE <i>N</i> -BENZILBENZOTIOAMIDA .....	17
3.3.2.	SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA.....	20
3.3.3.	SINTEZA 7-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA.....	25
3.4.	ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA .....	29
3.4.1.	SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA .....	29
4.	EKSPERIMENTALNI DIO .....	34
4.1.	OPĆE NAPOMENE.....	34
4.2.	SINTEZA TIOAMIDA.....	35
4.2.1.	SINTEZA 4-KLOR- <i>N</i> -(3-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA.....	35
4.2.2.	SINTEZA 4-KLOR- <i>N</i> -(4-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA.....	36
4.3.	ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA .....	37
4.3.1.	SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA.....	37
4.3.2.	SINTEZA 7-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOTIAZINA.....	38
4.4.	ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA .....	39
4.4.1.	SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4 <i>H</i> -1,3-BENZOKSAZINA .....	39
5.	ZAKLJUČAK .....	40
6.	LITERATURA .....	41
7.	PRILOZI .....	44



## 1. UVOD

Organski se spojevi u zadnjih nekoliko godina sve više sintetiziraju elektrokemijskim putem, a razlozi se mogu pronaći u ekološkoj održivosti, ekonomskoj isplativosti, jednostavnosti procesa, blagim uvjetima potrebnima za provođenje reakcija, smanjenom nastajanju neželjenih produkata kao i značajnoj uštedi vremena u odnosu na klasičnu organsku sintezu. Na tržištu su danas dostupni raznovrsni uređaji za provođenje elektrokemijske sinteze koji dozvoljavaju reakcije na malim, ali i na većim skalama te omogućuju istovremeno odvijanje više reakcija pri različitim uvjetima. Iz svega navedenog može se zaključiti da će elektrokemijska organska sinteza u budućnosti nastaviti svoj razvoj i upotrebu kao isplativija i jednostavnija alternativa klasičnoj organskoj sintezi.

Upravo je prethodno opisana metoda korištena u ovom radu za provođenje elektrokemijske reakcije ciklizacije *N*-benzilamida i *N*-benziltioamida kao spojeva čijom ciklizacijom nastaju produkti koji posjeduju skelet s dokazanim farmakološkim djelovanjem. Proučavan je utjecaj temperature i njena korelacija s uspješnosti provođenja reakcije. U nastavku je priložen osvrt na dosadašnja saznanja iz područja elektrokemijske sinteze te rezultati i komentari provedenih mjerenja u sklopu ovog završnog rada.

## 2. OPĆI DIO

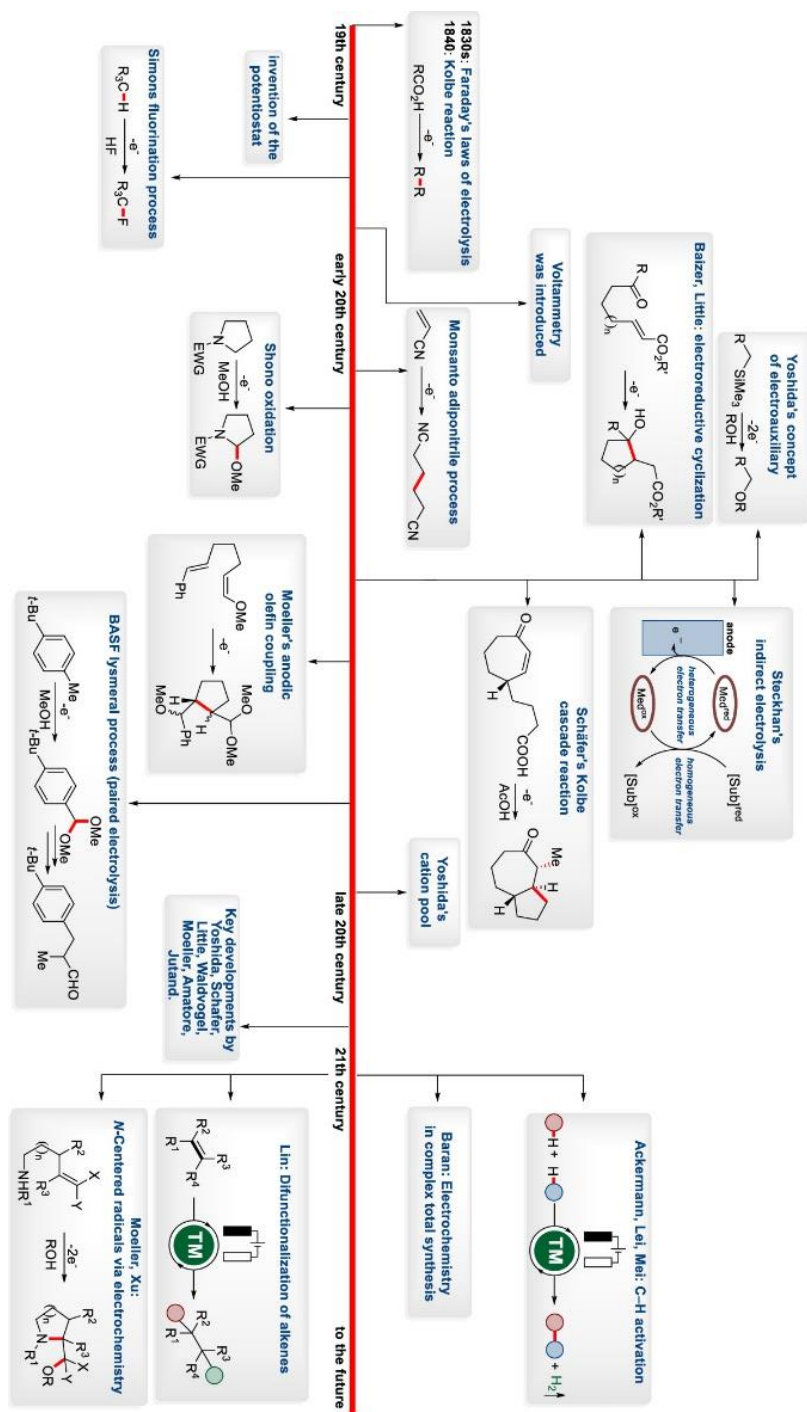
### 2.1. ELEKTROKEMIJA U ORGANSKOJ SINTEZI

Organska sinteza predstavlja ključan i neizostavan aspekt mnogih ljudskih djelatnosti poput medicinske kemije, razvoja lijekova, kemijske, agrokemijske i farmaceutske industrije. Iako su znanstvenici u prethodnim godinama došli do brojnih važnih otkrića primjenom fotokemije, mehanokemije, protočne tehnologije i umjetne inteligencije, područje elektrokemijske sinteze donedavno je bilo nedovoljno istraženo i rijetko upotrebljavano.<sup>1</sup> Takav tip sinteze predstavlja alternativan reakcijski mehanizam koji je isključivo moguće provesti elektrokemijskim ili sinergističkim putem s fotokatalizom.<sup>2</sup> U usporedbi s tradicionalnim metodama sinteze koje koriste stehiometrijske oksidanse, organska elektrosinteza izbjegava primjenu takvih potencijalno toksičnih i opasnih reagenasa te umjesto njih upotrebljava elektrone kao redoks ekvivalente, ostvarujući na taj način iznimno visoku selektivnost i izbjegavajući stvaranje neželjenih produkata.<sup>3</sup> Razvoj sofisticiranih i naprednih elektrokemijskih uređaja i opreme omogućuje njihovu sigurnu i jednostavnu upotrebu,<sup>4</sup> a prednosti elektrokemijske sinteze, od kojih valja istaknuti ekološku prihvatljivost, ekonomsku isplativost, kraće vrijeme provođenja reakcije i visoku razinu kontrole reakcije u svakom trenutku čine je sve poželjnijom metodom sinteze organskih spojeva (*Slika 1*).<sup>5</sup>

Tijekom elektrokemijske reakcije ne dolazi do trošenja i nestanka elektrona, već oni putuju od jedne do druge elektrode. Reakcija od interesa odvija se na radnoj elektrodi, dok se protureakcija odvija na protuelektrodi kako bi se održala elektroneutralnost otopine.<sup>6</sup> Elektrokemijske su reakcije heterogene po prirodi i odvijaju se u blizini elektrode, odnosno u tzv. difuzijskom sloju koji je pak u kontaktu s masom otopine.<sup>7</sup> Takve reakcije uključuju prijenos mase iz otopine na površinu elektroda (difuzijski sloj), heterogeni prijenos elektrona na površini i ponovni prijenos mase u otopinu.<sup>8</sup>

Unatoč svim prednostima elektrokemijske sinteze, toj se metodi nameću određene poteškoće i nedostaci poput potrebe za složenijom opremom s kojom velik dio organskih kemičara nije upoznat i ne zna njome rukovati. Također, u nekim se slučajevima javlja oksidativna degradacija produkta, pri čemu produkti imaju niži oksidacijski potencijal od svojih prekursora što uzrokuje manja iskorištenja i konverzije.<sup>9</sup> Sinergija fotokemije i elektrokemije omogućava nove reakcijske puteve kojima se izbjegavaju nedostaci pojedinačnih strategija.<sup>2</sup> Primarna uloga elektrona u navedenim metodama jest da služe kao reagensi za dobivanje izuzetno reaktivnih radikalnih međuprodukata pomoću kojih se provode molekularne transformacije.<sup>3</sup>

Fotoredoks kataliza pokazala se efikasnom u poboljšanju katalitičkih mogućnosti i kemoselektivnosti procesa, no za nju je potrebna stehiometrijska količina oksidansa ili reducensa nakon svakog dodatka fotokatalizatora. Budući da se u elektrokemijskoj sintezi reakcije na elektrodama odvijaju simultano, taj je problem izbjegnut njezinom primjenom.<sup>10</sup>



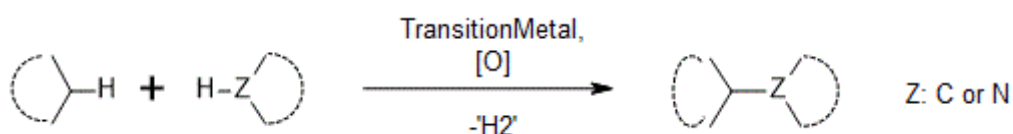
Slika 1. Pregled povijesnog razvoja elektrokemijske organske sinteze<sup>1</sup>

## 2.2. DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE

Dok opća i anorganska kemija opisuju reakcije oksidacije i redukcije kao prijenos elektrona između dva atoma, iona ili molekule, organska kemija nudi drugačiju definiciju prema kojoj je redukcija često izjednačena s reakcijom hidrogeniranja, odnosno prijenosom molekule H<sub>2</sub>. Isto tako, oksidacija odgovara reakciji dehidrogeniranja ili C-H dehidrogenativnog spajanja.<sup>11</sup> Razlikujući se od tradicionalne reakcije intermolekularnog C-H spajanja koja je katalizirana prijelaznim metalom i obično uključuje nukleofilni i elektrofilni reagens, reakcija spajanja dviju C-H veza sastoji se od dva nukleofilna ugljikovodika koji imaju ulogu spajajućih fragmenata te zahtijeva prisutnost oksidansa. Unatoč brojnim prednostima, ova metoda nije bez određenih nedostataka, budući da su aromatske C-H veze inertne po prirodi zbog visoke energije disocijacije pa je ovakve postupke nužno provoditi pri intenzivnijim uvjetima.<sup>12</sup> Ubrzani razvoj C-H dehidrogenativnog spajanja omogućuje jednostavniji i efikasniji način sinteze  $\pi$ -konjugiranih heteroaromatskih struktura.

### 2.3. INTERMOLEKULARNO DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE

Mogućnost konstruiranja funkcionalnih molekula koristeći isključivo C-H veze pod oksidacijskim uvjetima uklanja potrebu za prethodnom pripremom funkcijskih skupina i na taj način skraćuje put i vrijeme sinteze. Ovaj tip reakcije rezultira stvaranjem C-C ili C-N veze izravno iz dvije nemodificirane C-H veze (stvaranje C-C veze) ili C-H i N-H veze (stvaranje C-N veze). U reakciji dolazi do gubitka molekule H<sub>2</sub>, iako je vodik zapravo nusprodukt reakcije budući da je stvaranje C-C ili C-N veze uz gubitak vodika termodinamički nepovoljna reakcija i zahtijeva prisutnost oksidansa kao pokretačke sile (*Shema 1*).<sup>13</sup>

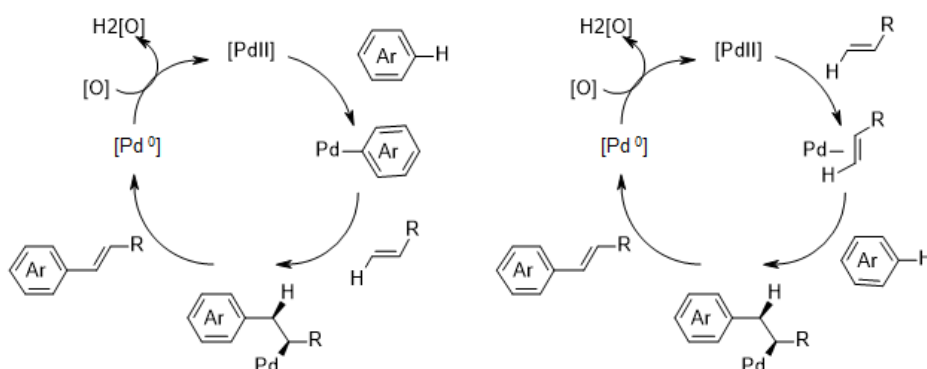


*Shema 1.* Opća shema intermolekularnog dehidrogenativnog spajanja

Iako se slične pretvorbe mogu postići i drugim metodama, prednost intermolekularnog dehidrogenativnog spajanja jest što izravna oksidacija jednostavnih C-H i N-H veza omogućuje upotrebu lako dostupnih reagenasa i smanjuje ukupan broj koraka reakcije potrebnih za sintezu željene molekule. Intermolekularno dehidrogenativno spajanje koristi se za stvaranje veza između  $sp^3-sp^3$ ,  $sp^3-sp^2$ ,  $sp^3-sp$ ,  $sp^2-sp^2$ ,  $sp^2-sp$  i  $sp-sp$  ugljikovih atoma. Reakcije intermolekularnog dehidrogenativnog spajanja mogu se podijeliti u četiri kategorije s obzirom na različitu reaktivnost i mehanizme provođenja ovisnima o korištenom supstratu: mehanizam Heckovog tipa, izravno ariliranje, spajanje preko ionskih intermedijera i spajanje preko radikalnih intermedijera.<sup>14</sup>

### a) MEHANIZAM HECKOVOG TIPA

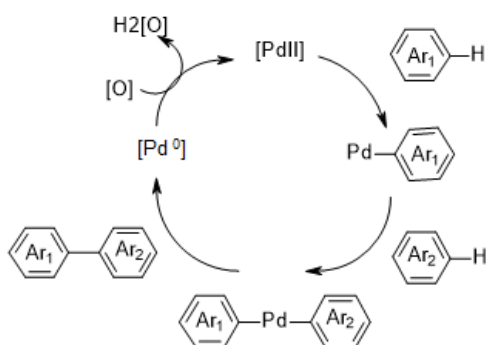
Mehanizam Heckovog tipa karakterističan je za  $sp^2$ - $sp^2$  intermolekularno dehidrogenativno spajanje, uključujući reakcije spajanja aren-alken, alken-alken, aren-benzokinon, kao i za  $sp^3$ - $sp^2$  spajanje, uključujući reakcije spajanja enol-alken, alil-aren.<sup>15</sup> Kao katalizator najčešće se koriste paladijeve soli.<sup>16</sup> Reakcija se provodi elektrofilnom paladacijom arenskog prstena pomoću Pd(II) katalizatora pri čemu nastaje arilpaladijev intermedijer. Naknadnom karpopaladacijom olefina dolazi do stvaranja alkilpaladijevog kompleksa koji potom prelazi u stirenilni produkt i Pd(0). Zadnji je korak reakcije oksidacija Pd(0) u Pd(II) (Slika 2).



Slika 2. Opći mehanizam intermolekularnog dehidrogenativnog spajanja mehanizmom Heck tipa uz paladijev katalizator (lijevi prikaz: alkenilacija provedena C-H paladacijom; desni prikaz: alkenilacija intermolekularnom karpopaladacijom)

### b) IZRAVNO ARILIRANJE

Izravno ariliranje koristi se za stvaranje veze između dva arena i predstavlja alternativu poznatijim i češće korištenim metodama poput Suzuki, Negishi, Stille, Hiyama i Kumada intermolekularnog spajanja.<sup>17</sup> Izravno ariliranje postiže se arenima bogatima elektronima te arenima na koje su vezani piridini, amidi i karbamati. Mehanizam podrazumijeva dvostruku C-H aktivaciju koja vodi do stvaranja Pd(II) *bis*-arilnih kompleksa, a on pak prolazi kroz reduktivnu eliminaciju i tvori biaril i Pd(0). Zadnji korak reakcije uključuje oksidaciju Pd(0) u Pd(II) (Slika 3).



Slika 3. Opći mehanizam intermolekularnog dehidrogenativnog spajanja izravnim ariliranjem

### c) SPAJANJE PREKO IONSKIH INTERMEDIJERA

Odvija se pomoću mnogih prijelaznih metala poput Pd, Ru, Zr, Cu, Ni, Fe i Co. Ionski mehanizam zasniva se na prijenosu jednog elektrona,<sup>18</sup> a C-C ili C-N veza stvara se između elektrofila i nukleofila s ugljikom ili dušikom (amin, amid, karbanion, enamin). Karbokationi se generiraju *in situ* oksidacijom C-H veze pogodnog prekursora, a karbanioni se pripremaju deprotoniranjem kisele C-H ili N-H veze. Kao izvor karbokationa najčešće su u upotrebi amini, eteri, alilni i benzilni spojevi. Ulogu oksidansa u većini slučajeva imaju hidroperoksidi. Mehanizam reakcije sastoji se od dehidrogenativnog spajanja etera s *N*-nukleofilima kataliziranog s Fe(III).

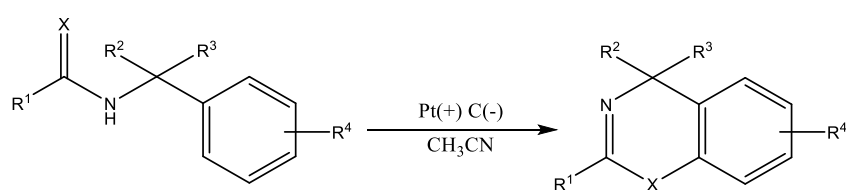
### d) SPAJANJE PREKO RADIKALNIH INTERMEDIJERA

Mehanizam je sličan prethodno opisanom ionskom mehanizmu, međutim ne dolazi do stvaranja ionskih intermedijera, već stvoreni radikal izravno reagira s drugom aktivnom vrstom (npr. karbokation, karboanion, višestruka C-C veza) pri čemu tvori drugi radikal koji se oksidira oksidirajućim reagensom<sup>19</sup> ili prijelaznim metalom,<sup>20</sup> formirajući na taj način konačni produkt. Spajanje pomoću radikala isključivo je omogućeno kompleksima prijelaznih metala (Cu, Fe, Mn), dok se selektivna oksidacija C-H veze u radikal provodi pomoću fenola, arena bogatih elektronima i benzilnim spojevima.

## 2.4. INTRAMOLEKULARNO DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE

Krajem 20. stoljeća u upotrebu ulazi metoda intramolekularnog dehidrogenativnog spajanja pomoću koje se stvaraju fuzionirani heterociklički skeleti. Radi se o metodi koja koristi spajanje X-H (X = heteroatom) s C-H vezom uz visoku razinu učinkovitosti.<sup>21</sup> Upotrebom amida i tioamida kao supstrata, moguće je dobiti različite *N*-heterocikličke spojeve pri čemu se formiraju C-N, C-O i C-S veze. Na primjer, putem izravne  $sp^3(sp^2)$ C-H ciklizacije, *N*-arilizoindolinoni, *N*-acil-indolini, benzazetidini ili karbazoli mogu se sintetizirati sa zadovoljavajućim iskorištenjima; *N*-aril-amidi podliježu oksidaciji da bi se dobili benzoli pomoću  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , oksona ili jodina visokog oksidacijskog stupnja (III); *N*-aril-tioamidi mogu se transformirati u benzotiazole putem izravnog oksidativnog spajanja ili reakcijom oksidacije kataliziranom Pd, fotokemijske ciklizacije i uvjetima mikrovalne radijacije.<sup>22</sup>

Ovakav pristup osigurava ekonomsku isplativost i izbjegava upotrebu potencijalno otrovnih i opasnih oksidacijskih reagenasa, no ponekad se primjenom ove metode javlja oksidativna degradacija produkata uzrokovana njihovim nižim oksidacijskim potencijalima u odnosu na prekursore zbog uvođenja elektron-otpuštajućih heteroatomnih supstituenata, što uzrokuje slabija iskorištenja i pojavu nečistoća. Rješenje navedenog problema nalazi se u upotrebi blažih reakcijskih uvjeta što je i dokazano provođenjem elektrokemijske dehidrogenativne ciklizacije *N*-benzilamida i *N*-benziltioamida pomoću pločaste platinske anode i štapičaste grafitne katode pri sobnoj temperaturi, a kao produkt ove reakcije nastaje 4*H*-1,3-benzoksazin, odnosno 4*H*-1,3-benzotiazin (*Shema 2*).<sup>9</sup>



*Shema 2.* Elektrokemijsko intramolekularno dehidrogenativno spajanje na primjeru *N*-benzilamida i tioamida (X = O,S)

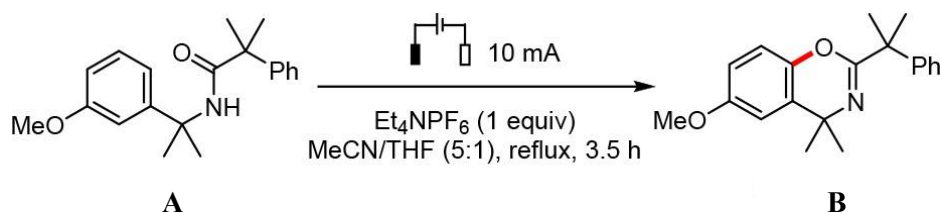
Xu i suradnici predstavljaju izravnu elektrolizu *N*-benzilamida u svrhu pripreme širokog raspona supstituiranih 4*H*-1,3-benzoksazina.<sup>23</sup> Međutim, ovaj postupak bio je ograničen samo na benzilne *gem*-dialkilne supstituirane *N*-benzilamide, rezultirajući niskim iskorištenjima za supstrate koji nisu imali alkilne supstituente na benzilnom položaju. Pretpostavlja se da bi



korištenje blažih elektrolitičkih uvjeta moglo ponuditi rješenje. U nastavku su predstavljena saznanja o elektrokemijskoj intramolekularnoj aromatskoj C-H oksigenaciji *N*-benzilamida i C-H sulfurizaciji *N*-benziltioamida. Ove reakcije, provođene pri sobnoj temperaturi, rezultiraju nastajanjem 4*H*-1,3-benzoksazina i 4*H*-1,3-benzotiazina sa zadovoljavajućim iskorištenjima.<sup>9</sup> Sintaza može biti provedena u elektrokemijskom mikroreaktoru što uvelike smanjuje količinu potrebnog elektrolita.

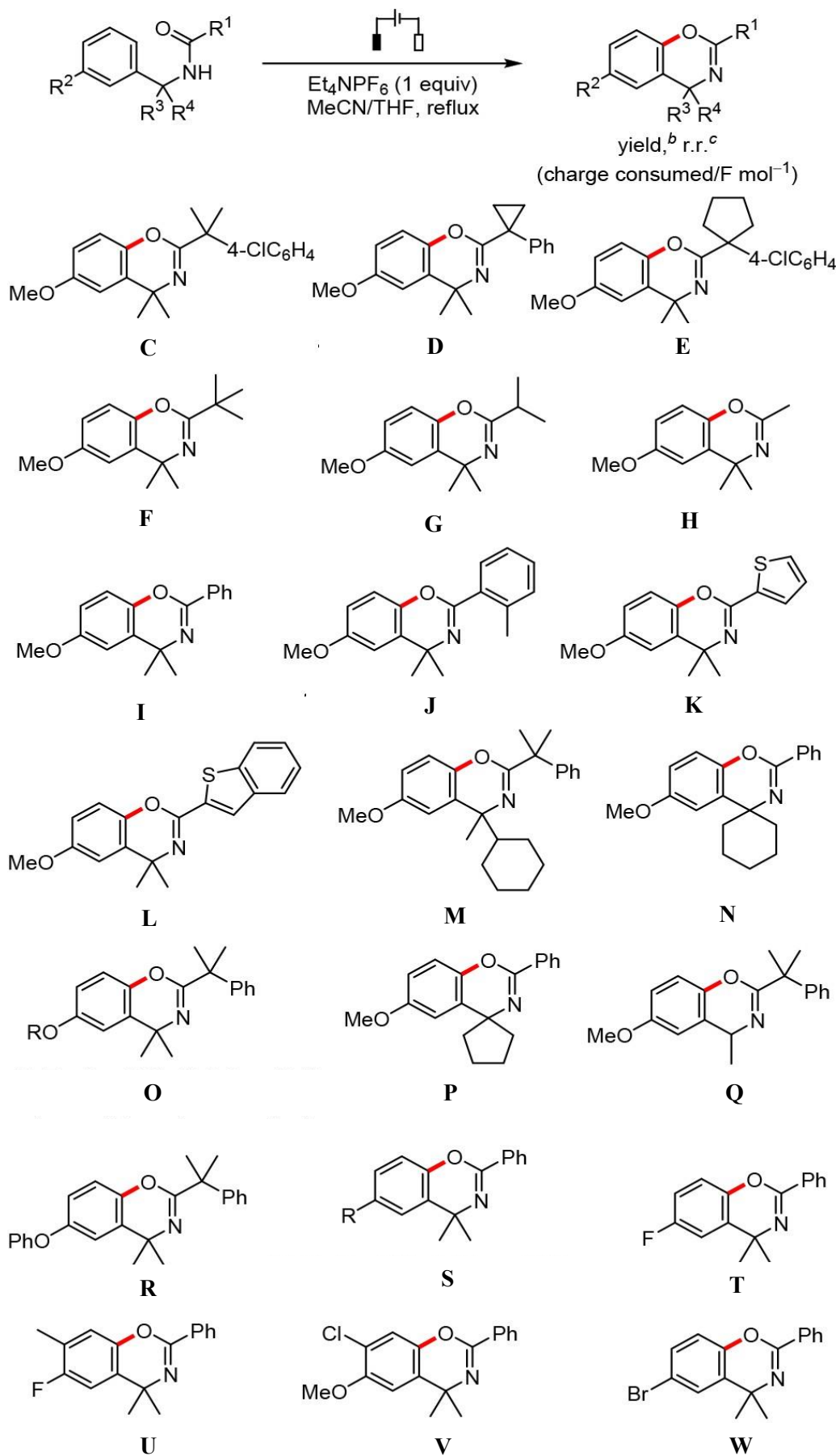
## 2.4.1. PRIPREMA I OPTIMIZACIJA REAKCIJSKIH UVJETA

Tablica 1. Optimizacija uvjeta sinteze spoja **B**



Broj reakcije	Uvjeti	Iskorištenje, %
1	nema	63
2	reakcija se provodi 4,5 h	55
3	reakcija 1 uz MeCN kao otapalo	47
4	reakcija 1 uz MeOH kao otapalo	<5
5	reakcija 1 uz HFIP kao otapalo	<5
6	reakcija 1 pri sobnoj temperaturi	18
7	reakcija 1 pri temperaturi od 50°C	47
8	reakcija 1 pri 20 mA	54
9	reakcija 1 uz dotok zraka	30
10	reakcija 1 s 0,5 ekv. Et <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub>	56
11	reakcija 1 s 0,1 ekv. Et <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub>	26

Reakcije su provedene pri stalnoj jakosti struje u nepodijeljenoj ćeliji s pločastom platinastom katodom i mrežastom staklastom ugljikovom anodom ( $j = 0,15 \text{ mA/cm}^2$ ) uz *N*-benzilamid **A** kao početni supstrat, a dobiveni rezultati prikazani su u *Tablici 1*. Nakon isprobavanja mnogih otapala, najbolji su rezultati postignuti u smjesi MeCN/THF (5:1) pod refluksom. Pri tim je uvjetima benzoksazinski produkt **B** nastao uz 63% iskorištenje i 71% konverziju s dobrom regioselektivnosti koja je pogodovala reakciji aromatskog vodika pozicioniranog u *para*-položaju u odnosu na metoksi-skupinu. Povećanjem vremena provođenja reakcije s 3,5 na 4,5 h, povećava se i konverzija, međutim istovremeno je intenzivnija oksidativna degradacija produkta **B** zbog veće sklonosti oksidaciji od amida **A**, što je za posljedicu imalo manje iskorištenje od 55%. Upotreba drugih otapala poput MeCN, MeOH i HFIP, provođenje elektrokatalize pri sobnoj temperaturi ili pri 50 °C, kao i povećanje gustoće struje značajno su smanjili efikasnost procesa. Pokušaj smanjenja količine korištenog elektrolita na 0,5 ili 0,1 ekv. rezultirao je smanjenim iskorištenjem i konverzijom.<sup>9</sup>



Slika 4. Prikaz opsega supstrata reakcije

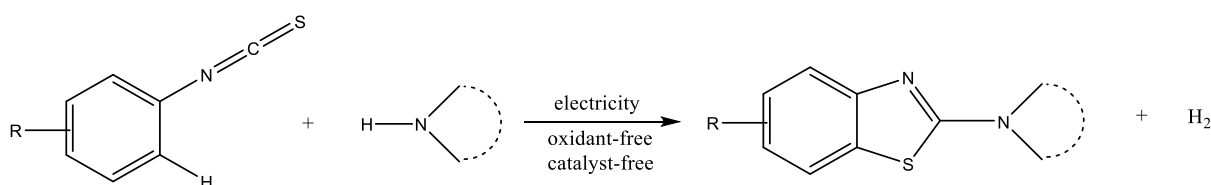
Nakon toga istraživana je opseg supstrata reakcije (*Slika 4*). Reakcija je pokazala veliku kompatibilnost s različitim tercijarnim (spojevi C-F), sekundarnim (spoj G) i primarnim (spoj H) alkilnim supstituentima kao R<sup>1</sup> u početnom amidu. Osim toga, arilne (spojevi I-J) i heteroarilne skupine poput tiofena (spoj K) i benzotiofena (spoj L) također su dale dobre rezultate. S druge strane, benzilni položaj (R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup>) mogao se zamijeniti cikloheksilnom skupinom (spoj M) ili spiro-prstenom (spojevi N-O). Međutim, važno je napomenuti da je učinkovitost reakcije značajno smanjena ili čak zanemariva ukoliko postoji samo jedan (spoj P) ili nijedan alkilni supstituent na benzilnom položaju. Nadalje, aromatski prsten koji je podvrgnut C-H funkcionalizaciji mogao se obogatiti različitim elektron-donirajućim funkcijskim skupinama poput alkoksi- (spojevi Q-R), fenoksi- (spoj S), alkilne skupine (spojevi T-U) ili halogena poput fluora (spojevi V-W) ili klora (spoj X). Važno je napomenuti da je regioselektivnost reakcije bila pod utjecajem odabira supstituenta na pozicijama R<sup>1</sup> do R<sup>4</sup>.<sup>9</sup>

U usporedbi s konvencionalnim reaktorima, elektrokemijski mikroreaktori nude nekoliko prednosti jer smanjuju potrebu za potpornim elektrolitima, poboljšavaju učinkovitost kemijskih reakcija i omogućuju praktičan način povećanja omjera procesa. Primjerice, kada se otopina 1,07 grama (3,44 mmol) spoja **A** i 0,1 ekv. Et<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> u MeCN/THF provodi kroz elektrolitičku „microflow“ ćeliju pri sobnoj temperaturi, dobiva se spoj **B** s iskorištenjem od 63%. Nasuprot tome, izvođenje iste sinteze u tikvici zahtijevalo je upotrebu 1 ekv. Et<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> i zagrijavanje do refluksa te je rezultiralo iskorištenjem od samo 40% na manjoj skali od 0,56 grama (1,8 mmol). Osim toga, relativno niska temperatura potrebna u mikroreaktoru značajno poboljšava regioselektivnost.<sup>9</sup>

## 2.5. C-S DEHIDROGENATIVNO SPAJANJE

Stvaranje veze C-S jedna je od fundamentalnih i značajnih transformacija u organskoj sintezi, budući da su C-S veze bitne strukture u područjima farmaceutike i znanosti o materijalima.<sup>24</sup> Primjeri uključuju spojeve poput antidepresiva vortiooksetina<sup>25</sup> i antimikotika sertakonazola.<sup>26</sup>  $\pi$ -prošireni derivati benzo[*b*]tiofena, kao što su [1]benzotieno[3,2-*b*][1]benzotiofen (BTBT)<sup>27</sup> i dinafto[2,3-*b*:2',3'-*d*]tiofen (DNT)<sup>28</sup> dobili su značajnu pažnju kao ključni gradivni blokovi za uporabu u organskim poluvodičima. Jedna od konvencionalnih metoda za stvaranje C-S veza je spajanje između aril-halida i tiola katalizirano prijelaznim metalom.<sup>29</sup> Posljednjih su godina dehidrogenativne reakcije spajanja C-S veza katalizirane prijelaznim metalom privukle pažnju kao unaprijeđena metoda za formiranje C-S veza s visokom atomskom ekonomičnošću.<sup>30</sup>

Oksidativno spajanje  $R^1-H$  i  $R^2-H$  prepoznato je kao jedna od najefikasnijih i najekonomičnijih metoda za stvaranje novih kemijskih veza.<sup>31</sup> Postignut je značajan napredak u stvaranju C-C, C-N i C-O veza. Nasuprot tome, razvoj selektivnog oksidativnog C-S spreznja sporiji je zbog osjetljivosti spojeva sumpora na prekomjernu oksidaciju u oksidativnim uvjetima.<sup>32</sup> Na primjer, intramolekularno dehidrogenativno C-S spreznje *N*-aril-tiouree ili *N*-aril-tioamida razvijeno je kao jedna od najučinkovitijih i najšire korištenih metoda za dobivanje benzotiazola.<sup>33</sup> Međutim, ovi procesi zahtijevaju uporabu vanjskih kemijskih oksidansa kako bi se olakšao korak dehidrogenacije, što često dovodi do problema prekomjerne oksidacije i stvaranja uree ili amida. Kao rezultat toga, postojeće metodologije često se suočavaju s ograničenom primjenjivošću supstrata i niskom učinkovitošću reakcije. Iz tog razloga postoji snažna potreba za razvojem protokola za dehidrogenativno formiranje C-S veza koji ne ovise o vanjskim oksidirajućim sredstvima (*Shema 3*).<sup>34</sup>

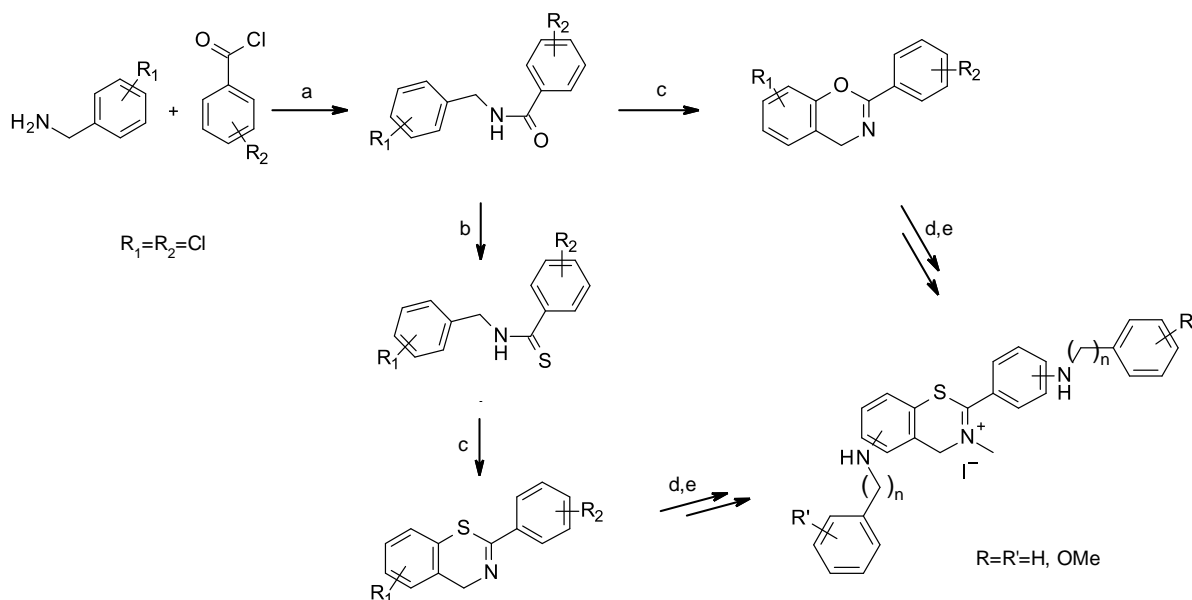


*Shema 3.* Dehidrogenativno C-S spajanje bez prisutnosti oksidansa<sup>35</sup>

### 3. REZULTATI I RASPRAVA

#### 3.1. UVOD

Upotreba benzoksazina i benzotiazina kao spojeva s potencijalnim farmakološkim svojstvima razlog je njihovog intenzivnog proučavanja. U ovom se radu proučava utjecaj temperature na reakciju ciklizacije (ne)halogeniranih benzamida i benzotioamida kao prekursora elektrokemijskim putem, pri čemu nastaju (ne)halogenirani derivati 4*H*-1,3-benzoksazina i 4*H*-1,3-benzotiazina. Najprije su dobiveni tioamidi prevođenjem prethodno pripremljenih amida pomoću Lawessonovog reagensa, a potom su optimizirane reakcije elektrokemijske ciklizacije s ciljem dobivanja konačnih produkata 2-fenil-4*H*-1,3-benzoksazina, odnosno 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiazina (*Shema 4*).



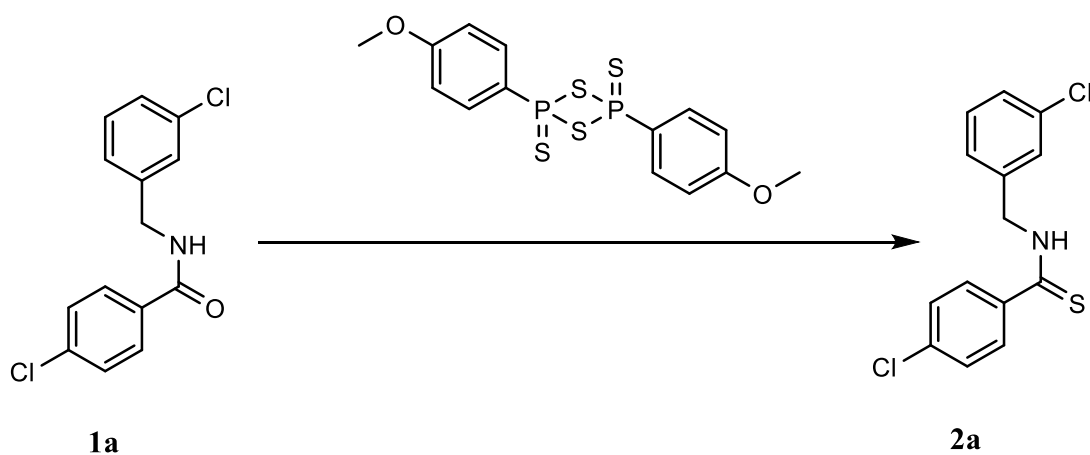
*Shema 4.* Put sinteze benzotiazina i benzoksazina iz pripadajućih prekursora

### 3.2. SINTEZA TIOAMIDA

Iz prethodno pripravljenih amida **1a** i **1b** sintetizirani su odgovarajući tioamidi **2a** i **2b** uz optimizirane reakcijske uvjete. Reakcije se provode pri 110 °C tokom 24 sata u prisustvu 1 ekvivalenta Lawessonovog reagensa. Tako nastali tioamidi pročiste se ekstrakcijom i kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu cikloheksan/etil-acetat (0-10% etil-acetata) kao eluens.

#### 3.2.1. SINTEZA 4-KLOR-N-(3-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA

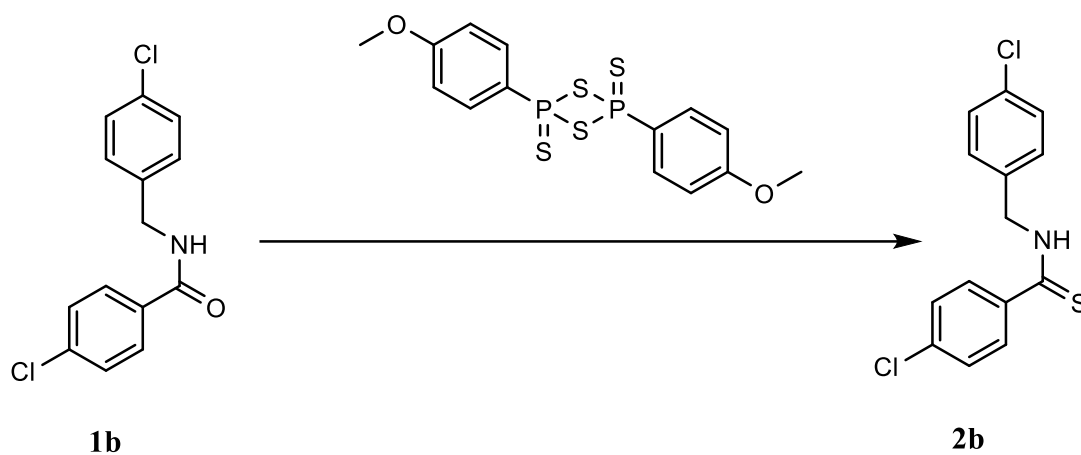
Reakcija je provedena na skali od 400 mg amida **1a**. Dobivena je žuta krutina **2a** mase 420 mg pri čemu iskorištenje reakcije iznosi 99% (*Shema 5*).



*Shema 5.* Sinteza 4-klor-N-(3-klorbenzil)benzotioamida (**2a**)

### 3.2.2. SINTEZA 4-KLOR-N-(4-KLORBENZIL)BENZOTIOAMIDA

Reakcija je provedena na skali od 400 mg amida **1b**. Dobivena je žuta krutina **2b** mase 296 mg pri čemu iskorištenje reakcije iznosi 70% (*Shema 6*).



*Shema 6.* Sinteza 4-klor-N-(4-klorbenzil)benzotioamida (**2b**)

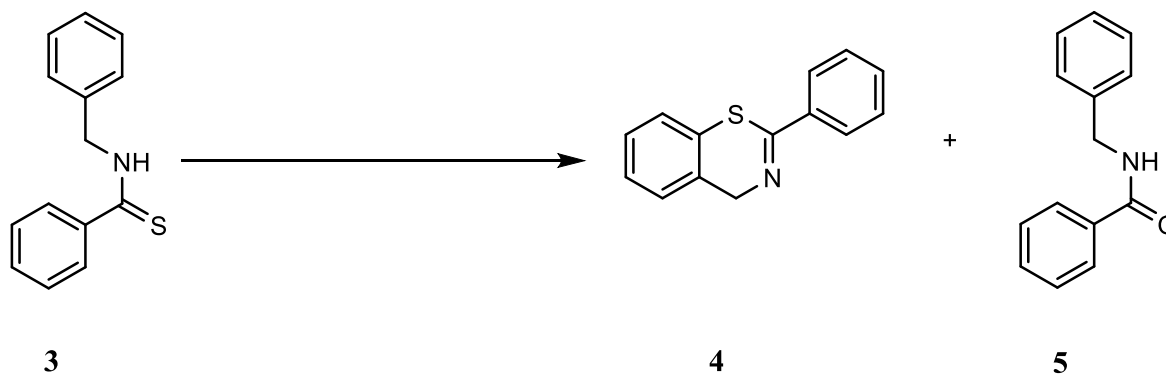


### 3.3. ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4H-1,3-BENZTIAZINA

Prilikom elektrokemijske sinteze derivata 4H-1,3-benzotiazina i 4H-1,3-benzoksazina korištena je nepodijeljena ćelija uz acetonitril kao otapalo, a ulogu elektrolita obnaša tetrabutilamonijev perklorat. Koristeći sustav elektroda C(+)-C(-), optimizacija reakcijskih uvjeta provedena je prilikom reakcije elektrokemijske ciklizacije benzotioamida (**2a**, **2b** i **3**) pri različitim vrijednostima konstantnog napona, a mijenjana je i udaljenost među elektrodama, brzina miješanja, temperatura sustava te vrijeme provođenja reakcije. Navedene modifikacije ukazale su na optimalne reakcijske uvjete pri kojima je ostvarena najveća konverzija i najveće iskorištenje.

#### 3.3.1. OPTIMIZACIJA CIKLIZACIJE N-BENZILBENZTIOAMIDA

Iz prethodno pripravljenog tioamida **3** elektrokemijskom reakcijom ciklizacije dobiva se 2-fenil-4H-1,3-benzotiazin (**4**) (*Shema 7*).



*Shema 7.* Ciklizacija N-benzilbenzotioamida (**3**)

Sve optimizacijske reakcije praćene su UPLC-MS-om. Najprije je 20 mg tioamida otopljeno u 20 mL acetonitrila te je takvoj otopini dodan 0,5 ekvivalenata  $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ . Razmak između elektroda namješten je na 15 mm, a brzina miješanja na 400 rpm. Narinut je konstantan napon od 6,5 V te je pri tim uvjetima UPLC-MS pokazao nastajanje 2-fenil-4H-1,3-benzotiazina (**4**), ali i nusprodukta N-benzilbenzamida (**5**) u relativno velikoj mjeri (*Tablica 2*, reakcija 1). Povećanjem brzine miješanja na 800 rpm i smanjenjem razmaka među elektrodama na 5 mm,

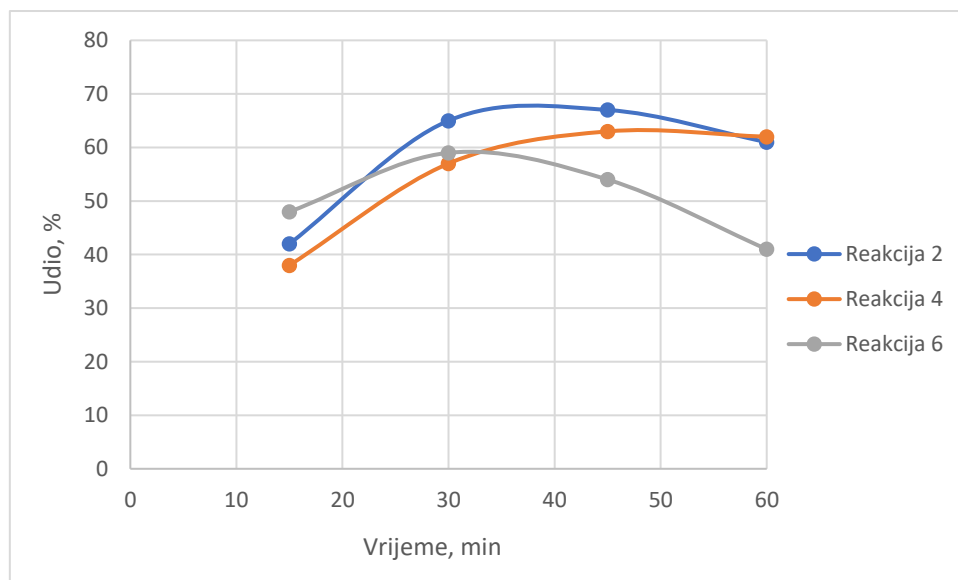
smanjuje se nastajanje nusprodukta **5** (Tablica 2, reakcija 2). Osim upravo navedenog, u Tablici 2 prikazani su i rezultati dobiveni provođenjem elektrokemijske reakcije na različitim temperaturama.

Tablica 2. Optimizacija uvjeta provođenja reakcije ciklizacije *N*-benzilbenztioamida (**3**) u 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiazin (**4**)

Broj	Udaljenost elektroda	Brzina rotacije	AN-KAT, Površina	I/U	t	m(3)/V(ACN)	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Temperatura	Udio prema UPLC-UV, %			
									t	3	4	5
1	15 mm	400 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	76	8	12
									30 min	33	34	15
									45 min	12	57	17
									60 min	3	59	16
2	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	36	42	11
									30 min	6	65	14
									45 min	3	67	13
									60 min	4	61	12
3	5 mm	400 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	40	40	8
									30 min	16	52	9
									45 min	6	52	8
									60 min	2	51	8
4	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	0°C	15 min	51	38	6
									30 min	23	57	10
									45 min	10	63	12
									60 min	2	62	11
5	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	40°C (pijesak)	15 min	31	51	10
									30 min	-	64	11
									45 min	-	56	9
									60 min	-	49	8
6	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	40°C (ulje)	15 min	32	48	8
									30 min	7	59	8
									45 min	-	54	9
									60 min	-	41	8
7	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	60°C (ulje)	30 min	24	50	10
									60 min	-	56	11

Kao što je prethodno navedeno, reakcija 1 provodila se na sobnoj temperaturi pri stalnom naponu od 6,5 V tijekom 1 h, a razmak između elektroda namješten je na 15 mm uz brzinu rotacije od 400 rpm. UPCL-MS nakon 1 h pokazuje većinski signal produkta **4**, ali i značajan signal nusprodukta **5** te sporu konverziju reaktanta **3**. Smanjenjem razmaka između elektroda na 5 mm i povećanjem brzine rotacije na 800 rpm u reakciji 2, postiže se znatno brža konverzija **3** uz reducirano, ali i dalje značajno nastajanje nusprodukta **5**. U reakciji 3 ispitivan je utjecaj brzine miješanja na konverziju te se može zaključiti da je pri većoj brzini miješanja (reakcija 2) bolja konverzija reaktanta **3**. U reakcijama 4-7 ispitivan je utjecaj temperature na rezultate elektrokemijske reakcije, a najbolje rezultate pokazala je reakcija 4 koja se provodila pri 0°C, unatoč tome što je nešto sporija te je tek nakon 1 h konverzija potpuna (Slika 5). U reakcijama

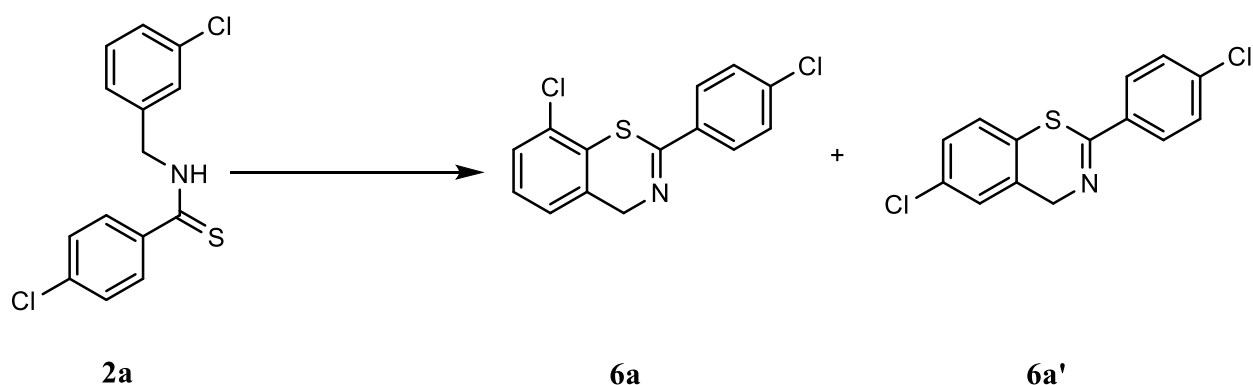
5-7 reaktant **3** je već nakon 30 min prisutan u zanemarivim količinama. Reakcija **7** pokazuje dobar omjer željenog produkta **4** i nusprodukta **5**, no tijekom reakcije dolazi do nastajanja veće količine oksidacijskih nusprodukata (>25%). U reakcijama 5 i 6 količina oksidacijskih nusprodukata je oko 10% pri maksimalnoj konverziji, dok je u reakciji pri 0°C nastajanje oksidacijskih nusprodukata zanemarivo.



Slika 5. Prikaz kinetike reakcije željenog produkta **4** za reakcije 2, 4 i 6 uz prikaz ovisnosti udjela produkata o vremenu

### 3.3.2. SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA

Iz prethodno pripravljenog 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzotioamida (**2a**) elektrokemijskom reakcijom ciklizacije moguće je nastajanje dvaju produkata: 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a**), odnosno 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a'**) (*Shema 8*).



*Shema 8.* Sinteza 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a**) i 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a'**)

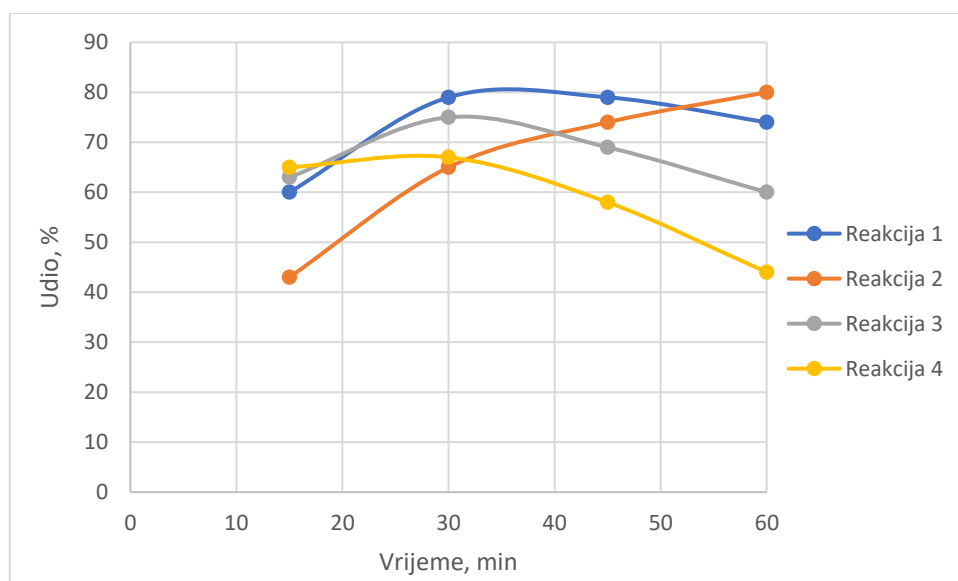
Sve optimizacijske reakcije praćene su UPLC-MS-om, a unatoč tome što je očekivano nastajanje dvaju produkata, rezultati UPLC-MS analize pokazali su nastajanje samo jednog produkta željene molarne mase 294,2.

Prava informacija o dobivenim produktima dobiva se tek snimanjem <sup>1</sup>H-NMR spektra koji pokazuje smjesu dvaju različito supstituiranih produkata. Prilikom optimiziranja reakcijskih uvjeta mijenjana je temperatura provođenja reakcije čime se pratila konverzija reaktanta **2a** u produkte **6a** i **6a'**, a *Tablica 3* prikazuje dobivene rezultate.

Tablica 3. Optimizacija uvjeta provođenja reakcije sinteze 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a**), odnosno 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a'**)

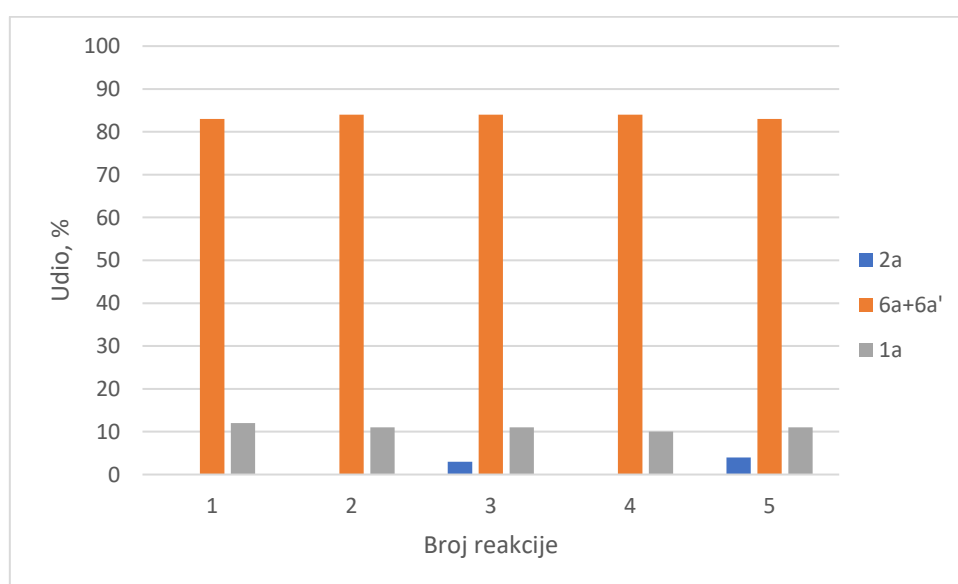
Broj	Udaljenost elektroda	Brzina rotacije	AN-KAT, Površina	I/U	t	m(2a)/V(ACN)	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Temperatura	Udio prema UPLC-UV, %		
									t	2a	6a+6a'
1	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	31	60
									30 min	7	79
									45 min	4	79
									60 min	-	74
2	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	0°C	15 min	51	43
									30 min	27	65
									45 min	15	74
									60 min	8	80
3	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	40°C	15 min	23	63
									30 min	6	75
									45 min	-	69
									60 min	-	60
4	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	60°C	15 min	22	65
									30 min	-	67
									45 min	-	58
									60 min	-	44

Analizom dobivenih podataka vidljivo je da reakcije 1 i 2 pokazuju visok udio željenih produkata **6a** i **6a'**, ali i još uvijek prisutan signal reaktanta **2a** nakon 45 min, odnosno 1 h provođenja reakcije. U reakcijama 3 i 4 već nakon 30 min gotovo sav reaktant prešao je u smjesu željenih produkata **6a** i **6a'**, ali i neželjenog produkta u obliku halogeniranog amida **1a**. Taj je nusprodukt prisutan u svim reakcijama u udjelima od 10% do 20%, a u najmanjem je udjelu prisutan u reakciji 2. Dakle, pri nižim temperaturama veći je udio željenih produkata uz sporiju konverziju, dok je pri višim temperaturama konverzija zadovoljavajuća (Slika 6). Nadalje, pri višim temperaturama (40°C i 60°C) dolazi do nastajanja značajne količine oksidacijskih nusprodukata (15% do 40%). Reakcija 2 najuspješnija je sudeći po udjelu nastalih cikliziranih produkata te odsustvu oksidacijskih nusprodukata pa se kao takva koristila kao model za provođenje reakcije ciklizacije tioamida na većoj skali.



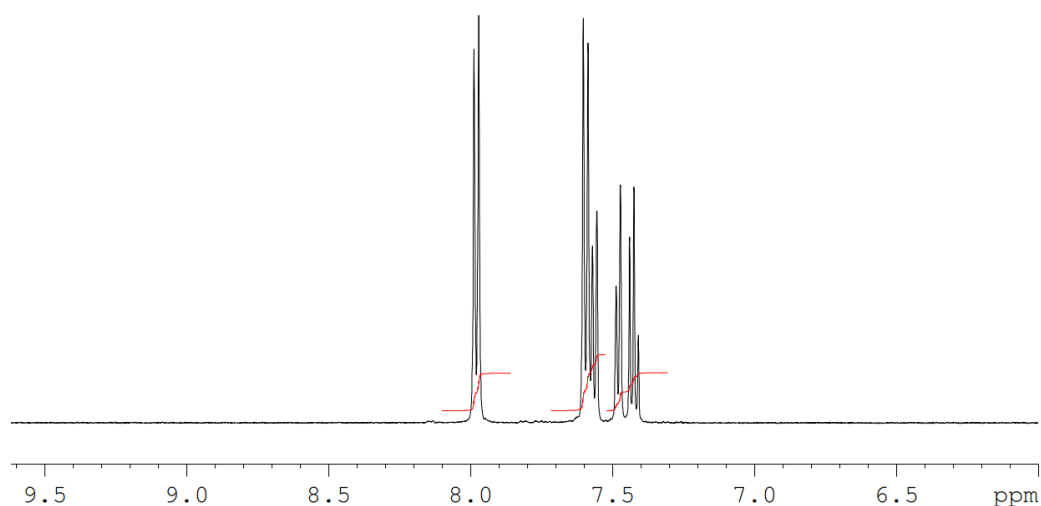
Slika 6. Prikaz kinetike reakcije željenih produkata **6a** i **6a'** za reakcije 1-4 uz prikaz ovisnosti udjela produkata o vremenu

5 identičnih reakcija provedeno je pri uvjetima opisanima reakcijom 2 nakon čega su reakcijske smjese spojene i podvrgnute obradi. Po 20 mg 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzotioamida (**2a**) otopljeno je u 5 reakcijskih bočica u 20 mL acetonitrila te je takvim otopinama dodano po 0,5 ekvivalenata *n*-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>. Elektrokemijska reakcija ciklizacije provedena je uz grafitnu anodu i katodu pri konstantnom naponu od 6,5 V i pri temperaturi od 0°C tijekom 75 min.



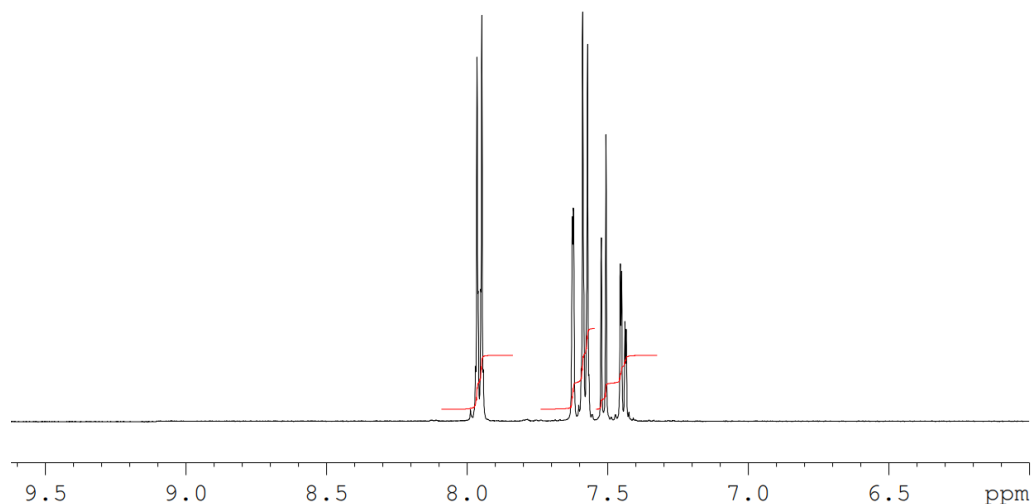
Slika 7. Prikaz udjela spojeva **2a**, **6a** i **6a'** te **1a** nakon 75 min provođenja 5 identičnih reakcija

Jasno je vidljivo da je nakon 75 min gotovo sav reaktant **2a** prešao većim dijelom u željene ciklizirane produkte **6a** i **6a'**, a manjim dijelom u nusprodukt halogenirani amid **1a** (Slika 7). Spajanjem reakcijskih smjesa i njihovim ispiranjem ekstrakcijom s NaHCO<sub>3</sub> i NaCl te naknadnim sušenjem uz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dobivena smjesa pročišćava se automatiziranom kolonskom kromatografijom na silikagelu uz sustav cikloheksan/etil-acetat (0-10% etil-acetata) kao eluens. Iako je UPLC-MS pokazao nastajanje samo jednog produkta, pročišćavanjem na koloni izolirana su dva različita izomera produkta **6a** i **6a'**. Snimanjem <sup>1</sup>H-NMR spektra dobiven je uvid u strukturu navedenih izomera te je time potvrđeno nastajanje 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a**) i 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a'**).



Slika 8. Aromatski dio <sup>1</sup>H-NMR spektra za 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazin (**6a**)

U aromatskom odsječku <sup>1</sup>H-NMR spektra 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a**) vidljiva su 4 dubleta i 1 triplet (Slika 8). Dubleti na 7,98 ppm i 7,60 ppm prikazuju signale 4H *para*-klorfenilne skupine. Dubleti na 7,56 ppm i 7,48 ppm pripadaju aromatskoj benzotiazinskoj grupi (*ortho*- i *para*- u odnosu na klor). Dobiveni triplet je zapravo dublet-dubleta koji odgovara aromatskom protonu u *meta*-položaju u odnosu na klor te ima približno jednake konstante sprege sa susjednim protonima.



Slika 9. Aromatski dio  $^1\text{H}$ -NMR spektra za 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazin (**6a'**)

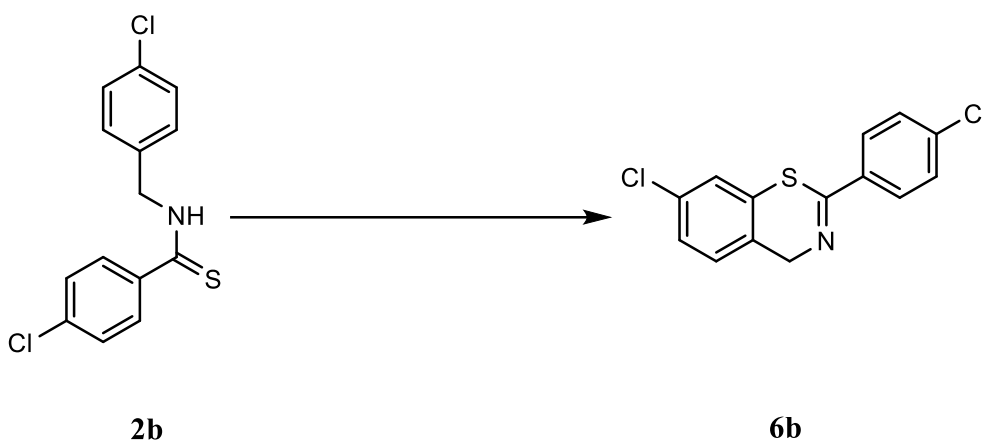
U aromatskom odsječku  $^1\text{H}$ -NMR spektra 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6a'**) vidljiva su 4 dubleta i 1 dublet-dubleta (Slika 9) tako da dva najveća signala na 7,96 ppm i 7,58 ppm pripadaju *para*-klorfenilnoj skupini dok ostali dubleti odgovaraju signalima aromatskog dijela benzotiazina. Pri tome, mala konstanta sprege dubleta na 7,51 ppm i dublet-dubleta na 7,44 ppm odgovara sprezi kroz više veza između dva protona u *ortho*-položaju u odnosu na klor.

Konačni su produkti **6a** i **6a'** dobiveni u obliku bijele kristalne krutine čija je masa 19,3 mg (**6a**), odnosno 18,5 mg (**6a'**), a ukupno iskorištenje iznosi 38%.



### 3.3.3. SINTEZA 7-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA

Iz prethodno pripravljenog 4-klor-*N*-(4-klorbenzil)benzotioamida (**2b**) elektrokemijskom reakcijom ciklizacije dobiva se 7-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazin (**6b**) (*Shema 9*).



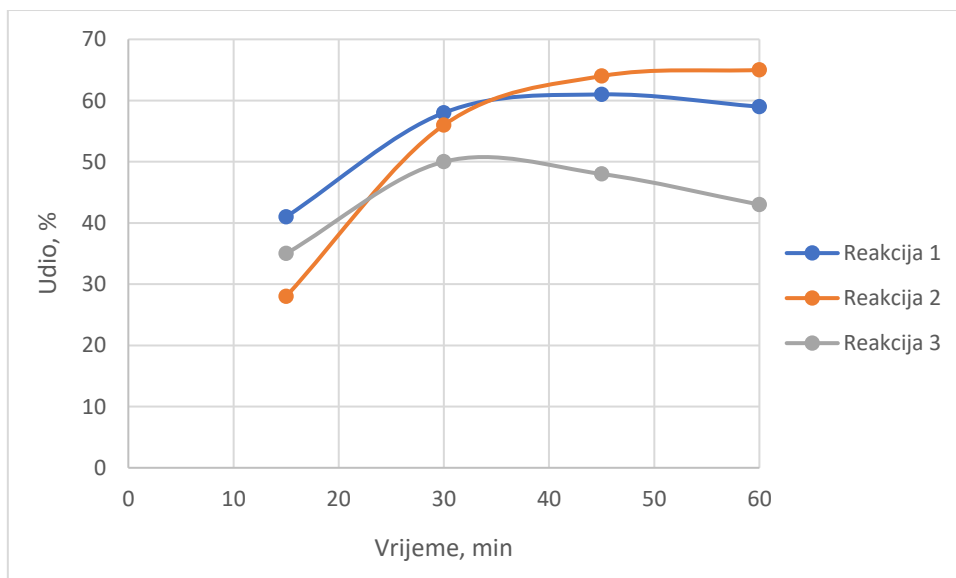
*Shema 9.* Sinteza 7-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**6b**)

Sve optimizacijske reakcije praćene su UPLC-MS-om koji pokazuje nastajanje jedinog mogućeg produkta kojemu molarna masa iznosi 294,2. Svaka reakcija provedena je pri stalnom naponu od 6,5 V i uz razmak elektroda od 5 mm tijekom 1 h. Prilikom optimiziranja reakcijskih uvjeta mijenjana je temperatura provođenja reakcije čime se pratila konverzija reaktanta **2b** u produkt **6b**, a *Tablica 4* prikazuje dobivene rezultate.

Tablica 4. Optimizacija uvjeta provođenja reakcije sinteze 7-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazina (**6b**)

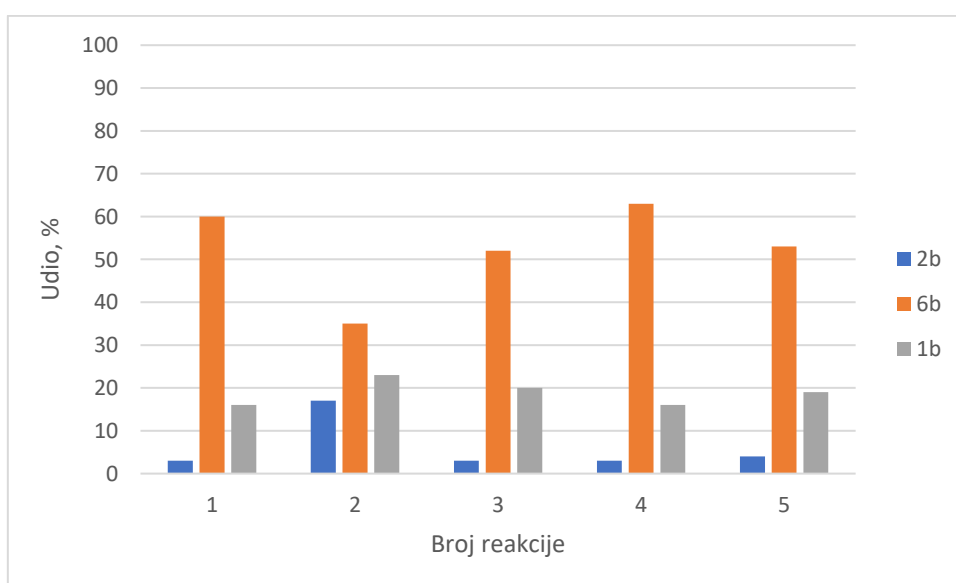
Broj	Udaljenost elektroda	Brzina rotacije	AN-KAT, Površina	I/U	t	m( <b>2b</b> )/V(ACN)	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Temperatura	Udio prema UPLC-UV, %		
									t	<b>2b</b>	<b>6b</b>
<b>1</b>	5 mm	400 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	44	41
									30 min	15	58
									45 min	4	61
									60 min	-	59
<b>2</b>	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	0°C	15 min	57	28
									30 min	22	56
									45 min	8	64
									60 min	-	65
<b>3</b>	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	40°C	15 min	35	35
									30 min	6	50
									45 min	-	48
									60 min	-	43

Analizom dobivenih podataka zaključuje se da je najbolja konverzija reaktanta **2b** u produkt **6b** ostvarena pri niskoj temperaturi u reakciji 2 (*Slika 10*). U toj je reakciji također prisutno i najmanje neželjenog produkta u obliku kloriranog amida **1b** kojeg ima oko 25% što je ipak značajno više u usporedbi s reakcijama ciklizacije spoja **2a**. Iako je reakcija 1 imala dobru konverziju, UPLC-MS je pokazao slabe signale mnogobrojnih onečišćenja te veću količinu nusprodukta **1b** kojeg je bilo oko 35%. Najslabiju konverziju pokazala je reakcija 3 jer je reaktant **2b**, unatoč brzom trošenju, prešao velikim dijelom u neželjeni produkt **1b**. Iz navedenih je razloga reakcija 2 uzeta kao model za sintezu 7-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazina (**6b**) na većoj skali. Treba napomenuti da u svim reakcijama nastaje značajno manje oksidacijskih nusprodukata (<5% pri 40°C) u usporedbi s prethodno opisanim reakcijama ciklizacije spoja **2a**.



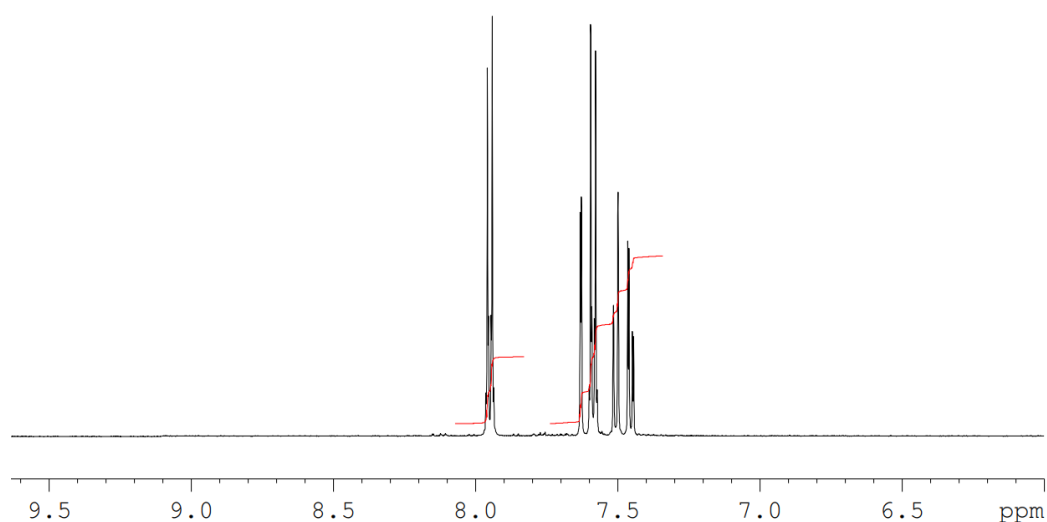
Slika 10. Prikaz kinetike reakcije željenog produkta **6b** za reakcije 1-3 uz prikaz ovisnosti udjela produkta o vremenu

5 identičnih reakcija provedeno je pri uvjetima opisanima reakcijom 2 nakon čega su reakcijske smjese spojene i podvrgnute obradi. Po 20 mg 4-klor-*N*-(4-klorbenzil)benzotioamida (**2b**) otopljeno je u 5 reakcijskih bočica u 20 mL acetonitrila te je takvim otopinama dodano po 0,5 ekvivalenata *n*-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>. Elektrokemijska reakcija ciklizacije provedena je uz grafitnu anodu i katodu pri konstantnom naponu od 6,5 V i pri temperaturi od 0°C tijekom 75 min.



Slika 11. Prikaz udjela spojeva **2b**, **6b** i **1b** nakon 75 min provođenja 5 identičnih reakcija

Za razliku od reakcije sinteze produkata **6a** i **6a'**, u reakciji sinteze **6b** izražen je signal nusprodukta **1b** uz nešto slabiju konverziju reaktanta **2b** (Slika 11). Spajanjem reakcijskih smjesa i njihovim ispiranjem ekstrakcijom s NaHCO<sub>3</sub> i NaCl te naknadnim sušenjem uz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dobivena smjesa pročišćava se automatiziranom kolonskom kromatografijom na silikagelu uz sustav cikloheksan/etil-acetat (0-10% etil-acetata) kao eluens. Snimanjem <sup>1</sup>H-NMR spektra potvrđena je struktura željenog produkta **6b**.



Slika 12. Aromatski dio <sup>1</sup>H-NMR spektra za 7-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazin (**6b**)

U aromatskom odsječku <sup>1</sup>H-NMR spektra 7-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazina (**6b**) vidljiva su 4 dubleta i 1 dublet-dubleta (Slika 12) tako da dva najveća signala na 7,95 ppm i 7,59 ppm pripadaju *para*-klorfenilnoj skupini dok ostali dubleti odgovaraju signalima aromatskog dijela benzotiazina. Pritom, mala konstanta sprege dubleta na 7,51 ppm i dublet-dubleta na 7,45 ppm odgovara sprezi kroz više veza između dva protona u *ortho*-položaju u odnosu na klor.

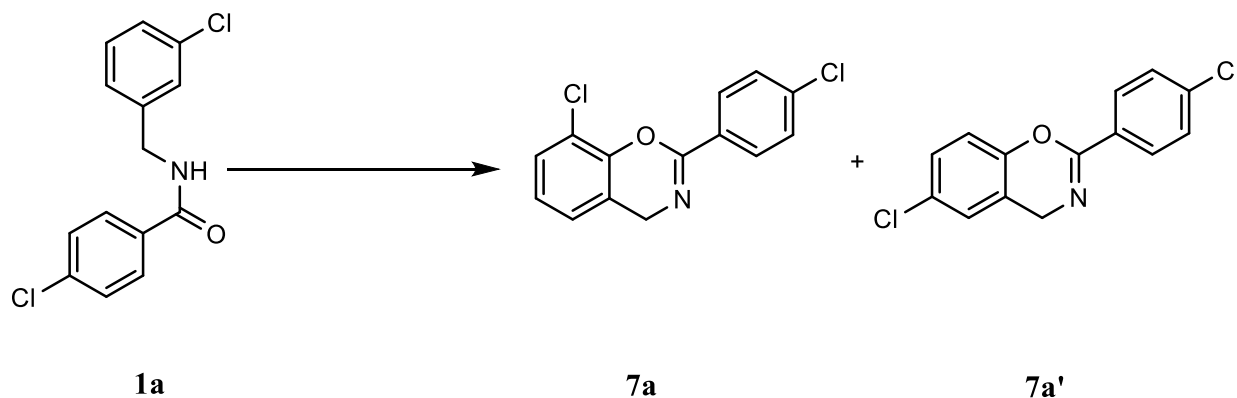
Konačni produkt **6b** dobiven je u obliku bijele kristalne krutine čija je masa 21,8 mg, a ukupno iskorištenje iznosi 22% što je niže od iskorištenja dobivenog za produkte **6a** i **6a'**, a razlog tome leži u činjenici da je produkt **6b** teže sintetizirati zbog manjih konverzija te većih udjela nečistoća i nusprodukata.

### 3.4. ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4H-1,3-BENZOKSAZINA

Analogno reakcijama sinteze 4H-1,3-benzotiazina provode se i reakcije sinteze 4H-1,3-benzoksazina za što se koristi nepodijeljena ćelija uz acetonitril kao otapalo, dok ulogu elektrolita obnaša tetrabutilamonijev perklorat. Koristeći sustav elektroda C(+)-C(-), optimizacija reakcijskih uvjeta provodi se mijenjanjem temperature sustava, vremena provođenja reakcije te iznosom konstantnog napona. Navedene modifikacije ukazale su na optimalne reakcijske uvjete pri kojima je ostvarena najveća konverzija i najveće iskorištenje.

#### 3.4.1. SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOKSAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOKSAZINA

Iz prethodno pripravljenog 4-klor-N-(3-klorbenzil)benzamida (**1a**) elektrokemijskom reakcijom ciklizacije također je moguće dobivanje dvaju produkata: 8-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a**), odnosno 6-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a'**) (*Shema 10*).



*Shema 10.* Sinteza 8-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a**) i 6-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a'**)

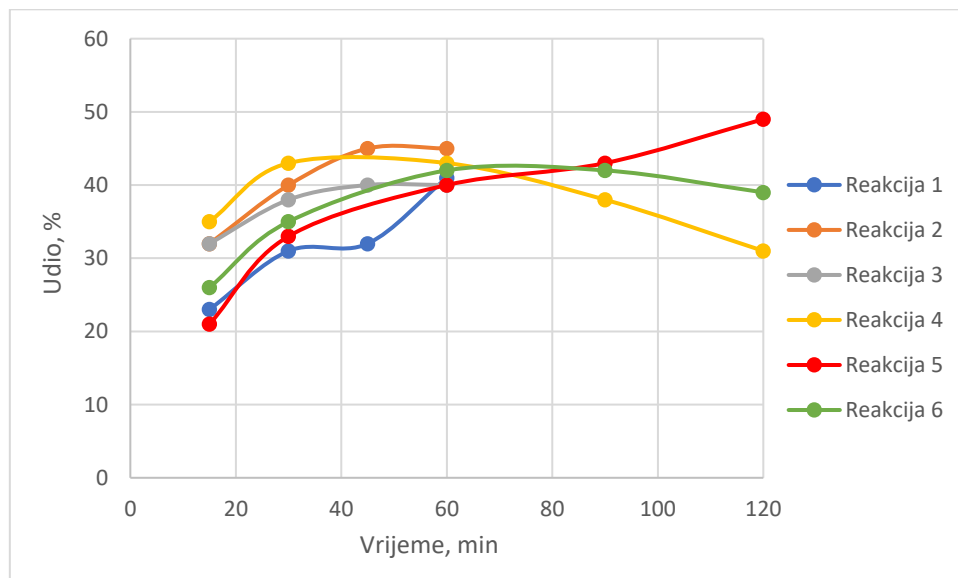
Sve optimizacijske reakcije praćene su UPLC-MS-om koji pokazuje nastajanje samo jednog produkta željene molarne mase iznosi 278,1. Prilikom optimiziranja reakcijskih uvjeta mijenjana je temperatura provođenja reakcije čime se pratila konverzija reaktanta **1a** u produkte **7a** i **7a'**, a *Tablica 5* prikazuje dobivene rezultate.

Tablica 5. Optimizacija uvjeta provođenja reakcije sinteze 8-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a**), odnosno 6-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzoksazina (**7a'**)

Broj	Udaljenost elektroda	Brzina rotacije	AN-KAT, Površina	I/U	t	m(1a)/V(ACN)	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Temperatura	Udio prema UPLC-UV, %		
									t	1a	7a+7a'
1	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	68	23
									30 min	54	31
									45 min	46	32
									60 min	40	41
2	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	10 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	48	32
									30 min	31	40
									45 min	17	45
									60 min	16	45
3	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	10 V	1 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	40°C	15 min	45	32
									30 min	27	38
									45 min	18	40
									60 min	12	40
4	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	10 V	2 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	41	35
									30 min	25	43
									60 min	10	43
									90 min	6	38
									120 min	4	31
5	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	10 V	2 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	0°C	15 min	58	21
									30 min	40	33
									60 min	23	40
									90 min	14	43
									120 min	9	49
6	5 mm	800 rpm	C(+)-C(-), 2,64 cm <sup>2</sup>	6,5 V	2 h	20 mg/20 mL	0,5 eq	RT	15 min	66	26
									30 min	51	35
									60 min	34	42
									90 min	26	42
									120 min	22	39

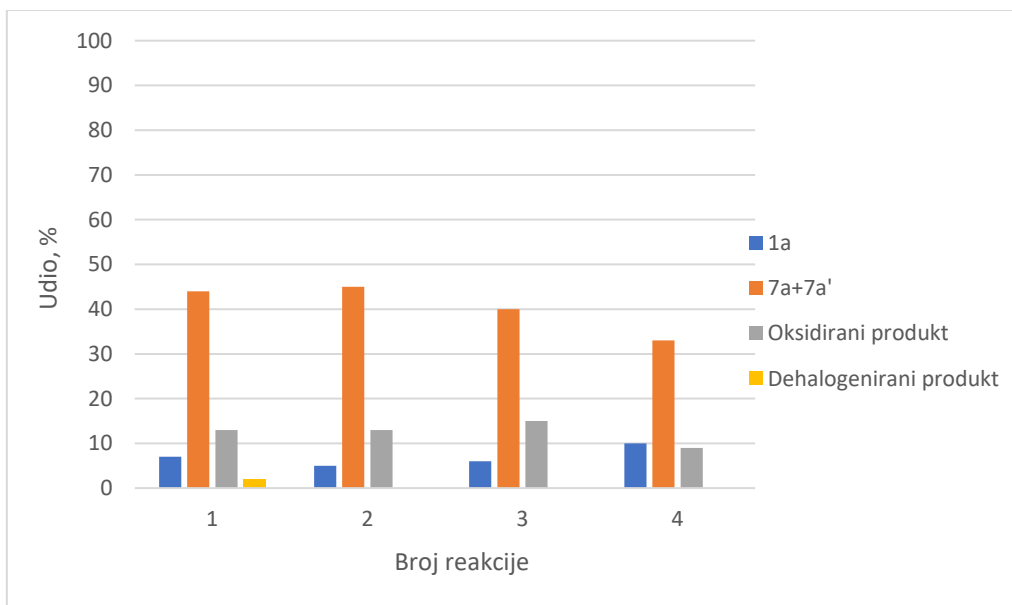
Reakcija 1 provedena je pri nižoj vrijednosti narinutog napona od 6,5 V i pri sobnoj temperaturi tijekom 1 h te kao takva ne daje zadovoljavajuću konverziju jer je nakon 60 min u reakcijskoj smjesi preostao značajan udio početnog spoja **1a**. Povećanjem vrijednosti napona na 10 V u reakciji 2 postiže se bolja konverzija, ali uz nastajanje dehalogeniranog nusprodukta. Reakcija 3 daje solidne rezultate, no u usporedbi s prethodnom reakcijom nastaje značajna količina dehalogeniranog produkta (oko 35%). Naredne reakcije provedene su tijekom 2 h. Iako je po završetku reakcije 4 gotovo sav reaktant reagirao, njegov značajan udio prešao je u neželjene oksidirane ili dehalogenirane produkte, a željeni produkti prisutni su u relativno malom udjelu. Reakcija 5 odvijala se pri 0°C te ima izrazito dobru konverziju u produkte **7a** i **7a'**, kao i nizak udio početnog spoja nakon 120 min te svega 2% dehalogeniranog produkta. Reakcija 6 provedena je pri nižoj vrijednosti napona i sobnoj temperaturi što rezultira slabijom konverzijom. Budući da je reakcija 5 (Slika 13) pokazala najbolje rezultate, uzeta je kao model

za sintezu 8-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzoksazina (**7a**), odnosno 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzoksazina (**7a'**) na većoj skali.



Slika 13. Prikaz kinetike reakcije željenih produkata **7a** i **7a'** za reakcije 1-6 uz prikaz ovisnosti udjela produkata o vremenu

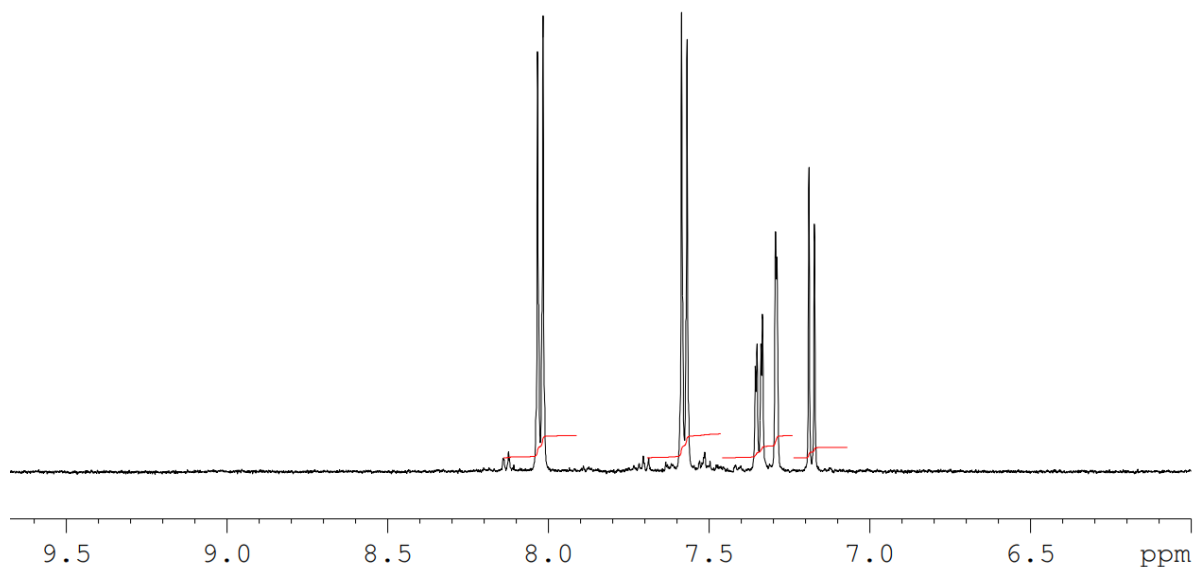
Sinteza na većoj skali provedena je, za razliku od prethodnih primjera, kroz 4 identične reakcije s obzirom da peta reakcija nije polučila zadovoljavajuće rezultate. Reakcije su izvođene pri uvjetima opisanima reakcijom 5 (*Tablica 5*) nakon čega su reakcijske smjese spojene i podvrgnute obradi. Po 20 mg 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzamida (**1a**) otopljeno je u 5 reakcijskih bočica u 20 mL acetonitrila te je takvim otopinama dodano po 0,5 ekvivalenata *n*-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>. Elektrokemijska reakcija ciklizacije provođena je uz grafitnu anodu i katodu pri konstantnom naponu od 10 V i pri temperaturi od 0°C tijekom 2 h.



*Slika 14.* Prikaz udjela spojeva **1a**, **7a** i **7a'** te oksidiranog i dehalogeniranog produkta nakon 2 h provođenja 4 identične reakcije

Kao i u prethodnim reakcijama sinteze na većoj skali, reakcijske se smjese spajaju i ispiru ekstrakcijom s  $\text{NaHCO}_3$  i  $\text{NaCl}$  te naknadnim sušenjem uz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a dobivena smjesa pročišćava se automatiziranom kolonskom kromatografijom na silikagelu uz sustav cikloheksan/etil-acetat (0-10% etil-acetata) kao eluens, pri čemu je uspješno izoliran samo jedan izomer, 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazin (**7a'**), što je dokazano snimanjem NMR spektra. Zaključuje se da je omjer nastajanja dvaju izomera benzoksazina (**7a** i **7a'**) značajno drugačiji (nastaje većinski jedan izomer) nego kod nastajanja dvaju izomera benzotiazina (**6a** i **6a'**) gdje je taj omjer približno 1:1. Također, vidljivo je da prilikom sinteze benzoksazina nastaje znatno veći udio oksidacijskih nusprodukata nego kod sinteze benzotiazina (*Slika 14*).





Slika 15. Aromatski dio  $^1\text{H}$ -NMR spektra za 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazin (**7a'**)

U aromatskom odsječku  $^1\text{H}$ -NMR spektra 6-klor-2-(4-klorfenil)-4*H*-1,3-benzotiazina (**7a'**) vidljiva su 4 dubleta i 1 dublet-dubleta (Slika 15) tako da dva najveća signala na 8,025 ppm i 7,58 ppm pripadaju *para*-klorfenilnoj skupini dok ostali dubleti odgovaraju signalima aromatskog dijela benzotiazina. Pritom, mala konstanta sprege dubleta na 7,29 ppm i dublet-dubleta na 7,36 ppm odgovara sprezi kroz više veza između dva protona u *ortho*-položaju u odnosu na klor.

Konačni produkt **7a'** dobiven je u obliku bijele kristalne krutine čija je masa 9 mg, a ukupno iskorištenje iznosi 9%.

## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

### 4.1. OPĆE NAPOMENE

Elektrokemijske reakcije ciklizacije provedene su na IKA ElectraSyn 2.0 uređaju pri čemu je korišten C-C sustav elektroda.

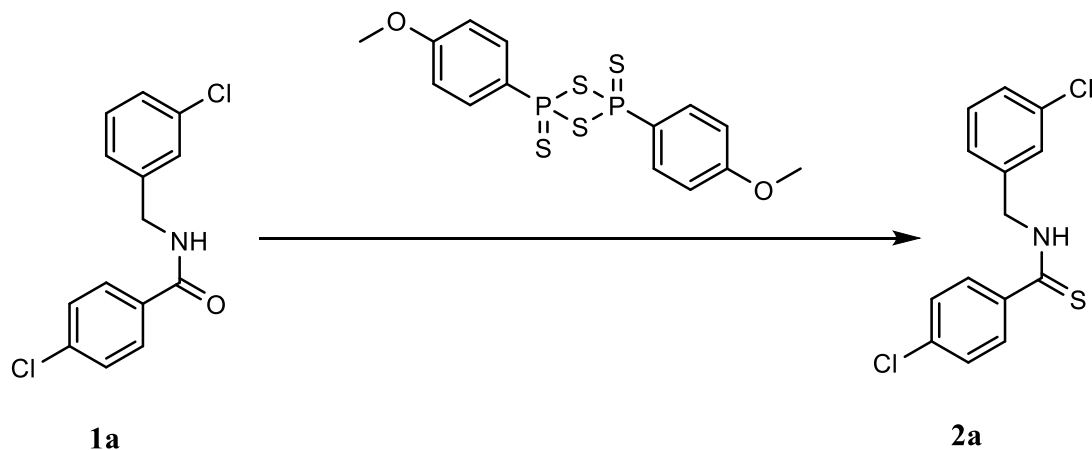
Tijek kemijskih reakcija praćen je metodom tekućinske kromatografije povezane sa spektrometrom masa UPLC-MS/UV modela Waters Acquity na valnoj duljini od 254 nm. Svi uzorci podvrgnuti analizi na navedenom uređaju otopljeni su u acetonitrilu.

Čišćenje i izoliranje dobivenih spojeva provedeno je metodom ekstrakcije s etil-acetatom i NaHCO<sub>3</sub>, odnosno NaCl, a potom i kolonskom kromatografijom na Interchim PuriFlash 520+ i Biotage SP1 instrumentima preko kolona punjenih silikagelom uz etil-acetat/cikloheksan kao eluens.

Kao potvrda za identifikaciju dobivenih spojeva korištena je metoda spektroskopije nuklearne magnetske rezonance (<sup>1</sup>H-NMR) na Bruker Avance III 500 MHz spektrometru, a kao otapalo je korišten DMSO.

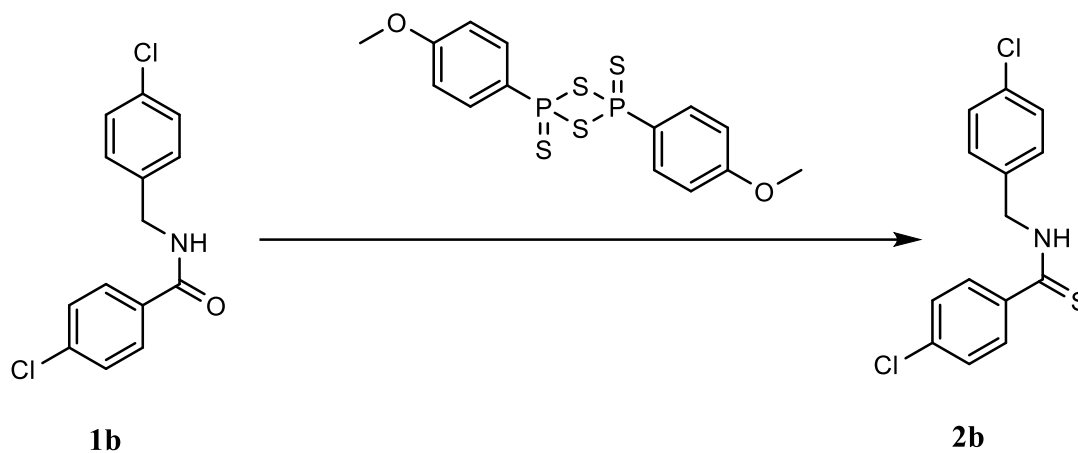
## 4.2. SINTEZA TIOAMIDA

### 4.2.1. SINTEZA 4-KLOR-N-(3-KLORBENZIL)BENZTIOAMIDA



U dvije reakcijske bočice otopi se 200 mg (0,714 mmol, 1 ekv.) 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzamid **1a** i 433,2 mg Lawessonovog reagensa (1,071 mmol, 1,5 ekv.) u 5 mL toluena. Reakcijske smjese zagriju se na treskalici na 110°C tijekom 24 h, a nakon hlađenja na sobnu temperaturu smjese se spoje te se toluen otpari na rotacijskom uparivaču. Ostatak se otopi u etil-acetatu i ispere s NaHCO<sub>3</sub> (1x) i NaCl (2x). Organski se sloj suši 10 min s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom se profiltrira i otapalo se otpari. Produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu etil-acetat/cikloheksan (0-10% etil-acetata) kao eluens, čime se dobiva 420 mg uljastog produkta **2a**.

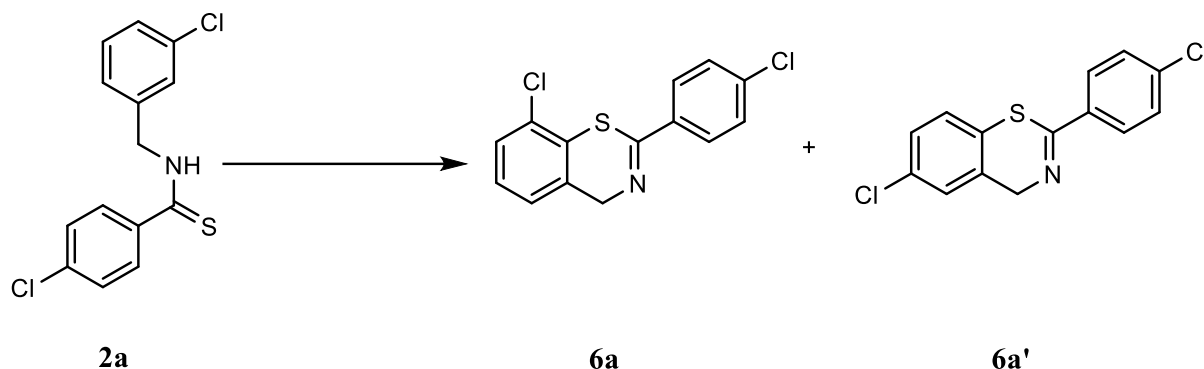
#### 4.2.2. SINTEZA 4-KLOR-N-(4-KLORBENZIL)BENZTIOAMIDA



U dvije reakcijske bočice otopi se 200 mg (0,714 mmol, 1 ekv.) 4-klor-N-(3-klorbenzil)benzamid **1b** i 433,2 mg Lawessonovog reagensa (1,071 mmol, 1,5 ekv.) u 5 mL toluena. Reakcijske smjese zagriju se na treskalici na 110°C tijekom 24 h, a nakon hlađenja na sobnu temperaturu smjese se spoje te se toluen upari na rotacijskom uparivaču. Ostatak se otopi u etil-acetatu i ispere zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (1x) i NaCl (2x). Organski se sloj suši 10 min s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom se profiltrira i otapalo se upari. Produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu etil-acetat/cikloheksan (0-10% etil-acetata) kao eluens, čime se dobiva 296 mg žute krutine **2b**.

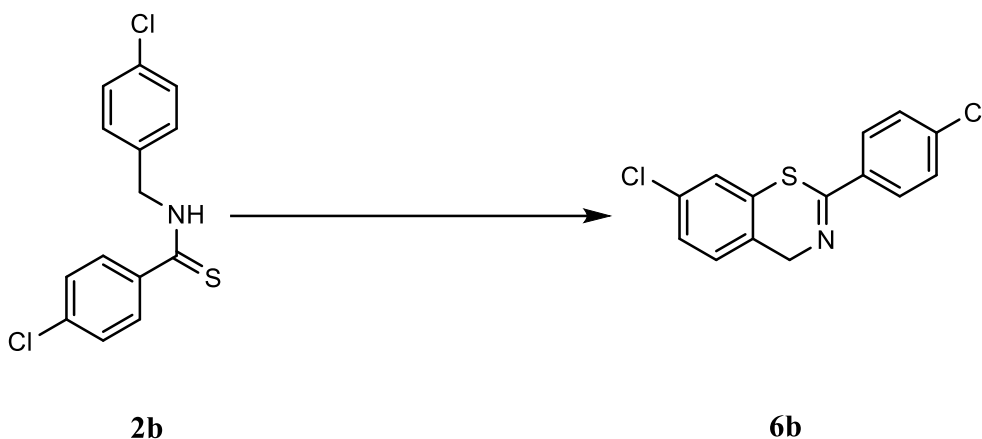
### 4.3. ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4H-1,3-BENZOTIAZINA

#### 4.3.1. SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA



U reakcijskoj bočici s ugljikovom anodom i katodom (svaka je površine 2,64 cm<sup>2</sup>) otopi se 20 mg (0,068 mmol, 1 ekv.) 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzotioamida **2a** i 11,54 mg (0,034 mmol, 0,5 ekv.) *n*Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> u 20 mL acetonitrila. Udaljenost elektroda namještena je na 5 mm, a smjesa se miješa 75 min pri konstantnoj vrijednosti napona od 6,5 V i temperaturi od 0°C. Pokrenuto je 5 identičnih reakcija koje se nakon završetka reakcije spoje, a otapalo se upari. Ostatak se otopi u etil-acetatu i ispere zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (2x) i NaCl (1x). Organski se sloj suši 10 min s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom se profiltrira i otapalo se upari. Produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu etil-acetat/cikloheksan (0-10% etil-acetata) kao eluens, pri čemu se dobivaju dva derivata **6a** i **6a'**. Nakon uparivanja otapala dobiveno je 19,3 mg bijele krutine **6a** i 18,5 mg bijele krutine **6a'**. Ukupno iskorištenje iznosi 38%.

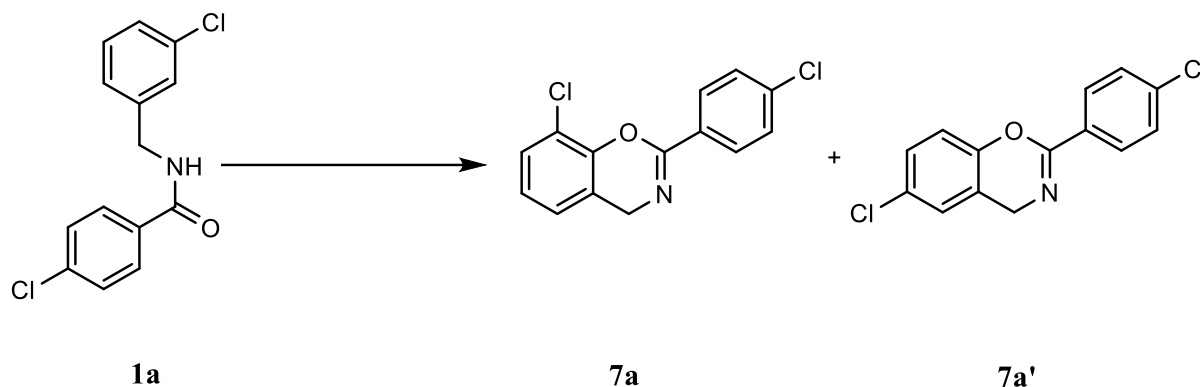
#### 4.3.2. SINTEZA 7-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOTIAZINA



U reakcijskoj bočici s ugljikovom anodom i katodom (svaka je površine 2,64 cm<sup>2</sup>) otopi se 20 mg (0,068 mmol, 1 ekv.) 4-klor-*N*-(4-klorbenzil)benzotioamida **2b** i 11,54 mg (0,034 mmol, 0,5 ekv.) *n*Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> u 20 mL acetonitrila. Udaljenost elektroda namještena je na 5 mm, a smjesa se miješa 75 min pri konstantnoj vrijednosti napona od 6,5 V i temperaturi od 0°C. Pokrenuto je 5 identičnih reakcija koje se nakon završetka reakcije spoje, a otapalo se upari. Ostatak se otopi u etil-acetatu i ispere zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (1x) i NaCl (2x). Organski se sloj suši 10 min s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom se profiltrira i otapalo se upari. Produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu etil-acetat/cikloheksan (0-10% etil-acetata) kao eluens, čime se dobiva 21,8 mg bijele krutine **6b**.

#### 4.4. ELEKTROKEMIJSKA SINTEZA RAZLIČITIH DERIVATA 4H-1,3-BENZOKSAZINA

##### 4.4.1. SINTEZA 8-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOKSAZINA I 6-KLOR-2-(4-KLORFENIL)-4H-1,3-BENZOKSAZINA



U reakcijskoj bočici s ugljikovom anodom i katodom (svaka je površine 2,64 cm<sup>2</sup>) otopi se 20 mg (0,071 mmol, 1 ekv.) 4-klor-*N*-(3-klorbenzil)benzamida **1a** i 12,21 mg (0,036 mmol, 0,5 ekv.) *n*Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> u 20 mL acetonitrila. Udaljenost elektroda namještena je na 5 mm, a smjesa se miješa 2 h pri konstantnoj vrijednosti napona od 10 V i temperaturi od 0°C. Pokrenuto je 5 identičnih reakcija koje se nakon završetka reakcije spoje, a otapalo se upari. Ostatak se otopi u etil-acetatu i ispere zasićenom otopinom NaHCO<sub>3</sub> (1x) i NaCl (1x). Organski se sloj suši 10 min s Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom se profiltrira i otapalo se upari. Produkt se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu etil-acetat/cikloheksan (0-10% etil-acetata) kao eluens, čime se dobiva 9 mg bijele krutine **7a'**. Ukupno iskorištenje iznosi 9%.

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom je radu cilj bio odrediti utjecaj temperature na procese sinteze različitih derivata 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiazina i 2-fenil-4*H*-benzoksazina te ih na taj način optimizirati. U tu je svrhu provedena reakcija elektrokemijske dehidrogenativne ciklizacije halogeniranih tioamida **2a** i **2b** i amida **1a**, pri čemu su uspješno sintetizirani ciklički halogenirani derivati 4*H*-1,3-benzotiazina **6a**, **6a'** i **6b**, kao i ciklički halogenirani derivat 4*H*-1,3-benzoksazina **7a'**. Potrebni prekursori sintetizirani su prema literaturno opisanoj proceduri. Može se zaključiti da su reakcije na 0 °C sporije, ali daju najbolje rezultate, budući da je pri tim uvjetima nastalo najmanje nusprodukata te su postignute najbolje konverzije. Elektrokemijska reakcija ciklizacije 4*H*-1,3-benzotiazina dala je zadovoljavajuće rezultate, s dobrim konverzijama te produktima visoke čistoće i dobrog iskorištenja. Najveće iskorištenje od 38% dobiveno je prilikom sinteze spojeva **6a** i **6a'** (omjer produkata je približno 1:1), dok iskorištenje reakcije sinteze spoja **6b** iznosi 22%. Reakcija ciklizacije 4*H*-1,3-benzoksazina zahtijevala je povećanje napona elektrokemijske reakcije da bi se postigla dobra konverzija, ali je to rezultiralo i nastajanjem dvaju nusprodukata (oksidiranog i dehalogeniranog). Posljedično, iskorištenje ove reakcije je malo (9%), ali je zanimljivo da od moguća dva produkta nastaje uglavnom izomer **7a'**. Može se zaključiti da se promjenom temperature elektrokemijske dehidrogenativne ciklizacije halogeniranih derivata tioamida **2a** i **2b** te amida **1a** može značajno utjecati na selektivnost i konverziju reakcije.



## 6. LITERATURA

1. Little, R.D., A Perspective on Organic Electrochemistry, *J. Org. Chem.*, 2020, 85, 13375-13390.
2. Liu, J., Lu, L., Wood, D., Lin, S., New Redox Strategies in Organic Synthesis by Means of Electrochemistry and Photochemistry, *ACS Cent. Sci.*, 2020, 6, 1317-1340.
3. Ramesh, C.S., Tjark, H.M., Siewert, I., Ackermann, L., Renewable Resources for Sustainable Metallaelectro-catalysed C-H Activation, *Chem. Sci.*, 2020, 11, 8657-8670.
4. Tian, C., Meyer, T.H., Stangier, M., Dhawa, U., Rauch, K., Finger, L.H., Ackermann, L., Cobaltaelectro-catalyzed C-H Activation for Resource Economical Molecular Synthesis, *Nat. Protoc.*, 2020, 15, 1760-1774.
5. Waldvogel, S.R., Janza, B., Renaissance of Electrosynthetic methods for the Construction of Complex Molecules, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, 53, 7122-7123.
6. Horn, E.J., Rosen, B.R., Baran, P.S., Synthetic Organic Electrochemistry: An Enabling and Innately Sustainable Method, *ACS Cent. Sci.*, 2016, 2, 302-308.
7. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the Gold Book). Compiled by McNaught, A.D., Wilkinson, A., Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997, DOI: 10.1351/goldbook
8. Rafiee, M., Mayer, M.N., Punchichewa, B.T., Mumau, M.R., Constant Potential and Constant Current Electrolysis: An Introduction and Comparison of Different Techniques for Organic Electrosynthesis, *The Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86 (22), 15866-15874.
9. Yu, H., Jiao, M., Huang, R., Fang, X., Electrochemical Intramolecular Dehydrogenative Coupling of *N*-benzyl(thio)amides: a Direct and Facile Synthesis of 4*H*-1,3-benzoxazines and 4*H*-1,3-benzothiazines, *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 2004-2009.
10. Zhu, C., Ang, N.W.J., Meyer, T.H., Qiu, Y., Ackermann, L., Organic Electrochemistry: Molecular Synthesis with Potential, *ACS Cent. Sci.*, 2021, 7, 415-431.
11. Nutting, J.E., Gerken, J.B., Stamoulis, A.G., Bruns, D.L., Stahl, S.S., „How Should I Think About Voltage? What is Overpotential?": Establishing an Organic Chemistry Intuition for Electrochemistry, *J. Org. Chem.* 2021, 86, 22, 15875-15885.
12. Yang, Y., Lan, J., You, J., Oxidative C-H/C-H Coupling Reactions between Two (Hetero)arenes, *Chem. Rev.* 2017, 117, 13, 8787, 8863.

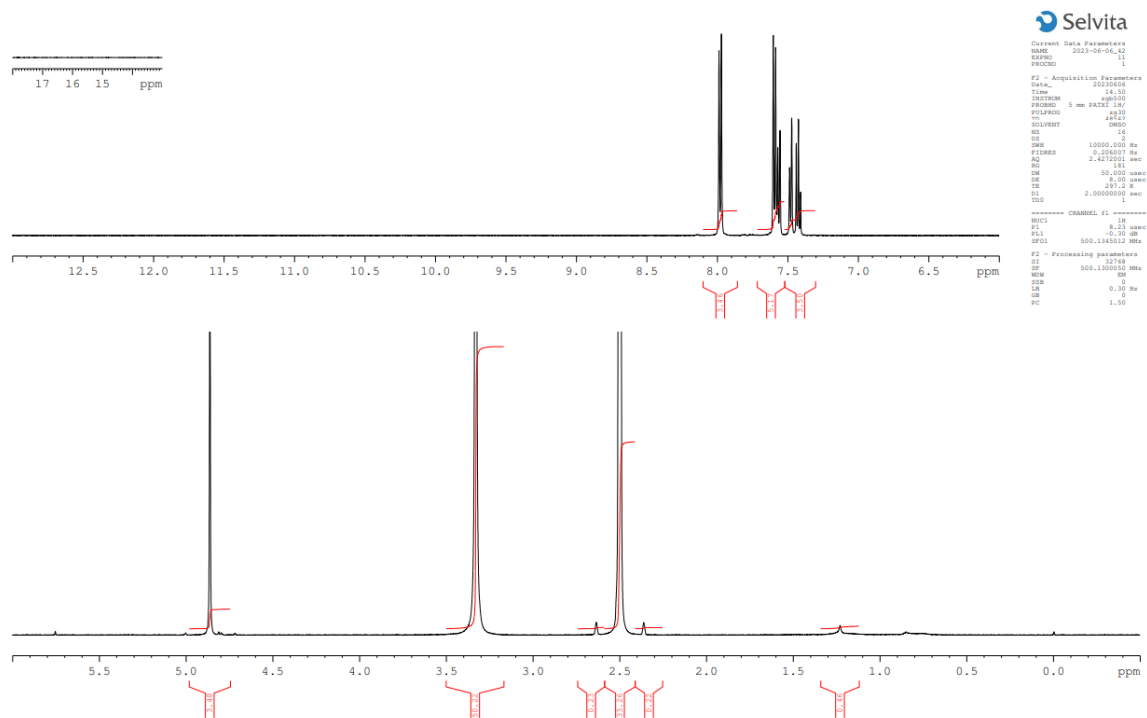
13. Li, C.J., Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Transformations, *Acc. Chem. Res.* 2009, 42, 2, 335-344.
14. Yeung, C.S., Dong, V.M., Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon-Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon-Hydrogen Bonds, *Chem. Rev.*, 2011, 111, 3, 1215-1292.
15. Beccalli, E.M., Brogini, G., Martinelli, M., Sottocornola, S., C-C, C-O, C-N Bond Formation on sp(2) Carbon by Pd(II)-catalyzed Reactions Involving Oxidant Agents, *Chem. Rev.*, 2007, 107 (11), 5318-5365.
16. Huang, H., Stewart, T., Gutmann, M., Ohhara, T., Niimura, N., Li, Y.X., Wen, J.F., Bom, R., Wong, H.N.C., To Flip or Not To Flip? Assessing the Inversion Barrier of the Tetraphenylene Framework with Enantiopure 2,15-Dideuteriotetraphenylene and 2,7-Dimethyltetraphenylene, *J. Org. Chem.*, 2009, 74 (1), 359-369.
17. Lyons, T.W., Sanford, M.S., Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions, *Chem. Rev.*, 2010, 110 (2), 1147-1169.
18. Li, Z.P., Li, C.J., Catalytic Allylic Alkylation via the Cross-Dehydrogenative-Coupling Reaction Between Allylic sp(3) C-H and Methylenic sp(3) C-H Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128 (1), 56,57.
19. Li, X., Hewgley, J.B., Mulrooney, C.A., Yang, J.M., Kozlowski, M.C., Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-diazadecalin Metal Complexes: Efficient Formation of Chiral Functionalized BINOL Derivates, *J. Org. Chem.*, 2003, 68 (14), 5500-5511.
20. Guo, X.W., Pan, S.G., Liu, J.H., Li, Z.P., One-Pot Synthesis of Symmetric and Unsymmetric 1,1-Bis-indolymethanes via Tandem Iron-Catalyzed C-H Bond Oxidation and C-O Bond Cleavage, *J. Org. Chem.*, 2009, 74 (22), 8848-8851.
21. Suzuki, C., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M., *Org. Lett.*, 2015, 17, 1597-1600.
22. Mu, X.J., Zou, J.P., Zeng, R.S., Wu, J.C., *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4345-4347.
23. Osipov, D.V., Osyanin, V.A., Khaysanova, G.D., Masterova, E.R., Krasnikov, P.E., Klimochkin, Y.N., *J. Org. Chem.*, 2018, 83, 4775-4785.
24. Dikcal, F., Ozturk, T., Cinar, M.E., *Org. Commun.*, 2017, 10, 56.
25. Magne, V., Ball, L.T., *Chem. Eur. J.*, 2019, 25, 8903.
26. Goldust, M., Rezaee, E., Masoudnia, S., Raghitar, R., *Ann Parasitol*, 2013, 59, 119.
27. Yuan, Y., Giri, G., Ayzner, A.L., Zoombelt, A.P., Mannsfred, S.C.B., Chen, J., Nordlund, D., Toney, Huang, J., Bao, Z., *Nat. Commun.*, 2014, 5, 3005.

28. Okamoto, T., Mitsui, C., Yamagishi, M., Nakahara, K., Soeda, J., Hirose, Y., Miwa, K., Sato, H., Yamano, A., Matsuhita, T., Uemura, T., Takeya, J., *Adv. Mater.*, 2013, 25, 6392-6397.
29. Lee, C.F., Liu, Y.C., Badsara, S.S., *Chem. Asian J.*, 2014, 706, 722.
30. Dai, C., Xu, Z., Huang, F., Yu, Z., Gao, Y.F., *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 4414.
31. Liu, C., Zhang, H., Shi, W., Lei, A., *Chem. Rev.*, 2011, 111, 1780.
32. Shen, C., Zhang, P., Sun, Q., Bai, S., Hor, T.S.A., Liu, X., *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 291.
33. Bose, D.S., Idrees, M., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 8261.
34. Zhang, G., Liu, C., Yi, H., Meng, Q., Bian, C., Chen, H., Jian, J.X., Wu, L.Z., Lei, A., *Am. Chem. Soc.*, 2015, 137, 9273.
35. Wang, P., Tang, S., Lei, A., Electrochemical Intramolecular Dehydrogenative C-S Bond Formation for the Synthesis of Benzothiazoles, *Green Chem.*, 2017, 19, 2092-2095.

## 7. PRILOZI

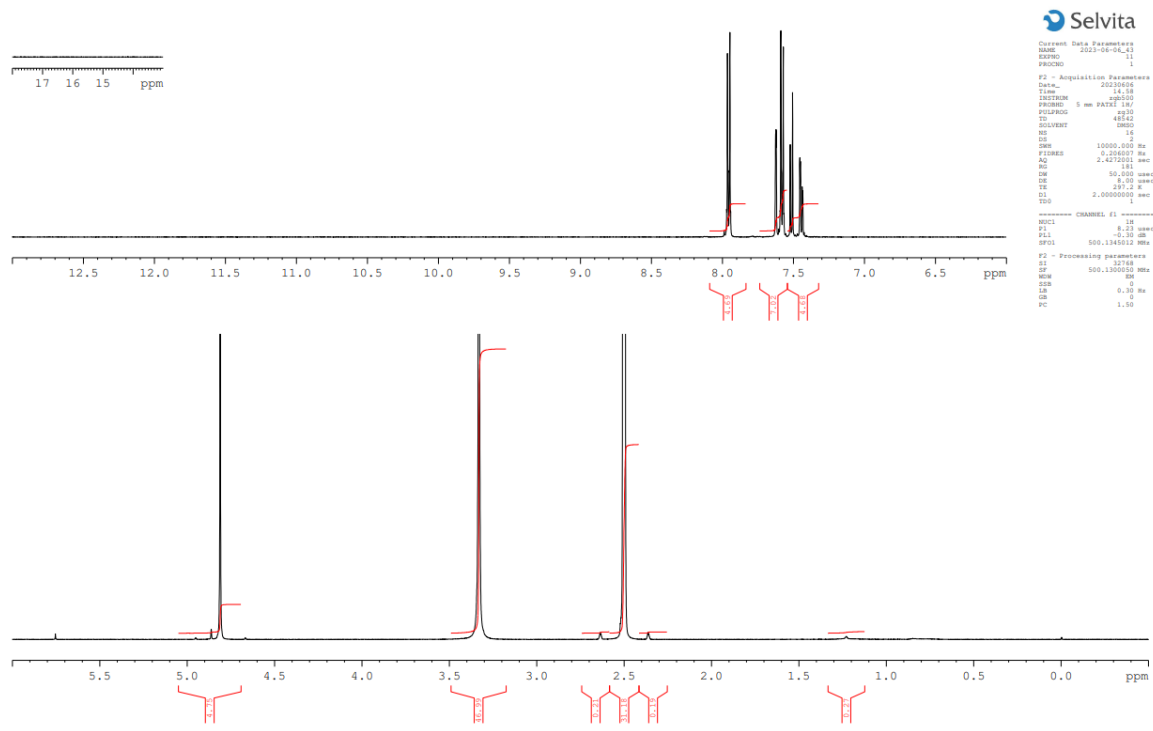
### Prilog 1.

<sup>1</sup>H-NMR spektar za 8-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazin (6a)



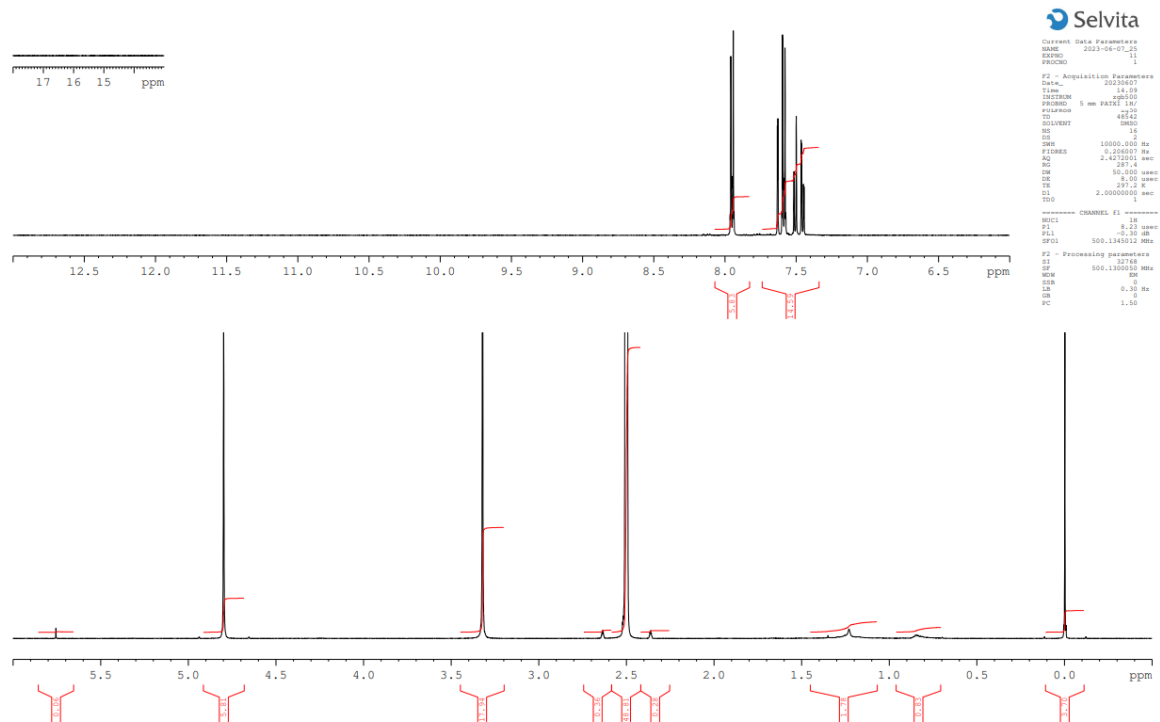
Prilog 2.

<sup>1</sup>H-NMR spektar za 6-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazin (6a')



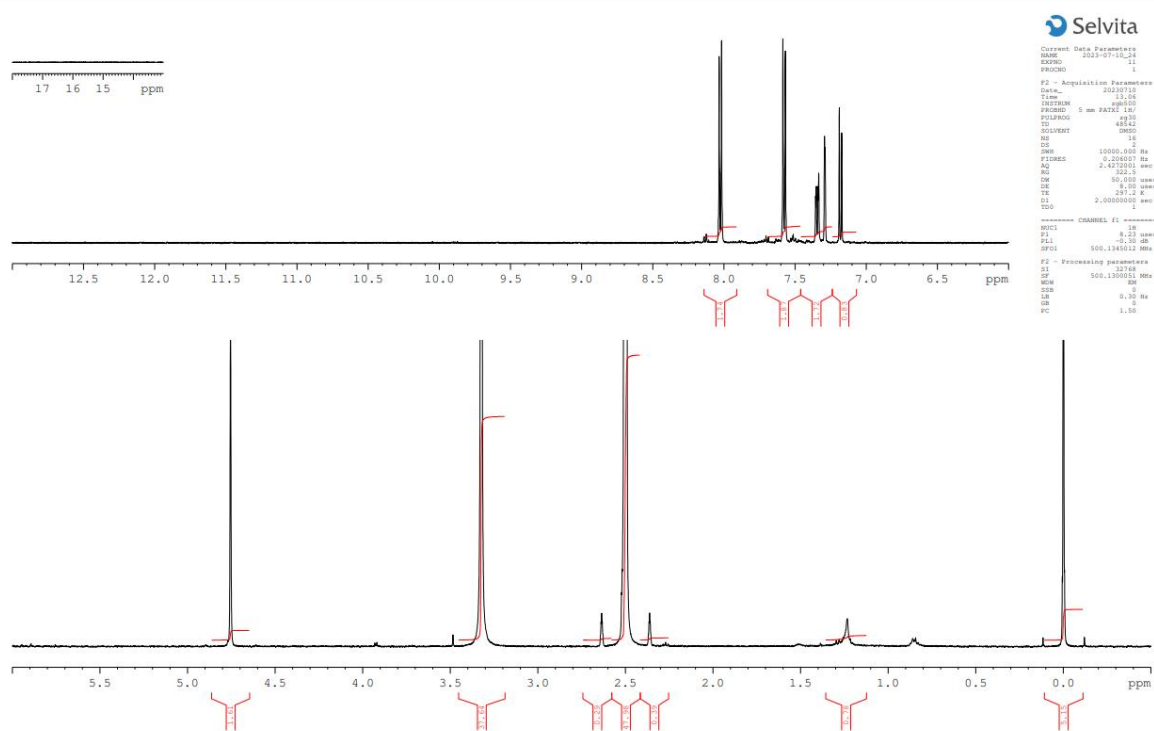
Prilog 3.

<sup>1</sup>H-NMR spektar za 7-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazin (**6b**)



Prilog 4.

<sup>1</sup>H-NMR spektar za 6-klor-2-(4-klorfenil)-4H-1,3-benzotiazin (7a')



## ŽIVOTOPIS

Zovem se Karlo Grubišić [REDACTED] Osnovnu školu „Antuna Branka Šimića“ pohađao sam od 2007. do 2015. godine, a iste godine upisao sam XVI. gimnaziju u Zagrebu. Usporedo s osnovnom i srednjom školom pohađao sam i Glazbenu školu „Elly Bašić“ od 2008. do 2019. Srednjoškolsko obrazovanje završio sam 2019. godine te sam upisao prijediplomski studij „Primijenjena kemija“ na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Stručnu praksu odradio sam u Plivi d.o.o. u odjelu „Istraživanje i razvoj - Kemija“ gdje sam pobliže upoznao metode organske sinteze, kao i rad na UPLC-MS uređajima. Završni rad izradio sam u Selviti d.o.o. na temu *Utjecaj temperature na elektrokemijsku reakciju ciklizacije N-benzilamida i N-benziltioamida* gdje sam stekao znanje o elektrokemijskom putu sinteze organskih molekula, kao i izolaciji istih na uređaju za kolonsku tekućinsku kromatografiju.