

# Termičke transformacije 3- i 4-[4-(2-vinifenil)buta-1,3-dienil]piridina

---

**Hodak, Josipa**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2016**

*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:149:602286>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-28**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Josipa Hodak**

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Josipa Hodak

**TERMIČKE TRANSFORMACIJE 3- I 4-[4-(2-  
VINILFENIL)BUTA-1,3-DIENIL]PIRIDINA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Irena Škorić  
Neposredni voditelj: dr. sc. Ivana Šagud, poslijedoktorand

Članovi ispitnog povjerenstva:  
izv. prof. dr. sc. Irena Škorić  
dr. sc. Ivana Šagud, poslijedoktorand  
izv. prof. dr. sc. Jelena Macan

Zagreb, rujan 2016.

## SAŽETAK

U cilju proučavanja utjecaja heterocikličke jezgre kao supstituenta na termičko ponašanje konjugiranih butadienskih sustava, korišteni su novi piridinski derivati butadiena, 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**1**) i 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**2**). Spojevi **1** i **2** sintetizirani su Wittigovom reakcijom kao smjese geometrijskih izomera. Novosintetizirani derivati **1** i **2** podvrgnuti su termičkim reakcijama u različitim otapalima u cilju pripreme novih bicikličkih struktura termičkim putem, te proučavanja reakcijskog mehanizma. Početni spojevi pokazali su različito termičko ponašanje te se pokazalo da je reakcija najučinkovitija u toluenu kao otapalu. Termička reakcija spoja **1** nije dovela do nastanka produkta u značajnom iskorištenju niti u jednom od korištenih otapala, dok termičkom reakcijom spoja **2** dolazi do ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacije u biciklički produkt 4-[(2*S*,2*aR*,8*bS*-7)-1*H*,2*H*,2*aH*,3*H*,4*H*,8*bH*-ciklobuta[*a*]naftalen-2-il]piridin (**7**). Polazni spojevi **1** i **2** te produkt termičke reakcije **7**, okarakterizirani su modernim spektroskopskim metodama, jednodimenzionalnim i dvodimenzionalnim NMR tehnikama.

**Ključne riječi:** termičke reakcije, ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacija, butadieni, piridinski derivati, spektroskopija.

## SUMMARY

In order to study the influence of heterocyclic nuclei as a substituent on the thermal behavior of the conjugated butadiene system, new pyridine derivatives of butadiene, 3-[4-(2-vinylphenyl)buta-1,3-dienyl]pyridine (**1**) and 4-[4-(2-vinylphenyl)buta-1,3-dienyl]pyridine (**2**), were prepared. They were synthesized by Wittig reaction as a mixture of geometric isomers. The newly synthesized derivatives **1** and **2** were subjected to thermal reactions in various solvents in the context of preparation of new bicyclic structures by reactions *via* thermal pathways and in order to investigate the reaction mechanism. The starting compounds showed different thermal behavior and it has been shown that the reaction goes best in toluene as solvent. Thermal reaction of the compound **1** did not entail a product in a significant yield in any solvent, while the thermal reaction of the compound **2** lead to  $(8\pi, 6\pi)$ -electrocyclic formation of the bicyclic product 4-[(2*S*,2*aR*,8*bS*-7)-1*H*,2*H*,2*aH*,3*H*,4*H*,8*bH*-cyclobuta[*a*]naphthalen-2-yl]pyridine (**7**). The starting compounds **1** and **2** and the thermal reaction product **7** have been characterized by modern spectroscopic methods, one-dimensional and two-dimensional NMR techniques.

**Keywords:** thermal reaction,  $(8\pi, 6\pi)$ -electrocyclization, butadiene, pyridine derivatives, spectroscopy.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	<b>2</b>
2.1. Wittigova reakcija.....	2
2.2. Termičke reakcije poliena .....	5
2.3. Termičke reakcije supstituiranih butadiena .....	11
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>14</b>
3.1. Uvod.....	14
3.2. Sinteza i spektroskopska svojstva novih butadienskih spojeva s piridinom (1 i 2).....	16
3.2.1. Sinteza i spektroskopska svojstva 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (1) ...	16
3.2.2. Sinteza i spektroskopska svojstva 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (2) ..	18
3.3. Termičke transformacije 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (1) i 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (2).....	21
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>26</b>
4.1. Opće napomene .....	26
4.2. Sinteza 3-(3/4-piridil)akrilaldehida (3,4) .....	27
4.2.1. Sinteza 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (1) Wittigovom reakcijom.....	28
4.2.2. Sinteza 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (2) Wittigovom reakcijom.....	30
4.3. Termičke transformacije 3/4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (1,2) .....	33
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>35</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>36</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>37</b>

# 1. UVOD

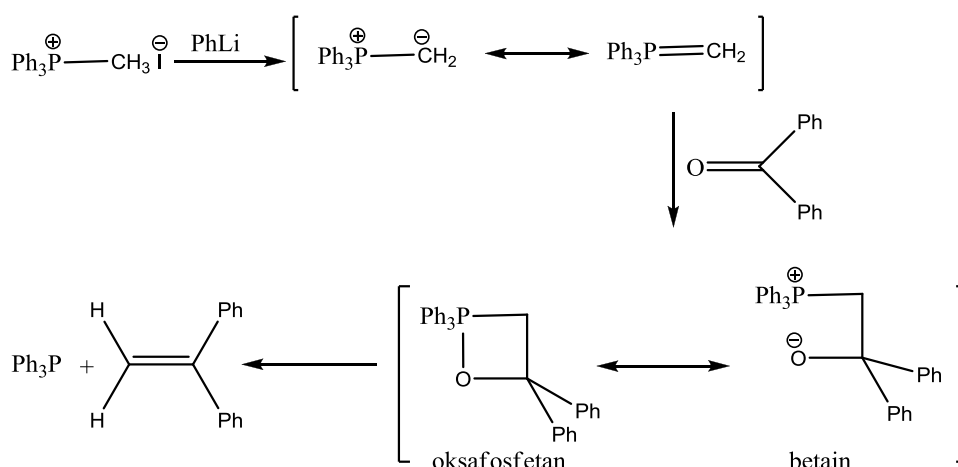
Studij termičkih reakcija proučava kemijsko i fizikalno ponašanje materije u pobuđenom stanju gdje je do pobude došlo pod utjecajem termičke energije. Termičke reakcije uključuju reakcije elektrociklizacije koje predstavljaju važan sintetski put za nastajanje kompleksnih policikličkih struktura. Dolazi do reorganizacije elektrona u molekuli koja je inicirana toplinskom energijom, pri čemu unutarnjom konverzijom i relaksacijom u početnoj molekuli dolazi do intra- ili intermolekulskih transformacija te nastaje novi ciklički spoj. Proučavajući termičko ponašanje piridinskih derivata butadiena dobivaju se novi biciklički sustavi koje je lako dalje modificirati u vidu totalnih sinteza biološki aktivnih spojeva s bicikličkim kosturom.

U ovom radu nastavljena su dosadašnja istraživanja na *o*-vinilfenil-butadienima, cikloheksatrienskih derivata s centralnom dvostrukom vezom ugrađenom u aromatski prsten. Korišteni su novi, do sada nepoznati u literaturi, butadienski derivati prethodno sintetizirani i opisani unutar istraživačke grupe, koji su termičkim putem prevedeni u nove spojeve čije su strukture zatim dokazane spektroskopskim metodama. Za identifikaciju dobivenih polaznih butadienskih sustava korištene su spektroskopske metode koje se danas najčešće koriste u karakterizaciji organskih spojeva, a to su jednodimenzionalne i dvodimenzionalne  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR tehnike. Cilj ovog rada prije svega je bio definirati mehanizme kojim reagiraju novi butadienski derivati u termičkim reakcijama, te kako na to ponašanje utječe novouvedeni dušik piridinske jezgre.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Wittigova reakcija

Wittigova reakcija kao reakcija fosfornog ilida s aldehidom ili ketonom, koju su prvi put opisali 1953. Wittig i Geissler (shema 2.1.), jedna je od najčešće primjenjivanih metoda za karbonilne olefinacije.<sup>1</sup>



Shema 2.1. Mehanizam Wittigove reakcija.

Bit same Wittigove sinteze je nukleofilni napad ilida na karbonilni ugljik pri čemu nastaje *betain* (ilidi su spojevi tipa  $\text{R}_3\text{N}^+ = \text{C}^-\text{R}_2$ , kao i  $\text{R}_3\text{P}^+ = \text{C}^-\text{R}_2$ ; betaini su spojevi po strukturi slični u prirodi nadenom betainu,  $((\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-)$  koji često spontano prelazi eliminacijom u produkt. Reakcija se odvija u blagim uvjetima, a položaj dvostruke veze točno je određen. Za tu se reakciju mogu upotrijebiti najrazličitiji karbonilni spojevi te razni ilidi. Wittigova reakcija može se provesti i s karbonilnim i drugim spojevima te tako daje alkene i druge produkte. Faktori koji utječu na *E*- i *Z*- stereoselektivnost su razjašnjeni i mogu se jednostavno kontrolirati pažljivim izborom fosfornih reagensa i uvjeta reakcije.<sup>1,2</sup>

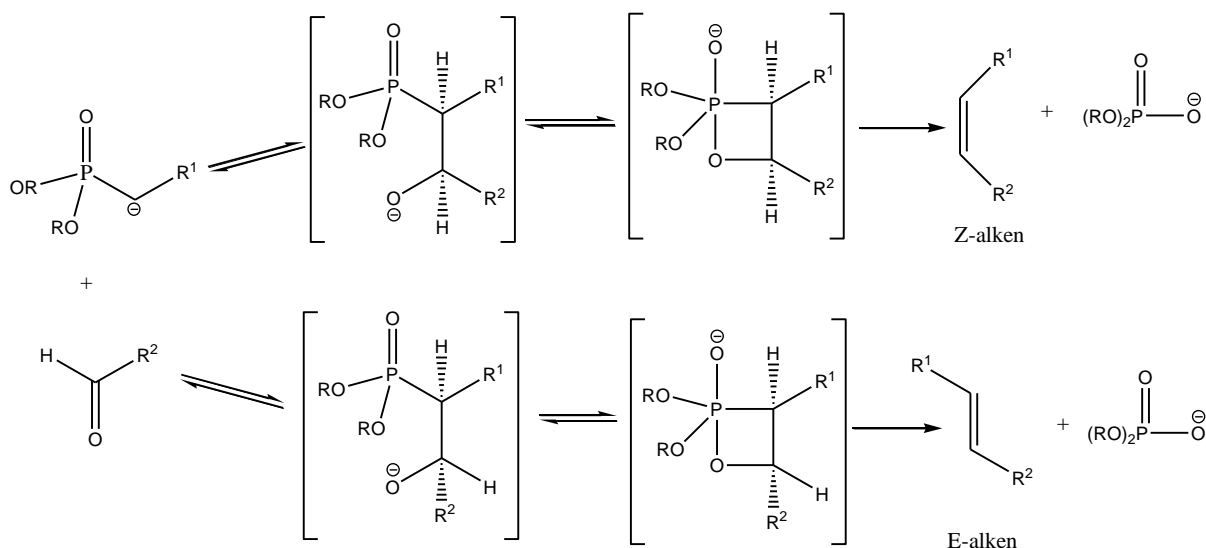
Zna se da široki izbor fosfornih reagensa sudjeluje u Wittigovoj reakciji i točna priroda tih reagensa obično se koristi za podjelu Wittigove reakcije u tri glavne skupine, a to su: „klasična“ Wittigova reakcija s fosfonijevim ilidima, Horner-Wadsworth-Emmonssova reakcija s fosfatnim anionima, te Horner-Wittigova (HW) reakcija s fosfin-oksidnim anionom.



Svaki od ovih tipova reakcije ima različite prednosti i nedostatke i to se mora uzeti u obzir pri odabiru odgovarajuće metode za određenu sintezu.<sup>1</sup>

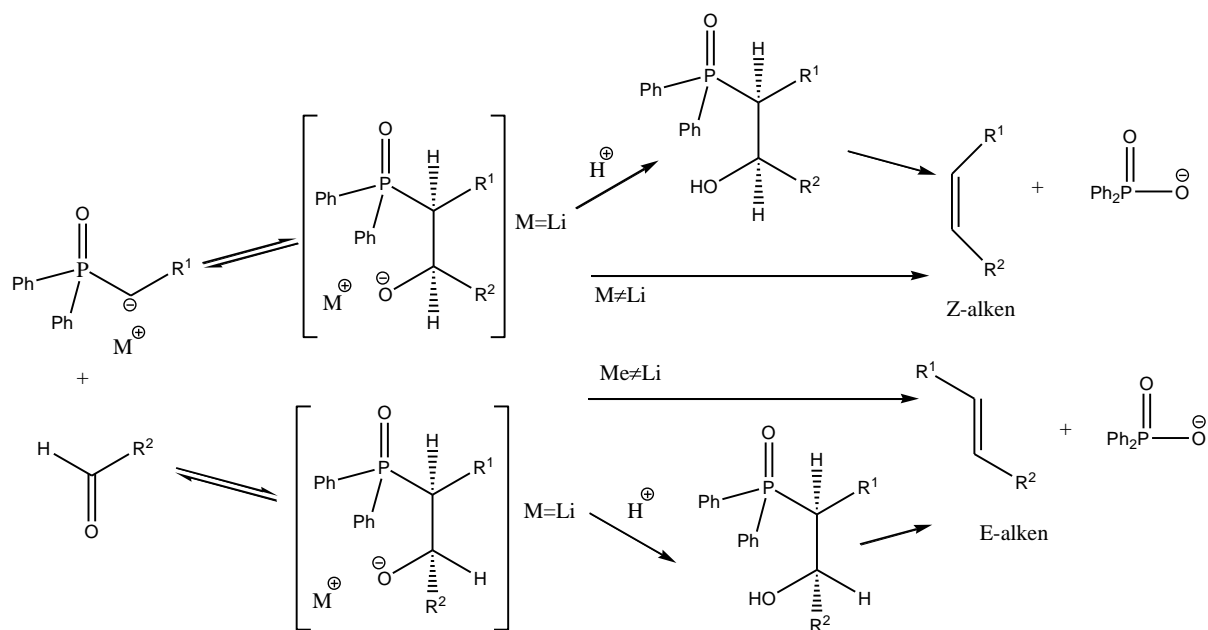
Izvorni rad Wittiga i Geisslera, kao što je prikazano u shemi 2.1., daje dobar primjer „klasične“ Wittigove reakcije u kojoj fosforni ilid reagira s aldehidom ili ketonom da bi se dobio odgovarajući alken i fosfin-oksid. Ova reakcija je općenita i pruža pogodan postupak za pripremu niza alkena s visokom stereokontrolom. Polazni fosforni ilidi lako se proizvode dodavanjem prikladne baze u odgovarajuću fosforu sol. Nestabilizirani ilidi zahtijevaju jake baze (kao što je BuLi) pod inertnim uvjetima, a stabilizirani ilidi zahtijevaju slabije baze (npr. vodena otopina hidroksida alkalijskih metala).<sup>1</sup>

Horner-Wadsworth-Emmons reakcija (HWE) je reakcija fosfonatnog stabiliziranog karbaniona s karbonilnim spojem (shema 2.2.). Fosfonati korišteni ovdje znatno su reaktivniji nego klasični Wittigovi stabilizirani ilidi i kao takvi reagiraju s ketonima i aldehidima. Druga prednost HWE reakcije je da su fosforni nusprodukti topljivi u vodi i stoga se mogu lako odvojiti od željenog produkta. Fosfonati koji nemaju stabilizirajući  $\alpha$ -supstituent na  $R^2$  (npr.  $\text{COO}^-$ ,  $\text{COOR}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ , vinil, aril  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $\text{OR}$  ili  $\text{NR}_2$ ) općenito rezultiraju malim iskorištenjem. Polazni fosfonati lako se dobivaju pomoću Arbuzove reakcije trialkil-fosfita s organskim halogenidom.<sup>1</sup>



**Shema 2.2.** Horner–Wadsworth–Emmonsova reakcija.

Horner i suradnici su prvi opisali pripremu alkena tretiranjem fosfin-oksida s bazom uz dodavanje aldehida (shema 2.3.). U početnim eksperimentima upotrebljavao se kao baza kalijev *tert*-butoksid pri čemu se izravno dobivao alken, ali brzo se shvatilo da uporaba litijeve baze omogućuje da se intermedijeri,  $\beta$ -hidroksifosfinoksidni diastereomeri, mogu izolirati i odvojiti. Svaki diastereomer se zatim može odvojeno tretirati bazom da bi se dobio odgovarajući alken s visokom geometrijskom čistoćom. Kao kod reakcije HWE i kod HW reakcija dolazi do nastanka fosfinatnog nusprodukta koji je topljiv u vodi i stoga se lako može odvojiti od željenog alkena.<sup>1</sup>



**Shema 2.3.** Horner–Wittigova reakcija.

## 2.2. Termičke reakcije poliena

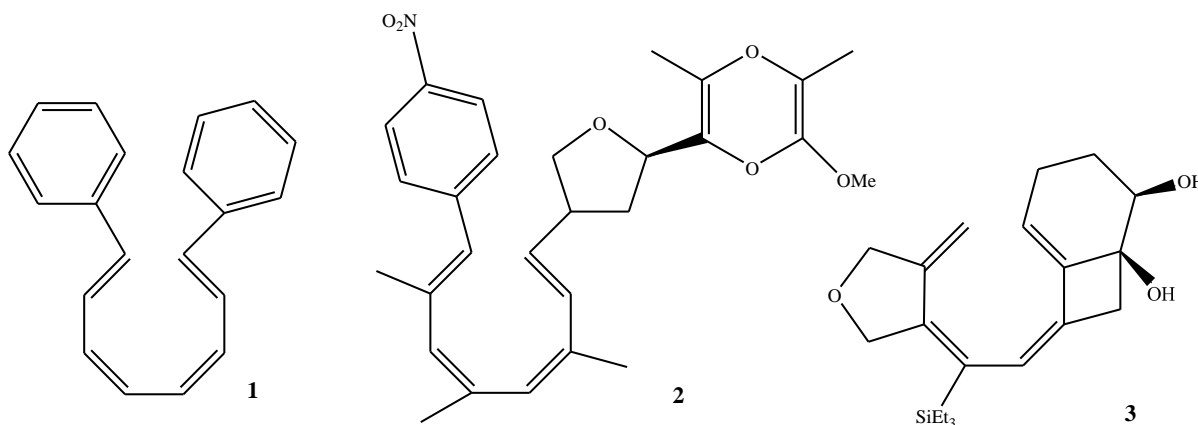
Dieni i polieni su spojevi koji se pojavljuju u velikom broju organskih reakcija, te su sastavni dijelovi velikog broja spojeva koji se mogu pronaći u prirodi i ljudskom organizmu, uključujući i terpen, kolesterol i vitamin A.<sup>3</sup>

Vrste reakcija koje su česte kod konjugiranih diena i poliena su elektrociklizacije. Ove reakcije su sintetski važne i vjeruje se da su uključene u biosintezi mnogih prirodnih spojeva. Te reakcije uključuju toplinske  $6\pi$ -elektrociklizacije konjugiranih triena koje su najčešće od svih elektrociklizacija zastupljene u sintezi. U takvom postupku mogu biti formirani svi ciklički ugljikovi i heterociklički prsteni. Takve reakcije dovode do stvaranja konjugiranih cikloheksadienskih jedinica, koje su termodinamički stabilnije i obično zahtijevaju aktivaciju relativno visokim temperaturama. Cikloheksadienski produkti mogu sudjelovati u reakcijama, kao što su Diels-Alderove cikloadicije i takve kaskadne reakcije stvaraju vrlo kompleksne molekulske strukture.<sup>3</sup>

Kao primjer dana je termička ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacija 1,3,5,7-oktatetraena s jednom dvostrukom vezom ugrađenom u aromatskom ostatku. Prema ovom postupku, [3,4]-benzo-8-supstituirani derivati oktatetraena *cis,trans*-1-(*o*-vinilfenil)-4-(R = Me, Ph, 2-furil)buta-1,3-diena, prevedeni su u nove *endo*-7-(R=Me,Ph,2-furil) i *exo*-(R=Me)-2,3-benzobicyklo[4.2.0]okta-2,4-diene. Mehanizam reakcije također je ispitivan i DFT kvantno-kemijskim proračunima. M06 / 6-311 + G (d, p) // M06 / 6-31 + G (d, p) koji pokazuju da stvaranje jednog *endo*-izomera u slučaju fenilnog i 2-furilnog supstituenta određuje veća aktivacija barijere za *exo*- $6\pi$ -elektrociklizacije nego za  $8\pi$ -ciklookretanje.<sup>4</sup>

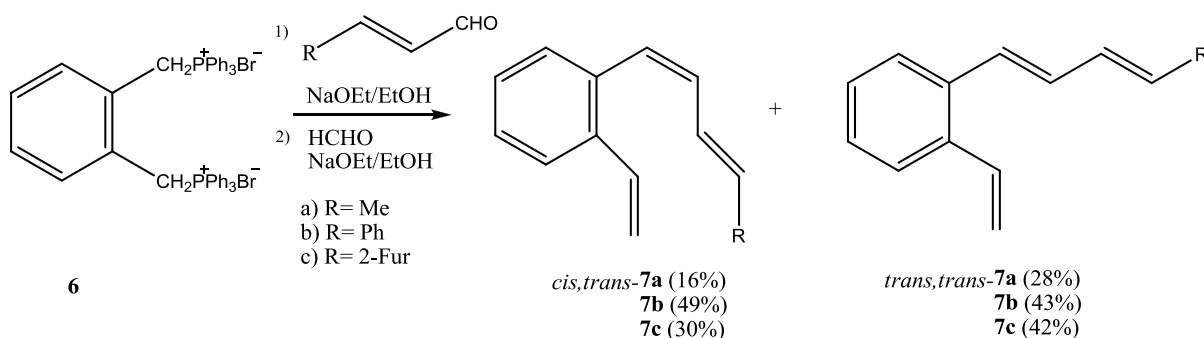
Elektrocikličke reakcije predstavljaju važan sintetski put za složene policikličke strukture. Ovo je skupina pericikličkih reakcija konjugiranih poliena interkonvertiranih u nezasićeni ciklički spoj koji sadrži jednu ugljik-ugljik dvostruku vezu manje nego početni polien. Ove reakcije provedene termički, odvijaju se s vrlo visokim stupnjem stereoselektivnosti, što se može tumačiti na temelju Woodward-Hoffmann-ovih pravila o selektivnosti. Neke od reakcija unutar ove skupine imaju biosintetsku važnost. Pretpostavlja se da bicyklo[4.2.0]oktadienski kostur, koji se obično nalazi u prirodnim spojevima, nastaje biosintetski iz ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrocikličkih kaskadnih reakcija. U literaturi se pojavljuje i termička reakcija nekoliko derivata ciklooktatetraena također nastalih ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacijskim reakcijskim mehanizmom, a u svim slučajevima je utvrđeno da je

konfiguracija dvostruke veze od ključne važnosti za reaktivnost. Primjeri su prikazani na slici 2.1. na molekulama **1** i **2** u kojima su supstituenti vezani na krajeve tetraena. ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacija se relativno neometano odvija. Nasuprot tome,  $6\pi$ -elektrociklizacija tetraena **3** ne slijedi inicijalni  $8\pi$ -elektrociklizacijski korak.  $6\pi$ -elektrociklizacije također se ne odvijaju u derivatima oktatetraena s dvostrukom vezom ugrađenom u dihidropiranske ili cikloheksenske prstene.<sup>4</sup>



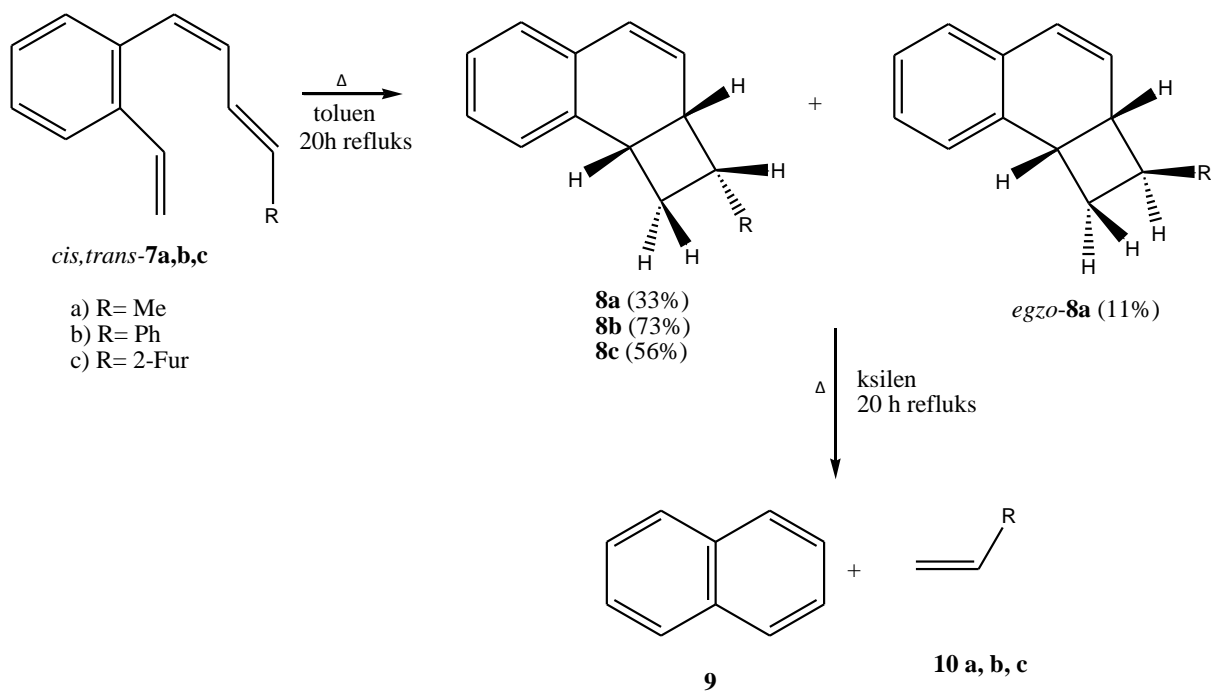
**Slika 2.1.** Primjeri oktatetraenskih sustava **1-3** koji su podvrgnuti ( $8\pi,6\pi$ )-elektrociklizaciji.

Spojevi na kojima su istraživane neke termičke reakcije pripremljeni su “one-pot” sintezama (reakcije u „jednom loncu“), a taj postupak temelji se na dvostrukoj Wittigovoj reakciji, počevši od aromatske difosfatne soli **6** i dva aldehida (shema 2.4.). Koristeći komercijalno dostupan krotonaldehid ( $R = \text{Me}$ ), 3-fenilprop-3-enal ( $R = \text{Ph}$ ) ili furilakrilaldehide ( $R = 2\text{-furi}$ ) u njihovim *trans*-konfiguracijama i uz pravilno dodavanje tih aldehida, formaldehida i baza, dobiveni su *cis*, *trans*-**7** i *trans*, *trans*-**7** izomeri u visokom iskorištenju.<sup>4</sup>



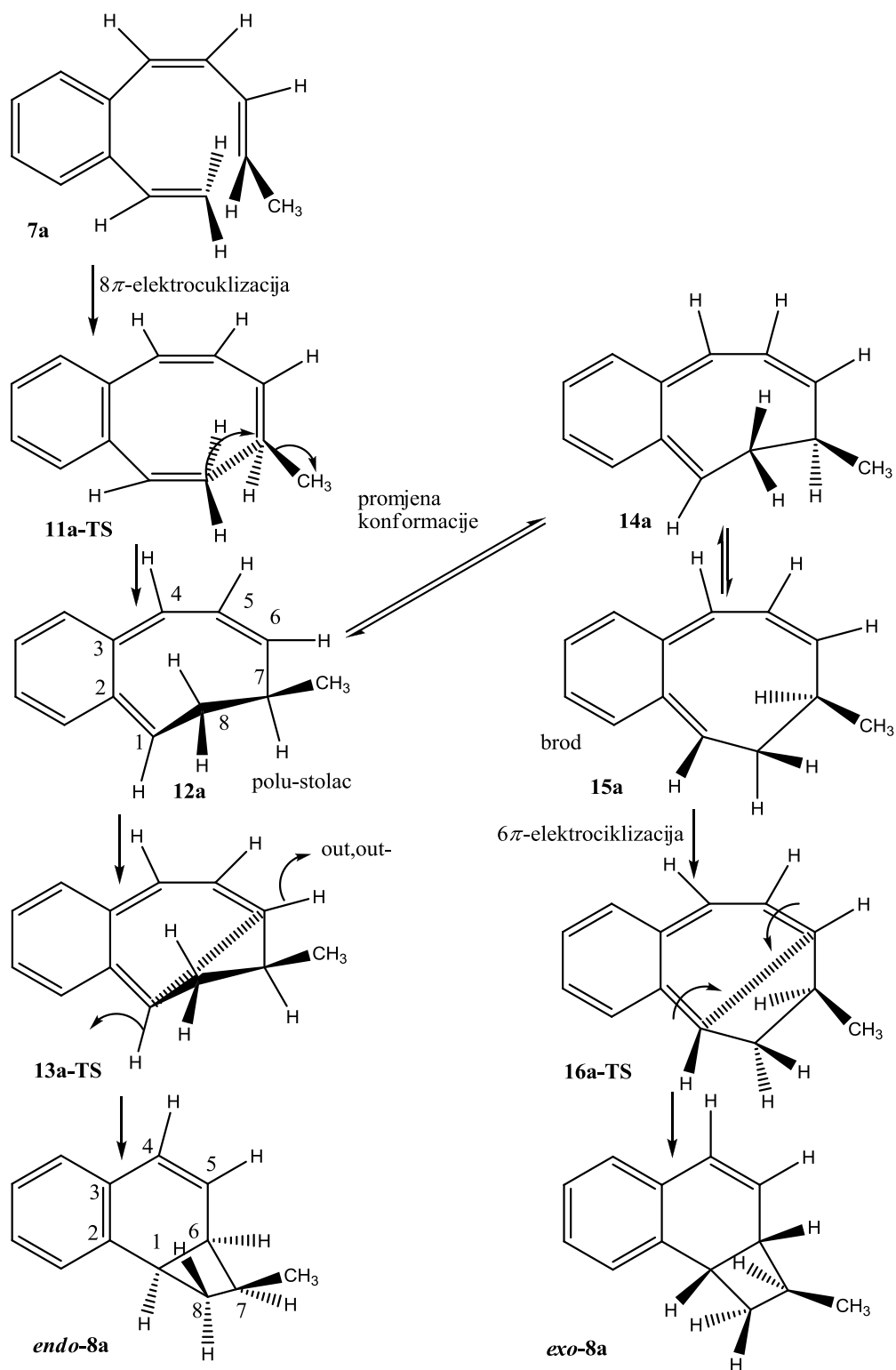
**Shema 2.4.** Sintaza benzo-oktatetraena **7a-7c**.

Reaktivnost u termičkim reakcijama se istraživala za sva tri *cis,trans*-benzooktatetraena **7a-c** pri promjeni temperaturnih uvjeta (shema 2.5.). U skladu s dostupnim podacima iz literature o toplinskim ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacijama, rezultati pokazuju da je za odvijanje reakcija oktatetraenskog  $\pi$ -sustava ugrađenog u aromatski prsten potrebna znatno viša temperatura ciklizacije (refluks u toluenu) od oktatetraena supstituiranih na krajevima (kao što su **1** i **2**). Pri refleksu spoja **7a** u toluenu (111 °C, 20 h) dobije se smjesa dva izomerna produkta, *endo*- i *exo*-7-metil-2,3-benzobicyklo[4.2.0]okta-2,4-diena (**8a**) u omjeru 3:1 i s ukupnim iskorištenjem od 44%. Stereokemija dva izomera određena je iz 2D COSY (COrrrelation SpectroscopY), NOESY (Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY) i HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy) NMR spektara, a iz NOESY korelacija određena je stereokemija. Nasuprot tome, zamjena metilne skupine furilnom ili fenilnom skupinom dovela je do stereospecifične reakcije. U slučaju *cis, trans*-**7b** (ili **7c**), dobiven je samo jedan stereomerni produkt *endo*-**8b** (ili **8c**) (toluen, 20 h, u 73 i 56% iskorištenju). Pri refleksu u benzenu (80 °C, 20 h) fenilni derivat **7b** prelazi u benzobicyklo[4.2.0]okta-2,4-dien (**8b**) u samo 20%-tnom iskorištenju. Najveće iskorištenje koje je dobiveno iznosi 73% i posljedica je grijanja toplinski nestabilnih oktatetraena, koji na višim temperaturama također podliježu termičkoj reakciji do stabilnih produkata. Refluks *cis,trans*-**7b** u ksilenu (144 °C, 20 h) rezultirao je potpunim nestankom reagensa, te s prisutnošću tragova **8b**, što je vjerojatno uzrokovano cijepanjem u prstenasti naftalen **9** i odgovarajuće vinilne derivate **10a-c** (Shema 2.5.). To je potvrđeno analizom <sup>1</sup>H NMR spektara produkata **7b** i **7c** u ksilenu, koji su pokazali samo prisutnost naftalena, stirena **10b** i 2-vinilfurana **10c**. Nadalje, GC/MS analiza smjese *cis,trans*- i *trans,trans*-spojeva **7** pokazuje prisustvo samo *trans,trans*-**7**-izomera, kao i novi signal ( $M^+$  128), koji se odnosi na naftalen **9**.<sup>4</sup>



**Shema 2.5.** Termička reakcija benzooktatetraena **7a-c**.

Predloženi reakcijski mehanizam za transformaciju **7a-c** u *endo/exo*-**8a-c** uključuje ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacionu kaskadu, koja je prikazano na shemi 2.6., korištenjem **7a** kao primjer. Prema Woodward-Hoffmannovim selekcijskim pravilima, u prvom je koraku ( $8\pi$ -elektrociklizaciona) došlo do disrotatornog zatvaranja prstena preko prijelaznog stanja **11a-TS** (shema 2.6.).



**Shema 2.6.** Mehanizam termičke elektrociklizacije na primjeru **7a**.

Tada je definirana konačna stereokemija na C7 i C8 atomima, koja dovodi do intermedijera **12a**. Aromatičnost benzenskog dijela ponovno se uspostavlja u drugom reakcijskom koraku ( $6\pi$ -elektrociklizacija), preko **13a-TS**, kojim se definira konfiguracija na C1 i C6 atomima

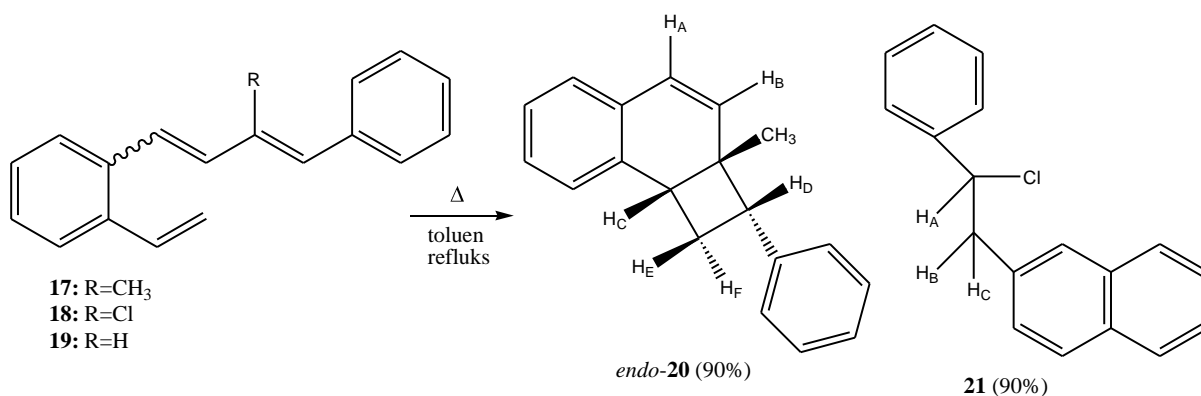
spoja **endo-8a**. Da bi se dobio produkt **exo-8a**, konformacijska interkonverzija (prsten se preklapa na CH<sub>2</sub> skupini) intermedijera **12a** (polu-stolac konformacija) odvija se preko prijelaznog stanja **14a-TS** do konformacije broda **15a**. Analogno intermedijeru **12a**, 6 $\pi$ -elektrociklizacija intermedijera **16a** uključuje prijelazno stanje **16-TS** i vodi do produkta **exo-8a**.<sup>4</sup>

*Cis,trans*-1-(*o*-vinilfenil)-4-(R=Me, Ph, 2-furil) buta-1,3-dieni, s jednom dvostrukom vezom ugrađenom u aromatskom prstenu reagiraju u termičkoj (8 $\pi$ , 6 $\pi$ )-elektrociklizaciji i daju *endo*-7-(R=Me, Ph, 2-furil)- i *exo*-7-(R=Me)-2,3-benzobiciklo[4.2.0]okta-2,4-diene. Kvantno-kemijskim računima na M06 / 6 311 + G (d, p) // M06 / 6-31 + G (d, p) uvidjelo se da je stvaranje jedinstvenog *endo*-produkta 6 $\pi$ -elektrociklizacijom u slučaju fenilnih i 2-furilnih supstituenata, određeno visokom aktivacijskom barijerom. Te energijske prepreke su veće od energije aktivacije za 6 $\pi$ -elektrociklizaciju koja vodi do stvaranja *endo*-produkta ili aktivacijske barijere za elektrocikličko otvaranje prstena. U slučaju metilnog derivata, energijske barijere su znatno niže za 6 $\pi$ -elektrociklizaciju što dovodi do stvaranja bilo *endo*- ili *exo*-produkata, dakle omogućuje stvaranje oba izomera.<sup>4</sup>

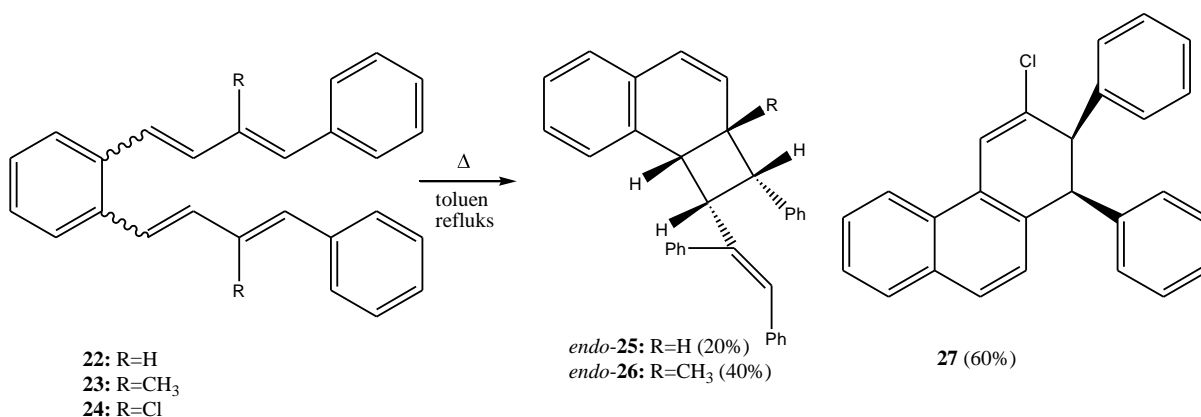


### 2.3. Termičke reakcije supstituiranih butadiena

Ekperimenti termičkih reakcija također su provedeni i na supstituiranim butadienima. Polazni spojevi **17**, **18** i **22-24** (sheme 2.7. i 2.8.) pripremljeni su sintetskim pristupom temeljenim na dvostrukoj Wittigovoj reakciji počevši od aromatske difosfonijeve soli i dva aldehida, kao smjesa dva (spojevi **17** i **18**) ili tri geometrijska izomera (spojevi **22-24**) u skladu s postupcima koji su opisani u poglavlju 2.2. Upotrebom komercijalno dostupnih *E*-izomera  $\alpha$ -klor-3-fenilprop-3-enala i  $\alpha$ -metil-3-fenilprop-3-enala, druga dvostruka veza (gledajući iz *orto*-supstituiranog središnjeg benzenskog prstena) uvedena je u polazne spojeve **17,18** i **22-24** zadržavajući *E*-konfiguraciju. Broj geometrijskih izomera je smanjen; reakcijske smjese sadrže *cis*- i *trans*-izomere spojeva **17** i **18**, te *cis,cis*-, *cis,trans*-, i *trans,trans*-izomere produkata **22-24**. Pravilnom adicijskom strategijom tih aldehida, formaldehida i baza, polazni spojevi **17** i **18**, te **22-24** dobiveni su u vrlo visokim iskorištenjima (51-91%).<sup>3</sup>



Shema 2.7. Termička reakcija benzooctatetraena **17** i **18**.



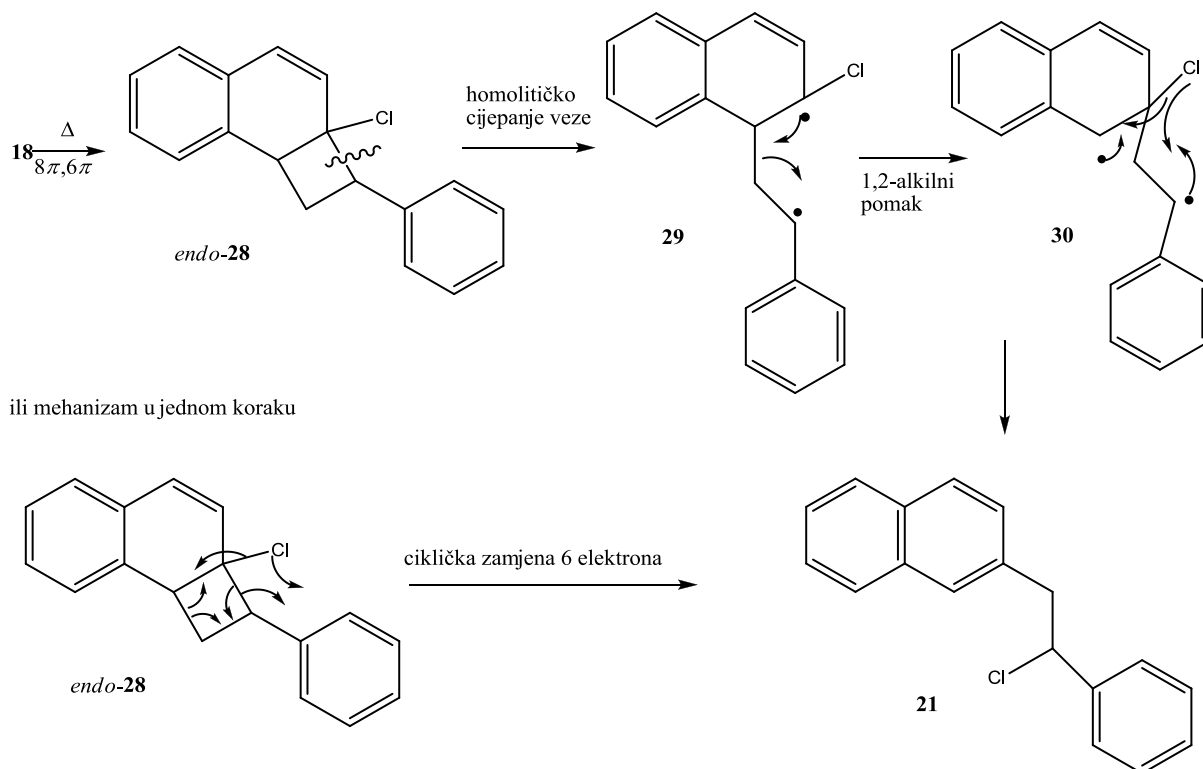
Shema 2.8. Termička reakcija benzodekapentaena **22-24**.

Termičke reakcije benzookatetraena **17** i **18** prikazane su na shemi 2.7. Nakon refluksiranja spojeva **17** ili **18** u toluenu (111°C, 20 h) dobiveni su produkti *endo*-**20** (90%) i **21** (90%). Iz dobivenih rezultata za  $\alpha$ -metilni derivat vidi se da se dobije očekivani produkt *endo*-**20**, dok se za klor-derivat **18** vidi razlika od rezultata dobivenih u prethodnom radu za nesupstituirane spojeve **19**. Zamjena  $\alpha$ -metilne skupine u **17** klorom u supstratu **18**, dovela je do nove reakcije i dobiven je samo jedan stereomerni termički produkt **21** (toluen, 16 h, u iskorištenju od 90%, shema 2.7.). Pri refluksu u benzenu (80° C, 16 h) *cis*-**17** izomer iz smjese izomera se prevede u *endo*-**20**, ali u 65%-tnom iskorištenju, a *cis*-**18** iz smjese izomera se prevede i do produkta **21**, ali u 80% iskorištenju, što ukazuje na to da je potrebna viša temperatura za *trans/cis*-izomerizaciju spoja *trans*-**17**. Refluks smjese izomera **17** na višoj temperaturi, u ksilenu (144 °C, 16 h), rezultirao je potpunim nestankom reagensa i prisutnošću *endo*-**20** u tragovima vjerojatno zbog cijepanja prstena na metil-naftalen i stiren. To je potvrđeno analizom <sup>1</sup>H NMR spektra za termičku reakciju spoja **17** u ksilenu, koja je pokazala prisutnost samo karakterističnih signala za metil-naftalen, stiren i neizreagirani *trans*-**17**. Nadalje, GC/MS analiza je, nakon termičke reakcije smjese izomera **17**, pokazala prisutnost *trans*-**17** izomera, zajedno s novim signalima, koji se povezuju sa stirenom i 2-metil- naftalenom. GC/MS analiza je napravljena i nakon termičke reakcije klor-derivata **18** i nije pokazala nikakav MS signal koji bi ukazivao na prisutnost naftalena, klor-naftalena ili stirena. Ova dodatna informacija ukazuje na razliku u reakcijskom mehanizmu kod spoja **18** u odnosu na metilni derivat **17**.<sup>3</sup>

Daljnje produljenje konjugiranog sustava u benzodekapeptena **22-24** pokazuje sličnu termičku reaktivnost, kakva je opažena i za **17** i **18** (shema 2.8.) u toluenu. U slučaju reakcije smjese *cis,cis*-**22-24** i *cis,trans*-**22-24**, iz nesupstituiranih i metil-supstituiranih benzodekapeptena **22** i **23**, ( $8\pi,6\pi$ )-elektrociklizacijom dobiveni su produkti *endo*-**25** i *endo*-**26**. Ponovno, polien supstituiran klorom, termičkom reakcijom vodi do izolacije potpuno različitog produkta **27**, čija je struktura određena NMR spektroskopijom i dokazana rendgenskom kristalografijom.<sup>3</sup>

Razlike u kemijskom ponašanju **17**, **18**, i **19** mogu se objasniti termičkom nestabilnosti produkta ( $8\pi,6\pi$ )-elektrociklizacije, spoja *endo*-**28** (shema 2.9.). Homolitičkim cijepanjem ciklobutanskog prstena u spoju *endo*-**28**, dobiva se biradikalni intermedijer **29**, koji podliježe 1,2-alkilnom pomaku pri čemu se formira biradikal **30**. Konačno, 1,2-pomak klora praćen aromatizacijom daje produkt **21**. Alternativno, pregrađivanje *endo*-**28** može se postići u

jednom koraku preko cikličke zamjene šest elektrona. Homolitičko cijepanje ciklobutanskog prstena ima prednost pred eliminacijom stirena i formiranjem naftalena.<sup>3</sup>

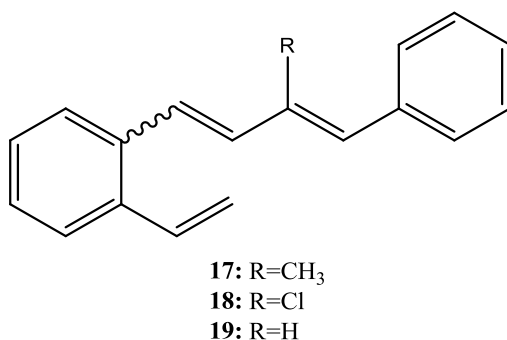


**Shema 2.9.** Reakcijski mehanizam termičke reakcije benzooxabicykloheptana.

### 3. REZULTATI I RASPRAVA

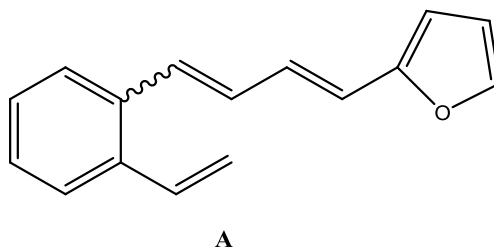
#### 3.1. Uvod

Termičke reakcije monosupstituiranih derivata butadiena (**17**) detaljno su proučene.<sup>3</sup> Također su ispitane termičke reakcije butadienskih derivata supstituiranih metilnom skupinom i klorom u  $\alpha$ -položaju, odnosno spojeva **18** i **19** (Slika 3.1., detaljni opis u teorijskom uvodu).<sup>3</sup>



**Slika 3.1.** Prethodno opisani butadienski derivati **17-19**.

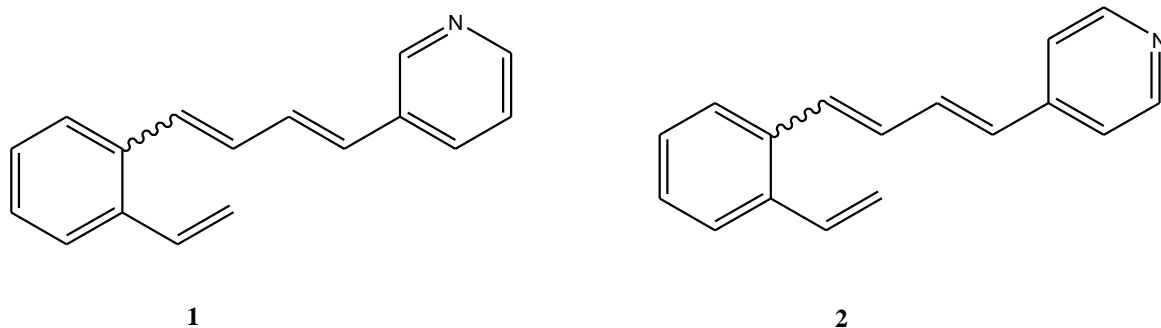
Proučavan je utjecaj metilne skupine i klora kao supstituenata na dvostrukoj vezi ovih visoko konjugiranih derivata na reakciju ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacije i nastajanje benzobiciklo[4.2.0]oktadienskih produkata. Očekivano je da bi obje skupine mogle utjecati na velike geometrijske promjene, a samim time i na reakcijske putove i iskorištenja.<sup>3,4</sup> Da bi se studij na termičkim reakcijama proširio dalje, jedna aromatska jezgra zamijenjena je heterocikličkom, te je tako prvi heterociklički prsten koji je korišten bio furanski<sup>5</sup>, spoj **A** (slika 3.2.).



**Slika 3.2.** Butadienski derivat s heterocikličkom (furanskom) jezgrom.

S obzirom da je i butadienski spoj s furanskom jezgrom dao zanimljive rezultate u termičkoj reakciji, studij je proširen dalje. Tako je u ovom radu detaljno proučeno ponašanje u

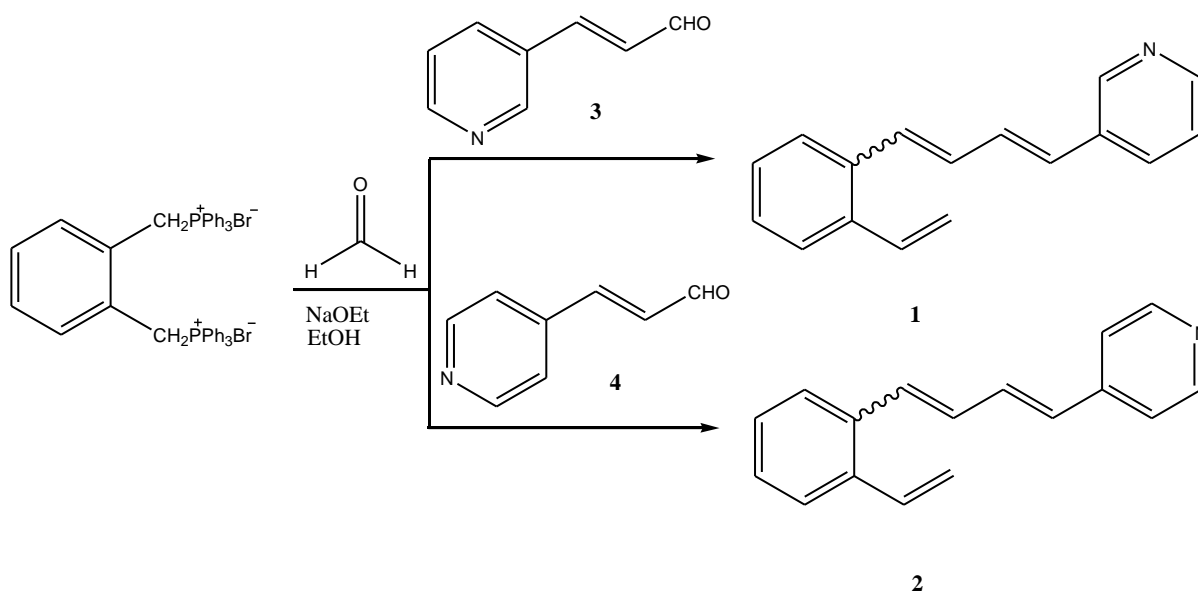
termičkim reakcijama spojeva koji su novosintetizirani s piridinskom jezgrom u položaju 3, odnosno 4, odnosno spojevi 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**1**) i 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**2**) (slika 3.3.).



**Slika 3.3.** Sintetizirani spojevi **1** i **2** s piridinskom jezgrom.

## 3.2. Sinteza i spektroskopska svojstva novih butadienskih spojeva s piridinom (1 i 2)

Za sintezu spojeva 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**1**) i 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**) korištena je Wittigova reakcija (shema 3.1.), opisana u teorijskom uvodu (poglavlje 2., shema 2.1.). Aldehidi koji se koriste za dobivanje spojeva od interesa su 3- i 4-(3-piridil)akrilaldehidi (**3**, **4**).

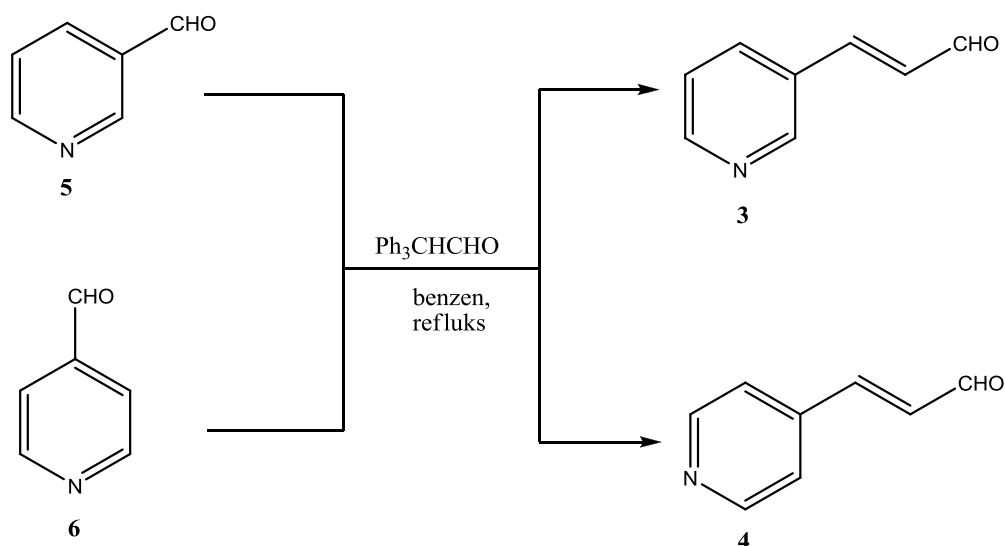


Shema 3.1. Reakcija dobivanja spojeva **1** i **2**.

### 3.2.1 Sinteza i spektroskopska svojstva 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**1**)

Spoj 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**1**) dobiven je Wittigovom reakcijom iz jednog ekvivalenta  $\alpha,\alpha'$ -ditrifetilfosfonijeve soli *o*-ksilena i jednog ekvivalenta 3-(3-piridil)akrilaldehida te jednog ekvivalenta depolimeriziranog paraformaldehida uz natrijev etoksid kao bazu (shema 3.1.) po uzoru na ranije sintetizirane butadienske spojeve.<sup>5,6</sup>

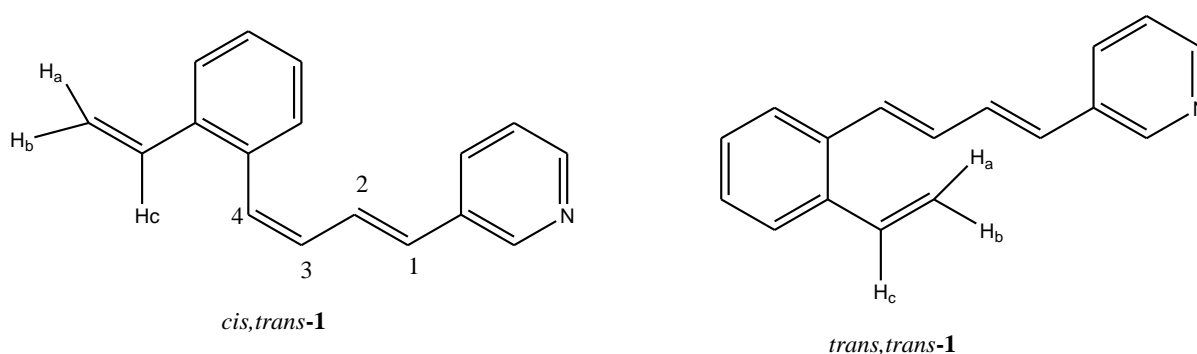
3-(3-piridil)akrilaldehid (**3**) pripremljen je iz piridin-3-karboksaldehida (**5**) i formilmetiltrifenilfosforana ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CHO}$ ) Wittigovom reakcijom (shema 3.2.).



**Shema 3.2.** Produljenje konjugacije za dobivanje spojeva **3** i **4**.

Formilmetilentrifenilfosforan (1,09 ekvivalenata) i aldehid (1 ekvivalent) pomiješaju se u suhom benzenu i griju na temperaturi refluksa 24 h u struji dušika.

Obzirom na stabilnost fosforana, dobiven je samo *trans*-izomer za razliku od sljedeće Wittigove reakcije koja nije stereospecifična te je dobivena smjesa *cis,trans*-**1** i *trans,trans*-**1** (slika 3.4.).



**Slika 3.4.** Stereoizomeri spoja **1**.

Ova dva dobivena stereoisomera razlikuju se prema stereokemiji prve dvostruke veze budući da druga dvostruka veza zadržava *trans*-konfiguraciju spoja **3**. Izomeri su odvojeni višestupnjevitom kolonskom kromatografijom na silikagelu gdje je kao eluens korištena smjesa petroleter/dietiletera (7 : 3). Oba izomera u potpunosti su okarakterizirana spektroskopskim metodama. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima za oba izomera pronađeni su i označeni

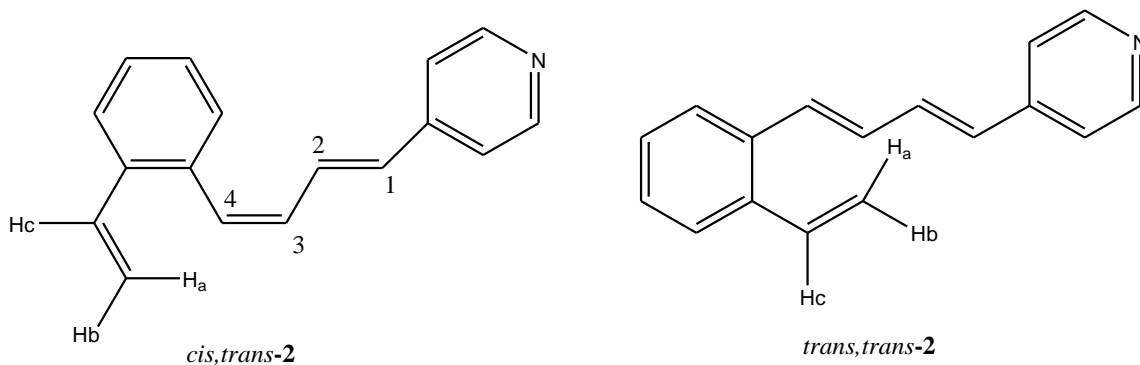
karakteristični etenski protoni s karakterističnim pomacima i konstantama sprege. Kod *cis,trans-1* izomera vidljiva su dva dublet-dubleta na 5,72 ppm i 5,31 ppm karakteristična za vinilne protone, H<sub>a</sub> i H<sub>b</sub>, koji se sprežu konstantom sprege od 11,06 Hz odnosno 17,52 Hz.<sup>6</sup>

H<sub>a</sub> i H<sub>b</sub> protoni se sprežu sa H<sub>c</sub> protonom čiji se dublet-dubleta nalazi na 6,92 ppm s istim konstantama sprege. Vidljiv je dublet od H<sub>1</sub> protona na 6,65 ppm koji se spreže s *trans*-konstantom sprege od 15,64 Hz s protonom H<sub>2</sub> čiji se dublet-dubleta nalazi na 7,09 ppm. Proton H<sub>2</sub> se spreže i s protonom H<sub>3</sub> konstantom sprege od 11,22 Hz čiji se triplet nalazi na 6,52 ppm. Još jedan dublet nalazi se na 6,71 ppm i pripada H<sub>4</sub> protonu s konstantom sprege od 11,22 Hz. Kod *trans,trans-1* izomera vidljiva su dva dublet-dubleta od H<sub>a</sub> i H<sub>b</sub> protona na 5,65 i 5,38 ppm s geminalnom konstantom sprege od 1,23 Hz s kojom se međusobno sprežu dok se s H<sub>c</sub> protonom čiji se dublet-dubleta nalazi na 7,06 ppm sprežu konstantama sprege od 17,31 Hz, odnosno 10,90 Hz. Vidljiv je jedan dublet na 6,65 ppm, te drugi na 7,08 ppm koji se sprežu *trans*-konstantom sprege od 15,33 Hz te pripadaju H<sub>1</sub> ili H<sub>4</sub> protonu. Kod *cis,trans-1* možemo odrediti koji je H<sub>1</sub>, a koji H<sub>4</sub> proton s obzirom da je jedan u *cis*-sprezi a drugi u *trans*-sprezi, dok kod *trans,trans-1* to ne možemo jer su oba protona u *trans*-sprezi iste veličine. Dublet-dubleta od H<sub>2/3</sub> protona nalazi se na 6,87 ppm dok se njegov par nalazi u aromatskom dijelu spektra.<sup>6</sup>

### 3.2.2. Sintaza i spektroskopska svojstva 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**)

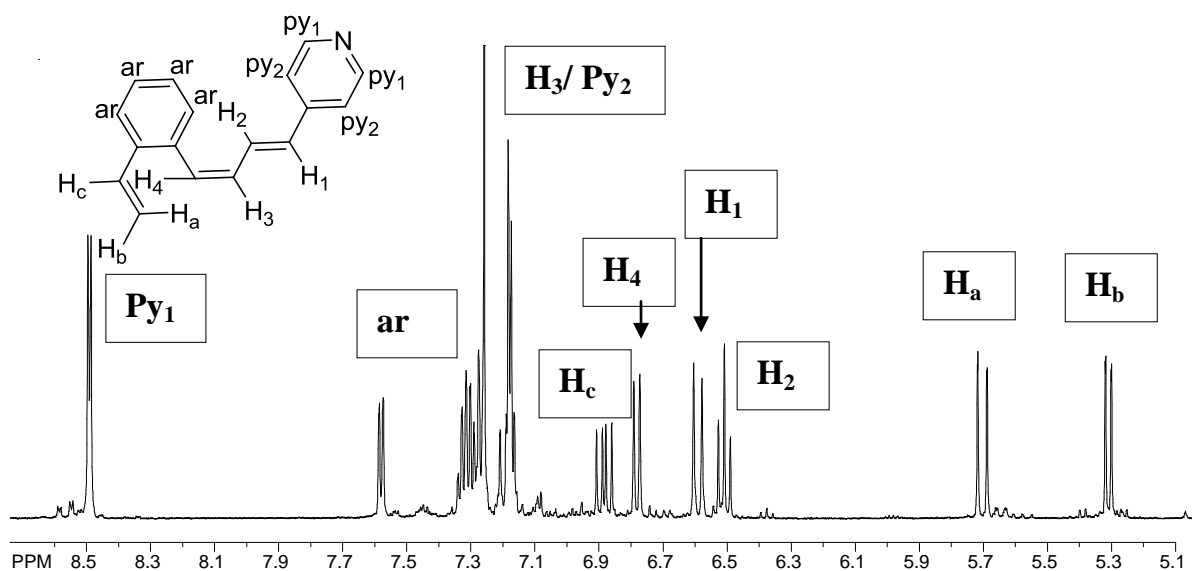
Spoj **2** dobiven je Wittigovom reakcijom (shema 3.1.) iz jednog ekvivalenta  $\alpha,\alpha'$ -ditrifetilfosfonijeve soli *o*-ksilena i jednog ekvivalenta 3-(4-piridil)akrilaldehida (**4**) i jednog ekvivalenta depolimeriziranog paraformaldehida uz natrijev etoksid kao bazu<sup>5,6</sup> (poglavlje 2., shema 2.1.). Spoj **4** pripremljen je iz piridin-4-karboksaldehida (**6**) i formilmetilentrifenilfosforana (shema 3.2.). Obzirom na stabilnost fosforana, dobiven je samo *trans*-izomer za razliku od sljedeće Wittigove reakcije koja nije stereospecifična te je dobivena smjesa *cis,trans-2* i *trans,trans-2* izomera (slika 3.5.). Kao što smo opisali za 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (**1**), dobiveni stereoisomeri razlikuju se prema stereokemiji prve dvostruke veze budući da je druga dvostruka veza uvijek u *trans*-konfiguraciji jer se stereokemija početnog aldehida ne mijenja. Izomeri su odvojeni višestupnjevitom kolonskom kromatografijom na silikagelu gdje je kao eluens korištena smjesa petroleter/dietiletera (7:3). Oba izomera okarakterizirana su spektroskopskim metodama.<sup>6</sup>





Slika 3.5. Stereoizomeri spoja 2.

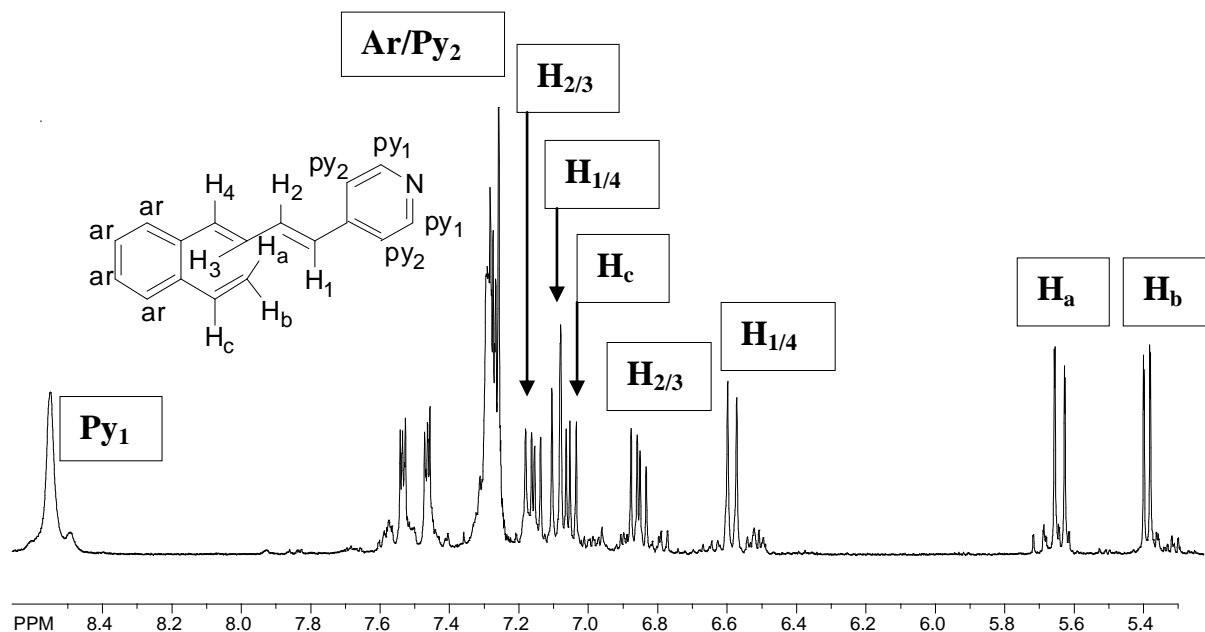
U  $^1\text{H}$  NMR spektrima oba izomera pronađeni su i označeni karakteristični etenski protoni s karakterističnim pomacima i konstantama sprege. Kod *cis,trans-2* izomera (slika 3.6.) vidljiva su dva dublet-dubleta na 5,71 ppm i 5,32 ppm koji pripadaju vinilnim protonima,  $\text{H}_a$  i  $\text{H}_b$ , koji se sprežu konstantom sprege od 11,04 Hz odnosno 17,46 Hz.



Slika 3.6.  $^1\text{H}$  NMR spektar izomera *cis,trans-2*.

Oni se sprežu samo s  $\text{H}_c$  protonom čiji se dublet-dubleta nalazi na 6,90 ppm s istim konstantama sprege. Vidljiv je dublet od  $\text{H}_1$  protona na 6,60 ppm koji se spreže s *trans* konstantom sprege od 15,67 Hz s protonom  $\text{H}_3$ , a čiji se dublet-dubleta nalazi na 7,20 ppm. Proton  $\text{H}_3$  se spreže i s protonom  $\text{H}_2$  konstantom sprege od 11,20 Hz, a čiji se dublet-dubleta nalazi na 6,52 ppm. Još jedan dublet se nalazi na 6,79 ppm i pripada  $\text{H}_4$  protonu s konstantom sprege od 11,20 Hz. Kod *trans,trans-2* izomera (slika 3.7.) vidljiva su dva dublet-dubleta od

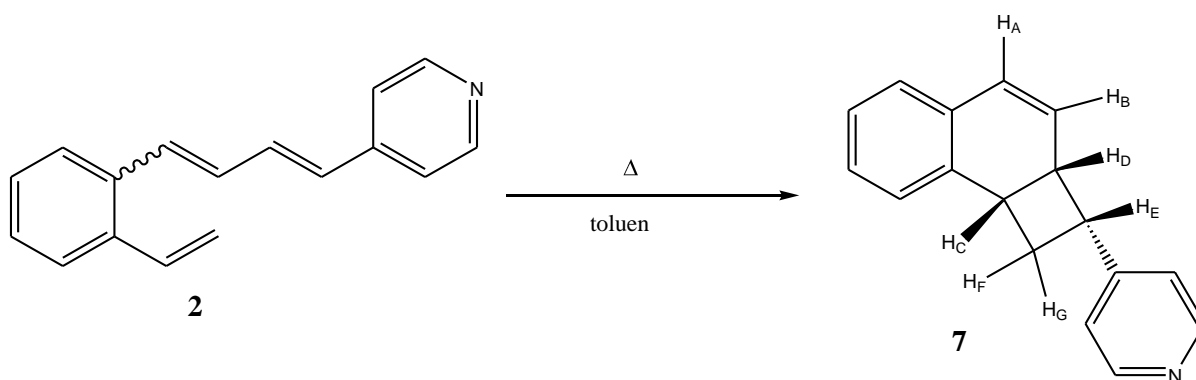
$H_a$  i  $H_b$  protona na 5,66 i 5,40 ppm s geminalnom konstantom sprege od 1,50 Hz s kojom se međusobno sprežu. S  $H_c$  protonom čiji se dublet-dubleta nalazi na 7,06 ppm sprežu se konstantama sprege od 17,52 i 10,81 Hz. Vidljiva su dva dubleta, jedan na 6,60 ppm, te drugi na 7,10 ppm koji se sprežu *trans*-konstantom sprege od 15,53 Hz te pripadaju  $H_{1/4}$  protonu, pri čemu ne možemo sa sigurnošću odrediti koji dublet pripada  $H_1$ , a koji  $H_4$  protonu. Dublet-dubleta od  $H_{2/3}$  protona nalazi se na 6,87 ppm i 7,18 ppm s konstantama sprege od 15,40 i 11,50 Hz.<sup>6</sup>



**Slika 3.7.**  $^1\text{H}$  NMR spektar izomera *trans,trans*-2.

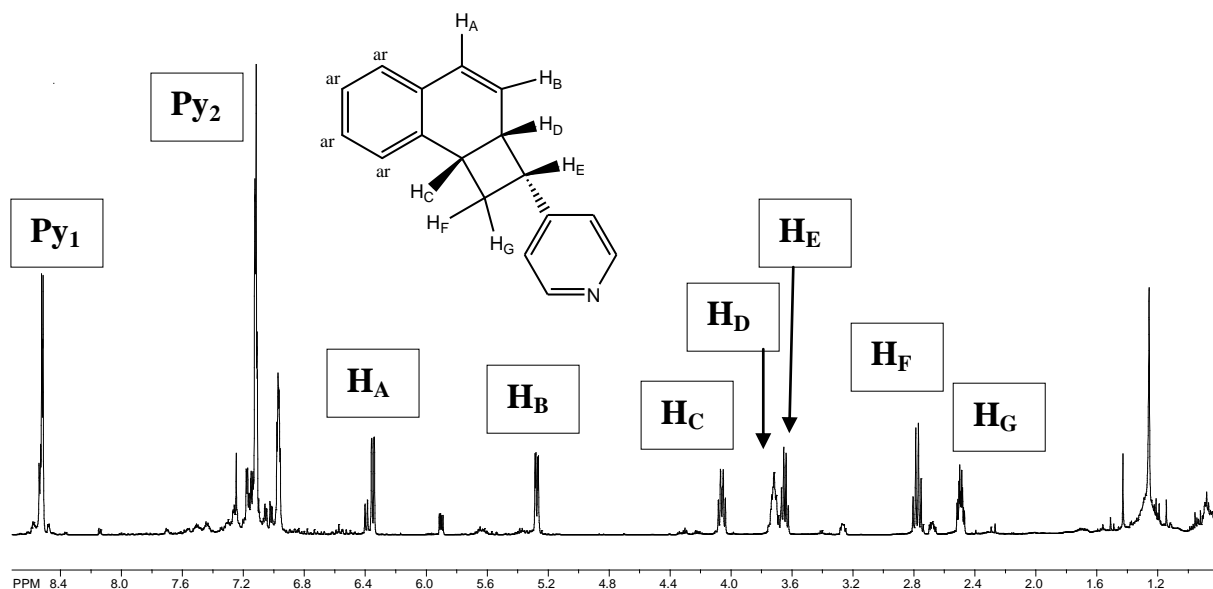
### 3.3. Termičke transformacije 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**1**) i 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**)

U cilju proučavanja reakcija elektrociklizacije spojeva **1** i **2** smjese izomera podvrgnute su termičkim reakcijama u benzenu, toluenu i ksilenu pri temperaturi refluksa otapala. Provjerama provedenim tankoslojnom kromatografijom utvrđeno je da do najbolje konverzije početne smjese izomera dolazi u toluenu. Isto tako, tankoslojnom kromatografijom utvrđeno je da do reakcije elektrociklizacije dolazi samo kod smjese izomera spoja **2** u toluenu pri čemu dolazi do elektrociklizacije u spoj 4-[(2*S*,2*aR*,8*bS*-7)-1*H*,2*H*,2*aH*,3*H*,4*H*,8*bH*-ciklobuta[*a*]naftalen-2-il]piridin (**7**), a termička reakcija je provedena 24 sata (shema 3.3.).



**Shema 3.3.** Termička reakcija 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**) u toluenu.

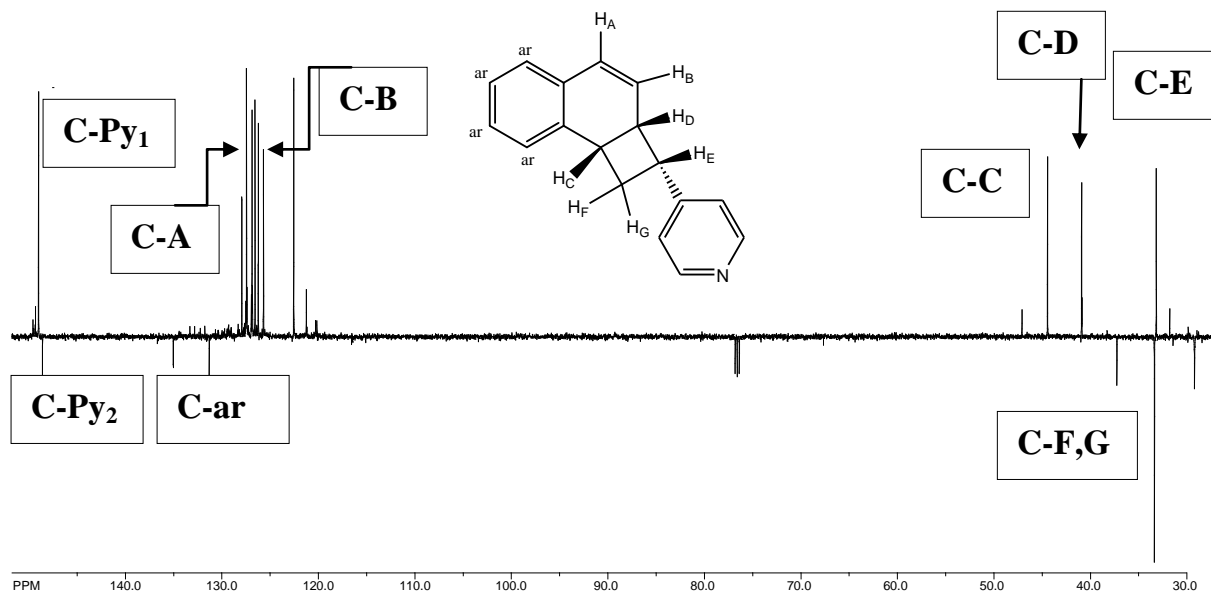
Iz smjese izomera spoja **1** u niti jednom otapalu nije dobiven produkt sa značajnim iskorištenjem. Sirovi produkt **7** pročišćen je i izoliran kolonskom kromatografijom na silikagelu, sa smjesom petroleter/dietileter (50%) kao eluensom te dodatno tankoslojnom kromatografijom na silikagelu sa smjesom eluensa petroleter/dietileter (50%). Iskorištenje na produktu **7** iznosi 11,5 %. Obzirom da je dobiveni produkt po strukturi sličan produktima dobivenim u prethodnim radovima<sup>4</sup> pretpostavlja se da je produkt nastao ( $8\pi$ ,  $6\pi$ )-elektrociklizacijom. Struktura dobivenog produkta okarakterizirana je spektroskopskim metodama.



**Slika 3.8.** <sup>1</sup>H NMR spektar produkta (7).

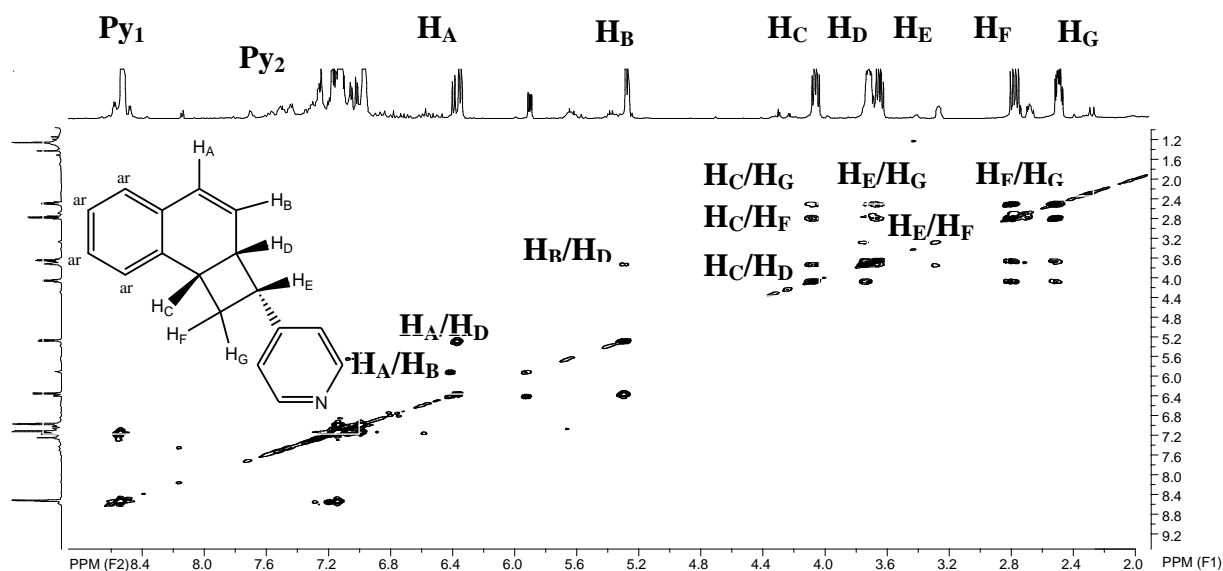
U <sup>1</sup>H NMR spektru za produkt (7) pronađeni su i označeni karakteristični etenski protoni s karakterističnim pomacima i konstantama sprege. Karakteristični piridinski signali produkta (7) pojavljuju se kao dublet na 8,52 ppm za proton H<sub>Py<sub>1</sub></sub> i kao multiplet između 7,12 i 7,11 ppm za proton H<sub>Py<sub>2</sub></sub> (slika 3.8.). Također, možemo uočiti signal za aromatske protone, H<sub>ar</sub>, kao multiplet između 6,98 i 6,96 ppm. Signali za protone koji se pojavljuju na dvostrukoj vezi su dubleti i za H<sub>A</sub> proton taj signal se nalazi na 6,35 ppm, a za H<sub>B</sub> proton taj signal je na 5,28 ppm. Protoni H<sub>C</sub>, H<sub>D</sub>, H<sub>E</sub>, H<sub>F</sub> i H<sub>G</sub> nalaze se na prstenu koji je nastao elektro ciklizacijskim zatvaranjem i pokazuju interakcije s više protona. H<sub>C</sub> proton na dobivenom spoju vidi se kao dublet-dublet-dubleta na 4,06 ppm, zatim kao dublet-dublet-dubleta vidi se i H<sub>E</sub> proton koji se nalazi na 3,65 ppm, a također se kao dublet-dublet-dubleta pojavljuje i proton H<sub>F</sub> i nalazi se na 2,78 ppm. Signali za protone H<sub>D</sub> i H<sub>G</sub> su multipleti. Za proton H<sub>D</sub> multiplet se nalazi između 3,73 i 3,70 ppm, a za proton H<sub>G</sub> multiplet se nalazi između 2,52 i 2,47 ppm. Na spektru se mogu vidjeti i drugi signali koje ne možemo točno odrediti te se pretpostavlja da su to signali drugog stereoizomera u niskom iskorištenju kojeg zbog iznimno male količine i sličnog kromatografskog ponašanja ne možemo izdvojiti iz smjese (slika 3.8.).

<sup>13</sup>C NMR spektar pokazuje točan broj signala atoma ugljika piridinskog (C-py<sub>1-2</sub>) i aromatskog prstena (C-ar), te atoma ugljika bicikličkog prstena (C-A, C-B, C-C, C-D, C-E, C-F, C-G) što je vidljivo na slici 3.9.



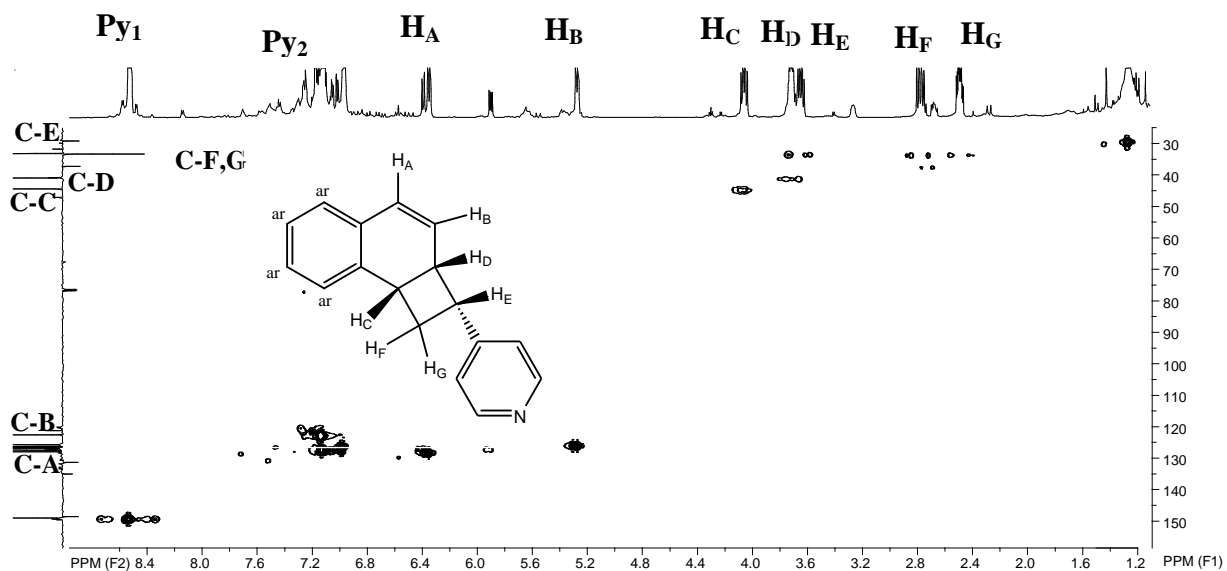
Slika 3.9.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar produkta (7).

Kako bi mogli u potpunosti okarakterizirati produkte termičkih transformacija i odrediti stereokemiju na stereocentru, snimane su i 2D NMR tehnike (COSY, NOESY i HETCOR). Pomoću COSY spektara određene su međusobne interakcije aromatskih te specifičnih alifatskih protona na bicikličkom kosturu (slika 3.10.)



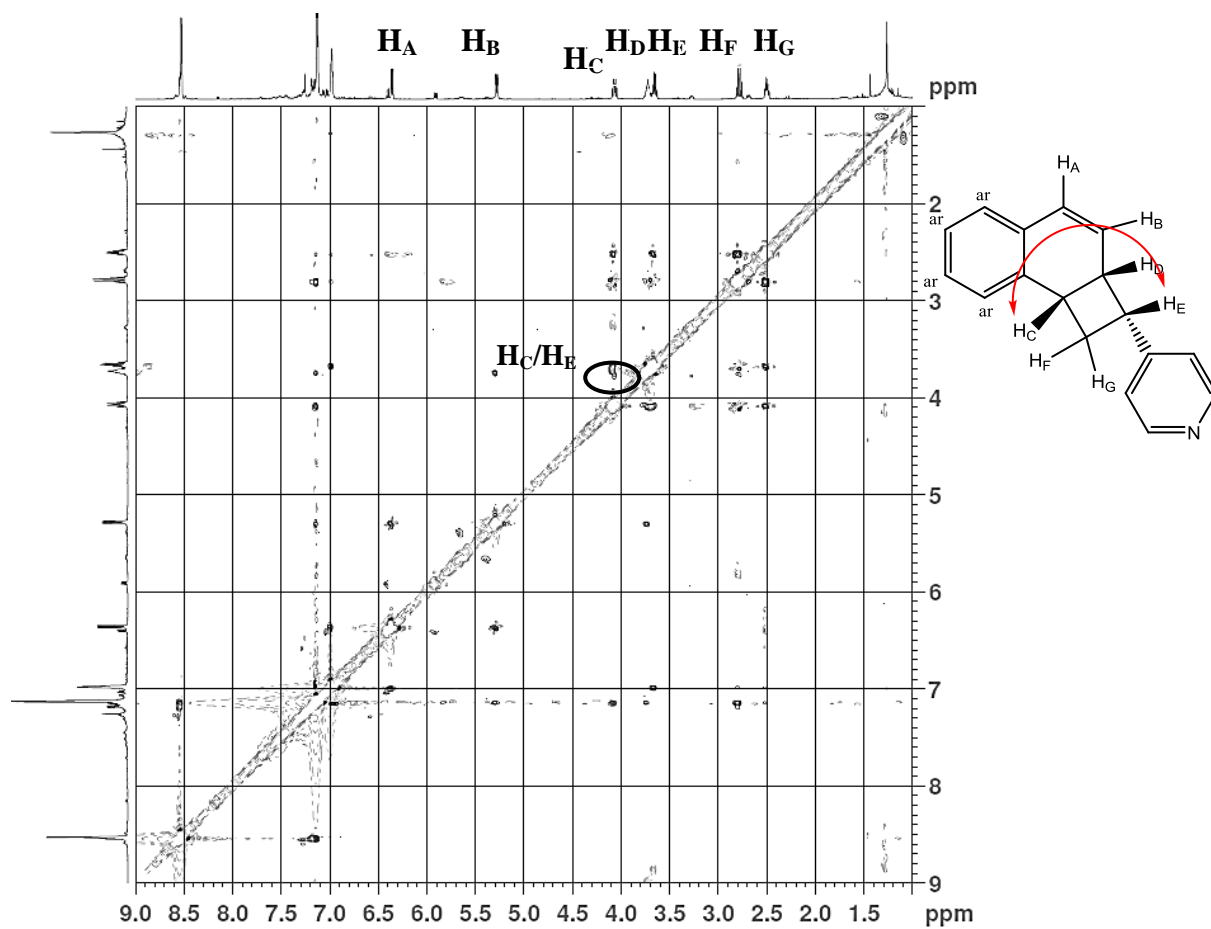
Slika 3.10. COSY spektar produkta (7).

Heteronuklearna magnetska rezonancijska tehnika (HETCOR) korištena je kako bi odredili koji se proton nalazi na kojem C atomu, a dobiveni spektar za produkt (7) prikazan je na slici 3.11.



Slika 3.11. HETCOR spektar produkta (7).

Za određivanje stereokemije na stereocentru korišten je NOESY spektar iz kojeg se vidi da proton  $H_C$  ima spregu kroz prostor s protonom  $H_E$  koja se ne vidi u COSY spektru odnosno isti protoni nemaju spregu kroz veze (slika 3.12.).



Slika 3.12. NOESY spektar produkta (7).

## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

### 4.1. Opće napomene

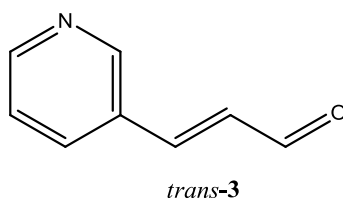
Eksperimenti termičkih reakcija provedeni su u uljnoj kupelji, a korišteno je parafinsko ulje. Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički) i na pločama prevučenim tankim slojem silikagela (0,2 mm, 0,5 mm, 1,0 mm, 60 F254, Merck). Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištena je nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR), infracrvena spektroskopija (IR), ultraljubičasta spektrofotometrija (UV/Vis) i masena spektrometrija (MS). Spektri  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR snimljeni su na Bruker AV-600 na 600 MHz ( $^1\text{H}$  NMR) odnosno 150 MHz ( $^{13}\text{C}$  NMR). Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. Za asignaciju signala korištene su dodatne tehnike: 2D-CH korelacija (HETCOR), 2D-HH-COSY i NOESY. Otapala su pročišćena destilacijom. Skraćenica PE/E odnosi se na smjesu petroletera i dietiletera.



## 4.2. Sinteza 3-(3/4-piridil)akrilaldehida (3,4)

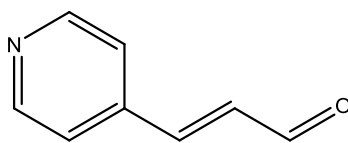
Spojivi **3** i **4** pripremljeni su iz odgovarajućih aldehida i formilmetiltrifenilfosforana ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CHO}$ ) Wittigovom reakcijom opisanom u literaturi za (*E*)-3-(pirid-2/3/4-il)akrilaldehide.<sup>5,7</sup> Formilmetiltrifenilfosforan (6,57 mmol, po 1 ekvivalent za oba aldehida) i aldehyd (7,142 mmol, 1,09 ekvivalenta (spoj **3**); 7,469 mmol, te 1,14 ekvivalenta (spoj **4**)) pomiješaju se u suhom benzenu i griju na temperaturi refluksa 24 h u struji dušika. Propuhivanje dušika je važno jer se piridin brzo raspada pod utjecajem vlage iz zraka. Početna boja smjese je žuta. Nakon što se otapalo otpari kruti ostatak ekstrahira se hladnim dietileterom ( $5 \times 15$  mL). Spojeni eterski ekstrakti se filtriraju preko vate. Dietileter se ukloni na rotacionom uparivaču. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz smjesu petroleter/etanol (7:2) kao eluens. Odgovarajuće mase i iskorištenja dana su za svaki spoj zasebno.<sup>6</sup>

### *trans*-3-(pirid-3-il)akrilaldehyd<sup>7</sup> (*trans*-3)



(0,8748 g, 92 %), ulje:  $^1\text{H}$  NMR NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) /ppm: 9,75 (d, 1H,  $J_{7,\text{CHO}} = 7,5$  Hz,  $\underline{\text{CHO}}$ ), 8,80 (d, 1H,  $J_{3,5} = 1,82$  Hz, H-5), 8,67 (dd, 1H,  $J_{1,3} = 1,68$  Hz,  $J_{1,2} = 4,8$  Hz, H-1), 7,90 (ddd, 1H,  $J_{1,3} = 1,68$  Hz,  $J_{3,5} = 1,82$  Hz,  $J_{2,3} = 7,92$  Hz, H-3), 7,50 (d, 1H,  $J_{6,7} = 16,10$  Hz, H-6), 7,39 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 4,8$  Hz,  $J_{2,3} = 7,92$  Hz, H-2), 6,79 (dd, 1H,  $J_{7,\text{CHO}} = 7,5$  Hz,  $J_{6,7} = 16,10$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz) /ppm: 193,01 (d,  $\underline{\text{CHO}}$ ), 151,98 (d, C-1), 150,17 (d, C-5), 148,50 (d, C-6), 134,50 (d, C-3), 130,34 (d, C-7), 129,93 (s, C-4), 124,03 (d, C-2).

*trans*-3-(pirid-4-il)akrilaldehid<sup>7</sup> (*trans*-4)



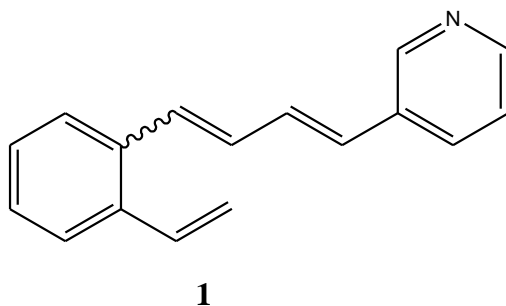
*trans*-4

(1,028 g, 90 %), ulje: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz,) /ppm: 9,78 (d, 1H,  $J_{7,\text{CHO}} = 7,42$  Hz, CHO), 8,72 (d, 2H,  $J_{1,2} = J_{4,5} = 5,97$  Hz, H-1, H-5), 7,42 (d, 1H,  $J_{6,7} = 16,11$  Hz, H-6), 7,41 (d, 2H,  $J_{1,2} = J_{4,5} = 5,97$  Hz, H-2, H-4), 6,84 (dd, 1H,  $J_{6,7} = 16,11$  Hz,  $J_{7,\text{CHO}} = 7,42$  Hz, H-7); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) /ppm: 192,93 (d, CHO), 150,89 (d, C-1/5), 148,96 (d, C-6), 141,15 (s, C-3), 132,13 (d, C-7), 121,93 (d, C-2, C-4).<sup>6</sup>

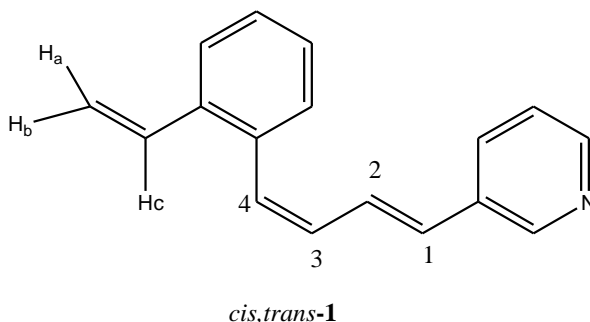
#### 4.2.1. Sinteza 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**1**) Wittigovom reakcijom

U trogloj tikvici od 250 mL otopi se 5,560 g (7,06 mmol, 1 ekvivalent) difosfonijeve soli  $\alpha\alpha'$ -o-ksilendibromida u 30 mL apsolutnog etanola te se doda 0,940 g (7,06 mmol, 1 ekvivalent) aldehida. Nakon što se smjesa miješa 20 minuta uz propuhivanje dušikom, dokapa se polovica prethodno pripremljene otopine natrijevog etoksida iz 0,179 g (7,77 mmol, 1,1ekvivalent) natrija i 25 mL apsolutnog etanola. Nakon dokapavanja, reakcijska smjesa miješa se 2 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se uvodi plinoviti paraformaldehid (1,060 g) uz istovremeno dokapavanje drugog dijela otopine natrijevog etoksida. Reakcijska smjesa miješa se preko noći bez daljnjeg propuhivanja dušika. Obrada reakcijske smjese sastoji se od uklanjanja etanola pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Ostatku se doda 50 mL destilirane vode. Vodeni sloj ekstrahira se toluenom (5 × 30 mL) i suši nad bezvodnim magnezijevim sulfatom, filtrira i upari pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Dobiveni produkt pročišćava se kolonskom kromatografijom uz petroleter/dietileter kao eluens.<sup>6</sup>

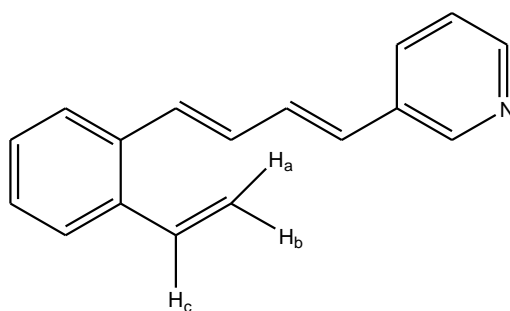
### 3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (1)



Opisanom reakcijom dobije se 0,717 g (44 %) smjese *cis,trans*- i *trans,trans*-izomera u omjeru *cis,trans:trans,trans* = 3:4. Smjesa izomera odijeli se kromatografijom na koloni punjenoj silikagelom uz eluens petroleter/dietileter promjenjivog omjera. Prvi s kolone eluira *cis,trans*-**1** (0,308 g), a zatim *trans,trans*-**1** izomer (0,410 g).<sup>6</sup>



***cis,trans*-3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (*cis,trans*-**1**)**, ulje: R<sub>f</sub> (PE/E 3:7)= 0,43;UV (EtOH) λ<sub>max</sub>/nm (ε/dm<sup>3</sup>mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 235 (12427), 262 (Sh, 10294), 314 (13004);IR ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> (NaCl):<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm: 8,56 (d, 1H, J<sub>py1,py2</sub> = 1,5 Hz, H-Py1),8,42 (dd, 1H, J<sub>py1,py2</sub> = 1,5 Hz, J<sub>py2,py3</sub> = 5,1 Hz, H-Py2), 7,64 (dt, 1H, J<sub>ar</sub> = 8,00 Hz, J<sub>ar</sub> = 6,07 Hz, H-ar), 7,58-7,57 (m, 1H, H-ar), 7,33-7,27 (m, 3H, H-ar), 7,26-7,25 (m, 2H, H-ar), 7,20 (dd, 1H, J<sub>ar</sub> = 7,90 Hz, J<sub>ar</sub> = 7,00 Hz, H-ar), 7,09 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub> = 15,64 Hz, J<sub>2,3</sub> = 11,22 Hz, H-2), 6,92 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 11,06 Hz, J<sub>a,c</sub> = 17,52 Hz, H-c), 6,71 (d, 1H, J<sub>3,4</sub> = 11,22 Hz, H-4), 6,65 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 15,64 Hz, H-1), 6,52 (t, 1H, J<sub>3,4</sub> = J<sub>2,3</sub> = 11,22 Hz, H-3), 5,72 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 1,14 Hz, J<sub>a,c</sub> = 17,52 Hz, H-a), 5,31 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 1,02 Hz, J<sub>a,c</sub> = 11,06 Hz, H-b);<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm: 147,94 (d), 136,04 (s), 134,84 (s), 134,54 (d), 132,52 (s), 132,16 (d), 130,33 (d), 130,14 (d), 129,83 (d), 129,62 (d), 127,26 (d), 127,10 (d), 126,93 (d), 125,34 (d), 122,95 (d), 115,29 (t); MS *m/z* (% , fragment) (EI): 233 (100 %, M<sup>+</sup>), 118 (58 %).<sup>6</sup>



*trans,trans-1*

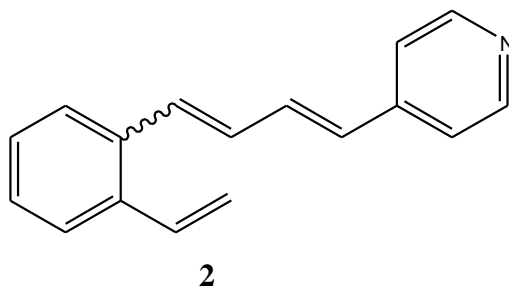
***trans,trans-3-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin*** (*trans,trans-1*), ulje; R<sub>f</sub> (PE/E 3:7)= 0,37; UV (EtOH) λ<sub>max</sub>/nm (ε/dm<sup>3</sup>mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 240 (10559), 259 (Sh, 9624), 325 (20352); IR ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> (NaCl): 3582, 2925, 2851, 1739, 1470, 985; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm: 8,66 (d, J<sub>py1,py2</sub> = 1,37 Hz, H-Py1), 8,46 (d, 1H, J<sub>py1,py2</sub> = 1,37 Hz, J<sub>py2,py3</sub> = 3,58 Hz, H-Py2), 7,76 (dt, 1H, H-ar), 7,54- (m, 1H, H-ar), 7,47 (m, 1H, H-ar), 7,27-7,25 (m, 3H, H-ar,2/3), 7,08 (d, 1H, J<sub>et</sub> = 15,33 Hz, H-1/4), 7,06 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 10,48 Hz, J<sub>a,c</sub> = 15,86 Hz, H-c), 6,87 (dd, 1H, J<sub>et</sub> = 10,46 Hz, J<sub>et</sub> = 15,33 Hz, H-2/3), 6,65 (d, 1H, J<sub>et</sub> = 15,33 Hz, H-1/4), 5,65 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 1,23 Hz, J<sub>a,c</sub> = 17,31 Hz, H-a), 5,38 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 1,23 Hz, J<sub>a,c</sub> = 10,90 Hz, H-b); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm: 147,92 (d), 147,87 (d), 136,06 (s), 134,48 (s), 134,42 (d), 132,54 (s), 132,00 (d), 131,24 (d), 130,95 (d), 130,20 (d), 128,40 (d), 127,44 (d), 127,34 (d), 126,29 (d), 125,46 (d), 123,01 (d), 116,31 (t); MS *m/z* (% , fragment) (EI): 233 (100 % , M<sup>+</sup>), 118 (58 %).<sup>6</sup>

#### 4.2.2. Sinteza 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**) Wittigovom reakcijom

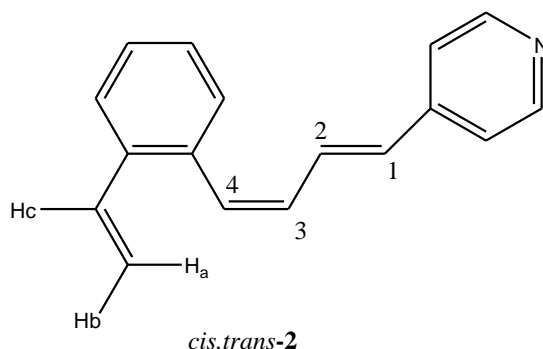
U trogrolj tikvici od 250 mL otopi se 5,74 g (7,28 mmol, 1 ekvivalent) difosfonijeve soli αα'-*o*-ksilendibromida u 30 mL apsolutnog etanola te se dodaje 0,97 g (7,28 mmol, 1 ekvivalent) aldehida. Nakon što se smjesa miješa 20 minuta uz propuhivanje dušikom, dokapa se polovica prethodno pripremljene otopine natrijevog etoksida iz 0,184 g (8,01 mmol, 1,1 ekv) natrija i 25 mL apsolutnog etanola. Nakon dokapavanja reakcijska smjesa miješa se 2 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se uvodi plinoviti paraformaldehid (1,09 g) uz istovremeno dokapavanje drugog dijela otopine natrijevog etoksida. Reakcijska smjesa miješa se preko noći bez daljnjeg propuhivanja dušikom. Obrada reakcijske smjese sastoji se od uklanjanja etanola pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Ostatku se dodaje 50 mL destilirane vode. Vodeni sloj ekstrahira se benzenom (3 × 50 mL) i suši nad bezvodnim magnezijevim

sulfatom, filtrira i upari pri sniženom tlaku na rotacionom uparivaču. Dobiveni produkt pročišćava se kolonskom kromatografijom uz petroleter/dietileter kao eluens.<sup>6</sup>

#### 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (2)

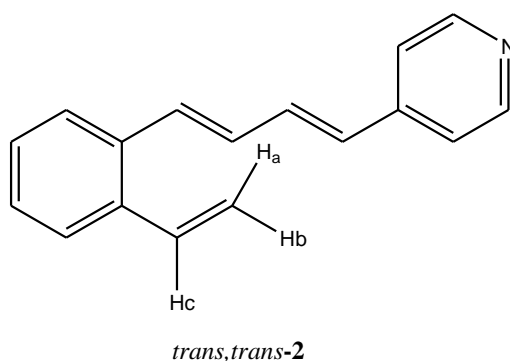


Opisanom reakcijom dobije se 1,504 g (48 %) smjese *cis,trans*- i *trans,trans*-izomera u omjeru *cis,trans:trans,trans* = 3:4. Smjesa izomera odijeli se kromatografijom na koloni punjenoj silikagelom uz eluens petroleter/dietileter promjenjivog omjera. Prvi s kolone silazi *cis,trans*-**2** (0,648 g), a zatim *trans,trans*-**2** (0,857 g).<sup>6</sup>



***cis,trans*-4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin (*cis,trans*-**2**)**, ulje: R<sub>f</sub> (PE/E 3:7)= 0,31;UV (EtOH) λ<sub>max</sub>/nm (ε/dm<sup>3</sup>mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>): 233 (14436), 261 (Sh, 10941), 320 (17200);IR ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup> (NaCl): 3026, 1599, 1415, 1217, 990;<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm:8,50 (d, 2H, H-Py1,Py2), 7,58 (d, 1H, H-ar), 7,34-7,27 (m, 3H, H-ar), 7,18 (d, 3H, H-Py2), 7,20 (dd, 1H, J<sub>1,3</sub> = 15,67 Hz, J<sub>2,3</sub> = 11,20 Hz, H-3), 6,90 (dd, J<sub>a,b</sub> = 11,04 Hz, J<sub>a,c</sub> = 17,46 Hz, H-c), 6,79 (d, 1H, J<sub>3,4</sub> = 11,20 Hz, H-4), 6,60 (d, 1H, J<sub>1,3</sub> = 15,67 Hz, H-1), 6,52 (t, 1H, J<sub>2,3</sub> = J<sub>3,4</sub> = 11,20 Hz, H-2), 5,71 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 1,00 Hz, J<sub>a,c</sub> = 17,46 Hz, H-a), 5,32 (dd, 1H, J<sub>a,b</sub> = 0,91 Hz, J<sub>a,c</sub> = 11,04 Hz, H-b);<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm: 149,57 (d), 144,06 (s), 136,11 (s), 134,61 (s), 134,46 (d), 131,93 (d), 130,93 (d), 129,75 (d), 129,62 (d), 129,34 (d), 127,46

(d), 126,95 (d), 125,43 (d), 120,27 (d), 115, 48 (t); MS  $m/z$  (% , fragment) (EI): 233 (100 % , M+), 128 (55 %), 115 (78 %);<sup>6</sup>



***trans,trans-4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridin*** (*trans,trans-2*), ulje; R<sub>f</sub> (PE/E 3:7)= 0,33; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): 234 (14084), 262 (Sh, 10964), 326 (21783); IR  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (NaCl):2926, 1741, 1597, 1415, 989; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ :8,55 (d, 2H, H-Py1,Py2), 7,54-7,52 (m, 1H, H-ar), 7,47-7,45 (m, 1H, H-ar), 7,30-7,25 (m, 1H, H-ar), 7,18 (dd, 1H,  $J_{\text{et}} = 10,50 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{et}} = 15,40 \text{ Hz}$ , H-2/3), 7,10 (d, 1H,  $J_{\text{et}} = 15,53 \text{ Hz}$ , H-1/4), 7,06 (dd, 1H,  $J_{\text{a,b}} = 10,81 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{a,c}} = 17,52 \text{ Hz}$ , H-c), 6,87 (dd, 1H,  $J_{\text{et}} = 10,50 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{et}} = 15,40 \text{ Hz}$ , H-2/3), 6,60 (d, 1H,  $J_{\text{et}} = 15,53 \text{ Hz}$ , H-1/4), 5,66 (dd, 1H,  $J_{\text{a,b}} = 1,50 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{a,c}} = 17,52 \text{ Hz}$ , H-a), 5,40 (dd, 1H,  $J_{\text{a,b}} = 1,50 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{a,c}} = 10,81 \text{ Hz}$ , H-b);<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 149,65.<sup>6</sup>

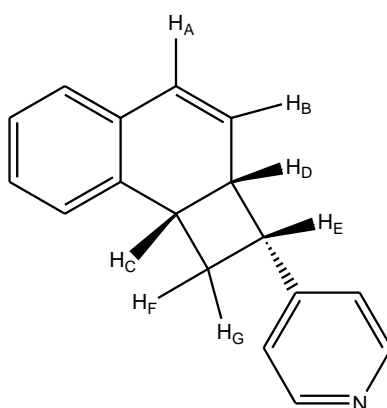
### 4.3. Termičke transformacije 3/4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (1,2)

a) Zagrijavanje 3/4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**1**, **2**) u različitim otapalima

Različite količine uzoraka (0,031 g, 0,050 g, 0,038 g, 0,028 g spoja **1** i 0,087 g, 0,114 g, 0,112 g, 0,090 g spoja **2**) *cis,trans*- i *trans,trans*-**1**, te *cis,trans*- i *trans,trans*-**2** otope se u 50 mL toluena, benzena ili ksilena i zagrijavaju u okrugloj tikvici od 100 mL, u uljnoj kupelji na temperaturi refluksa pojedinog otapala uz miješanje pomoću magnetske miješalice. Nakon uklanjanja otapala sirovim uzorcima su snimljeni  $^1\text{H}$  NMR spektri.

b) Preparativna termička reakcija 4-[4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina (**2**)

0,087 g spoja **2** otopljeno je u 50 mL toluena, prebačeno u okruglu tikvicu i zagrijavano 24 sata na uljnoj kupelji uz miješanje pomoću magnetske miješalice na temperaturi refluksa toluena. Nakon provedenog eksperimenta otapalo je uklonjeno, a sirova reakcijska smjesa odvajana je kolonskom kromatografijom na silikagelu koristeći smjesu petroleter/dietileter kao eluens. Izolirano je 0,048 g uzorka koji se dodatno pročišćava tankoslojnom kromatografijom na staklenoj pločici sa silikagelom koristeći smjesu petroleter/dietileter kao eluens. Izolirano je 0,010 g (11,5 %) spoja 4-[(2*S*,2*aR*,8*bS*-7)-1*H*,2*H*,2*aH*,3*H*,4*H*,8*bH*-ciklobuta[*a*]naftalen-2-il]piridina (**7**).



**4-[(2*S*,2*aR*,8*bS*-7)-1*H*,2*H*,2*aH*,3*H*,4*H*,8*bH*-ciklobuta[*a*]naftalen-2-il]piridin (**7**):** ulje;  $R_f$  (PE/E 1:1) = 0,40;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 8,52 (d, 2H,  $J_{\text{py}} = 6,0$  Hz, H-Py<sub>1</sub>), 7,12-7,11 (m, 4H, H-ar, Py<sub>2</sub>), 6,98-6,96 (m, 2H, H-ar), 6,35 (dd, 1H,  $J_{\text{A,B}} = 9,8$  Hz,  $J_{\text{A,D}} = 1,7$  Hz, H-A), 5,28 (dd, 1H,  $J_{\text{A,B}} = 9,8$  Hz,  $J_{\text{B,D}} = 3,5$  Hz, H-B), 4,06 (ddd, 1H,  $J_{\text{C,D}} = 11,0$  Hz,  $J_{\text{C,F}} = 10,0$  Hz,  $J_{\text{C,E}} = 12,0$  Hz, H-C), 3,73-3,70 (m, 1H, H-D), 3,65 (ddd, 1H,  $J_{\text{D,E}} = 8,0$  Hz,  $J_{\text{E,F}} = 10,0$  Hz,  $J_{\text{G,E}} = 17$  Hz, H-E), 2,78 (ddd, 1H,  $J_{\text{C,F}} = 10,0$  Hz,  $J_{\text{E,F}} = 10,0$  Hz,  $J_{\text{G,F}} = 18$  Hz, H-F);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 148,99 (C-Py<sub>1</sub>), 148,59 (C-Py<sub>2</sub>), 135,03 (C-Ar), 131,31 (C-Ar), 126,94 (C-A), 125,69 (C-B), 44,45 (C-C), 40,91 (C-D), 33,37 (C-E,F), 33,17 (C-G).



## 5. ZAKLJUČAK

Korišteni spojevi **1** i **2** sintetizirani su i prethodno u istraživačkoj grupi i potpuno spektroskopski okarakterizirani, ali su ti eksperimenti ponovljeni radi dobivanja potrebnih količina za termičke transformacije. Spojevi **1** i **2** dobiveni su kao smjesa dva izomera, *cis*, *trans*- i *trans*, *trans*-izomera. Izomeri su podvrgnuti termičkim reakcijama u toluenu, benzenu i ksilenu kao otapalu u cilju pripreme novih bicikličkih spojeva, te u cilju istraživanja reakcijskog mehanizma reakcije.

Uočeno je da se najbolja iskorištenja dobivaju kada se termička reakcija spojeva **1** i **2** provodi u toluenu kao otapalu. Također je uočeno da termičkom reakcijom bolje reagira spoj **2** jer se u termičkoj reakciji spoja **1** dobije produkt u tragovima koji nije moguće izolirati niti okarakterizirati spektroskopskim tehnikama. Biciklički produkt **7** termičke reakcije spoja **2** dobiven je u iskorištenju od 11,5%. Nastajanje bicikličkog termičkog produkta **7** objašnjava se  $(8\pi,6\pi)$ -elektrociklizacijom pri čemu dolazi do pucanja dviju dvostrukih veza, na butadienu i vinilnom supstituentu, te nastaje ciklobutanski prsten. Produkt **7** pročišćen je kolonskom i tankoslojnom kromatografijom te je okarakteriziran jednodimenzionalnom i dvodimenzionalnom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. U spektrima se može vidjeti da postoje dva stereoizomera produkta od kojih se jedan jako dobro uočava kao većinski produkt, a drugi nastaje samo u tragovima. U daljnjim istraživanjima ostaje za proučiti koji su razlozi različite reaktivnosti dva konjugirana piridinska derivata u termičkim reakcijama, te koji je razlog visoke stereoselektivnosti u termičkoj reakciji spoja **2**.

## 6. LITERATURA

1. Edmonds, M.; Abell, A.; The Wittig reaction u *Modern Carbonyl Olefination*, WILEY-VCH Verlag, **2004**.
2. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; Snyder, S. A.; *Organic Chemistry* (11.izdanje), John Wiley & Sons, 2014, 858.
3. Vuk, D.; Marinić, Ž.; Molčanov, K.; Margetić, D.; Škorić, I.: Thermal electrocycloisatation reactions II: benzoocatetraenes and benzodecapentaenes, *Tetrahedron*, **70** (2014) 886-891.
4. Škorić, I.; Pavošević, F.; Vazdar, M.; Marinić, Ž.; Šindler-Kulyk, M.; Eckert-Maksić, M.; Margetić, D.: Thermal reaction of [3,4]-benzo-8-substituted-3Z,5Z,7E-octatetraenes and quantum-chemical study od the (8 $\pi$ ,6 $\pi$ )-electrocycloisatation, *Org. Biomol. Chem.*, **9** (2011) 6771-6778.
5. Škorić, I.; Šmehil, M.; Marinić, Ž.; Molčanov, K.; Kojić-Prodić, B.; Šindler-Kulyk, M.: Photochemistry of  $\omega$  -(o-vinylphenyl)- $\omega'$ -(phenyl / 2-furyl) butadienes: New approach to 4- substituted benzobicyclo[3.2.1]octadienes. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **207** (2009) 190-196.
6. Husak A., *Diplomski rad*, „Fotokemija 3- i 4- [4-(2-vinilfenil)buta-1,3-dienil]piridina“, Zagreb (2015).
7. Hagedorn, I.; Hohler, W.: *Angew. Chem.*, **87** (1975) 486.

## 7. ŽIVOTOPIS

Josipa Hodak rođena je 24. lipnja 1994. u Rijeci. Osnovnu školu završila je u Rakovici 2009. i te iste godine upisuje X. gimnaziju „Ivan Supek“ u Zagrebu, opći smjer. Maturirala je 2013. s odličnim uspjehom i iste godine upisala preddiplomski studij Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Studentsku stručnu praksu odradila je u Plivi u Centru za istraživanje i razvoj na odjelu za organsku sintezu.