

Priprava novih aneliranih tiofenskih biciklo[3.2.1]oktadienskih derivata

Pašičko, Mirela

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:573008>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mirela Pašičko

**PRIPRAVA NOVIH ANELIRANIH TIOFENSKIH
BICIKLO[3.2.1]OKTADIENSKIH DERIVATA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Dragana Vuk

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

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Doc. dr. sc. Ljerka Kratofil Krehula

Zagreb, srpanj 2018.

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

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk na stručnom vodstvu i korisnim savjetima tijekom izrade ovoga rada te susretljivosti prilikom provođenja eksperimentalnih ispitivanja.

Također, hvala mojoj majci i braći na njihovoj bezuvjetnoj podršci i potpori tijekom čitavog mog obrazovanja.

SAŽETAK

Priprava novih aneliranih tiofenskih biciklo[3.2.1]oktadienskih derivata

U svrhu sinteze novih policikličkih derivata biciklo[3.2.1]oktadienskih sustava fuzioniranih s tiofenskom jezgrom, provedene su fotokemijske ciklizacije i aldolne kondenzacije na tieno-benzobiciklo[3.2.1]oktadienskim derivatima. Početni supstrat **1** je jednostavno dobiven Vilsmeier-Haackovom reakcijom formiranja 2,3-[3,2-*b*-tieno]-6,7-benzobiciklo[3.2.1]okta-2,6-diena. Iz nastalog karbaldehida Wittigovom reakcijom sintetizirani su novi *p*-metil- i *p*-metoksi- supstituirani stirilni tieno-benzobiciklo[3.2.1]oktadienski derivati **2** i **3** koji su podvrgnuti fotoreakcijama u smislu priprave novih policikličkih struktura fotokemijskom metodologijom. Fotokemijskom reakcijom spoja **2** potpuna konverzija postignuta je nakon 18 h, te je izoliran ciklizacijski produkt **4** u 23 %-tnom iskorištenju, dok je osvjetljavanjem spoja **3** izoliran produkt **5** u 37 %-tnom iskorištenju, također nakon 18 h. Provođenjem aldolne reakcije karbaldehida **1** s acetonom dobiven je spoj **6** koji predstavlja tieno-fuzionirani benzobiciklo[3.2.1]oktadienski sustav s proširenom konjugacijom. Svi polazni spojevi **1** - **3** kao i njihovi produkti **4** - **6** okarakterizirani su modernim spektroskopskim metodama (jednodimenzionalni i dvodimenzionalni NMR, UV).

Ključne riječi: tiofen, benzobiciklo [3.2.1] oktadieni, fotokemija, aldolna reakcija, Vilsmeier-Haackova reakcija

SUMMARY

Preparation of new anelated thiophene bicyclo[3.2.1]octadiene derivatives

In order to prepare novel polycyclic derivatives of bicyclo[3.2.1]octadiene systems fused with thiophene ring, photochemical cyclizations and aldol condensations were carried out. The starting substrate **1** was easily obtained by Vilsmeier-Haack's formylation reaction of 2,3-[3,2-*b*-thieno]-6,7-benzobicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene. From the obtained carbaldehyde, novel *p*-methyl- and *p*-methoxy- substituted styryl thieno-benzobicyclo[3.2.1]octadiene derivatives **2** and **3** were formed by Wittig's reaction and underwent photochemical reactions in terms of obtaining new polycyclic structures. Full conversion of photochemical reaction of compound **2** was achieved after 18 h and the cyclization product **4** has been isolated with the yield of 23 %, while after the irradiation of compound **3** the product **5** was isolated in 37 % yield, also after 18 h. By carrying out aldol reaction of carbaldehyde **1** with acetone, product **6** was obtained which represents thieno-fused benzobicyclo[3.2.1]octadiene system with extended conjugation. The structure of the starting compounds **1** – **3** as well as of their products **4** – **6** were characterized by modern spectroscopic methods (one and two dimensional NMR, UV).

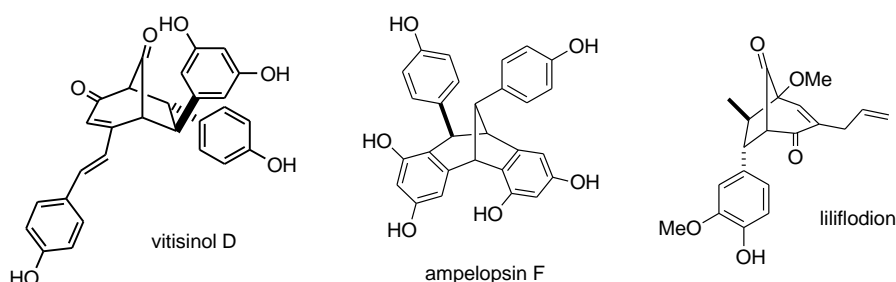
Key words: thiophene, benzobicyclo [3.2.1] octadienes, photochemistry, aldol reaction, Vilsmeier-Haack reaction

Sadržaj

1.	UVOD	1
2.	OPĆI DIO	2
	2.1. Aldolna kondenzacija	3
	2.2. Wittigova reakcija	15
	2.3. Petersonova reakcija.....	19
	2.4. Julia-Lythgoe reakcija	20
	2.5. Julia-Kocienski olefinacija	20
	2.6. McMurry-jeva reakcija.....	20
	2.7. Biciklo[3.2.1]oktadienski sustavi	21
3.	REZULTATI I RASPRAVA	26
	3.1. Uvod	26
	3.2. Sinteza 5-tiatetraciklo[6.6.1.0 ^{2,6} .0 ^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-karbaldehida (1)	28
	3.3. Sinteza početnih spojeva 2 i 3	29
	3.4. Fotokemijska ciklizacija spojeva 2 i 3	36
	3.5. Sinteza (3E)-4-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0 ^{2,6} .0 ^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-il}but-3-en-2-ona (6)	39
4.	EKSPERIMENTALNI DIO.....	42
	4.1. Opće napomene	42
	4.2. Priprava početnog spoja - karbaldehida.....	42
	4.3. Wittigova reakcija	43
	4.4. Priprava 6-metil-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0 ^{2,14} .0 ^{3,12} .0 ^{4,9} .0 ^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22),18,20-nonaena (4).....	45
	4.5. Priprava 6-metoksi-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0 ^{2,14} .0 ^{3,12} .0 ^{4,9} .0 ^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22),18,20-nonaena (5).....	46
	4.6. Priprava (3E)-4-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0 ^{2,6} .0 ^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14), 10,12-pentaen-4-il}but-3-en-2-ona (6)	47
5.	ZAKLJUČAK	49
6.	LITERATURA.....	50
7.	ŽIVOTOPIS	52

1. UVOD

Biciklo[3.2.1]oktadienska struktura osnovni je kostur brojnih važnih biološki aktivnih prirodnih spojeva i njihovih metabolita, kao što su seskviterpeni, diterpeni i alkaloidi.^{1,2,3,4,5} Također, njihov se kostur pokazao kao koristan reaktivni intermedijer u raznim stereoselektivnim transformacijama čineći tako ove derivate moćnim građevnim jedinicama u modernoj organskoj sintezi.



Raširenost ove strukture u velikom broju prirodnih spojeva, koji pokazuju izrazitu biološku aktivnost, potakla je brojne istraživače na pripravljanje i studiranje strukture koje sadrže ovaj karbobiciklički sustav s raznim funkcionalnim skupinama. Međutim, zbog poteškoća vezanih uz izolaciju u dovoljnim količinama iz biljaka, kao i poteškoća u sintezi, javlja se sve veća potreba za kontroliranom sintezom koja bi se mogla provesti i u većem mjerilu.

Također, i sama tiofenska jezgra je pronađena u biološki aktivnim spojevima⁶ i u njima pridonosi razvoju aromatske supstitucije, a time i mijenja njihovu aktivnost i svojstva. Stoga su studije i tiofenskih derivata kao potencijalnih farmakoloških agensa u znatnom porastu.

S obzirom da je biciklo[3.2.1]oktadienska struktura visoko funkcionalizirana, u ovom radu cilj je provesti sintezu policikličkih derivata biciklo[3.2.1]oktadienskih sustava fuzioniranih s tiofenskom jezgrom.

Jedne od važnih reakcija u organskoj kemiji, a osobito u pripravi farmakoloških spojeva, su reakcije formiranja dvostruke veze. Njihov značaj usko je povezan s mogućnošću stereoselektivnog formiranja novih bicikličkih struktura.

¹ Carlotti, B., Spalletti, A., Šindler-Kulyk, M., Elisei, F., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 4519.

² Ginocchi, G., Galiazzo, G., Mazzucato, U., Spalletti, A., *Photochem. Photobiol. Sci.* **4** (2005) 547.

³ Lin, H., Danishefsky, S. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 36.

⁴ Nagata, H., Kawamura, M., Ogasawara, K., *Synthesis* **13** (2000) 1825.

⁵ Presset, M., Coquerel, Y., Rodriguez, J., *Chem. Rev.* **113** (2013) 525–595.

⁶ Press, J. B., Biologically active thiophene derivatives revisited: 1983-1988, u: S. Gronowitz, *Chemistry of heterocyclic compounds: Thiophene and its derivatives*, New York, John Wiley & Sons, 44 (2008) 397-502.

2. OPĆI DIO

Reakcije formiranja nove dvostruke veze predstavljaju važnu vrstu reakcija u organskoj sintezi. Navedene reakcije razlikuju se po nukleofilima koji se koriste u reakcijama nukleofilne supstitucije.^{7,8,9,10} Neke od najvažnijih reakcija formiranja dvostruke veze su: aldolna kondenzacija, Wittigova reakcija, Petersonova olefinacija, Julia-Lythgoe olefinacija, McMurry reakcija, Shapiro reakcija, Tebbe olefinacija te β -eliminacija i dehidracija.

Najčešće primjenjivane reakcije su aldolne kondenzacije. One su sveprisutne u suvremenoj organskoj kemiji i predstavljaju jednu od najviše proučavanih strategija formiranja dvostrukih veza. Aldolne reakcije uključuju nukleofilnu adiciju enolata na aldehid ili keton kako bi se formirao β -hidroksiketon ili β -hidroksialdehid (aldol), koji je pronađen u brojnim prirodnim molekulama i lijekovima. Daljnjom eliminacijom vode nastaje α,β -nezasićeni karbonilni spoj. Također, Wittigova reakcija predstavlja predvidljivu i pouzdanu metodu sinteze širokog spektra alkena, često s visokom *E*- ili *Z*-selektivnošću. Wittigova reakcija kao reakcija fosfornog ilida s aldehidom ili ketonom je jedna od najviše korištenih metoda supstitucije u kojoj karbanionski ugljikov atom zamjenjuje karbonilni kisikov atom.

⁷ Pine, S. H., *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994., str.398.

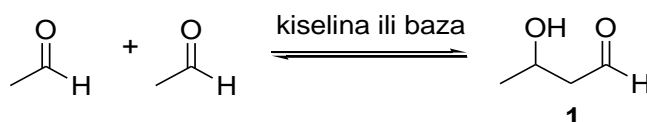
⁸ Morrison, R.T., Boyd, R.N., *Organska kemija*, Liber, Zagreb, 1979., str.701.

⁹ Smith, M. B., March, J., *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2001, 954.

¹⁰ Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., Snyder, S. A., *Organic Chemistry* (11.izdanje), John Wiley & Sons, 2014., str.858.

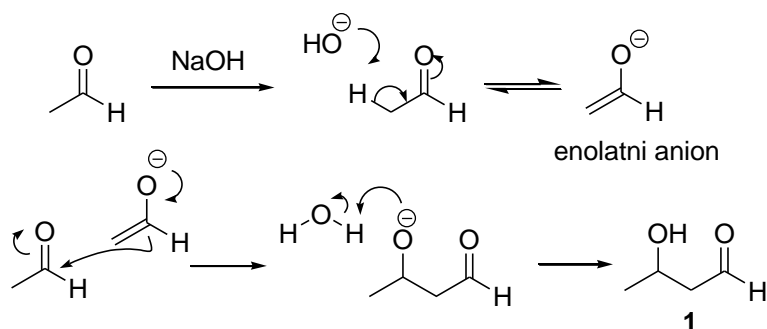
2.1. Aldolna kondenzacija¹¹

U reakcijama aldolne adicije, enol ili enolat dobiven iz aldehida ili ketona reagira s drugim aldehidom ili ketonom pritom stvarajući β -hidroksialdehid ili β -hidroksiketon koji sadrže novu ugljik-ugljik vezu (shema 1.). Produkt dobiven reakcijom naziva se aldol (**1**) jer sadrži i aldehidnu i alkoholnu skupinu.



Shema 1. Reakcija aldolne adicije

Za odvijanje aldolne reakcije, nužno je da barem jedan aldehid ili keton posjeduje α -vodik jer je on ključan za formiranje enola ili enolata. U bazno kataliziranim aldolnim reakcijama (shema 2.), baza otcjepljuje/deprotonira relativno kiseli vodik na α -ugljiku ($pK \approx 16-20$) čime se formira enoladni anion. Enolat potom nukleofilno napada elektrofilni ugljik druge molekule aldehida ili ketona stvarajući alkoksidni anion koji protoniranjem prelazi u aldol, kojeg je moguće izolirati pri niskim koncentracijama baze. Odabirom baza može se kontrolirati doseg reakcije. Upotrebom jakih baza (npr. LDA) deprotonacija je potpuna, dok slabe baze (hidroksidi ili alkoksidi) dovode do ravnoteže protoniranog i deprotoniranog oblika.

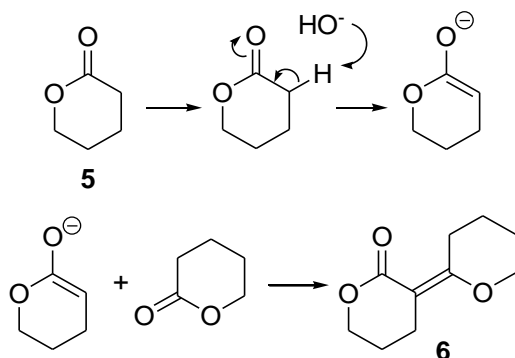


Shema 2. Bazno katalizirana aldolna reakcija

Pri višim koncentracijama baze aldolni produkt može podlijeći E1cB eliminaciji vode (dehidraciji) pri čemu nastaju α,β -nezasićeni aldehidi ili ketoni koji sadrže konjugiranu karbonilnu skupinu (**2**). U tom slučaju se ukupna reakcija naziva aldolnom kondenzacijom.

¹¹ Clayden, J., Greeves, N., Warren S., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, SAD, 2000., 689-722.

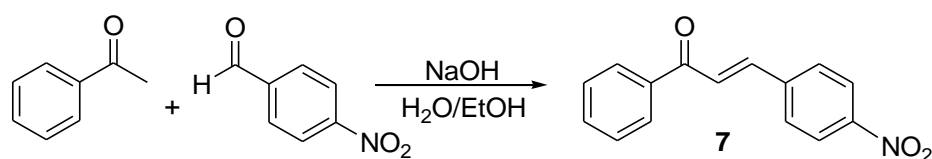
Uz aldehide i ketone, reakcijama aldolne kondenzacije podliježu i ciklički esteri – laktoni (**5**). Oni reakcijama u bazičnim uvjetima stvaraju enolate koji aldolnom reakcijom i eliminacijom daju nezasićene karbonilne produkte (shema 6.). Enolizacija je nedvosmislena jer esterski kisikov atom blokira enolizaciju na jednoj strani.



Shema 6. Aldolna kondenzacija laktona

2.1.1. Ukrštena aldolna kondenzacija

Dosad prikazani primjeri prikazuju aldolnu dimerizaciju koja uključuje samo jedan karbonilni spoj. Druga vrsta reakcija naziva se ukrštena kondenzacija i ona se odvija između dva različita karbonilna spoja – jedan reagira kao nukleofil u obliku enola ili enolata, a drugi reagira kao elektrofil (shema 7.). Ukrštene reakcije kondenzacije imaju poprilično široku primjenu, no ujedno je i njihov mehanizam znatno kompliciraniji.


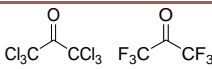

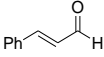

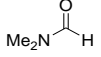



Shema 7. Ukrštena aldolna kondenzacija između aldehida i ketona

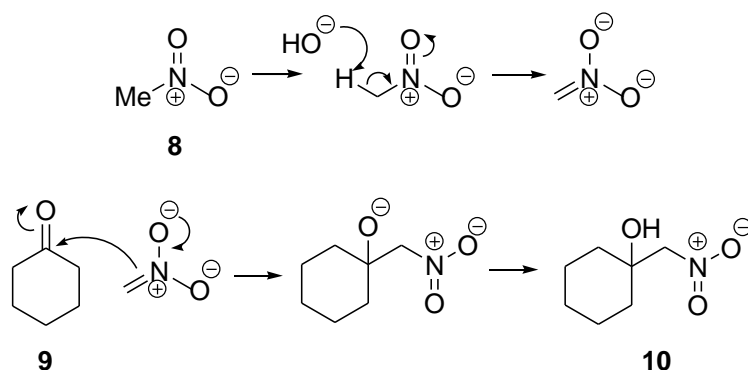
Ukrštena aldolna kondenzacija je uobičajeno korisna samo ako jedan karbonilni spoj ne sadrži α -vodik jer se u tom slučaju stvara samo jedan enol ili enolat, odnosno, nastaje samo jedan nukleofil koji će potom u reakciji s elektrofilom dati samo jedan, točno određeni produkt. U tablici 1. dan je popis supstituenata na karbonilnoj skupini koji blokiraju enolizaciju; odnosno, ne mogu stvarati enole i enolate ili ih stvaraju vrlo teško. Poredani su po reaktivnosti prema nukleofilnom napadu enolata, počevši od najreaktivnijeg. S obzirom da teško enoliziraju,

spojevi s navedenim supstytutentima u reakcijama aldolne kondenzacije sudjeluju kao elektrofilni i podliježu nukleofilnom napadu enolata.

Tablica 1. Karbonilni supstytutenti koji blokiraju enolizaciju

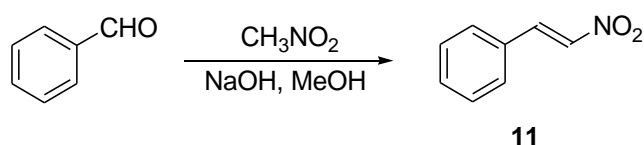
SUPSTYTUENT	TIPICNI SPOJEVI
H	
CF ₃ , CCl ₃	
tert-alkil	
Alkenil	
Aril	
NR ₂	
OR	

Uobičajeno se ukrštena aldolna kondenzacija odvija između aldehida koji nema α -vodik i ketona koji ga ima, te se na taj način dobiva nukleofil samo iz ketona. Aldehid je reaktivniji prema nukleofilima pa na taj način smanjuje mogućnost neželjene aldolne dimerizacije ketona. Dimerizacija ketona se može izbjeći i dodavanjem reagensa određenim redoslijedom, keton se dodaje u smjesu aldehida i baze. Na taj se način ketonski enoladni anion formira u prisutnosti suviška aldehida. Uz karbonilne spojeve, „enolizirati“ mogu i nitroalkani (shema 8.). Njihovim deprotoniranjem nastaje anion koji je vrlo sličan enoladnom anionu i koji može reagirati s aldehydima i ketonima u reakcijama aldolne kondenzacije (Henryjeva reakcija).



Shema 8. Henryjeva reakcija nitrometana i cikloheksanona

Iako u prikazanom primjeru i keton može tvoriti enoladni anion, u stvarnosti dolazi samo do deprotonacije nitrometana. Razlog tome je što će baza, kada su u otopini prisutni i nitrometan i ciklopropanon, preferirati deprotonaciju nitrometana zbog niže vrijednosti pKa. Eliminacijski korak se također vrlo lako ostvaruje s nitroalkanima i teško ga je spriječiti u reakcijama s aromatskim aldehydima (shema 9). Pritom preferirano nastaju *E*-alkani.



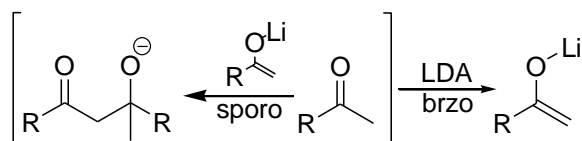
Shema 9. Aldolna reakcija nitrometana i benzaldehida

U idealnim i nedvosmislenim aldolnim reakcijama samo jedan reaktant formira enole ili enolate, samo je jedan set protona koji mogu enolizirati pri čemu je karbonilni elektrofil reaktivniji od reaktanta koji enolizira. U stvarnosti, ukrštene aldolne reakcije većine parova karbonilnih spojeva rezultiraju smjesom spojeva. Stoga, te reakcije zahtijevaju upotrebu specifičnih enolnih ekvivalenata. Jedan od reaktanata se prevodi u enolni ekvivalent, koji potom u sljedećem koraku reagira s elektrofilom. Priprava specifičnih enolnih ekvivalenata iz karbonilnih spojeva jedan je od najmoćnijih načina kontrole aldolnih reakcija, a neki od najčešće korištenih ekvivalenata prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Specifični enolni ekvivalenti

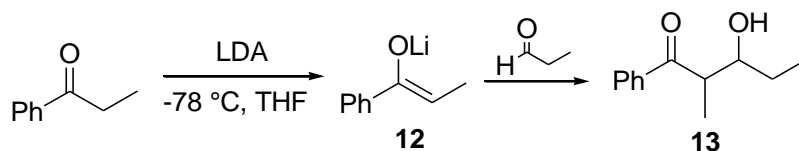
	SPECIFIČNI ENOLNI EKVIVALENTI			
 enol	 sililni enolni eter	 enamin	 konjugirani ilid	 enol
 karbonilni spoj	derivati kisika	derivati dušika	derivati fosfora	1,3-dikarbonilni spoj
 enoladni anion	 litijev enolat	 aza-enolat	 fosfonatni esterski anion	 enoladni anion

Specifični enolni ekvivalenti su intermedijeri koji imaju reaktivnost enola ili enolata, ali su dovoljno stabilni da bi se pripravili iz karbonilnih spojeva u zadovoljavajućem iskorištenju. Tijekom njihove priprave ne odvija se aldolna reakcija pa ne dolazi do neželjene prijevremene aldolne dimerizacije. Sililni enolni eteri su poput enola, nisu bazični niti vrlo reaktivni, a litijevi enolati se ponašaju kao enolatni anioni, bazični su i vrlo reaktivni. Obje vrste ekvivalenata imaju vrlo široku primjenu u modernoj organskoj sintetskoj kemiji. Litijevi enolati nastaju pri niskim temperaturama u THF-u, sa zasjenjenom litij-amidnom bazom (najčešće LDA) te su stabilni pod tim uvjetima zbog snažne O-Li veze (shema 10.). Najprije se stvara O-Li veza, a potom bazični atom dušika otcjepljuje vodik s α -položaja. Reakcija se odvija vrlo brzo pa djelomično nastali enolat nema mogućnosti reagirati s neenoliziranim karbonilnim spojem prije uklanjanja vodika. Aldehidi jedini predstavljaju iznimku jer se kod njih aldolna dimerizacija odvija vrlo lako čak i pri vrlo niskim temperaturama radi čega tijekom formiranja litijevog enolata nastaju neželjeni produkti. Stoga se za dobivanje njihovih specifičnih enolata koriste druge vrste derivata.



Shema 10. Nastajanje litijevog enolata

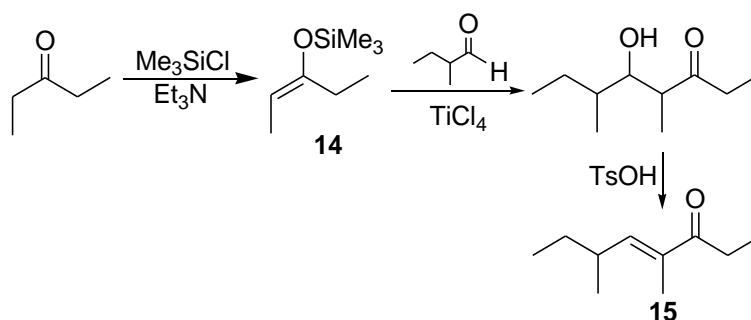
Nakon što je formiran enolat, dodaje se drugi karbonilni spoj koji će reagirati kao elektrofil u aldolnoj reakciji (shema 11.). Karbonilni spoj kompleksira s litijevim atomom nakon čega se se cikličkim mehanizmom stvara litijev alkoksid aldola, čijom obradom nastaje aldol (**13**) kao krajnji produkt. Ova reakcija se može provoditi čak i ako je elektrofilna komponenta sklona enolizaciji jer se ona dodaje u drugom koraku, tek nakon što je formiran enolat.



Shema 11. Aldolna reakcija s litijevim enolatom

Sililni enolni eteri (**14**) nastaju formiranjem male količine enolata iz karbonilnog spoja pomoću slabe baze kao što je tercijarni amin te hvatanjem nastalog enolata vrlo učinkovitim

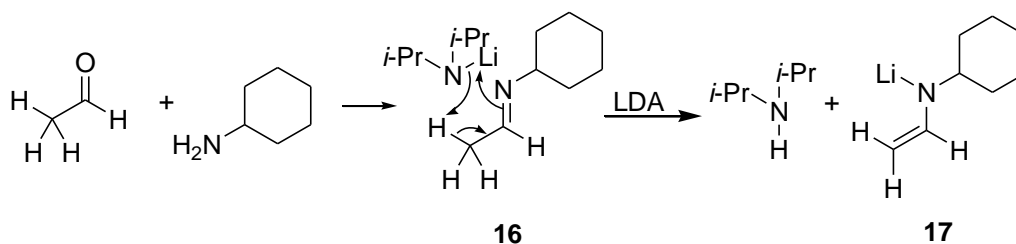
kisikovim elektrofilom Me_3SiCl (shema 12.). Znatno su manje reaktivni od litijevog enolata pa je za reakciju s aldehidima i ketonima potrebna Lewisova kiselina koja djeluje kao katalizator. Najčešće je to Ti(IV) spoj, odnosno TiCl_4 , koji se najvjerojatnije veže na karbonilni kisik elektrofila. Nastali pozitivni naboj na Ti-kompleksiranom karbonilnom kisiku je dovoljan da ga napadne čak i slabo nukleofilan sililni enolni eter. Ukupni mehanizam reakcije nije u potpunosti poznat, no utvrđen je ključni korak u kojem sililni enolni eter nukleofilno napada elektrofil kompleksiran s Lewisovom kiselinom. Krajnji produkt je enon dobiven dehidracijom s toluensulfonskom kiselinom.



Shema 12. Aldolna reakcija s sililnim enolnim eterom

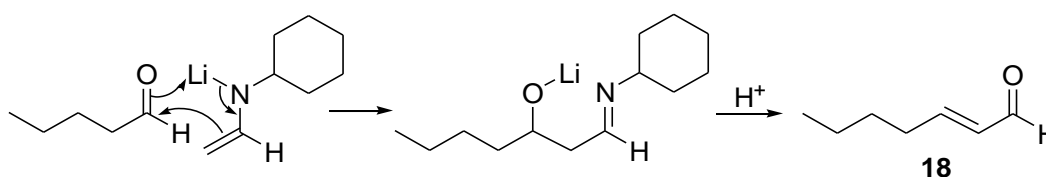
Za razliku od litijevih enolata, sililni enolni eteri jesu pogodni za ukrštene aldolne reakcije u kojima je potreban enol dobiven iz aldehida. Razlog tome je što Me_3SiCl zarobljuje nastali enolat brže nego što je potrebno za dimerizaciju aldehida.

Uz njih, kao enolni ekvivalenti aldehida koriste se i aza-enolati (**17**). Enamini se većinom ne koriste u aldolnim reakcijama zbog svoje slabe reaktivnosti te zbog toga što bi reakcija rezultirala neželjenom dimerizacijom. Aza-enolati su litijevi enolati imina i imaju vrlo važnu ulogu u aldolnim reakcijama aldeida. Prvi i ključni korak u reakciji je formiranje stabilnog imina (**16**) iz aldehida i primarnih amina (relativno slabih baza). Pod tim uvjetima se formiranje imina odvija brže od dimerizacije. Kada je formiran imin, litiranjem s LDA se stvara aza-enolat (shema 13.). Mehanizam je sličan formiranju litijevog enolata, litij je vezan na dušikov atom aza-enolata baš kao što je kod enolata vezan na kisikov atom.



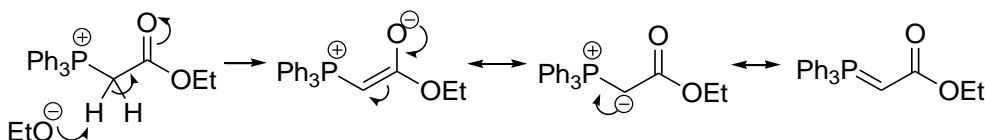
Shema 13. Reakcija dobivanja aza-enolata

Nastali aza-enolat potom reagira s drugom molekulom aldehida ili ketona pri čemu nastaje novi imin koji u konačnici daje enal kao krajnji produkt (shema 14.).



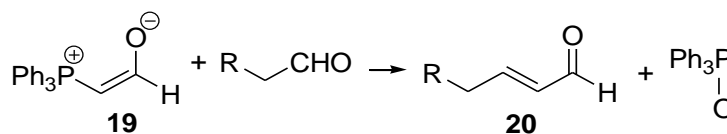
Shema 14. Aldolna reakcija s aza-enolatom

Kao specifični enolni ekvivalenti u sintezi nezasićenih karbonilnih spojeva mogu poslužiti i konjugirani ilidi (**19**) koji se prvenstveno koriste pri sintezi alkena Wittigovom reakcijom. Nastaju iz fosfonijevih soli djelovanjem slabih baza koje otcjepljuju α -vodik, a stabilizirani su rezonancijom i Ph_3P^+ skupinom (shema 15.).



Shema 15. Reakcija dobivanja konjugiranog ilida

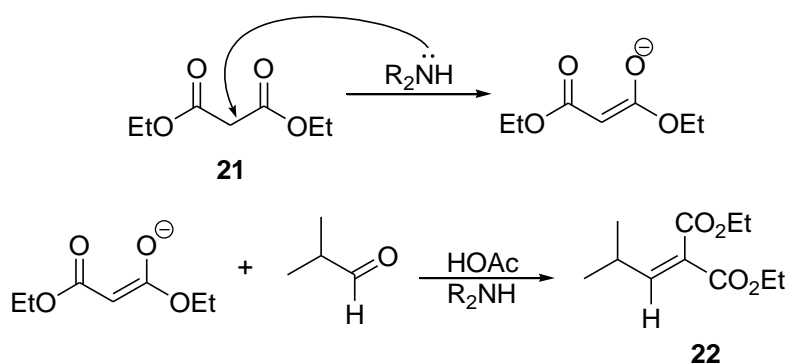
Ilid potom napada elektrofilni karbonilni spoj dajući pritom nezasićeni karbonilni spoj kao glavni produkt (shema 16.).



Shema 16. Aldolna reakcija s konjugiranim ilidom

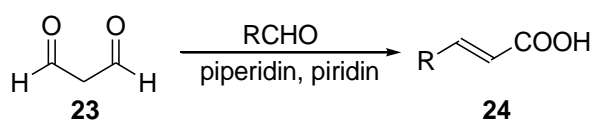
S obzirom da su vrlo stabilni, ilidi reagiraju samo s aldehidima pa se za manje reaktivne ketone češće upotrebljavaju fosfonatni esterski anioni. Za razliku od neutralnih ilida, oni imaju negativni naboj koji ih čini znatno reaktivnijima.

Specifični enolni ekvivalenti iz 1,3-dikarbonilnih spojeva imaju široku primjenu zbog toga što za njihove reakcije nisu potrebni nikakvi posebni uvjeti (niska temperatura, aprotionska otapala i sl.). Dva najvažnija ekvivalenta dobivena su iz malonske kiseline i etil-acetoacetata. 1,3-dikarbonilni spojevi vrlo brzo enoliziraju pa dodatkom katalitičke kiseline ili baze u reakcijskoj smjesi ostaje vrlo mala količina nereaktivnog neenoliziranog spoja te nastaje velika količina stabilnog (i samim time nereaktivnog) enola. S obzirom da su obje vrste nereaktivne, ne dolazi do dimerizacije. Tek dodatkom drugog, elektrofilnog karbonilnog spoja (kao što je aldehid), zajedno sa slabom bazom i kiselinom, dolazi do ukrštene aldolne reakcije (shema 17.). Slaba baza (najčešće sekundarni amin) je dovoljno jaka da stvori enolat iz 1,3-dikarbonilnog spoja, ali ne i iz aldehida. Nastali enolat potom napada aldehid stvarajući aldol koji dehidracijom daje nezasićeni produkt. Daljnjom dekarboksilacijom moguće je ukloniti jednu od esterskih skupina.



Shema 17. Aldolna reakcija s 1,3-dikarbonilnim spojem

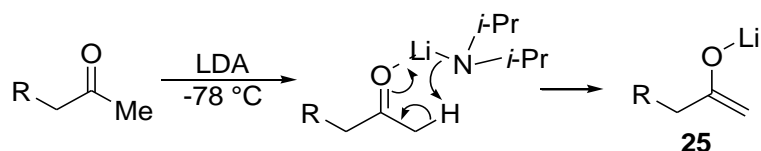
Ako se umjesto disetera koristi malonska kiselina, dekarboksilacija se odvija spontano tijekom same reakcije kondenzacije. U tom slučaju potrebna je i jača baza, a najčešće se koristi smjesa piridina i piperidina. Takva reakcija u kojoj iz karboksilne kiseline i aldehida nastaje α,β -nezasićeni spoj (24) naziva se Knoevenagelova reakcija (shema 18.).



Shema 18. Knoevenagelova reakcija

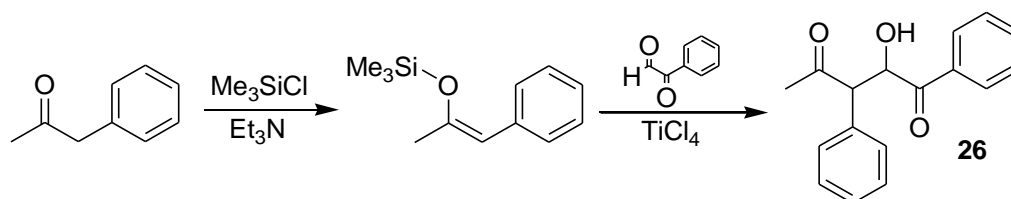
Formaldehid se na prvi pogled čini kao idealan elektrofil u reakcijama aldolne kondenzacije – ne može tvoriti enolate jer nema α -vodik te je elektrofilniji od ketona jer ne sadrži alkilnu skupinu već samo dva vodikova atoma vezana na karbonilni ugljik. No, problem je u tome što je prereaktivan te stoga reakcija ne završava stvaranjem aldola, već on i dalje reagira. Kako bi se to izbjeglo, koristi se Mannichova reakcija koja uključuje aldehid ili keton koji mogu tvoriti enolate, sekundarni amin, vodenu otopinu formaldehida i katalitičku HCl. Amin nukleofilno napada elektrofilniji karbonilni spoj formaldehid, a kiselo-kataliziranom dehidracijom adicijskog produkta nastaje iminijeva sol. Elektrofilna sol se zatim adira na enol koji je nastao iz karbonilnog spoja u kiselom mediju, a produkt te adicije je amino-ke-ton koji se naziva i Mannichovom bazom. Alkiliranje Mannichove baze i tretiranje s bazom rezultira E1cB reakcijom i formiranjem α,β -nezasićenog karbonila.

Dok je kod enolizacije aldehida najveći problem njegova dimerizacija, kod nesimetričnih ketona je problem regioselektivnost. Rješenje tog problema nude kinetički i termodinamički enolati. Tretiranjem metil-ketona s LDA pri niskoj temperaturi, većinom se stvara samo jedan litijev enolat i to na manje supstituiranoj, odnosno, metilnoj strani. Razlog tome je što se taj enolat formira najbrže pa se stoga naziva kinetičkim enolatom (shema 19.). Formira se brže zato što su protoni na metilu kiseliji, ima ih više u odnosu na broj α -vodika s druge strane ketona te zbog steričkog utjecaja na drugoj strani ketona koji sprečava napad LDA.



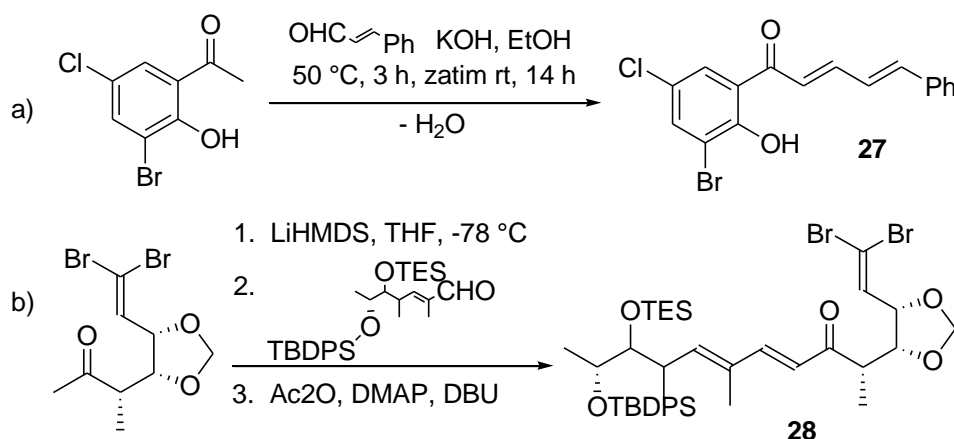
Shema 19. Stvaranje manjesupstituiranog enolalnog ekvivalenta – kinetičkog enolata

Enol ili enolat je stabilniji ako ima više supstituenata, te se stoga više supstituirani enoladni ekvivalent stvara pod uvjetima u kojima može doći do interkonverzije dva enolata jer će ravnoteža biti pomaknuta prema stabilnijem. Tretiranjem ketona s Me_3SiCl i slabom bazom, formiraju se sililni enolni eteri na višesupstituiranoj strani ketona (shema 20.), no ti termodinamički sililni eteri se rijetko koriste u aldolnim reakcijama.



Shema 20. Stvaranje višesupstituiranog enolatnog ekvivalenta – termodinamičkog enolata

Aldolne kondenzacije služe i za pripremu konjugiranih 1,3-dienskih sustava mono- ili disupstituiranih elektron-odvlačećim skupinama (EWG).¹² Sinteza 1,3-diena koji sadrže jednu elektron-odvlačeću skupinu na C₁, uobičajeno ketoni i esteri (iako obuhvaća i aldehide, anhidride, nitrile i sulfonile) može se ostvariti dvjema vrstama aldolnih kondenzacija: α,β -adicijom i γ,δ -adicijom. Jedna od najraznovrsnijih i najšire upotrebljivanih metoda sinteze 1,3-diena aldolnom reakcijom uključuje 1,2-adiciju enolata i α,β -nezasićenih aldehida. Uobičajeno ovaj sintetski pristup uključuje upotrebu hidroksidnih baza u alkoholnim otopinama, iako se i ostali uvjeti mogu uspješno primjenjivati. Ova reakcija se može provesti u jednom koraku, pod termodinamičkom kontrolom u prisutnosti baze (shema 21.a), ili pod kinetičkom kontrolom u nekoliko koraka pri čemu se iza aldolne kondenzacije pod kinetičkom kontrolom odvija eliminacija (shema 21.b). Također, i reakcijama na γ -položaju produženog enolata mogu nastati 1,3-dieni, iako je ova reakcija kinetički nepovoljna.



Shema 21. Sinteza 1,3-diena koji sadrže jednu EWG na C₁
 a) pod termodinamičkom kontrolom
 b) pod kinetičkom kontrolom

¹² Minbiole, K. P. C., *Synthesis by Aldol and Related Condensation Reactions*, u : Rawal, V. H., Kozmin, S. A., *Science of Synthesis Vol.46: 1,3-Dienes*, Thieme, (2009) 147-168.

Sinteza 1,3-diena koji sadrže jednu elektron-odvlačeću skupinu na C₂ atomu ostvaruje se formiranjem α,β -alkena i općenito je manje zastupljena u kemiji u odnosu na sintezu diena koji sadrže jednu elektron-odvlačeću skupinu na C₁. Sinteza 1,3-diena koji sadrže dvije elektron-odvlačeće skupine na C₁ uključuje već spomenutu Knoevenagelovu reakciju, a ona se može koristiti i za sintezu diena s dvije elektron-odvlačeće skupine na C₁ i C₃ atomu. Posljednja reakcija sinteze 1,3-diena je Stobbe-ova reakcija u kojoj iz alikilden-sukcinata i aldehida nastaje dien supstituiran s dvjema elektron-odvlačecim skupinama (esterskim skupinama) na C₂ i C₃ atomu.

Stereokemija aldolnih reakcija iz nesupstituiranih enolnih i enolatnih vrsta (acetat-aldolnih reakcija) je predmet proučavanja već gotovo 30 godina. Ovim reakcijama stvara se novi stereogeni centar, što znači da su moguća dva stereoizomera. Kiralne β -hidroksi- α -nesupstituirane strukture koje nastaju ovom reakcijom, pronađene su i u brojnim prirodnim spojevima, što je potaknulo razvoj novih visoko-stereoselektivnih strategija. Najznačajnije među njima su reakcije koje uključuju metalne enolate, Mukaiyama aldolne reakcije te organometalni pristup.¹³ Mukaiyama aldolne reakcije su zapravo već spomenute adicije sililnih enolnih etera na aldehide, a katalizirane su Lewisovim kiselinama. S obzirom da su sililni enolni eteri slabo reaktivni, potrebno je ili povećati njihovu nukleofilnost ili povećati elektrofilnost aldehida. Elektrofilnost se može povećati vezanjem Lewisovih kiselina na karbonilnu skupinu čime se ujedno olakšava napad nukleofila, odnosno sililnih enolnih etera. Iako sami mehanizam nije u potpunosti definiran, utvrđeno je da reakcija znatno ovisi o kiralnim elementima na sililnom enolnom eteru, aldehidu i Lewisovoj kiselini, stoga je moguće njihovim pažljivim odabirom kontrolirati konfiguraciju novog stereogenog centra. Lewisove kiseline koje se uspješno primjenjuju u ovim reakcijama su: Sn(Otf)₂, BINOL-titanijevi kompleksi, oksazaborolidinonski kompleksi α -amino kiselina te Cu(II), Sn(II) i Sc(III) kompleksi kiralnih piridin-bisoksozolinskih (pybox) i bisoksozolinskih (box) liganda. Nukleofilnost sililnih enolnih etera moguće je povećati vezanjem Lewisovih baza, kao što su fosforamidi (O=P(NR₂)₃), na silicijev atom. Stvaranjem enolata iz karbonilnog spoja u bazičnim uvjetima te odgovarajućim odabirom Lewisove kiseline i tercijarnog amina moguće je formirati metalne enolate. Iako se može stvoriti enolat bilo kojeg metala, najčešće se koriste oni koji podliježu stereokontroliranim aldolnim reakcijama, a to su: litijevi, borovi, titanijevi i kositrovi enolati. Kao i kod Mukaiyamine reakcije, i ovdje je sami mehanizam reakcije nedovoljno razjašnjen.

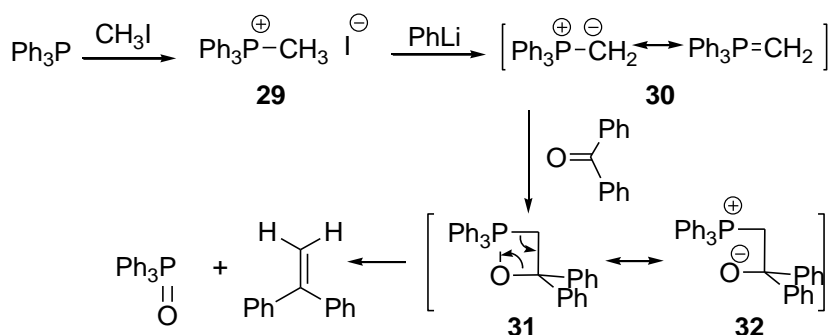
¹³ Romea, P., Urpi, F., Stereoselective Acetate Aldol Reactions, u: Mahrwald, R., *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, New York, John Wiley & Sons, 1 (2013) 1-69.

2.2. Wittigova reakcija¹⁴

Wittigova reakcija, u kojoj fosforov ilid reagira s aldehidom ili ketonom, jedna je od najpoznatijih metoda karbonilne olefinacije. Jedna od njezinih prednosti je što je potpuno regioselektivna, odnosno, alken uvijek direktno zamjenjuje karbonilnu skupinu. Sljedeća prednost je što su svi faktori koji utječu na *E*- i *Z*-selektivnost vrlo dobro poznati i moguće ih je kontrolirati pažljivim odabirom fosforovog reagensa i reakcijskih uvjeta. Poznat je široki spektar fosforovih reagensa, a prema njihovoj prirodi Wittigove reakcije se dijele u tri glavne skupine: „klasične“ Wittigove reakcije fosfonijevih ilida, Horner-Wadsworth-Emmons reakcije fosfonatnih aniona i Horner-Wittigova reakcija fosfin-oksidnih aniona.

2.1.1. „Klasične“ Wittigove reakcije fosfonijevih ilida

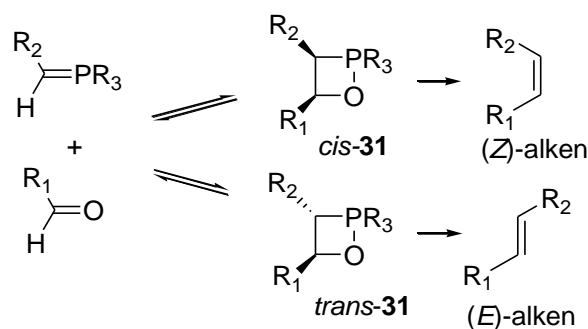
U „klasičnim“ Wittigovim reakcijama fosfonijevi ilidi (**30**) reagiraju s aldehidima ili ketonima dajući odgovarajuće alkene i fosfin oksid (shema 22.).



Shema 22. Shema Wittigove reakcije

Dugo se smatralo da mehanizam uključuje dva intermedijera – betain (**32**) i oksofosfetan (**31**), no nedavne studije pokazale su da je oksofosfetan jedini intermedijer u ovoj reakciji (shema 23.).

¹⁴ Edmonds, M., Abell, A., The Wittig reaction, u: Takeda, T., *Modern Carbonyl Olefination*, Weinheim, WILEY-VCH Verlag, (2004) 1-16.



Shema 23. Mehanizam Wittigove reakcije

U reakciji ilida s karbonilnim spojem nastaju *cis*- i *trans*-oksofosfetan koji podliježu stereospecifičnoj *syn*-eliminaciji dajući tako *E*- i *Z*-alkene. Pod kinetičkom kontrolom nastaje pretežno *Z*-alken, dok pod termodinamičkom kontrolom nastaje stabilniji *trans*-oksofosfetan, odnosno *E*-alken. Postoji nekoliko faktora koji određuju je li reakcija pod kinetičkom ili termodinamičkom kontrolom, od kojih je najznačajniji vrsta upotrijebljenog ilida. Stabilizirajući ilidi su oni koji posjeduju elektron-akceptorsku skupinu (COOCH₃, CN) i oni imaju manju reaktivnost u odnosu na druge ilide te s aldehidima daju *E*-alkene. Razlog tome je što reagiraju pod termodinamičkom kontrolom zbog čega se formira favorizirani i manje steričkih ometan *trans*-oksofosfetan koji dovodi do nastanka *E*-alkena.

Suprotno tome, nestabilizirajući ilidi posjeduju elektron donorsku skupinu (npr. alkilnu) te mogu reagirati s aldehidima i ketonima pod kinetičkom kontrolom dajući pritom *Z*-alkene. Ostali faktori koji utječu na omjer *E/Z*-alkena u reakciji alkeni i ilida prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Faktori koji utječu na omjer *E/Z* produkata dobivenih Wittigovom reakcijom

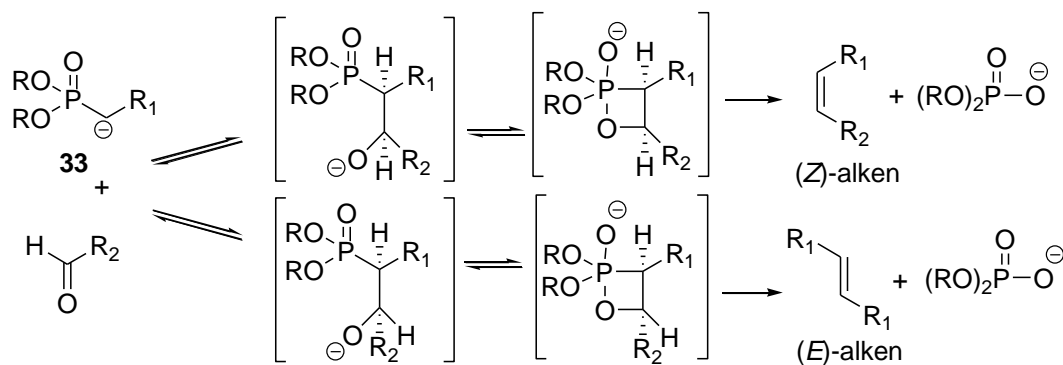
STABILIZIRAJUĆI ILIDI	
Faktori koji preferiraju <i>E</i> -alkene	Faktori koji ne preferiraju <i>E</i> -alkene
<ul style="list-style-type: none"> Neprotonski uvjeti Katalitička količina benzojeve kiseline 	<ul style="list-style-type: none"> Li i Mg soli u DMF-u kao otapalu Upotreba α-oksigeniranih aldehida ili metanola kao otapala
NESTABILIZIRAJUĆI ILIDI	
<ul style="list-style-type: none"> Veliki i/ili alifatski aldehidi Veliki fosforni ligandi, npr. fenilni ligand Uvjeti bez litija/niske temperature Sterički ometani ilidi Niske temperature 	<ul style="list-style-type: none"> Mali fosforni ligandi, cikloheksilni ligandi Ciklički fosforni ilidi Aromatski ili α,β-nezasićeni aldehidi upotreba Schlosserove modifikacije

Dodavanjem drugog ekvivalenta jake baze, obično alkil-litija te pri niskim temperaturama, u reakcijama s nestabilizirajućim ilidima preferirano nastaju *E*-alkeni. Dobiveni β -okso-ilid reagira s kiselinom u reakciji pod kinetičkom kontrolom i pod tim uvjetima nastaje *E*-alken. Ovakav tijek reakcije poznat je kao Schlosserova modifikacija.

Na stereoselektivnost Wittigove reakcije utječe i priroda karbonilne skupine reaktanta. Primjerice, primarni alifatski aldehidi preferiraju *Z*-alkene, dok aromatski ili α,β -nazasićeni smanjuju *Z*-selektivnost, osobito u polarnim aprotičkim otapalima. Početni fosfonijevi ilidi nastaju adicijom prikladne baze na odgovarajuću fosfonijevu sol. Nestabilizirajući ilidi zahtijevaju jaku bazu (npr. BuLi) pod inertnim uvjetima, dok stabilizirajući ilidi zahtijevaju slabu bazu (npr. alkalijski metalni hidroksidi u vodenim otopinama). Polazne fosfonijeve soli se lako dobivaju reakcijom triaril- ili trialkilfosfina s alkilhalogenidima. Također, fosfonijeve soli se mogu prirediti i alkiliranjem već postojećih soli. Ta se metoda najčešće koristi za uvođenje određenih funkcionalnih skupina, kao što su sililna i stanatna. Takve soli reakcijama s bazom i aldehidom daju sintetski korisne alil-silane i -stanane.

2.1.2. Horner-Wadsworth-Emmons reakcija

Reakcija karbaniona stabiliziranog fosfonatom (**33**) s karbonilnom skupinom naziva se Horner-Wadsworth-Emmons reakcijom (shema 24.). Fosfonati koji se koriste u ovim reakcijama znatno su reaktivniji od stabilizirajućih ilida u klasičnoj Wittigovoj reakciji te stoga reagiraju i s aldehidima i s ketonima. Sljedeća prednost je što su produkti fosfora dobiveni ovom reakcijom topljivi u vodi pa ih je lako odvojiti od željenog produkta. Fosfonati koji ne sadrže stabilizirajući α -supstituent na R1 (npr. COO⁻, COOR, CN, SO₂, vinil, aril, P(O)(OR)₂, OR ili NR₂) općenito rezultiraju niskim iskorištenjem reakcije dobivanja alkena. Polazni fosfonati se pripremaju Michaelis-Arbuzovom reakcijom trialkil-fosfita s organskim halidima.



Shema 24. Horner-Wadsworth-Emmons reakcija

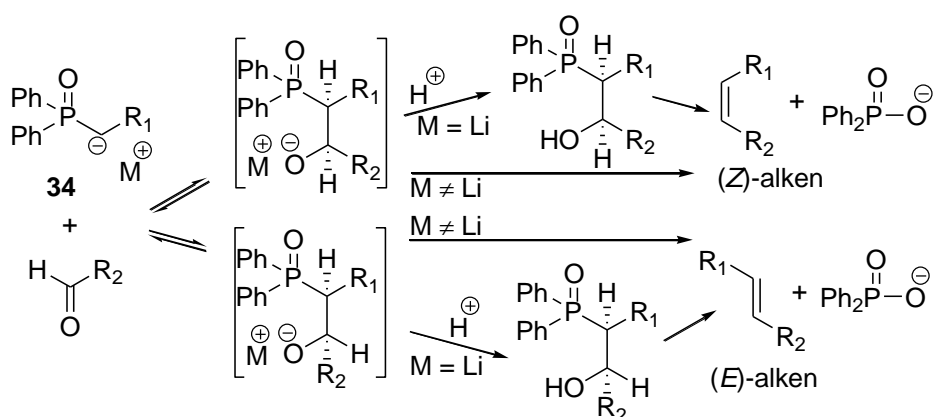
Stereokemijski ishod Horner-Wadsworth-Emmons reakcije primarno ovisi o prirodi upotrijebljenog fosfonata. Općenito, veliki supstituenti na fosforu i na ugljiku blizu karbaniona favoriziraju *E*-alkene, a ostali faktori koji utječu na *E/Z*-selektivnost prikazani su u tablici 4. *Z*-selektivnost se može postići primjenom Still-Gennarijeve modifikacije ili Androve metode.

Tablica 4. Faktori koji utječu na omjer *E/Z* produkata dobivenih Horner-Wadsworth-Emmons reakcijom

Faktori koji preferiraju <i>E</i> -alkene	Faktori koji preferiraju <i>Z</i> -alkene
<ul style="list-style-type: none"> • Velike R skupine na fosfonatima, npr. $(RO)_2P(O)-CH(-)R$ • Velike R' skupine u blizini karbaniona, npr. $(RO)_2P(O)-CH(-)R'$ • Upotreba α-fluorofosfonata 	<ul style="list-style-type: none"> • Upotreba bis(2,2,2-trifluoretil) fosfonata; $R^1 = (CF_3CH_2O)_2$ (Still-Gennarijeva modifikacija) • Upotreba cikličkih fosfonata • Upotreba (diarilfosfono)acetata (Andova metoda)

2.2.3. Horner-Wittig reakcija

Tretiranjem fosfin-oksida (**34**) s bazom te potom adicijom aldehida nastaje alken i ta se reakcija naziva Horner-Wittigovom reakcijom (shema 25.).



Shema 25. Horner-Wittig reakcija

Prvotno se alken dobivao direktno iz baze kao što je kalijev *tert*-butoksid, no ubrzo je otkriveno da upotreba litijevih baza omogućuje izolaciju i separaciju dijastereomernih intermedijera β -hidroksifosfinoksida. Na taj se način oba dijastereomera mogu posebno tretirati bazom kako bi se dobio odgovarajući alken visoke

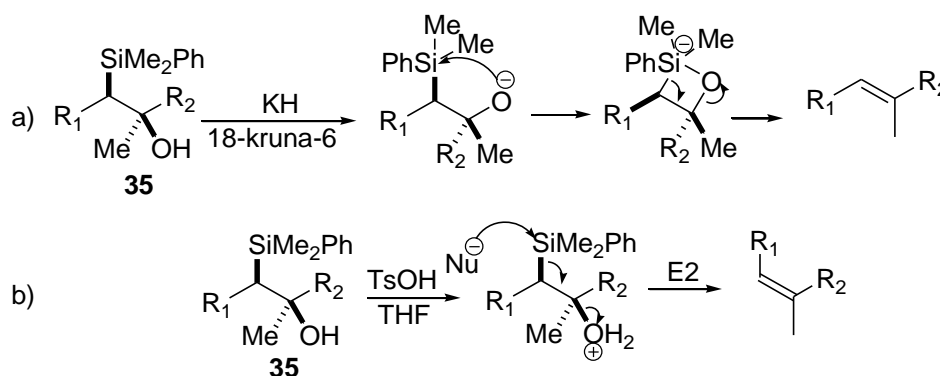
geometrijske čistoće. Kao i kod Horner-Wadsworth-Emmons reakcije, i u ovom slučaju je moguće lako odvojiti konačni produkt od fosfinatnog nusprodukta.

Tablica 5. . Faktori koji utječu na omjer *E/Z* produkata dobivenih Horner-Wittigovom reakcijom

Faktori koji preferiraju <i>E</i> -alkene	Faktori koji preferiraju <i>Z</i> -alkene
<ul style="list-style-type: none"> • Reakcija u jednom koraku (R skupina Ph₂POR je stabilizirajuća; umjerena temperatura; baza bez litija) • Oksidacija međuprodukta β-hidroksifosfinoksida, nakon koje slijedi redukcija s NaBH₄ i razgradnja pomoću baze 	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcija u dva koraka (izolacija i separacija pretežno eritro β-hidroksifosfinoksida, zatim dekompozicija pomoću baze); najbolje ako R skupina u Ph₂POR nije anion-destabilizirajuća • Oksidacija međuprodukta β-hidroksifosfinoksida, nakon koje slijedi redukcija s NaBH₄/CeCl₃ i razgradnja pomoću baze (Luche redukcija); najbolje ako je R skupina u Ph₂POR velika i razgranata

2.3. Petersonova reakcija¹⁵

Petersonova reakcija omogućuje sintezu alkena iz α-sililkarbaniona. Adicijom sililkarbaniona na karbonilni spoj nastaju diastereoizomeri β-hidroksi-silana (**35**) koji potom eliminacijom daju alken. S obzirom da se eliminacije u kiselom i lužnatom mediju odvijaju različitim mehanizmima i daju različite stereoizomere (shema 26.), moguće je pažljivim odabirom eliminacijskih uvjeta dobiti željeni produkt.



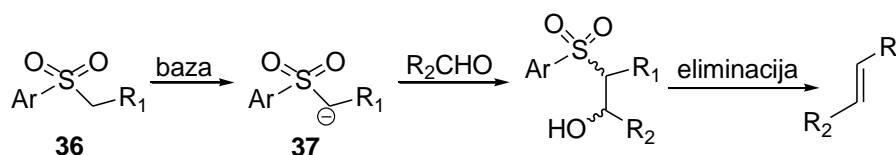
Shema 26. Formiranje alkena iz β-hidroksi-silana različitim eliminacijskim mehanizmima

- Eliminacija u kiselom mediju
- Eliminacija u lužnatom mediju

¹⁵ Wyatt, P., Warren, S., *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons, 2007., str.238.

2.4. Julia-Lythgoe reakcija

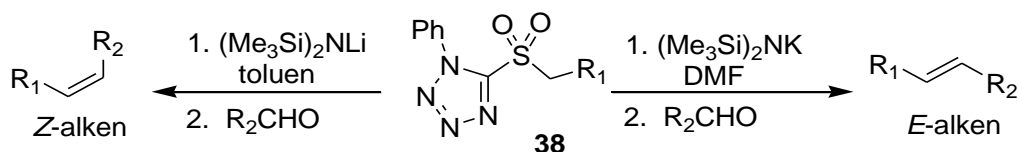
Julia reakcija je stereoselektivna metoda dobivanja *E*-alkena. Prvi korak u reakciji je dobivanje karbaniona (**37**) tretiranjem fenilsulfona (**36**) s jakim bazom (shema 27.). Adicijom nastalog fenilsulfonil karbaniona na aldehid ili keton nastaje diastereomerna smjesa adukata, nakon čega slijedi eliminacija koja je stereoselektivna pa oba diastereoizomera daju isti izomer alkena, odnosno, *E*-izomer.



Shema 27. Julia-Lythgoe reakcija

2.5. Julia-Kocienski olefinacija

Julia-Kocienski olefinacija predstavlja jednu od najboljih modifikacija Julia-Lythgoe reakcije. Kao polazni spoj koristi se *N*-feniltetrazolilsulfon (**38**) dobiven Mitsunobu reakcijom iz odgovarajućeg tiola i alkohola. Reakcija se odvija upotrebom heksametilidisilazidne baze i vrlo je osjetljiva na izbor otapala. Upotrebom polarnih otapala (npr. DMF) i (Me₃Si)₂NK nastaju *E*-alkeni, dok nepolarna otapala (npr. toluen) uz (Me₃Si)₂NLi daju pretežno *Z*-alkene (shema 28.).

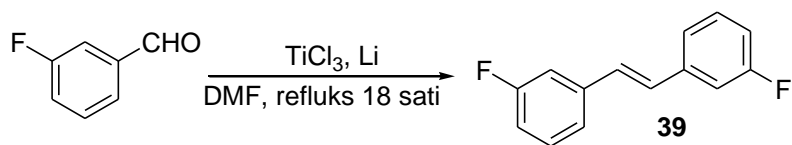


Shema 28. Julia-Kocienski olefinacija

2.6. McMurry-jeva reakcija

U McMurry-jevoj reakciji oba reagensa sadrže karbonilnu skupinu i njihovim direktnim povezivanjem mogu nastati simetrični alkeni (shema 29.), a intramolekulskim povezivanjem nastaju ciklički olefini. Karbonilne skupine se pritom povezuju uz upotrebu niskovalentnog

titanija dobivenog redukcijom Ti(III) litijem. Reakcija je vrlo jednostavna, a njen glavni nedostatak je slaba selektivnost.



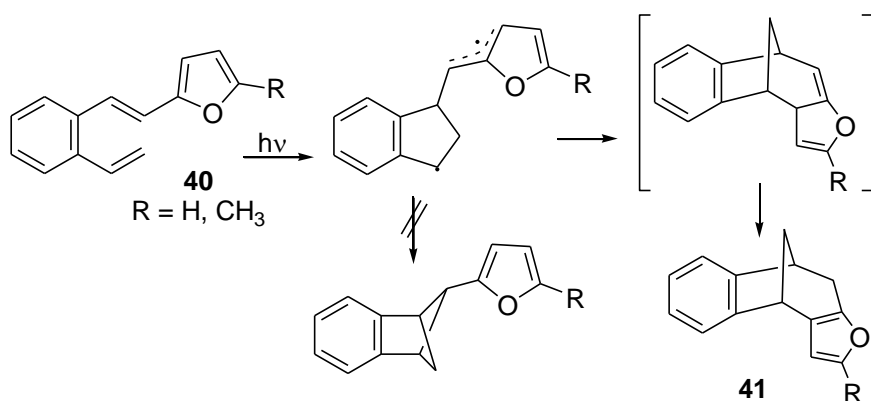
Shema 29. McMurry-jeva reakcija

2.7. Biciklo[3.2.1]oktadienski sustavi

Biciklo[3.2.1]oktadienska struktura je od iznimnog značaja u organskoj sintezi jer predstavlja osnovni kostur brojnih biološki aktivnih prirodnih spojeva, a uz to, njihov se kostur pokazao i kao koristan reaktivni intermedijer u raznim stereoselektivnim transformacijama. Raširenost ove strukture u velikom broju prirodnih spojeva potaknula je brojne istraživače na pripremljanje i proučavanje struktura koje sadrže ovaj karbobiciklički sustav s raznim funkcionalnim skupinama.

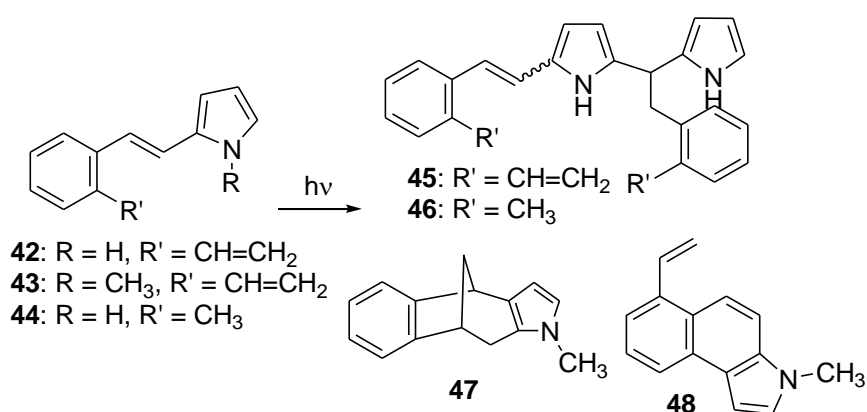
Jedna od takvih struktura sintetizirana je 1989. godine u obliku furo[3,2-*b*]-6,7-benzobiciklo[3.2.1]okta-2,6-diena¹⁶ (**41**). Navedeni spoj dobiven je intramolekulskom fotokemijskom cikloadicijom β -furanskih derivata *o*-divinilbenzena (**40**) (shema 30.). Analizom ¹H NMR spektra dobivenog spoja utvrđeno je da sadrži 6 signala alifatskih protona između δ 2-4 ppm-a koji nedvosmisleno ukazuju na to da se radi o bicikličkoj [3.2.1] strukturi. Reakcija se odvija preko biradikala koji zatim 1,6-zatvaranjem cikloheksenskog prstena formira sterički povoljniji biciklički [3.2.1] intermedijer, a ne očekivanu [2.1.1]heksensku strukturu koja je dobivena osvjetljavanjem arilnih derivata. Fotokemijski dozvoljenim suprafacijalnim 1,3-H pomakom nastaje konačni produkt.

¹⁶ Šindler-Kulyk, M., Špoljarić, L., Marinić, Ž., *Heterocycles*, **29** (1989) 679-682.



Shema 30.

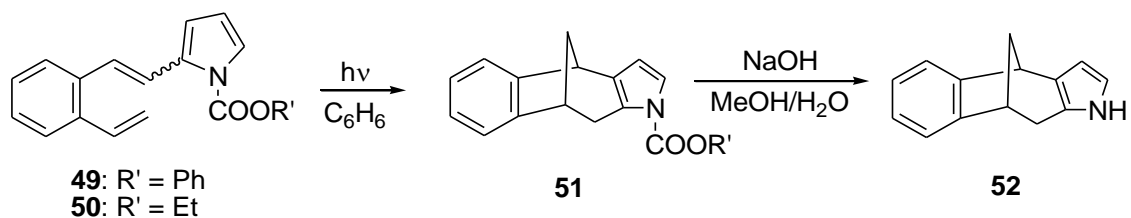
U cilju daljnjeg proučavanja heteroaromatskih derivata stilbena, sintetizirani su pirolni analozi (**42-44**) koji su potom podvrgnuti fotokemijskim transformacijama.¹⁷ Očekivano je bilo da će i oni formirati bicikličku[3.2.1]okadiensku strukturu, no to nije bio slučaj. Uz *cis-trans* izomerizaciju, kod pirolnog derivata **42** i derivata u kojem je vinilna skupina zamijenjena metilnom (**44**), dobiveni su i intermolekulski fotoadiციjski produkti (**45, 46**) adicijom pirola na dvostruku vezu (shema 31.). Formiranje dimera bilo je omogućeno fotoinduciranim prijenosom elektrona te prijenosom protona na dušiku. Suprotno tome, osvjetljavanjem *N*-metil-pirolnog derivata (**43**) nastali su pretežno produkti velikih molarnih masa koji nisu identificirani, dok je u tragovima pronađena i očekivana biciklo[3.2.1]oktadienska struktura (**47**) zajedno s elektroциklizacijskim produktom (**48**). S obzirom da *N*-metil-pirolni derivat **43** nema mogućnost prijenosa vodika, nisu formirani nikakvi dimerni produkti.



Shema 31.

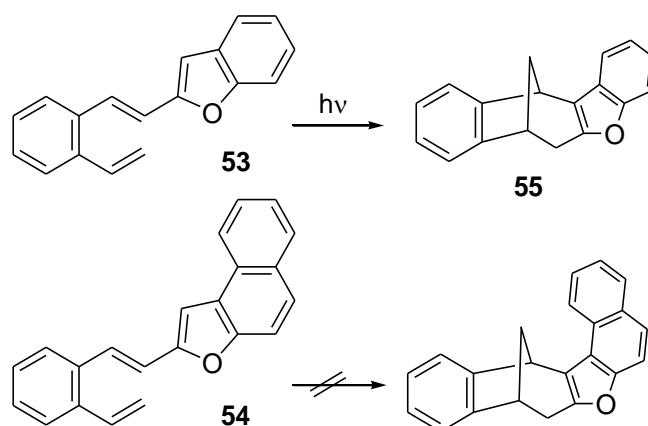
¹⁷ Šindler-Kulyk, M., Tomšić, S., Marinić, Ž., Metelko, B., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114** (1995) 476-479

U nastavku dobivanja [3.2.1.]oktadienskog bicikličkog sustava iz pirolnih derivata, u strukturu stilirpirola uvedene su fenoksikarbonilna i etoksikarbonilna skupina¹⁸ čime su dobiveni spojevi **49** i **50**. Osvjetljavanjem otopina tih spojeva u benzenu najprije je dobiven biciklo[3.2.1.]oktadienski derivat **51** koji je uklanjanjem aktivirajuće alkoksikarbonilne skupine u bazičnim uvjetima preveden u konačni produkt, pirolobiciklo[3.2.1.]oktadien **52** (shema 32.).



Shema 32.

1999. god. istraživanje je prošireno na β -supstituirane benzo- i naftofurilne derivate *o*-divinilbenzena¹⁹, odnosno kondenzirane heteroaromske analoge **53** i **54**, kako bi se sintetizirale anelirane bicikličke strukture. Biciklo[3.2.1.]oktadienska struktura dobivena je samo intramolekulskom [2+2] fotocikloadicijom stilirbenzofurana **53**, dok je osvjetljavanje stilirnaftofurana **54** rezultiralo primarno *trans-cis*- i *cis-trans*-izomerizacijom, te u manjoj mjeri dimerizacijom i elektro ciklizacijom (shema 33.). Manjak reaktivnosti naftofuranskih derivata u smislu intramolekulske cikloadicije posljedica je brze formacije kompleksa u pobuđenom stanju.

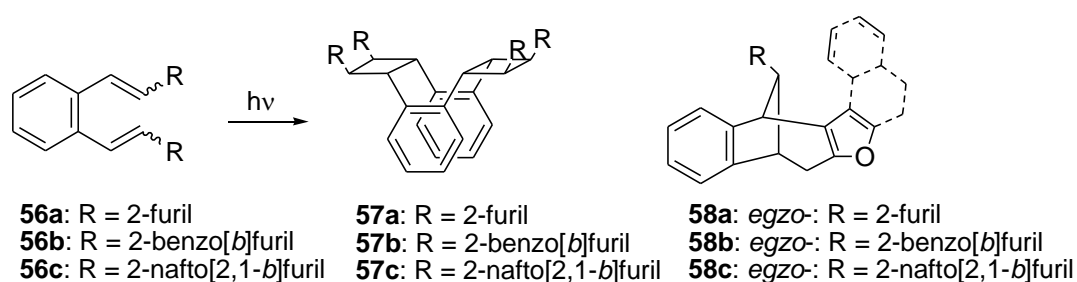


Shema 33.

¹⁸ Basarić, N., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., *J. Org. Chem.*, **68** (2003) 7524-7527.

¹⁹ Šindler-Kulyk, M., Škorić, I., Tomšić, S., Marinić, Ž., Mrvoš-Sermek, D., *Heterocycles*, **51** (1999) 1355-1369.

S ciljem utvrđivanja utjecaja aneliranja na tijek fotokemijskih reakcija, 2005. god. su sintetizirani β,β' -difuran-supstituirani *o*-divinilbenzeni (**56a-c**).²⁰ Za razliku od monofuranskih derivata, uvođenje drugog aneliranog furanskog supstituenta u strukturu *o*-divinilbenzena moglo bi rezultirati formiranjem zanimljivih aneliranih biciklo[3.2.1]oktadienskih struktura. Nakon vrlo kratkog osvjetljavanja, kod sva tri pripravljena derivata uočena je izomerizacija u preferirani *trans,trans*- izomer. Pri visokim koncentracijama početnih spojeva (10^{-1} M) kao glavni fotoprodukti izolirani su simetrični ciklofanski derivati **57 a-c**, dok su osvjetljavanjem niskih koncentracija (10^{-3} M) kao većinski produkti izolirani *egzo*-biciklo[3.2.1]oktadienski derivati **58 a-c** (shema 34.).

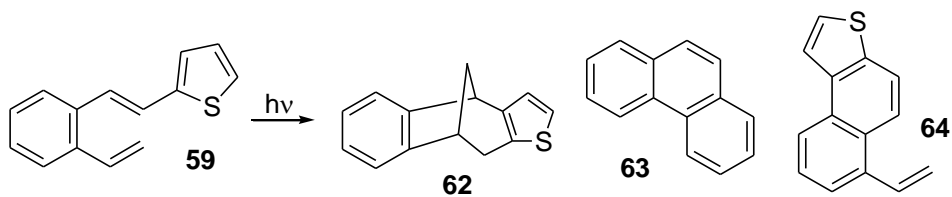


Shema 34.

U nastavku istraživanja proučavan je učinak heteroatoma i njihova položaja u heteroaromatskom prstenu na formiranje heteropolicikličkih spojeva te su u tu svrhu sintetizirani tiofenski derivati **59** i **60** te furanski derivat **61**.²¹ S obzirom da tiofen posjeduje veći aromatski karakter od furana, bilo je za očekivati da će tiofenski derivat pokazati sličnu fotokemijsku reaktivnost kao benzenski derivat, koji je osvjetljavanjem formirao biciklo[2.1.1]heksen. Osvjetljavanjem 2-tienil supstituiranog *o*-divinilbenzena **59** kao glavni produkt izoliran je tieno-fuzionirani benzobiciklo[3.2.1]oktadien **62**, a u manjoj mjeri pronađeni su i fenantren **63** te vinilnaftotiofen **64** (shema 35.). Kao i kod furanskog derivata, i u ovom slučaju mehanizam reakcije uključuje intramolekulsku cikloadiciju preko biradikalskog intermedijera, nakon čega slijedi sterički i elektronski povoljnije 1,6-zatvaranje prstena te potom 1,3-H pomak.

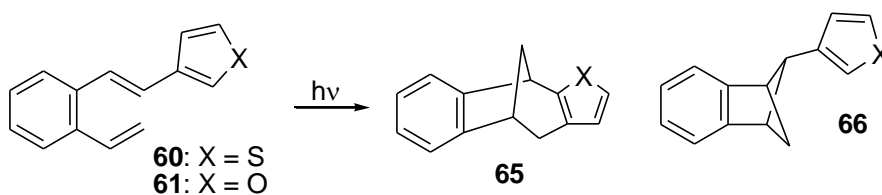
²⁰ Škorić, I., Basarić, N., Marinić, Ž., Višnjevac, A., Kojić-Prodić, B., Šindler-Kulyk, M., *Chem. Eur. J.*, **11** (2005) 543-551

²¹ Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M.; *Tetrahedron*, **64** (2008) 3928-3934.



Shema 35.

Osvjetljavanjem 3-tienil i 3-furil supstituiranog derivata **60** i **61**, uz očekivani benzobiciklo[3.2.1]oktadienski derivat **65** nastaje i biciklo[2.1.1]heksenski derivat **66** (shema 36). Formiranje oba biciklička sustava objašnjava se biradikalским intermedijerom stabiliziranog rezonancijom, koji 1,4- ili 1,6-zatvaranjem prstena može dati dva različita produkta.

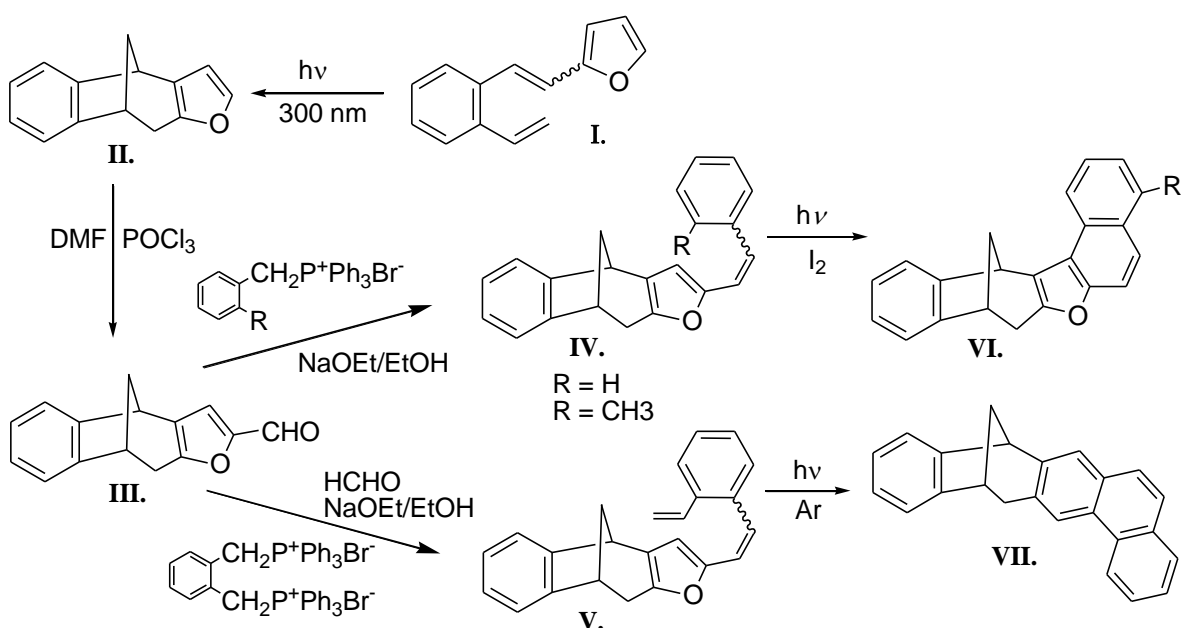


Shema 36.

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Uvod

Studije koje su prethodile ovom radu odnose se na pripravu policikličkih furanskih sustava koji sadrže biciklo[3.2.1]oktadienski skelet (shema 1).²² Iz prethodno pripremljene benzofurobicikličke strukture **II**, dobiven je formilni derivat **III**, koji je potom Wittigovom reakcijom s odgovarajućom trifenilfosfonijevom soli formirao željeni stirilni derivat. Tim su postupkom sintetizirani novi početni supstrati za daljnje fotokemijske transformacije.



Shema 1. Priprava policikličkih derivata fuzioniranih s furanskom jezgrom

Osvjetljavanjem stirilnog benzobiciklo-furanskog derivata **IV**, u prisutnosti joda, dobiven je naftofuranski derivat benzobiciklo[3.2.1]oktadiena **VI**, dok je osvjetljavanjem *o*-vinilstirilnog derivata **V**, [4+2]-fotocikloadicijom nastao fuzionirani fenantrenski biciklički derivat **VII**.

Oba anelirana biciklička derivata su vrlo značajna zbog svojih rigidnih metilenskih mostova koji djeluju kao spojnice dviju aromatskih jedinica definiranog geometrijskog razmještaja te stoga imaju potencijal za konstruiranje molekularskih hvataljki. Nadalje, s obzirom da je biciklička struktura pronađena u brojnim biološki aktivnim spojevima, od visoke je važnosti

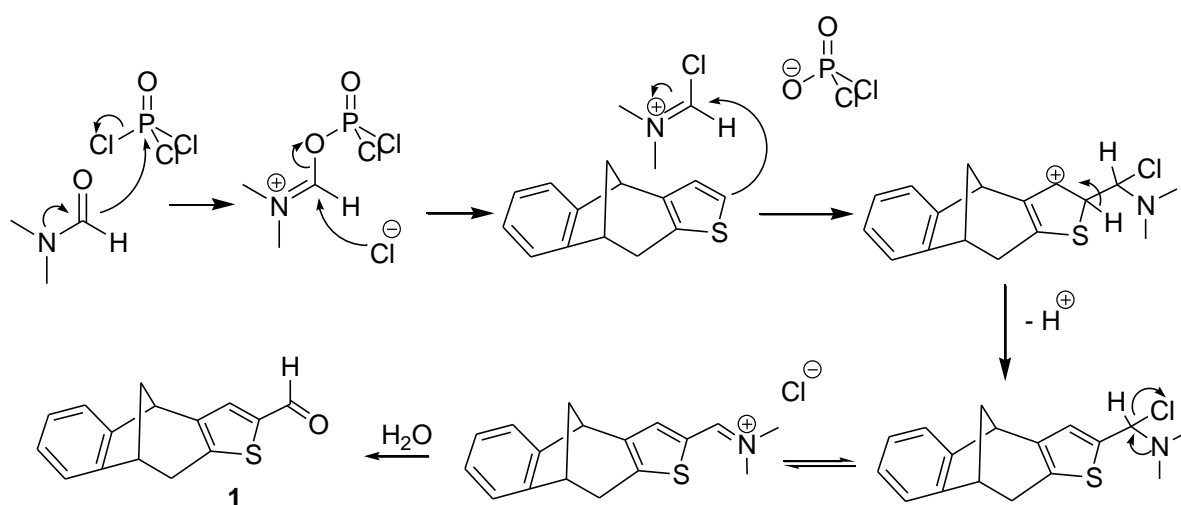
²² Kikaš, I., Škorić, I., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M.; *Tetrahedron*, **66** (2010) 9405-9414.

provesti sintezu takvih policikličkih funkcionaliziranih sustava. Također, i sama tiofenska jezgra je pronađena u biološki aktivnim spojevima i u njima pridonosi razvoju aromatske supstitucije, a time i mijenja njihovu aktivnost i svojstva. Stoga je istraživanje tiofenskih derivata kao potencijalnih farmakoloških agensa u znatnom porastu.

U ovom radu cilj je provesti sintezu policikličkih derivata biciklo[3.2.1]oktadienskih sustava fuzioniranih s tiofenskom jezgrom.

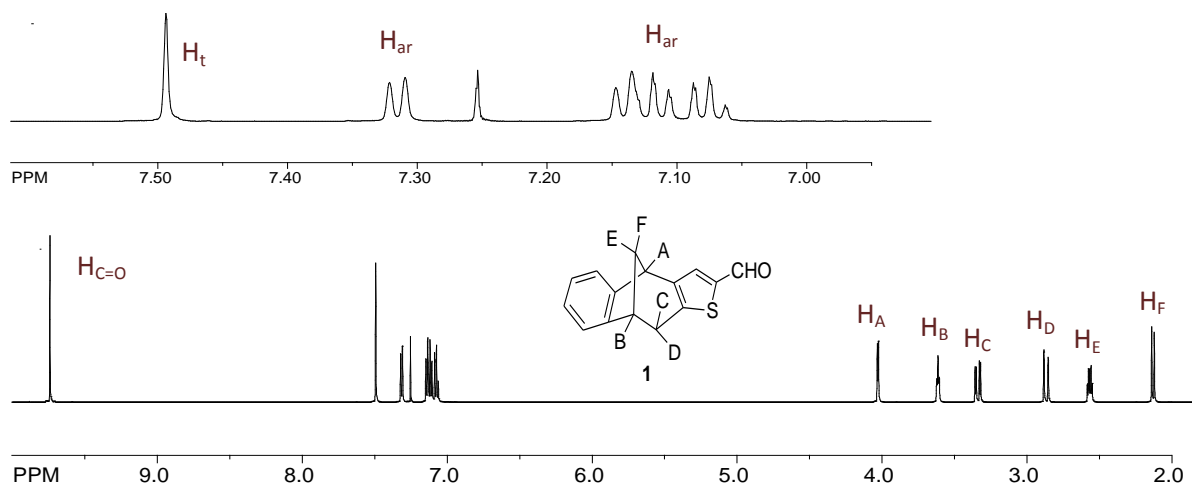
3.2. Sinteza 5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-karbaldehida (1)

Početni spoj 5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-karbalhid (1) sintetiziran je Vilsmeier-Haackovom reakcijom formiliranja iz 2,3-[3,2-*b*-tieno]-6,7-benzobiciklo[3.2.1]okta-2,6-diena i 1,1 eq fosforoksi-klorida u DMF-u. Reakcijom supstituiranog amida i fosforoksi-klorida nastaje elektrofilni kloriminijev ion, koji se naziva i Vilsmeierovim reagensom. On potom reagira s tiofenskom jezgrom na bicikličkoj strukturi dajući iminijev ion koji hidrolizom stvara željeni karbalhid **1** (shema 2).



Shema 2. Reakcijski mehanizam formiliranja

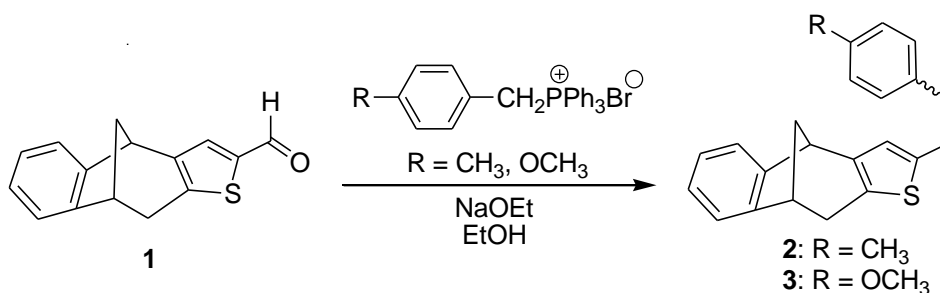
Nakon pročišćavanja sirove reakcijske smjese kromatografijom na koloni, produkt je dobiven u vrlo dobrom iskorištenju od 79 %, te u potpunosti okarakteriziran spektroskopskim metodama. Slika 1 prikazuje ¹H NMR spektar dobivenog produkta, gdje se jasno mogu uočiti 6 signala u alifatskom dijelu, karakterističnih za biciklički[3.2.1]oktadienski kostur. Aromatski signali rasprostranjeni su u karakterističnom području od 7,05 do 7,50 ppm, dok je signal koji odgovara aldehidnom protonu vidljiv na 9,74 ppm, čime je potvrđena struktura produkta.



Slika 1. ^1H NMR spektar karbaldehida (**1**)

3.3. Sinteza početnih spojeva **2** i **3**

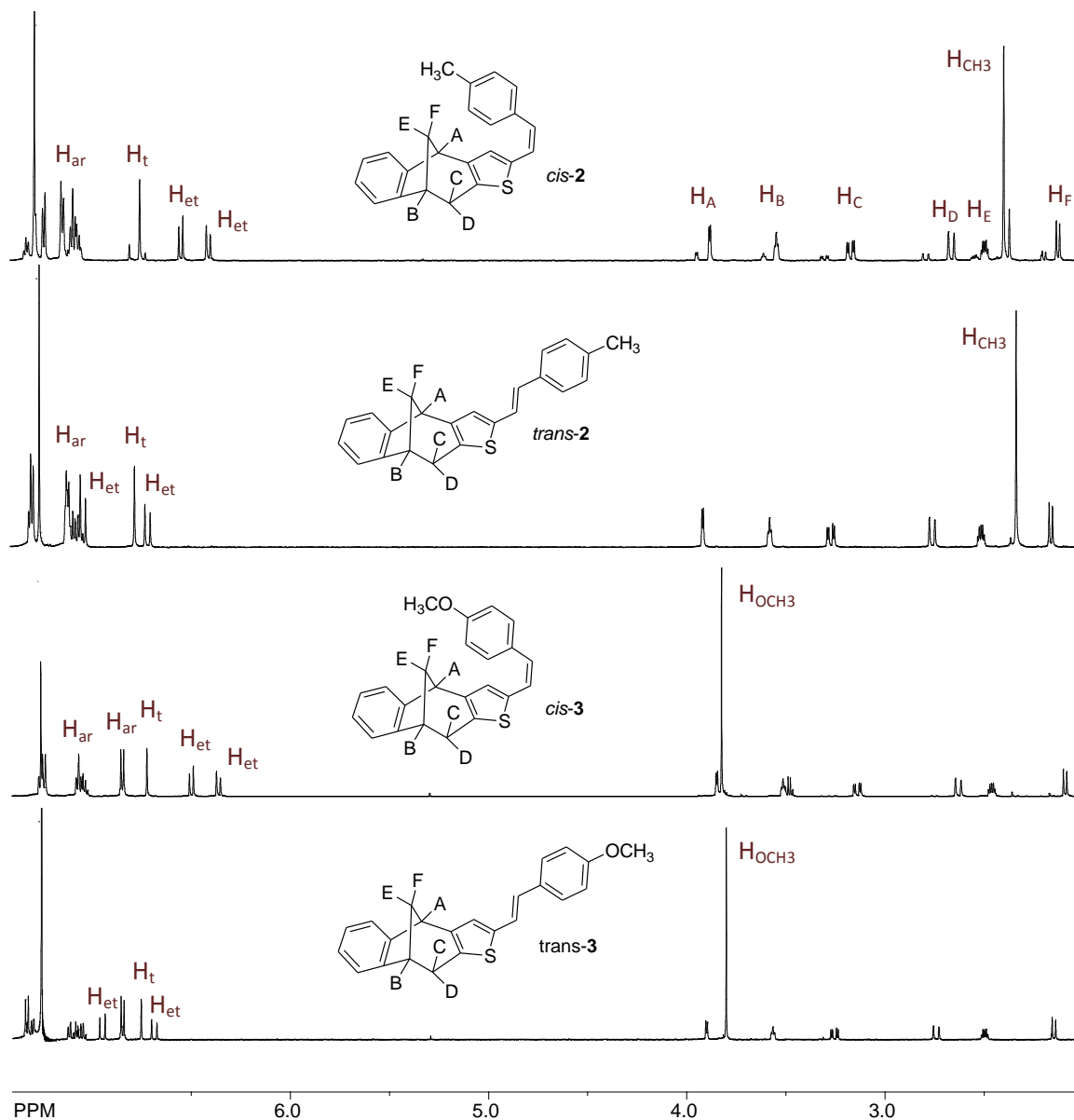
Wittigovom reakcijom priređenog aldehida **1** i odgovarajuće monofosfonijeve soli dobiveni su *p*-metil- i *p*-metoksi-supstituirani biciklo[3.2.1]oktadienski derivati **2** i **3** (shema 3). Produkti su dobiveni u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera u omjeru $\sim 1 : 3$ za spoj **2**, te $\sim 1 : 4$ za spoj **3**. Nizom uzastopnih kolonskih kromatografija na silikagelu uz petroleter kao eluens svi su izomeri izolirani i u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.



Shema 3. Sinteza spojeva **2** i **3** Wittigovom reakcijom

Slika 2. prikazuje ^1H NMR spektre četiri izomera. Signali etenskih protona *cis*-izomera nalaze se u karakterističnom području na od 6,36 do 6,49 ppm s konstantama za vicinalne *cis*-sprege od 11 Hz. Signali etenskih protona *trans*-izomera su znatno pomaknuti u niže magnetsko polje od 6,69 do 6,95 ppm s karakterističnim konstantama za *trans*-sprege od 16 Hz. Uz signale etenskih protona, u aromatskom području svih izomera nalaze se i signali aromatskih protona (6,84-7,33 ppm) te singlet tiofenskog protona na 6,75 ppm.

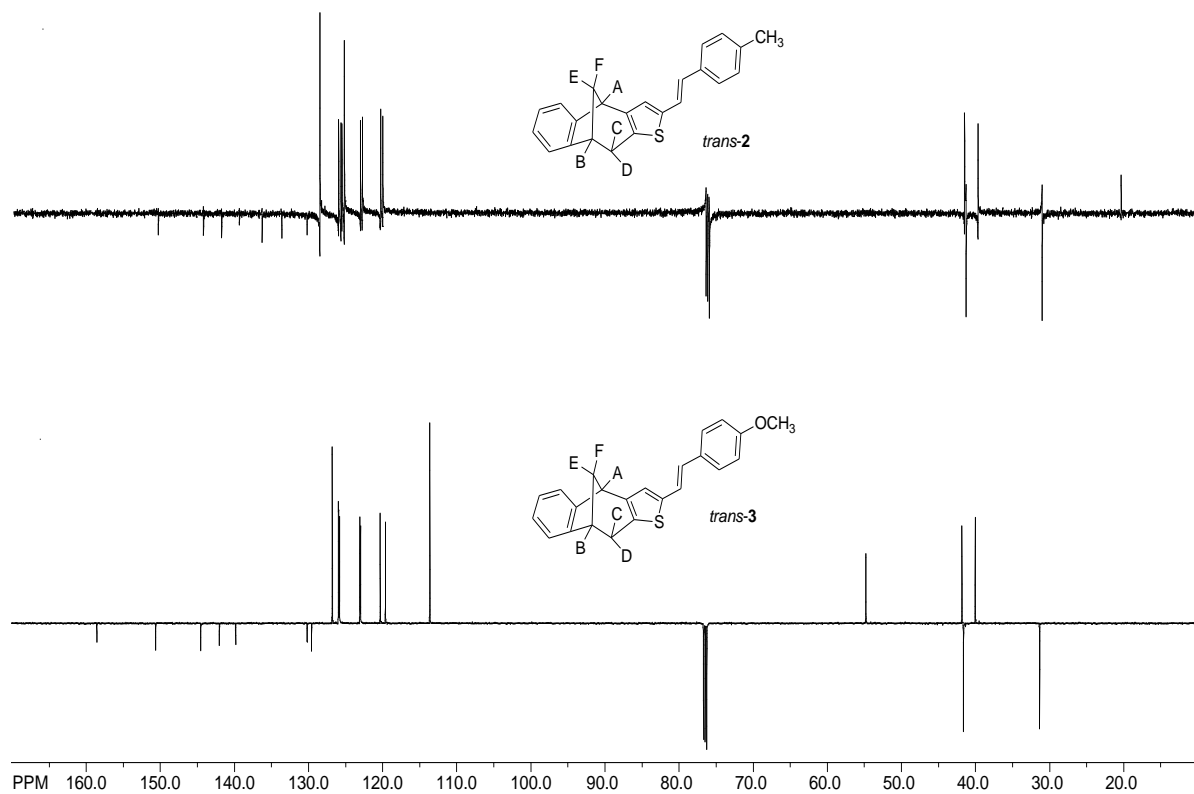
Alifatsko područje sva 4 spektra potvrđuje da je biciklo[3.2.1] kostur ostao sačuvan, pri čemu se između 2-4 ppm-a pojavljuje se karakterističnih 6 signala. Također, signali protona svih izomera imaju vrlo slične pomake, čime zaključujemo o neznatnom utjecaju supstituenta na benzenskoj jezgri. Singlet metilne skupine nalazi se na 2,38 ppm u slučaju *cis*-izomera spoja **2**, odnosno na 3,32 ppm-a u slučaju spoja *trans*-**2**, dok je kod spoja **3** vidljiv singlet protona na metoksi skupini na 3,82 ppm za *cis*-izomer, odnosno na 3,80 ppm-a za *trans*-izomer.



Slika 2. ¹H NMR spektri *cis*- i *trans*- izomera spojeva **2** i **3**

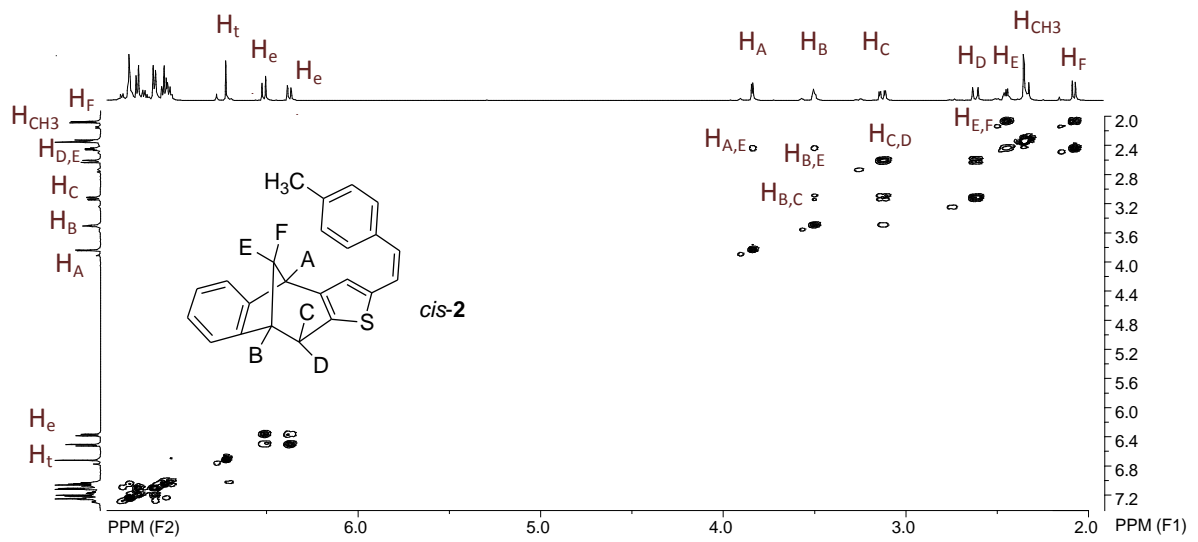
¹³C NMR spektri pokazuju odgovarajući broj signala. Na slici 3. prikazani su spektri *trans*-izomera spojeva **2** i **3** sa 7 singleta, 13 dubleta, 2 tripleta te jednim kvartetom. Kvartet koji

odgovara C atomu metoksi skupine (produkt **3**) znatno je pomaknut u niže magnetsko polje, u odnosu na C atom metilne skupine kod produkta **2**, uslijed induktivnog utjecaja kisika. Ostali signali pokazuju vrlo slične pomake.

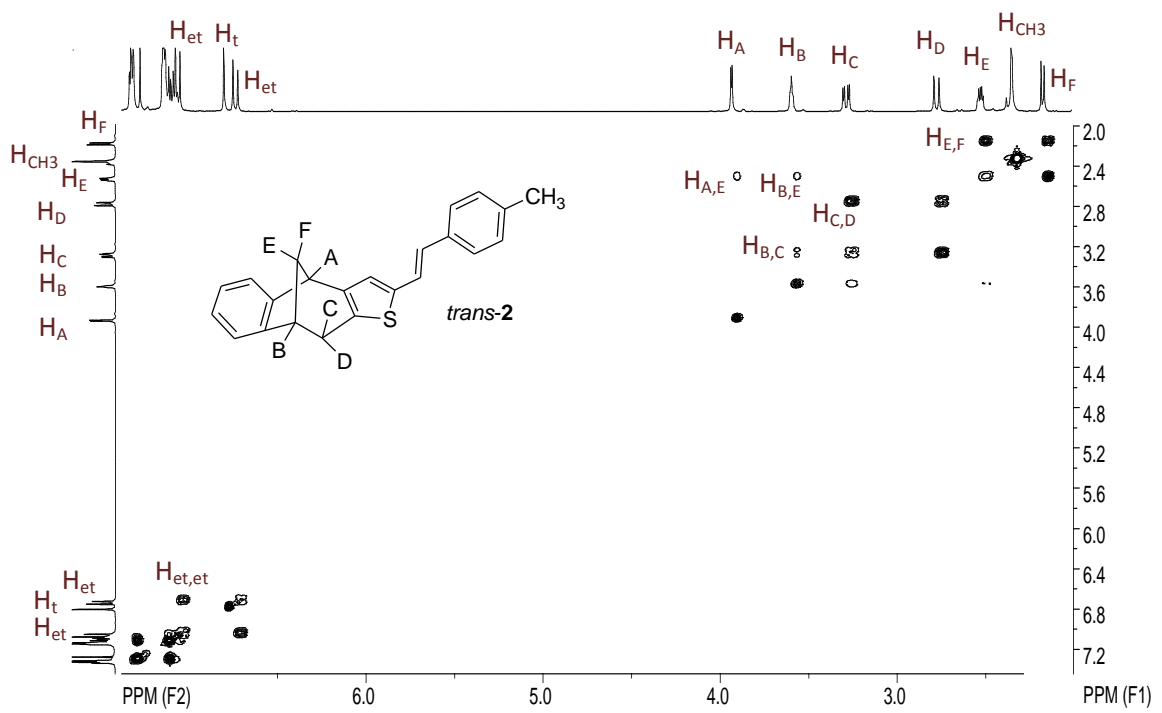


Slika 3. ¹³C NMR spektri *trans*-izomera spoja **2** i **3**

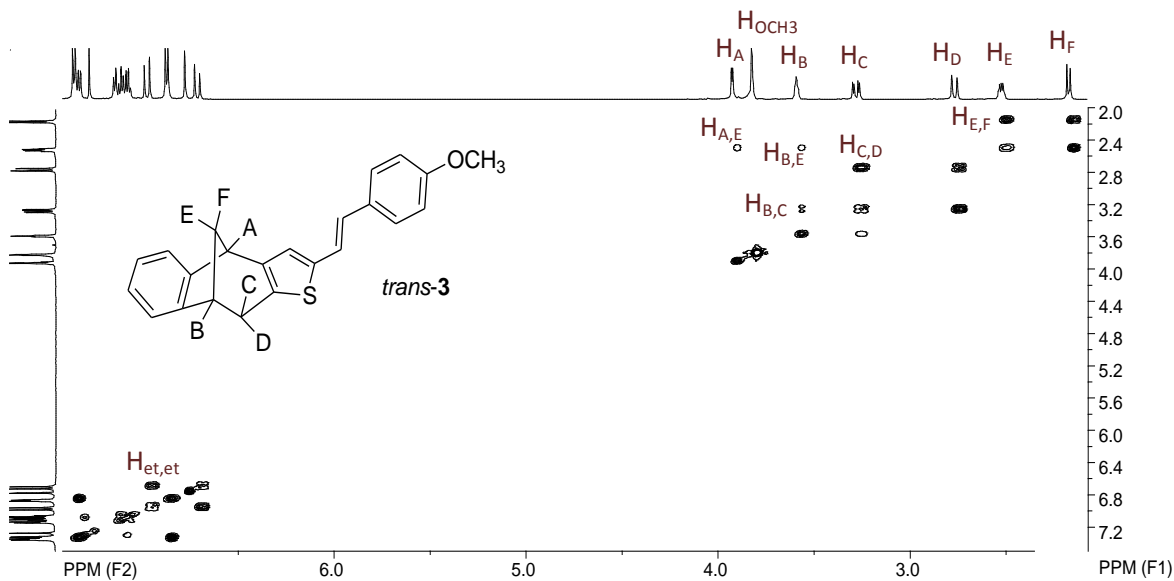
Strukture dobivenih spojeva su dodatno potvrđene 2D-HH-COSY i NOESY tehnikama. COSY spektri *cis*- i *trans*-izomera spoja **2** (slike 4.-6.) vrlo su slični, te pokazuju spregu protona H_A i H_B s vicinalnim protonom H_E, dok se H_F spreže samo s geminalnim protonom H_E. Također je vidljiva i geminalna sprega protona H_C i H_D te vicinalna sprega protona H_B i H_C.



Slika 4. COSY spektar spoja *cis-2*

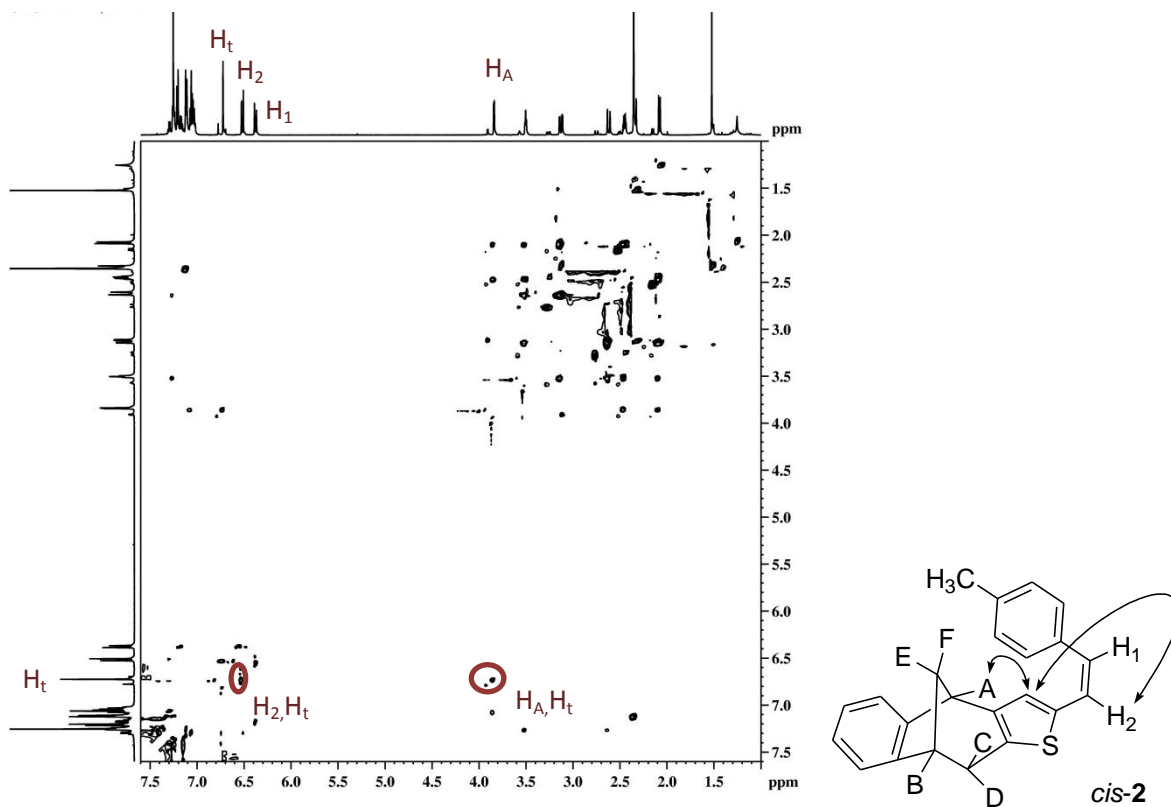


Slika 5. COSY spektar spoja *trans-2*

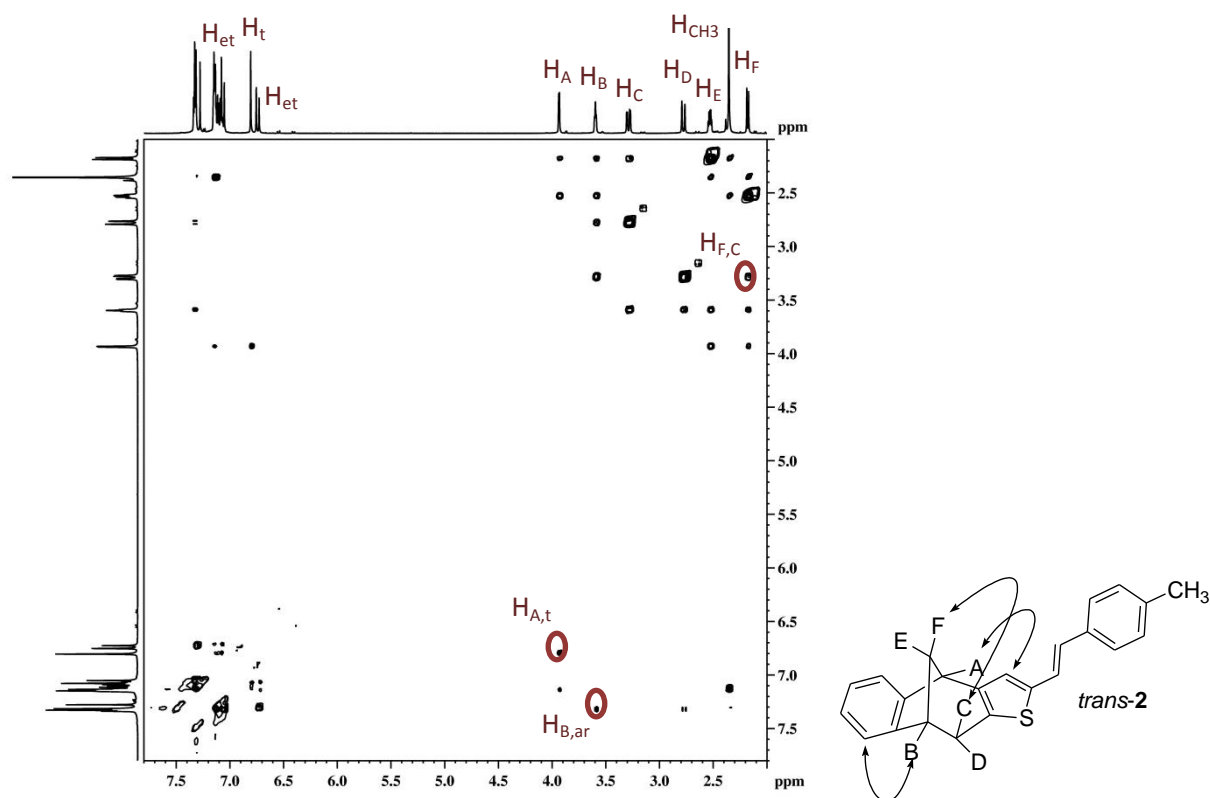


Slika 6. COSY spektar spoja *trans-3*

NOESY spektri za pojedine izomere prikazani su na slikama 7 i 8. U slučaju *cis*-izomera vidljiva je interakcija protona na tiofenskom prstenu s jednim od etenskih protona (H_2), dok se u slučaju *trans*-izomera može uočiti interakcija protona H_C s H_F protonom, zatim interakcije aromatskih protona s protonom H_B te interakcija tiofenskog protona s H_A .

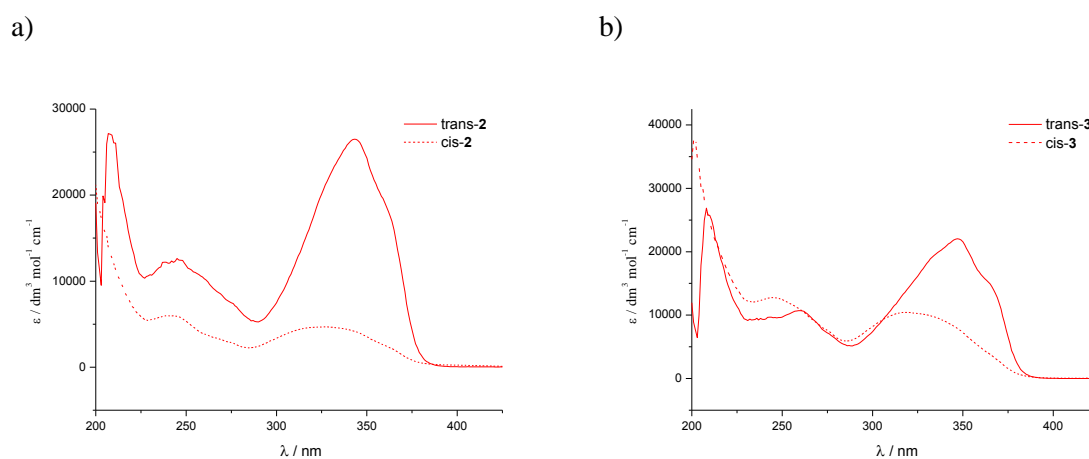


Slika 7. NOESY spektar spoja *cis-2*

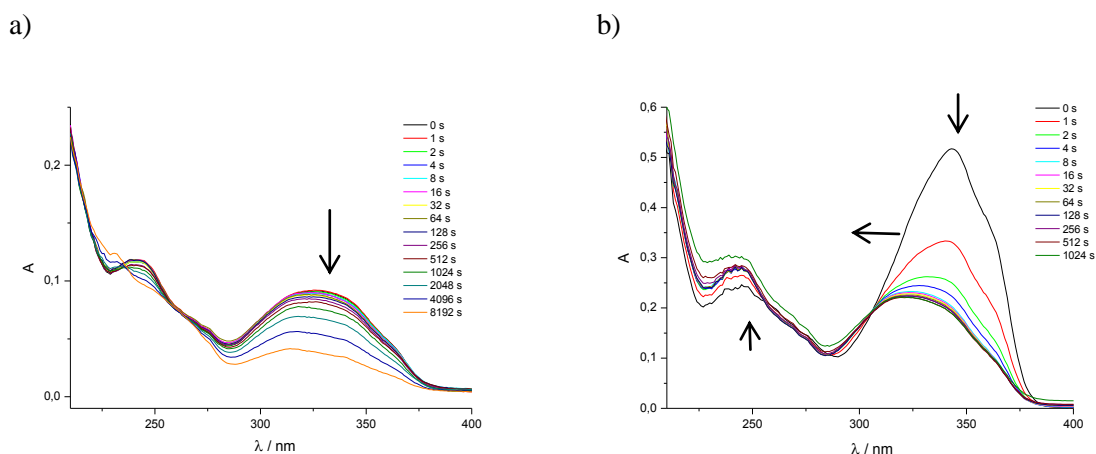


Slika 8. NOESY spektar spoja *trans-2*

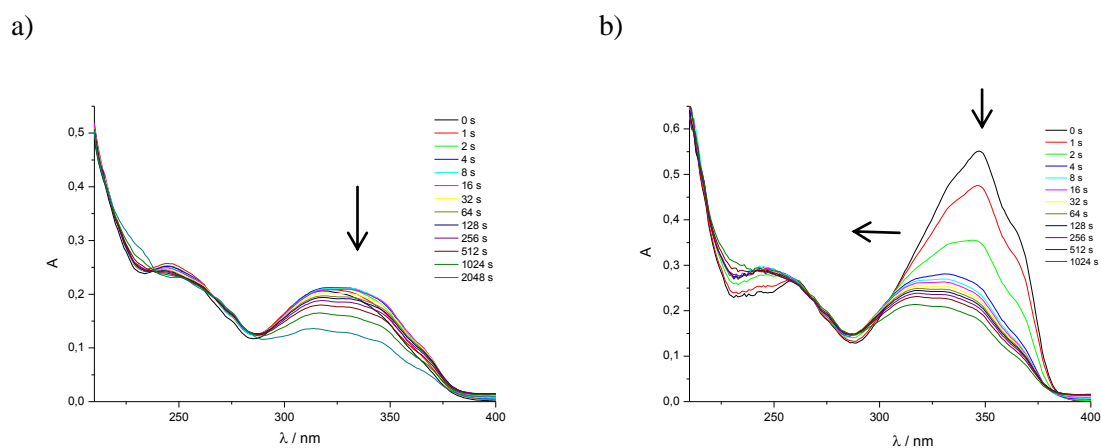
Slika 9. prikazuje UV spektre *cis*- i *trans*-izomera spojeva **2** i **3**, koji apsorbiraju UV zračenje u području valnih duljina od 300 do 350 nm. Usporedbom pojedinih izomera, uočljiv je veći molarni apsorpcijski koeficijent te batokromni pomak maksimuma kod *trans*-izomera, uslijed njegove planarnije strukture, u odnosu na *cis*-izomere.



Slika 9. UV spektri: a) *cis*- i *trans*-**2** b) *cis*- i *trans*-**3** (u etanolu)



Slika 10. Fotoliza a) *cis-2* i b) *trans-2* izomera

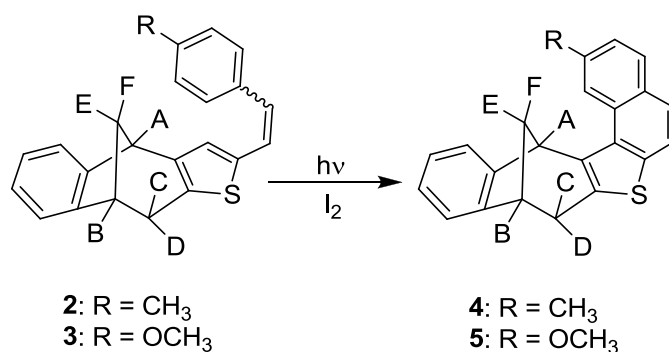


Slika 11. Fotoliza a) *cis-3* i b) *trans-3* izomera

Nakon spektroskopske karakterizacije, provedena su preliminarna fotokemijska ispitivanja. Etanolne otopine čistih *cis*- i *trans*-izomera ($c = 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) osvjetljavane su svjetlošću valne duljine od 350 nm, te su u određenim vremenskim intervalima snimljeni UV spektri (slika 10. i 11.). S obzirom da u sva četiri slučaja dolazi do pada apsorpcijskog maksimuma, pretpostavka je da su spojevi fotokemijski reaktivni, uz primarnu *cis*-/*trans*- izomerizaciju.

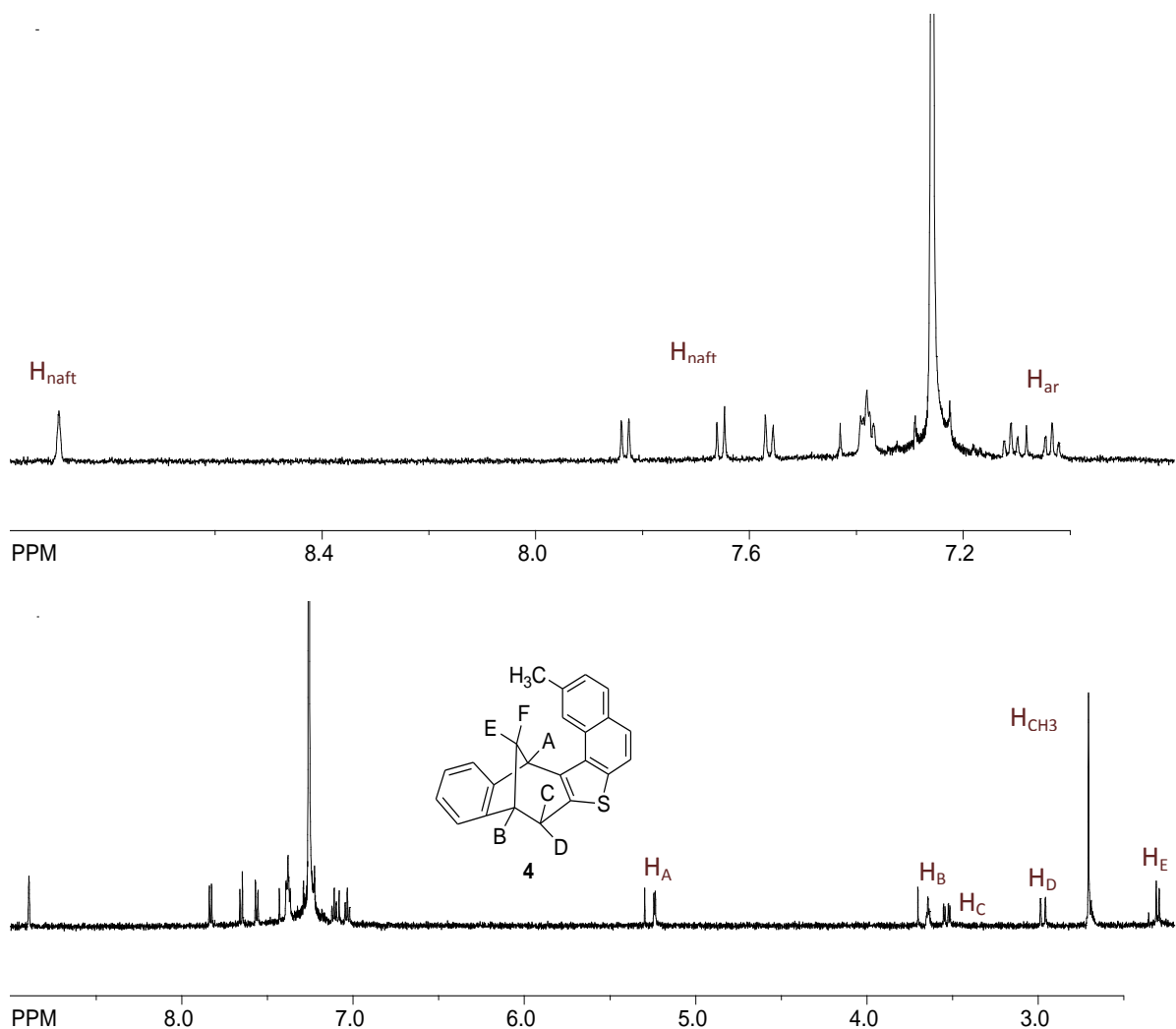
3.4. Fotokemijska ciklizacija spojeva 2 i 3

U svrhu pripreme novih policikličkih biciklo[3.2.1]oktadienskih sustava, smjesa *cis*- i *trans*-izomera početnih spojeva **2** i **3** podvrgnuta je fotokemijskoj reakciji na valnoj duljini od 350 nm. Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u aerobnim uvjetima u toluenu kao otapalu uz prisutnost joda (shema 4.) tijekom 18 h. Nakon osvjetljavanja do potpune konverzije i pročišćavanja sirove fotosmjese dobiveni su ciklizacijski produkti **4** (23 %) i **5** (37 %) koji su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.



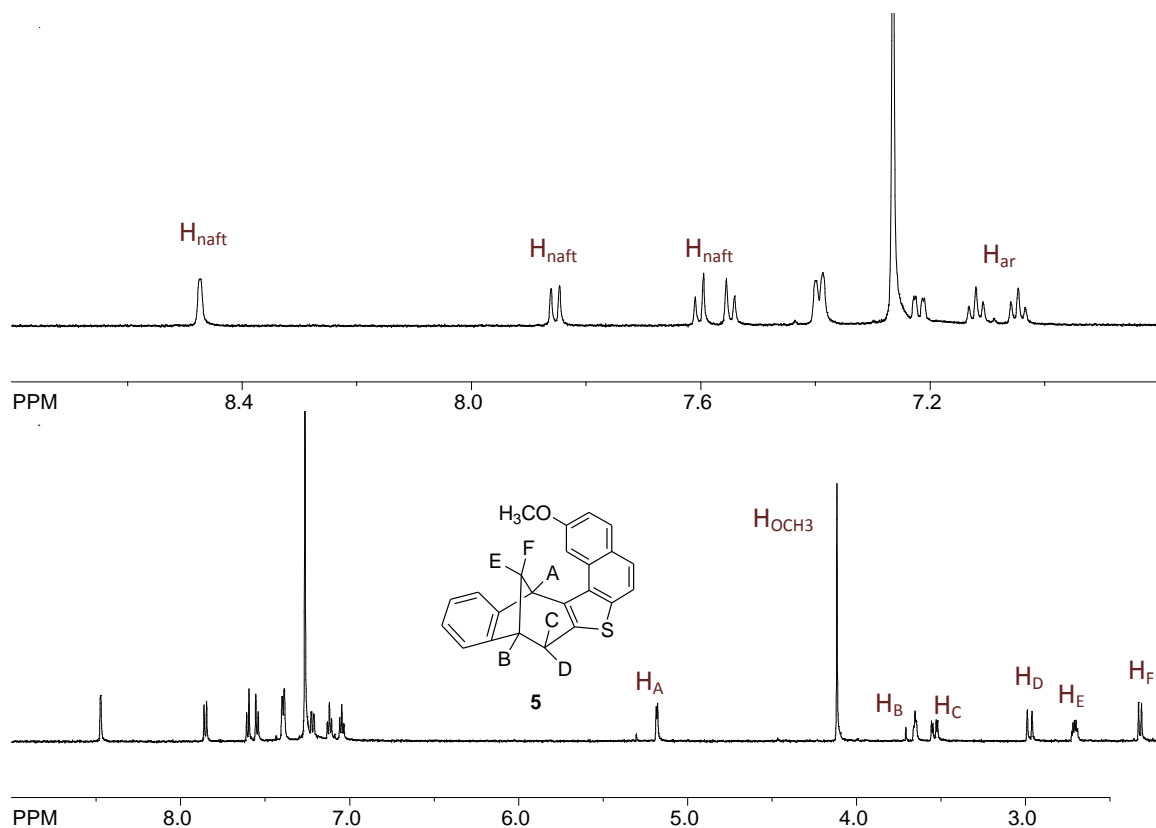
Shema 4.

Slika 12. prikazuje ¹H NMR spekter metil-supstituiranog ciklizacijskog produkta **4**, gdje se mogu uočiti tri dubleta na 7,56 i 7,65 ppm, s konstantom sprege od 8,6 Hz, te na 7,83 Hz sa spregom od 8,2 Hz, kao i singlet na 8,89 ppm-a, koji odgovaraju signalima naftalenskih protona. Nadalje, u spektru su vidljiva i dva tripleta između 7,02-7,12 ppm-a koji se mogu pripisati protonima na benzenskoj jezgri. U alifatskom dijelu spektra mogu se jasno uočiti 6 signala bicikličke[3.2.1.] strukture, pri čemu je došlo do značajnog pomaka signala protona H_A (5,24 ppm) u niže magnetsko polje, u odnosu na pomak protona H_A (3,87 ppm) početnog spoja **2**. Također, na 2,71 ppm-a, nalazi se i singlet koji odgovara protonu metilne skupine.



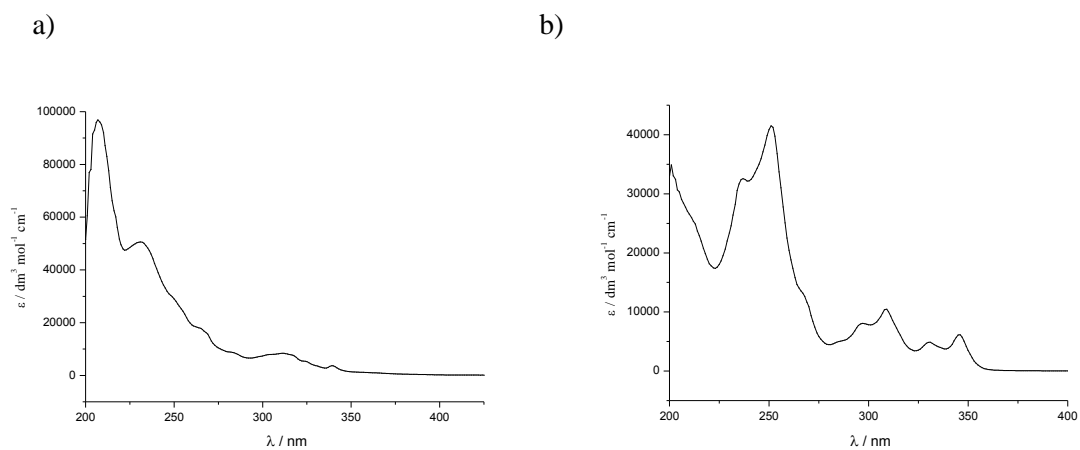
Slika 12. ^1H NMR spektar spoja **4**

^1H NMR spektar metoksi-supstituiranog ciklizacijskog produkta **5** (slika 13.) također prikazuje signale aromatskih protona, i to između 7,10 i 8,50 ppm, s karakterističnim konstantama sprege. U alifatskom dijelu spektra mogu se jasno uočiti 6 signala bicikličke[3.2.1.] strukture, pri čemu je signal protona H_A i u ovom slučaju znatno pomaknut u niže magnetsko polje. Također u tom dijelu spektra, na 4,12 ppm-a, nalazi se i singlet koji odgovara protonima metoksi skupine.



Slika 13. ¹H NMR spektar spoja 5

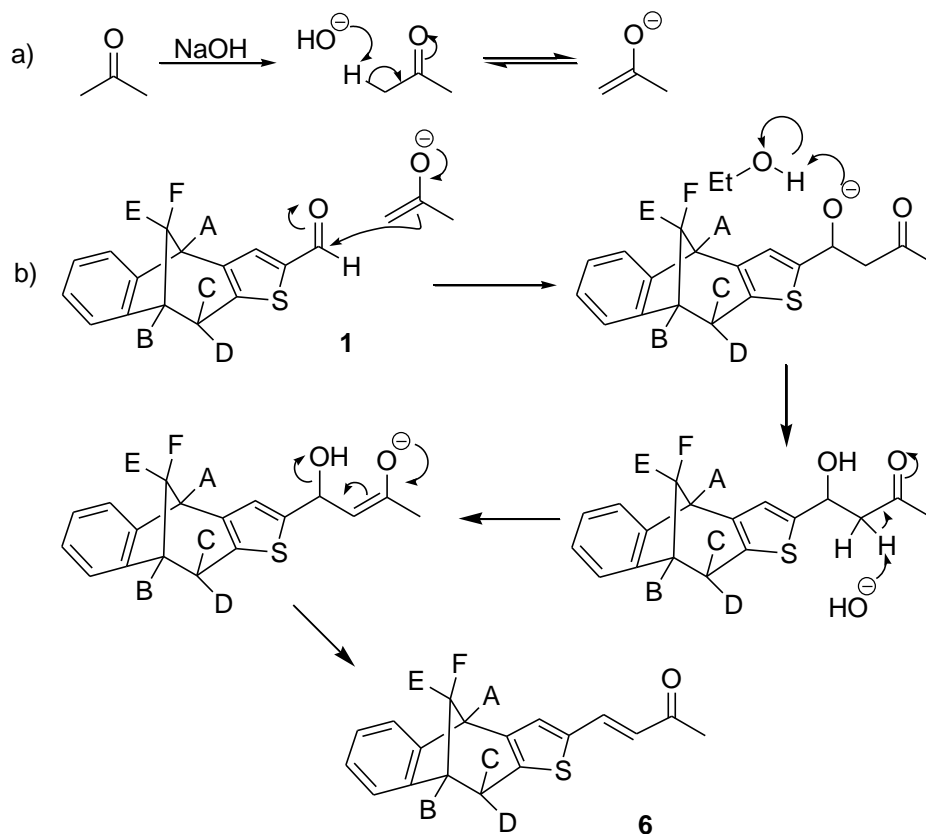
UV spektri dobivenih fotoprodukata prikazani su na slici 14., iz kojih je vidljivo da oba spoja 4 i 5 apsorbiraju u području manjih valnih duljina u odnosu na početne spojeve 2 i 3 (slika 8.).



Slika 14. UV spektri: a) spoja 4 i b) spoja 5 (u etanolu)

3.5. Sinteza (3E)-4-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-il}but-3-en-2-ona (6)

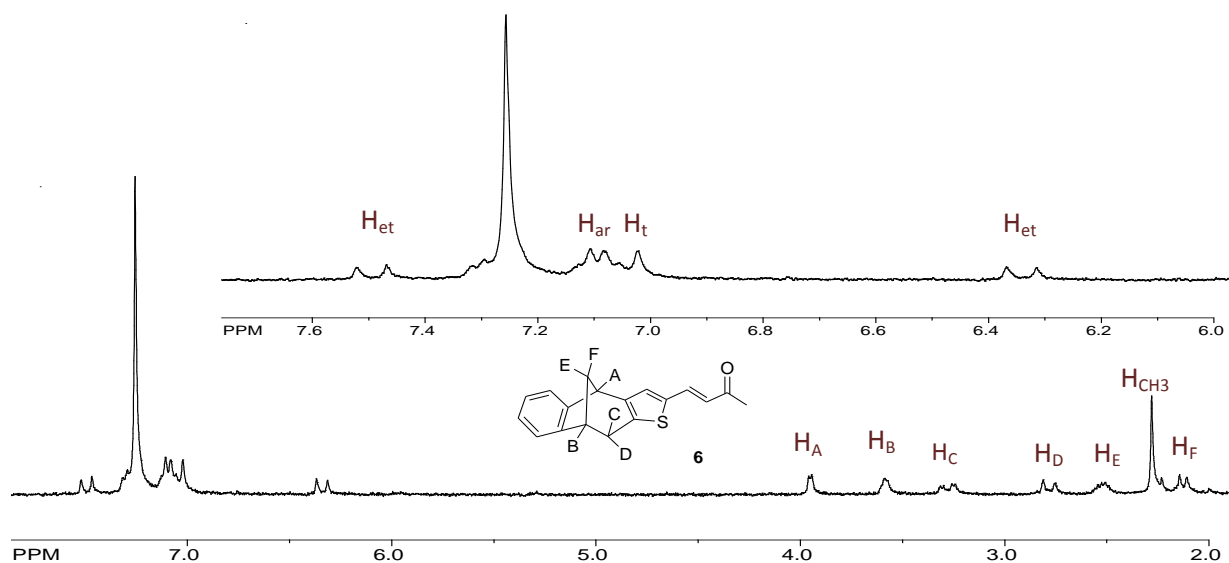
Kako bi se dodatno funkcionalizirao biciklo[3.2.1] oktadienski sustav, provedena je reakcija aldolne kondenzacije prethodno pripravljenog aldehida **1** i 2 ekvivalenta acetona u bazičnim uvjetima. Cilj ovog eksperimenta je dobiti novi sustav produžene konjugacije u blagim uvjetima, u kojima bi biciklo[3.2.1] oktadienski kostur ostao sačuvan. Mehanizam nastajanja spoja prikazan je na shemi 5. Najprije u bazičnim uvjetima nastaje enoladni anion iz molekule acetona, koji potom reagira s ugljikom karbonilne skupine aldehida do konačnog produkta. Nakon pročišćavanja sirove reakcijske smjese kolonskom kromatografijom uz silikagel kao adsorbens i petroleter/dietil-eter (10 %) kao eluens, produkt **6** je uspješno dobiven u 23%-tnom iskorištenju te je spektroskopski okarakteriziran.



Shema 5.

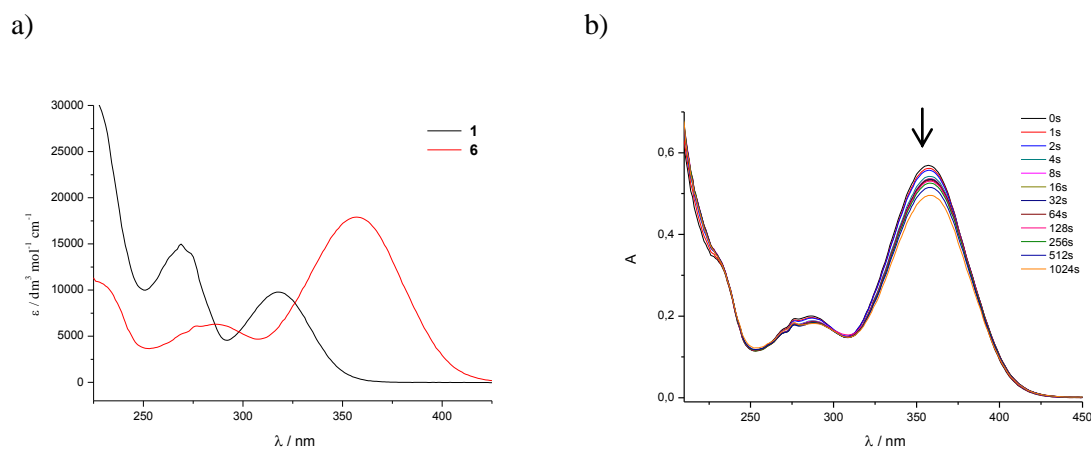
¹H NMR spektar spoja **6** (slika 15.) prikazuje 6 aromatskih protona. Dubleti 7,49 i 6,34 ppm-a s konstantama sprege od 15,6 Hz potvrđuju nastanak nove etenske *trans*-veze, pri čemu je jedan od dubleta znatno je pomaknut u niže magnetsko polje uslijed prisutnosti karbonilne

skupine. U alifatskom dijelu spektra također se nalaze 6 signala u području između 2,13-3,95 ppm-a, koji potvrđuju očuvanost biciklo[3.2.1] oktadienske strukture. Na 2,28 ppm-a nalazi se singlet koji odgovara protonima metilne skupine.



Slika 15. ^1H NMR spektar produkta aldolne reakcije (**6**)

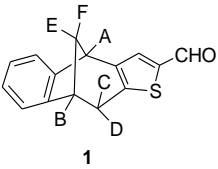
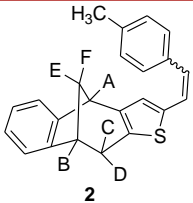
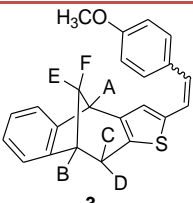
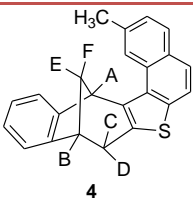
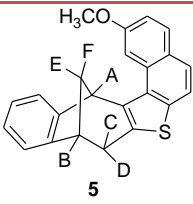
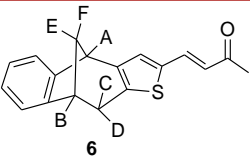
UV spektar spoja **6** prikazan na slici 16a. pokazuje područje apsorbancije oko 350 nm. Uspoređujući UV spektar dobivenog produkta **6** i početnog spoja **1** (slika 16a), može se uočiti batokromni pomak produkta **6** uslijed njegove produžene konjugacije. Također, snimljena su i preliminarna fotokemijska ispitivanja (slika 16.b.). Neznatan pad maksimuma apsorbancije s vremenom ukazuje na njegovu slabiju fotoreaktivnost.



Slika 16. a) UV spektar početnog spoja **1** i produkta **6**; b) fotoliza spoja **6**

Tablica 1. prikazuje strukture svih novopriredjenih spojeva. Uspješno su provedene reakcije formiliranja, Wittigove reakcije, reakcije fotokemijske ciklizacije te aldona reakcija, pri čemu su produkti dobiveni u iskorištenju od 23 – 80 %. Najveća iskorištenja od cca 80 % postignuta su formiliranjem i Wittigovim reakcijama, dok je fotokemijska ciklizacija dala produkte u nešto manjem iskorištenju (23-37%). Tijekom provedenih reakcija sačuvan je biciklo[3.2.1]oktadienski kostur, radi čega su se ovi produkti pokazali pogodni za supstrate u daljnjim ispitivanjima odnosa strukture i biološke aktivnosti.

Tablica 1. Iskorištenja novodobivenih spojeva

SPOJ	ISKORIŠTENJE
 <p>1</p>	79 %
 <p>2</p>	80 %
 <p>3</p>	77 %
 <p>4</p>	23 %
 <p>5</p>	37 %
 <p>6</p>	23 %

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

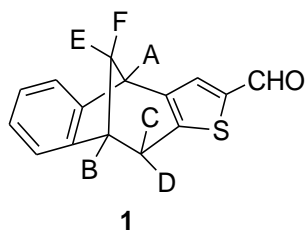
^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za ^1H jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za ^{13}C jezgre. NMR spektri snimani su u CDCl_3 kao otapalu koristeći tetrametilsilan kao referenciju. UV spektri snimljeni su na Varian CARY 50 UV / VIS spektrofotometru, a IR spektri snimljeni su na Bruker Vertex 70 FTIR spektrofotometru s MIR-ATR detektorom.

Tališta su određena na Original Kofler Mikroheitzisch uređaju (Reichert, Wien). Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru Rayonet RPR 100, opremljenom sa 16 žarulja uskog spektra (RPR 350 nm). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenima silikagelom (Kemika, Merck, Across 0,063 – 0,2 nm) i na pločama presvučenima tankim slojem silikagela (0,2 mm, Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck). Otapala su pročišćavana destilacijom. Benzilidenaceton je kupovna kemikalija. Soli *p*-tolil- i *p*-metoksitriphenilfosfonijev bromid te 2,3-[3,2-*b*-tieno]-6,7-benzobicyklo[3.2.1]okta-2,6-dien priređeni su u našem laboratoriju.²¹

4.2. Priprava početnog spoja - karbaldehida

U tikvici od 10 ml otopi se 0,20 g (0,94 mmol) 2,3-[3,2-*b*-tieno]-6,7-benzobicyklo[3.2.1]okta-2,6-diena u suhom *N,N*-dimetilformamidu (0,8 ml, 0,010 mol), miješajući na magnetskoj miješalici. Tikvica se zatvori klorkalcijском cijevi. Potom se tikvica stavi u ledenu kupelj dok se ne postigne temperatura od 12 °C te se doda fosforoksiklorid-klorid (0,16 g, 1,038 mmol, 1,1 eq) i miješa još 15 min. Nastala bakrenocrvena otopina se zatim ostavlja na sobnoj temperaturi i miješa 24 h.

Nakon 24 h, tikvica se ponovno vraća u ledenu kupelj i reakcijska smjesa se neutralizira s 10 %-tnom otopinom NaOH (2 ml). U reakcijsku smjesu se doda voda i nastali produkt se ekstrahira s dietil-eterom (60 ml). Nakon sušenja organskog sloja na MgSO_4 (oko 30 min) i uparavanja dietil-etera, produkt je pročišćen kromatografijom na koloni punjenoj silikagelom kao adsorbensom uz petroleter/dietil-eter (0-10 %) kao eluens. Nakon pročišćavanja dobiven je karbaldehid **1** (79 %) u obliku žutih kristalića.



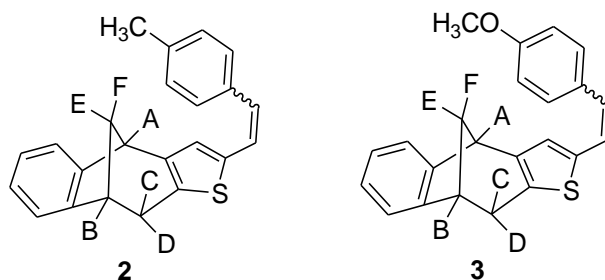
5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-karbaldehid (1): žuti kristali; $T_f = 128 - 130$ °C; $R_f = 0,31$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 318 (9727), 269 (14811), 226 (30667, sh), 207 (72993); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 9,74 (s, 1H, CHO), 7,49 (s, 1H, H-t), 7,32 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-ar), 7,14 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-ar), 7,12 (dt, 1H, $J = 7,5; 1,0$ Hz, H-ar), 7,07 (dt, 1H, $J = 7,5; 1,0$ Hz, H-ar), 4,03 (d, 1H, $J_{A,E} = 4,4$ Hz, H-A), 3,61 (t, 1H, $J_{B,C} = 4,8$ Hz, H-B), 3,34 (dd, 1H, $J_{B,C} = 4,8; J_{C,D} = 17,7$ Hz, H-C), 2,87 (d, 1H, $J_{C,D} = 17,7$ Hz, H-D), 2,54–2,59 (m, 1H, H-E), 2,13 (d, 1H, $J_{E,F} = 10,5$ Hz, H-F).

4.3. Wittigova reakcija

U dvogrlu tikvicu od 100 mL stavi se 10 mL apsolutnog etanola, sušenog na molekulskim sitima i doda se 1,25 ekvivalenata (**2**: 223,5 mg, 0,50 mmol; **3**: 336 mg, 0,725 mmol) difosfonijeve soli, koja se miješanjem na magnetskoj miješalici suspendira u tikvici. Nakon toga se doda odgovarajuća količina karbaldehida **1** (**2**: 100 mg, 0,40 mmol; **3**: 140 mg, 0,58 mmol) koji je prethodno otopljen u 20 ml apsolutnog etanola. Tikvica se zatvori klorkalcijском cijevi, a u međuvremenu se u lijevku za dokapavanje pripravi otopina natrijevog etoksida otapanjem 1,25 ekvivalenata elementarnog natrija (**2**: 11,5 mg, 0,50 mmol, 1,25 eq; **3**: 16,68 mg, 0,725 mmol) u 5 mL apsolutnog etanola. Otopina natrijevog etoksida se dokapa u suspenziju soli, a brzinu dokapavanja etoksida u reakcijsku smjesu određuje brzina konverzije nastalog ilida, što se prati promjenom boje reakcijske smjese. Nastala blijedo-žuta otopina miješa se preko noći.

Nakon 24 h etanol se otpari i u sirovu reakcijsku smjesu se doda voda i toluen, te se produkti ekstrahiraju s toluenom (3 x 10 mL). Nakon sušenja organskog sloja na $MgSO_4$ (oko 30 min), toluen se otpari pri čemu se dobiva uljasti (**2**) ili kristalinični (**3**) produkt žute boje kao smjesa izomera. Dobivena smjesa razdvaja se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz

petroleter/dietil-eter (0-2,5 %) kao eluens. Nakon kolonske kromatografije dobiveni su *cis*- i *trans*- izomeri spojeva (2) i (3).



4-[(Z)-2-(4-metilfenil)etenil]-5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen (*cis*-2): 21 %, žuto ulje; R_f = 0,77 (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm (ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹): 329 (4693), 242 (5957); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7,23 (d, 2H, J = 7,6 Hz, H-ar), 7,14 (d, 2H, J = 7,6 Hz, H-ar), 7,03-7,12 (m, 4H, H-ar), 6,75 (s, 1H, H-t), 6,54 (d, 1H, J = 11,3 Hz, H-et), 6,40 (d, 1H, J = 11,3 Hz, H-et), 3,87 (d, 1H, J_{A,E} = 3,6 Hz, H-A), 3,53 (t, 1H, J_{B,C} = 5,2 Hz, H-B), 3,15 (dd, 1H, J_{B,C} = 5,2; J_{C,D} = 16,9 Hz, H-C), 2,62 (d, 1H, J_{C,D} = 16,9 Hz, H-D), 2,45–2,55 (m, 1H, H-E), 2,38 (s, 3H, H-CH₃), 2,11 (d, 1H, J_{E,F} = 10,7 Hz, H-F); ¹³C NMR (CDCl₃; 150 MHz) δ/ppm: 150,69 (s), 144,51 (s), 142,11 (s), 140,82 (s), 136,58 (s), 134,06 (s), 131,81 (s), 128,59 (2 d), 128,53 (2 d), 128,17 (d), 127,72 (d), 126,66 (d), 125,89 (d), 125,74 (d), 123,03 (d), 122,79 (d), 120,30 (d), 41,59 (d, C_A), 41,58 (t, C_{E,F}), 39,97 (d, C_B), 31,14 (t, C_{C,D}), 20,83 (q).

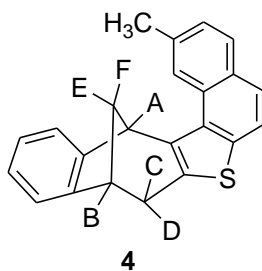
4-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen (*trans*-2): 59 %, žuti kristali; T_i = 115 – 117 °C, R_f = 0,75 (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm (ε/dm³ mol⁻¹ cm⁻¹): 344 (26614), 245 (12509), 207 (27089); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 7,29 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H-ar), 7,11 (d, 2H, J = 7,8 Hz, H-ar), 7,10-7,13 (m, 2H, H-ar), 7,08 (dt, 1H, J = 7,8; 1,1 Hz, H-ar), 7,05 (dt, 1H, J = 7,8; 1,1 Hz, H-ar), 7,03 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-et), 6,77 (s, 1H, H-t), 6,71 (d, 1H, J = 16,2 Hz, H-et), 3,91 (d, 1H, J_{A,E} = 4,0 Hz, H-A), 3,57 (t, 1H, J_{B,C} = 5,0 Hz, H-B), 3,26 (dd, 1H, J_{B,C} = 5,0; J_{C,D} = 17,2 Hz, H-C), 2,75 (d, 1H, J_{C,D} = 17,2 Hz, H-D), 2,48–2,52 (m, 1H, H-E), 2,32 (s, 3H, H-CH₃), 2,15 (d, 1H, J_{E,F} = 10,4 Hz, H-F); ¹³C NMR (CDCl₃; 150 MHz) δ/ppm: 150,62 (s), 144,54 (s), 142,08 (s), 139,71 (s), 136,61 (s), 133,97 (s), 130,57 (s), 128,83 (2 d), 126,30 (d), 125,99 (d), 125,85 (d), 125,53 (2 d), 123,35 (d), 123,10 (d), 120,64 (d), 120,35 (d), 41,83 (d, C_A), 41,63 (t, C_{E,F}), 40,03 (d, C_B), 31,37 (t, C_{C,D}), 20,70 (q).

4-[(Z)-2-(4-metoksifenil)etenil]-5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen (*cis*-3): 16 %, žuti kristali; $T_f = 138 - 141$ °C, $R_f = 0.55$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 322 (10472), 246 (12724, sh); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,24 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-ar), 7,01-7,08 (m, 4H, H-ar), 6,84 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-ar), 6,72 (s, 1H, H-t), 6,49 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz, H-et), 6,36 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz, H-et), 3,84 (d, 1H, $J_{A,E} = 4,8$ Hz, H-A), 3,82 (s, 3H, H-OCH₃), 3,51 (t, 1H, $J_{B,C} = 5,6$ Hz, H-B), 3,13 (dd, 1H, $J_{B,C} = 5,6$; $J_{C,D} = 16,8$ Hz, H-C), 2,62 (d, 1H, $J_{C,D} = 16,8$ Hz, H-D), 2,43–2,48 (m, 1H, H-E), 2,08 (d, 1H, $J_{E,F} = 10,4$ Hz, H-F).

4-[(E)-2-(4-metoksifenil)etenil]-5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen (*trans*-3): 61 %, žuti kristali; $T_f = 143 - 145$ °C, $R_f = 0,41$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 347 (22030), 260 (10759, sh), 208 (26880); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,33 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-ar), 7,30 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-ar), 7,11 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-ar), 7,08 (dt, 1H, $J = 1,4$; 7,3 Hz, H-ar), 7,04 (dt, 1H, $J = 1,4$; 7,3 Hz, H-ar), 6,95 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, H-et), 6,84 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-ar), 6,75 (s, 1H, H-t), 6,69 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz, H-et), 3,90 (d, 1H, $J_{A,E} = 4,4$ Hz, H-A), 3,80 (s, 3H, H-OCH₃), 3,56 (t, 1H, $J_{B,C} = 6,2$ Hz, H-B), 3,25 (dd, 1H, $J_{B,C} = 6,2$; $J_{C,D} = 16,9$ Hz, H-C), 2,74 (d, 1H, $J_{C,D} = 16,9$ Hz, H-D), 2,47–2,52 (m, 1H, H-E), 2,15 (d, 1H, $J_{E,F} = 9,7$ Hz, H-F); ^{13}C NMR ($CDCl_3$; 150 MHz) δ/ppm : 158,59 (s), 150,64 (s), 144,55 (s), 142,03 (s), 139,84 (s), 130,21 (s), 129,59 (s), 126,80 (2 d), 125,96 (d), 125,95 (d), 125,82 (d), 123,08 (d), 122,99 (d), 120,33 (d), 119,63 (d), 113,64 (2 d), 54,80 (q), 41,84 (d, C_A), 41,63 (t, C_{E,F}), 40,04 (d, C_B), 31,35 (t, C_{C,D}).

4.4. Priprava 6-metil-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0^{2,14}.0^{3,12}.0^{4,9}.0^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22),18,20-nonaena (4)

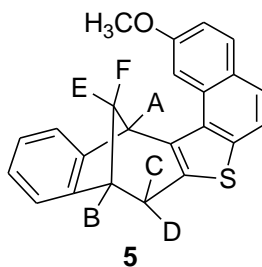
Smjesi izomera **2** ($3,7 \cdot 10^{-3}$ mol dm^{-3}) otopljenoj u toluenu doda se mala količina joda i osvjetljava se u kvarcnoj kivetu u fotokemijskom reaktoru Rayonetu s 16 lampi. Smjesa je osvjetljivana 18 h na $\lambda_{max} = 350$ nm. Nakon provedenog eksperimenta otapalo je otpareno, a sirova fotokemijska smjesa odvajana je kolonskom kromatografijom na silikagelu, koristeći petroleter/eter (0-2 %) kao eluens. Izoliran je produkt **4** u 23%-tnom iskorištenju.



6-metil-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0^{2,14}.0^{3,12}.0^{4,9}.0^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22), 18,20-nonaen (4): žuti kristali; $T_f = 146 - 150$ °C, $R_f = 0,76$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 340 (3591), 313 (8297), 266 (17533, sh), 231 (50403), 207 (96514); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 8,89 (s, 1H, H-ar), 7,83 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-ar), 7,65 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-ar), 7,56 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, H-ar), 7,36-7,40 (m, 3H, H-ar), 7,11 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-ar), 7,03 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-ar), 5,24 (d, 1H, $J_{A,E} = 4,2$ Hz, H-A), 3,65 (t, 1H, $J_{B,C} = 5,3$ Hz, H-B), 3,53 (dd, 1H, $J_{B,C} = 5,3$; $J_{C,D} = 16,8$ Hz, H-C), 2,97 (d, 1H, $J_{C,D} = 16,8$ Hz, H-D), 2,71 (s, 3H, H-CH₃), 2,67–2,70 (m, 1H, H-E), 2,30 (d, 1H, $J_{E,F} = 11,3$ Hz, H-F); ^{13}C NMR ($CDCl_3$; 75 MHz) δ/ppm : 128,98 (d), 126,57 (**2d**), 126,52 (d), 123,94 (d), 123,89 (d), 122,81 (d), 120,84 (d), 120,01 (d), 42,56 (d, C_A), 42,52 (t, C_{E,F}), 39,70 (d, C_B), 33,01 (t, C_{C,D}).

4.5. Priprava 6-metoksi-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0^{2,14}.0^{3,12}.0^{4,9}.0^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22),18,20-nonaena (5)

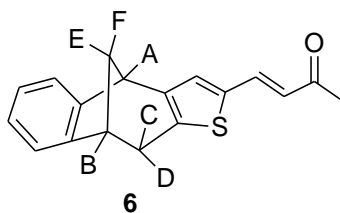
Smjesa izomera **3** ($4,3 \cdot 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) otopljena je u toluenu i osvjetljavana uz dodatak joda u kvarcnoj kiveri u fotokemijskom reaktoru Rayonetu sa 16 lampi. Osvjetljavanje je provedeno na $\lambda_{max} = 350$ nm u vremenu od 18 h. Nakon provedenog eksperimenta otapalo je otpareno, a sirova fotokemijska smjesa odvajana je također kolonskom kromatografijom koristeći smjesu petroleter/dietil-eter (2 %) kao eluens. Produkt **5** izoliran je u 37%-tnom iskorištenju.



6-metoksi-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0^{2,14}.0^{3,12}.0^{4,9}.0^{17,22}]trikoza-2(14),3(12),4,6,8,10,17(22), 18,20-nonaen (5): žuti kristali; $T_f = 168 - 171$ °C, $R_f = 0.52$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 345 (6033), 330 (4979), 309 (10496), 297 (8257, sh), 267 (13261), 251 (41386), 237 (32840, sh); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 8,48 (s, 1H, H-ar), 7,85 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-ar), 7,60 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-ar), 7,55 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-ar), 7,39 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, H-ar), 7,20-7,23 (m, 1H, H-ar), 7,12 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-ar), 7,05 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-ar), 5,18 (d, 1H, $J_{A,E} = 5,0$ Hz, H-A), 4,12 (s, 3H, H-OCH₃), 3,66 (t, 1H, $J_{B,C} = 5,8$ Hz, H-B), 3,54 (dd, 1H, $J_{B,C} = 5,8$; $J_{C,D} = 17,1$ Hz, H-C), 2,98 (d, 1H, $J_{C,D} = 17,1$ Hz, H-D), 2,67–2,75 (m, 1H, H-E), 2,32 (d, 1H, $J_{E,F} = 10,0$ Hz, H-F).

4.6. Priprava (3E)-4-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14), 10,12-pentaen-4-il}but-3-en-2-ona (6)

U tikvicu od 10 ml stavi se 100 mg karbaldehida **1** (0,417 mmol) i 0,4 ml etanola. Sadržaj u tikvici se miješa na magnetskoj miješalici, a kada se aldehid otopi, doda se 52 μ l pripremljene otopine NaOH (0,025 g, 0,625 mmol u 1 ml vode). Zatim se doda 0,1 ml acetona i sadržaj tikvice se miješa 1 sat. Nakon sat vremena, reakcijska smjesa se neutralizira s 0,2 ml 20 %-tne octene kiseline. Produkt se zatim ekstrahira s toluenom (4 x 5 ml) i vodom. Nakon ekstrakcije toluen se otpari, a produkt se pročisti kolonskom kromatografijom uz silikagel kao adsorbens i petroleter/dietil-eter (10 %) kao eluens. Kromatografskom kolonom izoliran je produkt **6** u 23%-tnom iskorištenju.



(3E)-4-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0^{2,6}.0^{9,14}]pentadeka-2(6),3,9(14),10,12-pentaen-4-il}but-3-en-2-on (6): žuto ulje; $R_f = 22$ (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1}$ cm^{-1}): 357 (17847), 286 (6308), 228 (10755); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,49 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, H-et), 7,04-7,32 (m, 4H, H-ar), 7,02 (s, 1H, H-t), 6,34 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, H-et), 3,95 (d, 1H, $J_{A,E} = 4,6$ Hz, H-A), 3,59 (t, 1H, $J_{B,C} = 4,6$ Hz, H-B), 3,28 (dd, 1H, $J_{B,C} = 4,6$; $J_{C,D} = 17,2$ Hz, H-C), 2,78 (d, 1H, $J_{C,D} = 17,2$ Hz, H-D), 2,45–2,59 (m, 1H, H-E), 2,28 (s, 3 H, H- CH_3), 2,13 (d, 1H, $J_{E,F} = 11,1$ Hz, H-F).

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedene su fotokemijske i aldolne reakcije na tieno- benzobiciklo [3.2.1] oktadienskim derivatima, u svrhu pripreme novih, aneliranih benzo[3.2.1]- bicikličkih struktura.

Reakcije fotokemijske ciklizacije metilnog derivata **2** i metoksi derivata **3** provedene su osvjetljavanjem njihovih otopina u toluenu na 350 nm uz prisutnost joda. Fotokemijskom reakcijom smjese izomera spoja **2** izoliran je ciklizacijski produkt **4** u 23 %- tnom iskorištenju, dok je osvjetljavanjem smjese izomera spoja **3** kao glavni fotoprodukt izoliran spoj **5** u 37 %- tnom iskorištenju. Na ovaj način fotokemijskom metodologijom dobivene su tieno-benzobicikličke strukture čiji je skelet funkcionaliziran kako bi se povećala potencijalna biološka aktivnost.

Aldolnom reakcijom karbaldehida **1** s acetonom u bazičnim uvjetima dobiven je novi tieno-fuzionirani benzobiciklo[3.2.1]oktadienski sustav s proširenom konjugacijom **6**. Bazno-katalizirane aldolne reakcije mogu dati aldolni, ali i eliminacijski produkt, ovisno o uvjetima reakcije, kao i o samoj strukturi reaktanata. S obzirom da je u reakciji bila upotrijebljena jaka baza, nastao je samo eliminacijski produkt i to samo u obliku preferiranog *trans*- izomera.

6. LITERATURA

- [1] Carlotti, B., Spalletti, A., Šindler-Kulyk, M., Elisei, F., *Phys. Chem. Chem. Phys* **13** (2011) 4519.
- [2] Ginocchhietti, G., Galiazzo, G., Mazzucato, U., Spalletti, A., *Photochem. Photobiol. Sci.* **4** (2005) 547.
- [3] Lin, H., Danishefsky Angew, S. J., *Chem. Int. Ed.* **42** (2003) 36.
- [4] Nagata, H., Kawamura, M., Ogasawara, K., *Synthesis* **13** (2000) 1825.
- [5] Presset, M., Coquerel, Y., Rodriguez, J., *Chem. Rev.* **113** (2013) 525–595.
- [6] Press, J. B., Biologically active thiophene derivatives revisited:1983-1988, u: S. Gronowitz, *Chemistry of heterocyclic compounds:Thiophene and its derivatives*, New York, John Wiley & Sons, **44** (2008) 397-502.
- [7] Pine, S. H., *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1994., str.398.
- [8] Morrison, R.T., Boyd, R.N., *Organska kemija*, Liber, Zagreb, 1979., str.701.
- [9] Smith, M. B., March, J., *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2001, 954.
- [10] Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., Snyder, S. A., *Organic Chemistry* (11.izdanje), John Wiley & Sons, 2014., str.858. (provjeriti gore!)
- [11] Clayden, J., Greeves, N., Warren S., *Organic Chemistry*, Oxford University Press, SAD, 2000., 689-722.
- [12] Minbiole, K. P. C., Synthesis by Aldol and Related Condensation Reactions, u : Rawal, V. H., Kozmin, S. A., *Science of Synthesis Vol.46: 1,3-Dienes*, Thieme, (2009) 147-168.
- [13] Romea, P., Urpi, F., Stereoselective Acetate Aldol Reactions, u: Mahrwald, R., *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*, New York, John Wiley & Sons, 1 (2013) 1-69.
- [14] Edmonds, M., Abell, A., The Wittig reaction, u: Takeda, T., *Modern Carbonyl Olefination*, Weinheim, WILEY-VCH Verlag, (2004) 1-16.
- [15] Wyatt, P., Warren, S., *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons, 2007., str.238.
- [16] Šindler-Kulyk, M., Špoljarić, L., Marinić, Ž., *Heterocycles*, **29** (1989) 679-682.
- [17] Šindler-Kulyk, M., Tomšić, S., Marinić, Ž., Metelko, B., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **114** (1995) 476-479
- [18] Basarić, N., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M., *J. Org. Chem.*, **68** (2003) 7524-7527.

- [19] Šindler-Kulyk, M., Škorić, I., Tomšić, S., Marinić, Ž., Mrvoš-Sermek, D., *Heterocycles*, **51** (1999) 1355-1369.
- [20] Škorić, I., Basarić, N., Marinić, Ž., Višnjevac, A., Kojić-Prodić, B., Šindler-Kulyk, M., *Chem. Eur. J.*, **11** (2005) 543-551
- [21] Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M.; *Tetrahedron*, **64** (2008) 3928-3934.
- [22] Kikaš, I., Škorić, I., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M.; *Tetrahedron*, **66** (2010) 9405-9414.

