

# Sinteza i funkcionalizacija epoksidnog derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog fotoprodukta

---

Ahmetović, Ramiza

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:713460>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Ramiza Ahmetović**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, lipanj 2019.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ramiza Ahmetović

**SINTEZA I FUNKCIONALIZACIJA EPOKSIDNOG  
DERIVATA BENZOBICIKLO[3.2.1]OKTADIENSKOG  
FOTOPRODUKTA**

DIPLOMSKI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr. sc. Dragana Vuk

prof. dr. sc. Sanja Lučić Blagojević

**Zagreb, lipanj 2019.**

## SAŽETAK

U cilju proučavanja djelovanja epoksidnih derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog fotoprodukta na kolinesteraze, Wittigovom reakcijom sintetizirani su spojevi **1a**, **1b** i **1c**, koji su kasnije fotokemijskom reakcijom, intramolekulskim zatvaranjem prevedeni u benzobiciklo[3.2.1]oktadienske derivate s izoliranom dvostrukom vezom (**2a**, **2b** i **2c**). U cilju funkcionalizacije dvostruke veze provedena je epoksidacija *meta*-klorperbenzojevom kiselinom pri čemu su dobiveni epoksidi **3a**, **3b** i **3c**, koji se zbog velike reaktivnosti vrlo lako mogu otvoriti. Otvaranje epoksida **3a** i **3c** provedeno je pomoću litijevog aluminijskog hidrida u tetrahidrofuranu, a epoksida **3b** pomoću natrijevog borovog hidrida u *tert*-butanolu i metanolu. Dobiveni alkoholi **4a** i **4b** prevedeni su u odgovarajuće etere (**5a**, **5b**, **6b** i **7b**) pomoću odgovarajućih alkilbromida u acetonu. Novi potencijalni inhibitori kolinesteraza dobiveni su nizom reakcija i pogodni su za daljnje transformacije i funkcionalizacije.

**Ključne riječi:** alkoholi, benzobiciklo[3.2.1]oktadieni, epoksidi, eteri, fotokemija, otvaranje epoksidnog prstena, spektroskopija

## SUMMARY

### **Synthesis and functionalization of epoxide derivatives of benzobicyclo[3.2.1]octadiene photoproduct**

In order to study the influence of epoxide derivatives of benzobicyclo[3.2.1]octadiene photoproducts on cholinesterase inhibitory activity, Wittig's reaction products **1a**, **1b** and **1c**, were subsequently converted by intramolecular photoclosure to the benzobicyclo[3.2.1]octadiene derivatives with isolated double bond (**2a**, **2b** and **2c**). For the purpose of double bond functionalization, epoxidation with *meta*-chloroperbenzoic acid was carried out, whereby epoxides **3a**, **3b** and **3c**, which, due to their high reactivity, can be easily opened. The opening of epoxides **3a** and **3c** was carried out using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran and epoxide **3b** with sodium borohydride in *tert*-butanol and methanol. The alcohols **4a** and **4b** obtained were converted to the corresponding ethers (**5a**, **5b**, **6b** and **7b**) by the appropriate alkylbromide in acetone. New potential cholinesterase inhibitors are obtained by a series of reactions and are suitable for further transformation and functionalization.

**Keywords:** alcohols, benzobicyclo[3.2.1]octadienes, epoxides, ethers, photochemistry, epoxide ring opening, spectroscopy

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ireni Škorić, na prilici da radim diplomski rad pod njenim mentorstvom, uz stalnu podršku i pomoć. Zahvaljujem se na svim savjetima i prenesenom znanju kroz školovanje.*

*Posebno se zahvaljujem asistentici dr. sc. Ani Ratković, na stručnom vodstvu, motiviranju, susretljivosti, ljubaznosti, te korisnim savjetima bez kojih izrada ovog diplomskog rada ne bi bila moguća.*

*Također zahvaljujem svojim roditeljima, braći i zaručniku koji su bili uz mene i pružali mi stalnu podršku u mom školovanju.*

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
2.	OPĆI DIO.....	2
2.1.	Epoksidi .....	2
2.2.	Sinteza epoksida .....	3
2.3.	Reakcije epoksida.....	8
2.4.	Primjena i biološka uloga epoksida .....	14
3.	REZULTATI I RASPRAVA .....	19
3.1.	Uvod .....	19
3.2.	Sinteza spojeva 1a, 1b i 1c .....	19
3.3.	Fotokemija spojeva 1a, 1b i 1c .....	20
3.4.	Epoksidacija spojeva 2a, 2b i 2c .....	22
3.5.	Otvaranje epoksidnih derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadiena .....	24
3.6.	Sinteza etera 5a, 5b, 6b i 7b.....	27
4.	EKSPERIMENTALNI DIO.....	31
4.1.	Opće napomene .....	31
4.2.	Sinteza spojeva 1a, 1b i 1c .....	32
4.3.	Fotokemijsko zatvaranje .....	35
4.4.	Sinteza epoksida .....	37
4.5.	Otvaranje epoksida .....	39
4.6.	Sinteza etera .....	41
5.	ZAKLJUČAK.....	43
6.	LITERATURA.....	44
7.	ŽIVOTOPIS.....	45

## 1. UVOD

Alzheimerova bolest je progresivni neurodegenerativni poremećaj i vodeći je uzrok demencije kod starijih osoba. Uzrok demencije, kao posljedice Alzheimerove bolesti, povezuje se s djelovanjem acetilkolina koji je jedan od prijenosnika živčanih impulsa. Acetilkolin je fiziološki supstrat enzima acetilkolinesteraze koja je zato od iznimne važnosti za očuvanje homeostaze organizma. Kolinesteraze su važne biološke mete odgovorne za regulaciju kolinergijskog prijenosa, a njihovi se inhibitori koriste za liječenje Alzheimerove bolesti.<sup>[1]</sup>

U ovom radu sintetizirani su novi, do sada u literaturi nepoznati, derivati benzobiciklo[3.2.1]oktadiena, koji su u premoštene bicikličke sustave prevedeni fotokemijskim putem. Za identifikaciju i određivanje dobivenih struktura korištene su jednodimenzionalna <sup>1</sup>H NMR i NOESY spektroskopska metoda.

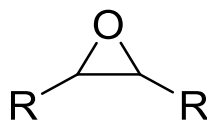
Cilj ovog rada prvenstveno je bio pronaći reakcijski put sinteze otvaranja epoksidnog prstena i dobivanja alkohola koji daljnjim funkcionalizacijama i modifikacijama mogu dati potencijalne inhibitore kolinesteraza.



## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Epoksidi

Epoksidi ili oksirani su heterogeni tročlani prstenovi s kisikom, odnosno tročlani ciklički eteri. Općenito, epoksidi su tekućine koje imaju miris etera, a prstenasta struktura im povećava temperaturu vrelišta u odnosu na odgovarajuće acikličke etere i ugljikovodike. Eteri su topljivi u vodi i polarnim otapalima, a prstenasta struktura rezultira povećanom topljivosti.



**Slika 1.** Opća struktura epoksida

Umetanje kisika u tročlani prsten zahtijeva značajno narušavanje kuta veze iz standardne vrijednosti za tetraedarske sustave, pa tako, na primjer, kut veze kod kisika na etilen-oksidu iznosi  $61,5^\circ$ , duljina C-C veze iznosi 147 pm, a C-O veze 144 pm.

Velika napetost tročlanog prstena epoksida čini vrlo reaktivnim spojevima i upravo je najznačajnije kemijsko svojstvo epoksida afinitet prema spojevima s pokretljivim atomom vodika. Takvi spojevi će uzrokovati otvaranje epoksidnog prstena na polarnoj vezi ugljika i kisika pri čemu nastaje alkohol.

Najjednostavniji i prvi sintetizirani epoksid je etilen-oksid čija su osnovna svojstva dana u tablici 1.<sup>[2]</sup>

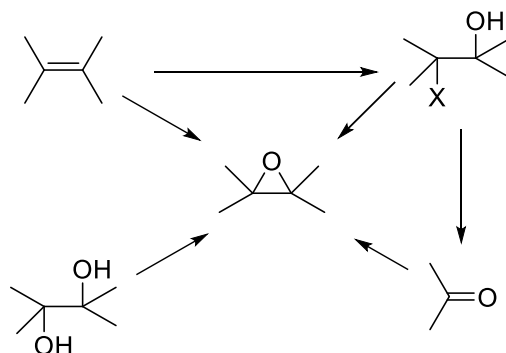
**Tablica 1.** Svojstva etilen-oksida

IUPAC naziv	Oksiran
Molekulska formula	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O
Molarna masa	44,053 g/mol
Temperatura tališta	-111 °C
Temperatura vrelišta	13,5 °C
Topljivost	benzen, aceton, etanol, eter
Gustoća	882 kg/m <sup>3</sup>
logK <sub>ow</sub>	-0,30

Etilen-oksidi se u plinovitom obliku primjenjuju za sterilizaciju medicinskih instrumenata i pribora koji ne podnose visoke temperature. Predmeti su u posebnim zabrtvljenim komorama izloženi djelovanju para etilen-oksida na temperaturi od 45 do 65 °C uz relativnu vlažnost od 80%, koncentraciju plina od 450 mg/L te vrijeme izlaganja od dva sata. U takvim automatiziranim sterilizatorima oprema mora proći i vrijeme desorpcije (prozračivanja) jer su pare etilen-oksida otrovne i eksplozivne. Predmeti koji se tako steriliziraju su štrcaljke, kirurški konci, jednokratni sterilni plastični proizvodi i rublje.

## 2.2. Sinteza epoksida

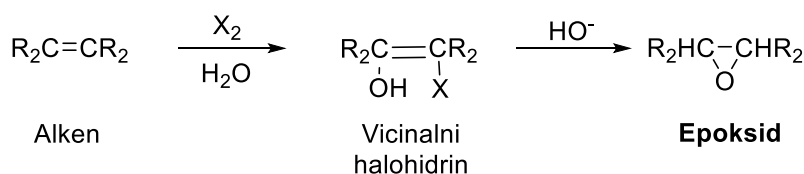
Dva su glavna načina sinteze epoksida: epoksidacija i bazno katalizirano zatvaranje prstena vicinalnih halohidrina, a oba načina kreću od alkena kao početnih materijala za pripravu epoksida. Sintaza se može provesti i iz vicinalnih diola ili redukcijom iz ketona.



Slika 2. Prikaz polaznih tvari u sintezi epoksida.

### 1.1.1. Bazno katalizirano zatvaranje prstena vicinalnih halohidrina

Vicinalni halohidriini su spojevi nastali reakcijom alkena, vode i halogena, a lako se mogu konvertirati u epoksidi upotrebom baze pri čemu dolazi do intramolekulske nukleofilne supstitucije.



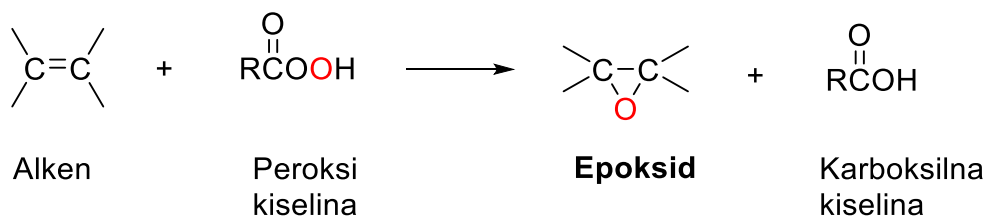
Shema 1. Bazno-katalizirano zatvaranje prstena vicinalnih halohidrina.

U ovoj vrsti sinteze epoksida nastali vicinalni halohidrin je alkohol koji je u ravnoteži sa svojim alkoksidnim ionom nastalim djelovanjem baze. Nukleofilni kisik alkoksidnog iona napada

ugljik na koji je vezan halogenid, pri čemu halogenid izlazi i zatvara se epoksidni prsten. Ova metoda sinteze je stereospecifična *syn*-adicija, odnosno supstituenti koji su u *cis*-položaju kod alkena ostaju u *cis*-orijentaciji kod epoksida, a oni koji su bili u *trans*-položaju ostaju u istom položaju u epoksidu. Nastajanje halohidrina je *anti*-adicija, a intramolekulska nukleofilna supstitucija vodi do inverzije konfiguracije što u konačnici rezultira nepromijenjenom konfiguracijom u odnosu na početni alken.

### 1.1.2. Epoksidacija

Epoksidacija je proces zatvaranja prstena upotrebom peroksi-kiselina koje imaju elektrofilni kisikov atom. Uobičajeno su korištene *meta*-klorperbenzojeva kiselina (*m*-CPBA) i peroksiocтена kiselina (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>OH) u otapalu koje može biti octena kiselina, diklormetan ili kloroform. Zato što istovremeno dolazi do kidanja i stvaranja veza, epoksidacija također spada u skupinu stereospecifične *syn*-adicije na dvostruku vezu.<sup>[3]</sup>



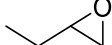


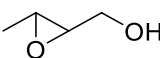
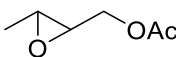
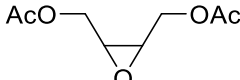

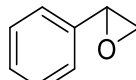
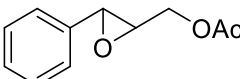
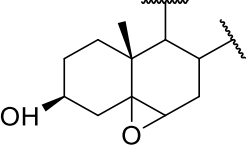
**Shema 2.** Epoksidacija primjenom peroksi-kiseline.

U praksi se za sintezu epoksida najčešće provodi reakcija epoksidacije uz primjenu *m*-CPBA u organskom otapalu, dvofaznim ili emulzijskim sustavima, a uvjeti reakcije ovise o strukturi molekule. Uobičajena epoksidacija uz *m*-CPBA zahtijeva temperature do 0 °C, uz primjenu katalizatora i sl. U nastavku će biti opisane neke metode priprave epoksida primjenom *meta*-klorperbenzojeve kiseline.

Budući da epoksidi imaju veliku primjenu u farmaceutskoj industriji kao intermedijeri lijekova, primjerice butilen-oksidi, provedena su eksperimentalna ispitivanja kako bi se pronašla temperatura na kojoj će reakcija sinteze imati najbolje iskorištenje. Reakcija je provedena s *m*-CPBA u 1,4-dioksanu, s *m*-CPBA u eteru na -4 do 0 °C i s monoperoksiftalnom kiselinom u eteru, ali dobivena iskorištenja su bila vrlo niska. Zatim je provedena epoksidacija s *m*-CPBA u diklormetanu (DCM) pri različitim temperaturama, a najbolja iskorištenja su dobivena u intervalu temperatura -50 do -10 °C tijekom šest sati. Osim butilen-oksida, na ovaj način je

moćua pretvorba razliĉitih olefina s alkoholom i acetatne skupine u odgovarajuće epoksidge. Rezultati istraŹivanja prikazani su u tablici 2.<sup>[4]</sup>

**Tablica 2.** Epoksidacija primjenom *m*-CPBA u DCM pri niskim temperaturama.

Alken	Produkt	Temperaturni interval (°C)	Vrijeme reakcije (h)	Iskorištenje (%)
Buten		-50 – (-10)	8	71
<i>cis</i> -2-buten		-50 – (-10)	6	63
<i>trans</i> -2-buten		-50 – (-10)	6	60
2 -metilbutanol		-78	6	65
Prenilacetat		-78	5	78
1,4-diacetoksi-2-buten		-78	5	50
Cikloheksan		-78	6	33
Stiren		-78	6	60
Cinamilacetat		-78	8	15
Kolesterol		-78	7	53

Nađeno je da epoksidacijom tekućih alkena s *m*-CPBA u vodi pri sobnoj temperaturi (~20 °C) nastaju epoksidge u velikom iskorištenju. Reakcija oksidacije provodi se u vodenoj otopini natrijevog hidrogenkarbonata (pH 8,3) u kojoj se reaktanti ne otapaju, reakcija je brza, a epoksid

je najčešće jedini produkt izoliran u visokom iskorištenju. Okten može preći u epoksid uz *m*-CPBA u samoj deioniziranoj vodi.

Reakcija *m*-CPBA s visoko reaktivnim tekućim alkenima u odsutnosti vode (reakcija krutina-tekućina) je egzotermna reakcija koju je teško kontrolirati, ali kada je moguća kontrola temperature, korištenjem manjih količina reaktanata, tada se smanjuje vrijeme reakcije i lakše izolira produkt u visokom iskorištenju.

U literaturi je opisan primjer sinteze 1-metil-1,2-epoksicikloheksana reakcijom epoksidacije u kojoj se *m*-CPBA dodaje tijekom 10 minuta miješanoj heterogenoj vodenoj smjesi natrijevog hidrogenkarbonata i 1-metil-1-cikloheksena ohlađenog na 0 °C. Suspenzija se pola sata snažno miješa na sobnoj temperaturi, a zatim se provodi ekstrakcija dietileterom. Organski sloj ispire se hladnom otopinom NaOH (10%) i zasićenim i suhim natrijevim sulfatom. Uklanja se otapalo, a produkt izolira destilacijom ( $t_v = 137$  °C) uz iskorištenje od 95%.<sup>[5]</sup>

**Tablica 3.** Vrijeme i iskorištenje reakcije epoksidacije primjenom *m*-CPBA u vodi ( $t = 20$  °C).

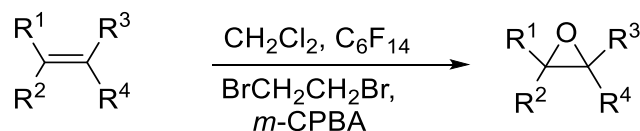
Alken	Vrijeme reakcije (h)	Iskorištenje reakcije (%)
Ciklopenten	0.5	90
Cikloheksen	0.5	95
1-metil-1-cikloheksen	0.5	95
3-metil-1-cikloheksen	1	88
Metilencikloheksen	0.5	90
(+)-Limonen	1	66
Ciklohepten	0.5	90
Ciklookten	0.5	95
(+)-3-karen	0.5	90
Stiren	1	95
1-okten	8	95
2-cikloheksen-1-on	7	60
(-)-Karvon	1	95
6-metilhept-5-en-2-on	0.5	70

Sljedeći postupak opisuje epoksidaciju alkena primjenom *m*-CPBA tehnikom faznog nestajanja.

Tehnika faznog nestajanja temelji se na korištenju fluoriranog otapala koje ima ulogu tekuće membrane između faze reagensa i faze supstrata, a služi za prijenos reagensa u organsku fazu koja sadrži supstrate. Na taj način jedan sloj nestaje i ostaju dvije faze. Razlog je taj što je gustoća fluoriranog otapala manja od faze u kojoj se nalazi reaktant, a veća od gustoće drugih faza. Ako su obje faze manje gustoće od faze fluoriranog otapala, tada se to otapalo može prevesti u U cijev gdje će na svakom kraju plutati po jedna faza. Kao alternativa U cijevi koristi se organsko otapalo veće gustoće koje čini donju fazu. Ovom tehnikom uspješno se provode reakcije epoksidacije s *m*-CPBA, stvaranje *N*-oksida i *S*-oksida, metiliranje fenola i dr.

Prednost ove tehnike za epoksidaciju alkena je u tome što se egzotermne reakcije koje se inače provode na temperaturi ispod 0 °C, sada mogu provesti i na sobnoj temperaturi uz kontrolirano i sporo otpuštanje topline u okoliš.

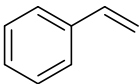
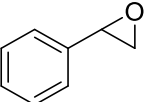

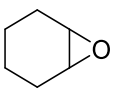

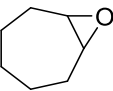
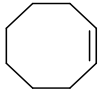
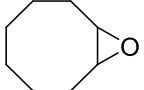
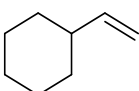
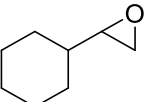
U ovom protokolu *m*-CPBA u 1,2-dibrometanu tvori donju fazu koja se miješa, a stiren u diklormetanu gornju fazu koja nestaje u donjoj fazi. Ulogu membrane ima otapalo C<sub>6</sub>F<sub>14</sub>.



**Shema 3 .** Prikaz epoksidacije tehnikom faznog nestajanja.

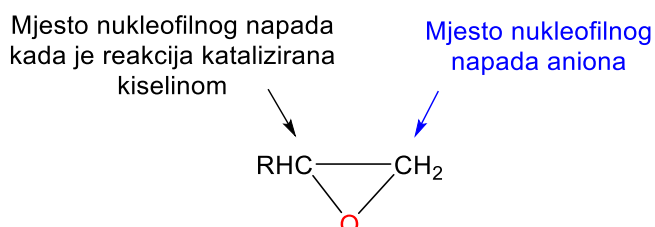
U tablici 4 dana su iskorištenja reakcije epoksidacije tehnikom faznog nestajanja i literaturna iskorištenja. Usporedbom tih iskorištenja uočljivo je da jedino epoksidacija cikloheksena tehnikom faznog nestajanja ima prinos manji od literaturnog.<sup>[6]</sup>

**Tablica 4.** Usporedba iskorištenja reakcija epoksidacije tehnikom faznog nestajanja i literaturnih podataka.

Alken	Epoksid	Iskorištenje reakcije (%)	Literaturno iskorištenje (%)
		96	5-89
		78	46-91
		92	48-91
		95	78-96
		85	59-67

### 2.3. Reakcije epoksida

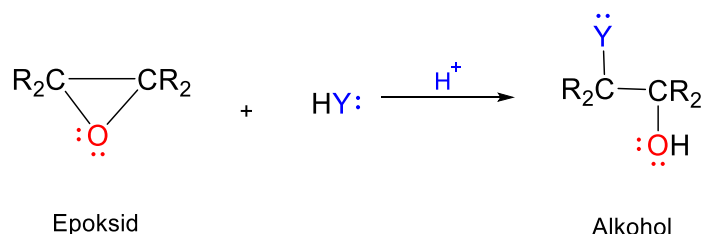
Zbog velike napetosti tročlanog prstena epoksidi su podložni nukleofilnim napadima pri čemu puca veza između kisika i ugljika. Dva osnovna načina otvaranja epoksidnog prstena su nukleofilna reakcija i kiselo katalizirana reakcija. Glavna razlika među reakcijama je regioselektivnost koja ovisi o reakcijskim uvjetima.



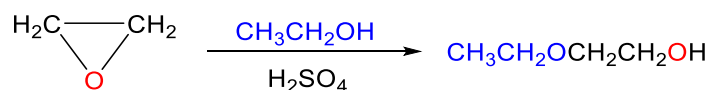
**Slika 3.** Mjesta nukleofilnog napada ovisno o uvjetima reakcije.

### 2.3.1. Kiselo-katalizirana reakcija otvaranja prstena

Reakcija provedena u prisutnosti kiseline daje kao produkt, nakon otvaranja prstena, 2-supstituirane derivate etanola. Kiselina u ovim reakcijama može imati ulogu reaktanta ili ulogu katalizatora.



**Shema 4.** Kiselina kao reaktant u reakciji otvaranja prstena.



**Shema 5.** Kiselina kao katalizator u reakciji otvaranja prstena.

Primjer otvaranja epoksida primjenom kiseline je reakcija sinteze etilen-glikola. Radi se o industrijskom postupku otvaranja etilen-oksida hidrolizom uz primjenu sulfatne kiseline kao katalizatora. U toj reakciji meta nukleofilnog napada nije epoksid, nego njegovo prijelazno stanje – konjugirana kiselina. Prvi korak reakcije uključuje protoniranje epoksida pri čemu nastaje oksonijev ion. Slijedi nukleofilni napad vode na ugljik i kidanje veze između kisika i ugljika, a zatim deprotoniranje i regeneracija kiseline.

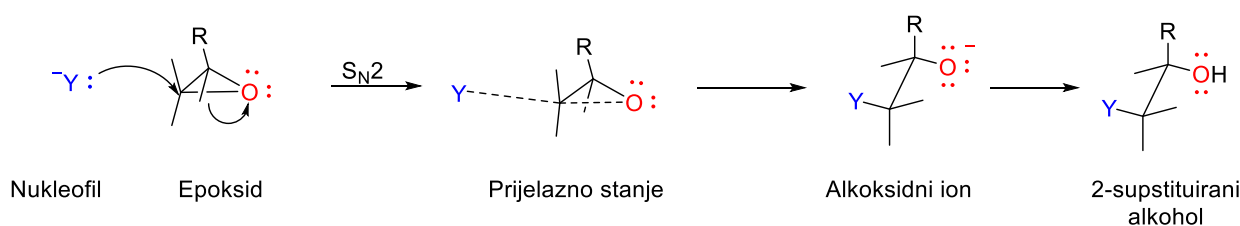
U prijelaznom stanju razvija se molekula karbokationskog karaktera pa je supstitucija favorizirana na onom ugljiku koji će imati stabilniji karbokationski karakter. Djelovanje nukleofila na prijelazno stanje je slabo, ali dovoljno jako da dođe do inverzije konfiguracije.

### 2.3.2. Nukleofilno otvaranje epoksidnog prstena

Kao i kod reakcija otvaranja epoksida uz prisustvo kiseline, tako i u reakcijama napada anionskih nukleofila na epoksid nastaju 2-supstituirani derivati etanola uz inverziju konfiguracije na ugljiku na kojem dolazi do supstitucije. Međutim, kod asimetričnih epoksida



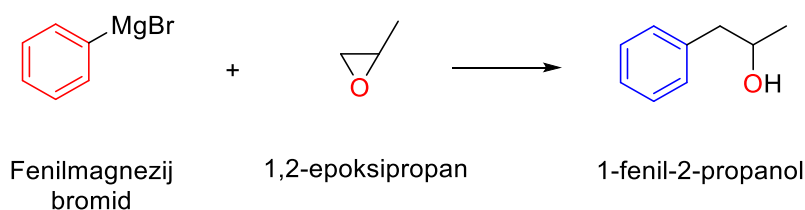
do supstitucije dolazi na onom ugljiku prstena koji je manje supstituiran, odnosno na ugljiku koji ima manje steričkih smetnji.



**Shema 6.** Mehanizam nukleofilnog otvaranja epoksidnog prstena.

Mehanizam reakcije uključuje napad aniona na epoksid sa strane koja je suprotna ugljik-kisik vezi, pri čemu ta veza puca i nastaje alkoksidni ion. Protoniranjem iona nastaje 2-supstituirani alkohol (shema 6).

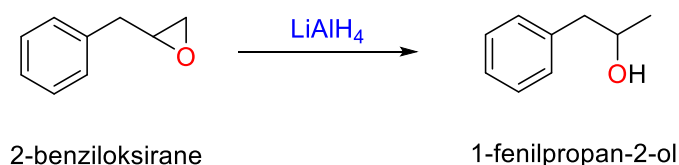
Različiti derivati alkohola mogu se prirediti primjenom različitih nukleofila, primjerice, amonijaka, natrijevih alkoksida, hidroksida, Grignardovog reagensa (shema 7) ili nekih reducensa poput natrijevog bor-hidrida i litijevog aluminijevog hidrida.



**Shema 7.** Otvaranje epoksidnog prstena primjenom Grignardovog reagensa.

Primjena lužina, primjerice kalijevog hidroksida, daje kao produkt otvaranja prstena na diole. Nukleofil je u ovom slučaju hidroksilna skupina koja se veže na manje supstituirani ugljik prstena, nastali alkosid se protonira i nastaje 1,2-glikol.

Kada se otvaranje epoksida provodi primjenom metalnih hidrida, tada se hidrid prenosi na manje supstituirani kisik, a produkt reakcije je alkohol (shema 8).<sup>[3]</sup>



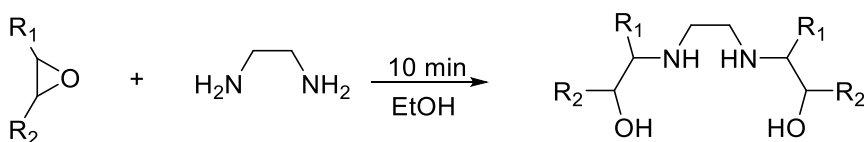
**Shema 8.** Otvaranje epoksida primjenom reducensa  $\text{LiAlH}_4$ .

Budući da su epoksidi izuzetno podložni nukleofilnom napadu nađena je njihova primjena u sintezi  $\beta,\beta'$ -aminoalkohola koji imaju ulogu antioksidansa u borbi protiv oksidativnog stresa. Provedeno je otvaranje prstena cikloheksen-oksida (2 eqv.) uz etilendiamin (1 eqv.) u više različitih otapala, a rezultati su prikazani u tablici 5.

**Tablica 5.** Otvaranje epoksida etilendiaminom u različitim otapalima.

Otapalo	Vrijeme reakcije	Iskorištenje (%)
/	24 sata	64
tetrahidrofuran	48 sati	71
voda	24 sata	65
metanol	2 sata	78
etanol	10 minuta	90


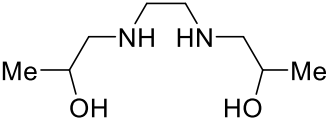
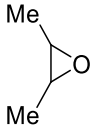
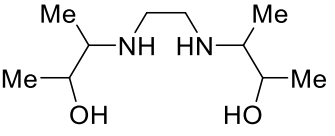
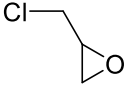
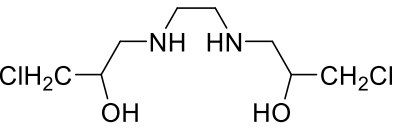

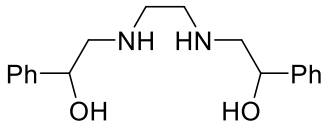
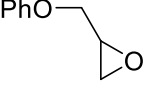
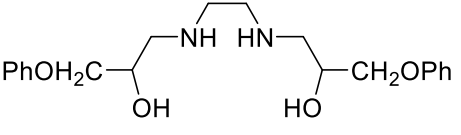
Iz rezultata ispitivanja može se zaključiti da reakcija provedena bez otapala daje dobro iskorištenje, a reakcija u tetrahidrofuranu iako daje veće iskorištenje, vrlo je spora. Od polarnih otapala najbolje rezultate daje etanol u kojem je vrijeme reakcije vrlo kratko, a iskorištenje najveće. Daljnje reakcije sinteze  $\beta,\beta'$ -aminoalkohola provedene su u etanolu, a u tablici 6 dani su neki epoksidi i produkti otvaranja prstena prema shemi 9. Prema pravilu otvaranja asimetričnih epoksida napadom aniona, etilendiamin se preko dušika veže na manje supstituirani ugljik.



**Shema 9.** Otvaranje epoksida etilendiaminom.

Iz rezultata istraživanja koji su prikazani u tablici 9 može se zaključiti da vrijeme reakcije ovisi o vrsti i broju supstituenata na epoksidnom prstenu, a što su supstituenti veći vrijeme reakcije je dulje, a iskorištenje manje.<sup>[7]</sup>

**Tablica 6.** Otvaranje raznih epoksida etilendiaminom u etanolu.

Epoksid	Produkt	Vrijeme reakcije / min	Iskorištenje / %
		10	87
		60	89
		10	83
		15	77
		40	75

Otvaranje epoksidnog prstena može se postići upotrebom reducensa natrijevog borovog hidrida u odgovarajućem otapalu o kojem ovisi konačno iskorištenje reakcije. Reakcija otvaranja 2-feniloksirana provedena je uz 2,5 ekvivalenata  $\text{NaBH}_4$  u nekoliko različitih otapala kao što su metanol, *tert*-butanol, metanol – *tert*-butanol, DME – metanol, tetrahidrofuran – metanol, heksan – metanol i benzen – metanol. Rezultati reakcija dani su u tablici 7, koja daje prikaz iskorištenja i udjela produkata (2-feniletanol i 1-feniletanol) određenih na temelju  $^1\text{H}$  NMR spektara. Vidljivo je da otvaranje epoksida u tetrahidrofuranu i metanolu pokazuje najveću regioselektivnost, većinski produkt je 2-feniletanol, ali je iskorištenje te reakcije vrlo nisko. Najbolje iskorištenje i zadovoljavajuću regioselektivnost daje reakcija provedena u *tert*-butanolu i metanolu.

**Tablica 7.** Iskorištenje i regioselektivnost reakcije 2-feniloksirana s NaBH<sub>4</sub> u različitim otapalima.

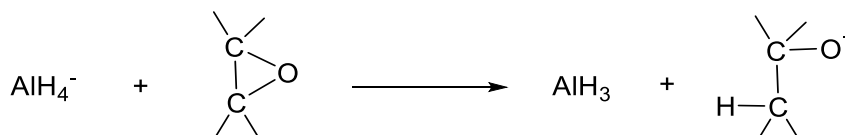
Otapalo	Iskorištenje / %	Udio produkta (2-feniletanol : 1-feniletanol)
metanol	33	/
<i>tert</i> -butanol	33	87 : 13
metanol – <i>tert</i> -butanol	97	89 : 11
DME – metanol	82	83 : 17
tetrahidrofuran - metanol	44	96 : 4
heksan – metanol	28	65 : 35
benzen - metanol	10	67 : 33

2-feniloksiran koji nastaje kao većinski produkt u svim otapalima ukazuje na regioselektivnost reakcije upotrebom NaBH<sub>4</sub>. Reaktivnost epoksida u prisutnosti reducensa ovisi o njegovoj supstituiranosti, tako su najreaktivniji mono- i 2,2-disupstituirani epoksidi, dok su trisupstituirani epoksidi potpuno otporni na djelovanje NaBH<sub>4</sub>.

Također je uspoređena regioselektivnost NaBH<sub>4</sub> i drugih reducensa poput LiBH<sub>4</sub> i KBH<sub>4</sub> u raznim otapalima. Pokazalo se da NaBH<sub>4</sub> / metanol/ *tert*-butanol u odnosu na druge reducense ima najbolju regioselektivnost uz vrlo visoko iskorištenje.

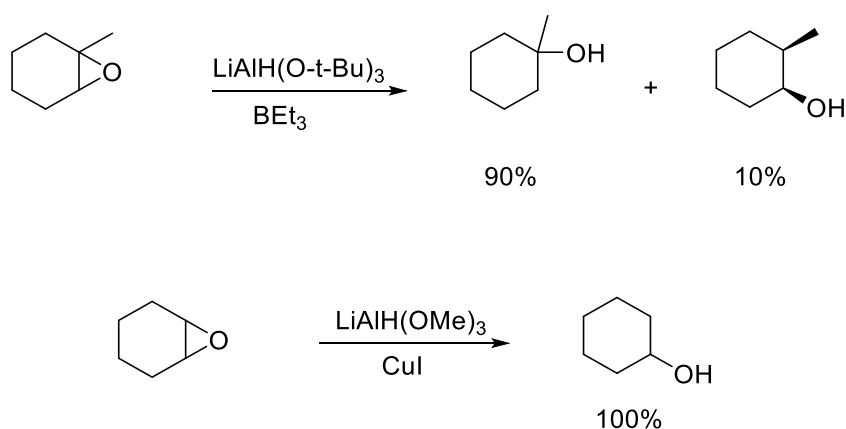
Osim regioselektivnosti ispitana je i kemoselektivnost u prisutnosti kompetitivnih spojeva poput nitro- i cijano-spojeva. Tu je sustav NaBH<sub>4</sub> / metanol/ *tert*-butanol također dao dobre rezultate. Kompetitivni spojevi gotovo da uopće nisu reducirani dok je epoksid otvoren uz visoko iskorištenje reakcije.<sup>[8]</sup>

Jači reducens od NaBH<sub>4</sub> je litijev aluminijev hidrid koji može, osim aldehida i ketona, reducirati još i karboksilne kiseline i estere.



**Shema 10.** Mehanizam reakcije otvaranja epoksida hidridom.

Litijev aluminijev hidrid se pokazao kao dobar reagens za otvaranje epoksida i sintezu alkohola (shema 10), a može se i modificirati kako bi se dobio selektivniji reducens koji će reducirati jednu funkcionalnu skupinu u prisutnosti druge uz veću regioselektivnost. Takvi modificirani reducensi su na primjer litijev tri-*tert*-butoksialuminijev hidrid i litijev trimetoksialuminijev hidrid. Njihova reaktivnost može se usporediti:  $\text{LiAlH}_4 > \text{LiAlH}(\text{OMe})_3 > \text{LiAlH}(\text{O-}t\text{-Bu})_3 > \text{NaBH}_4$ . Pokazalo se da sva tri reducensa mogu uzrokovati otvaranje epoksidnog prstena, ali da će reakcija otvaranja modificiranim litijevim aluminijevim hidridima ići znatno sporije. Dodatak trietilborana i bakar(I)jodida pospješuje reakciju tvoreći kompleks koji olakšava otvaranje epoksidnog prstena (shema 11).<sup>[9,10]</sup>



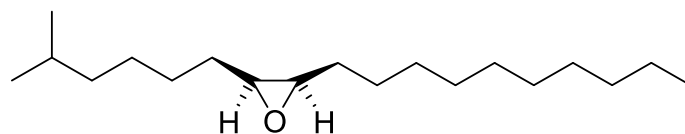
**Shema 11.** Otvaranje epoksida modificiranim hidridima.

Kako je litijev aluminijev hidrid najjače redukcijsko sredstvo, njegov jedini nedostatak kod otvaranja epoksidnog prstena je u tome što nije selektivan, nego reducira sve funkcionalne skupine u spoju, kao što su karbonilna ili karboksilna skupina.

## 2.4. Primjena i biološka uloga epoksida

U poglavlju 2.1. opisana je primjena prvog sintetiziranog epoksida, etilen-oksida, kao sredstva za sterilizaciju medicinske opreme. Osim etilen-oksida za sterilizaciju i dezinfekciju može se koristiti i propilen-oksid. Propilen-oksid je našao primjenu kao sirovina u brojnim sintezama (poliuretani, poliesterske smole), otapalo u smolama i ljepilima, i kao sastojak pesticida i rashladnih tekućina. Epoksidirane masne kiseline dobivene epoksidacijom prirodnih ulja i

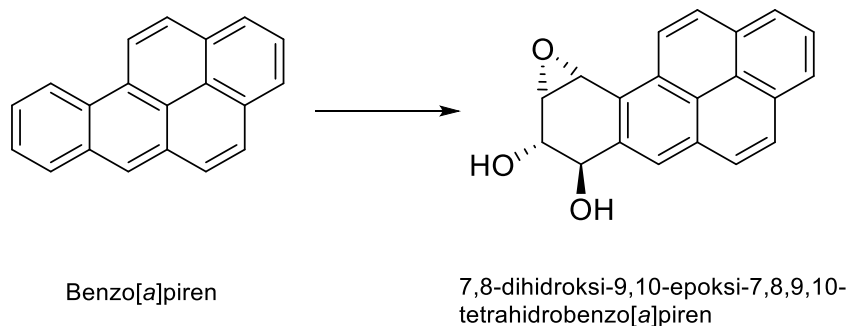
masnih kiselina peroksiocetenom kiselinom, služe kao omekšivači i stabilizatori u preradi polivinilklorida, gdje brzo reagiraju s klorom nastalim raspadom polivinilklorida.<sup>[2]</sup>



**Slika 4.** Disparlur.

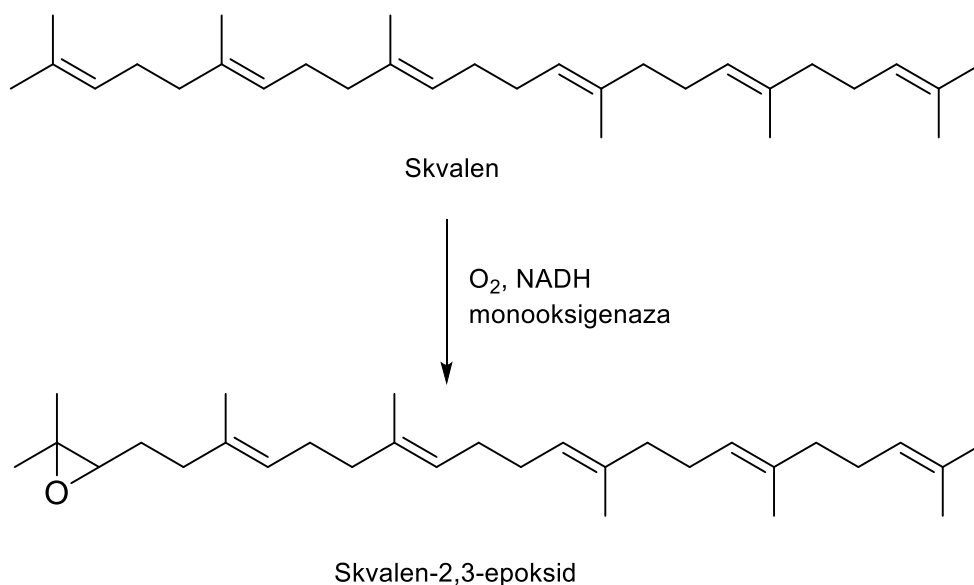
Epoksid prikazan na slici 4 je spoj koji proizvode ženke moljaca kako bi privukle mužjake. Kada mužjaci osjete prisutnost tog feromona, prate miris do izvora i tako pronalaze svoj par. Kako bi se kontroliralo širenje moljaca, sintetski spoj disparlur se nanosi na zaraženo područje, privlači mužjake koji postaju zbunjeni jer ne mogu detektirati prisustvo plodne ženke moljca, dok one žive odvojeno. Na taj način je spriječeno njihovo razmnožavanje.

Epoksidi mogu biti produkti metaboličkih procesa u organizmu, a primjer je konvertiranje benzo[*a*]pirena u epoksi-diol (7,8-dihidroksi-9,10-epoksi-7,8,9,10- tetrahidrobenzo[*a*]piren) u jetri. Benzo[*a*]piren je karcinogeni spoj koji se nalazi u dimu duhana, čađi i hrani spremljenoj na roštilju. Nastali epoksidni prsten se otvara nukleofilnim napadom amino-skupine gvanina. Tako modificirana baza se ne može vodikovim vezama vezati na komplementarnu bazu, a to vodi do mutacija i nekontroliranog rasta nekih vrsta stanica.



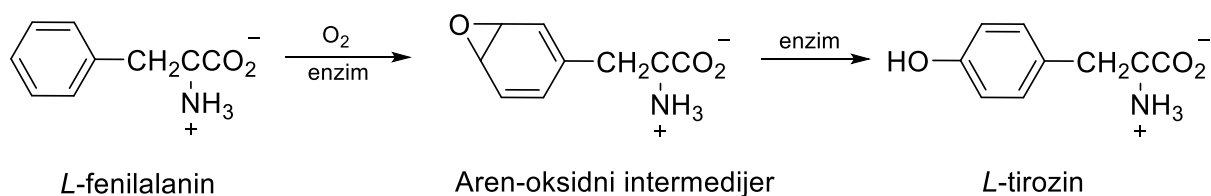
**Shema 12.** Oksidacija benzo[*a*]pirena u jetri do epoksi-diola.

Ipak, epoksidi su najčešće prekursori u raznim biološkim reakcijama. Skvalen je triterpen koji pod utjecajem enzima monooksigenaze prelazi u epoksidni spoj, skvalen-2,3-epoksid. Zahvaljujući velikoj reaktivnosti epoksida spoj lako prelazi u konačni produkt što može biti kolesterol ili neki od steroidnih hormona (testosteron, progesteron, estron i kortizon).



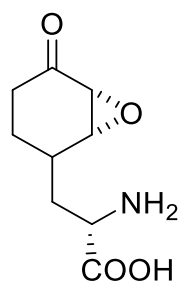
**Shema 13.** Biološka epoksidacija monooksigenazama.

Također, epoksidi su vrlo važni prekursori u procesu pretvorbe esencijalne aminokiseline *L*-fenilalanina u neesencijalnu aminokiselinu *L*-tirozin hidroksilacijom aromatskog prstena. Kod osoba koje imaju manjak enzima za pretvorbu tih aminokiselina, sav dostupan *L*-fenilalanin će se u metaboličkim reakcijama prevesti u fenilpiruvatnu kiselinu. Ta kiselina može uzrokovati mentalne retardacije kod male djece, a poremećaj se zove fenilketonurija (PKU). Bolest nije izlječiva, ali se može kontrolirati smanjenim unosom *L*-fenilalanina kojeg najviše ima u mesu.<sup>[3]</sup>



**Shema 14.** Konvertiranje *L*-fenilalanina u *L*-tirozin preko epoksida

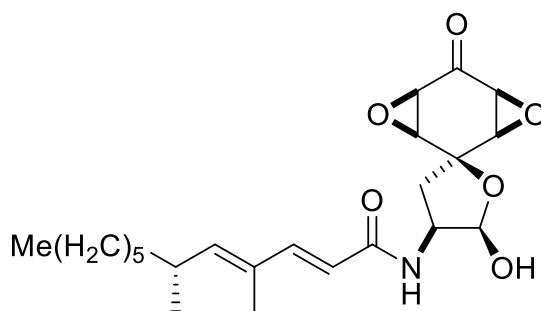
Epoksidni spojevi se često mogu izolirati iz različitih biljnih i bakterijskih vrsta što će biti opisano u nastavku.



Antikapsin

**Slika 5.** Cikloheksanonski monoepoksid antikapsin.

Antikapsin (slika 5), izoliran iz vrsta *Streptomyces griseoplanus* i *Bacillus subtilis*, je aminokiselinski antibiotik koji inhibira stvaranje kapsule od hijaluronske kiseline kod vrste *Streptococcus pyogenes*. Također ireverzibilno inhibira glukozamin-6-fosfat sintetazu kod vrste *E. Coli*.



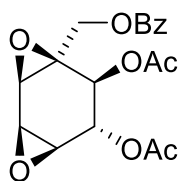
Aranorosin

**Slika 6.** Cikloheksanonski *bis*-epoksid aranorosin.

Na slici 6 je prikazan aranorosin, antifungalni antibiotik izoliran iz vrste *Pseudoarachniotus roseus*. Aranorosin sadrži 1-oksaspiro[4,5]dekanski prsten. Iz iste vrste izolirani su i sekundarni metaboliti aranorosinol A i aranorosinol B kao i spojevi slični aranorosinu, aranoklor A i aranoklor B. Svi navedeni spojevi sadrže jedan ili dva epoksidna prstena i imaju ulogu u inhibiciji različitih vrsta bakterija i gljivica.<sup>[3]</sup>

Krotepoksid (Slika 7) je spoj izoliran iz više vrsta *Croton macrostachys*, *Piper brachystachyum*, *Piper clarkii*, *Kaempferia rotunda* i *Kaempferia angustifolia*. Epoksidni spoj se pokazao kao dobar inhibitor aktivnosti Lewisovog karcinoma pluća kod miševa i Walkerovog intramuskularnog karcinosarkoma kod štakora.<sup>[11]</sup>

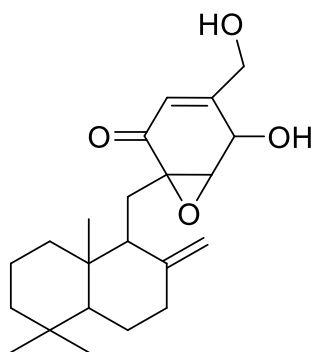




Krotopoksid

**Slika 7.** Cikloheksanski *bis*-epoksid krotopoksid.

Makroforin A (slika 8) je spoj izoliran iz jabuke, a nastaje kao posljedica truljenja. Nalazi se u membrani u kojoj ima ulogu stabilizatora, a također služi kao izvor i skladište energije. Industrijski se može koristiti kao surfaktant i emulgator.<sup>[12]</sup>



Makroforin A

**Slika 8.** Oligosporon makroforin A.

Epoksidi su vrlo rašireni spojevi koji se mogu izolirati iz raznih vrsta biljaka, bakterija i gljiva i kao takvi mogu imati različitu potencijalnu primjenu. Lako se mogu sintetizirati u organizmu pomoću oksigenaza, a zbog napetosti prstena vrlo su reaktivni i podložni nukleofilnim napadima zbog čega imaju važnu ulogu kao prekursori.

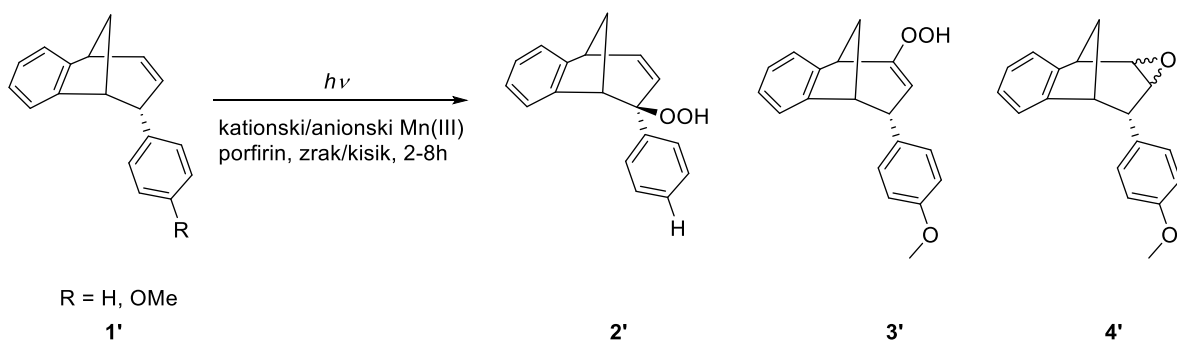
### 3. REZULTATI I RASPRAVA

#### 3.1. Uvod

Studije na benzobiciklo[3.2.1]oktadienskim sustavima pokazale su da se funkcionalizacijom izolirane dvostruke veze mogu dobiti novi produkti kao što su policiklički epoksidi, enedioni, ketoni, alkoholi i/ili hidroperoksidi.

U literaturi je opisan primjer fotokatalitičke oksigenacije cikloalkena metaliranim ili nemetaliranim porfirinima.<sup>[13]</sup> Reagens u fotokatalitičkoj oksigenaciji s nemetaliranim porfirinom je singletni kisik koji u nekoliko koraka reagira s dvostrukom vezom. Primarna fotoreakcija je redoks reakcija koja rezultira formiranjem koordinacijski nezasićenog Mn(II)-porfirina i X-radikala (X = OH, Cl, itd). Ovaj oblik reagira s kisikom u nekoliko koraka vodeći do intermedijera (u ovom slučaju (P)Mn<sup>IV</sup>=O) koji se ponaša kao reagens za prijenos kisika. Intermedijerni reaktant reagira s alkenom, a rezultat može biti autooksidativna reakcija, hidroksilacija ili izravni prijenos kisika što vodi do epoksida.

Tako je i početni supstrat **1'** podvrgnut fotokatalitičkoj oksigenaciji s kationskim ili anionskim metaliranim porfirinom (mangan(III)-porfirinom, shema 1), a kao produkti su dobiveni produkti **2'**, **3'** (hidroperoksidi) i **4'** (epoksid).

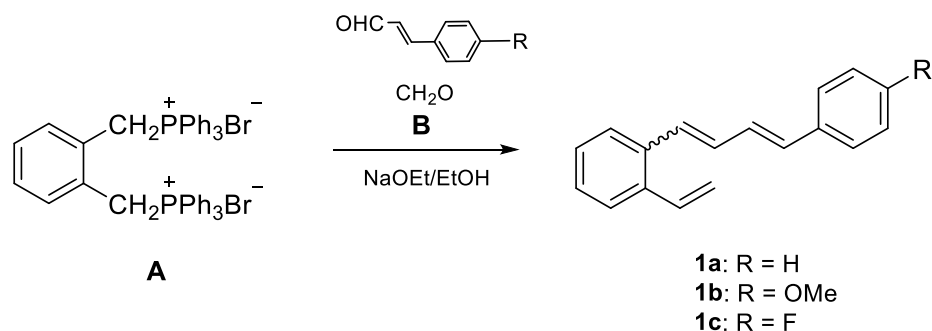


Shema 1. Prikaz fotokatalitičke oksigenacije benzobiciklo[3.2.1]oktadiena.<sup>[14]</sup>

#### 3.2. Sinteza spojeva **1a**, **1b** i **1c**

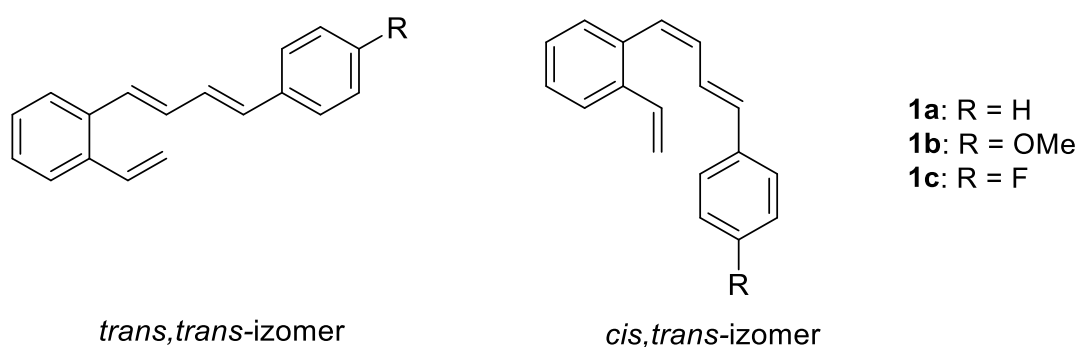
Wittigova reakcija je reakcija fosfornog ilida s aldehidom ili ketonom ito je regiospecifična reakcija za dobivanje terminalnih C=C veza. Također, ona je jedna od najviše korištenih metoda supstitucije u kojoj karbanionski ugljikov atom zamjenjuje karbonilni kisikov atom. Aldehid **B** u reakciji s ilidom **A** proizvodi i *cis*- i *trans*-oksofosfetane, koji su podvrgnuti stereospecifičnoj

*syn*-eliminaciji kako bi se dobili odgovarajući *cis*- i *trans*-alkeni. *Trans*-alken ima tendenciju prevladavati u kinetičkim uvjetima, što ukazuje na intrinzičnu prednost za *cis*-oksofosfetan. Ipak, u termodinamičkim uvjetima, ravnoteža između dvaju oksofosfeta s reaktantima omogućuje prevladavanje stvaranja stabilnijeg *trans*-oksofosfeta i time *cis*-alkena.



**Shema 2.** Sinteza spojeva **1a**, **1b** i **1c** Wittigovom reakcijom.

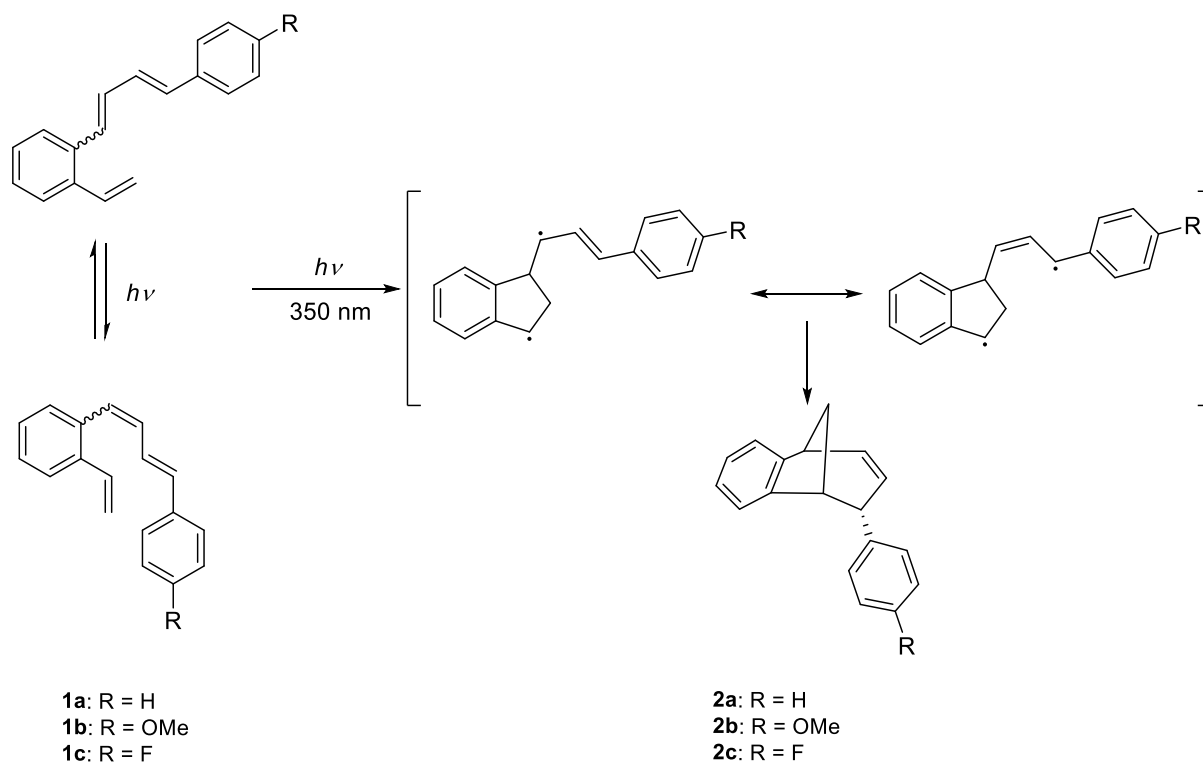
Wittigova reakcija korištena je za sintezu spojeva **1a**, **1b** i **1c** (shema 2) iz difosfonijeve soli **A** i odgovarajućih aldehida **B**, pri čemu nastaju smjese izomera (*cis,trans*- i *trans,trans*-izomeri, slika 1) čija je spektroskopska karakterizacija već definirana.



**Slika 1.** Dva geometrijska izomera produkata Wittigove reakcije (**1a**, **1b** i **1c**)

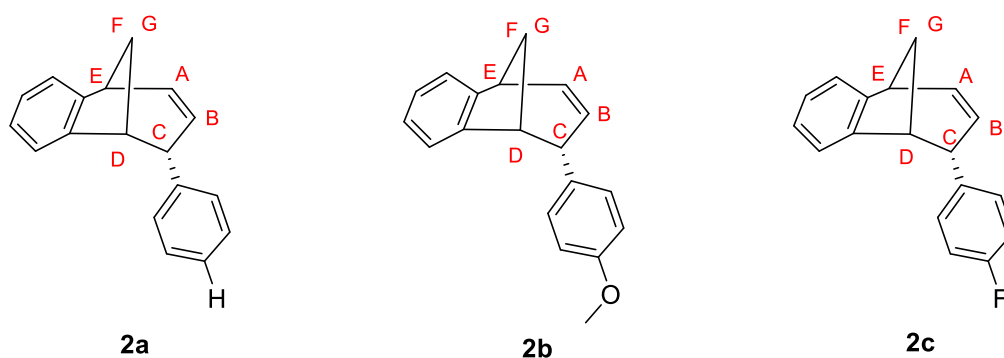
### 3.3. Fotokemija spojeva **1a**, **1b** i **1c**

Cilj fotokemijskih reakcija početnih konjugiranih spojeva **1a**, **1b** i **1c** je dobivanje novih složenih policikličkih struktura ovisno o utjecajima supstituenta (R) u *para*-položaju na benzenskoj jezgri (shema 3).

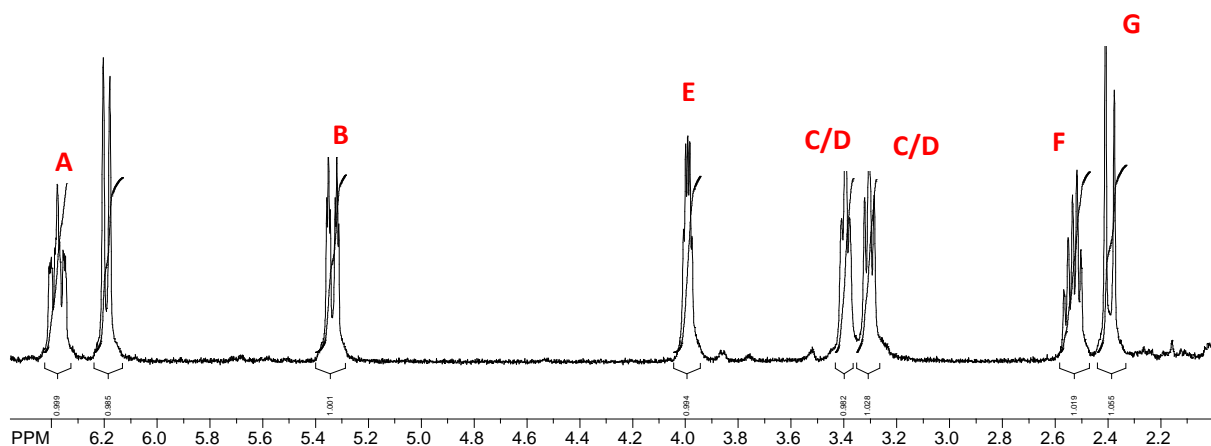


**Shema 3.** Predloženi mehanizam intramolekulske fotocikloadicije pri čemu nastaju benzobiciklo[3.2.1]oktadienski derivati.

Produkti Wittigove reakcije apsorbiraju na valnim duljinama od 300 i 350 nm, a kako bismo dobili benzobiciklo[3.2.1]oktadienske derivate za osvjetljavanje je odabrana valna duljina od 350 nm. Razlog je taj što benzobiciklo[3.2.1]oktadieni još apsorbiraju na valnoj duljini od 300 nm pa reakcija ide dalje do sljedećih neželjenih transformacijskih produkata.



**Slika 2.** Produkti fotocikloadicije na valnoj duljini od 350 nm.

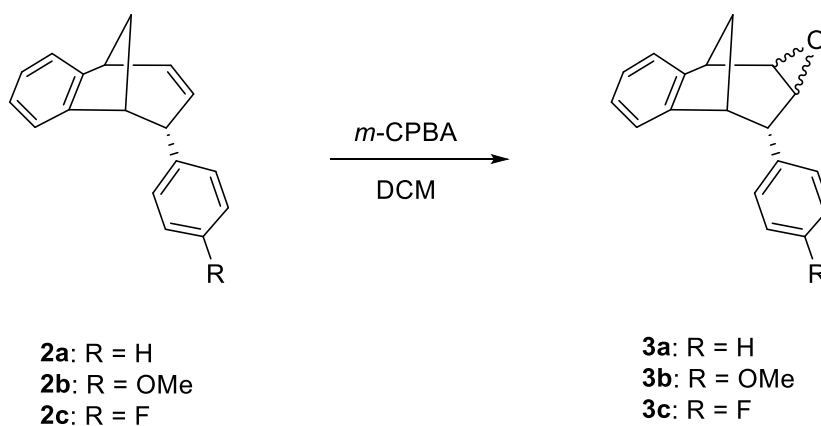


**Slika 3.**  $^1\text{H}$  NMR *endo*-6-fenil-6,9-dihidro-5H-5,9-metano-benzocikloheptena **2a**.

Na slici 3 je prikazan dio  $^1\text{H}$  NMR spektra na kojem se mogu uočiti karakteristični pomaci za protone dvostruke veze benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog prstena označeni s **A** i **B**. Signal **A** je dublet-dublet-dubleta na 6,37 ppm koji se spreže s protonom **B** konstantom sprege od 9,5 Hz, s protonom **E** konstantom sprege od 6,0 Hz i s protonom **C** konstantom sprege od 2,5 Hz. Signal **B** je dublet-tripleta na kemijskom pomaku od 5,33 ppm koji se spreže s protonom **A** konstantom sprege od 9,5 Hz i protonom **C** konstantom sprege od 2,5 Hz.

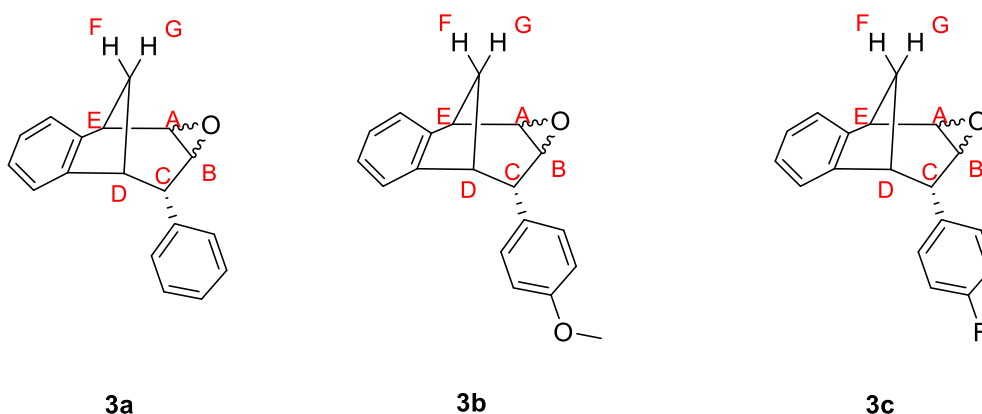
### 3.4. Epoksidacija spojeva **2a**, **2b** i **2c**

Reaktivni epoksidni derivati benzobiciklo[3.2.1]oktadiena **3a-3c** dobiveni su reakcijom epoksidacije na sobnoj temperaturi uz *m*-CPBA u diklormetanu (shema 4).

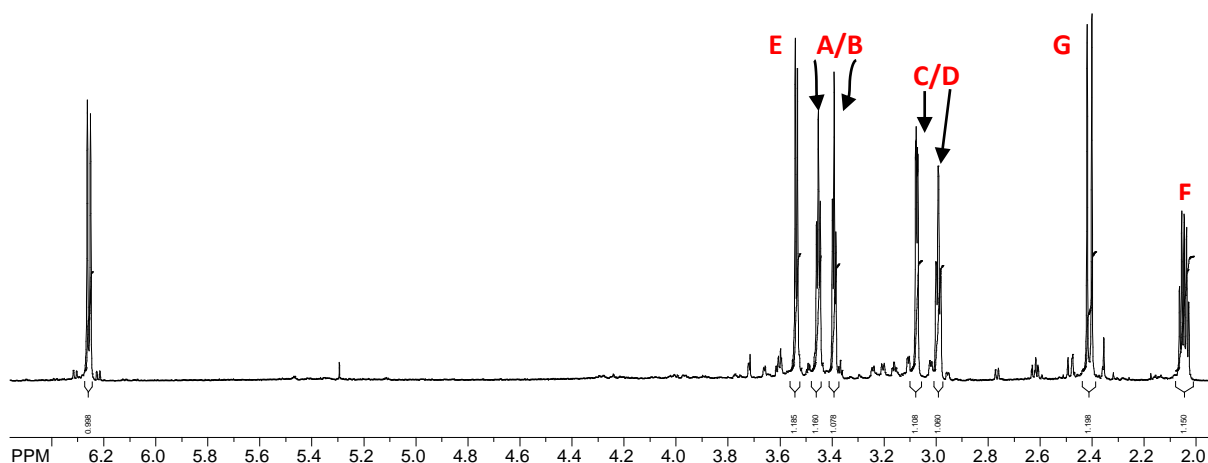


**Shema 4.** Reakcija epoksidacije benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog derivata.

Obzirom na položaj epoksidnog prstena moguće je dobiti dva stereoisomera za svaki derivat (slika 4).



Slika 4. Epoksidni derivati benzobiciklo[3.2.1]oktadiena **3a-3c**.

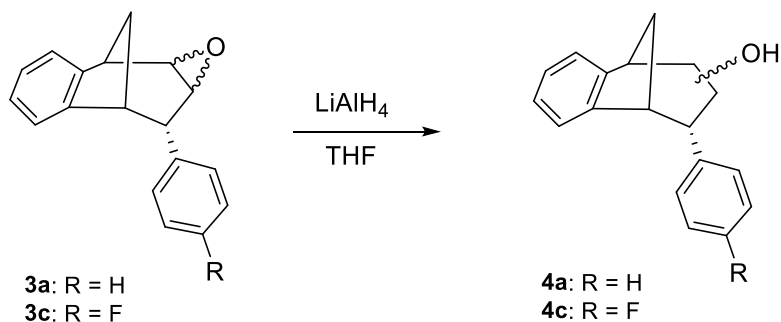


Slika 5. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra epoksida **3a**.

Na slici 5 je prikazan dio  $^1\text{H}$  NMR spektra epoksidnog derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadiena **3a** na kojem više nema signala za protone na  $sp^2$  ugljiku (između 5,00 i 6,50 ppm) što znači da je dvostruka veza pukla i dokaz je nastajanja epoksidnog prstena. Umjesto tih signala nastali su novi tripleti na 3,45 ppm i 3,39 ppm za protone **A** i **B** s konstantama sprege od 3,9 i 4,1 Hz. Signal na 3,54 ppm je dublet za proton **E** konstante sprege 4,8 Hz. Triplet i dublet na 2,99 i 3,07 ppm su signali protona **C** i **D** s konstantama sprege od 5,0 i 4,1 Hz. Proton **G** daje signal na 2,41 ppm, a dublet ima konstantu sprege od 10,8 Hz što je karakteristično za sprezanje geminalnih protona. Signal na kemijskom pomaku od 2,05 ppm je multiplet koji pripada protonu **F**.

### 3.5. Otvaranje epoksidnih derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadiena 3a-3c

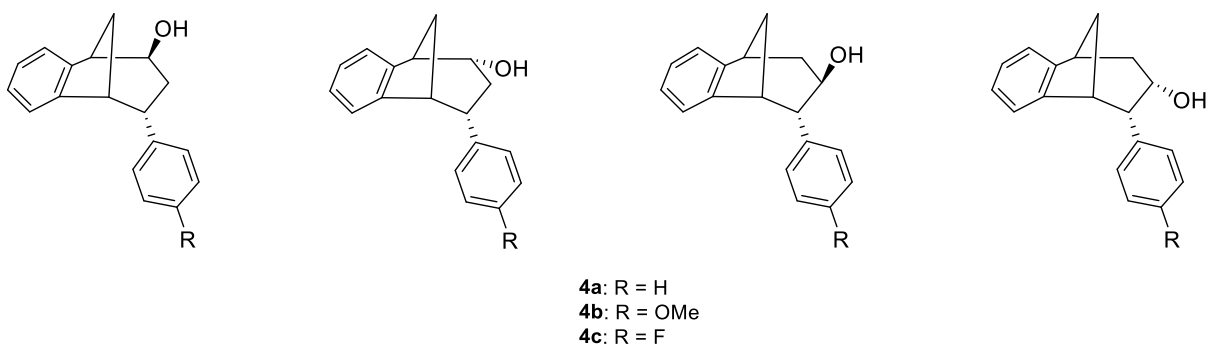
Zbog napetosti prstena epoksidi su vrlo reaktivni pa u reakciji s reducensima dolazi do njihovog otvaranja pri čemu nastaju alkoholi. Otvaranje prstena je provedeno reakcijom epoksidnog derivata benzobiciklo[3.2.1]oktadiena (**3a** i **3c**) i  $\text{LiAlH}_4$  u tetrahidrofuranu (shema 5).



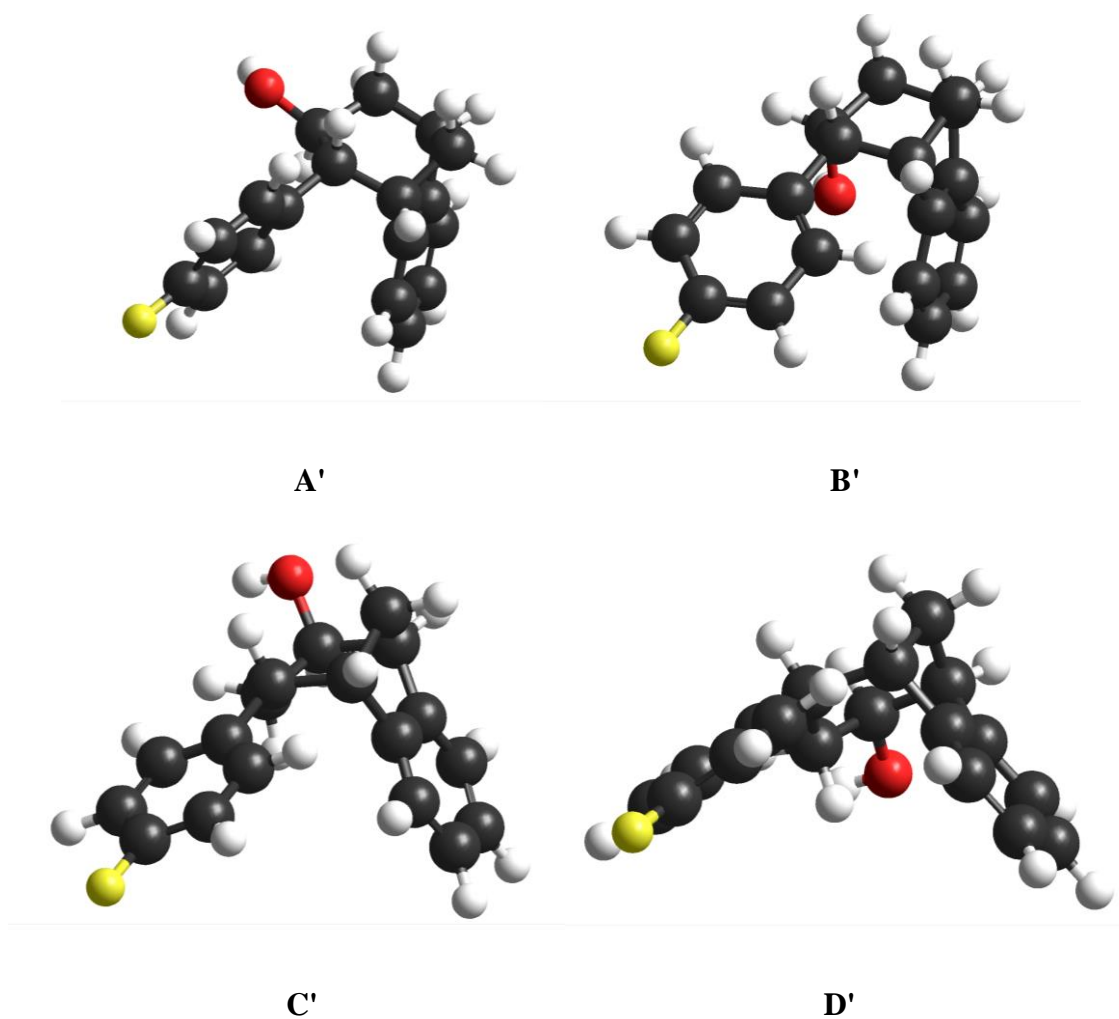
**Shema 5.** Otvaranje epoksidnog prstena litijevim aluminijevim hidridom.

Reakcija otvaranja epoksida **3b** litijevim aluminijevim hidridom nije dala željeni produkt. Otvaranje epoksidnog prstena metoksi-derivata provedeno je uz  $\text{NaBH}_4$  u *tert*-butanolu uz dokapavanje metanola i ta je reakcija dala alkoholni derivat kao produkt.

Nastali produkt je alkohol koji teoretski može imati četiri izomera, dva regioizomera te unutar njih još po dva stereoizomera (slika 6). Prema literaturi najvjerojatniji izomer koji nastaje kao produkt otvaranja epoksida je regioizomer koji ima OH skupinu na srednjem ugljikovom atomu većeg prstena u premoštenom bicikličkom sustavu.<sup>[15]</sup>



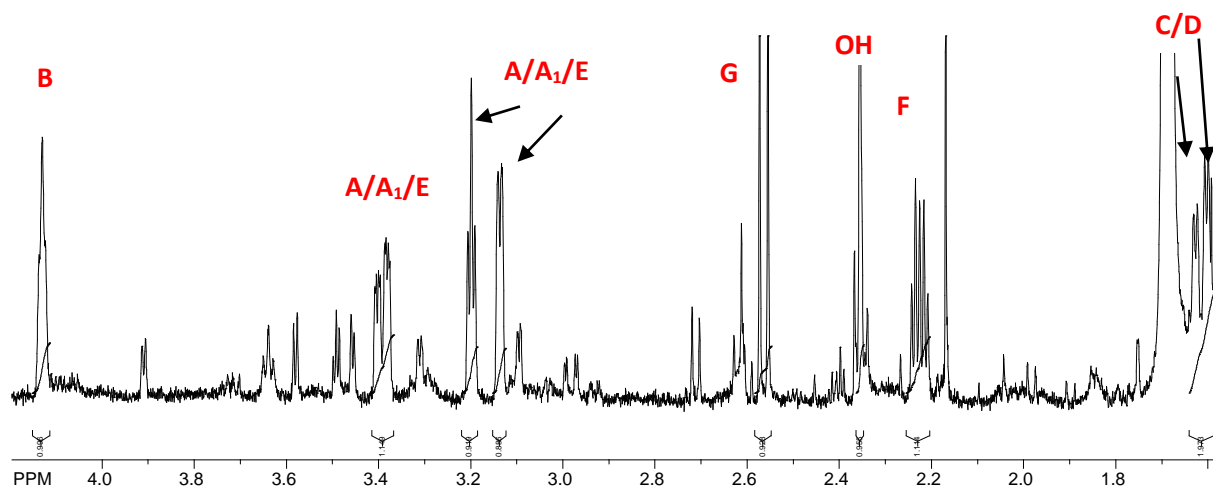
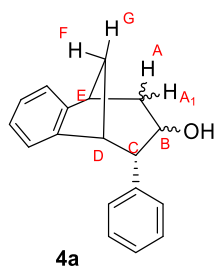
**Slika 6.** Četiri teorijska alkohola koja mogu nastati otvaranjem epoksida.



**Slika 7.** Prostorni modeli teorijski očekivanih alkohola **A'**, **B'**, **C'** i **D'** optimizirani AM-1 semiempirijskom metodom.

Slika 7 prikazuje prostorne modele teorijski očekivanih alkohola za spoj **4c**. Prema prostornim modelima optimiziranim AM-1 semiempirijskom metodom pretpostavljani dobiveni alkohol **D'** ima najudaljenije benzenske jezgre, pa se među četiri strukture čini kao najstabilniji. Pretpostavka o dobivenom alkoholnom derivatu temelji se na literaturi i snimljenom NOESY spektru (slika 10).





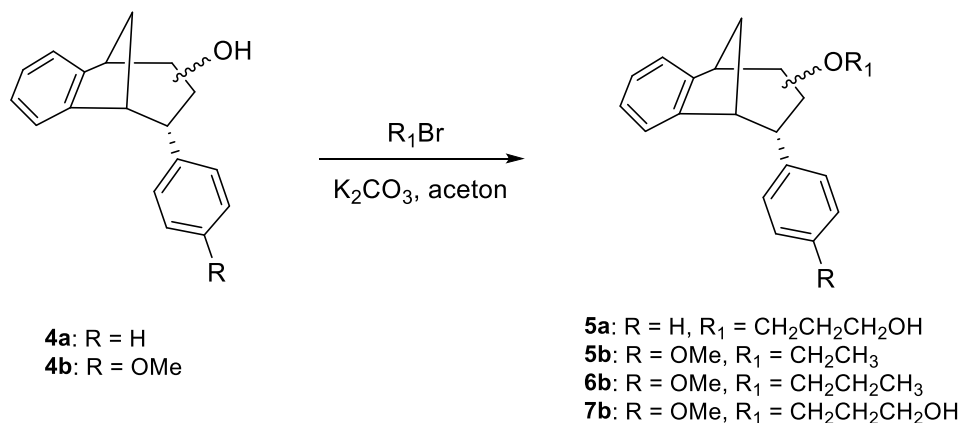
Slika 8.  $^1\text{H}$  NMR alkohola **4a**.

Slika 8 prikazuje dio  $^1\text{H}$  NMR spektra alkohola **4a**. Proton **B** koji se nalazi na ugljiku na koji je vezana i OH skupina ima najveći kemijski pomak na 4,13 ppm. Signal na 3,40 ppm je dublet-dublet-dubleta koji može odgovarati protonima **E**, **A** ili **A<sub>1</sub>**, kao i triplet na 3,20 ppm i dublet na 3,14 ppm čije su konstante sprege 4,5 Hz. Signal za proton **G** je dublet na 2,56 ppm, konstante sprege 10,8 Hz, a za proton **F** multiplet u području od 2,25-2,20 ppm. Signali za protone **C** i **D** su dubleti na 1,63 i 1,60 ppm, s konstantama sprege od 4,8 Hz. Singlet koji je signal za OH skupinu nalazi se na kemijskom pomaku od 2,35 ppm.

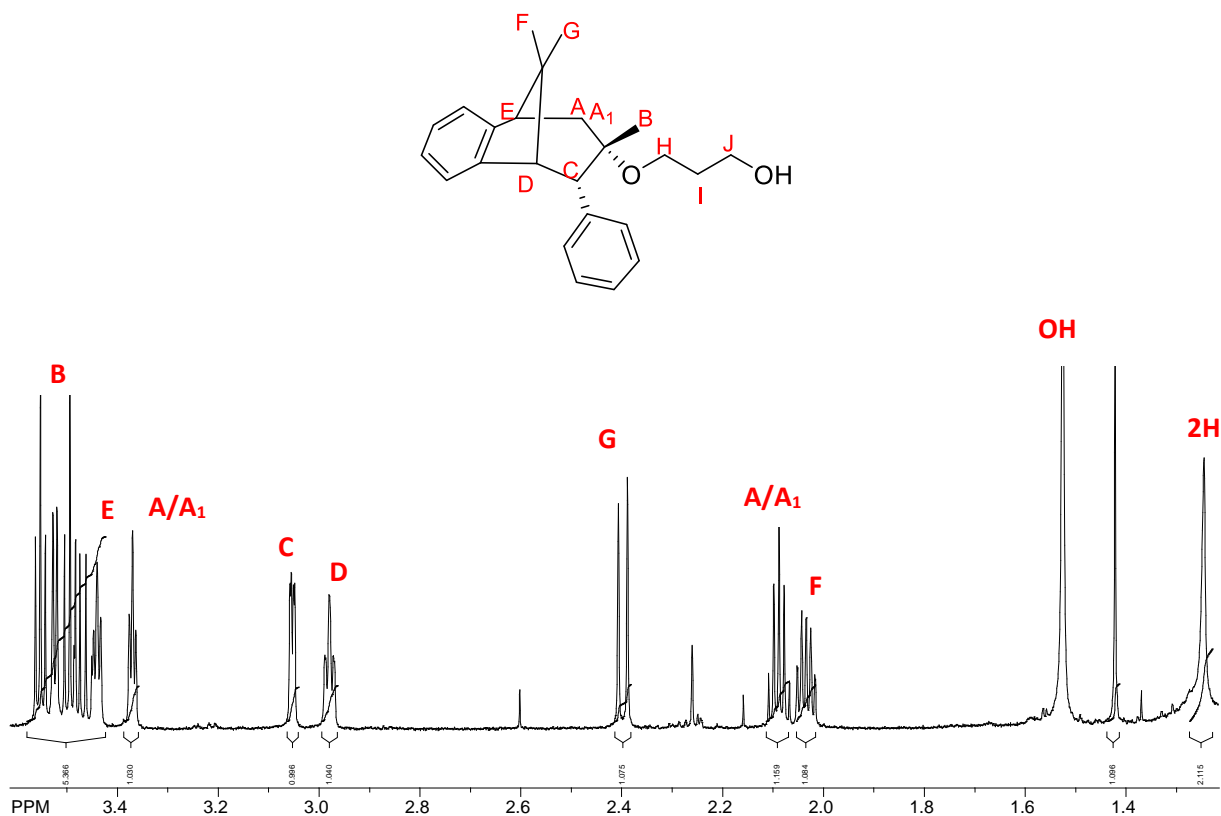
Manjinski signali u protonskom NMR spektru koji ne pripadaju glavnom produktu, alkoholu **4a**, pripadaju ili zaostalom epoksidu ili prisutnostim drugim izomerima što znači da reakcija nije stereospecifična.

### 3.6. Sinteza etera 5a, 5b, 6b i 7b

Prevođenje alkohola u eter provedeno je jednostavnom reakcijom alkohola s odgovarajućim alkilbromidima i kalijevim karbonatom u acetonu. Izolirani produkti okarakterizirani su  $^1\text{H}$  NMR spektroskopijom.



Shema 6. Sinteza etera.

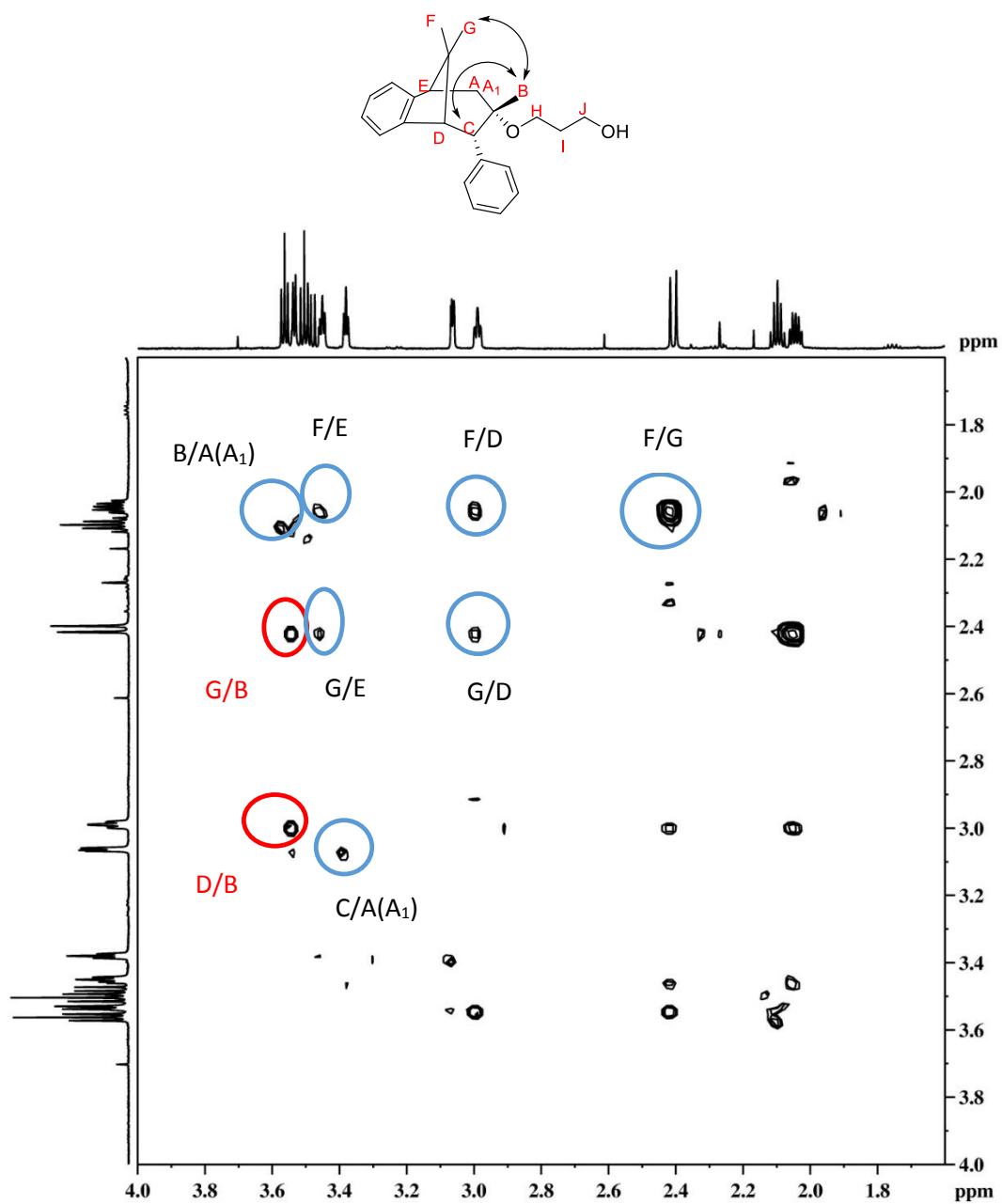


Slika 9. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra etera 5a.

Na slici 9 prikazan je dio  $^1\text{H}$  NMR spektra etera **5a** koji posjeduje signale za protone bicikličkog skeleta. Signal protona **B** je dublet na 3,52 ppm, protona **E** triplet na 3,44 ppm, a protona **C** i **D**, dublet na 3,05 ppm, odnosno triplet na 2,98 ppm. Triplet na 3,72 ppm i multiplet u području od 2,11-2,06 ppm su signali za protone **A** i **A<sub>1</sub>**. Dublet na kemijskom pomaku od 2,40 ppm je signal protona **G** s karakterističnom konstantom sprege od 10,7 Hz. Unutar intervala 2,06-2,01 je multiplet protona **F**. Signal za OH skupinu je singlet na 1,42 ppm. Multiplet na 3,57-3,44 je signal za 4 metilenska protona koji se nalaze u lancu vezani na ugljikove atome uz kisik (**H** i **J**), a signal za dva metilenska protona **I** je široki singlet na 1,24 ppm.

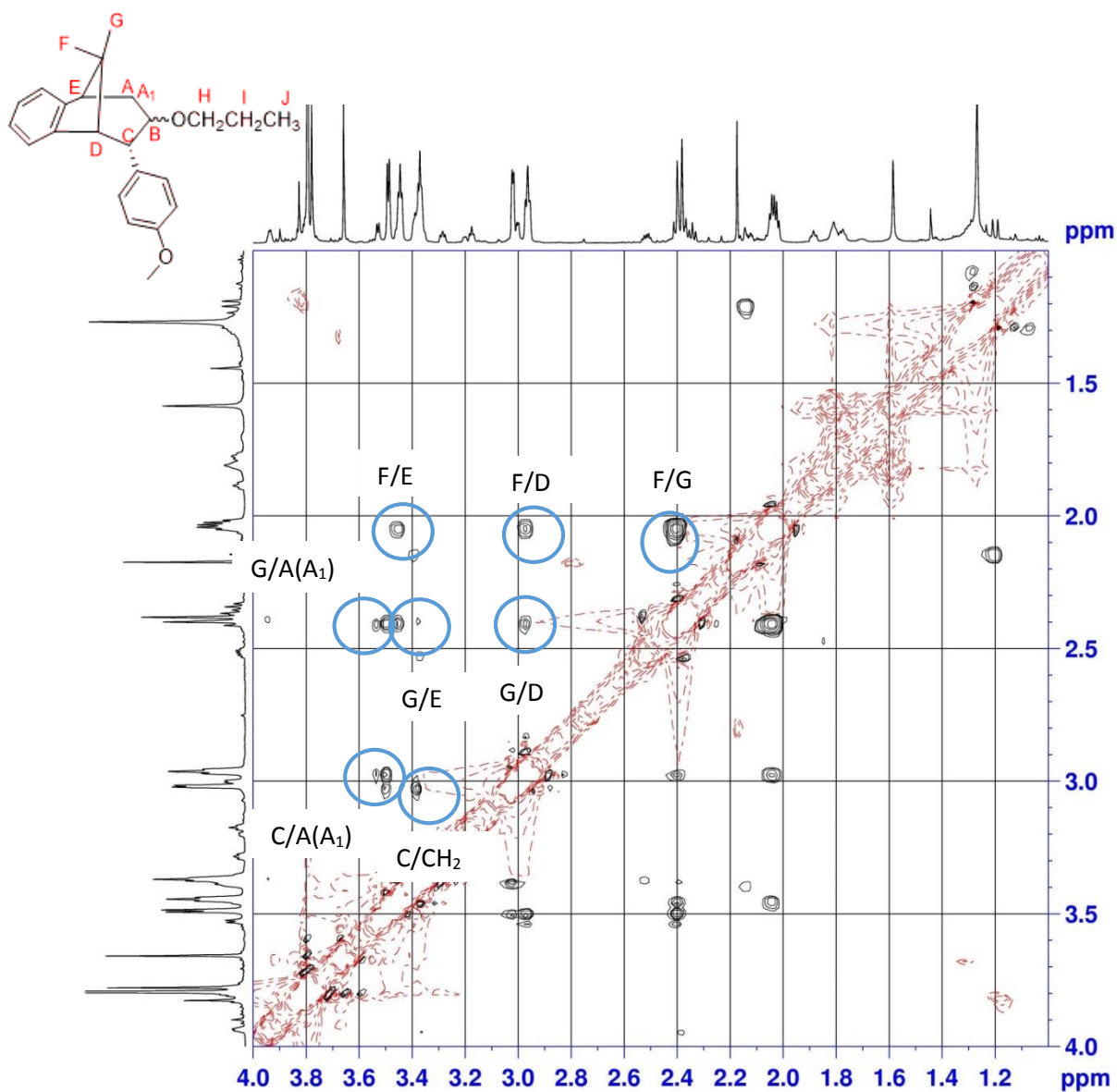
Spektri spojeva **5a** i **7b** su slični, jedina značajna razlika je singlet za metoksi-skupinu koju ima spoj **7b**.

Slika 10 prikazuje NOESY spektar etera **5a** na kojem se mogu vidjeti sprege protona u prostoru te se na taj način može pobliže odrediti prostorna struktura molekule i stereokemija na pojedinom ugljiku. Proton **F** se spreže s protonima **E** i **D**, proton **C** s protonom **A/A<sub>1</sub>**, kao i proton **B**. Proton **G** se spreže s protonima **E** i **D**. Najznačajnija sprega koja se može uočiti na NOESY spektru je ona za proton **B**, a to je sprega s protonima **G** i **D**. Ti signali ukazuju na to da je nastali stereoizomer onaj kojem je kisik s alifatskim lancem ispod ravnine bicikličkog skeleta, a proton **B** na istom ugljiku iznad ravnine bicikličkog sustava. Na temelju ovog NOESY spektra može se pretpostaviti i da je u reakciji otvaranja epoksidnog prstena, od četiri teorijska alkohola, nastao onaj izomer kojemu je OH skupina, prema literaturi, na središnjem ugljikovom atomu, a ispod ravnine bicikličkog sustava.



Slika 10. NOESY spektar spoja 5a.

Slika 11 prikazuje NOESY spektar etera **6b**. Na spektru možemo uočiti sprege protona **F** s protonima **E**, **D** i **G**. Proton **G** se spreže s protonima **D**, **E** i **A(A<sub>1</sub>)**. Vidljiva je i sprega protona **C** s protonima **A(A<sub>1</sub>)** i protonima **H** (CH<sub>2</sub> skupina koja je vezana na kisik).



Slika 11. NOESY spektar spoja **6b**.

## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

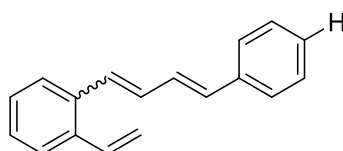
### 4.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom (Fluka 0,063-0,2 nm i Fluka 60 Å, tehnički) i na pločama presvučenim tankim slojem silikagela (0,2 mm, 0,5 mm, 1,0 mm, 60 F<sub>254</sub>, Merck).

Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene je nuklearna magnetska rezonancija (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR). Spektri <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 na 600 MHz (<sup>1</sup>H NMR) odnosno 150 MHz (<sup>13</sup>C NMR). Svi NMR spektri snimani su u CDCl<sub>3</sub> kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao unutarnji standard. Za asignaciju signala korištena je dodatna NOESY tehnika. Otapala su pročišćena destilacijom.

## 4.2. Sinteza spojeva 1a, 1b i 1c

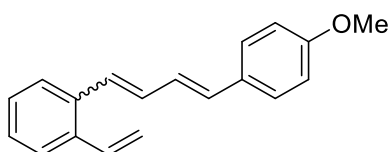
Spojevi **1a**, **1b** i **1c** su dobiveni Wittigovom reakcijom iz odgovarajućih aldehida (cimet aldehyd/ 4-metoksialdehyd/ *p*-fluoraldehyd) i odgovarajuće difosfonijeve soli. Difosfonijeva sol (3,94 g) se otopi u suhom etanolu (100 mL) i doda aldehyd. U lijevak za dokapavanje ulije se suhi etanol (10 mL) kojem se dodaju manji komadići natrija (0,126 g). Natrij s etanolom daje natrijev etoksid koji se zatim dokapava u tikvicu čiji se sadržaj miješa na magnetskoj miješalici i propuhuje dušikom. Važno je da je sustav zatvoren. Početna boja smjese je žuta. Nakon što je dokapan natrijev etoksid, smjesa se miješa sat vremena, a nakon sat vremena u smjesu se uvodi *p*-formaldehid (1,00 g) na način da se zagrijava na temperaturu od 140°C pri čemu dolazi do njegove depolimerizacije, te on u struji dušika ulazi u tikvicu. Tijekom uvođenja *p*-formaldehida u smjesu se dokapava nova količina natrijevog etoksida. Kada je uveden *p*-formaldehid i dokapan natrijev etoksid sustav se zatvara i miješa na magnetskoj miješalici preko noći. Smjesa je zamućena i žute je boje. Nakon što se otapalo otpari u tikvici zaostaje ulje tamnožute boje. Provodi se ekstrakcija produkta u smjesi toluena i vode. Produkt izdvojen toluenom se suši dodatkom magnezijeva sulfata, filtrira i otparava otapalo. Sirova smjesa otopljenjena je u diklormetanu te pročišćena kolonskom kromatografijom na silikagelu uz diklormetan kao eluens.



**1-etenil-2-(4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)benzen (1a)**: Prinos 77.0%, lit.<sup>16</sup> 92.0%; prema <sup>1</sup>H NMR spektroskopiji, smjesa od 53% *cis,trans*- i 47% *trans,trans*-izomera. HRMS za C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>: M<sup>+</sup><sub>calcd</sub> 232.1334; M<sup>+</sup><sub>found</sub> 232.1323 (za smjesu izomera **1a**).

*cis,trans*-**1a**: R<sub>f</sub> 0.52 (petroleter); bezbojno ulje; UV (EtOH) λ<sub>max</sub> (log ε) 306 (4.46, sh), 236 (4.14, sh); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δppm 7.57 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.31-7.34 (m, 7H), 7.20 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 15.6; 11.3 Hz), 6.91 (dd, 1H, J = 17.5; 11.2 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 5.70 (dd, 1H, J = 17.5; 1.2 Hz), 5.29 (dd, 1H, J = 11.2; 1.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm 137.33 (s), 136.53 (s), 135.74 (s), 135.18 (d), 134.49 (d), 131.23 (d), 130.26 (d), 129.34 (d), 128.60 (d), 127.68 (d), 127.53 (d), 127.40 (d), 126.59 (d), 125.76 (d), 125.54 (d), 115.63 (t); MS *m/z* (% , fragment): 232 (2, M<sup>+</sup>), 128 (100);

*trans,trans*-**1a**:  $R_f$  0.48 (petroleter); bezbojni kristali; mp 91-92 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 354 (4.33, sh), 336 (4.58), 262 (4.09) 234 (4.09);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  7.51 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.31 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H,  $J = 17.4$ ; 11.0 Hz), 6.97 (dd, 1H,  $J = 15.8$ ; 10.5 Hz), 6.95 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 6.83 (dd,  $J = 1$ H, 15.4; 10.5 Hz), 6.65 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 5.62 (dd, 1H,  $J = 17.4$ ; 1.2 Hz), 5.35 (dd, 1H,  $J = 11.0$ ; 1.2 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  136.91 (s), 135.90 (s), 134.93 (s), 134.52 (d), 132.58 (d), 130.94 (d), 129.82 (d), 129.03 (d), 128.33 (d), 127.38 (d), 127.18 (d), 126.27 (d), 126.00 (d), 125.99 (d), 125.46 (d), 116.11 (t); MS  $m/z$  (% , fragment): 232 (100,  $\text{M}^+$ ).

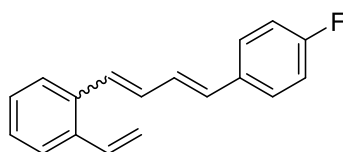


**1-etenil-2-(4-(4-metoksifenil)buta-1,3-dien-1-il)benzen (6a)**: Prinos 65.0%, lit.<sup>17</sup> 69.0%; prema  $^1\text{H}$  NMR spektroskopiji, smjesa od 50% *cis,trans*- i 50% *trans,trans*-izomera. HRMS za  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ :  $\text{M}^+$   $\text{calcd.}$  262.1352;  $\text{M}^+$   $\text{found}$  262.1347 (za smjesu izomera spoja **1b**).

*cis,trans*-**1b**: 32%;  $R_f$  0.28 (petroleter/diklorometan = 8:2); bezbojno ulje; UV (96% EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 323 (4.73), 235 (4.56);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  7.56 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.31 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.25–7.29 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H,  $J = 17.4$ ; 11.0 Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J = 15.6$ ; 11.1 Hz), 6.82 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.63 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 6.55 (d, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 4.46 (t, 1H,  $J = 11.1$  Hz), 5.68 (dd, 1H,  $J = 17.4$ ; 1.1 Hz), 5.28 (dd, 1H,  $J = 11.0$ ; 1.1 Hz), 3.79 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  158.9 (s), 136.0 (s), 135.4 (s), 134.7 (d), 133.6 (d), 130.9 (d), 129.7 (d), 129.6 (s), 127.6 (d), 127.5 (d), 127.3 (2d), 126.8 (2d), 125.2 (d), 123.0 (d), 115.0 (t), 113.6 (d), 54.8 (q); MS  $m/z$  (% , fragment): 262 (2,  $\text{M}^+$ ), 128 (100);

*trans,trans*-**1b**: 37%;  $R_f$  0.25 (petroleter/diklorometan = 8:2); bezbojni kristali; mp 114-116 °C; UV (96% EtOH)  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 344 (4.32);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.24 (dt,  $J = 7.5$ ; 0.9 Hz, 1H), 7.21 (dt,  $J = 7.5$ ; 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 17.4$ ; 11.0 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.80 – 6.88 (m, 2H), 6.63 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J = 17.4$ ; 1.1 Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 11.0$ ; 1.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  158.9 (s), 135.7 (s), 135.1 (s), 134.5 (d), 132.1 (d), 131.2 (d), 129.7 (s), 128.6 (d), 127.3 (d), 127.1 (2d), 127.0 (d), 126.9 (2d), 126.2 (d), 125.3 (d), 115.9 (t), 113.7 (d), 54.8 (q); MS  $m/z$  (% , fragment): 262 (100,  $\text{M}^+$ ).





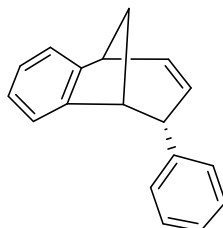
**1-etenil-2-(4-(4-fluorofenil)buta-1,3-dien-1-il)benzen (1c):** Prinos 50.0%, lit.<sup>18</sup>, prema <sup>1</sup>H NMR spektroskopiji, smjesa od 48% *cis,trans*- i 52% *trans,trans*-izomera. HRMS za C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F: M<sup>+</sup><sub>calcd</sub> 250.1265; M<sup>+</sup><sub>found</sub> 250.1256 (za smjesu izomera spoja **1c**).

*cis,trans-1c*: R<sub>f</sub> 0.59 (petroleter); svijetlo žuto ulje; UV (EtOH) λ<sub>max</sub> (logε) 319 (4.41), 224 (4.30); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm 7.40-7.35 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H, J = 17.2; 10.9 Hz), 6.93-6.86 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H, J = 15.7; 11.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.48 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 5.63 (dd, 1H, J = 17.2; 1.3 Hz), 5.29 (dd, 1H, J = 10.9; 1.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm 136.3 (s), 135.7 (s), 135.4 (s), 135.2 (s), 134.8 (d), 133.1 (d), 131.6 (d), 130.9 (d), 130.6 (d), 130.2 (d), 129.6 (d), 127.9 (2d), 127.8 (2d), 124.4 (d), 125.7 (d), 115.4 (t); MS m/z (% fragment): 250 (2, M<sup>+</sup>), 128 (100);

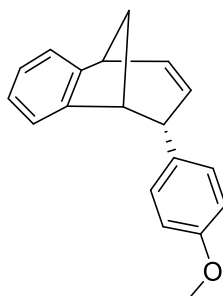
*trans,trans-1c*: R<sub>f</sub> 0.59 (petroleter); svijetlo žuto ulje; UV (EtOH) λ<sub>max</sub> (logε) 343 (4.54), 269 (4.56); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ/ppm 7.59-7.51 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, J = 7.2; 1.7 Hz), 7.27-7.15 (m, 6H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 5.69 (dd, 1H, J = 17.4; 1.3 Hz), 5.37 (dd, 1H, J = 11.4; 1.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ/ppm 136.4 (s), 135.9 (s), 135.6 (s), 135.2 (s), 135.1 (d), 133.3 (d), 131.7 (d), 131.1 (d), 130.7 (d), 130.2 (d), 129.6 (d), 128.0 (2d), 127.8 (2d), 127.5 (d), 125.8 (d), 115.6 (t); MS m/z (% fragment): 250 (100, M<sup>+</sup>), 135 (90).

### 4.3. Fotokemijsko zatvaranje

Produkt Wittigove reakcije (0,800 g) pročišćen na koloni otapa se u 800 mL toluena u kiveti, 20 min propuhuje argonom, te postavi u fotokemijski reaktor Rayonet. Osvjetljavanje se provodi 16 sati na valnoj duljini od 350 nm. Otapalo se otpari, sirovi produkt uparen na silikagelu se pročišćava na koloni gdje se kao eluens koristi petroleter, a kasnije se postepeno dodaje diklormetan.

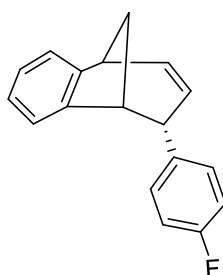


**endo-6-fenil-6,9-dihidro-5H-5,9-metano-benzociklohepten (endo-2a):** lit.<sup>16</sup>,  $R_f$  0.44 (petroleter); bezbojni kristali; mp 51 °C; UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  (log $\epsilon$ ) 275 (2.88), 263 (2.90), 203 (4.46);  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  7.17-7.18 (m, 3H, H<sub>f</sub>), 7.12 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H<sub>Ar4</sub>), 7.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>Ar3</sub>), 6.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>Ar2</sub>), 6.73-6.76 (m, 2H, H<sub>f1</sub>), 6.37 (ddd,  $J_{AB} = 9.5$  Hz;  $J_{AE} = 6.0$  Hz;  $J_{AC} = 2.5$  Hz, 1H, H<sub>A</sub>), 6.18 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H<sub>Ar1</sub>), 5.33 (dt,  $J_{AB} = 9.5$  Hz;  $J_{BC} = 2.5$  Hz, 1H, H<sub>B</sub>), 3.98 (m, 1H, H<sub>C</sub>), 3.38 (t,  $J_{CD} = J_{DF} = 4.7$  Hz, 1H, H<sub>D</sub>), 3.29 (dd,  $J_{AE} = 6.0$  Hz;  $J_{EF} = 4.7$  Hz, 1H, H<sub>E</sub>), 2.52 (dt,  $J_{FG} = 9.9$  Hz;  $J_{EF} = J_{DF} = 4.7$  Hz, 1H, H<sub>F</sub>), 2.38 (d,  $J_{FG} = 9.9$  Hz, 1H, H<sub>G</sub>);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  152.27 (s), 142.44 (s), 141.93 (s), 132.71 (d), 128.21 (d), 127.60 (d), 126.34 (d), 126.10 (d), 126.05 (d), 125.97 (d), 124.89 (d), 120.03 (d), 48.59 (d), 46.29 (d), 44.13 (t, C<sub>FG</sub>), 40.37 (d); MS  $m/z$  (EI) 232 (M<sup>+</sup>, 100%), 117 (25), 115 (10); Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>: C, 93.06; H, 6.94. Found: C, 92.76; H, 6.54.



**11-(4-metoksifenil)triciklo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodeka-2,4,6,9-tetraen (2b):** Prinos 70.0%, lit.<sup>17</sup> 55.0%; High-molecular-weight products remained on the column. HRMS za C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O: M<sup>+</sup><sub>calcd.</sub> 262.1352; M<sup>+</sup><sub>found</sub> 262.1351.

**2b:**  $R_f$  0.27 (petroleter/diklorometan = 8:2); bezbojni kristali; mp 45-47 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.11 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.03 (dt, 1H,  $J = 7.3$ ; 1.0 Hz), 6.82 (dt, 1H,  $J = 7.3$ ; 1.0 Hz), 6.72 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.64 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.32-6.36 (m, 1H), 6.25 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 5.28 (dt, 1H,  $J = 9.6$ ; 2.6 Hz), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 3.27 (dd, 1H,  $J = 6.3$ ; 4.7 Hz), 2.49-2.53 (m, 1H), 2.37 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 157.6 (s), 152.0 (s), 141.7 (s), 134.2 (s), 134.1 (d), 128.8 (2d), 126.3 (d), 125.8 (d), 125.5 (d), 124.5 (d), 119.6 (d), 112.6 (2d), 52.4 (q), 48.2 (d), 45.0 (d), 43.7 (t), 40.3 (d); MS  $m/z$  (% , fragment): 262 (100,  $\text{M}^+$ ), 154 (75), 115 (50).

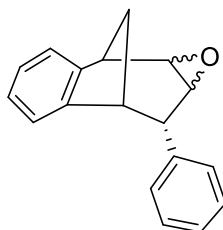


**11-(4-fluorfenil)triciklo[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]dodeka-2,4,6,9-tetraen (2c):** Prinos 87.0%; lit.<sup>18</sup>,. HRMS za  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}$ :  $\text{M}^+$ <sub>calcd</sub> 250.1265;  $\text{M}^+$ <sub>found</sub> 250.1256.

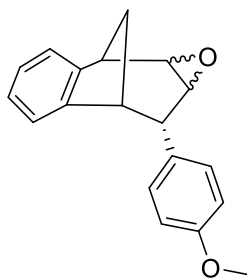
**2c:**  $R_f$  0.60 (petroleter); bezbojni kristali; mp 53-54 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  7.11 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 6.37-6.33 (m, 1H), 6.20 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 5.27-5.26 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.33 (t, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 3.27 (dd, 1H,  $J = 6.4$ ; 4.8 Hz), 2.50 (dt, 1H,  $J = 9.8$ ; 4.7 Hz), 2.35 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  141.8 (s), 138.2 (s), 135.8 (s), 135.5 (s), 135.0 (d), 129.7 (2d), 129.6 (d), 126.2 (2d), 126.1 (d), 125.1 (d), 120.2 (2), 48.6 (d), 45.5 (d), 44.1 (t), 40.3 (d); MS  $m/z$  (% , fragment): 250 (100,  $\text{M}^+$ ), 135 (25).

#### 4.4. Sinteza epoksida

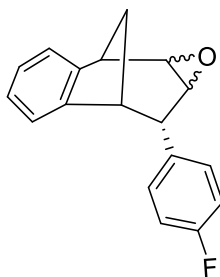
Epoksid bicikličkih spojeva (**1b**, **2b** i **3b**) priprema se reakcijom epoksidacije uz primjenu *meta*-klorperbenzojeve kiseline (*m*-CPBA). Produkt fotokemijske reakcije pročišćen na koloni (0.800 g) se otapa u 20 mL suhog diklormetana te se dodaje *m*-CPBA (0,890 g). Smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi, te poprima zamućenu žutu boju. Provođi se ekstrakcija dodatkom zasićene otopine natrijevog hidrogenkarbonata i vode. Organski sloj se ispiri dva puta, suši iznad magnezijevog sulfata i filtrira. Otpari se otapalo i sirova smjesa pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu gdje se kao eluens koristi petroleter/diklormetan.



**(2R,7R,8S,8aS)-8-fenil-1a,7,8,8a-tetrahidro-2H-2,7-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]oksiren (3a):**  $R_f$  0.27 (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 7,53 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, Ar), 7,30 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 7,16 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,93 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,70 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, Ar), 6,26 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 3,54 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{H}_E$ ), 3,45 (t, 1H,  $J = 4,1$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,39 (t, 1H,  $J = 3,9$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,07 (d, 1H,  $J = 4,1$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,99 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,41 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_G$ ), 2,07-2,02 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ).



**(2R,7R,8S,8aS)-8-(4-metoksifenil)-1a,7,8,8a-tetrahidro-2H-2,7-metanobenzo[4,5]ciklohepta[1,2-b]oksiren (3b):**  $R_f$  0.13 (petroleter);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 7,40-6,30 (m, 8H, Ar), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,47 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{H}_E$ ), 3,43 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,35 (t, 1H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,00 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,95 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,37 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_G$ ), 2,04-1,99 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ).

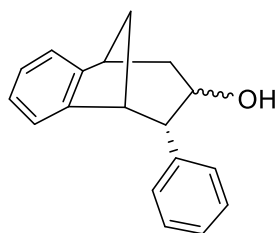


**(2R,7R,8S,8aS)-8-(4-fluorfenil)-1a,7,8,8a-tetrahidro-2H-2,7-metanobenzo[4,5]**

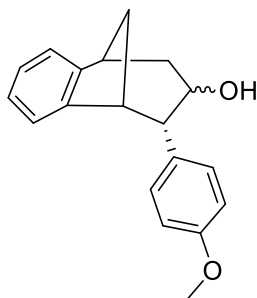
**ciklohepta[1,2-b]oksiren (3c):** (petroleter);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 8,00-6,50 (m, 8H, Ar), 3,54-3,48 (m, 1H,  $\text{H}_E$ ) 3,44 (t, 1H,  $J = 4,2$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,39 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_{A/B}$ ), 3,00 (dd, 1H,  $J_v = 4,0$  Hz,  $J_m = 1,4$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ) 2,96 (t, 1H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,39 (d, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $\text{H}_G$ ), 2,06-2,01 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ).

## 4.5. Otvaranje epoksida

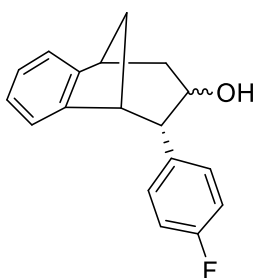
Otvaranje epoksidnog prstena provodi se redukcijom uz litijev aluminijev hidrid. Epoksidu (0,800 g) otopljenom u tetrahidrofuranu dodaje se litijev aluminijev hidrid (2,5 eqv) tako da se volumen izvlači špricom dok se istovremeno upuhuje dušik. Smjesa se 24 sata miješa na magnetskoj mješalici na refluksu od 76°C. Provodi se ekstrakcija eterom i vodom, organski dio se suši iznad magnezijevog sulfata, filtrira te se otpari otapalo. Sirovi produkt se čisti kolonskom kromatografijom na silikagelu uz peroleter/diklormetan kao eluens.



**(6S)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-ol (4a):** (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 8,00-6,20 (m, 9H, Ar), 4,13 (m, 1H,  $\text{H}_B$ ) 3,40 (ddd, 1H,  $J_v = 12,7$  Hz,  $J_m = 4,7$  Hz,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ) 3,20 (t, 1H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ), 3,14 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ), 2,56 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_G$ ), 2,35 (s, 1H, OH), 2,25-2,20 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ) 1,63 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 1,60 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ).



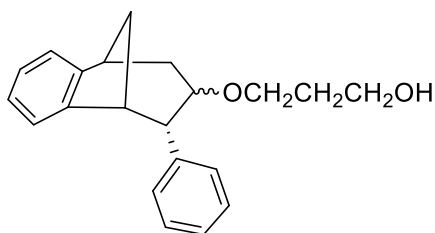
**(5R,6S,9S)-6-(4-metoksifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-ol (4b):** (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 8,00-6,30 (m, 8H, Ar), 4,31-4,28 (m, 1H,  $\text{H}_B$ ) 3,79 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ) 3,65-3,63 (m, 1H,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ) 3,44 (t, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ), 3,36 (t, 1H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{H}_{A/A1/E}$ ), 3,01 (dd, 1H,  $J_v = 4,0$  Hz,  $J_m = 1,4$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ), 2,96 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz,  $\text{H}_{C/D}$ ) 2,38 (d, 1H,  $J = 11,0$  Hz,  $\text{H}_G$ ), 2,27 (s, 1H, OH), 2,05-2,00 (m, 1H,  $\text{H}_F$ ).



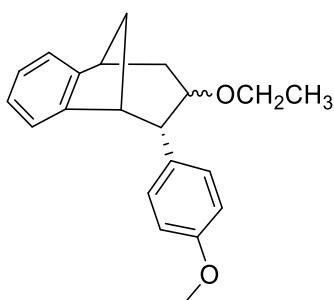
**(5R,6S,9S)-6-(4-fluorfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-ol (4c):** (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 8,00-6,50 (m, 8H, Ar), 4,11-4,09 (m, 1H,  $\text{H}_\text{B}$ ), 3,51 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz,  $\text{H}_\text{E}$ ), 3,44 (t, 1H,  $J = 4,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{A/A1}}$ ), 3,37 (t, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{A/A1}}$ ), 3,00 (dd, 1H,  $J_\text{v} = 4,0$  Hz,  $J_\text{m} = 1,6$  Hz,  $\text{H}_{\text{C/D}}$ ), 2,95 (t, 1H,  $J = 5,2$  Hz;  $\text{H}_{\text{C/D}}$ ), 2,38 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz,  $\text{H}_\text{G}$ ), 2,37 (s, 1H, OH), 2,06-2,02 (m, 1H,  $\text{H}_\text{F}$ ).

## 4.6. Sinteza etera

Alkohol (**4a**, **4b** i **4c**) dobiven otvaranjem epoksida (0,050 g) otapa se u acetonu (2 mL), dodaje se kalij karbonat (1,5 eqv) te odgovarajući alkilbromid (etilbromid, propilbromid, acetilbromid, 3-brom-1-propanol; 1,1 eqv). Smjesa se miješa na magnetskoj mješalici 24 sata na refluksu od 56°C. Provodi se ekstrakcija vodom, organski dio se suši iznad magnezijevog sulfata, filtrira te se otapalo otpari. Sirovi produkt se čisti kolonskom kromatografijom na silikagelu uz petroleter/diklormetan kao eluens.



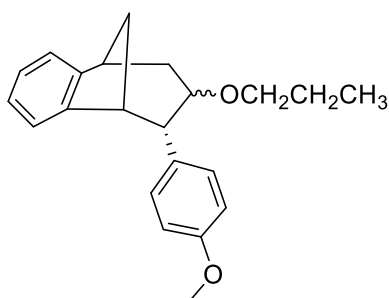
**3-(((5R,6S,9S)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-il)oksi)propan-1-ol (5a):**  $R_f$  0.57 (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 7,28 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 7,21-7,18 (m, 3H, Ar), 7,15 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,92 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,69 (dd, 2H,  $J_v = 6,6$  Hz,  $J_m = 3,3$  Hz, Ar), 6,24 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 3,57-3,44 (m, 4H), 3,52 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $H_B$ ), 3,44 (t, 1H,  $J = 4,2$  Hz,  $H_E$ ), 3,37 (t, 1H,  $J = 3,8$  Hz,  $H_{A/A1}$ ), 3,05 (dd, 1H,  $J = 4,2$  Hz,  $H_C$ ), 2,98 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $H_D$ ), 2,40 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $H_G$ ), 2,11-2,06 (m, 1H,  $H_{A/A1}$ ), 2,06-2,01 (m, 1H,  $H_F$ ), 1,42 (s, 1H, OH), 1,24 (široki s, 2H).



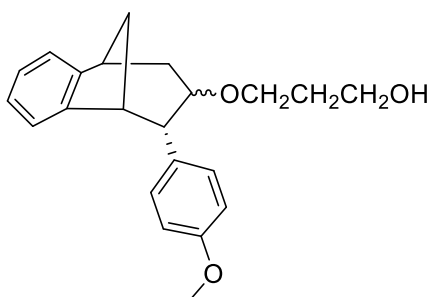
**(5R,6S,9S)-7-etoksi-6-(4-metoksifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen (5b):**  $R_f$  0.67 (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm 7,30 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Ar), 7,17 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Ar), 6,96 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Ar), 6,76 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, Ar), 6,62 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, Ar), 6,33 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, Ar), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,80-3,78 (m, 1H,  $H_B$ ), 3,49 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 3,44 (t, 1H,  $J = 4,2$  Hz), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,97 (t, 1H,  $J =$



4,8 Hz), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,39 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, H<sub>G</sub>), 2,06-2,01 (m, 1H, H<sub>F</sub>), 1,27 (s, 1H, OH).



**(5R,6S,9S)-6-(4-metoksifenil)-7-propoksi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen (6b):**  $R_f$  0.57 (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  7,21 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 7,08 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 6,87 (t, 1H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 6,67 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, Ar), 6,53 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, Ar), 6,24 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 4,59 (s, 1H, H<sub>B</sub>), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,40 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz, H<sub>E</sub>), 3,36 (t, 1H,  $J = 4,3$  Hz, H<sub>A/A1</sub>), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,93 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz, H<sub>C</sub>), 2,87 (t, 1H,  $J = 4,9$  Hz, H<sub>D</sub>), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,30 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, H<sub>G</sub>), 1,97-1,92 (m, 1H, H<sub>F</sub>), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,18 (široki s, 3H).



**3-(((5R,6S,9S)-6-(4-metoksifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-5,9-metanobenzo[7]anulen-7-il)oksi)propan-1-ol (7b):**  $R_f$  0.64 (petroleter/diklormetan);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$  6,95 (d, 2H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 6,82 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,75 (t, 1H,  $J = 7,3$  Hz, Ar), 6,71 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, Ar), 6,63 (d, 2H,  $J = 7,4$  Hz, Ar), 6,46 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz, Ar), 4,20-4,16 (m, 1H, H<sub>B</sub>), 3,72-3,66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,96 (s, 1H, OH), 2,57 (dt, 1H,  $J_v = 14,3$  Hz,  $J_m = 3,4$  Hz), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,17 (široki s, 2H).

## 5. ZAKLJUČAK

Sintetizirani spojevi **1a**, **1b** i **1c** dobiveni su u vrlo dobrim iskorištenjima, kao smjese dvaju izomera, *cis,trans*- i *trans,trans*-izomera. Osvjetljavanjem smjese izomera spojeva **1a**, **1b** i **1c** na 350 nm dobiveni su spojevi **2a**, **2b** i **2c**, benzobiciklo[3.2.1]oktadienske strukture intramolekulskom fotocikloadicijom. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima tih spojeva vidljivi su signali protona izolirane dvostruke veze benzobiciklo[3.2.1]oktadienskog sustava. Epoksidacijom spojeva **2a**, **2b** i **2c** dobiveni su epoksidni derivati **3a**, **3b** i **3c** kao smjese stereoizomera. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima dobivenih epoksidnih derivata izostaju signali protona dvostruke veze, a nastaju novi u alifatskom području. Primjenom reducensa otvoren je epoksidni prsten te je dobivena smjesa regio- i/ili stereoizomera alkohola **4a**, **4b** i **4c** okarakteriziranih  $^1\text{H}$  NMR spektrima. Daljnjom funkcionalizacijom sintetizirani su eteri **5a**, **5b**, **6b** i **7b**. Na temelju NOESY spektara spojeva **5a** i **6b** određen je stereoizomer koji nastaje kao većinski produkt.

## 6. LITERATURA

1. Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., Wilcock, G. K., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **66** (1999) 137–147.
2. <http://tehnika.lzmk.hr/tehnickaenciklopedija/> (pristup 14. ožujka 2019.).
3. Carey, F. A., *Organic chemistry*, 5th ed., McGraw-Hill Education, London, 2003., str. 676-684, 1124.
4. Srinivasan, R., Chandrasekharam, M., Vani, P. V. S. N., Seema Chida, A., Singh, A. K., *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Syntetic Organic Chemistry*, **32** (2002) 1853-1858.
5. Fringuelli, F., Germani, R., Pizzo, F., Savelli, G., *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 1427-1428.
6. Nirmal, K. J., Verkade, J. G., *Org. Lett.*, **5** (2003) 3787-3790.
7. Wechtati, L., Nezni, A., Younes, M. R., *J. Chem. Bio. Phy. Sci. Sec.*, **8** (2018) 154-164.
8. Ookawa, A., Hiratsuka, H., Soai, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60** (1987) 1813-1817.
9. Trevoy, L. W., Brown, W. G., *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 1675-1678.
10. Galatsis, P., Lithium Tri-*t*-butoxyaluminum Hydride, In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2001).
11. Marco-Contelles, J., Molina, M. T., Anjum, S., *Chem. Rev.*, **104** (2004) 2857–2899.
12. <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0030454> (pristup 18. travnja 2019.).
13. a) Hennig, H., *Coord. Chem. Rev.*, **182** (1999) 101; b) Maldotti, A., Andreotti, L., Molinari, A., Varani, G., Cerichelli, G., Chiarini, M., *Green Chem.*, **3** (2001) 42; c) Hajimohammadi, M., Bahadoran, F., Davarani, S.S.H., Safari N., *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, **99** (2010) 243; d) Gollnick, K., Griesbeck A., *Tetrahedron* **41** (1985) 2057.
14. Vuk, D., Horváth, O., Marinić, Ž., Škorić, I., *J. Mol. Struct.*, **1107** (2016) 70-76.
15. Mattay, J., Griesbeck, A., *Photochemical Key Steps in Organic Synthesis: An Experimental Course Book*, VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, Njemačka, 1994., str. 213-215.
16. Škorić, I., et al., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **207** (2009) 190–196.
17. Vuk, D., Marinić, Ž., Škorić, I., *Croat. Chem. Acta*, **87** (2014) 465-473.
18. Ratković, A., Marinić, Ž., Škorić, I., *J. Mol. Struct.*, **1168** (2018) 165-174.

## 7. ŽIVOTOPIS

Zovem se Ramiza Ahmetović, [REDACTED] Osnovnu školu završila sam u Zagrebu nakon čega sam upisala Zdravstveno učilište Zagreb i dobila zvanje farmaceutskog tehničara. Maturirala sam 2014. te iste godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij Primijenjena kemija. Za vrijeme studiranja odradila sam stručnu praksu u farmaceutskoj industriji Pliva u analitičkom laboratoriju za istraživanje i razvoj. Preddiplomski studij završila sam 2017. i iste godine upisala diplomski studij na modulu Primijenjena organska kemija. Tijekom studiranja dobila sam priznanje za najboljeg studenta Fakulteta prve godine diplomskih studija, za akademsku godinu 2017./2018.