

# Sinteza, karakterizacija i termička transformacija novih stiril-heterocikla te kvantno-kemijska studija mehanizma reakcije

---

Znika, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:060550>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



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

**Monika Znika**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, rujan 2023.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Monika Znika**

**SINTEZA, KARAKTERIZACIJA I TERMIČKA TRANSFORMACIJA  
NOVIH STIRIL-HETEROCIKLA TE KVANTNO KEMIJSKA STUDIJA  
MEHANIZMA REAKCIJE**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk  
dr. sc. Ines Despotović, viši znanstveni suradnik

Članovi ispitnog povjerenstva: doc. dr. sc. Dragana Vuk  
dr. sc. Ines Despotović, viši znanstveni suradnik  
prof. dr. sc. Irena Škorić

Zagreb, rujan 2023.

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

*Zahvaljujem se doc. dr. sc. Dragani Vuk na mentorstvu, stručnim savjetima i prenesenom znanju ne samo na diplomskom, već i na završnom radu i VIM vježbama. Hvala na pruženom povjerenju, predanosti, te prijateljskom odnosu tokom istraživačkog rada u laboratoriju. Za pozitivnu atmosferu i korisne savjete prilikom provođenja eksperimentalnog dijela također zahvaljujem asistentici Vilmi Lovrinčević.*

*Posebno se zahvaljujem komentorici dr. sc. Ines Despotović na susretljivosti, prenesenom znanju, poklonjenom vremenu i trudu pri izradi proračuna.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na neizmornoj podršci, razumijevanju i nesebičnoj pomoći kroz cijelo studiranje.*

**Sažetak:**

Cilj ovog rada bio je prirediti nove heterocikličke stilbenske sustave koji će se podvrgnuti termičkim ispitivanjima u pokušaju sinteze indanskih i indenskih derivata. Početni prekursori pripremljeni su Wittigovom reakcijom, pri čemu su dobiveni stilbenški i monosupstituirani sustavi. Termička ispitivanja u kiselom mediju provedena su na pripremljenim stilbenskim sustavima, a prisutnost indanskih i indenskih produkata uočena je samo kod tiofenskih derivata. Kvantno-kemijskim metodama ispitana su sva eksperimentalna zapažanja dobivena u radu.

**Ključne riječi:** heterociklički stilbenški sustavi, termička ispitivanja, kvantno-kemijske metode

## **Summary:**

The aim of this work was to prepare heterocyclic stilbene systems that will be subjected to thermal reaction in an attempt to synthesize indane and indene derivatives. The initial precursors were prepared by the Wittig reaction, whereby stilbene and monosubstituted systems were obtained. Thermal reactions in acidic medium were performed on the prepared stilbene systems, and the presence of indane and indene products was observed only in thiophene derivatives. All the experimental observations obtained in the work were examined by quantum-chemical methods.

**Key words:** heterocyclic stilbene systems, thermal reaction, quantum-chemical methods

# SADRŽAJ

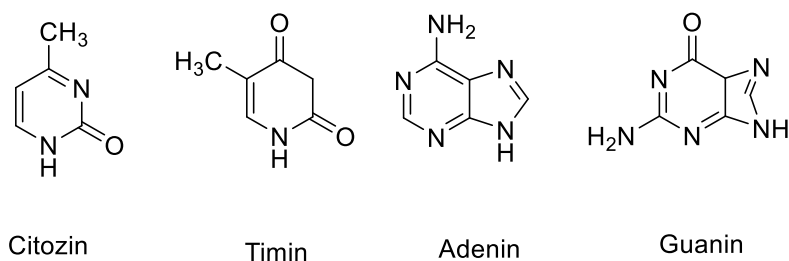
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	2
<b>2.1. Heterociklički spojevi</b> .....	2
<b>2.2. Dušikovi heterociklički spojevi</b> .....	3
2.2.1. Indol.....	6
2.2.2. Prol .....	9
<b>2.3. Sumporovi heterociklički spojevi</b> .....	12
2.3.1. Tiofen.....	13
<b>2.4. Računalna organska kemija – povezivanje teorije i eksperimenta</b> .....	15
2.4.1. Računalni pristupi u proučavanju regio- i stereoselektivnosti u organskoj sintezi .....	16
2.4.2. Reaktivnost i selektivnost u Wittigovoj reakciji.....	21
<b>3. REZULTATI RASPRAVA</b> .....	23
<b>3.1 Uvod</b> .....	23
<b>3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija stilbenskih sustava</b> .....	24
3.2.1. Wittigova reakcija.....	24
3.2.2. Sinteza 2-metiltiofen-3- karbaldehida .....	27
<b>3.3. Termička ispitivanja u kiselom mediju</b> .....	29
<b>3.4. Kvantno-kemijski proračuni</b> .....	36
3.4.1. Korištene računalne metode .....	36
3.4.2. Rezultati kvantno-kemijskih proračuna .....	37
3.4.2.1. Mehanizam nastajanja produkata tiofenskih derivata .....	37
3.4.2.2. Protoniranje alifatskog i benzo derivata .....	42
3.4.2.3. Optimizacija geometrije indolskih i pirolskih derivata .....	44
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	47

<b>3.1. Opće napomene</b> .....	47
<b>3.2. Sinteza 2-metil-3-tiofenkarbaldehida</b> .....	47
<b>3.3. Sinteza početnih prekursora – Wittigova reakcija</b> .....	48
<b>3.4. Termičke reakcije u kiselom mediju</b> .....	51
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	53
<b>6. LITERATURA</b> .....	54



# 1. UVOD

Heterociklički spojevi široko su rasprostranjeni i neophodni za život jer imaju ključnu ulogu u metabolizmu svih živih stanica. U heterocikličke sustave ubrajamo veliki broj spojeva, poput baza ribonukleinske i deoksiribonukleinske kiseline, tri esencijalne aminokiseline (prolin, histidin i triptofan), nekoliko vitamina i koenzima (tiamin, biotin, B12, porodice vitamina E), mnoge hormone (kinetin, serotonin, histamin), većina šećera, pigment klorofil i hemoglobin, žučni pigment i mnogih drugih spojeva koji su od iznimne važnosti.



Slika 1. Dušične baze deoksiribonukleinske kiseline

Postoji ogroman broj farmakološki djelatnih heterocikličkih spojeva, od kojih su mnogi u redovitoj kliničkoj primjeni. Neki od njih su prirodni proizvodi, poput antibiotika penicilina i cefalosorina, alkaloida vinblastina, morfina i rezerpina te srčanih glikozida glikozid digitalis. Također, velika većina farmaceutskih proizvoda su sintetički heterociklički lijekovi za koje je utvrđena raširena upotreba, poput protutumorskih sredstava, analgetika, hipnotika i modifikatora vazopresora.

Ostali heterociklički proizvodi služe kao pesticidi, insekticidi, herbicidi i rodenticidi. Daljnja važna praktična primjena uključuje bojila, kopolimere, otapala, fotosenzibilizatore i antioksidanse. Također, mnogi heterocikli iznimno su važni kao intermedijeri u sintezama spojeva.

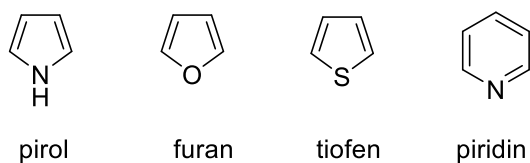
Heteroatomi kao i heterociklički nosači često su prisutni kao zajedničke jezgre u mnoštvu aktivnih farmaceutskih prirodnih proizvoda. Statistički, više od 85 % svih biološki aktivnih spojeva su heterocikli ili čine heterociklički sustav. Ove činjenice otkrivaju i naglašavaju ključnu ulogu heterocikličkih sustava u modernom dizajnu i otkrivanju lijekova.<sup>[1,2]</sup>

U ovom radu biti će sintetizirani različiti ciklički i aciklički heterociklički sustavi koji bi se potencijalno mogli koristiti kao biološki aktivne molekule u obliku antifungalnih agensa.

## 2. OPĆI DIO

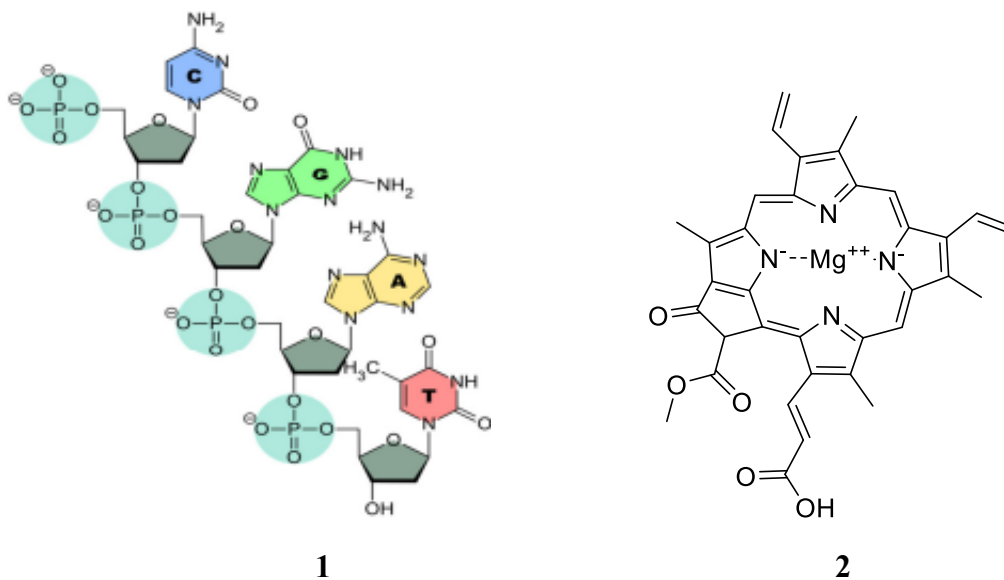
### 2.1. Heterociklički spojevi

Ciklički organski spoj koji sadrži sve atome ugljika u prstenu naziva se karbociklički spoj, a ciklički spojevi koji u prstenu imaju najmanje jedan atom koji nije ugljikov (heteroatom) nazivamo heterocikličkim spojevima. Iako su poznati brojni heteroatomski spojevi koji sačinjavaju heterociklički prsten, najčešći su dušik, kisik i sumpor. Heterociklički prsten može sadržavati jedan ili više heteroatoma koji mogu ili ne moraju biti isti. Njihova najčešća podjela jest na peteročlane, šesteročlane i kondenzirane heteroatomske spojeve (Slika 2).<sup>[3]</sup>



Slika 2. Predstavnicima heterocikličkih spojeva

Heterociklički spojevi su najbrojnija skupina organskih spojeva te su vrlo rasprostranjeni u prirodi. S biološke i industrijske točke, te u cilju poboljšanja kvalitete života i životnog procesa, doprinos heterocikličkih spojeva je iznimno značajan. Široki spektar lijekova, biološki aktivni spojevi s antitumorskim, antiupalnim, antidepresivnim, antivirusnim djelovanjem, lijekovi protiv malarije, lijekovi protiv HIV-a, različiti antibakterijski lijekovi, antidiabetici, pa čak i herbicidi, fungicidi i insekticidi u svojim strukturama sadrže heterocikličke prstenove. Uz to, veliki broj aditiva i modifikatora koji se koriste u industrijskim primjenama su heterocikličke prirode. Heterociklički spojevi su sastavni dio spojeva koji su od presudne važnosti: kao nosioci genetičke šifre u nukleinskim kiselinama (adenin, gvanin, citozin i timin), u ljudskoj prehrani (vitamini nijacin (B3), tiamnin (B1), riboflavin (B2) i vitamin C (L-askorbinska kiselina), hem i klorofil (derivati porfirinskog prstena), alkaloidi (dušične baze koje se nalaze u biljkama).<sup>[2,3]</sup>

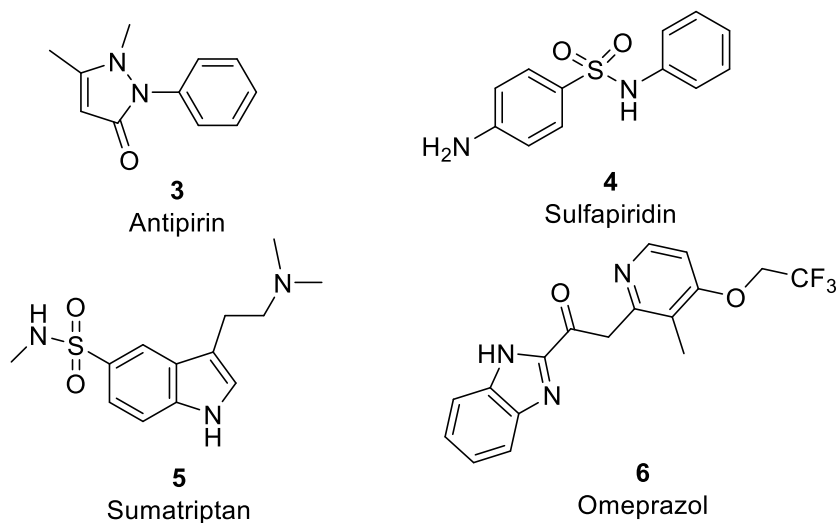


Slika 3. Kemijska struktura deoksiribonukleinske kiseline, DNK (1) i klorofila (2) <sup>[3]</sup>

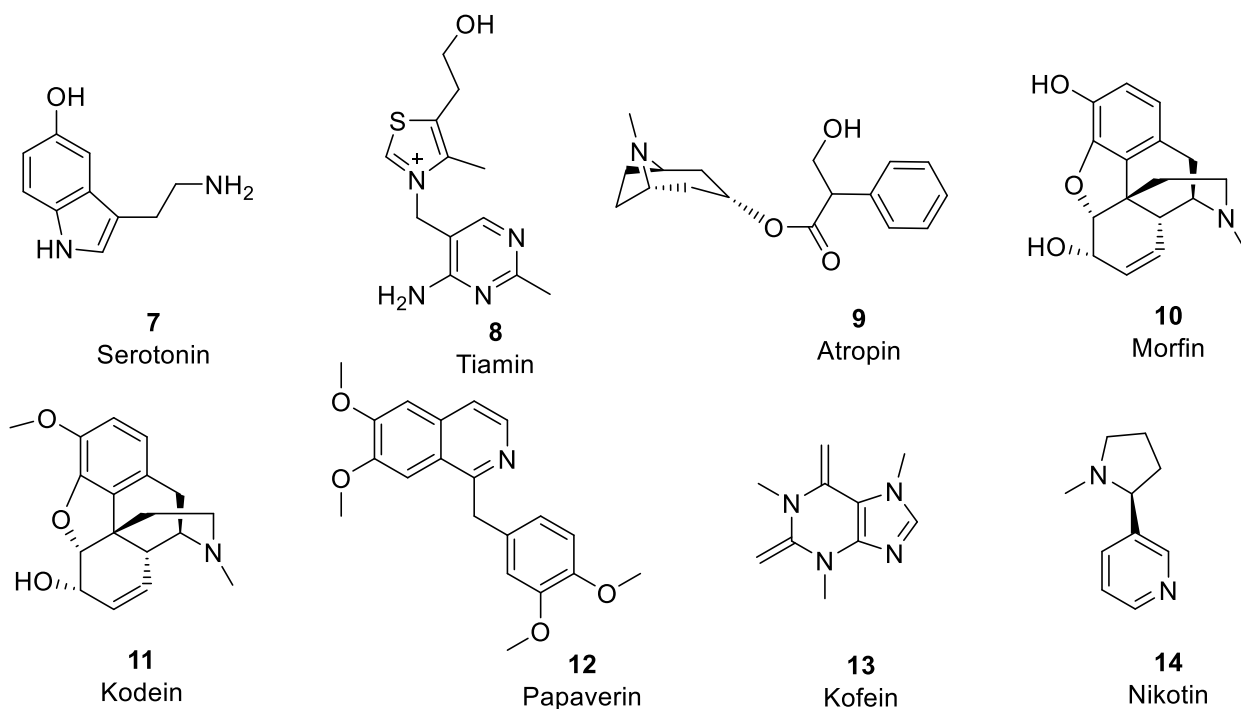
Heterociklička kemija je široko područje zbog primjene u medicinskoj kemiji i farmaceutskoj industriji, u veterini, kao agrokemikalije, u tekstilnoj industriji kao bojila, pigmenti i optička bjelila, u prehrambenoj industriji kao aditivi i antioksidansi, inhibitori korozije, u optičkoj i elektroničkoj industriji, ubrzivači vulkanizacije u industriji guma itd. Mnogi heterociklički spojevi vrijedni su intermedijeri u sintezi. Uspješna primjena heterocikličkih spojeva na ove i mnoge druge načine, te njihova upotrebljivost u primjenjenoj kemiji i teorijskim studijama proizlazi iz njihove složenosti. Time se osigurava praktično neograničen niz strukturalno novih spojeva sa širokim rasponom fizičkih, kemijskih i bioloških svojstava, te širok spektar reaktivnosti i stabilnosti. Otkrivanje novih sintetskih spojeva sa svojstvima sličnim lijekovima trajni je izazov u medicinskoj kemiji. <sup>[3,4]</sup>

## 2.2. Dušikovi heterociklički spojevi

Prirodni proizvodi inspirirali su sintezu spojeva za farmaceutske proizvode, a većina tih spojeva temelji se na heterocikličkim spojevima s dušikom kao heteroatomom. Antipirin (3), otkriven 1887. godine, bio je prvi sintetički lijek koji se koristio za smanjenje fekalija. 1938. godine, Sulfapiridin (4) uveden je kao učinkovit antibiotik. Sumatriptan (5) bio je prvi lijek protiv migrene, dok Omeprazol (6) posjeduje želučano antisekretsko i posljedično antiulcerativno djelovanje. <sup>[3]</sup>

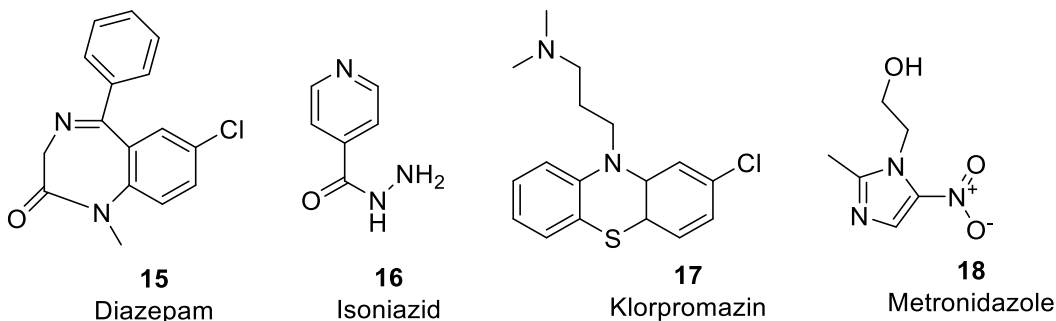
Slika 4. Heterociklički spojevi s dušikom u farmaceutskim lijekovima <sup>[4]</sup>

Heterocikli koji sadrže dušik od velike su važnosti za znanost o životu, budući da ih ima u izobilju u prirodi. Postoje kao podjedinice u nekoliko prirodnih proizvoda kao što su vitamini, hormoni i antibiotici. Neki reprezentativni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi koji sadrže dušik kao što su serotonin (**7**), tiamin, koji se također naziva vitamin B1 (**8**), atropin (**9**), ozloglašeni morfin (**10**), kodein (**11**), papaverin (**12**), kofein (**13**) i nikotin (**14**) pokazuju različite biološke aktivnosti. <sup>[5]</sup>



Slika 5. Biološki aktivni heterociklički sustavi s dušikom

Heterociklički spojevi koji sadrže dušik nisu prisutni samo kao okosnica u nekoliko biološki aktivnih prirodnih proizvoda koji se koriste kao tradicionalni lijekovi ili odobreni lijekovi na recept, već se i neki od njihovih sintetskih derivata u različitim veličinama mogu pronaći kao lijekovi na recept i dostupni su na tržištu. Najpoznatiji su diazepam (**15**), isoniazid (**16**), klorpromazin (**17**), metronidazole (**18**), barbiturna kiselina, kaptopril, klorokin, azidotimidin i antipirin. <sup>[5]</sup>



Slika 6. Farmaceutski lijekovi koji sadrže dušik

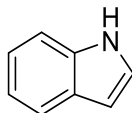
Zbog svojih različitih bioloških aktivnosti, dušikovi heterociklički spojevi uvijek su bili privlačne mete sintetskim organskim kemičarima. Budući da nekoliko njih prevladava u prirodnim proizvodima, posebice alkaloidima, dobili su veliku pozornost sintetičke zajednice, posebice onih koji se bave potpunom sintezom prirodnih proizvoda. Kao rezultat toga, golem broj dušikovitih heterocikličkih spojeva je razmotren. Pod stalnim istraživanjima s različitih gledišta, stoga su pronašli primjene u farmaceutskim istraživanjima i otkrivanju lijekova. Nedavno su heterocikli na bazi dušika privukli veliko zanimanje medicinskih kemičara i biologa zbog širokog raspona bioloških aktivnosti i brojnih primjena u opsežnom području farmacije.

Baze podataka FDA otkrile su da oko 60% jedinstvenih lijekova malih molekula sadržava heterocikle na bazi dušika, što ukazuje na njihov strukturni značaj u dizajnu i otkrivanju lijekova. Rasprostranjenost N-heterocikla u biološki aktivnim spojevima pripisuje se njihovoj stabilnosti i operativnoj učinkovitosti u ljudskom tijelu i činjenici da se atomi dušika lako vežu s DNK vodikovim vezama. Zapravo, antikancerogene aktivnosti heterocikličkih sredstava na bazi dušika uglavnom su posljedica njihove tendencije interakcije s DNA preko vodikovih veza.

Među heterociklima koji sadrže dušik, indol i pirol, te njihovi derivati dobro su proučeni i dokumentirani heterociklički spojevi. <sup>[3,5]</sup>

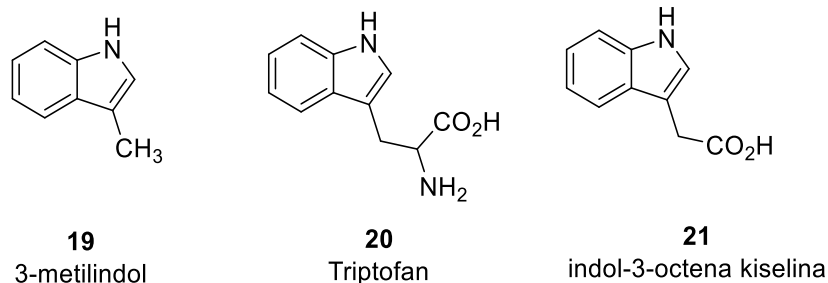
### 2.2.1. Indol

Kemija indola počela se razvijati proučavanjem indigo boje, plave boje uvezene iz Indije. Riječ indol je mješavina riječi indigo i oleum, budući da je indol prvi put izoliran tretiranjem indigo boje s oleumom (vrlo koncentriranom (tzv. dimećom) sumpornom kiselinom). Indol je benzopirrol, odnosno aromatski heterociklički kondenzirani sustav benzenskoga i pirolskoga prstena, molekulske formule  $C_8H_7N$ . Jezgra indola ima deset  $\pi$  elektrona koji cirkuliraju preko devet atoma, što upućuje na činjenicu da je sustav bogat elektronima. Elektroni na dušiku uključeni su u aromatični sekstet, stoga je protonirani oblik indola vrlo slaba baza s pKa vrijednošću -3,5. Indol i njegovi derivati zauzeli su važno mjesto u kemija dušikovih heterocikličkih spojeva. Od jednostavnih derivata do kompleksnih alkaloida, indol se nalazi u raznolikom rasponu biološki značajnih prirodnih proizvoda i pokazuje brojne biološke aktivnosti. [3]



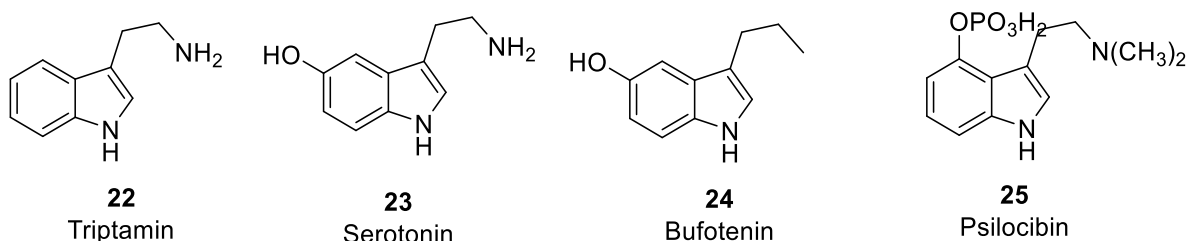
Slika 7. Struktura indola

Indol je široko rasprostranjen u prirodi, odnosno u eteričnim uljima, katranu ugljena, katranu melase, a također se nalazi u jetri, gušterači, mozgu i žući. Indol i jednostavni alkilindoli bezbojne su kristalne krutine s rasponom mirisa od naftalenskog u slučaju samog indola do fekalnog u slučaju skatola (3-metilindol, **19**). Jezgra indola prisutna je velikom broju fiziološki značajnih spojeva poput serotonina, triptofana, indol-3-octene kiseline, gramina, abrina, a također se nalazi i u važnim antibioticima poput mitomicina i gliotoksina. Triptofan (2-amino-3-(3'-indolil)propionska kiselina, **20**) jedna je od prirodnih esencijalnih aminokiselina. Više biljke razgrađuju triptofan u heteroauksin (indol-3-octena kiselina, **21**), biljni hormon. Indoli čine opsežno istražene heterocikličke prstenaste sustave sa širokim rasponom primjena u patofiziološkim stanjima kao što su rak, mikrobne i virusne infekcije, upala, depresija, migrena, povraćanje, hipertenzija itd. Prisutnost jezgre indola u aminokiselinskom triptofanu čini ga istaknutim u fito-konstituentima kao što su parfemi, neurotransmiteri, auksini (biljni hormoni), indolni alkaloidi itd. Zanimljiva molekularna arhitektura indola čini ih pogodnim kandidatima za razvoj lijekova. [2,6]



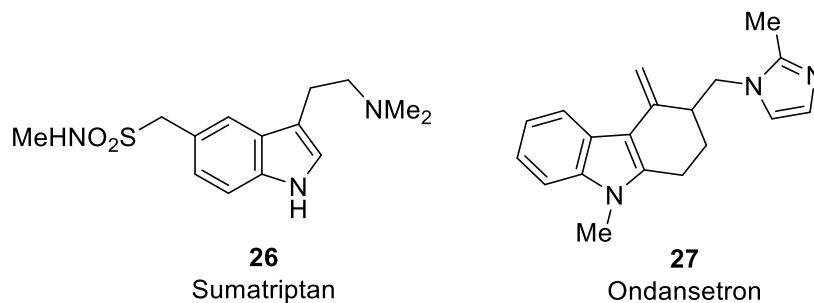
Slika 8. Fiziološki značajni derivati indola

Bakterije razgrađuju triptofan u triptamin (2-(3'-indoil)etilamin, **22**), koji je osnova za neke alkaloidne kondenziranog prstena. Indolski spojevi koji nose supstituente, posebno hidroksi skupinu, na benzenskom prstenu uključuju serotonin (**23**) koji je vazokonstriktorni hormon koji igra ulogu u provođenju impulsa do mozga. Bufotenin (**24**), se nalazi u koži žaba krastača, otrovnih gljiva i zapadnoindijskog burmuta, psilocibin (**25**) nalazi se u određenim gljivama. Oba su poznata po svojim psihotropnim učincima. <sup>[2,6]</sup>



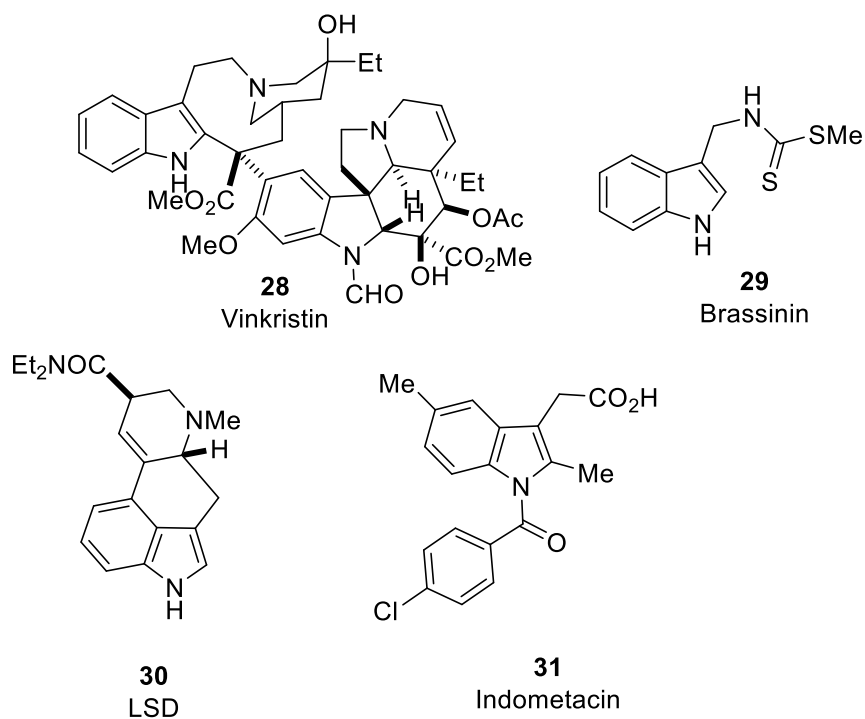
Slika 9. Fiziološki važni derivati indola

Studija i klasifikacija 5-hidroksitriptaminskih receptora rezultirala je dizajnom i sintezom visoko selektivnih lijekova kao što su sumatriptan (**26**) za liječenje migrene te ondansetron (**27**) za suzbijanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom i radioterapijom raka. <sup>[2]</sup>



Slika 10. Derivati indola korišteni u kemoterapiji

Supstance izvedene iz triptofana u biljnom carstvu uključuju indol-3-octenu kiselinu (**21**), hormon koji regulira rast biljaka, te ogroman broj i strukturne varijacije indol alkaloida. U prošlosti su snažna fiziološka svojstva mnogih od njih dovela do njihove upotrebe u lijekovima, ali u većini slučajeva one su sada nadopunjene sintetskim tvarima, iako je vinkristin (**28**), "dimerni" indolski alkaloid još uvijek izuzetno važan u liječenju leukemije. Vinkristin i vinblastin su među prvim antitumorskim agensima koji su od 1965. godine prepoznati kao inhibitori polimerizacije tubulina, a koriste se u liječenju akutne limfoblastične leukemije i protiv Hodgkinovog i ne-Hodgkinovog limfoma. Vinblastin se uglavnom koristi u kliničkom liječenju uznapredovale Hodgkinove bolesti protiv raka zametnih stanica testisa. Brassinin (**29**) izoliran iz repe, je "fitoaleksin" - jedan iz skupine spojeva koje proizvode biljke kao obrambeni mehanizam protiv napada mikroorganizama. Fiziološka aktivnost dietilamida lizerginske kiseline je općepoznata, LSD (**30**) se koristi u psihijatriji zbog svoje percipirane terapijske vrijednosti, u liječenju alkoholizma, ublažavanju bolova i klaster glavobolja, u duhovne svrhe i za jačanje kreativnosti. Sintetski derivat indol-3-octene kiseline indometacin (**31**) koristi se kao nesteroidni protuupalni lijek za liječenje reumatoidnog artritisa. [2,6]



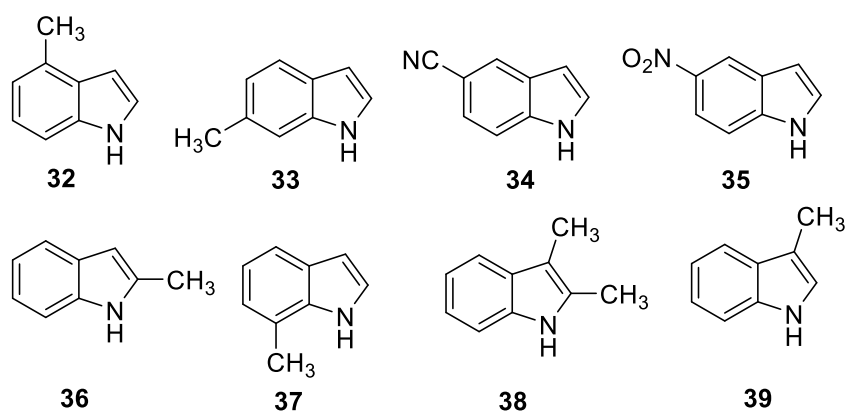
Slika 11. Derivati indola s aktivnim djelovanjem



Derivati indola vrlo su važni heterociklički spojevi u studijama otkrivanja lijekova. Oni predstavljaju vrlo važnu klasu molekula koje igraju glavnu ulogu u staničnoj biologiji. Postoji sve veći interes za korištenje derivata indola kao bioaktivnih molekula protiv mikroba, stanica raka i raznih vrsta poremećaja u ljudskom tijelu. [2,6]

Dekker i sur. (1975) izvijestili su da neki jednostavni derivati indola posjeduju antifungalna djelovanja protiv *Botrytis allii*, *Cladosporium cucumerinum*, *Penicillium italicum* i *Aspergillus niger*. U međuvremenu, mnogi usjevi se lako zaraze fitopatogenim gljivama koje se teško kontroliraju. Stoga je razvoj bioaktivnih spojeva za kontrolu tih poljoprivrednih bolesti vrlo poželjan.

Na slici 11. možemo vidjeti prikaz jednostavnih derivata indola (32-39) koji su pokazali antifungalnu aktivnost protiv sedam fitopatogenih gljiva prema istraživanju Xu et al (2010; 437 – 439). [7]

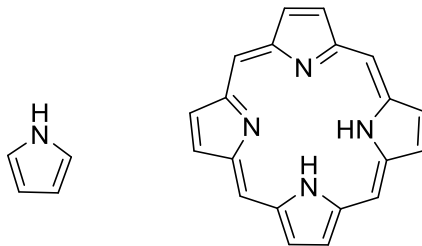


Slika 11. Derivati indola s antifungalnom aktivnošću [7]

### 2.2.2. Pirol

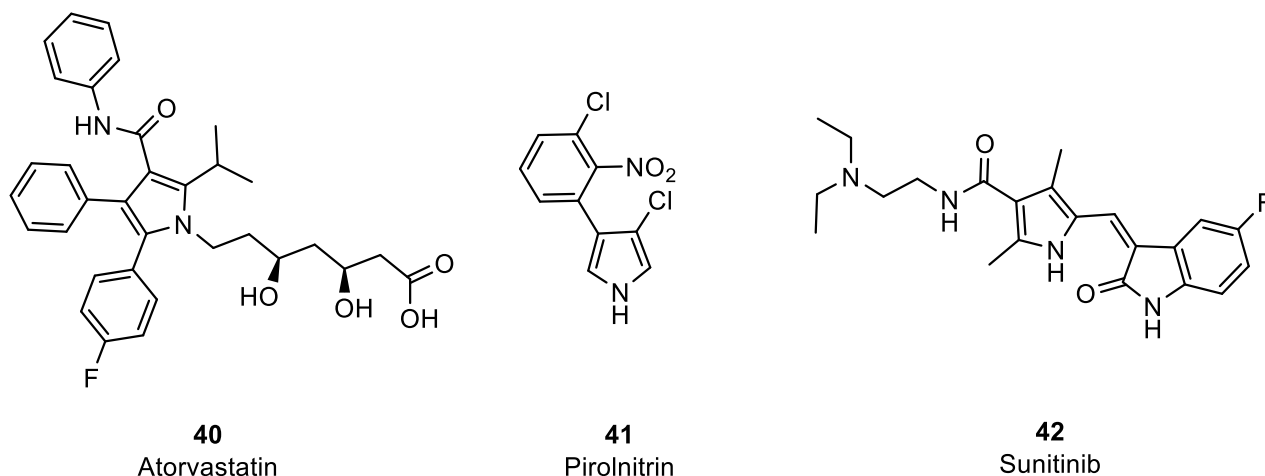
Među novim heterocikličkim spojevima, pirol je dobio izvanrednu pozornost zbog svojih bioloških potencijala, odnosno zbog antimalaričnog djelovanja i svojstava koja inhibiraju enzimi. Pirol je peteročlani heterociklički spoj, formule C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N. Pirol je aromatski spoj koji ima 6π elektrona u cikličkom konjugiranom sustavu *p*-orbitala koje se međusobno preklapaju. π elektroni dolaze od C-atoma i slobodne *p*-orbitale dušika. To je bezbojna hlapljiva tekućina koja mjenja boju izlaganjem na zraku. Pirol ima izrazito visoku temperaturu vrelišta 131 °C, ne-topljiv je u vodi. Pri sobnoj je temperaturi tekućina, a nakon dužeg stajanja polimerizira. Pirol se može naći u katranu

kamenog ugljena i u katranima dobivenim destilacijom otpadnih životinjskih tvari, npr. kostiju, roga ili otpadne kože. On se nalazi u važnim organskim spojevima poput porfirina (njegov je prsten osnovna jedinica porfirinskog sistema koji nalazimo u klorofilu i hemoglobinu). [8,9]



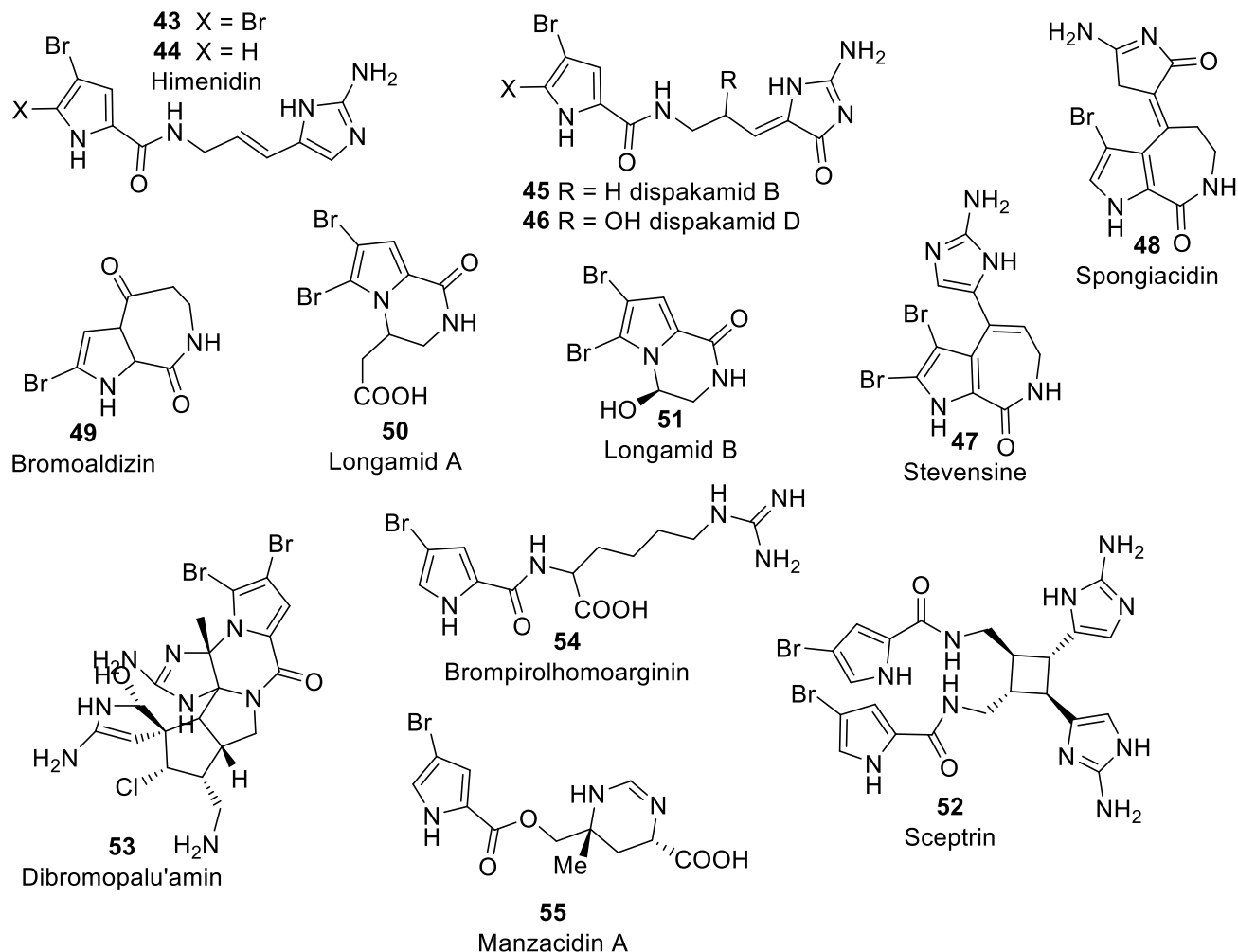
Slika 12. Struktura pirola i porfirina

Derivati pirola imaju različite primjene u terapijski aktivnim spojevima koji uključuju antibiotike, protuupalna sredstva, lijekove za smanjenje kolesterola, antitumorska sredstva, fungicide (Slika 13.). Atorvastatin (**40**), lijek je statin koji se koristi za prevenciju kardiovaskularnih bolesti kod osoba s visokim rizikom i za liječenje abnormalnih razina lipida. Pirolnitrin (**41**) je antifungalni antibiotik. *Pseudomonas pyrocinia* i druge vrste *Pseudomonas* proizvode pironitrin iz triptofana kao sekundarni metabolit. Sunitinib (**42**) je vrsta ciljanog lijeka koji blokira protein kinazu zaustavljajući rast tumora. Protein kinaza je vrsta kemijskog glasnika (enzima) koji igra ulogu u rastu stanica raka. Poznato je da derivati pirola inhibiraju reverznu transkriptazu [HIV-1 (Human immunodeficiency virus 1)] i staničnu DNK-a polimerazu proteina kinaze. Štoviše, oni su također sastavni dio polimera, indigoidnih boja i većih aromatskih prstenova. U katalitičkim reakcijama, pirol se koristi kao katalizator za proces polimerizacije, inhibitor korozije, konzervans, otapalo za smolu, terpene, u metalurškim procesima, u kemiji prijelaznih metala kompleksnog katalizatora za jednoliku polimerizaciju, u kemiji luminiscencije i spektrokemijskoj analizi. Nadalje, neki od ovih spojeva korisni su intermedijeri u sinteza biološki važnih prirodnih alkaloida i sintetski heterocikličkih derivata. [9]



Slika 13. Farmaceutski lijekovi na bazi pirola

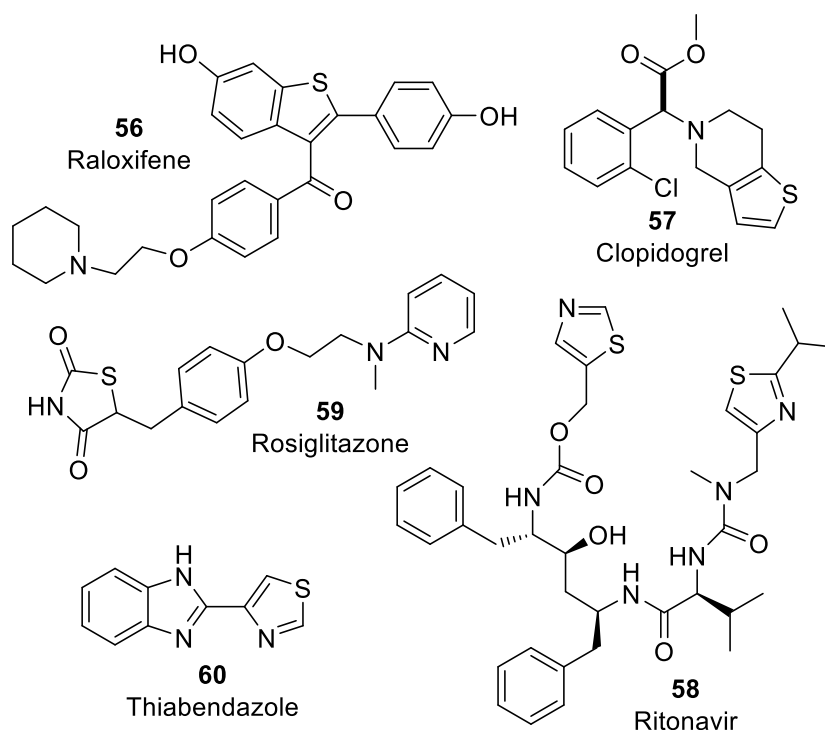
Utvrđeno je da je pirol srž velike obitelji biološki aktivnih prirodnih proizvoda; kao što su brompirol alkaloidi uključujući himenidin (**43**, **44**), dispakamid B (**45**) i dispakamid D (**46**), stevensine (**47**) i spongijacin B (**48**), njihovi derivati bez imidazolskog prstena bromoaldizin (**49**), longamid A (**50**) i longamid B (**51**), dimerni derivati oroidina sceptorin (**52**), dibromopalau'amin (**53**), bromopirolohomarginin (**54**) i manzacidin A (**55**) dobiven iz morskih spužvi. Deniz Tasdemir et al.<sup>[9a]</sup> ukazuje da longamid B (**51**) i dibromopalau'amin (**53**) imaju obećavajuće tripanocidno djelovanje, odnosno antileishmanijsku aktivnost. Dispakamid B (**45**) i spongijacin B (**48**) pojavljuju se kao vodeći antimalarični spojevi.<sup>[10]</sup>

Slika 12. Potencijalno aktivni prirodni proizvodi na bazi pirola <sup>[10]</sup>

### 2.3. Sumporovi heterociklički spojevi

Heterocikli koji sadrže sumpor kao heteroatom jedna su od najvažnijih klasa među heterocikličkim spojevima koji se kontinuirano koriste u polju kemije. Postoji nekoliko struktura koje sadrže sumpor u raznim prirodnim spojevima i lijekovima koji služe kao biološki aktivne molekule u različitim patofiziološkim stanjima. Osim toga, zbog velike hlapljivosti i reaktivnosti sumpora, mnogi spojevi koji sadrže sumpor također imaju ulogu u aromama prehrambenih proizvoda kao što su povrće, meso i prženi proizvodi poput kave, kakaa i kikirikija. Heterocikli koji sadrže sumpor pokazali su mnoga farmakološka djelovanja poput antikancerogenog, antivirusnog, protuupalnog, antimikrobnog i antituberkuloznog. Najčešći heterocikli koji sadrže sumpor, koji su istraživani u dizajnu lijekova pripadaju petero-, šestero-, sedmeročlanim prstenovima uključujući

tiazol, izotiazol, tiofen, tiopiran, tiazolidin i tiazepin. Dostupno je nekoliko lijekova odobrenih od strane FDA koji sadrže heterocikle sa sumporom uključujući Raloxifene (**56**), dobro poznati lijek za liječenje raka dojke, Clopidogrel (**57**), koji se koristi za liječenje poremećaja perifernih arterija, Ritonavir (**58**), snažno antivirusno sredstvo, Rosiglitazon (**59**), koji se klinički koristi za liječenje dijabetesa i Thiabendazole (**60**), kao antimikotik.<sup>[11]</sup>



Slika 13. Farmaceutski lijekovi koji sadrže sumpor <sup>[11]</sup>

### 2.3.1. Tiofen

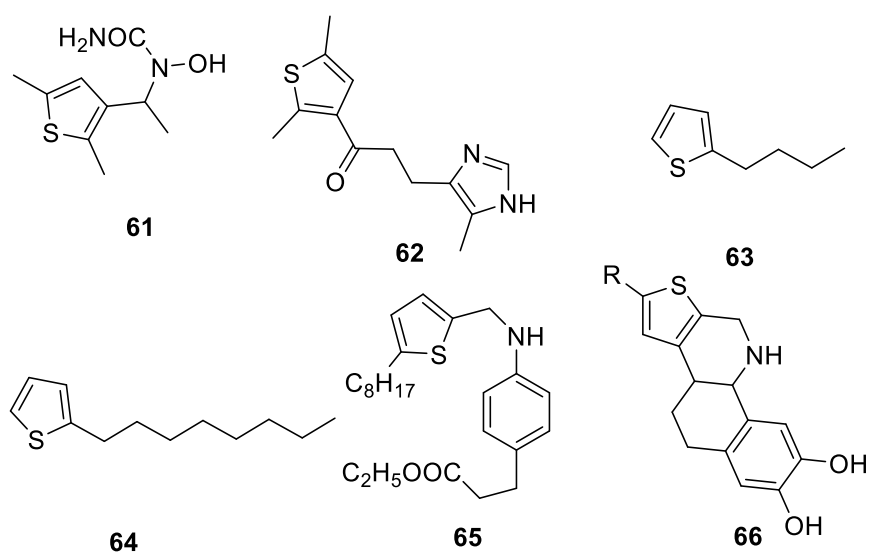
Tiofen pripada klasi heterocikličkih spojeva, a sastavljen je od peteročlanog prstena sa sumporom kao heteroatomom, molekulske formule  $C_4H_4S$ . Tiofen i njegovi derivati nalaze se u nafti i ugljenu. Tiofen je preuzet od riječi *theion*, grčke riječi za sumpor, i druge grčke riječi *phaino* što znači sjaj. Struktura tiofena može se pronaći u nekim prirodnim proizvodima, a također je sastavni dio nekoliko farmakološki aktivnih spojeva.



Slika 14. Struktura tiofena

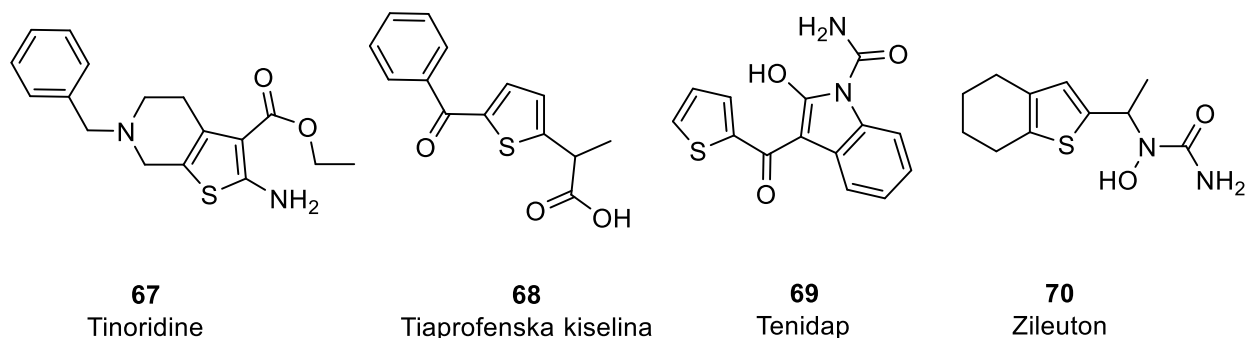
Tiofen je otkriven kao kontaminant u benzenu. Uočeno je da izatin stvara plavu boju ako se pomiješa sa sumpornom kiselinom i sirovim benzenom. Victor Meyer uspio je izolirati tvar odgovornu za ovu reakciju. Utvrđeno je da je spoj heterociklički spoj - tiofen. Tiofen ima strukturu analognu strukturi pirola, a zbog oblaka elektrona ponaša se kao izrazito reaktivan derivat benzena. [12]

U medicinskoj kemiji, derivati tiofena vrlo su dobro poznati po svojim terapijskim učincima. Mnogi derivati tiofena razvijeni su kao kemoterapijski agensi i koriste se široko u svijetu. Jezgra tiofena odlikuje se izvanrednim farmakološkim aktivnostima. Spojevi koje sadrže tiofensku jezgru pokazuju različite aktivnosti kao što je protuupalno djelovanje 1- [1-(2,5-dimetil tiofen-3-il)etil]-1-hidroksiurea (**61**) i djelovanje maleatne soli 1-(2,5-dimetiltiofen-3-il)-3-(5-metil-1-himidazol-4-il) propan-1-ona (**62**) kao antagonista serotonina koji se koristi u liječenju Alzheimerove bolesti. Isti spoj je korišten i u formuliranju tinti za računalne pisane grupe Xerox i kao sirovina za herbicide i pesticide. 2-butiltiofen (**63**) korišten je kao sirovina u sintezi antikancerogenih agenata, a 2-oktiltiofen (**64**) je korišten u sintezi anti-aterosklerotskih agenata kao što je etil 3-(4-(((5-oktiltiofen-2-il)metil)amino)fenil)propanoat (**65**). Također ima primjenu u sredstvima za kompleksiranje metala i u razvoju insekticida. Viši alkilirani tiofeni imaju različite namjene kao što je primjerice opsežno korištenje 2-heksiltiofena kao sirovina u patentima povezanim s tekućim kristalima. Što se tiče biološke aktivnosti, fuzionirani heteroaromatski sustavi (**66**) često pokazuju veću aktivnost i od većeg su interesa u odnosu na monocikličke spojeve. [12]



Slika 15. Derivati tiofena s različitim aktivnostima [12]

Tinoridine (**67**), tiaprofenska kiselina (**68**), tenidap (**69**) i zileuton (**70**) najpoznatiji su primjeri komercijalno dostupnih lijekova s protuupalnim svojstvima koji sadrže tiofenski prsten kao farmakofornu skupinu. Prva tri su nesteroidni protuupalni lijekovi koji se koriste u liječenju boli i upale. Tinoridin i tiaprofenska kiselina djeluju tako da inhibiraju enzim ciklooksigenaze, a tinoridin predstavlja snažan antiperoksidans i hvatač radikala, dok je Zileuton inhibitor lipoksigenaze. <sup>[13]</sup>



Slika 16. Tržišni protuupalni lijekovi koji sadrže tiofensku skupinu <sup>[13]</sup>

#### 2.4. Računalna organska kemija – povezivanje teorije i eksperimenta

Jedan od vodećih ciljeva kemičara je kontrolirati kemijske reakcije. To podrazumijeva detaljno poznavanje reakcijskog mehanizma i načina na koji se njime može manipulirati u svrhu smanjenja reakcijske barijere, poboljšanja stereoselektivnosti, povećanja prinosa produkta ili potiskivanja nepoželjnih nusprodukata. Kontrolirane promjene ove prirode često su potrebne za optimizaciju proizvodnje vrijednih novih materijala iz obilno dostupnih izvora uz malu potrošnju energije bez ugrožavanja našeg okoliša. Više od jednog stoljeća kemičari su mjerili entalpije aktivacije i konstante brzine reakcije kako bi naučili o svojstvima kemijskih reakcija s ciljem njihove kontrole. Kvantnokemijske metode pružile su mogućnost proučavanja svojstava prijelaznih stanja i reakcijskih međuprodukata koji nisu eksperimentalno dostupni ili određivanja brzina reakcije kombiniranjem kvantne kemije s odgovarajućim metodama reakcijske dinamike. <sup>[14]</sup>

Teorijska i računalna kemija doživjela je velik razvoj od kasnih 1960-ih godina. Izračuni su evoluirali od rješenja Schrödingerove jednadžbe s olovkom i papirom za jedan elektron u  $H_2^+$  do superračunalnih simulacija enzimskih reakcija. Do ove evolucije je došlo jer su računalni kemičari uspjeli razviti sve točnija približna rješenja Schrödingerove jednadžbe koristeći prednost nevjerovatnog napretka u brzini i kapacitetima računala. Otprilike svakog desetljeća dodijeljena je

jedna Nobelova nagrada za teorijski doprinos. Sada je računalna kemija uključena u gotovo svako područje kemije i postala je osnovni alat, baš kao i uobičajene laboratorijske tehnike kao što su spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije (NMR), infracrvena (IR) spektroskopija i spektrometrija mase (MS). Koristi se u vrlo širokom rasponu kemije i igra sve važniju ulogu u kemiji, materijalima i znanostima o životu. <sup>[15]</sup>

U organskoj kemiji, računalna kemija posebno je važna za razumijevanje struktura i svojstava spojeva i za razjašnjavanje mehanizama kemijske reakcije, a to zauzvrat pomaže u osmišljavanju novih reakcija i katalizatora. Trenutno, izračune provode ne samo teorijske i računalne skupine, već i eksperimentalne skupine za usporedbu s njihovim eksperimentalnim opažanjima, pa tako danas velik dio kemijskih publikacija sadrži određene proračune. Računalna kemija važan je alat u mehanističkim studijama kemijskih reakcija. Može pružiti detaljne plohe potencijalne energije (PES) različitih mogućih reakcijskih putova te geometrijska i elektronička svojstva reaktanata, produkata, intermedijera te prijelaznih stanja, omogućujući usporedbe s različitim eksperimentalnim opažanjima kao što su kinetika, reakcijski intermedijeri, izotopski učinci, i stereokemija. Računalne metode mogu se koristiti kao komplementarni alati za predviđanje reagensa koji dovode do reakcija na temelju izračuna reakcijskih profila. <sup>[15]</sup>

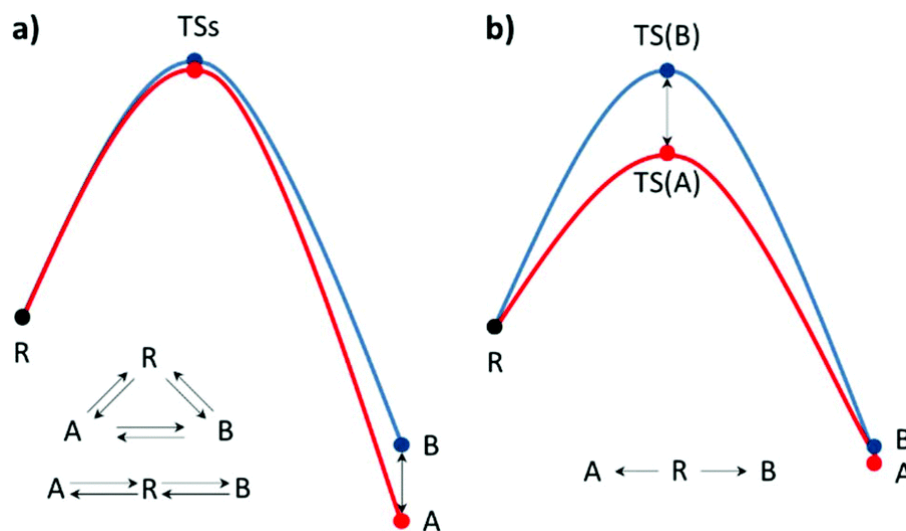
Široke primjene računalne kemije olakšane su značajnim napretkom u praktičnim računalnim paketima, posebno popularnim Gaussian nizom programa koje su inicijalno razvili Pople i sur. kao Gaussian 70 <sup>[16]</sup> i razvojem teorije funkcionala gustoće (DFT) računalne metode, koju su izvorno razvili Walter Kohn i Pierre Hohenberg (Hohenberg i Kohn, 1964;). Osnova DFT teorije je Hohenberg-Kohnov teorem <sup>[17]</sup> prema kojem energija osnovnog stanja kemijskog sustava izravno ovisi o elektronskoj gustoći danog sustava, dok se sama praktična implementacija teorije (metode) temelji na uvođenju jedno-čestičnih valnih funkcija poznatih kao Kohn-Shamove orbitale. Uključuju efekt elektronske korelacije, tj. činjenicu da elektroni u molekularnom sustavu „reagiraju“ na kretanje drugih elektrona. <sup>[15-18]</sup>

#### **2.4.1. Računalni pristupi u proučavanju regio- i stereoselektivnosti u organskoj sintezi**

Kada kemijskom reakcijom nastane smjesa stereoizomernih produkata, jedan produkt je uvijek u suvišku kao rezultat utjecaja steričkih smetnji, elektronske interakcije i samih reakcijskih uvjeta. Općenito, stereoselektivnost ovisi o razlici u aktivacijskoj energiji ili reakcijskoj energiji svakog reakcijskog puta. Stoga je za istraživanja selektivnosti i modifikacije potrebno detaljno



proučavanje reakcijskog mehanizma kvantno-kemijskim metodama. Uz pomoć teorije prijelaznog stanja (TS), aktivacijske barijere i PES-a možemo dobiti uvid u prirodu kontrole kemijske reakcije tj. da li je kemijska reakcija kinetički ili termodinamički kontrolirana. Na nju mogu utjecati temperatura, reagensi, katalizator i/ili korišteno otapalo. Kao primjer kinetičke kontrole može se navesti enantioselektivnost zbog toga što je svaki enantiomerni produkt izoenergetski (Slika 17b). Vrijedno je napomenuti da kemijska reakcija može proći kroz nekoliko putova koji su kompetitivni, stoga je za opis stereoselektivnosti i uvid u reakcijski mehanizam potreban kompleksan reakcijski model. <sup>[19]</sup>



Slika 17. Energijski profili reakcije u jednom koraku pod **a)** termodinamičkom kontrolom i **b)** kinetičkom kontrolom, gdje je R reaktant, TS prijelazno stanje, a A i B su produkti A odnosno B <sup>[19]</sup>

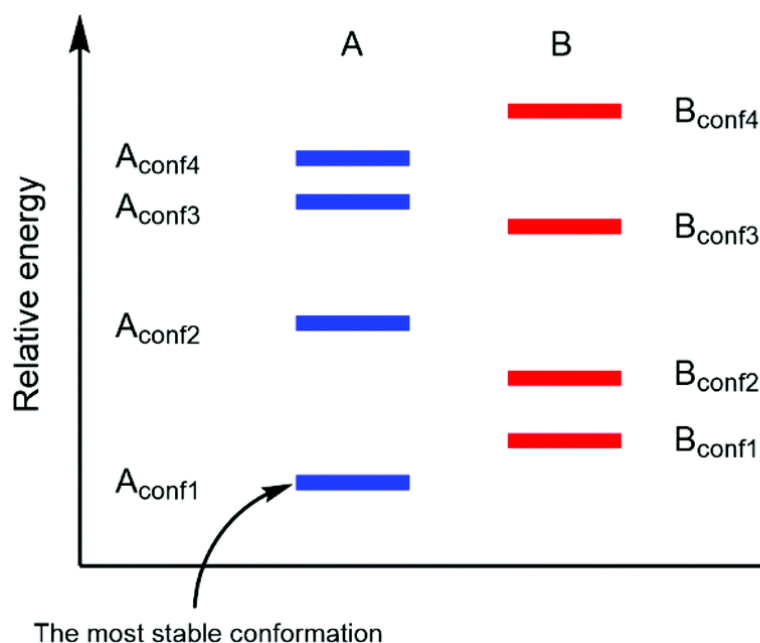
#### 2.4.1.1. Termodinamička kontrola

Kada se jedan reaktant može pretvoriti u dva stereoizomera, A i B, najjednostavniji model je proces u jednom koraku (Slika. 17). U slučaju kada su proizvodi A i B konvertibilni, omjer proizvoda ( $[A]/[B]$ ) ovisi o njihovoj relativnoj stabilnosti. Stereoselektivnost se može izraziti pomoću jednadžbe ravnoteže koja je povezana sa standardnom slobodnom Gibbsovom energijom reakcije nastajanja određenog stereoizomera pri danoj temperaturi

$$\frac{[A]}{[B]} = K = \exp \frac{-\Delta G^\circ}{RT} \quad (1)$$

gdje se  $\Delta G^\circ$  može izračunati pomoću teorijskog pristupa s točnošću termodinamičkih podataka unutar 1-2 kcal mol<sup>-1</sup>. Kako je prikazano, relativna stabilnost dva produkta stoga se može izračunati iz razlike u standardnim Gibbsovim slobodnim energijama formiranja pojedinih streoizomera na odgovarajućoj temperature pri čemu je potreban termodinamički proračun za svaki konformer produkta. Kako u realnim uvjetima postoji više od jednog konformera za svaki dijastereomerni produkt (Slika 18.) omjer produkata kao funkcija njihove slobodne Gibbsove energije može se izraziti na slijedeći način:

$$\frac{[A]}{[B]} = \frac{1 + \exp(\Delta G_{A1} - \Delta G_{A2})/RT + \exp(\Delta G_{A1} - \Delta G_{A3})/RT + \dots}{\exp(\Delta G_{A1} - \Delta G_{B1})/RT + \exp(\Delta G_{B2} - \Delta G_{A2})/RT + \exp(\Delta G_{B3} - \Delta G_{A3})/RT + \dots} \quad (2)$$



Slika 18. Prikaz relativnih energija svake konformacije dijastereomernog produkta A i B <sup>[18]</sup>

Kao što je prikazano u (2), temeljna pogreška računalnih predviđanja može se dogoditi ako su samo najstabilniji konformeri uzeti u obzir. <sup>[19]</sup>

#### 2.4.1.2. Kinetička kontrola

Kada dva konkurentna puta vode do različitih produkata i jedan produkt ne može prelaziti u drugi, pretpostavlja da će uslijediti kemijska reakcija na putu minimalne energije (MEP) na PES-u. Prema

termodinamičkoj jednadžbi, brzina kemijske reakcije vezana je uz Boltzmannovu jednadžbu raspodjele i aktivacijsku energiju reakcije. Stoga je selektivnost reakcije povezana s relativnom brzinom formiranja svakog produkta,

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad (3)$$

$$\frac{[A]}{[B]} = \frac{k_{[A]}}{k_{[B]}} = \exp^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT} \quad (4)$$

gdje je  $k_B$  Boltzmanova konstanta,  $h$  Plankova konstanta i  $\Delta G^\ddagger$  aktivacijska slobodna energija. Kao što je prikazano u jednadžbama, kinetička kontrola usredotočuje se na ponašanje prijelaznog stanja. <sup>[19]</sup>

#### 2.4.1.3. Proučavanje selektivnosti reakcije pomoću DFT izračuna - *Selektivne*

*intramolekularne [3 + 2] cikloadicije katalizirane PtCl<sub>2</sub>-om*

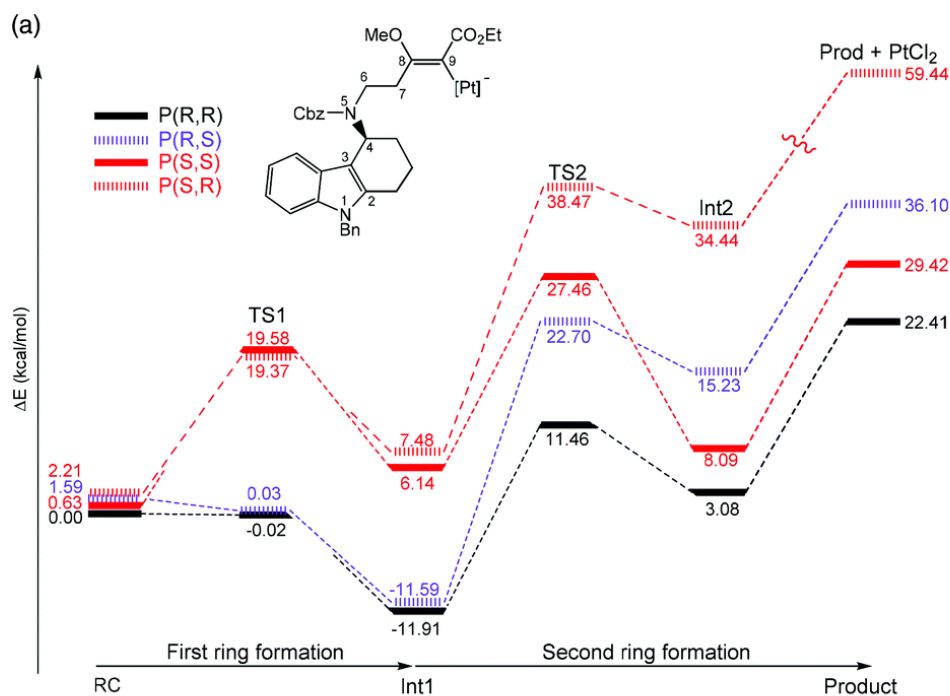
Kopsan alkaloidi su skupina prirodnih proizvoda koji imaju jedinstvenu heptacikličku strukturu koja je izvedena iz biljke *Kosia*. Jia i suradnici nedavno su izvijestili o totalnoj sintezi ove molekularne strukture. Utvrđeno je da je intramolekularna [3 + 2] cikloadicija ključni korak koji daje stereočisti proizvod u blagim uvjetima. Štoviše, PtCl<sub>2</sub> bez liganda korišten je kao katalizator u dikloroetanu. Autori su koristili računalne simulacije za modeliranje reakcije fokusirajući se na korak ciklizacije. Proučavane su dvije enantiomerne formacije na atomu C3, zajedno s dvije diastereomerne formacije na atomu C6. Prema tome, ispitana su četiri reakcijska puta (slika 19a). B3LYP funkcional korištena je za optimizaciju geometrije i frekvencijski račun u kombinaciji sa 6-31G(d,p) osnovnim skupom za atome nemetala i ECP (Effective Core Potential) - SDD-osnovnim skupom za atome Pt. Efekti otapala uključeni su u račun korištenjem PCM (Polarizable Continuum Model) modela single-point izračunima konačne energije na istoj razini teorije. Proračuni su pokazali da je najpovoljniji put kada je stereokemija na C3 i C7 R-izomerna. Pored navedenog proračuni su doveli do još nekoliko zanimljivih spoznaja: <sup>[19-20]</sup>

(1) formiranje prvog prstena odvija se bez barijera i za P(R,R) i za P(R,S) puteve, dok je energija aktivacije relativno visoka (>18 kcal mol<sup>-1</sup>) za P(S,S) i P(S,R) puteve kao rezultat visokog strukturnog ograničenja koji je omogućio nepovoljnu *trans*-konformaciju između C4–N5 i C3–C7 veze (Slika 19b).

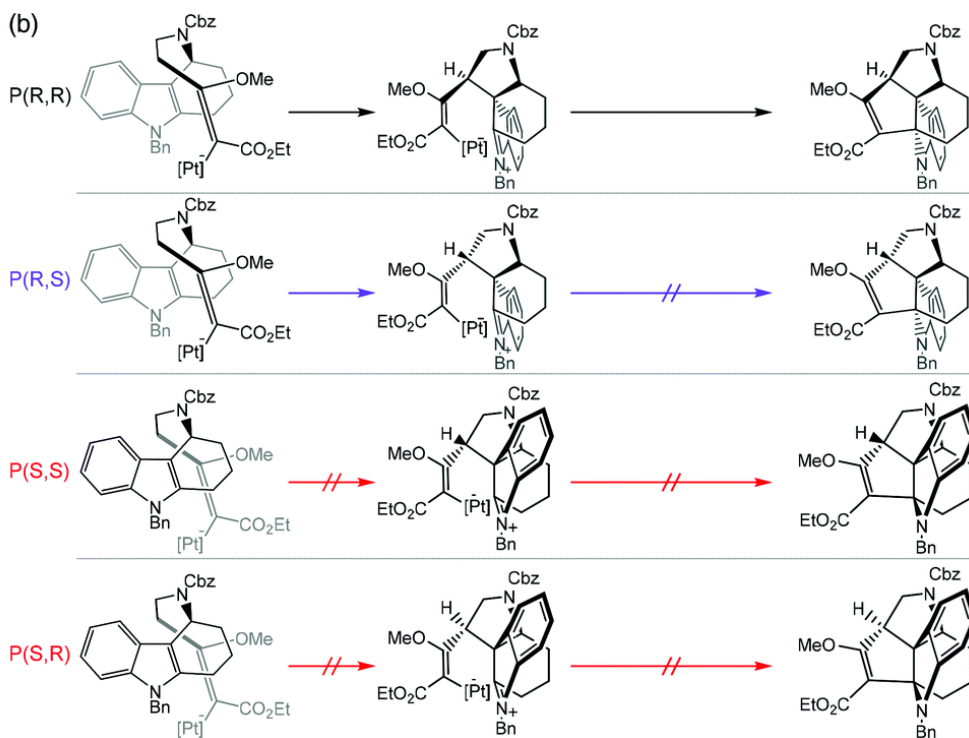
(2) Formiranje drugog prstena, odvija se drugačije za svaki diastomerni produkt. TS2 za P(R,R) i P(R,S) razlikuju se u energiji za 10,92 kcal mol<sup>-1</sup>.

(3) Dva su ključna čimbenika koji su smanjili aktivacijsku energiju formiranja drugog prstena P(R,R) put; (i) veće preklapanje HOMO-1 i LUMO od Int1 i (ii) konformacijsko ograničenje Int1 na atomu C7, u kojem je bočni lanac olefina okrenut od orijentacije neophodne za stvaranje veze u P(R,S) putu.

(4) Prema ukupnim energijskim profilima (Slika 19a), reakcija P(R,R) puta je najpovoljnija. Na mogućnost reverzibilne reakcije ukazuju relativno mali razmaci za Int2 u TS2 i Int1 u TS1. Međutim, oni su puno sporiji nego reakcija P(R,R) puta iz reaktanta (RC) u Int1. [19-20]



Slika 19. a) Dijagrami ukupne energije (u kcal mol<sup>-1</sup>), kako je utvrđeno na razini PCM/B3LYP6-31G(d,p) + SDD//B3LYP/6-31G(d,p) + SDD za reakcijske puteve koji dovode do različitih enantiomernih produkta C2 i C6 koji se nazivaju P(R,R), P(R,S), P(S,S) i P(S,R) [19]



Slika 19. b) Specije iz različitih reakcijskih puteva; P(R,R), P(R,S), P(S,S) i P(S,R) [19]

#### 2.4.2. Reaktivnost i selektivnost u Wittigovoj reakciji

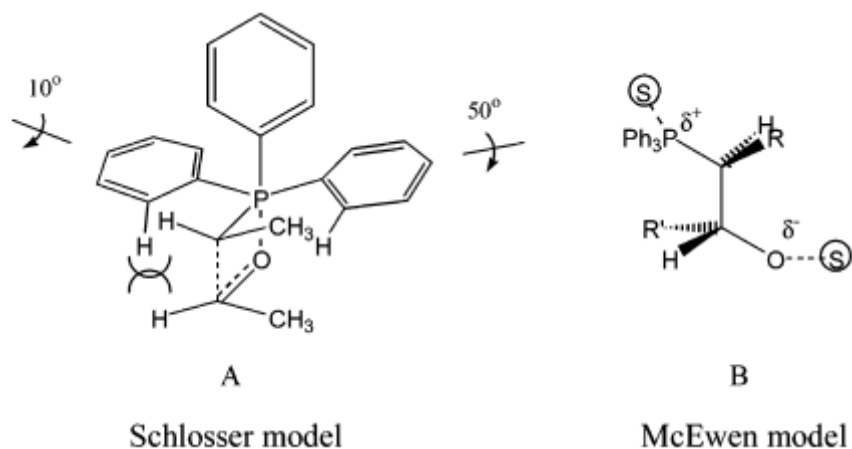
Uloženi su veliki napori da se razjasni reakcijski mehanizam Wittigove reakcije. Opće je prihvaćeno da glavni koraci u mehanizmu uključuju formalnu [2+2] cikloadiciju da nastane oksafosfetanski intermedijer, pseudorotaciju na fosforovom atomu i razgradnju cikličkog intermedijera do olefina i fosfin oksida. Ovaj niz koraka je čvrsto podržan otkrivanjem oksafosfetana pomoću niske temperature  $^{31}\text{P}$  NMR tijekom reakcija ne- i semistabiliziranih ilida. Sa stabiliziranim ilidima  $\text{R}_3\text{PCHCO}_2\text{R}'$ , oksafosfetani su manje stabilni i brzo se razlažu na alken i fosfin oksid i, prema tome, još nisu bili promatrani.

$^{31}\text{P}$  NMR praćenje Wittigove reakcije pokazalo je da stvaranje oksafosfetana obično nepovratno. Ovo je eksperimentalno potvrđeno u reakcijama koje su uključivali neovisno stvaranje ovih intermedijera u prisutnosti reaktivnih aldehida. S obzirom da je korak stvaranja oksafosfetana nepovratan, on određuje reaktivnost kao i E/Z selektivnost produkta.

Selektivnost može biti vrlo različita kada se polazi s različitim vrstama ilida ( $\text{Y}_3\text{PCHR}$ ) i može također ovisiti o prirodi ko-reaktanta karbonilnog spoja ( $\text{R}'\text{R}''\text{C}=\text{O}$ ). Uložen je znatan trud u razvoj racionalnih modela za objašnjenje promatranih omjera izomera. Schlosser je predložio jedan od

prvih modela ključne početne cikloadicije prijelaznog stanja, te je predložio da interakcija ilidnog supstituenta s fenilnim supstuentom na fosforu dovodi do sklonosti planarnoj prijelaznoj strukturi s četiri središta kao što je prikazano na slici 20 (struktura A). U ovom modelu prostorno odbijanje između *o*-vodikovog atoma fenilne skupine i supstituenta na aldehidu važan je faktor koji čini *cis* prijelazno stanje stabilnije od *trans*, te stoga objašnjava *Z* selektivnost za reakcije nestabiliziranih ilida. Međutim, ovaj model ne uzima u obzir visoku *E* selektivnost uočenu kod stabiliziranih ilida.

Nedavno su McEwen i sur. proučavali prvi korak reakcija pomoću MNDO-PM3 metoda. Prijelazna stanja dobiveni na ovoj razini teorije uključuju *syn* pristup za reaktante i pokazuju značajno C-C vezanje, sa samo malom količinom P-O vezivanja. Mala količina P-O vezivanja odgovara elektronskoj strukturi vrlo sličnoj betainu na TS. Autori stoga sugeriraju da je sklonost *syn* pristupu posljedica okoliša plinovite faze koji se koristi u izračunima, dok bi u prisutnosti otapala anti geometrija bila bolje solvatizirana i stoga favorizirana. Autori također sugeriraju da bi antiadiციjski TS mogao voditi izravno na oksafosfetan rotacijom oko C-C veze bez formiranja diskretnog betainskog intermedijera. U anti prijelaznom stanju (struktura B; slika 20), sugerirali su da bi eritro forma bila favorizirana zbog 1,2 interakcija, a time i vodeća do preferiranog stvaranja *cis* oksafosfetana i *Z* alkena [21]

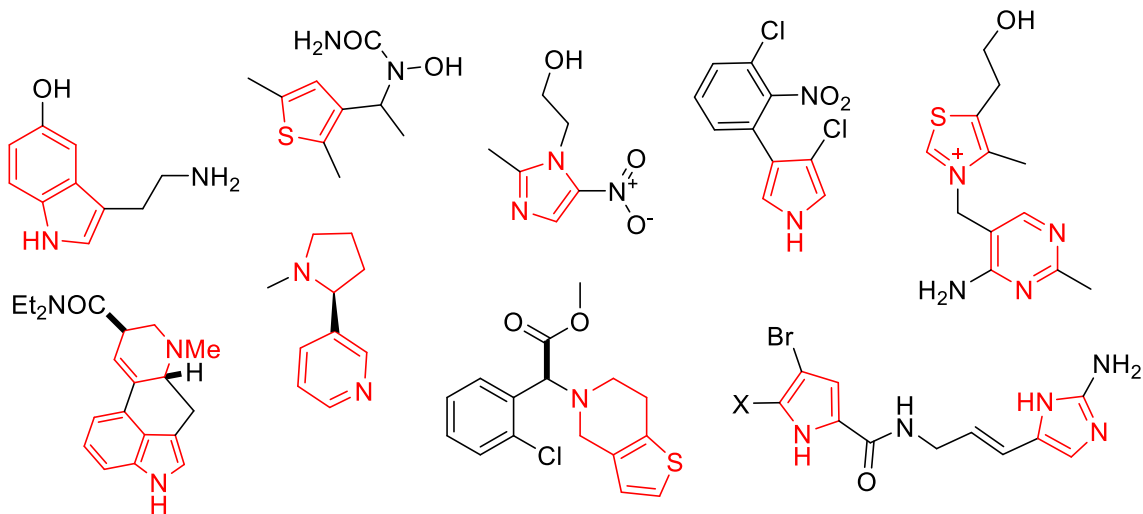


Slika 20. Modeli TS strukture [21]

### 3. REZULTATI RASPRAVA

#### 3.1 Uvod

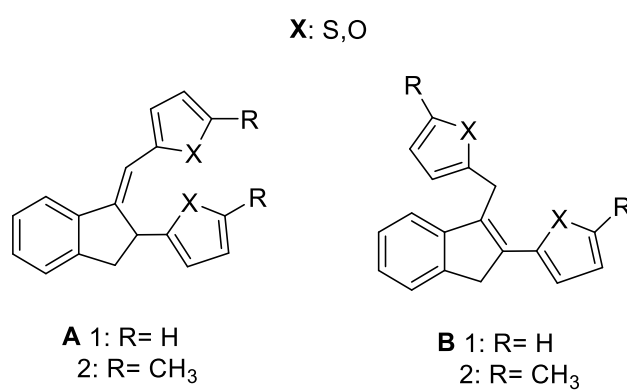
Heterociklički sustavi sastavni su dio većine biološki aktivnih spojeva koje prepoznajemo kao lijekove, vitamine, hormone i različite prirodne proizvode (Slika 1)



Slika 1. Značajni biološki aktivni spojevi na bazi heterocikla [8,9,11,13]

Kao rezultat toga, heterociklička kemija je fokus velikog dijela kemijskih istraživanja, a uspješna primjena heterocikličkih spojeva proizlazi iz njihove složenosti čime se osigurava praktično neograničen niz strukturalno novih spojeva sa širokim rasponom fizičkih, kemijskih i bioloških svojstava, te širok spektar reaktivnosti i stabilnosti. Iako dosta istražena, upravo zbog svoje složenosti i mogućnosti za uvođenjem novih supstituenata, kemija heterocikličkih spojeva se još uvijek mijenja i razvija. Sintaza heterocikličkih spojeva nedvojbeno je jedna od najstarijih, a ujedno i jedna od najmlađih disciplina organske kemije. Shodno tome, u ovome radu, provedena je funkcionalizacija heterocikličkih spojeva, a sami cilj istraživanja bio je ispitati reaktivnost heterocikličkih derivata termičkim reakcijama u kiselome mediju. Dosadašnja istraživanja upućuju na mogućnost dobivanja novih polickličkih struktura (Slika 2.) termičkom transformacijom što se pokazalo kao jednostavna procedura sinteze novih spojeva. U ovome istraživanju razmatrala se termička stabilnost heterocikličkih spojeva sa sumporom i dušikom, paralelno uz termičku stabilnost ne-heterocikličkih spojeva, karbocikličkog i alifatskog derivata, za bolji uvid utjecaja

heterocikličke jezgre na samu reaktivnost stilinskih derivata i mogućnost dobivanja novih kompleksnih struktura. Također, osim same sinteze spojeva, izrazito je važno i poznavati reakcijski mehanizam radi čega su provedeni kvantno-kemijski poračuni u svrhu predviđanja energijski najpovoljnijih reakcijskih puteva te strukture nastalih produkata, ali i u cilju razumijevanja reaktivnosti određenih spojeva. Računalna kemija je vrlo značajna jer razvijanjem modela omogućuje dublje razumijevanje kemijskog procesa i dobivenih eksperimentalnih podataka. [3,22,23]



Slika 2. Heterociklički derivati indanskih i indenskih produkata termičke reakcije

## 3.2. Sinteza i spektroskopska karakterizacija stilbenških sustava

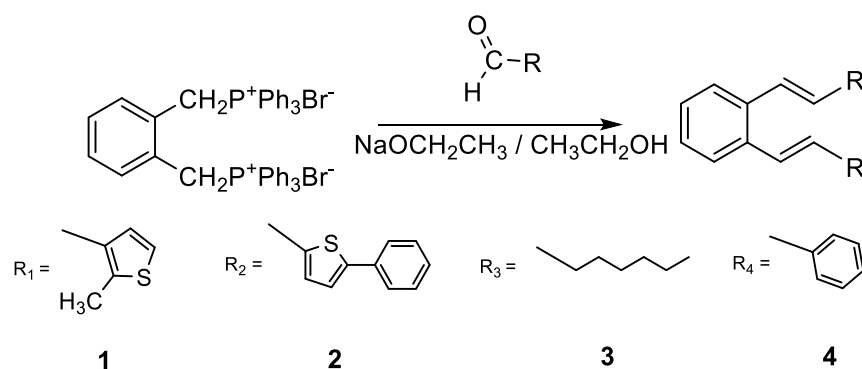
### 3.2.1. Wittigova reakcija

Svi početni prekursori pripremljeni su Wittigovom reakcijom iz jednog ekvivalenta difosfonijeve soli  $\alpha,\alpha'$ -o-ksilendibromida i 2,2 ekvivalenta odgovarajućeg aldehida uz natrijev etoksid kao bazu (Shema 1.- 2.). Općeniti mehanizam Wittigove reakcije u kojoj iz aldehida ili ketona, uz korištenje organofosfornih ilida, nastaju supstituirani alkeni dan je na shemi 3. Wittigovom reakcijom omogućeno je dobivanje produkta točno određene stereokemije i dobivanja dvostruke C=C veze na točno određenom mjestu. Reakcijom mogu nastati (*E*) ili (*Z*) izomeri, te smjesa dvaju izomera pri čemu tip ilida i reakcijski uvjeti igraju ključnu ulogu u određivanju stereokemije. [24,25]

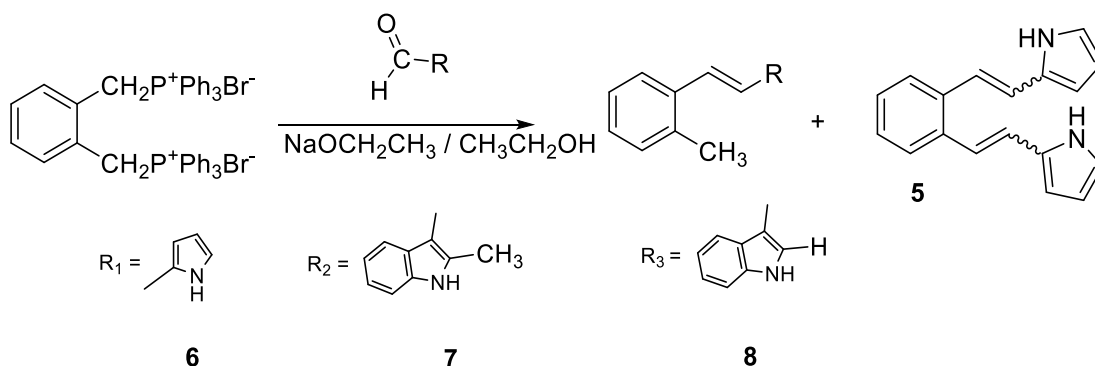
Za sintezu stilbenških sustava, Wittigova reakcija je provedena s 2-metiltiofen-3-karbaldehidom (**1**), 5-feniltiofen-2-karbaldehidom (**2**), benzaldehidom (**3**), heksanalom (**4**), indol-3-karbaldehidom (**8**), 2-metilindol-3-karbaldehidom (**7**), i pirol-2-karbaldehidom (**5**, **6**). Svi



aldehydi su komercijalno dostupni osim 2-metiltiofen-3-karbaldehida čija je sinteza opisana u sljedećem poglavlju.

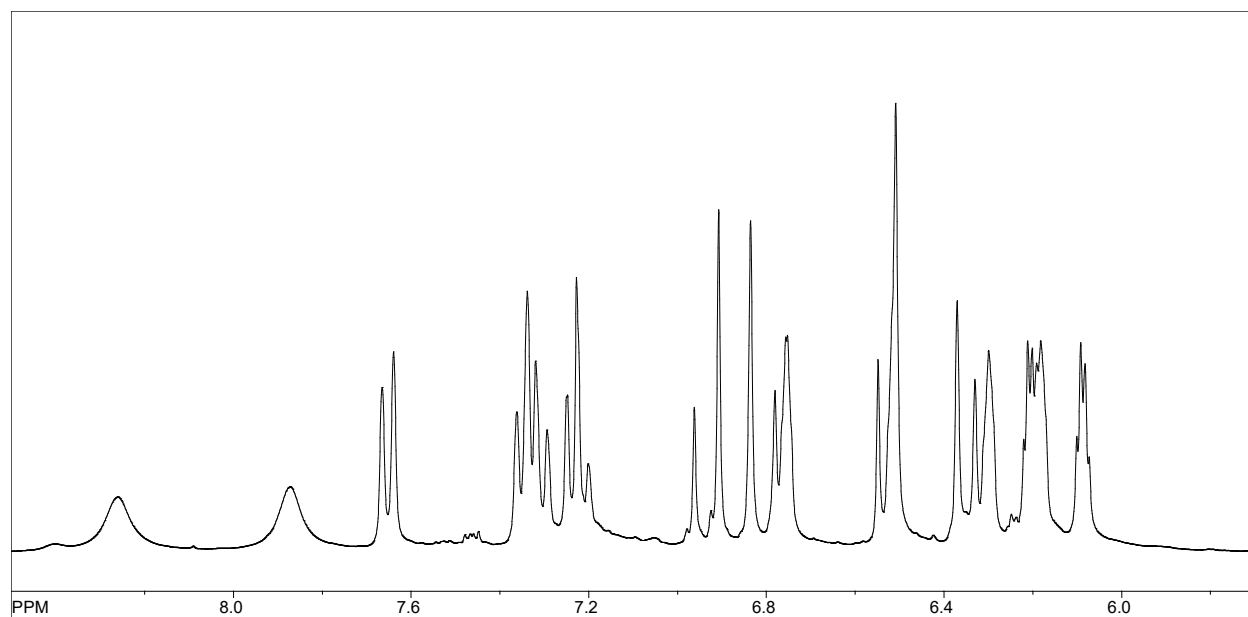
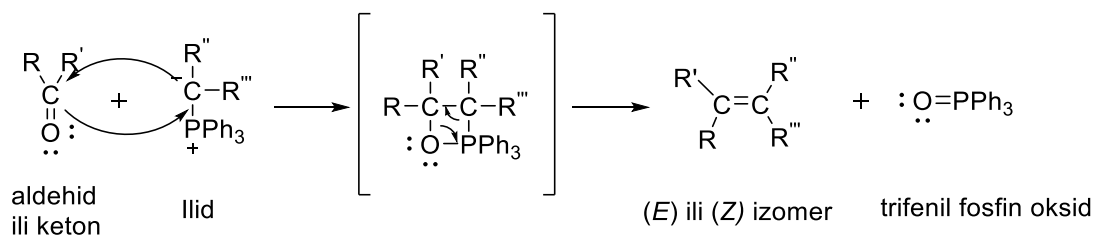


Shema 1. Sinteza stilbenskih sustava Wittigovom reakcijom



Shema 2. Sinteza monosupstituiranih i stilbenskih sustava s dušikom Wittigovom reakcijom

Kao reprezentativni primjer, prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar *-cis,trans* izomera pirolskog derivata **5** (Slika 3.). Na spektru su jasno uočljiva dva široka singleta od 7,8 do 8,3 ppm-a koji odgovaraju vodikovim protonima na dušiku. Također, vidljivi su etenski protoni s karakterističnim *trans* konstantama sprege od 16,7 Hz na 6,8 i 6,9 ppm-a u obliku dubleta, dok su etenski *cis* protoni na 6,3 ppm-a. Signali pirolskih protona uočljivi su u intervalu od 6,0 do 6,3 ppm-a.


 Slika 3.  $^1\text{H}$  NMR spektar *-cis,trans* izomera pirolskog derivata **5**

 Shema 3. Općeniti mehanizam Wittigove reakcije <sup>[26]</sup>

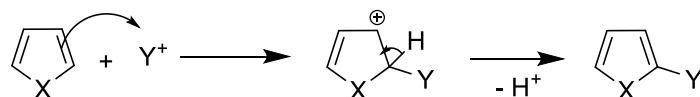
Svi spojevi, osim sustava s dušikom, pokazali su veliku reaktivnost te su stilbenški produkti dobiveni u značajnom iskorištenju (**1-4**). 3-supstituirani tiofenski produkt (**1**) dobiven je u obliku smjese *-cis,trans* i *-trans,trans* izomera u omjeru 1:1. Alifatski (**3**) i benzo (**4**) derivati dobiveni su obliku smjese *-cis,cis*, *-cis,trans* i *-trans,trans* izomera u omjeru 1:3:3 u slučaju spoja **3**, odnosno 2:1:3 za benzo-derivat (**4**).

Pirol i indol, kao predstavnici heterocikličkih spojeva s dušikom, pokazali su se manje reaktivnima u odnosu na ostale derivate. Provedba reakcije s indolskim reaktantom, u oba slučaja dovela je do ulaska indolske jezgre samo s jedne strane te je monometilirani spoj dobiven kao glavni produkt (**7,8**). U slučaju kada je reakcija provedena s pirol-2-karboksialdehidom, uz monometilirani produkt (**6**), dobivena je i smjesa izomera divinilnog produkta s dvije pirolske jezgre. (**5**). Pretpostavka slabije reaktivnosti derivata s dušikom je prisutnost kiselog dušika u pirolskoj i

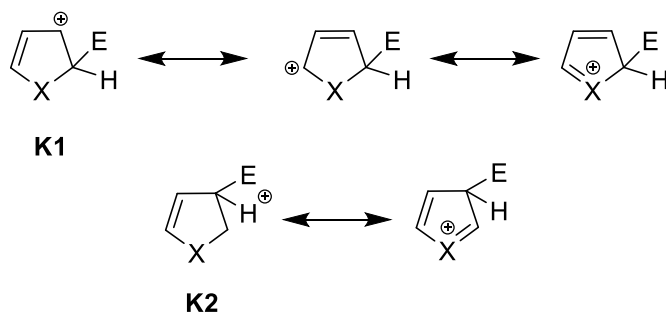
indolskoj jezgri ali i sterička smetnja indolskog derivata koja ograničava ulazak na samo jednu indolsku jezgru, što je dodatno objašnjeno u poglavlju Rezultati kvantno-kemijskih proračuna (Optimizacija geometrije indolskih i pirolskih derivata).

### 3.2.2. Sinteza 2-metiltiofen-3- karbaldehida

Za sintezu produkta **1**, prije provođenja same Wittigove reakcije bilo je potrebno naći proceduru za dobivanje 2-metiltiofen-3-karbaldehida koji sudjeluje u reakciji, a nije komercijalno dostupan. Prema literaturnim podacima, elektrofilna supstitucija kod pirola, furana i tiofena se preferirano odvija na poziciji C-2, (Shema 4.). Napad elektrofila kod sva tri heterocikla dovest će do stvaranja 2- i 3-supstituiranih spojeva putem karbokationa **K1**, odnosno **K2** (Slika 4). Supstitucija se preferirano odvija na položaju C-2 jer intermedijer dobiven napadom na ovoj poziciji stabilniji je od intermedijera dobivenog napadom na C-3. Pozitivni naboj u intermedijaru **K1** više je delokaliziran nego kod intermedijera **K2** i stoga je stabilniji i povoljniji intermedijer. [26]



Shema 4. Reakcije elektrofilne supstitucije na položaju C-2 karakteristične za pirol, furan i tiofen [26]

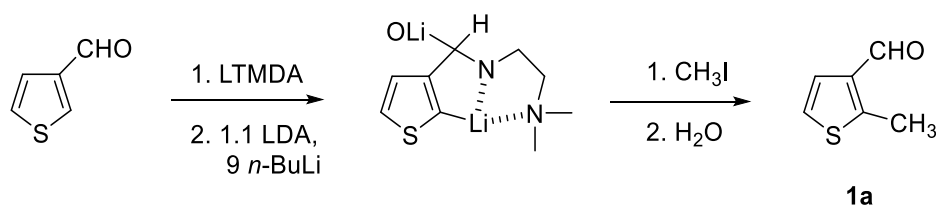


Slika 4. Rezonantne strukture karbokationa **K1** i **K2** u reakcijama elektrofilne supstitucije pirola, furana i tiofena [26]

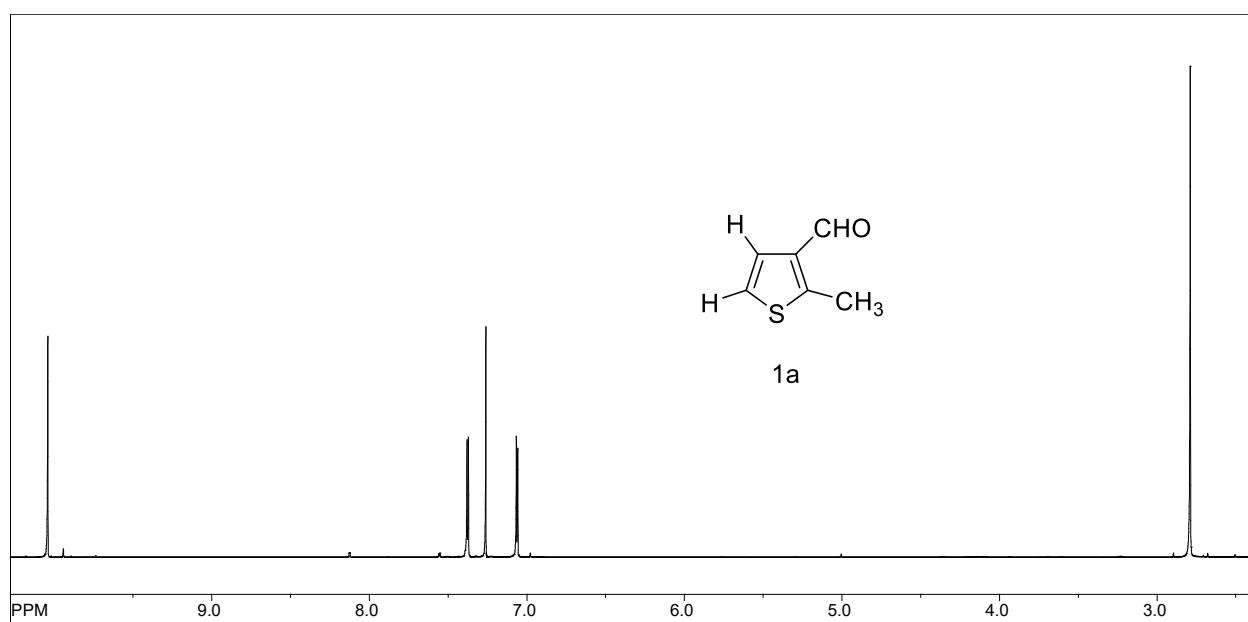
Iako je C-2 položaj preferiran u reakcijama supstitucije kod pirola, furana i tiofena, uspješno su sintetizirani i 3- supstituirani derivati koji su komercijalno dostupni ali znatno skuplji od analognih 2- supstituiranih derivata. Jedan od 3-supstituiranih derivata tiofena, dostupnih na zavodu Organske kemije, FKIT, je tiofen-3-karbaldehid, koji se pokazao od velikog interesa za daljnji

tijek istraživanja. Međutim, za potrebe provođenja Wittigove reakcije i dobivanja spoja **1**, koji bi prema prijašnjim istraživanjima i pretpostavkama termičkim transformacijama trebao dati nove policikličke strukture, bilo je potrebno uvesti metilnu skupinu na položaj 2 u tiofen-3-karbaldehid, što se pokazalo izrazito nepogodnim zbog steričkih smetnji aldehydne skupine.

Daniel L. Comins i suradnici uspjeli su usmjeriti metiliranje u ciljani položaj uz pomoć određenih reagensa. Korištenje *N,N,N*-trimetiletildiamina kao aminske komponente i *n*-butilitija u suvišku dovode do litiranja u položaj 2 te do 2,5-dimetiliranja. Mješavina *n*-butilitija i litijevog diisopropilamida za litiranje sprječavaju dimetiliranje. Sintaza spoja provedena je prema proceduri navedenog znanstvenog rada. Aldehid je potvrđen spektroskopskim karakteristikama, te je dobiven u vrlo dobrom iskorištenju. [27]



Shema 5. Reakcija sinteze 2-metiltiofen-3-karbaldehida [27]

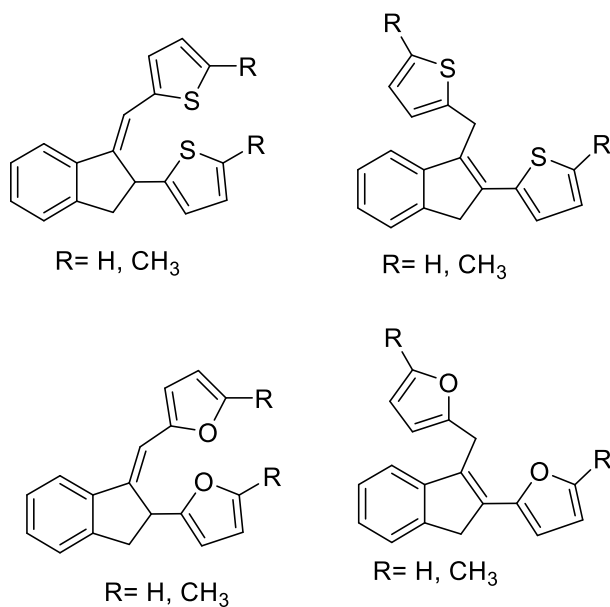


Slika 5.  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-metil-3-tiofen-karbaldehida **1a** ( $\text{CDCl}_3$ )

Slika 5. prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektar dobivenog produkta **1a**. Na 10 ppm-a jasno je uočljiv signal formilne skupine, dok se tiofenski protoni nalaze na 7,1 i 7,4 ppm-a, s odgovarajućim konstantama sprege od 5 Hz. Signal protona metilne skupine nalazi se u karakterističnom području na 2,8 ppm-a.

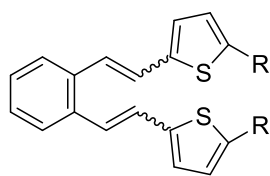
### 3.3. Termička ispitivanja u kiselom mediju

Prema prethodnim istraživanjima na sličnim heterocikličkim sustavima, ustanovljeno je da zagrijavanje u kiselim uvjetima dovodi do formiranja intramolekulskih indanskih i indenskih produkata koji se mogu naći u velikom spektru biološki aktivnih molekula i koristiti kao korisne ‘skele’ u razvoju farmaceutskih i komercijalnih lijekova.

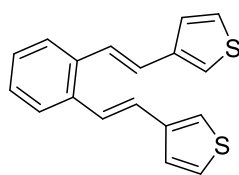


Slika 6. Strukture indanskih i indenskih produkata dobivenih u prethodnim istraživanjima

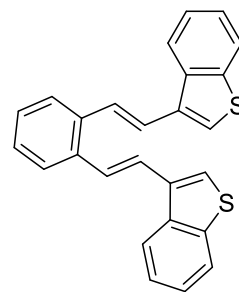
Istraživanja su provedena na različito supstituiranim tiofenskim i furanskim derivatima **A-F** (Slika 7.). Formiranje produkata prikazanih na slici 6. uočeno je samo kod 2-supstituiranih derivata **A** i **D**, dok su se 3-supstituirani derivati **B** i **E** te benzoderivati **C** i **F** pokazali kao nereaktivni. [22-23]



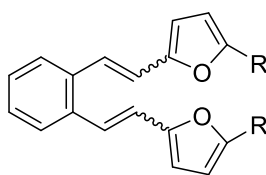
**A:** 1: R= H  
2: R= CH<sub>3</sub>



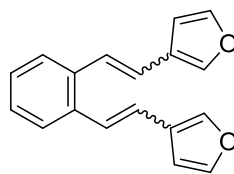
**B:** 3-tienil



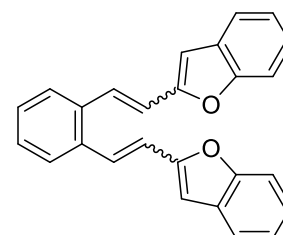
**C:** 3-benzotienil



**D:** 1: R= H  
2: R= CH<sub>3</sub>



**E:** 3-fenil



**F:** 2-benzofenil

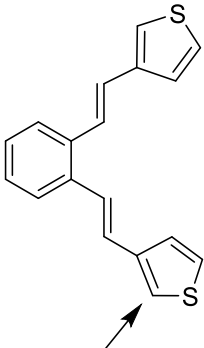
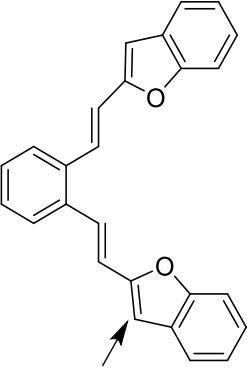
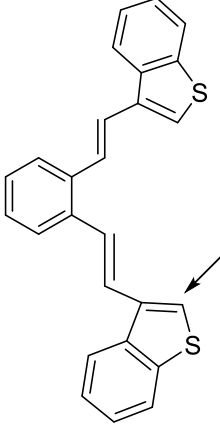
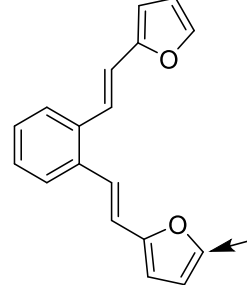
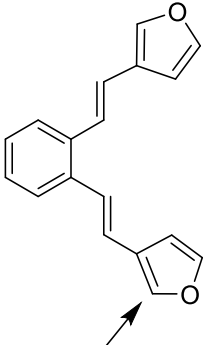
Slika 7. Istraživani stilbenški sustavi

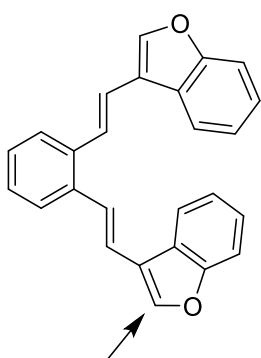
Kvantno-kemijskim proračunima došlo se do zaključka da je nastanak indanskih i indenskih produkata moguć preko karbokationskog intermedijera koji nastaje protoniranjem dvostruke veze početnog stilbenškog sustava. Međutim, primjećeno je da reaktivnost u kiselim uvjetima značajno ovisi o položaju supstituenta na heterocikličkoj jezgri. Daljnjim kvantno-kemijskim istraživanjem ustanovljeno je da supstituent na određenom položaju heterocikličke jezre može usmjeriti protoniranje na dvostruku vezu i omogućiti reaktivnost derivata koji su se inače pokazali nereaktivni. [29]

U svrhu istraživanja nereaktivnih 3-supstituiranih derivata, ispitalo se najpovoljnije mjesto protoniranja pojedinih sustava. U tablici 3. prikazan je najpovoljniji položaj protoniranja (položaj označen strelicom), te ukoliko se na tom položaju nalazi supstituent tada se protonira dvostruka veza (željeni položaj). Uz podatak o razlici u Gibbsovoj slobodnoj energiji željene i najpovoljnije protonirane strukture ( $\Delta G^* = G^*_i - G^*_j$ ), dan je i omjer vjerojatnosti pojavljivanja željene i najpovoljnije protonirane strukture ( $p_i/p_j$ ). Prema tim podacima došlo se do zaključka da kod 3-

supstituiranog derivata, najpovoljniji položaj je slobodan te ne dolazi do protoniranja dvostruke veze, a time ni ne dolazi do nastajanja novih produkata. [29]

**Tablica 1.** Različiti položaji protoniranja (“i”, željeni položaj; “j” najpovoljniji položaj)

	$\Delta G^* = 23,22 \text{ kJ mol}^{-1}$ $pi/pj = 8,5 \times 10^{-5}$		$\Delta G^* = 17,57 \text{ kJ mol}^{-1}$ $pi/pj = 8,3 \times 10^{-4}$
	$\Delta G^* = 7,91 \text{ kJ mol}^{-1}$ $pi/pj = 4,2 \times 10^{-2}$		$\Delta G^* = 25,15 \text{ kJ mol}^{-1}$ $pi/pj = 3,94 \times 10^{-5}$
	$\Delta G^* = 39,87 \text{ kJ mol}^{-1}$ $pi/pj = 1,04 \times 10^{-7}$		

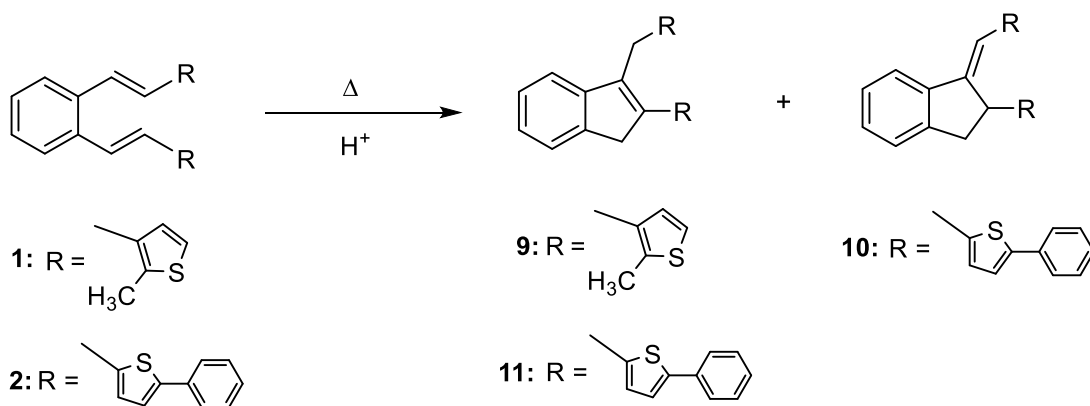


$$\Delta G^* = 4,23 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$p_i/p_j = 0,18$$

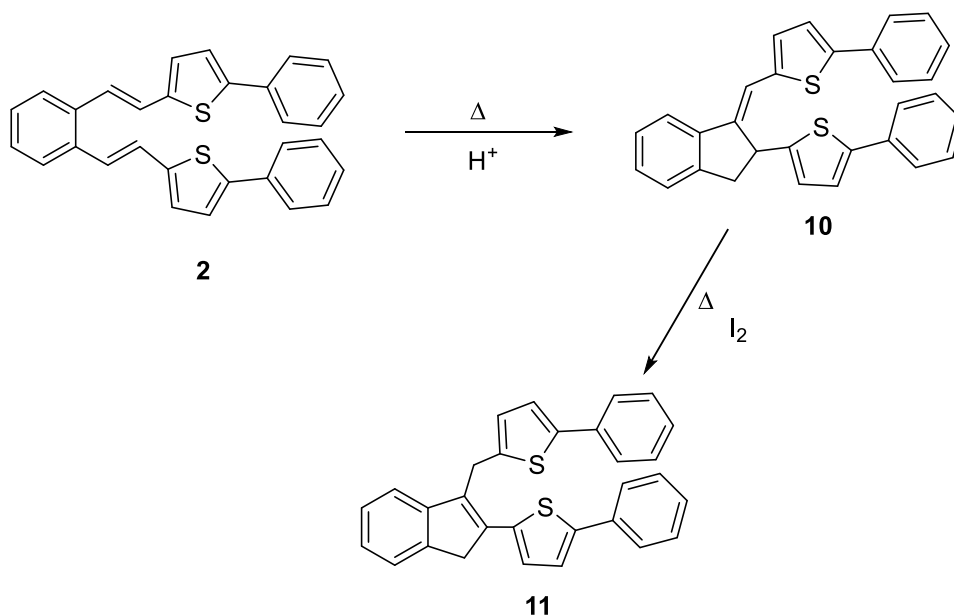
Jedan od ciljeva ovog rada je eksperimentalno dokazati prethodno ispitane računске pretpostavke.

U tu svrhu, svi prethodno priređeni stilbensi sustavi (**1-5**) termički su ispitani u kiselim uvjetima.



Shema 6. Termičke reakcije 2-, i 3- supstituiranih tiofenskih derivata **1** i **2**





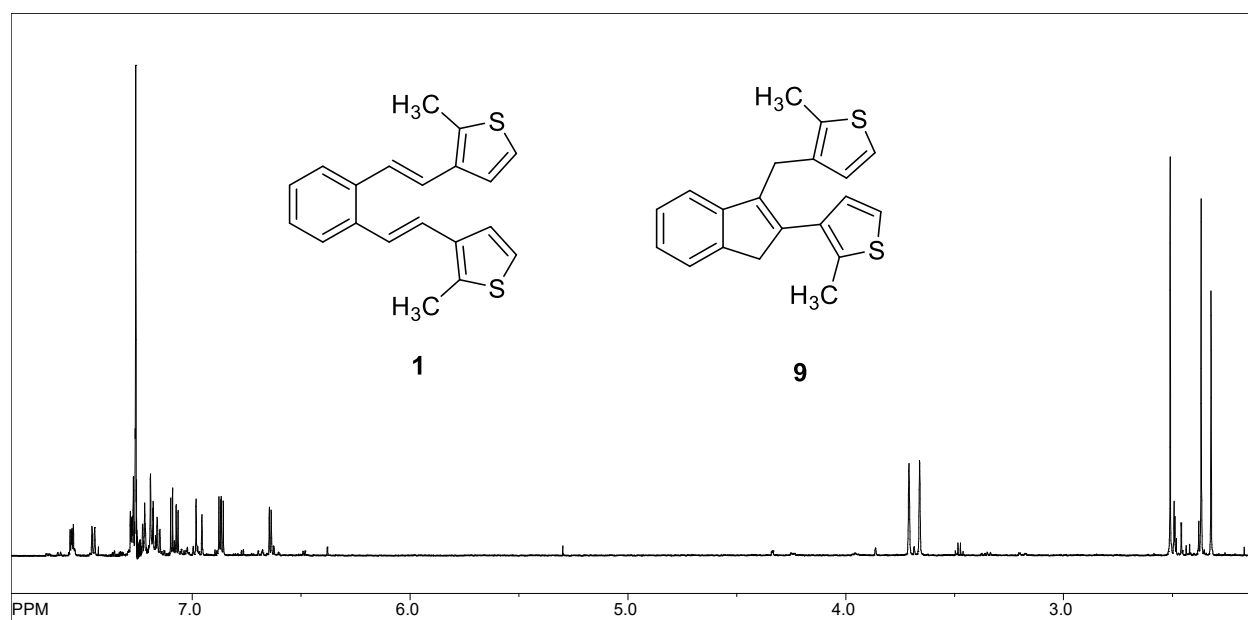
Shema 7. Formiranje indanskih i indenskih produkata kod 2- supstituiranog derivata **2**

Na shemi 6. prikazana je reaktivnost različito supstituiranih tiofenskih derivata **1** i **2**. U skladu s prethodnim rezultatima, potvrđeno je formiranje indanskog i indenskog derivata kao produkta u slučaju 2-supstituiranih derivata **2**, bez obzira na veličinu i prirodu supstituenta na položaju 5 tiofenske jezgre. Međutim, zanimljivije je za uočiti da se i metil supstituirani 3 -tiofenski derivat **1** pokazao reaktivnim za razliku od nesupstituiranog 3-tiofenskog derivata (Slika 7. struktura **B**) čime je dokazana pretpostavka kvantno-kemijskih izračuna o mogućnosti manipulacije mjesta protoniranja uvođenjem supstituenta na heterocikličku jezgru.

Također, interesantno je za uočiti da reakcijska smjesa u slučaju 3-tiofenskog derivata, pokazuje prisutnost samo indenskog produkta **9** i početnog spoja **1** u obliku *-trans,trans* izomera u omjeru 2:1, dok u slučaju 2-tiofenskog derivata **2** smjesa sadrži većinski indanski **10**, te indenski produkt **11** i početni spoj u obliku *-trans,trans* izomera **2** u omjeru 4:1:1. Pretpostavka je da bi do razlike u formiranju produkata moglo nastati radi sporije reaktivnosti 2-tiofenskog derivata, uslijed prisutnosti sterički ometanih fenilnih skupina, pri čemu se kao glavni produkt primarno formira kinetički produkt, indanski derivat **10**, koji daljnjim zagrijavanjem uz prisutnost joda prelazi u termodinamički produkt, indenski derivat **11** (Shema 7.). Nasuprot tome, u slučaju reaktivnijeg 3-tiofenskog derivata u provedenom vremenskom intervalu već nastaje stabilniji termodinamički produkt **9** (Shema 6.).

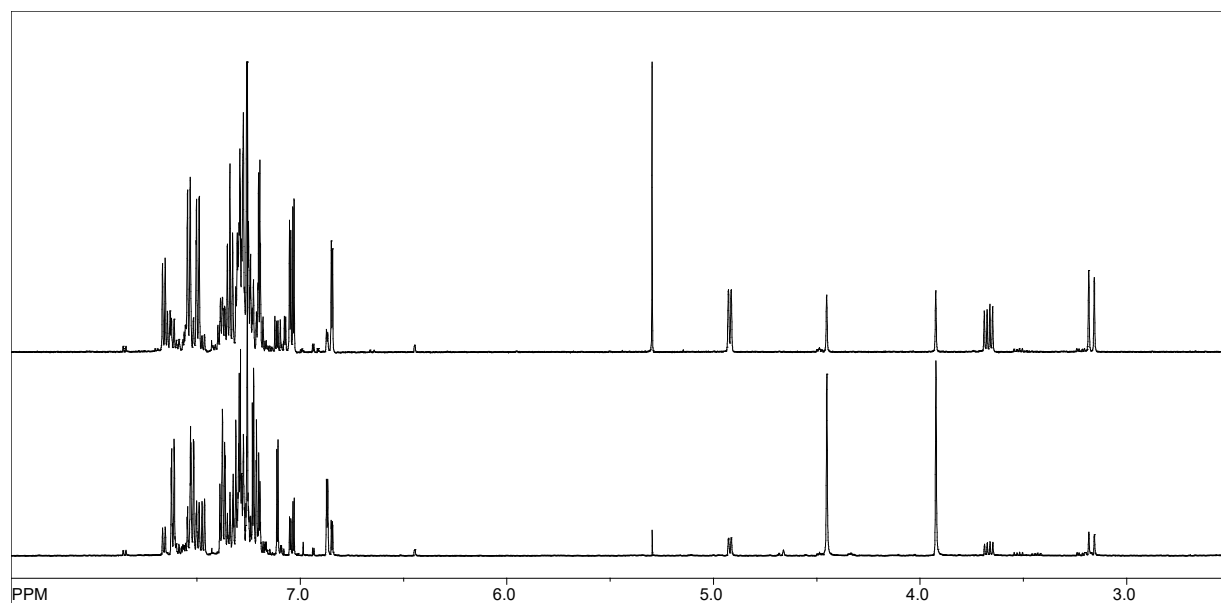
Usljed vrlo sličnih spektroskopskih karakteristika, nije bilo moguće razdvajanje produkata te su prikazani spektri smjese spojeva.

Slika 8. pokazuje  $^1\text{H}$  NMR spektar sirove reakcijske smjese u slučaju 3-supstituiranog tiofenskog derivata, koja pokazuje prisutnost termodinamičkog indenskog produkta **9** i *-trans,trans* izomera početnog spoja **1**. U području 6,6-7,7 ppm-a nalaze se signali aromatskih protona, dok područje 2,3-2,6 ppm-a odgovara protonima metilne skupine. U alifatskom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra se jasno mogu uočiti dva singleta, koji odgovaraju protonima  $-\text{CH}_2$  skupine indenskog derivata.

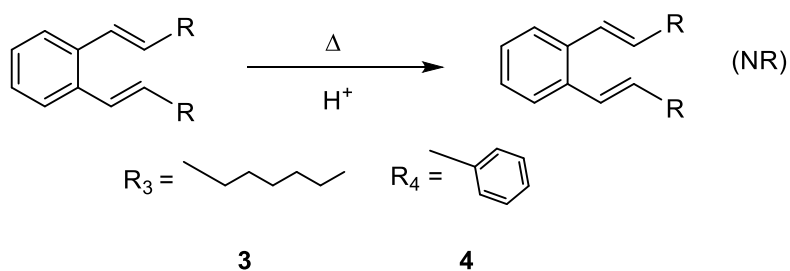


Slika 8.  $^1\text{H}$  NMR spektar indenskog produkta **9** i *-trans,trans* izomera **1** početnog spoja 3-supstituiranog tiofenskog derivata

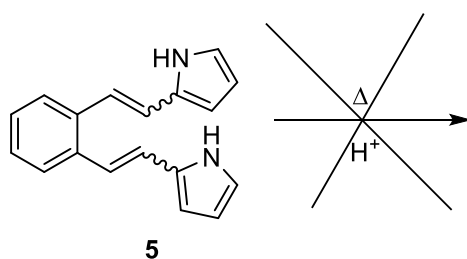
Slika 9. prikazuje spektar smjese indanskog i indenskog produkta prije (a) i nakon (b) provođenja reakcije s jodom za 2-supstituirani tiofenski derivat, gdje možemo uočiti porast udjela termodinamički stabilnijeg indenskog derivata **11** nakon provedene reakcije.



Slika 9. Usporedni  $^1\text{H}$  NMR spektri indanskog i indenskog produkta prije i nakon zagrijavanja s jodom



Shema 8. Termičke reakcije stilbenschkih sustava alifatskog derivata **3** i benzoderivata **4**



Shema 9. Termička reakcija pirolskog stilbenschkog derivata **5**

Termička ispitavanja ostalih stilbenkih sustava (**3-5**) nisu dovela do nastanka novih produkata (Shema 8 i 9). Alifatski derivat **3** i benzo derivat **4** pokazali su se nereaktivnima, odnosno termički stabilnim spojevima, dok je u slučaju pirolskog derivata **5**, uslijed zagrijavanja u kiselim uvjetima došlo do propadanja pirolske jezgre.

Osim u slučaju heterocikličkih spojeva s dušikom, koji su se već pri pripravi početnih prekursora pokazali kao manje stabilni sustavi, ovim rezultatima je utvrđeno da je za provođenje reakcije sinteze indanskih i indenskih derivata, odgovorna heterociklička jezgra. Uvođenjem metilne skupine na položaj 2 tiofenske jezgre 3-supstituiranog derivata, protoniranje je usmjereno na dvostruku vezu što je ključno u sintezi indanskih i indenskih derivat (Shema 11.). U nastavku rada istraživan je mehanizam formiranja tiofenskih indanskih i indenskih derivata kvantno-kemijskim proračunima. Također, metodama računalne kemije pokušalo se dati objašnjenje i za ostale dobivene eksperimentalne podatke.

### **3.4. Kvantno-kemijski proračuni**

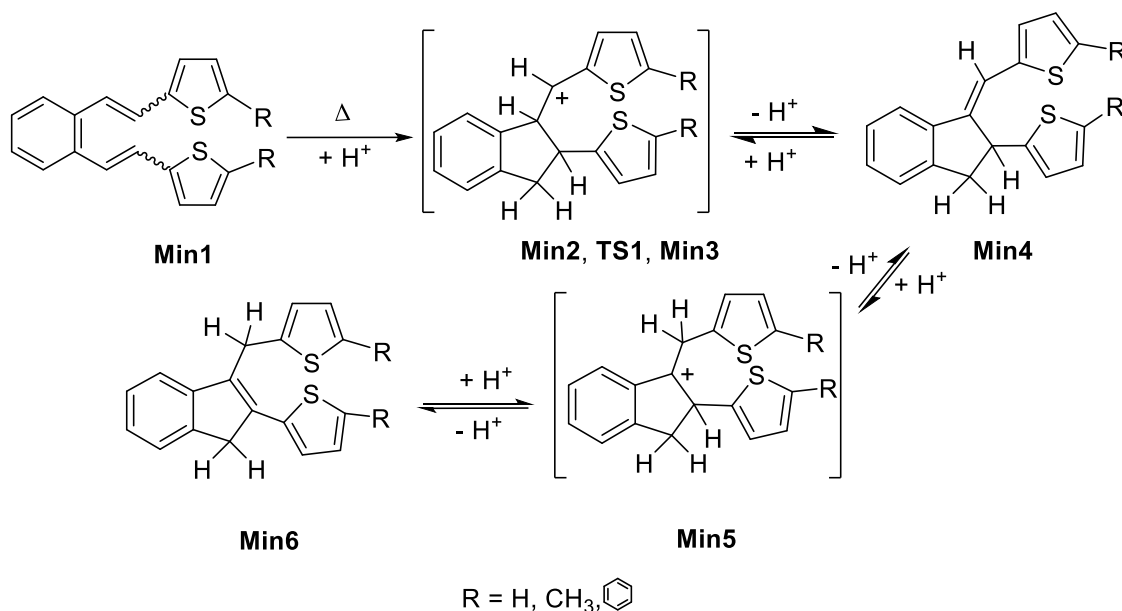
#### **3.4.1. Korištene računalne metode**

Računi su provedeni korištenjem Gaussian 09 programskog paketa na klasteru Isabella Sveučilišnog računskog centra (SRCE) u Zagrebu. U provedenim proračunima korišten je SMD/M06-2X/6-311+G(2df,2pd)//SMD/M06-2X/6-31G(d,p) kvantno-kemijski model. Sve su geometrije optimirane koristeći funkcional M06-2X i osnovni skup 6-31G(d,p) u kojem su na 6-31G osnovni skup dodane polarizacijske funkcije d-tipa na teške atome i p-tipa na atom vodika. Optimizacija molekule provedena je uključujući efekt otapala korištenjem implicitnog SMD solvatacijskog modela te nisu korištena simetrijska ograničenja. Korištena relativna permitivnost otapala iznosi  $\epsilon = 35.69$  (acetonitril). Svaka struktura konformacijski je analizirana te je odabrana konformacija s najnižom energijom. Na istom nivou teorije (SMD/M06-2X/6-31G(d,p)) proveden je frekvencijski račun unutar aproksimacije harmonijskog oscilatora kako bi se potvrdio minimum odnosno prijelazno stanje sistema te da bi se ekstrahirala termička korekcija (298,15 K) za Gibbsovu slobodnu energiju. Konačna energija izračunata je korištenjem istog funkcionala međutim većeg osnovnog skupa 6-311+G(2df,2pd) također uz efekt otapala. Za vizualizaciju molekula korišten je program GaussView.<sup>[30]</sup>

### 3.4.2. Rezultati kvantno-kemijskih proračuna

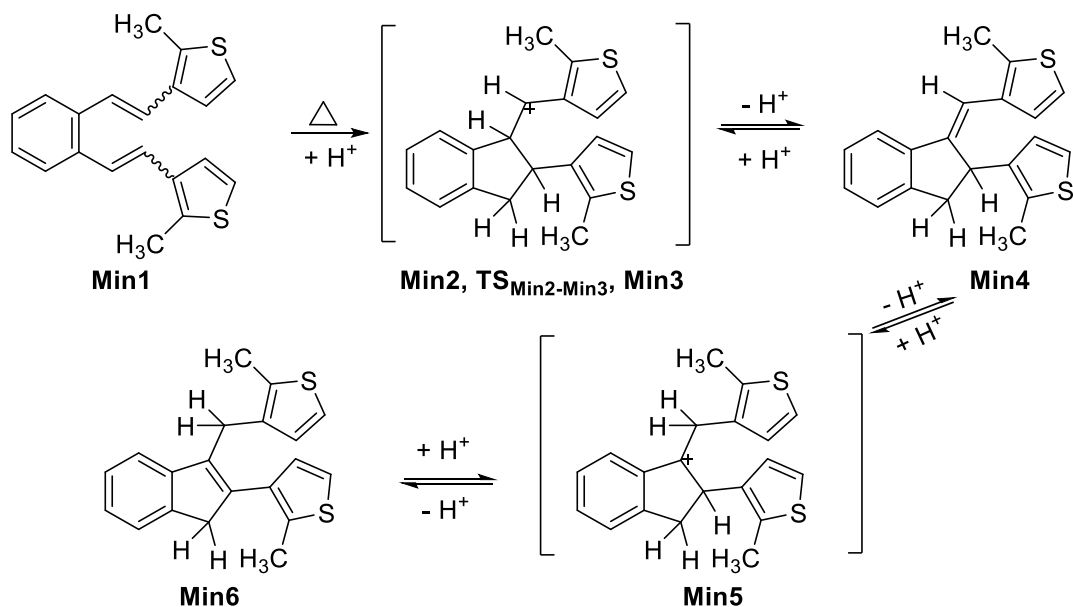
#### 3.4.2.1. Mehanizam nastajanja produkata tiofenskih derivata

Mehanizam nastajanja indanskih i indenskih derivata u slučaju 2-supstituiranog tiofenskog derivata dan je na shemi 10. Sukladno prethodnim saznanjima, formiranje produkata moguće je preko karbokationskog intermedijera, dok supstituent na položaju 5 tiofenske jezgre ne utječe na mehanizam formiranja produkata, ali utječe na omjer indanskog i indenskog derivata u reakcijskoj smjesi.



Shema 10. Mehanizam nastajanja indanskih i indenskih derivata

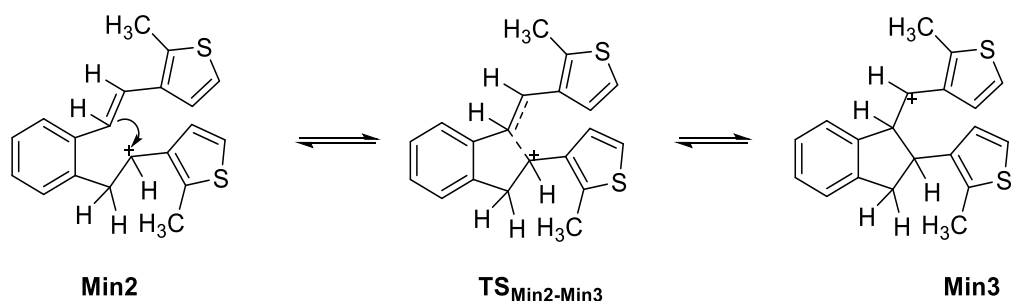
U slučaju 3-supstituiranog tiofenskog derivata, ukoliko je na položaj 2 tiofenske jezgre uveden supstituent, mehanizam formiranja produkata jednak je mehanizmu kod 2-supstituiranih derivata (Shema 11.).



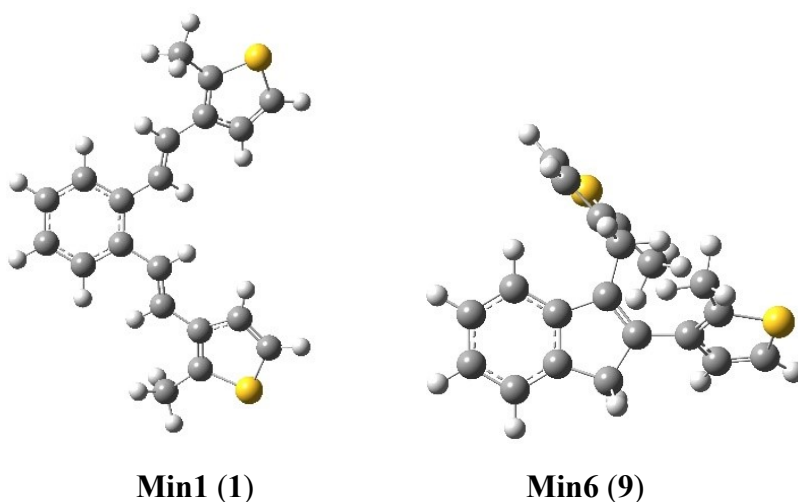
Shema 11. Mehanizam nastajanja indanskih i indenskih derivata

Mehanizmi reakcija dani su prema teorijskim DFT proračunima termičkih reakcija tiofenskih derivata u kiselom mediju.

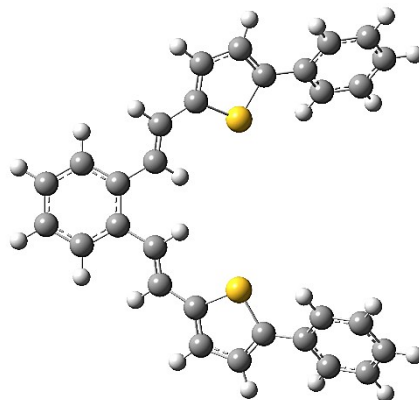
Nastanak produkata prema danom mehanizmu u oba slučaja moguć je preko karbokationskih intermedijara. Prvi korak je protoniranje etenske veze početnog spoja (**Min2**) uz promjenu Gibbsove energije od 40,67 kJ/mol za 3-supstituirani derivat, odnosno 30,38 kJ/mol za 2-supstituirani derivat, nakon čega dolazi do 1,5- zatvaranja prstena pri čemu nastaje karbokationski intermedijar (**Min3**). Drugi korak mehanizma odvija se u nekoliko stupnjeva preko prijelaznog stanja kako je prikazano na primjeru 3- supstituiranog tiofenskog derivata (Shema 12.).


 Shema 12. Mehanizam nastajanja karbokationskog međuprodukta (**Min3**) 1,5-zatvaranjem prstena 3-supstituiranog tiofenskog derivata

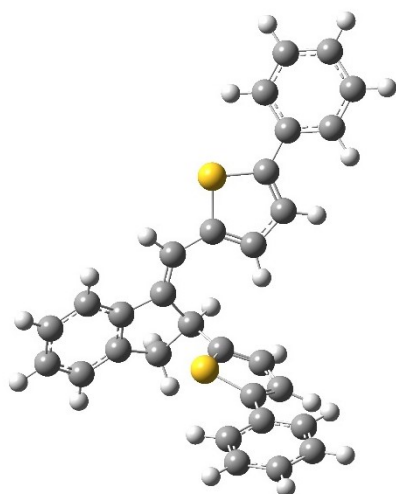
Nakon protoniranja početnog spoja **Min1**, protonirani oblik **Min2** prelazi u karbokationski intermedijer **Min3** preko prijelaznog stanja  $TS_{Min2-Min3}$  svladavajući barijeru od 16,57 kJ/mol u slučaju 3- supstituiranog derivata i 23,47 kJ/mol u slučaju 2-supstituiranog. Deprotoniranjem međuprodukta **Min3** nastaje indanski produkt **Min4.**, koji je bio većinski produkt u reakciji 2-supstituiranog derivata. Formiranje indanskog derivata **Min4** dovodi do stabilizacije sustava uz smanjenje Gibbsove energije u iznosu od 33,81 kJ/mol kod 2-supstituiranog derivata. Daljnjim protoniranjem indanskog derivata **Min4** nastaje karbokationski intermedijer **Min5** uz destabilizaciju sustava, nakon čega slijedi deprotoniranje što dovodi do formiranja indanskog derivata (**Min6**), koji je bio jedini produkt u slučaju 3-supstituiranog derivata. Na slikama 10.-11. možemo vidjeti prikaz početnih prekursora **1-2** i dobivenih produkata **9-11** u reakciji termičke transformacije 3- supstituiranih i 2- supstituiranih tiofenskih derivata orto-divinilbenzena.



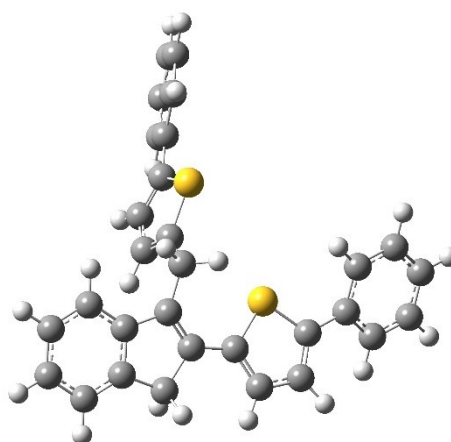
Slika 10. Prikaz početnog spoja **1** i produkta **9** dobivenih korištenjem programa GaussView



**Min1 (2)**



**Min4 (10)**

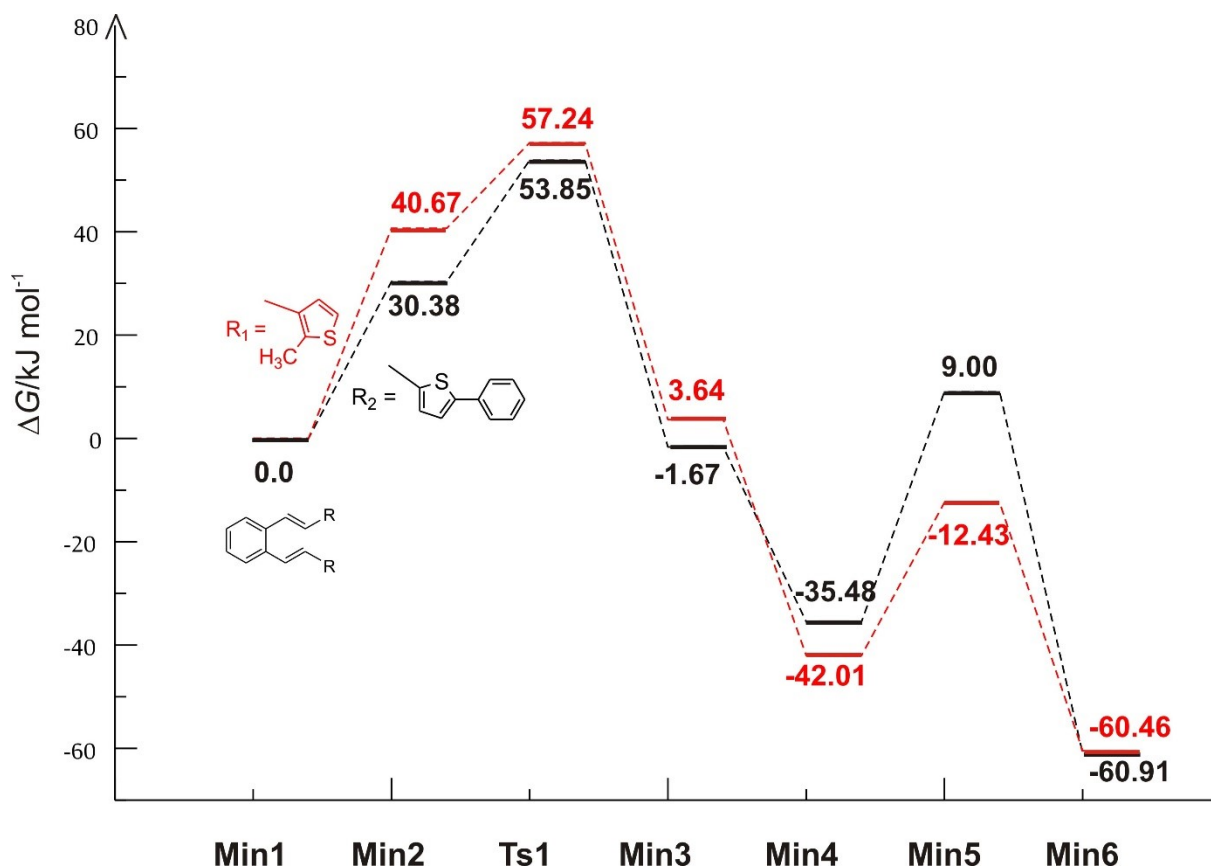


**Min6 (11)**

Slika 11. Prikaz početnog spoja **2** i produkata **10** i **11** dobivenih korištenjem programa GaussView

Na slici 12. možemo vidjeti profil promjene Gibbsove energije za reakciju termičke transformacije razmatranih različito supstituiranih tiofenskih derivata.



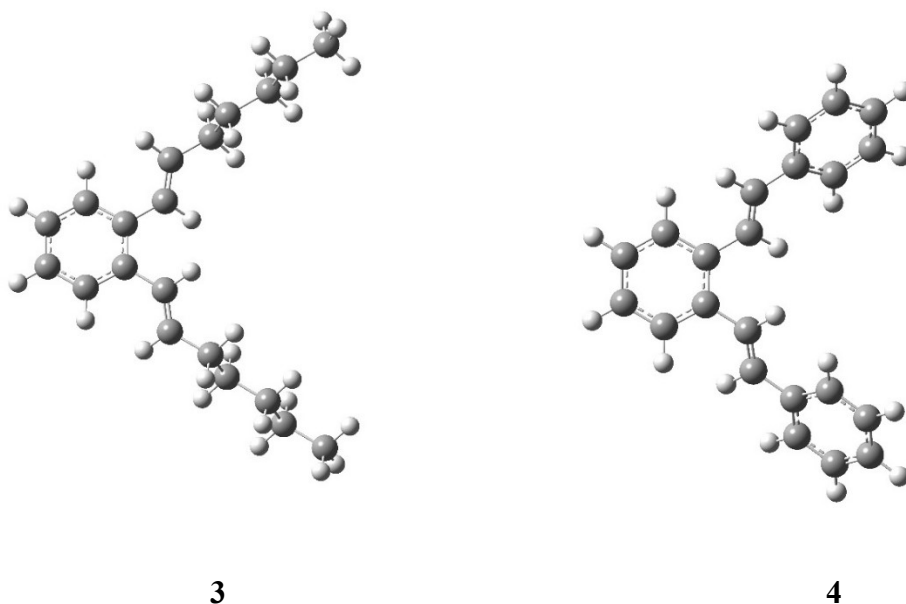


Slika 12. Usporedni profil promjene Gibbsove energije za reakciju termičke transformacije 3-supstituiranog i 2- supstituiranog tiofenskog derivata orto-divinilbenzena

Kako se može vidjeti iz reakcijskog profila, konačan produkt je vrlo stabilan. Ukupna promjena Gibbsove energije za proces formiranja indenskog derivata **Min6** povoljnija je u odnosu na formiranje indanskog derivata **Min4**. Međutim, na profilu uočavamo da protoniranje indanskog derivata **Min4** kod 2- supstituiranog tiofenskog derivata dovodi do značajnije destabilizacije sustava prilikom formiranja karbokationskog intermedijera **Min5** u odnosu na 3-supstituirani tiofenski derivat što se očitava kao najveća razlika u Gibbsovoj energiji na profilu termičke transformacije danih derivata. Navedene vrijednosti promjene Gibbsove energije ukazuju na to da će u eksperimentalnim uvjetima formiranje indenskog derivata **Min6** biti favorizirano u slučaju 3-supstituiranog derivata, dok će kod 2-supstituiranog derivata sa sterički ometanim fenilnim skupinama biti potrebno dovesti više energije sustavu kako bi indanski prešao u indenski produkt.

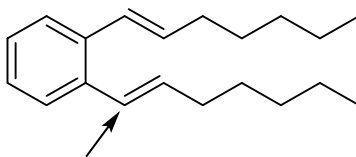
### 3.4.2.2. Protoniranje alifatskog i benzo derivata

S obzirom da se eksperimentalno pokazalo da termičke reakcije alifatskog **3** i benzo derivata **4** ne dovode do stvaranja indanskih i indenskih produkata, kvantno-kemijskim računima pokušalo se dati objašnjenje za nereaktivnost ovih derivata ispitivanjem najpovoljnijeg mjesta protoniranja.



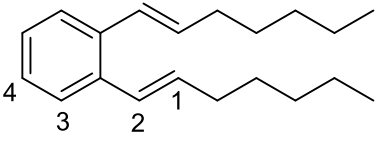
Slika 13. Prikaz početnih prekursora **3** i **4** dobivenih korištenjem GaussView programa

Prethodnim saznanjima, uvidjeli smo da je formiranje indanskih i indenskih derivata moguće ukoliko dođe do protoniranja dvostruke veze početnog prekursora pri čemu je položaj protoniranja iznimno bitan (Slika 14.) kako bi došlo do 1,5 zatvaranja prstena (Shema 11.) Ukoliko se protoniranje odvija na drugome, termodinamički povoljnijem mjestu neće doći do nastajanja ciklizacijskih produkata. U nastavku je dana tablica s prikazom svih mogućih mjesta protoniranja i odgovarajućom Gibbsovom slobodnom energijom pojedine protonirane specije. Mjesto protoniranja pri čemu nastaje protonirana specija s najnižom Gibbsovom energijom termodinamički je najpovoljnije mjesto protoniranja.



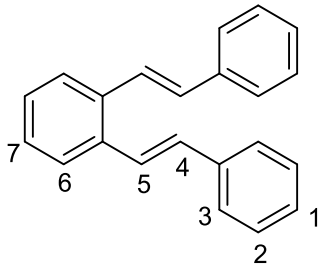
Slika 14. Željeni položaj protoniranja na prikazu alifatskog stilbenskog derivata

**Tablica 2.** Gibbsova slobodna energija  $G^*$  mogućih protoniranih specija iskazana u a.u. i relativna Gibbsova slobodna energija u odnosu na najpovoljniju protoniranu speciju alifatskog **3** i benzo derivata **4** iskazana u kJ/mol



**-t,t- 3**

položaj protoniranja	$G^*$	$G^*_{rel}$
<b>1</b>	<b>-780.0770248</b>	<b>0</b>
2	-780.060902	42.32
3	-780.0586808	48.15
4	-780.0646152	32.58



**-t,t- 4**

položaj protoniranja	$G^*$	$G^*_{rel}$
1	-849.1877922	19.40
2	-849.1745155	54.25
3	-849.184483	28.09
<b>4</b>	<b>-849.1951834</b>	<b>0</b>
5	-849.1908299	11.43
6	-849.1843345	28.48
7	-849.1886666	17.11

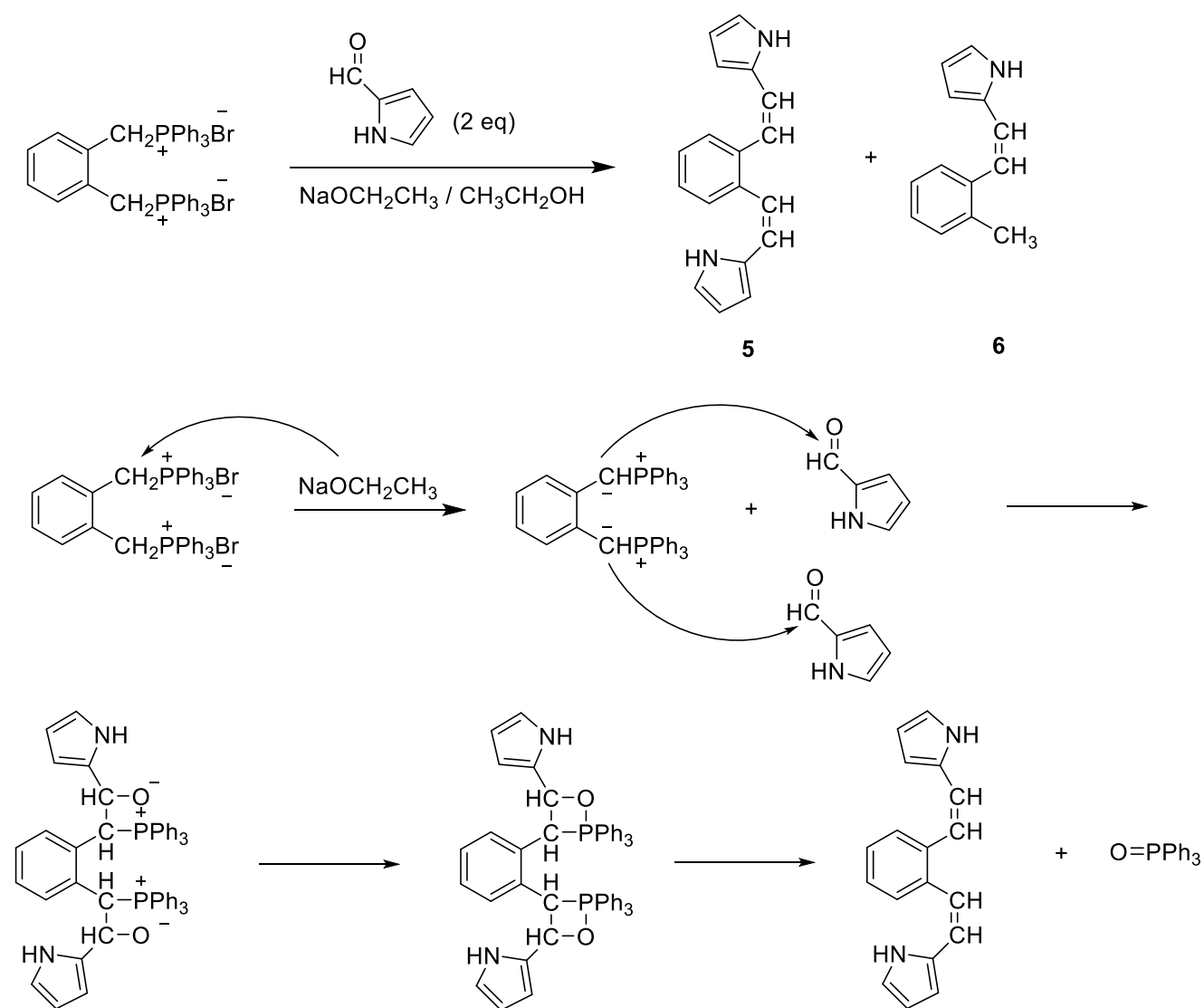
\* najpovoljniji položaj protoniranja dan je u bold formatu; željeni položaj protoniranja dan je u italic formatu

Na temelju podataka iz priložene tablice 2., uočavamo da je protoniranje kod alifatskog i benzo derivata napovoljnije upravo na dvostrukoj vezi, ali ne na željenom položaju čije protoniranje prethodi 1,5 zatvaranju prstena i daljnjem formiranju indanskih i indenskih produkata.

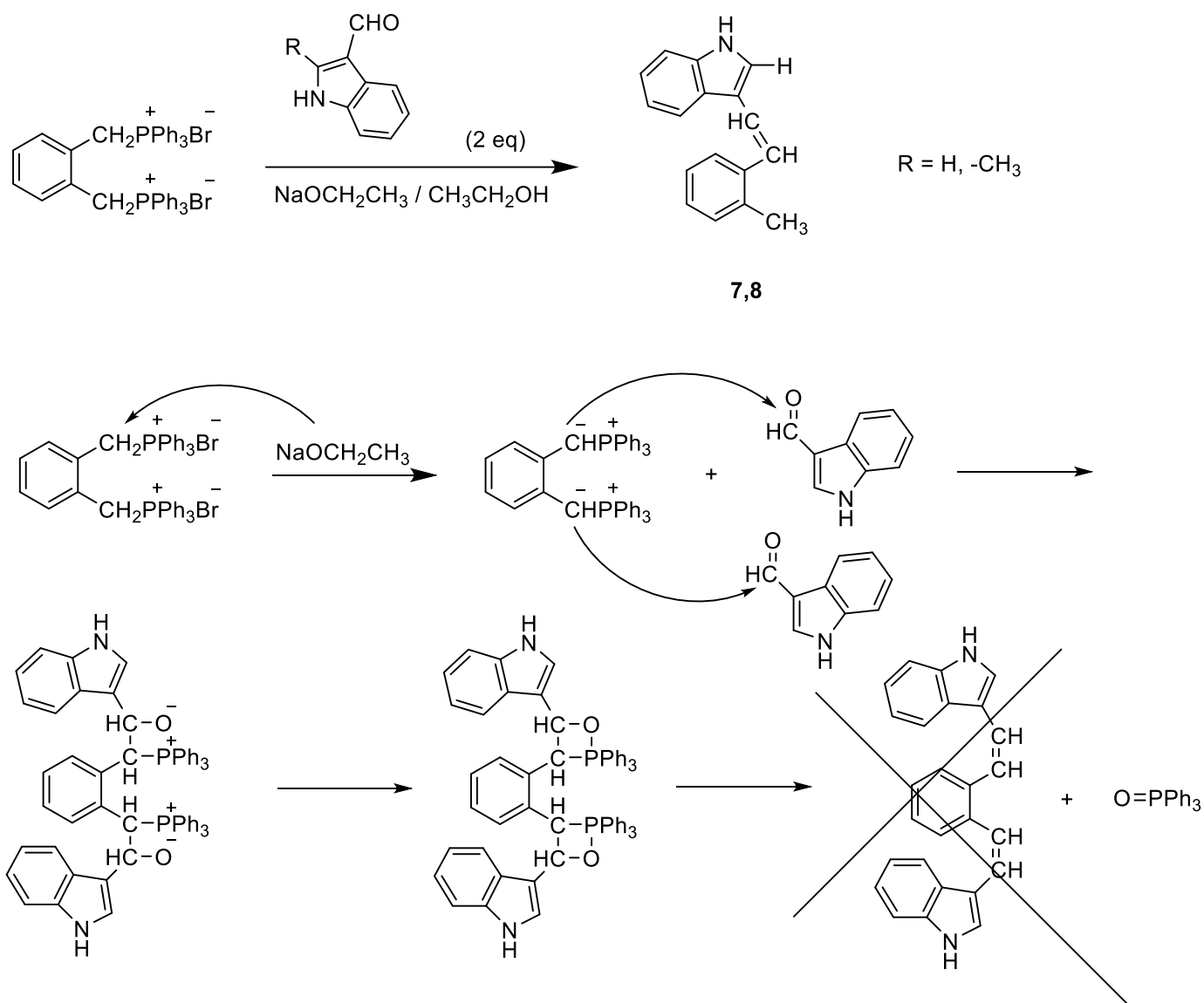
### 3.4.2.3. Optimizacija geometrije indolskih i pirolskih derivata

Prilikom provođenja Wittigove reakcije s indolskim i pirolskim aldehidom, metil-supstituirani produkt dobiven je kao glavni produkt uz nastanak stilbenskog derivata s dvije pirolske jezgre. S obzirom da eksperimentalno nismo uspjeli pripraviti heterocikličke stilbenske sustave s dušikom, proučavan je mehanizam Wittigove reakcije računalnim modeliranjem kemijskog procesa, te se optimizacijom geometrije intermedijera prisutnih na reakcijskom putu nastojao objasniti ishod Wittigove reakcije u slučaju indolskog i pirolskog reaktanta.

Mehanizam formiranja produkata **5-8** prikazan je na shemama 13. i 14.



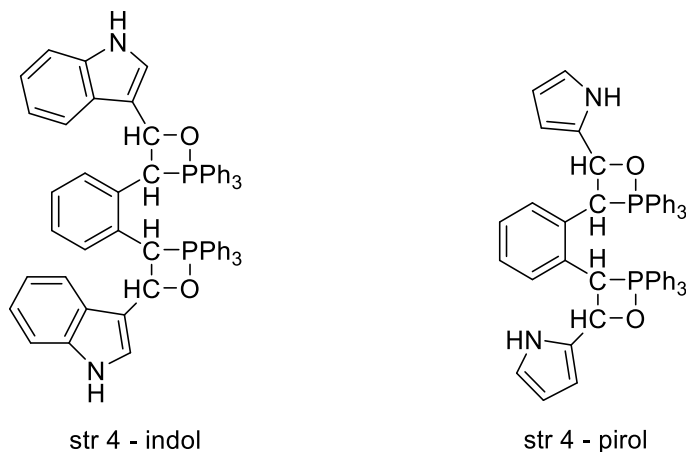
Shema 13. Mehanizam nastajanja pirolskih derivata



Shema 14. Mehanizam nastajanja indolskih derivata 7 i 8

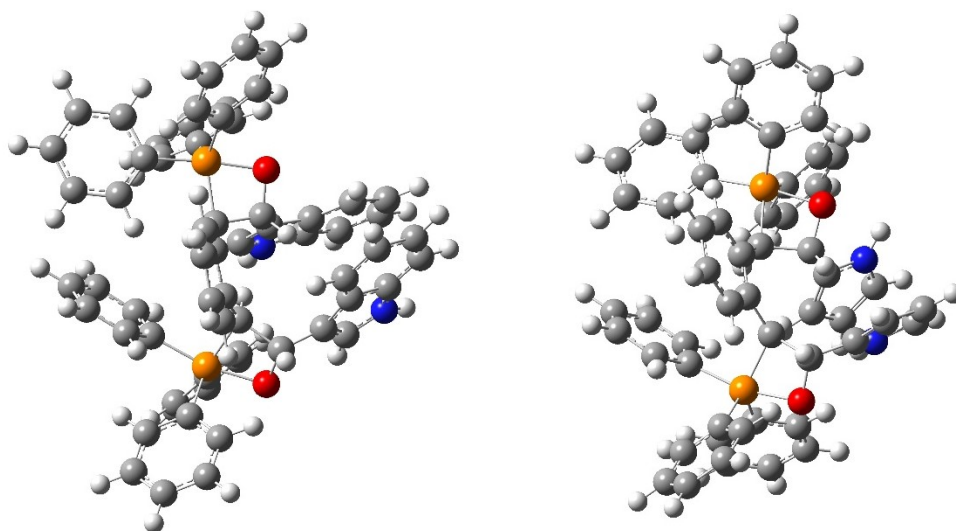
Pretpostavka je da u prvom stupnju dolazi do deprotoniranja difosfonijeve soli i formiranja ilida koji zatim stupa u reakciju s odgovarajućim aldehidom pri čemu nastaje oksafosfetanski produkt samo na jednoj strani molekule u slučaju indola, dok kod pirolskog derivata dolazi do zatvaranja oksafosfetanskog prstena s obje strane i formiranja dicikličkog produkta.

Kvantno-kemijskim pristupom pokušalo se dati objašnjenje zašto se u slučaju indolskog derivata, zatvaranje oksafosfetanskog prstena odvija samo na jednoj strani, dok u slučaju pirola na obje. Izdvojene molekule na slici 15. prikazuju oksafosfetanske molekule, kritične strukture reakcijskog mehanizma formiranja indolskih i pirolskih derivata.



Slika 15. Kritične strukture mehanizma dobivanja pirolskih i indolskih derivata

Na temelju optimizacije geometrije proučavana je stabilnost ključnog oksafosfetanskog intermedijera, u oba slučaja, u cilju razumijevanja formiranja određenog produkta Wittigovom reakcijom. Na slici 16. dan je prikaz odnosno vizualizacija optimiranih molekula korištenjem GaussView programa.



Slika 16. Prikaz optimiranih molekula str 4 s indolom (lijevo) i pirolom (desno)

Na temelju optimizacije i vizualizacije ključnog intermedijera, može se pretpostaviti da bliskost indolske jezgre dovodi do nestabilnosti sustava, odnosno da zbog značajnih steričkih smetnji u slučaju indolskog derivata nije moguće zatvaranje oksafosfetanskog prstena s obje strane kao što je to u slučaju kod pirolskog derivata.

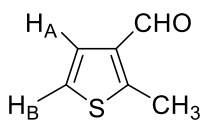
### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom i na pločama presvučenim tankim slojem silika-gela. Za identifikaciju sintetiziranih spojeva koristila se nuklearna magnetska rezonancija ( $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR).  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre. Svi NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu.

#### 3.2. Sinteza 2-metil-3-tiofenkarbaldehida

Sinteza se provodila uz stalno miješanje i pod strujom dušika. U okruglu tikvicu dodano je 30 mL THF-a te 1,4 mL *N,N,N*-trimetilendiamina. Reakcijska smjesa se pomoću suhog leda i acetona ohladila na temperaturu od  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Tako ohlađenoj smjesi postupno se doda 4 mL n-BuLi te se ostavi reakcijska smjesa miješati 5 minuta. Nakon toga polagano se dodaje 0,8 mL 3-tiofenkarboksialdehida. Nakon 15 minuta doda se 1,4 mL diizopropilamina te zatim 7,6 mL n-BuLi. Reakcijska smjesa stavi se u zamrzivač na 6 sati. Zatim se 2,2 mL metil jodida doda prethodno ohlađenoj reakcijskoj smjesi na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  te se ostavi 30 minuta miješati na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu se potom doda 60 mL hladne destilirane vode i ekstrahira se pomoću etera. Završetkom ekstrakcije organski sloj suši se pomoću  $\text{MgSO}_4$ . Nakon uparavanja etera ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni punjenoj silika-gelom (10 g) uz smjesu petroleter/diklormetan kao eluens. <sup>[28]</sup>

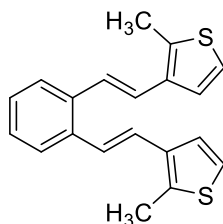


**1a**

**2-metil-3-tiofenkarbaldehid (1a)** <sup>[28]</sup>:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 600 Hz):  $\delta$ /ppm: 10,04 (s, 1H-CHO), 7,37 (d,  $J_{\text{A-B}} = 5\text{ Hz}$ , 1H-HA), 7,06 (d,  $J_{\text{A-B}} = 5\text{ Hz}$ , 1H-HB), 2,79 (s, 3H-CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 184,6, 151,8, 137,0, 127,3, 122,6, 13,6.

### 3.3. Sinteza početnih prekursora – Wittigova reakcija

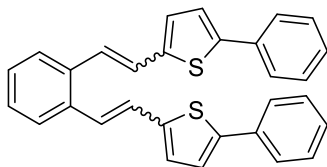
2,2 g difosfonijeve soli  $\alpha,\alpha'$ -o-ksilendibromida otopljeno je u 50 ml apsolutnog etanola. Nakon pola sata mješanja na magnetskoj mješalici, u nastalu suspenziju dodano je 2,2 eq odgovarajućeg aldehida (Za sintezu prekursora **1**: 2-metiltiofen-3-karbaldehid; **2**: 5-feniltiofen-2-karbaldehid; **3**: heksanal; **4**: benzaldehid; **5,6**: pirol-2-karbaldehid; **7**: indol-3-karbaldehid **8**: 2-metilindol-3-karboaldehid). Prethodno pripremljena otopina natrijevog etoksida (2,2 eq natrija otopljeno u 7,5 ml suhog etanola) dokapana je u smjesu uz konstatno mješanje. Reakcijska smjesa je ostavljena preko noći na miješanju na sobnoj temperaturi nakon čega je etanol uparen do suha na rotacijskom uparivaču, a ostatak je ekstrahiran u toulenu (**1,2,3,4,7,8**), odnosno u diklormetanu (**5,6**) uz prethodno dodavanje 50 ml destilirane vode. Po završetku ekstrakcije, organski sloj sušen je na  $\text{MgSO}_4$ . Nakon uparavanja otapala, ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni punjenoj silika-gelom (15 g) uz petroleter kao eluens pri čemu su izolirani spojevi **1-8** u obliku smjese izomera. Pirolski derivati **5** i **6** uspješno su izolirani kao čisti spojevi.



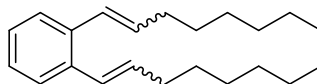
-*trans,trans* **1**

**1,2-bis((E)-2-(2-metiltiofen-3-il)vinil)benzene (-*trans,trans* **1**):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 7,52-7,58 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,21 (d, 2H,  $J= 16,2$  Hz), 7,07 (d, 2H,  $J= 5,4$  Hz), 6,97 (d, 2H,  $J= 16,0$  Hz), 2,51 (s, 6H)

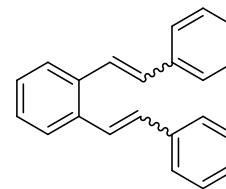




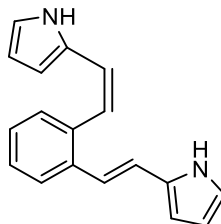
2



3

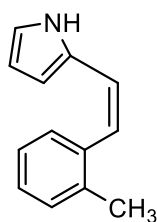


4



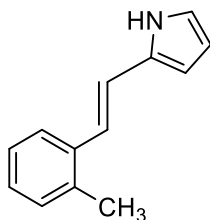
5

**1-((E)-2-(1H-pirol-2-il)vinil)-2-((Z)-2-(1H-pirol-2-il)vinil)benzen (-cis,trans 5):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 8,26 (s, 1H, -NH), 7,87 (s, 1H, -NH), 7,65 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,23 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz), 6,94 (d, 1H,  $J=16,7$  Hz), 6,81 (d, 1H,  $J=16,7$  Hz), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,47-6,57 (m, 2H), 6,35 (d, 1H,  $J=11,7$  Hz), 6,27-6,32 (m, 1H), 6,14-6,24 (m, 2H), 6,05-6,12 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  /ppm: 136,5, 136,1, 130,9, 128,7, 129,5, 128,0, 127,2, 125,1, 121,9, 121,5, 120,7, 120,4, 119,4, 111,9, 109,9, 108,7

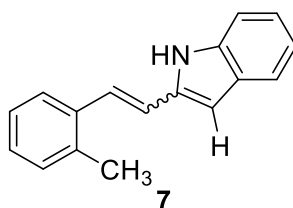


-cis 6

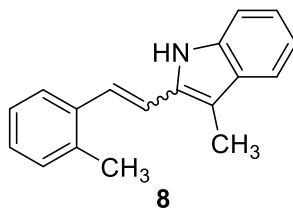
**(Z)-2-(2-metilstiril)-1H-pirol (-cis 6):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 7,79 (s, 1H, -NH), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 3H), 6,48-6,53 (m, 1H), 6,46 (d, 1H,  $J=12,0$  Hz), 6,29 (d, 1H,  $J=12,0$  Hz), 6,11-6,17 (m, 1H), 6,05-6,11 (m, 1H), 2,26 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).

*-trans 6*

**(E)-2-(2-metilstiril)-1H-pirol (*trans*-6):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 8,36 (s, 1H, -NH), 7,52 (d, 1H,  $J=7,37$  Hz) 7,11-7,24 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,34-6,39 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 2,40 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ).



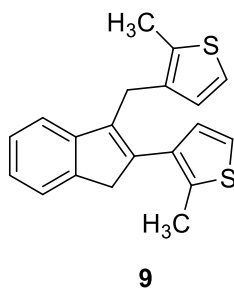
**2-(2-metilstiril)-1H-indol (7):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 8,19 (s, 1H, -NH), 8,00 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz), 7,63 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,10-7,30 (m, 4H), 2,47 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  /ppm: 137,5, 136,9, 135,1, 130,3 130,1, 130,0, 126,7, 126,2, 124,6, 123,8, 123,5, 122,8, 122,7, 120,5, 120,2, 111,4, 20,1



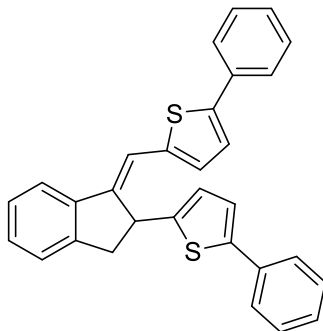
**3-metil-2-(2-metilstiril)-1H-indol (8):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 7,91-7,98 (m, 1H), 7,65 (d, 1H,  $J=7,4$  Hz), 7,11-7,35 (m, 8H), 2,56 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 2,46 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz)  $\delta$  /ppm: 138,0, 135,6, 135,0, 134,4, 130,3, 126,6, 126,5, 126,2, 124,5, 123,3, 122,7, 121,8, 120,5, 119,6, 111,6, 110,5, 20,1, 12,4

### 3.4. Termičke reakcije u kiselom mediju

Smjese izomera stilbenskih derivata **1-5** zagrijavane su u 25 mL acetonitrila uz dodatak 0.25 mL klorovodične kiseline na temperaturi refluksa otapala. Sve reakcijske smjese zagrijavane su 16h, osim pirolskog derivat **5**, koji je zagrijavan 4h. Nakon toga, reakcijska smjesa neutralizirana je s 10%-tnom vodenom otopinom NaOH te ekstrahirana etil-acetatom, nakon čega je organski sloj sušen na MgSO<sub>4</sub>. Prisutnost produkata potvrđena je spektroskopskim metodama. U slučaju 3-supstituiranog tiofenskog derivata **1** izolirani su indenski produkt (**9**) i neproreagirani *trans,trans*-**1**, dok su kod 2-supstituiranog tiofenskog derivata izolirani indanski produkt (**10**), indenski derivat (**11**) te neproreagirani *trans,trans*-**2**.

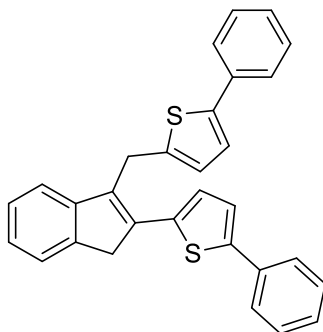


**2-metil-3-((2-(2-metiltiofen-3-il)-1H-inden-3-il)metil)tiofen (9):** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300 MHz) δ /ppm: 7,46 (d, 1H, *J*= 6,9 Hz), 7,14-7,23 (m, 3H), 7,08-7,10 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, *J*= 5,0 Hz), 6,86 (d, 1H, *J*= 5,0 Hz), 6,64 (d, 1H, *J*= 5,0 Hz), 3,71 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)



10

**(E)-2-fenil-5-((2-(5-feniltiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metil)tiofen (10):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 7,66 (d, 1H,  $J= 7,9$  Hz), 7,54 (d, 2H,  $J= 7,9$  Hz), 7,49 (d, 2H,  $J= 7,9$  Hz), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 7H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,05 (d, 1H,  $J= 3,6$  Hz), 7,03 (d, 1H,  $J= 3,6$  Hz), 6,85 (d, 1H,  $J= 3,6$  Hz), 4,92 (d, 1H,  $J= 7,8$  Hz), 3,67 (dd, 1H,  $J= 7,8$  Hz, 16,3 Hz), 3,17 (d, 1H,  $J= 16,3$  Hz)



11

**2-fenil-5-((2-(5-feniltiofen-2-il)-1H-inden-3-il)metil)tiofen (11):**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz)  $\delta$  /ppm: 7,60-7,63 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,19-7,40 (m, 12H), 7,11 (d, 1H,  $J= 3,7$  Hz), 6,87 (d, 1H,  $J= 3,7$  Hz)

## 4. ZAKLJUČAK

Početni prekursori **1-8** priređeni su Wittigovom reakcijom u dobrom iskorištenju te su okarakterizirani spektroskopskim metodama. Dobiveni stilbeni sustavi **1-5** podvrgnuti su termičkim ispitivanjima u kiselom mediju, u cilju dobivanja indanskih i indenskih produkata, kao i eksperimentalne potvrde računske pretpostavke o ovisnosti položaja protoniranja i supstituenata u molekuli. U slučaju oba tiofenska sustava **1-2** reakcija je uspješno provedena, čime je potvrđena teorija o usmjeravanju položaja protoniranja uvođenjem supstituenata u molekulu u svrhu dobivanja željenih produkata. Alifatski i benzo derivati pokazali su se nereaktivni. Kvantno-kemijskim proračunima istraživana je mehanizam formiranja indanskih i indenskih produkata tiofenskih derivata; istraživana je ne reaktivnost alifatskog i benzo derivata ispitivanjem najpovoljnijeg mjesta protoniranja u strukturi; optimizacijom geometrije intermedijera prisutnih na reakcijskom putu nastojao se objasniti ishod Wittigove reakcije u slučaju indolskog i pirolskog reaktanta.

## 6. LITERATURA

1. Saini, S., Kumar, A., Dwivedi, J., & Singh, R.K. (2013). A REVIEW: BIOLOGICAL SIGNIFICANCES OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS.
2. Heravi MM, Zadsirjan V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. RSC Adv. 2020 Dec 15;10(72):44247-44311. doi: 10.1039/d0ra09198g. PMID: 35557843; PMCID: PMC9092475.
3. A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, R.J.K. Taylor, Introduction, Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Elsevier, 2008, Pages 21-24 <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.09004-0>.
4. Heravi, M.M., & Zadsirjan, V. (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. RSC Advances, 10, 44247 – 44311
5. Sharma, V., Kumar, P. and Pathak, D. (2010), Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. J. Heterocyclic Chem., 47: 491-502. <https://doi.org/10.1002/jhet.349>
6. Sharma, V., Kumar, P. and Pathak, D. (2010), Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. J. Heterocyclic Chem., 47: 491-502. <https://doi.org/10.1002/jhet.349>
7. Xu, H., Wang, Q., & Yang, W.-B. (2010). Antifungal Activities of Some Indole Derivatives. Zeitschrift Für Naturforschung C, 65(7-8), 437–439. doi:10.1515/znc-2010-7-803
8. Jekić, Kristina, Heterociklički aromatski spojevi, 2015., diplomski rad, preddiplomski, Odjel za kemiju, Osijek, Preuzeto s <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:955594>
9. Konar, Debabrata & kumar, Kapil. (2017). Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview.
10. Gholap, S. S. (2016). Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 110, 13–31. doi:10.1016/j.ejmech.2015.12.017
  - a) F. Scala, E. Fattorusso, M. Menna, O. Tagliatalata-Scafati, M. Tierney, M. Kaiser, D. Tasdemir, Mar. Drugs 8 (2010) 2162e2174, <http://dx.doi.org/10.3390/md8072162>

11. Pathania, S., Narang, R. K., & Rawal, R. K. (2019). Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi:10.1016/j.ejmech.2019.07.043
12. Mishra, Raghav & Mishra, Isha & Singhal, Shivam & Jha, K.. (2011). Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. *Der Pharma Chemica*. 3. 38-54.
13. Da Cruz, R. M. D., Mendonça-Junior, F. J. B., de Mélo, N. B., Scotti, L., de Araújo, R. S. A., de Almeida, R. N., & de Moura, R. O. (2021). Thiophene-Based Compounds with Potential Anti-Inflammatory Activity. *Pharmaceuticals*, 14(7), 692. doi:10.3390/ph14070692
14. Kraka E, Cremer D. Computational analysis of the mechanism of chemical reactions in terms of reaction phases: hidden intermediates and hidden transition States. *Acc Chem Res*. 2010 May 18;43(5):591-601. doi: 10.1021/ar900013p. PMID: 20232791.
15. Cheng, G.-J., Zhang, X., Chung, L. W., Xu, L., & Wu, Y.-D. (2015). Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 137(5), 1706–1725. doi:10.1021/ja5112749
16. W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. A. Pople, Gaussian 70 (Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, 1970
17. Pierre Hohenberg, Walter Kohn, "Inhomogeneous electron gas", *Phys. Rev.* 1964, *136(3B)*, B864-B871
18. I. Despotović, (2002) 'Struktura i svojstva nekih polibenzenoidnih sustava', doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb.
19. Nakliang, P., Yoon, S., & Choi, S. (2021). Emerging computational approaches for the study of regio- and stereoselectivity in organic synthesis. *Organic Chemistry Frontiers*. doi:10.1039/d1qo00531f
20. X. L. Jia, H. H. Lei, F. P. Han, T. Zhang, Y. Chen, Z. S. Xu, P. Nakliang, S. Choi, Y. Guo and T. Ye, Asymmetric Total Syntheses of Kopsane Alkaloids via a PtCl<sub>2</sub>-Catalyzed Intramolecular [3+2] Cycloaddition, *Angew. Chem.*, 2020, 59, 12832–12836
21. Robiette, R., Richardson, J., Aggarwal, V. K., & Harvey, J. N. (2006). Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study. *Journal of the American Chemical Society*, 128(7), 2394–2409. doi:10.1021/ja056650q

22. D. Vuk, Ž. Marinić, K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, M. Šindler-Kulyk, Elsevier, Photochemical transformation of  $\beta,\beta'$ -dithienyl substituted o-divinylbenzenes leading to 1,2 dihydronaphthalenes or fused pentacyclic compounds: first evidence of electrocyclization process via 2,3-dihydronaphthalene intermediate, Croat. Chem. Acta 85 (4) (2012) 425–434
23. N. Kamberovski, (2019) Termičke transformacije difuranskih derivata o-divinilbenzena u kiselim uvjetima, završni rad, Fakultet Kemijskog Inženjerstva i Tehnologije, Zagreb
24. J. Tomasi, B. Mennuci, R. Cammi, Chem. Rev. 2005, 105, 2999-3094
25. V. A. Manerich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, J. Phys. Chem. B 2009, 113, 6378-6396
26. Edmonds, Michael, A Abell, Andrew, The Wittig Reaction, 2003., Modern Carbonyl Olefination, 1-17
27. ORGANIC CHEMISTRY, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Prof. J.M. Khurana, Dept. of Chemistry University of Delhi, Delhi -110007, 2006, 1-27
28. Comins, D. L.; Killpack O. M. J.Org. Chem. 1987, 52, 104-109
29. Znika, M. (2021). Priprava novih indenskih heteropolicikličkih sustava (Završni rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
30. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch at al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009