

Cikloadicija furfuralgvanidina i derivata acetilendikarboksilne kiseline. Eksperimentalni i računski studij

Horvat, Ian

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:149:024877>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



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
PRIMIENJENA KEMIJA

Ian Horvat

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2024.

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

Kandidat **Ian Horvat**

Predao je izrađen diplomski rad dana: 25. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

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

Prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

Dr. sc. Zoran Glasovac, v. znan. sur., Institut Ruđer Bošković

Prof. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog rada
pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 30. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
PRIMIENJENA KEMIJA

Ian Horvat

Cikloadicija furfuralgvanidina i derivata acetilendikarboksilne kiseline.
Eksperimentalni i računski studij

DIPLOMSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić

Komentor: dr. sc. Zoran Glasovac, v. znan. sur.

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

prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

dr. sc. Zoran Glasovac, v. znan. sur.

Zagreb, rujan 2024.

Zahvala:

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju i biokemiju u laboratoriju za fizikalno-organsku kemiju na Institutu Ruđer Bošković. Hvala od srca komentoru dr. sc. Zoranu Glasovcu, voditelju kroz cijeli eksperimentalni dio rada, na strpljenju, trudu i pomoći, te svim pruženim prilikama za učenje i prenošenje znanja. Zahvaljujem se svim ostalim djelatnicima FOK laboratorija na ugodnoj atmosferi i pomoći te savjetima kroz rad.

Hvala prof. dr. sc. Ireni Škorić na svojoj pomoći i mentorstvu u izradi ovog rada, te vodstvu i prenošenju znanja tokom čitavog diplomskog studija, kao i dr. sc. Mileni Mlakić, koja me naučila mnoge stvari tijekom provedenog vremena u laboratoriju na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Hvala mojoj obitelji koja mi je omogućila da se bezbrižno posvetim diplomiranju.

Sažetak

Cikloadicija furfurilgvanidina i derivata acetilendikarboksilne kiseline. Eksperimentalni i računski studij

U ovom radu sintetizirani su policiklički derivati gvanidina ukorporirani u oksanorbornenski kostur u obliku heksafluorfosfatnih soli. Ključni korak u pripravi svakog od spojeva jest Diels-Alder reakcija 2-(furfurilamino)imidazolidinijevog heksafluorfosfata s različitim esterima acetilendikarboksilne kiseline u mikrovalnom reaktoru, dok je konačan produkt dobiven intramolekulskom aza-Michaelovom adicijom gvanidina na nastali supstituirani oksanorbornadien. Diels-Alderova reakcija je odabrana kao ekološki prihvatljiv pristup pripravi ciljnih molekula, dok je aza-Michaelova reakcija provedena propuštanjem sirovog produkta preko stupca SiO₂. Tijekom istraživanja je utvrđeno kako smanjenje omjera reaktanata zahtijeva dulje vrijeme reakcije ili višu temperaturu što dovodi do bitnog povećanja udjela polimera u smjesi. Izolirani spojevi su okarakterizirani spektroskopskim tehnikama te je za svaki od pročišćenih produkata ispitana kokatalitička aktivnost u aldolnoj reakciji cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida. Računskim putem je istražen utjecaj supstituenata na barijeru cikloadicije i mogući utjecaj supstituenta na cikloadiciju. Utvrđeno je kako većina supstituenata podižu barijeru cikloadicije u odnosu na metilni derivat što je u skladu s primijećenim nižim prinosima. DFT računima je okarakteriziran i utjecaj vodikove veze na promjene energija graničnih orbitala i na asinkronost reakcije.

Ključne riječi: acetilendikarboksilna kiselina, cikloadicija, gvanidin, kokataliza, oksanorbornen

Abstract

Cycloaddition of furfurylguanidines and derivatives of acetylenedicarboxylic acid. Experimental and computational study

In this paper, polycyclic derivatives of guanidine incorporated into an oxanorbornene skeleton in the form of hexafluorophosphate salts were synthesized. The key step in the preparation of each of the compounds is the Diels-Alder reaction of 2-(furfurylamino)imidazolidine hexafluorophosphate with various esters of acetylenedicarboxylic acid in a microwave reactor, while the final product is obtained by intramolecular aza-Michael addition of guanidine to the resulting substituted oxanorbornadiene. The Diels-Alder reaction was chosen as an environmentally friendly approach to the preparation of target molecules, while the aza-Michael reaction was performed by passing the crude product through a SiO₂ column. During the research, it was found that reducing the ratio of reactants requires a longer reaction time or a higher temperature, which leads to a significant increase in the proportion of polymers in the mixture. The isolated compounds were characterized by spectroscopic techniques, and the cocatalytic activity in the aldol reaction of cyclohexanone and 4-chlorobenzaldehyde was tested for each of the purified products. The influence of substituents on the cycloaddition barrier and the possible influence of substituents on cycloaddition were investigated computationally. Most of the substituents were found to raise the cycloaddition barrier compared to the methyl derivative, which is consistent with the observed lower yields. The influence of the hydrogen bond on the changes in the energies of the frontier orbitals and on the asynchrony of the reaction was also characterized by DFT calculations.

Keywords: acetylenedicarboxylic acid, cocatalysis, cycloaddition, guanidine, oxanorbornene

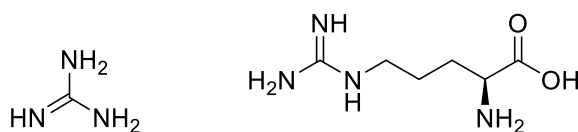
SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Cilj i svrha rada	3
2. OPĆI DIO	4
2.1. Gvanidini, struktura i kiselo-bazna svojstva	4
2.2. Organokataliza, L-prolin kao organokatalizator, aditivi u organokatalizi.....	7
2.2.1. Gvanidinski derivati kao kokatalizatori.....	9
2.3. Cikloadicija	14
2.3.1. Diels-Alder reakcija	14
2.3.2. Faktori koji utječu na cikloadiciju.....	17
2.4. Utjecaj nukleofilnosti gvanidina na reaktivnost s dienofilima	19
2.5. Računalna kemija	22
2.5.1. Računske metode.....	23
3. REZULTATI I DISKUSIJA	24
3.1. Uvod	24
3.2. Sintaza diesterskih derivata acetilendikarboksilne kiseline.....	26
3.2.1. Sintaza acetilendikarboksilne kiseline.....	26
3.2.2. Esterifikacija acetilendikarboksilne kiseline s alkoholima.....	26
3.3. Cikloadicija acetilendikarboksilata s 1-(furan-2-il)- <i>N</i> -(imidazolidin-2-iliden)metanaminijevim heksafluorofosfatom(1)	28
3.4. Utjecaj temperature na cikloadiciju.....	31
3.5. Spektroskopska karakterizacija	32
3.6. Kokatalitička aktivnost.....	34
3.7. Sintaza bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata (16).....	35
3.7.1. Debromiranje bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata	36
3.8. Sintaza <i>N,N'</i> -dibenzil-acetilendiamida (17)	37
3.9. Računalni rezultati.....	39
3.9.1. Geometrijska struktura i utjecaj nekovalentnih interakcija	41
3.9.2. Elektronska struktura i utjecaj nekovalentnih interakcija.....	44
4. EKSPERIMENTALNI DIO	46
4.1. Opće napomene	46
4.2. Sintaza acetilendikarboksilne kiseline.....	47
4.3. Sintaza acetilenskih diestera.....	48
4.3.1. Sintaza dialil-acetilendikarboksilata (3) [84]	48
4.3.2. Sintaza dibut-3-inil-acetilendikarboksilata (4) [88]	49
4.3.3. Sintaza dibenzil-acetilendikarboksilata (5)	50
4.3.4. Sintaza bis(4-metoksibenzil)-acetilendikarboksilata (6) [87].....	51

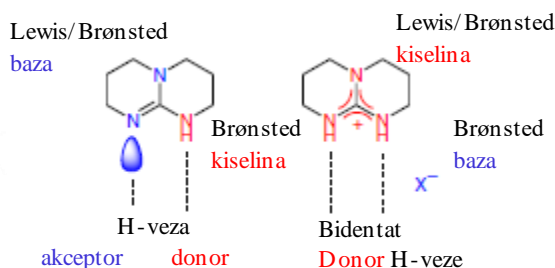
4.3.5. Sinteza bis((tetrahidrofuran-2-il)metil)-acetilendikarboksilata (8) [88].....	51
4.4. Sinteza 1-(furan-2-il)- <i>N</i> -(imidazolidin-2-iliden)metanaminijevog heksafluorofosfata(V) (1).....	53
4.4.1 Sinteza 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol hidrojodida [84]	53
4.4.2. Gvanilacija furfuralamina Sinteza 2-((furan-2-ilmetil)amino)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-3- ijevog jodida [84]	53
4.4.3. Deprotoniranje 5'-furfurilgvanidin hidrojodida (5'-rFGVxHI).....	54
4.4.4. Dobivanje hidrokloridne soli	54
4.4.5. Sinteza furfuralgvanidinijeve heksafluorofosfatne soli izmjenom iona	54
4.5. Sinteza dibromfumarata	55
4.5.1. Sinteza 2,3-dibromfumarne kiseline [91]	55
4.5.2. Sinteza 2,3-dibromfumaroil-diklorida [92]	55
4.5.3. Sinteza bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata [91].....	56
4.6. Sinteza <i>N,N'</i> -dibenzil acetilendiamida [86]	57
4.6.1. Sinteza 2-klor-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazina (CDMT) [95].....	57
4.6.2. Sinteza 4-(4,6-dimetoksi 1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinijevog klorida [96].....	57
4.6.3. Direktna amidacija ADA s benzil-aminom	58
4.7. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata s dietil-acetilendikarboksilatom.....	59
4.8. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata s dialil-acetilendikarboksilatom.....	60
4.9. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata s dibutilil-acetilendikarboksilatom.....	61
4.10. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorofosfata s dibenzil-acetilendikarboksilatom	62
5. ZAKLJUČAK	63
6. LITERATURA.....	65
7. SIMBOLI	70
PRILOZI.....	72

1. UVOD

Gvanidin (Slika 1) je mala molekula bogata atomima dušika, u kojoj su dvije amino-skupine povezane jednim atomom ugljika, a jedna od veza je iminskog tipa. Nalazi se u bočnom lancu aminokiseline arginina, a također je prisutan u velikom broju prirodnih spojeva [1]. Biološka aktivnost i farmakološka svojstva gvanidina čine ga važnim u brojnim medicinskim proizvodima i primjenama [2]. U organskoj sintetskoj kemiji gvanidin je najpoznatiji kao vrlo jaka baza odnosno „superbaza“, ali osim tog karaktera, slobodni gvanidin se ponaša i kao akceptor/donor vodikove veze [3]. Gvanidin podliježe protoniranju čime nastaje ion s pozitivnim nabojem, odnosno gvanidinijev kation stabiliziran rezonancijom i delokalizacijom naboja [4], koristan kao receptor za anione, a intermolekulske interakcije dodatno su ojačane jer tvori vodikove veze potpomognute nabojem (eng. CAHB) [5]. Nadalje, karakteristika mu je pK_a vrijednost od 13,6 što je više od uobičajenih vrijednosti za sekundarne amine ($pK_a \approx 10,5$), a to omogućava da ostane protoniran i pri visokim vrijednostima pH. U optimalnom slučaju, dvije NH veze gvanidina omogućavaju relativno jake vodikove veze sa spojevima koji sadrže elektronegativne atome kao što je kisik u nevodenom mediju [6]. Zbog svoje karakteristične strukture, gvanidinijev ion se već 1964. koristio za prepoznavanje aniona, u interakciji s tetrafosfatnim anionom [7]. Kasnijim istraživanjima, utvrđeno je kako poliaminski receptori stvaraju čvršće komplekse s anionima u vodi nego poligvanidinski analozi što je pripisano većoj gustoći naboja zadržanoj na aaminskim skupinama [8]. Unatoč tomu, gvanidini su pokazali širu primjenjivost kao organokatalizatori, a njihova uspješnost je pripisana zajedničkom djelovanju gvanidina kao baze, nukleofila i receptora.



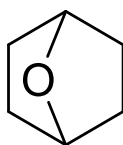
Slika 1. Struktura gvanidina i aminokiseline arginina.



Slika 2. Gvanidin kao donor/akceptor vodikove veze, modificirano iz [3].

Stoga je odabir supstituenata, odnosno strukturnog motiva kao nosioca gvanidinske skupine, koji će povoljno utjecati na spomenuta svojstva, ključan. U tom smislu, važno je i napomenuti da se ugradnjom gvanidinske jedinice u ciklički sustav postiže bolja prostorna usmjerenost NH veza čime je omogućeno jače i bolje vezanje supstrata vodikovim vezama (Slika 2) [3,9]. Unatoč velikom broju radova objavljenima do sada, organokataliza pomoću gvanidina područje je u kojemu i dalje ima mjesta za napredak. S druge strane, dizajn i sinteza novih gvanidinskih katalizatora često je težak zadatak zbog velike bazičnosti i polarnosti spojeva ove skupine, što otežava izolaciju i pročišćavanje željenih produkata [10], te predstavlja izazov i potiče kreativnost u rješavanju sintetskih problema.

Jedna od tipičnih cikličkih struktura prikladna za ugradnju gvanidina je norbornan. 7-Oksabiciklo[2.2.1]heptan (7-oksatorbornan, Slika 3) je analog norbornana čiji derivati se mogu naći u prirodi, primjerice kao strukturni dio u mono-, di-, tri- i seskvi-terpenima, prostaglandinima i karotenoidima, a neki od njih privlače pozornost svojom biološkom aktivnošću [11,13]. Njegov biciklički skelet svojim oblikom, rigidnošću, lipofilnošću, kao i dobro definiranom prostornom strukturom čini ovu molekulu vrlo korisnom u organskoj kemiji [12]. Primjerice, hidroksi-supstituirani oksatorbornani su primjenjeni kao glave amfifilnih molekula s kratkim hidrofobnim lancima što rezultira učinkovitim sredstvom za dostavu lijekova [14]. Najčešći put sinteze ovih spojeva podrazumijeva Diels-Alder cikloadiciju furana s nezasićenim olefinom ili acetilenskim dienofilom, a koristi se za totalnu sintezu mimetika prirodnih i bioaktivnih spojeva kao što su šećeri monosaharidi i disaharidi, te amfifilnih sustava za dostavu lijekova [14]. Drugi način sinteze koji je istražen uključuje eliminaciju vode iz cikloheksan-1,4-diola [13].



Slika 3. *Struktura 7-oksabiciklo[2.2.1]heptana.*

Iako je velik broj derivata 7-oksatorbornana temeljito istražen i poznat, isto se ne može reći za njegove gvanidinske derivate. Većina literature vezana za njihovu sintezu temelji se na naknadnoj funkcionalizaciji cikloadukta te je nužan barem jedan korak zaštite i skidanja zaštitne skupine u sintezi [15]. Potencijalna prepreka u sintezi traženih spojeva je već poznata tendencija gvanidina da podliježu aza-Michael-ovoj adiciji na olefine [16].

Korištenje cikloadicijske reakcije za pripremu željenih struktura bio je poželjan izbor, obzirom da je jedan od polaznih reaktanata furfuralamin, analog furana koji se može dobiti iz bioloških izvora [17], dodatno, jasno je definirana geometrija produkata što omogućava kontrolu prostorne usmjerenosti važne za uspostavu H-veza gvanidinske podjedinice. Nadalje, cikloadicija pruža visoka iskorištenja, regio- i stereoselektivnost te 100 %-tnu iskoristivost atoma, a čak i provođenje bez otapala [18]. U skladu sa svime navedenim, jasno je da cikloadicija furfuralgvanidina na aktivirane dienofile predstavlja reakcijski put koji je u skladu sa zahtjevima moderne zelene kemije. Nedavno su L. Barešić i ostali uspješno proveli cikloadiciju većeg broja derivata furfuralgvanidina s odabranim dienofilima i pokazali da su uvjeti za uspješno provođenje ove reakcije - primjena gvanidinijskih heksafluorfosfata gdje proton igra ulogu zaštitne skupine [19]. Također, utvrđeno je da se, u slučaju dimetil-acetilendikarboksilata (DMAD) kao dienofila, događa i dodatna intramolekulska ciklizacija pri čemu su nastali novi policiklički derivati gvanidina. Neki od ovih derivata su strukturni analozi poznatog komercijalnog kokatalizatora 1,5,9-triazabicyclo[4.4.0]dec-1-ena (TBD), a i utvrđena je njihova vrlo dobra kokatalitička aktivnost u aldolnoj reakciji kataliziranoj L-prolinom [20].

1.1. Cilj i svrha rada

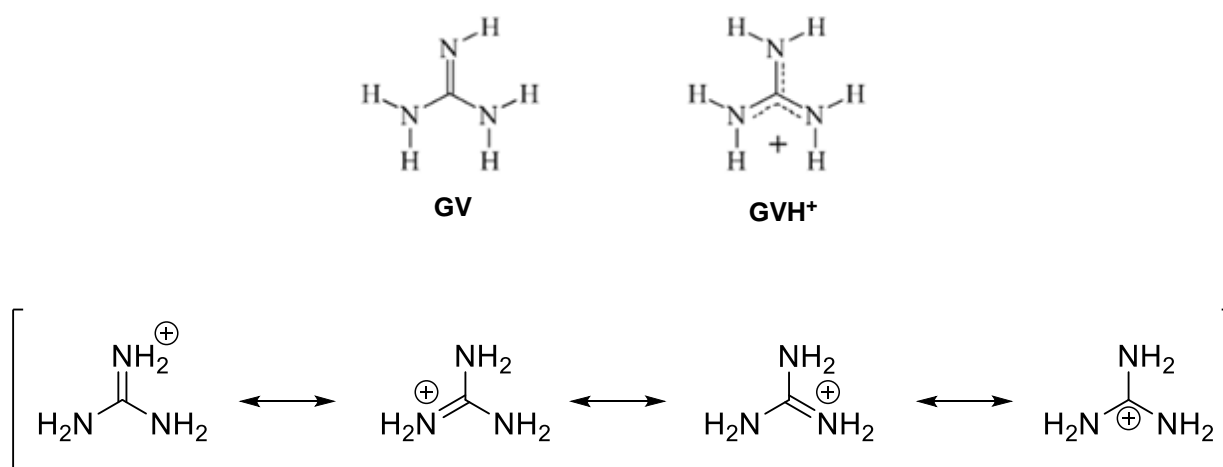
Cilj ovog rada je priprema novih gvanidinskih derivata oksanorbornena razradom gore spomenutog jednostavnog i poželjnog sintetskog puta u svrhu ispitivanja kako promjena strukture utječe na uspješnost cikloadicije i na njihovu kokatalitičku aktivnost. Osnova za pristup strukturnim modifikacijama su prethodne spoznaje izvedene iz istraživanja reakcije uz dimetil-acetilendikarboksilat (DMAD) kao dienofil [21].

Razrada sinteze novih gvanidinskih derivata postignuta je modifikacijom dijelova strukture u blizini gvanidinske jedinice. Kao temelj prostorne modulacije odabrani su esterski derivati acetilendikarboksilne kiseline (ADA). Odabir supstituenata temelji se prvenstveno na sustavnoj promjeni steričkog utjecaja odnosno njihovoj voluminoznosti, u odnosu na DMAD. Pored etilnog supstituenta za koji je pretpostavljeno slično ponašanje kao i kod DMAD, odabrani su i alilni, homopropargilni (3-butin-1-il-) i benzilni derivati. Obzirom na poznatu strukturu novih gvanidinskih derivata, očekivana je promjena sposobnosti stvaranja kompleksa s L-prolinom, te enantio- i diastereoselektivnosti konačnih spojeva. Pored toga, očekivane su promjene i u kiselobaznim svojstvima te u sklonosti cikloadiciji različitih estera acetilendikarboksilata kao posljedica stereoelektronskog utjecaja esterskih skupina. S tim ciljem je mehanizam cikloadicije je istražen i računskim putem.

2. OPĆI DIO

2.1. Gvanidini, struktura i kiselo-bazna svojstva

Kemija gvanidina seže do davne 1861. godine kada je prvi put izoliran u reakciji oksidativne degradacije gvanina [22]. Usprkos tomu što posjeduje tri atoma dušika, gvanidin djeluje kao monovalentna baza, pri čemu do protoniranja dolazi na N atomu iminskog tipa [4]. Protoniranje iminskog dušika vodi do pozitivno nabijenog iona stabiliziranog delokalizacijom elektronskih parova na preostalim dušikovim atomima [8] te je rezonantni hibrid sačinjen od četiri rezonantne strukture. Na slici 4 možemo uočiti delokalizaciju elektrona preko 4 centra čime gvanidinijev kation ima povoljnu raspodjelu novonastalog pozitivnog naboja preko cijele molekule, i posljedično, visoku stabilnost, zbog čega se u kontekstu gvanidinijevog kationa spominje Y-aromatičnost [23]. Analiza promjene elektronske gustoće prilikom protoniranja dovela je do zaključka da je najizraženiji porast pozitivnog naboja na središnjem ugljikovom atomu, dok su tri amino-skupine u planarnom položaju oko karbokationa [24].

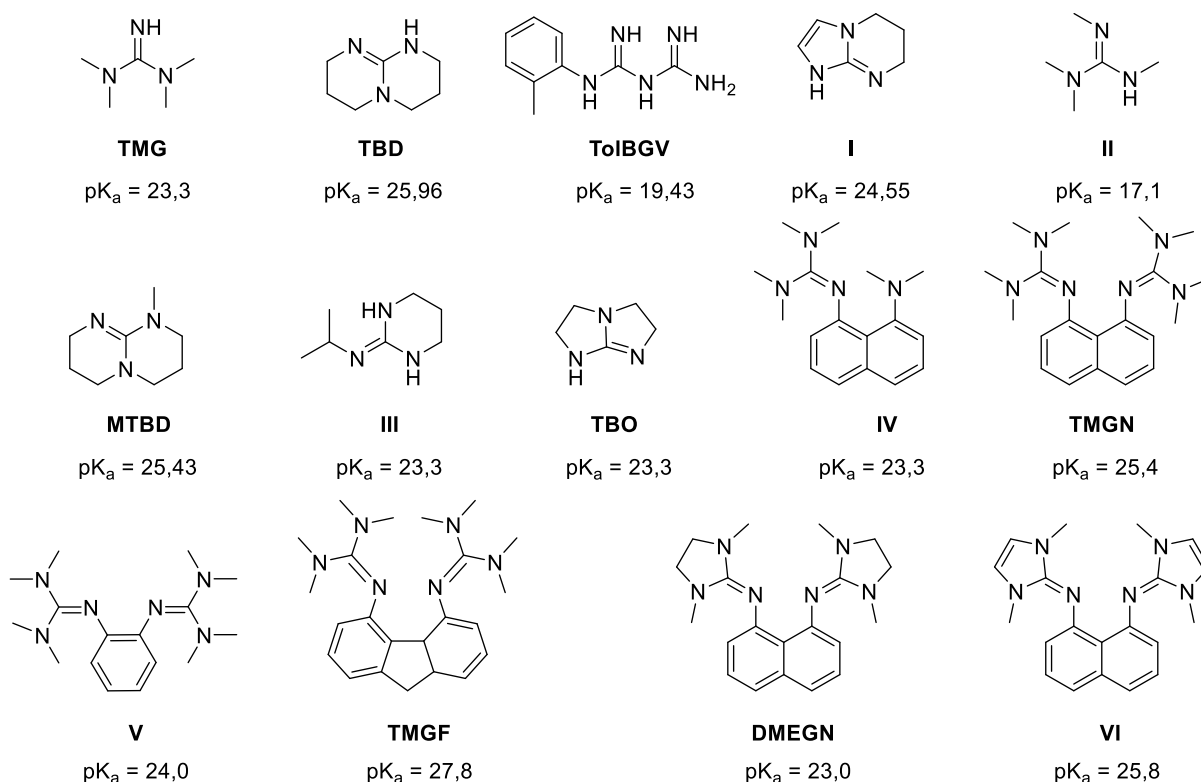


Slika 4. Gvanidin i gvanidinijev kation stabiliziran rezonancijom.

Sa stanovišta primjene gvanidinskih derivata, jedna od najvažnijih značajki jest njihova kiselost odnosno bazičnost. Jakost pojedine baze definirana je vrijednostima bazičnosti u plinovitoj fazi te pK_a konjugirane kiseline u određenom otapalu [25]. Kao posljedica karakteristične strukture opisane gore, gvanidin (GV) je jača baza u odnosu na amonijak i pK_a njegove konjugirane kiseline (GVH⁺) u vodi iznosi 13,6 [26], dok njegova bazičnost u plinskoj fazi (GB) iznosi 949 kJ mol⁻¹[27]. Nasuprot tome, odgovarajuće vrijednosti za amonijak iznose 9,24 (amonijev kation) odnosno 819 kJ mol⁻¹ [26,27].

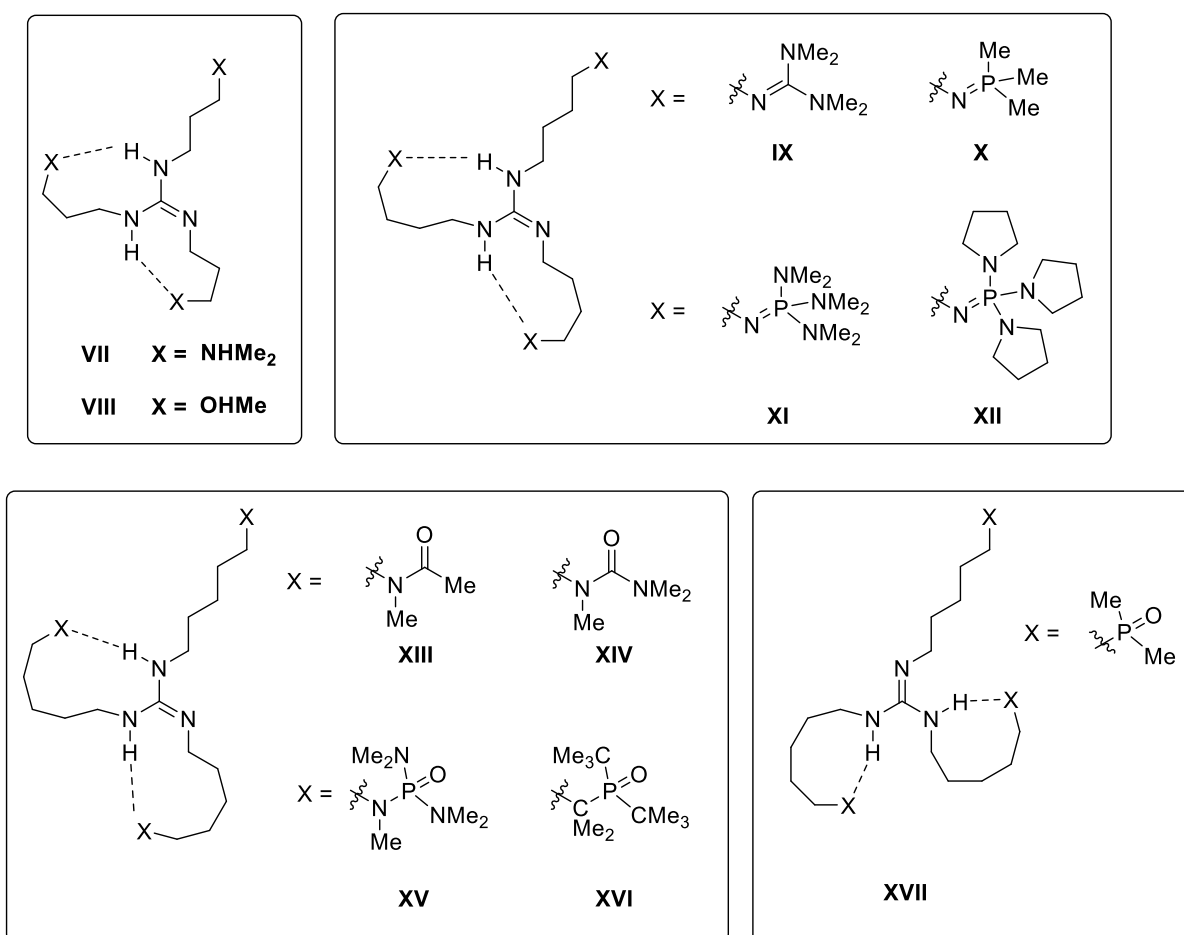
Uobičajeno otapalo za određivanje pK_a organskih baza je acetonitril (ACN), u kojemu gvanidinski derivati imaju izmjerenu bazičnost u području pK_a 20-27 što ih klasificira kao jake baze, dok u plinskoj fazi bazičnost iznosi iznad 1000 kJ mol^{-1} čime su klasificirani kao superbaze [28].

Na bazičnost gvanidinskih spojeva utječu supstituenti, pri čemu arilni povećavaju bazičnost u plinskoj fazi, a smanjuju u ACN, dok alkilni supstituenti povećavaju bazičnost u oba slučaja [29]. Na bazičnost utječu i elektronska svojstva supstituenata, a u otopini ključnu ulogu ima utjecaj otapala. Elektron-donorski supstituenti vezani na gvanidinsku podjedinicu sudjeluju u stabilizaciji nastalog pozitivnog naboja, čime dodatno povećavaju bazičnost. Suprotan efekt postiže se uključivanjem elektron-odvlačećih supstituenata koji induktivnim efektom još više destabiliziraju protonirani gvanidin. Također, ciklički derivati su bazičniji od acikličkih, a razlike se javljaju i ako postoje razlike u aromatičnosti, (npr. između spoja **DMEGN** i **VI** (Slika 5) [30].



Slika 5. Razlike u pK_a vrijednostima ovisno o supstituentima i strukturi molekule [30].

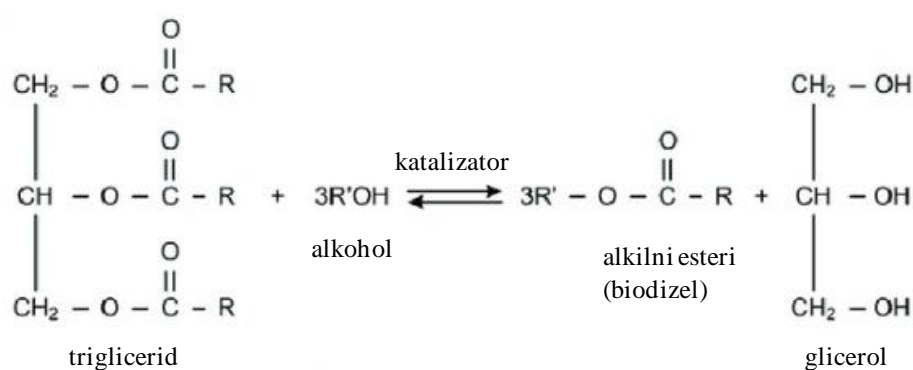
Također, povećanje bazičnosti može se postići i stabilizacijom protonirane forme stvaranjem intramolekulske vodikove veze (eng. intramolecular hydrogen bond, IMHB) [31]. Intramolekulska vodikova veza već je dugo vremena poznata kao prikladan građevni blok u svrhu povećanja bazičnosti spojeva u plinskoj fazi [32] i u acetonitrilu (Slika 6) [33]. Osim toga, dokazan je i kumulativan učinak prisutnosti većeg broja IMHB [33-35].



Slika 6. Primjeri stvaranja IMHB u derivatima gvanidina [33].

Promjena kiselo/baznih svojstava gvanidina direktno utječe i na sklonost stvaranju nekovalentnih kompleksa putem vodikovih veza. Stabilnost kompleksa je ključna za uspješnost katalize, a poželjno je imati kompleks donora i akceptora vodikove veze bliskih pK_a vrijednosti [5]. Dakle, gvanidinski derivat će pri formiranju vodikovih veza s manje bazičnim spojem (npr. aminom) tvoriti jače veze kako mu se smanjuje bazičnost i približava onoj amina. Slično tome, stvaranje kompleksa vodikovim vezama je ključno i za nastajanje supramolekulskih katalizatora dodavanjem odgovarajućeg aditiva u reakcijsku smjesu (vidi poglavlje 2.2.3).

Gvanidini se kao katalizatori ili kokatalizatori upotrebljavaju u brojnim reakcijama (transesterifikacija, Streckerova reakcija, epoksidacija, adicija, polimerizacija, Wittigova reakcija, Michaelova reakcija, Henryjeva reakcija...) [36-40]. Jedan od primjera katalize superbazama, pod koje spada gvanidin, je transesterifikacija biljnih ulja u svrhu dobivanja biodizela (Shema 1). Ispitivanjem učinkovitosti gvanidinskog katalizatora **TBD** (Slika 5), kao i drugih amina i amidina za opisanu reakciju, utvrđeno je da korištenjem čak i vrlo male količine **TBD** (1 mol %) nakon jednog sata nastaju alkilni esteri u >90 %-tnom iskorištenju, dok uz iste uvjete koristeći druge baze iskorištenja ne prelaze 66 % [41].



Shema 1. Transesterifikacija triglicerida u biodizel [42].

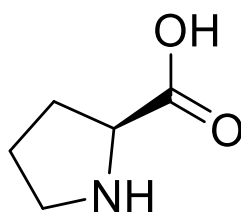
Mehanistički gledano, povećanje bazičnosti dovodi do efikasnijeg deprotoniranja supstrata, kojim se dobiva nukleofil za daljnju reakciju, pa se time ubrzava tijek reakcije [43]. S druge strane, stvaranje kompleksa gvanidin-supstrat putem vodikovih veza vodi do bolje definiranosti kemijskog prostora u kojem se odvija reakcija te najčešće do veće regioselektivnosti i stereoselektivnosti reakcije [44].

2.2. Organokataliza, L-prolin kao organokatalizator, aditivi u organokatalizi

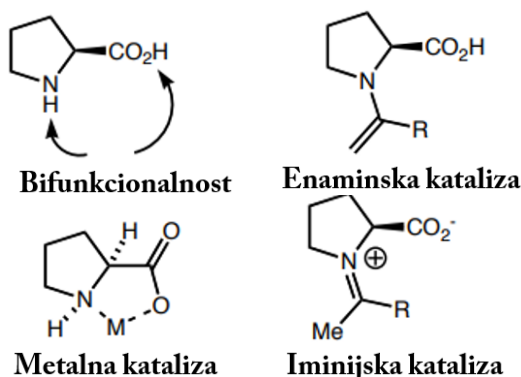
Tradicionalne metode katalize u svrhu dobivanja izoliranog željenog enantiomera temelje se na kompleksima prijelaznih metala ili biokatalizi odnosno enzimima. Ne tako davno pojavio se i treći pristup - organokataliza koju karakterizira korištenje vrlo male, katalitičke količine jednostavnih organskih molekula za provođenje visoko-enantioselektivne katalize bez prisustva metalnih kompleksa [3]. Prednosti ovog pristupa su brojne: niža toksičnost i manji utjecaj na okoliš u odnosu na prijelazne metale, izbjegnuta moguća kontaminacija finalnih proizvoda istima, a s druge je strane također veća dostupnost organskih molekula i niža cijena

u odnosu na enzime. Stoga, organokatalizu možemo svrstati u discipline zelene i održive kemije jer se koriste male količine reagensa niske toksičnosti i nastaju male količine nusprodukata [45]. Zbog njihove niske cijene i dostupnosti u obje enantiomerne forme te mogućnosti katalize brojnih reakcija, prirodne aminokiseline (AK) kao što je prolin su vrlo interesantne, ali imaju svojih nedostataka u smislu niske topivosti i reaktivnosti. Također, problem je što se često tijekom reakcija odvija drugim, neželjenim putevima osim traženog, pa je potrebna velika polazna količina AK za željene konverzije [46].

Među velikim brojem do sada primjenjivanih organokatalizatora posebno je interesantan L-prolin. L-prolin je komercijalno dostupna AK koja pripada skupini bifunkcionalnih organokatalizatora. To je jedina prirodna AK koja posjeduje bazičnu amino i kiselu karboksilnu skupinu (Slika 7), pa stoga u smislu nukleofilnosti ima prednost pred drugim AK koje nemaju sekundarne amine u strukturi. Jeftin je, lako dostupan i ekološki prihvatljiv, što ga čini privlačnom alternativom drugim konvencionalnim katalizatorima, a dodatno i svestranost odnosno mogućnost odvijanja različitih tipova katalize (Slika 8) [47]. S druge strane, prolin ima nedostatke kao što su ograničena topivost i reaktivnost u nepolarnim organskim otapalima te slaba učinkovitost u aldolnoj reakciji aromatskih aldehida, pa je nužno koristiti veće količine prolina za prihvatljive konverzije [48].

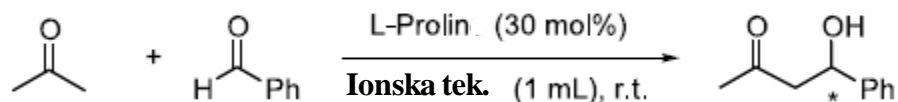


Slika 7. *L*-prolin.



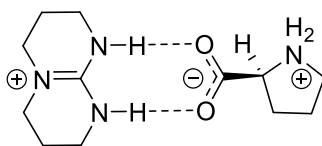
Slika 8. Tipovi katalize *L*-prolinom [47].

L-prolin je koristan kao katalizator u brojnim reakcijama (aldolna kondenzacija, Mannichova reakcija, Michaelova adicija, Knoevenagelova kondenzacija, Hantzschova sinteza, Ullmannova reakcija), a također je važan u sintezi heterocikličkih spojeva kao što su triazoli, tetrazoli itd. [47,49]. Najčešće se koristi za aktivaciju karbonilnih spojeva u aldolnoj kondenzaciji (Shema 2) kojom nastaju β -hidroksi-karbonilni spojevi često korišteni u organskoj kemiji.



Shema 2. *Direktna aldolna reakcija katalizirana L-prolinom [50].*

Alternativa, odnosno dodatak navedenoj metodi su aditivi koji se dodaju poznatim katalizatorima kao što je prolin, a potom se proučavaju promjene u reakciji do kojih dolazi uslijed dodatka kokatalizatora. Ovo je jednostavan pristup koji štedi mnogo vremena, jer se može izbjeći dugotrajna i teška sinteza brojnih spojeva, jednostavnom zamjenom molekula kokatalizatora. Time se pojednostavljuje prilagođavanje svojstava katalitičkog sustava određenoj reakciji. Osim poboljšanja svojstava (npr. topljivosti katalizatora), reaktivnosti i selektivnosti katalizatora, moguće je i povećati opseg reakcija koje se mogu katalizirati uz odabir odgovarajućeg aditiva [20]. Kao aditivi (kokatalizatori) prolinu, najčešće se koriste molekule koje svojom strukturom djeluju kao donori H-veze i stvaraju kompleks vezanjem karboksilne skupine prolina (Slika 9).



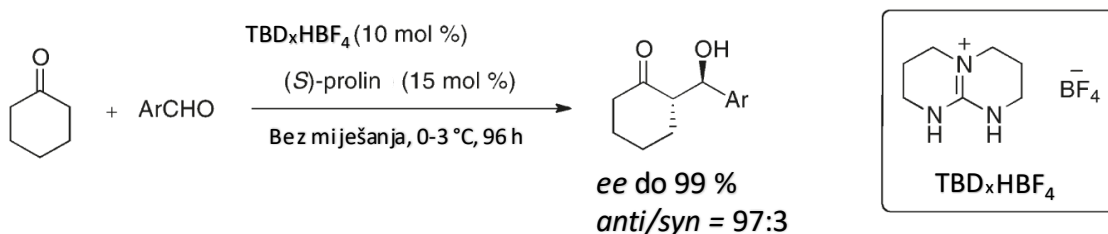
Slika 9. *Struktura katalitičkog kompleksa između TBD i L-prolina.*

2.2.1. Gvanidinski derivati kao kokatalizatori

Ranije spomenuta sklonost gvanidinijevog kationa stvaranju vodikovih veza, čini ga zanimljivim aditivom za povećanje katalitičke aktivnosti L-prolina kao katalizatora. Ciklički analozi gvanidina preferirani su s obzirom da usmjerenje NH veza u takvom obliku omogućava

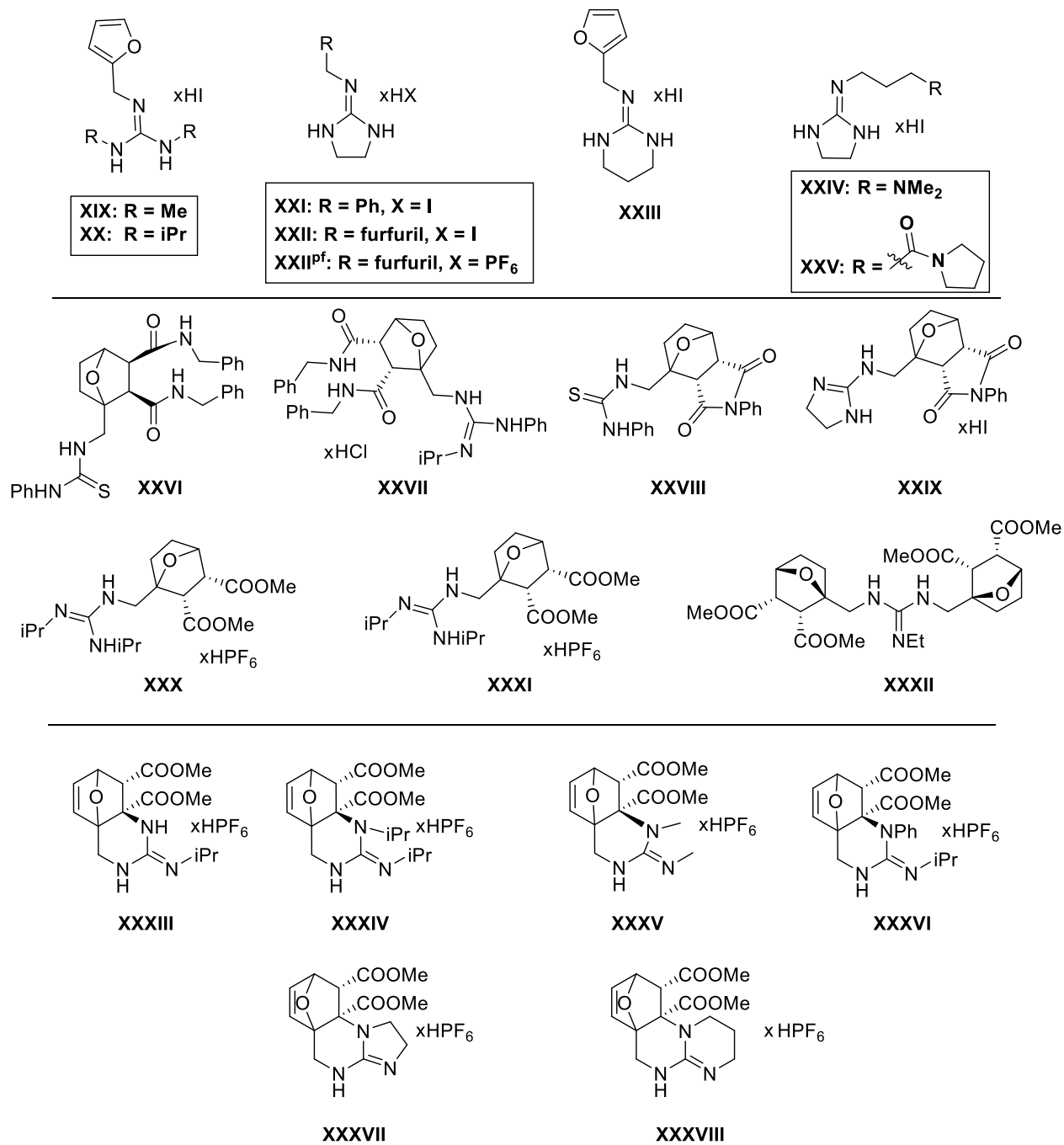
jače interakcije i stvaranje kompleksa sa supstratima [51]. Otkriveno je da se dodatkom soli gvanidinijevog kondenziranog bicikličkog analoga **TBD** mogu zaobići odnosno premostiti već navedena ograničenja prolina kao katalizatora u aldolnoj reakciji, točnije, može se provesti direktna aldolna reakcija ketona s aromatskim aldehidima uz katalitičku količinu **TBD** [48].

Rad u kojem je postignuta jednostavna, zelena, učinkovita i selektivna organokataliza (*S*)-prolina u reakciji aldolne kondenzacije također uključuje primjenu aditiva gvanidinijeve soli u ulozi kokatalizatora. Uočeno je da korištenjem katalitičke količine tetrafluoroboratne soli **TBD** u kombinaciji sa (*S*)-prolinom dolazi do direktne aldolne reakcije s visokom enantioselektivnošću (Shema 3), a u prilog također ide činjenica da se reakciju može provesti bez otapala i miješanja, u zatvorenoj epruveti u hladnjaku [48].



Shema 3. Izravna aldolna reakcija katalizirana prolinom uz gvanidinijevu sol kao kokatalizator, modificirano iz [48].

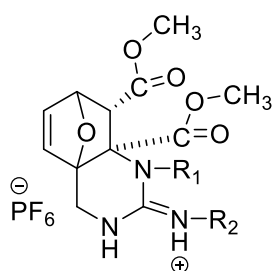
Vidljivo je da korištenjem kokatalizatora **TBD** dolazi do značajnih unaprjeđenja sposobnosti katalitičkog sustava. Vođeni ovom idejom, Barešić i ostali pripravili su niz oksanorbornenskih derivata gvanidina u obliku hidrojodidnih ili heksafluorofosfatnih soli (Slika 10). Isti su ispitani u kokatalizi (*S*)-prolinom katalizirane aldolne reakcije, a kao indikator aktivnosti uzeta je dijastereoselektivnost tj. *anti/syn* omjer [52]. U skladu s rezultatima Martínez-Castañede i ostalih, zamjena jodida za heksafluorofosfate (**XXII-XXII**^{pf}, Slika 10) je pružila veću dijastereoselektivnost kao i iskorištenje reakcije (Tablica 1). Spoj **XXII**^{pf} je zbog jednostavnijeg daljnjeg praćenja rezultata preimenovan u **1**. Najbolji rezultati su postignuti primjenom policikličkog gvanidina **XXXVIII**, gdje je došlo do poboljšanja dijastereoselektivnosti, konverzije i iskorištenja, što ne čudi obzirom na strukturnu sličnost s **TBD**. Zanimljivo je da su i furfuralgvanidinske i policikličke soli pokazale bolje rezultate od bicikličkih, a modeliranjem dijela mehanizma reakcije, fleksibilnost sustava i stvaranje intramolekulske vodikove veze su navedeni kao uzroci slabije efikasnosti bicikličkih derivata.



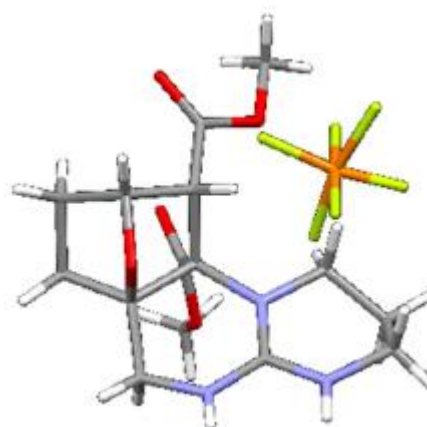
Slika 10. Gvanidinske soli korištene kao kokatalizatori [52].

Tablica 1. Rezultati kokatalize s gvanidinskim solima [52].

Kokatalizator	<i>anti</i> : <i>syn</i>	Konverzija/%	Iskorištenje/%
-	67 : 33	73	53
XIX	84 : 16	97	66
XX	83 : 17	88	61
XXI	85 : 15	97	66
XXII	89 : 11	98	72
XXII^{pf}	92 : 8	98	83
XXIII	89 : 11	98	75
XXIV	61 : 39	98	75
XXV	77 : 23	98	72
XXVI	69 : 31	78	54
XXVII	70 : 30	73	55
XXVIII	79 : 21	93	75
XXIX	83 : 17	97	82
XXX	75 : 25	90	73
XXXI	79 : 21	92	84
XXXII	88 : 12	90	90
XXXIII	69 : 31	87	58
XXXIV	73 : 27	84	75
XXXV	75 : 25	90	75
XXXVI	76 : 24	94	80
XXXVII	84 : 16	97	62
XXXVIII	92 : 8	97	88



- XXXV:** R₁ = R₂ = Me
XXXVII: R₁ = R₂ = -(CH₂CH₂)-
XXXVIII: R₁ = R₂ = -((CH₂)₃)-
XXXIX: R₁ = Pr, R₂ = Ph
XL: R₁ = Et, R₂ = (Furan-2-il)metil



Slika 11. Struktura prethodno sintetiziranih policikličkih gvanidina u reakciji s DMAD-om i kristalna struktura **XXXVIII** [19].

Analizom kristalne strukture spoja **XXXVIII** (Slika 11) utvrđeno je da se jedna esterska skupina nalazi u okomitom položaju u odnosu na gvanidinsku, na udaljenosti od približno 3 Å u odnosu na jedan od gvanidinijevih dušika, dok je druga usmjerena na suprotnu stranu od pozicije vezanja prolina [19]. Pozicija i orijentacija prvo spomenute esterske skupine jasno pokazuje kako bi promjena volumena esterskih skupina mogla bitno utjecati na vezanje prolina i daljnju efikasnost novog supramolekulskog katalitičkog sustava.

2.3. Cikloadicija

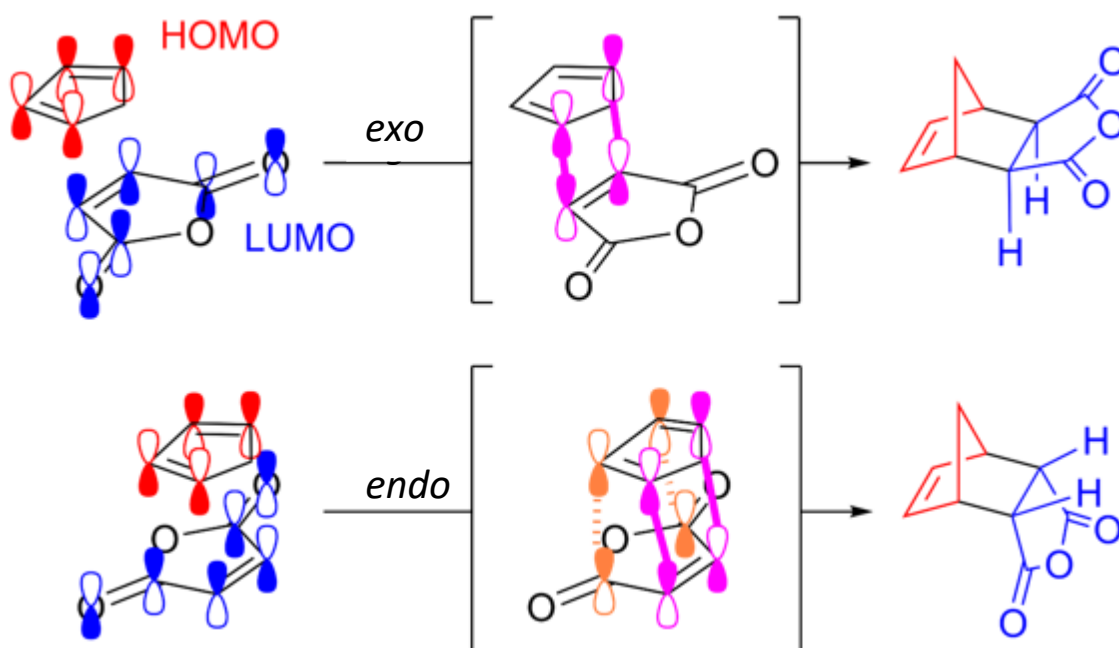
Temeljna reakcija u ovom radu bila je cikloadicija kojom su sintetizirani policiklički kondenzirani gvanidini u obliku heksafluorfosfatnih soli u kojima je sadržana oksanorbornenska podjedinica. Cikloadicijske reakcije su, kao što je prethodno navedeno, vrlo poželjne sa stajališta zelene kemije, a uz to su prikladne za dizajn policikličkih struktura jer daju dobro definiranu geometriju produkta uz visoki stupanj kemo- i regioselektivnosti. Prikladne su za izvođenje uz primjenu raznih pristupa aktivacije, npr. mehanokemijskim putem, uz primjenu visokog tlaka, zatim ultrazvukom, mikrovalovima itd. [53,54]. Obzirom na mehanizam, postoji više tipova reakcija cikloadicije, a nama je u ovom radu najinteresatnija ujedno i najpoznatija cikloadicija - Diels-Alderova (DA) reakcija.

2.3.1. Diels-Alder reakcija

Diels-Alderova reakcija je termička $[\pi 4 + \pi 2]$ cikloadicijska reakcija u kojoj nastaju dvije nove C-C veze. Otto Diels i Kurt Alder su za opisivanje ove reakcije dobili Nobelovu nagradu za kemiju 1950. godine [55]. Ova je reakcija usklađena periciklička reakcija diena s dienofilom, u kojoj se simultano kidaju veze te u cikličkom prijelaznom stanju formiraju nove. Sudjeluje $[4n+2] \pi-e^-$ pri čemu nastaju dvije σ -veze uz nestanak dvije π -veze [56,57]. U reakciji dolazi do preklapanja najviše okupirane molekulske orbitale (HOMO) diena te najniže neokupirane molekulske orbitale (LUMO) dienofila. Uobičajeno, dien djeluje kao donor, dok dienofil ima ulogu akceptora elektronske gustoće. Što su energije HOMO diena i LUMO dienofila bliže, to je veća uspješnost reakcije. Nastanak veze moguć je jedino preklapanjem orbitala istog predznaka, odnosno simetrija orbitala je ključna, te u slučaju neodgovarajuće simetrije, ne dolazi do reakcije. DA cikloadicija se, uobičajeno, odvija usklađenim mehanizmom, nastaje jedno prijelazno stanje, bez drugih intermedijera. Ovisno o strukturi diena i dienofila, nastajanje novih veza se odvija istovremeno (sinkrone reakcije), ili uz pomak u vremenu (asinkrone reakcije). Reakcija je reverzibilna te je u ravnoteži s inverznom retro-Diels-Alder (rDA) reakcijom [58,59]. Vrlo korisno svojstvo reakcije ovog tipa jest zadržavanje konfiguracije dienofila u produktu (visoka regioselektivnost). U slučaju asimetrične reakcije, nastaje racemat pošto dien može reagirati s dienofilom s obje strane [60].

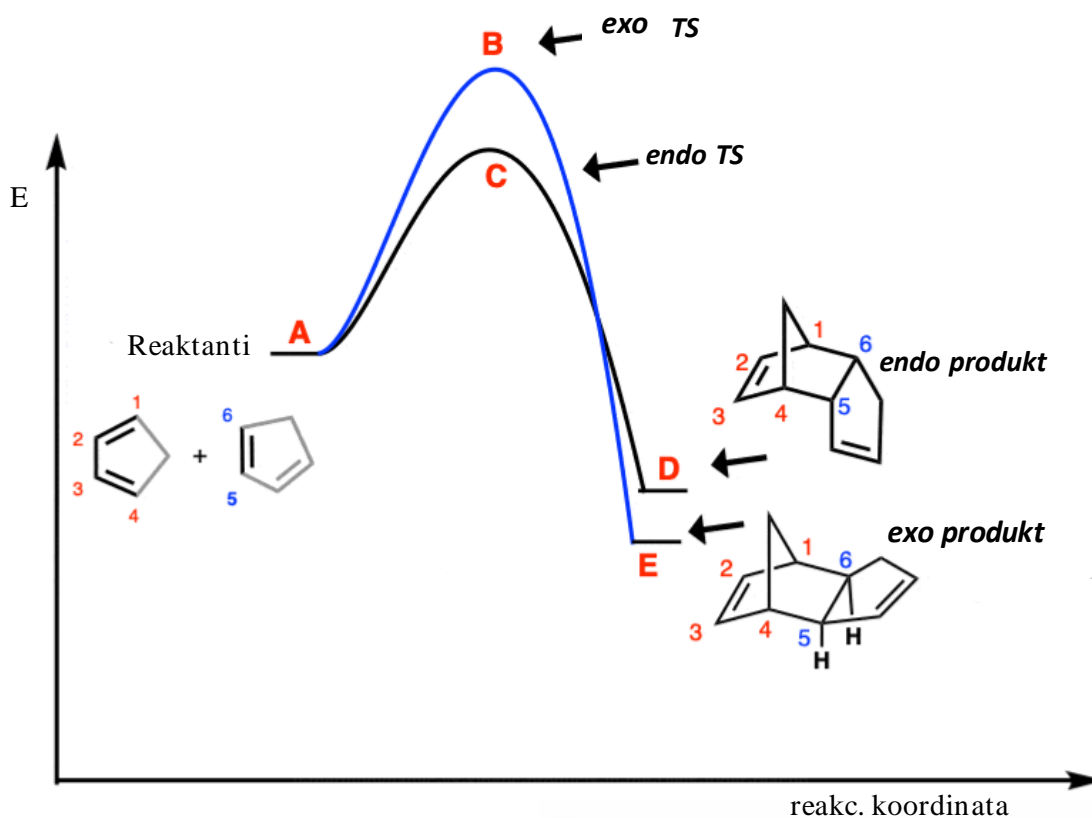
Kada govorimo o cikloadiciji bitna značajka vezana uz bicikličke cikloadukte je odnos *endo*- i *exo*-produkata. Pri reakciji ciklopentadiena i maleinskog anhidrida, duž reakcijske koordinate za nastajanje *endo*-produkta dolazi do dva tipa interakcija $\pi-e^-$ novonastajuće dvostruke veze u

dienu i π -e⁻ u dienofilu. HOMO diena i LUMO dienofila imaju primarne orbitalne interakcije koje vode do stvaranja veze tj. povezivanja u cikloadukt, te sekundarne, stabilizirajuće interakcije do kojih dolazi jer su spomenute HOMO i LUMO pozicionirane tako da maksimiziraju preklapanje elektronske gustoće diena i dienofila i u području gdje ne dolazi do nastajanja novih veza (Slika 12) [61]. Kinetička istraživanja su pokazala kako je formiranje prijelaznog stanja (TS) za nastajanje *endo*-produkta niže energije (C), odnosno da, u uvjetima kinetičke kontrole, većinski nastaje *endo*-produkt (Slika 13) [62]. Uzroci pretežitog nastajanja *endo*-produkta su jasno vidljivi iz primjera dimerizacije ciklopentadiena.



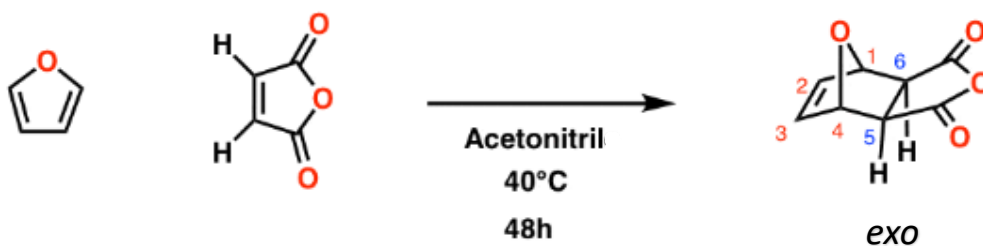
Slika 12. Primarne (roza) i sekundarne (narančasto) orbitalne interakcije pri nastajanju *endo*-produkta [61].

U uvjetima termodinamičke kontrole, *exo*-produkt (E, Slika 13) prevladava, što je pripisano njegovoj većoj stabilnosti uslijed manjih steričkih smetnji u odnosu na *endo*-izomer [56]. Kao što je vidljivo iz dijagrama (Slika 13), reverzibilnost reakcije znači da je proces u dinamičkoj ravnoteži, što u konačnici vodi do omjera *exo*- i *endo*-produkata koji odgovara razlici u njihovoj energiji [62]. Veći prinos, ali i veću selektivnost reakcije moguće je postići kontinuiranim odvođenjem jednog ili oba produkta iz reakcijske smjese što posljedično pomiče ravnotežu u desno.



Slika 13. Formiranje *endo*-/*exo*-produkta DA reakcije preko TS [62].

Usporedba reakcije cikloadicije maleinskog anhidrida s ciklopentadienom i furanom, zorno prikazuje utjecaj stabilnosti reaktanata na ravnotežu. Pri sobnoj temperaturi reakcija ciklopentadiena s maleinskim anhidridom, prvenstveno daje *endo*-adukt, zbog toga što je reakcija pod kinetičkom kontrolom, pa zbog niže energije za *endo*-TS to je većinski produkt. U slučaju furana, tijekom reakcije neće biti isti zahvaljujući smanjenoj reaktivnosti furana (povećana stabilnost), zbog čega će rDA reakcija biti značajno više izražena i odvijati se pri znatno nižim temperaturama nego što je inače potrebno za to. Primjerice, opisana reakcija s anhidridom maleinske kiseline, pri 40 °C nakon 48 sati daje isključivo *exo*-produkt (Shema 4). U početku nastaje *endo*-produkt, ali se brzo vraća u reaktante te se zbog stabilnosti furana lako postiže termodinamička kontrola reakcije i zahvaljujući razlici u energiji dominantan produkt je *exo*- [62]. Ovdje valja naglasiti da efikasnom nastajanju *exo*-produkta pomaže i njegovo taloženje iz smjese čime se on kontinuirano odvodi.



Shema 4. DA reakcija furana i anhidrida maleinske kiseline [62].

2.3.2. Faktori koji utječu na cikloadiciju

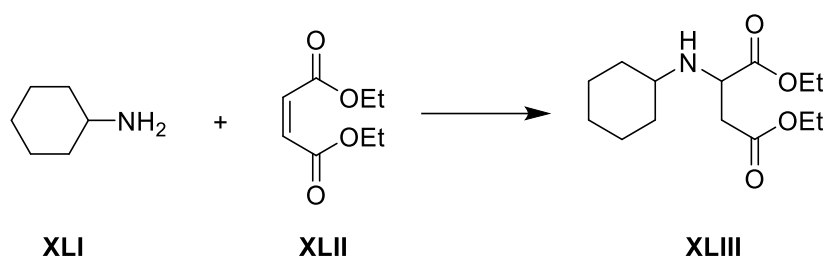
Cikloadicija je potpomognuta prisustvom elektron-odvlačećih skupina u dienofilu i elektron-donorskih u dienu kroz međusobno približavanje energija graničnih orbitala koje stupaju u reakciju. Pored elektronskog utjecaja, reaktivnost ovisi i o geometriji dvostruke veze kao i aromatičnosti sustava [60]. Primjerice, cikloheksen je manje reaktivan od ciklobutena, a on je manje reaktivan od ciklopropena zahvaljujući razlici u kutnoj napetosti sustava [63]. Ujecaj aromatičnosti reaktanata se jasno vidi iz usporedbe reaktivnosti furana i pirola u odnosu na ciklopentadien. Naime, poznato je da ciklopentadien reagira značajno brže od furana i pirola i uz vrlo slabo izraženu reverzibilnost cikloadicije. Mucsi i suradnici [64] su proveli istraživanje mjerivši relativne vrijednosti entalpija reakcija hidrogeniranja uz benzen kao standard sa 100 % aromatičnosti (+100 %), a ciklobutadien standard za antiaromatičnost (-100 %). Utvrđen je aromatski karakter pirola (61 %) i furana (44 %) te značajno manji ciklopentadiena (8 %). Ovoj činjenici se pripisuje razlika u reaktivnosti ova tri spoja, a također obzirom na povećanu stabilnost aromatskih reaktanata, jasno je zašto često dolazi i do neželjene rDA. Drugi faktori koji potpomažu cikloadiciju su povišena temperatura i tlak, s napomenom da povišena temperatura ubrzava i retro-DA reakciju dok povišeni tlak pomiče ravnotežu u smjeru nastajanja cikloadukata [65]. Provođenje reakcije u čvrstoj fazi mehanokemijskim putem prigušuje dinamiku sustava i znatno smanjuje reverzibilnost reakcije [66].

DA reakcija može biti katalizirana i primjenom Lewisovih kiselina [67] i Lewisovih baza [68], ovisno o strukturi diena i dienofila. Aragonès i suradnici su pokazali da je moguća kataliza DA reakcije elektrostatski, odnosno primjenom vanjskog električnog polja potpomognut je tok elektrona od dienofila prema dienu, čime se može kontrolirati energetska barijera te ubrzati sama reakcija [69]. Teorijskim istraživanjima mehanizma DA reakcije katalizirane Lewisovim kiselinama, utvrđeno je da do ubrzanja, ali i povećanja asinkronosti reakcije dolazi prvenstveno uslijed smanjenja destabilizirajućeg steričkog Paulijevog odbijanja između diena i dienofila u

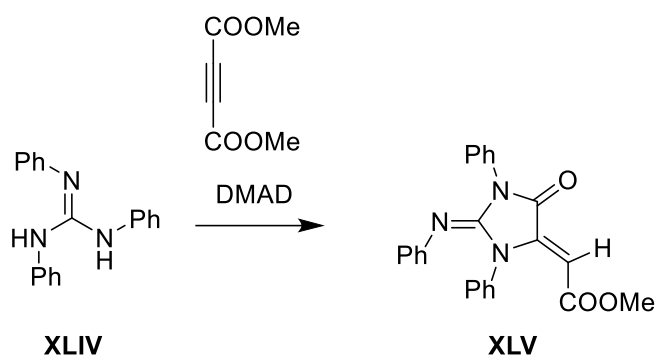
interakciji, a ne snižavanja energije LUMO dienofila [70]. Lewisova kiselina veže se putem donor-akceptorske interakcije na dienofil i polarizira zauzetu orbitalnu gustoću reaktivne veze dienofila. Ova smanjena zauzeta orbitalna gustoća na dvostrukoj C=C vezi dienofila zauzvrat će se uključiti u manje odbojnu orbitalnu interakciju s nadolazećim dienom, smanjujući destabilizirajuće steričko Paulijevo odbijanje i stoga snižavajući barijeru Diels-Alderove reakcije. Uz to, katalizator Lewisova kiselina također povećava asinkronost DA reakcije, čineći zauzetu π -orbitalu koja se nalazi na dvostrukoj vezi dienofila asimetričnom. Kao rezultat toga, ova pojačana asinkronost dovodi do dodatnog smanjenja destabilizirajućeg steričkog Paulijevog odbijanja kao i do smanjenog pritiska na reaktante da se deformiraju, drugim riječima, smanjuje je destabilizirajuće aktivacijsko naprezanje [70]. U slučaju katalize DA reakcije Lewisovom bazom (trietilamin), autori su utvrdili kako se ubrzanje reakcije postiže a) podizanjem energije HOMO orbitale diena i b) pojačanjem sekundarnih orbitalnih interakcija između reaktanata.

2.4. Utjecaj nukleofilnosti gvanidina na reaktivnost s dienofilima

Kako je spomenuto u prethodnim dijelovima teksta, tipični dienofili u DA reakcijama su oni kod kojih je LUMO niska u energiji, odnosno, reaktivna dvostruka veza je siromašna elektronima. Takvi spojevi su, primjerice, maleinski anhidrid, derivati maleimida, derivati acetilendikarboskilne kiseline itd. Smanjena elektronska gustoća u području nezasićene veze čini ih, ujedno i osjetljivima na nukleofilni napad. Poznato je da maleimidni derivati reagiraju s aminima, alkoholima i tiolima pri čemu dolazi do hetero-Michaelove adicije na dvostruku vezu (Shema 5) [71]. Također, poznato je da su gvanidini dobri nukleofili [3] i reagiraju s DMAD dajući 2-aminoimidazolidinonske produkte (Shema 6) [72]. Stoga je aza-Michaelova adicija gvanidinskih derivata na dienofile konkurentna reakciji cikloadicije.



Shema 5. *Primjer adicije amina na dvostruku vezu [71].*



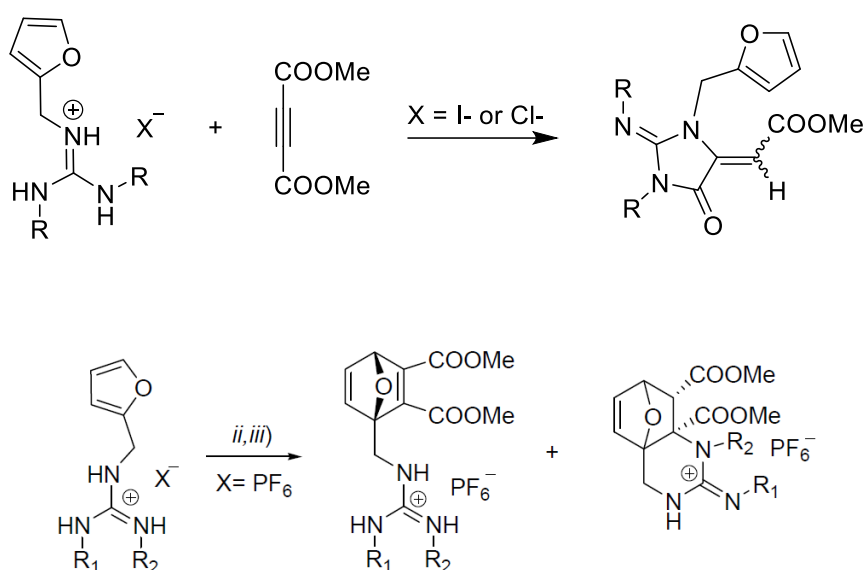
Shema 6. *Primjer adicije gvanidina na DMAD [72].*

Tijekom istraživanja reakcije cikloadicije gvanidinskih derivata Barešić i ostali su ustanovili da protoniranje gvanidina onemogućuje aza-Michaelovu adiciju i u reakciji furfuralgvanidinijevih soli s maleimidom, prvenstveno dolazi do cikloadicije [73].

Ponešto različit slučaj je DMAD kod kojega je primijećeno nastajanje 2-aminoimidazolidinonskih produkata kada su korištene kloridne ili jodidne soli, a u slučaju furfuralgvanidinijevih heksafluorofosfata, glavna reakcija je cikloadicija. Razlika u smjeru

reakcije ovisno o korištenoj soli je pripisana nukleofilnosti aniona. U slučaju halogenida, anion je dobar nukleofil te inicira adiciju HCl ili HI na DMAD uz istovremeno deprotoniranje gvanidina (Shema 7).

Ovo je navedeno kao uzrok nastajanja produkata aza-Michaelove adicije. U slučaju primjene manje nukleofilnog aniona (PF_6^-) došlo je prvenstveno do cikloadicije što je potvrdilo da je i ovdje proton dovoljno dobra zaštitna skupina koja sprječava nukleofilni napad gvanidina na DMAD. Međutim, unatoč tomu što je dušikov atom gvanidinske podjedinice protoniran, primijećeno je i djelomično nastajanje policikličkih gvanidinskih derivate, što je pripisano intramolekulskoj aza-Michael adiciji gvanidinske skupine na oksanorbornadien.



Shema 7. Razlika u reakcijama ovisno o korištenoj soli [19].

Iako je poznato da oksanorbornadieni reagiraju s nukleofilima, što može promovirati rDA reakciju [74], utvrđeno je da u ovim reakcijama ne dolazi do rDA procesa. Također, primijećeno je da dodatak baze u katalitičkim količinama dovodi do potpune konverzije oksanorbornadiena u policiklički derivat što je potvrdilo da intramolekulska ciklizacija slijedi nakon cikloadicije, i da kiselo/bazna svojstva gvanidina bitno utječu na udio policikličkog produkta u smjesi. Također, kristalna struktura policikličkog gvanidinskog derivata dobivenog u reakciji s DMAD kao dienofilom, pokazala je *syn/exo* stereokemiju ciklizacije, što je dodatno potvrđeno NMR tehnikama.

Obzirom da su nastali produkti pokazali dobra kokatalitička svojstva (vidi poglavlje 2.2.1.), smatrali smo interesantim pobliže dodatno istražiti primjenjivost reakcije na druge derivate acetilendikarboskilne kiseline kombinacijom eksperimenata i molekuskog modeliranja.

2.5. Računalna kemija

Računalna kemija je grana kemije koja se služi računalnim modeliranjem i simulacijama temeljenim na kvantnoj mehanici i proračunima molekulske mehanike i dinamike temeljenim na klasičnoj mehanici. Programi koji se koriste služe proučavanju i simulaciji kemijskih fenomena kako bi se bez provedbe laboratorijskih istraživanja uspješno odredila svojstva ispitivanih molekula te pratio tijek kemijskih reakcija. Metode računalne kemije mogu znatno ubrzati istraživanje i izvođenje bitnih hipoteza, ali u konačnici, finalne zaključke je moguće izvesti tek nakon što je teorija potvrđena eksperimentalno. Također, kako se koristi za predviđanje struktura i svojstava molekulskih sustava, vrijedi i obrnuto, računalna kemija služi za interpretaciju te pobliže opisivanje i bolje razumijevanje eksperimentalno dobivenih rezultata [75].

Osnovna veličina kojom se opisuju kvantno-mehanički sustavi kao što su molekule, jest energija sustava s obzirom na njegovu strukturu. Energijska analiza molekula omogućava predviđanje mogućnosti odvijanja pojedinog procesa, te vjerojatnosti svakog od procesa. Izračun energije molekule ovisno o strukturi temelji se na rješavanju Schrödingerove jednadžbe (1), gdje su \hat{H} - Hamiltonov operator, ψ - valna funkcija elektrona i E - energija atoma.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Obzirom da su realne molekule višeelektronski sustavi, ovu jednadžbu je nemoguće egzaktno riješiti, i u svrhu njenog rješavanja uvode se različite aproksimacije. Obzirom na vrstu aproksimacije, računске metode možemo podijeliti na: molekulsku mehaniku, semiempirijske metode i *ab initio* metode, a posebnu grupu čine metode temeljene na teoriji funkcionala (elektronske) gustoće (eng. Density Functional Theory, DFT).

U teoriji funkcionala (elektronske) gustoće proračuni su jednostavniji nego kod *ab initio* pristupa jer elektronska gustoća ovisi samo o tri prostorne varijable, neovisno o veličini promatranog sustava. Elektronska gustoća predstavlja gustoću vjerojatnosti nalaženja elektrona u trodimenzionalnom prostoru, te su proračuni olakšani zaobilaskom komplicirane višeelektronske Schrödingerove jednadžbe, pretpostavkom da je ukupna energija sustava jedinstveni funkcional gustoće elektrona. Funkcional u DFT-u ovisi o gustoći elektrona, dok Hartree-Fockove jednadžbe ovise o valnoj funkciji svakog elektrona pojedinačno. Također, u DFT-u se koristi funkcional razmjene-korelacije, dok se u HF-u za razmjenu elektrona koristi operator razmjene [76]. DFT metode djelomično uključuju dinamičku elektronsku korelaciju te stoga daju puno točnije rezultate u odnosu na HF uz značajno kraće vrijeme izvođenja u odnosu

na post-SCF *ab initio* metode poput MP2, CCSD itd. Stoga je DFT postao najčešća korištena kvantno-kemijska metoda [77].

Najpoznatiji i najčešće korišten DFT funkcional je B3LYP. Zbog svoje popularnosti i prednosti u brzini nad *ab initio* metodama te usporedive preciznosti s naprednim *ab initio* metodama, Međutim, za B3LYP je ustanovljeno da značajno griješi u procjeni barijere kod cikloadicijskih reakcija [78] i stoga je i u ovom radu korišten funkcional M06-2X za koji je utvrđeno da daje bolje rezultate.

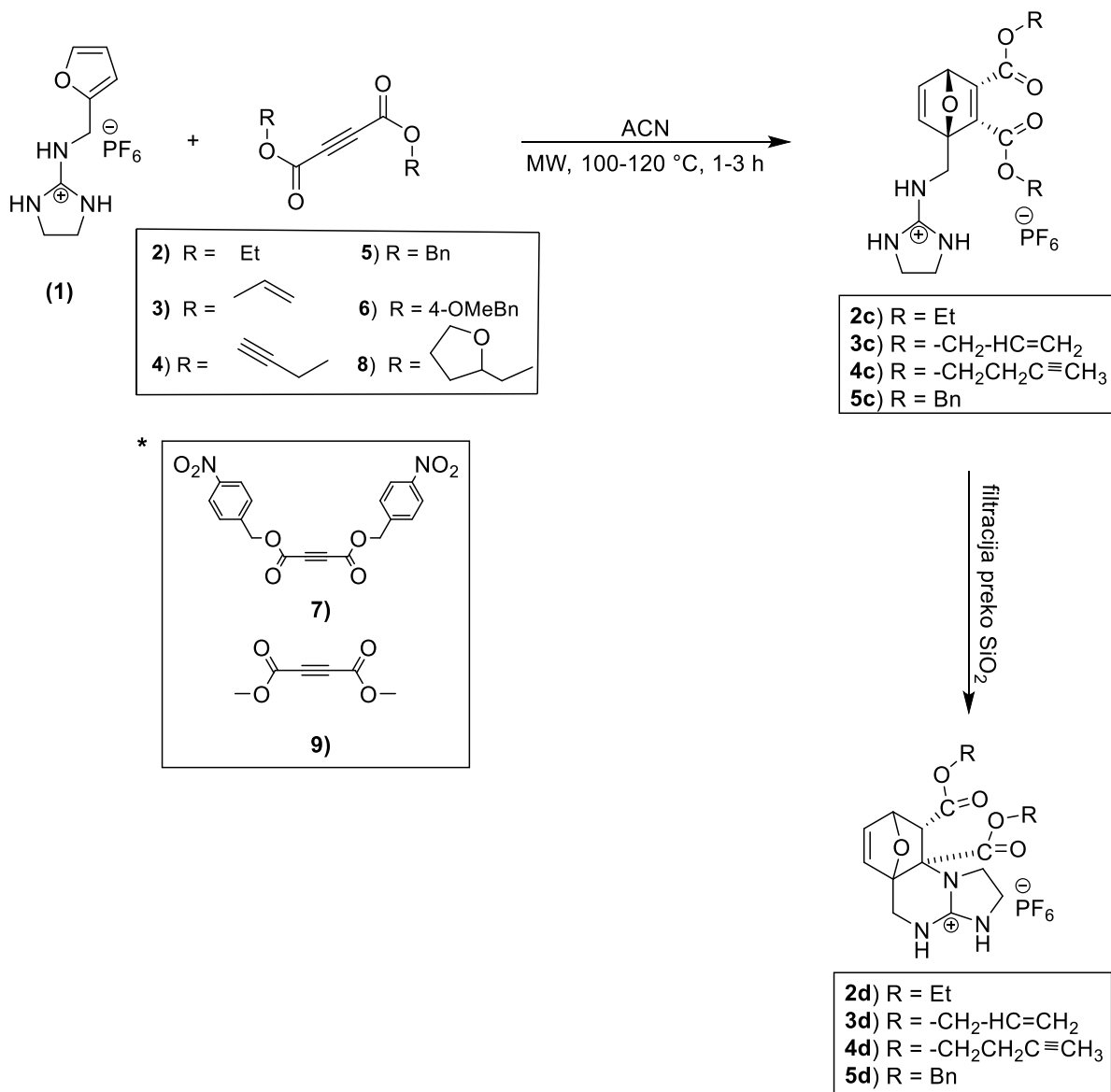
2.5.1. Računske metode

Optimizacija geometrije je provedena programskim paketom Gaussian16 [79] uz primjenu M06-2X funkcionala gustoće [80] i 6-31G(d) osnovni skup funkcija, a elektronska energija svake od optimiranih stacionarnih točaka je dodatno utočnjena provođenjem računa energije (eng. "single-point") na M06-2X/6-311++G(3df,2pd) razini. Sve stacionarne točke na plohi potencijalne energije su okarakterizirane vibracijskom analizom. Sve TS strukture su imale jednu imaginarnu vibraciju (NIMAG=1) duž reakcijske kordinate nastajanja novih veza, a u slučaju minimuma, sve vibracije su bile pozitivne. TS strukture su dodatno potvrđene provođenjem IRC računa u oba smjera koji su nedvojbeno pokazali njegovu povezanost s odgovarajućim minimumima. Sve optimizacije su bile provedene uz simulaciju otapala (acetonitril) kao dielektričnog kontinuuma, kako je implementirano u programskom paketu u vidu SMD metode [81]. Energije molekulskih orbitala su računane M06-2X/6-31G(d,p) pristupom. Strukture i orbitale su vizualizirane programom Molden 6.9 [82,83].

3. REZULTATI I DISKUSIJA

3.1. Uvod

Prijašnja istraživanja (vidi poglavlje 2.4.) pokazala su da se visoka nukleofilnost gvanidina, zahvaljujući kojoj prevladava aza-Michael reakcija nad željenom DA cikloadicijom, može zaobići korištenjem protona kao zaštitne skupine koja regulira tok reakcije u željenom smjeru prema formiranju policikličkih gvanidinooksanorbornena (Shema 8). Ukoliko se, kao dienofil, koriste derivati acetilendikarboksilne kiseline, nužno je koristiti gvanidin u obliku heksafluorfosfatne soli, umjesto halogenidne. Oksanorbornadienski produkti reakcije u određenim uvjetima podliježu intramolekularnoj ciklizaciji pri čemu nastaju interesantne policikličke strukture. Navedeni zaključci bili su polazište za sintezu policikličkih kondenziranih gvanidina u ovom radu s ciljem optimizacije reakcije i strukture nove klase spojeva. Prethodne sinteze i istraživanja uključivala su gvanidinooksanorbornene dobivene uz DMAD kao dienofil, s varirajućim strukturama gvanidinskog dijela molekula. U ovom radu strukturne modifikacije su napravljene u smislu izmjena esterskih skupina na ADA, kako bi se potencijalno utvrdile razlike u reaktivnosti estera te kokatalitičkim sposobnostima odabranih produkata uslijed drugačije rigidnosti, aromatičnosti, elektronskih svojstava skupina te steričkih efekata. Stoga, konačni produkti u strukturi sadrže odabrane supstituente: etilni (**2d**), alilni (**3d**), but-3-inilni (**4d**) i benzilni (**5d**). Kod svake sinteze korištena je ista gvanidinijeva heksafluorfosfatna sol (**1**) koja je pripravljena prema postupku opisanom u literaturi [84].



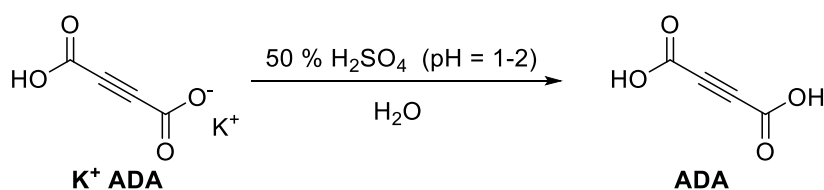
Shema 8. Strukture sintetiziranih policikličkih gvanidina i gvanidinijeve soli korištene u svakoj cikloadicijskoj reakciji. *Strukture diestera s kojima nisu provedene cikloadicije.

3.2. Sinteza diesterskih derivata acetilendikarboksilne kiseline

Simetrični diestri acetilendikarboksilne kiseline pripremljeni su prema postupcima opisanim u literaturi [85-89].

3.2.1. Sinteza acetilendikarboksilne kiseline

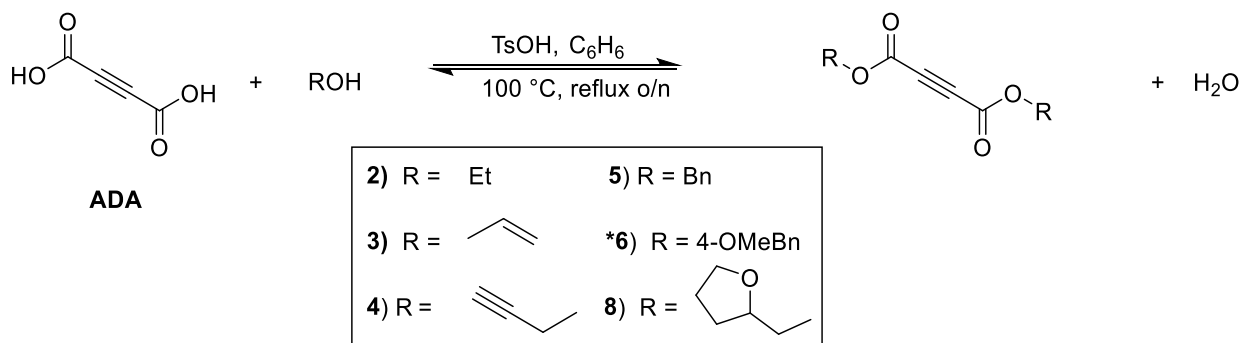
ADA je dobivena iz njene komercijalno dostupne monokalijeve soli zakiseljavanjem pomoću 50 %-tne otopine sumporne kiseline (H_2SO_4) [90]. Struktura željenog produkta potvrđena je usporedbom te poklapanjem IR spektara produkta reakcije (Shema 9) i ADA.



Shema 9. Priprava acetilendikarboksilne kiseline (ADA).

3.2.2. Esterifikacija acetilendikarboksilne kiseline s alkoholima

Reakcije su provedene u benzenu (C_6H_6) i toluenu ($C_6H_5CH_3$) između ADA (1 ekv) te različitih alkohola (benzilni, alilni, but-3-inilni, 4-metoksi-benzilni, 4-nitrobenzilni, tetrahidrofurfurilni) (1,8-4 ekv) (Shema 10), refluksiranjem u kiselim uvjetima pomoću katalizatora p-toluensulfonske kiseline (TsOH) (0,1-0,2 ekv) [85-89]. Obzirom da je reakcija ravnotežna, esterifikacija je provedena uz kontinuirano odvođenje nastale vode azeotropnom destilacijom pomoću Dean-Starkovog nastavka, a kao zaštita od atmosfere vlage korištena je $CaCl_2$ cijev. Pošto je korišteno toksično otapalo, reakcije su provedene u digestoru, a nakon reakcije, aparatura i rotavapor temeljito su oprani acetonom.



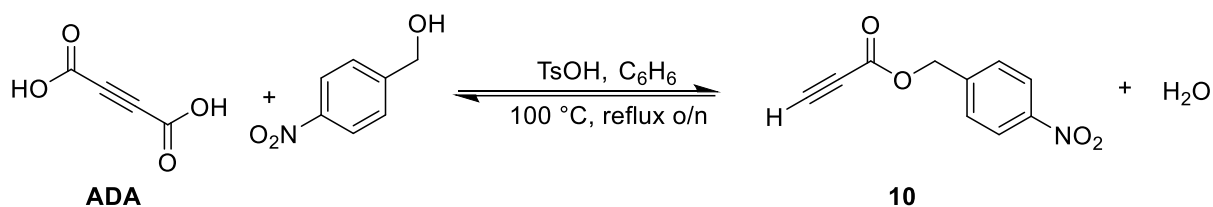
* Esterifikacija provedena bez katalizatora

Shema 10. Esterifikacija acetilendikarboksilne kiseline alkoholnim derivatima.

U većini reakcija dobiveni produkt je bio simetrični ester ADA, sa supstituentima različitih aromatičnosti, veličine, rigidnosti i elektronskih svojstava, kako bi se u konačnim cikliziranim produktima usporedbom mogle utvrditi razlike u djelovanju i aktivnosti.

Za razliku od ostalih estera, reakcija pripreve 4-metoksi-benzilnog diestera **6** nije provedena uz katalizu p-TsOH kiselinom, a pokušaji povećanja prinosa reakcije dodatkom katalizatora ili provođenjem reakcije mehanokemijskim putem nisu dali željeni produkt, nego je došlo do polimerizacije.

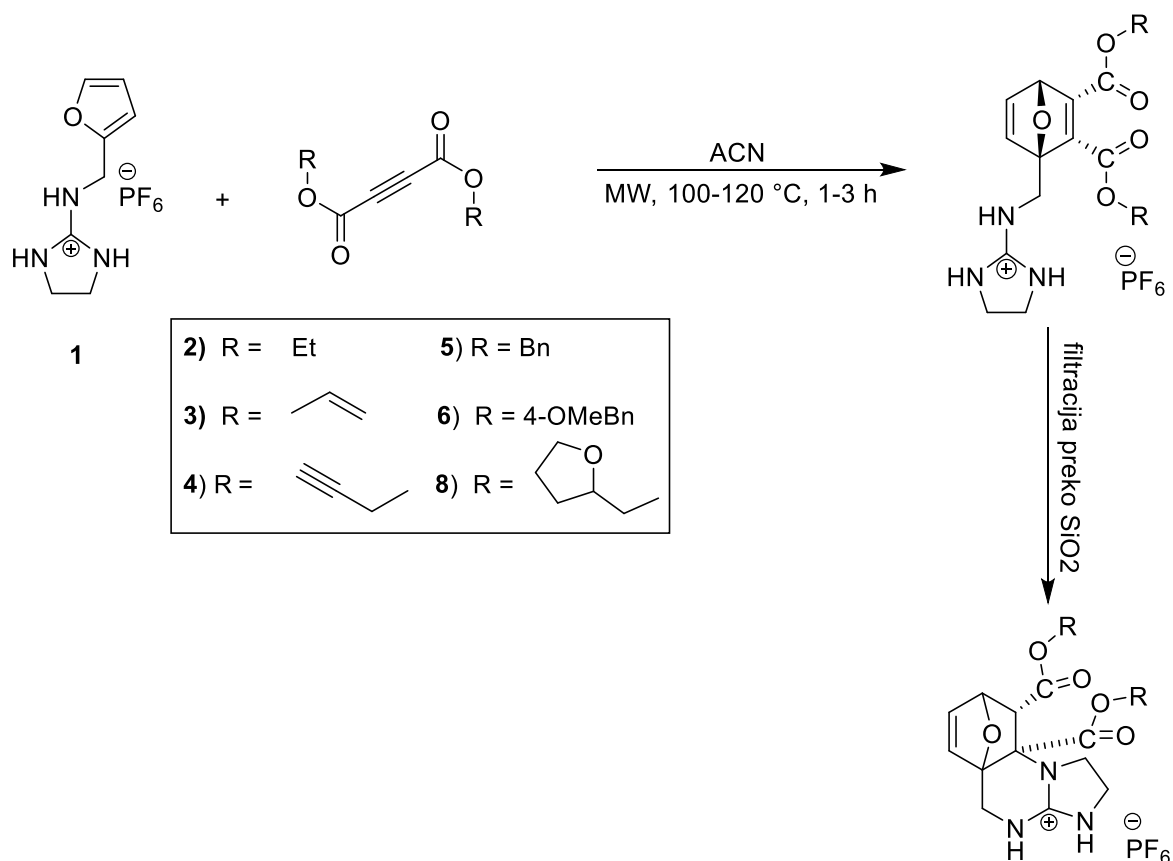
U slučaju reakcije s 4-NO₂BnOH, ciljani diester **7** nije izoliran, a u reakcijskim uvjetima [89] došlo je do dekarboksilacije ADA (Shema 11) te je, pored neizreagiranih reaktanata, izoliran i ester propiolatne kiseline (ester acetilen-monokarboksilne kiseline). Ovaj spoj nije bio dovoljno reaktivan u reakciji cikloadicije.



Shema 11. Shema reakcije s p-NO₂BnOH.

3.3. Cikloadicija acetilendikarboksilata s 1-(furan-2-il)-N-(imidazolidin-2-iliden)metanaminijevim heksafluorfosfatom(1)

Cikloadicija furfurilgavanidinijeve soli **1** s pripravljenim esterima acetilendikarboksilne kiseline **2-5** je provedena u mikrovalnom reaktoru pri različitim temperaturama i duljini trajanja reakcije (Shema 12). Kao polazišna točka korišteni su uvjeti iz reference [19]. Primjenom ovih uvjeta reakcije (omjer: 1 : DMAD = 1 : 6, 100 °C, MW, $c(\mathbf{1}) = 1 \text{ mol dm}^{-3}$) pripravljeni su cikloadukti. U svim provedenim reakcijama, cikloadicija je dala oksanornbornadiene **2c-5c**, a prisutnost policikličkog derivata nije primjećena u nijednom slučaju. Suvišak estera je uklonjen ispiranjem s dietil-eterom, a naknadno propuštanje sirovog produkta kroz kratku kolonu silikagela je, u svim slučajevima dovelo do intramolekulske ciklizacije, odnosno do nastajanja policikličkog produkta **2d-5d**.



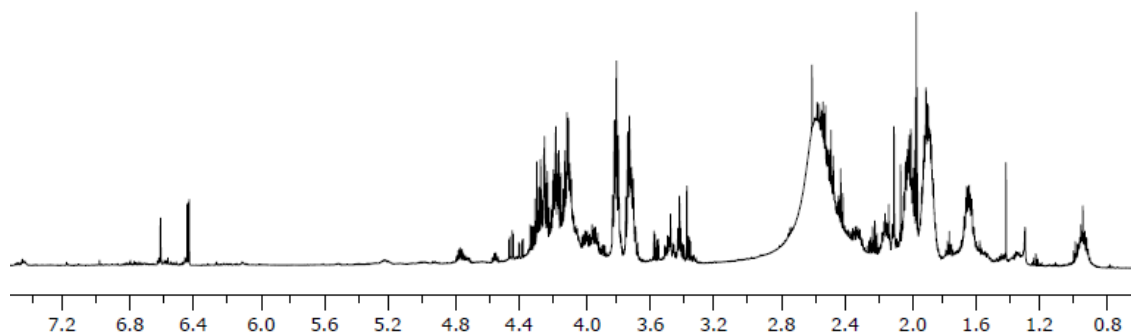
Shema 12. Mikrovalna cikloadicija diestera s **1**.

Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Rezultati provedenih cikloadicija.

Diester	Produkt	Konverzija (1 stupanj)	Konverzija (2 stupanj)	Iskorištenje / %
2	2d	> 95 %	> 95 %	22
3	3d	> 95 %	> 95 %	33
4	4d	86 %	90 %	34
5	5d	79 %	89 %	43

Reakcija je bila neuspješna u slučajevima korištenja 4-metoksi-benzilnog diestera (**6**) kod kojeg je došlo do nastajanja polimerne smjese slično kao i prilikom esterifikacije uz p-TsOH kao katalizator. Sličnost u NMR spektrima iz ovih neuspješnih pokusa upućuje na zaključak kako je prisutnost kiseline uzrok polimerizacije i da korištena gvanidinijeva sol vjerojatno djeluje kao kiselina u reakcijskoj smjesi. Pokušaj cikloadicije polazeći iz tetrahidrofurfurilnog (**8**) diestera dao je smjesu čiji je ¹H-NMR spektar prikazan na slici 14.



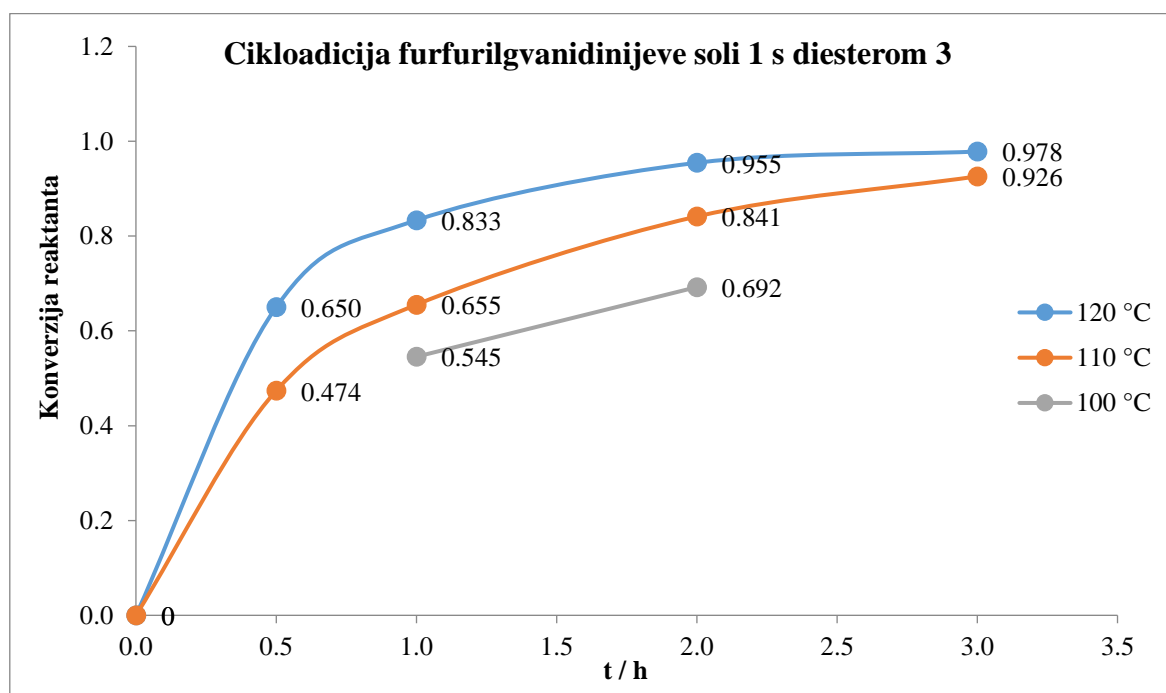
Slika 14. ¹H-NMR spektar reakcijske smjese cikloadicije **1** s **8**.

U spektru je jasno vidljiv izostanak signala na 5,7 ppm koji ukazuje na nastajanje oksanorbomadiena (vidi poglavlje 3.5). Također, nisu uočeni niti signali na 6,0-6,3 i 6,8-7,0 ppm koji bi ukazivali na nastajanje policikličkog derivata. U spektru je vidljiva šuma pikova na pomacima od 4,5-1,0 ppm te nečistoće u vidu grba ispod pikova. Signali u ovom području su pripisani protonima tetrahidrofurfurilnog prstena, a treba naglasiti da diester **8** ima dva kiralna centra te reaktant može biti prisutan u obliku dva enantiomera i jednog mezo-spoja. Cikloadicijom dolazi do dodatne desimetrijacije sustava uslijed uvođenja dva nova kiralna centra, a intramolekulska ciklizacija uzrokuje dodatno proširenje prokiralnih metilenskih (-CH₂THF) signala. Signali u području višeg kemijskog pomaka vjerojatno pripadaju nekom od

nusprodukata, ali spektar dobivene smjese ne dozvoljava pouzdanu asignaciju. Pokušaji izolacije analitičkog uzorka spoja iz dobivene smjese nisu uspjeli te podatci za ovu reakciju nisu niti uvršteni u tablicu.

3.4. Utjecaj temperature na cikloadiciju

Visoki omjer reaktanata (1 : 6) korišten ranije [19] upućuje na nužnost regeneracije neizreagirano DMAD. Stoga smo na primjeru alilnog diestera **3** istražili kako smanjenje omjera reaktanata (1 : diester = 1 : 2) utječe na konverziju i može li se promjenom temperature postići približno ista efikasnost reakcije. Praćenje utjecaja temperature pri promatranom omjeru provedeno je u mikrovalnom reaktoru pri temperaturama od 100, 110 i 120 °C. Uzorci za ¹H-NMR su uzimani nakon pola sata, jednog, dva i tri sata trajanja reakcije, te je konverzija reaktanta u produkt određena iz spektara.

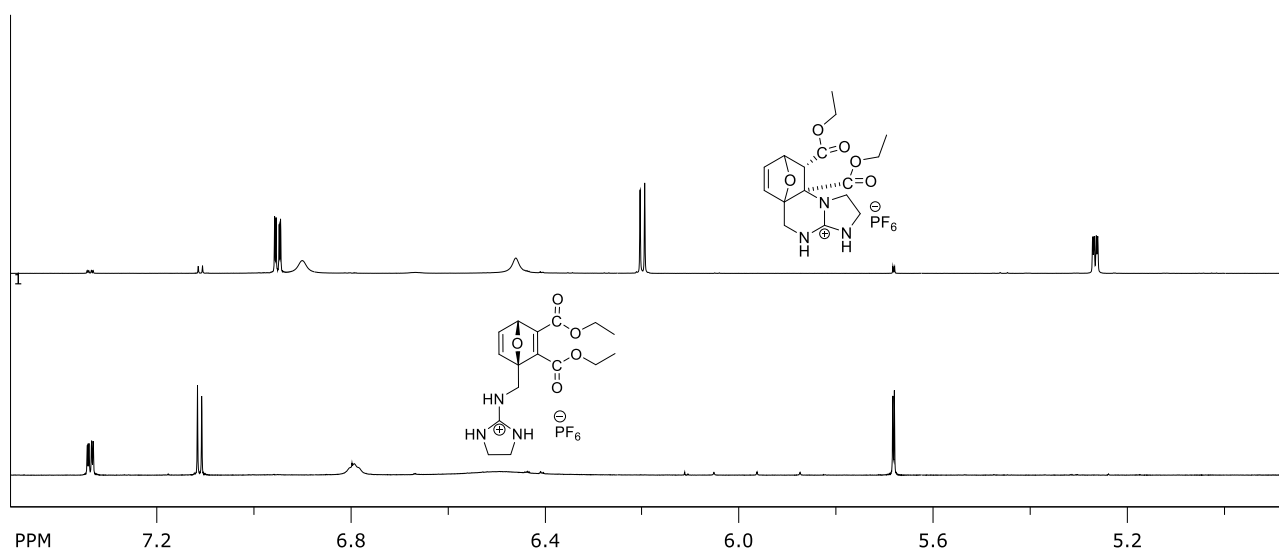


Slika 15. Razlike u konverziji reaktanata u produkt ovisno o temperaturnim uvjetima.

Iz prikazanog grafa (Slika 15) vidljivo je da je uz zagrijavanje tijekom 2 sata pri temperaturi od 120 °C, postignuta konverzija analogna onoj dobivenoj uz omjer 1 : 6. Snižavanjem temperature reakcije za 10 °C došlo je do cca. 10 %-tnog smanjenja konverzije, a sličan efekt ima i skraćanje vremena reakcije na jedan sat. U slučaju temperature reakcije postavljene na 100 °C, nakon dva sata je konverzija nešto niža od 70 %, a promjena konverzije tijekom drugog sata je 15 %. Treba naglasiti da je pri vađenju kiveta iz MW reaktora nakon tri sata reakcijska smjesa poprimila crnu boju i postala viskozna, što ukazuje na izraženu polimerizaciju materijala u reakcijskoj smjesi. Također, ¹H-NMR spektri indiciraju značajnu prisutnost nečistoća u smjesama. Stoga je daljnje produljenje reakcije više od tri sata nepovoljno.

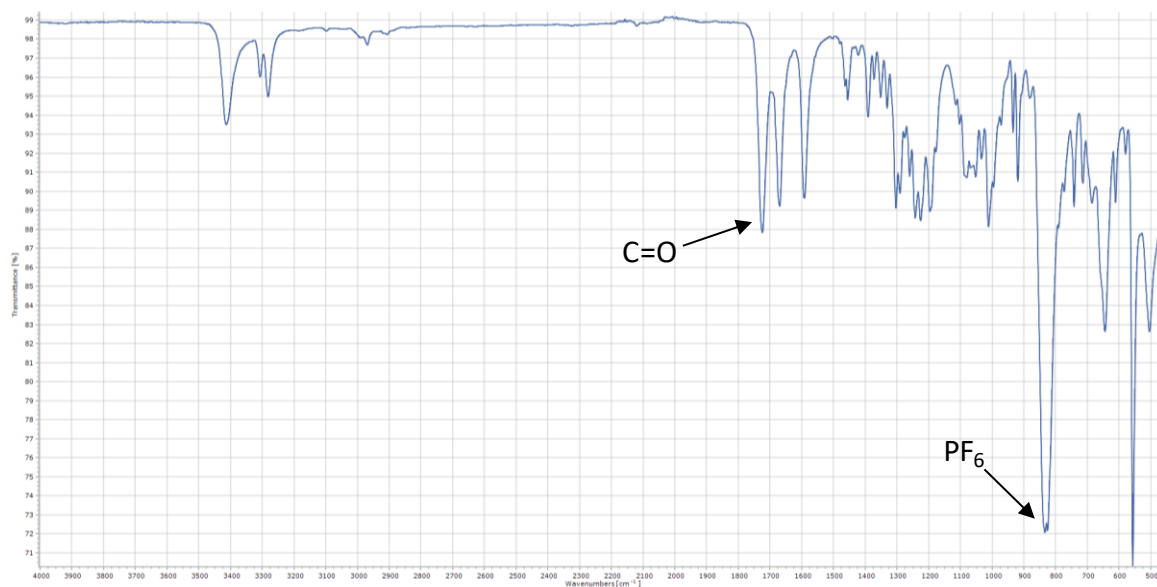
3.5. Spektroskopska karakterizacija

Mikrovalnom cikloadicijom nastali su gvanidinski derivati s oksanorbornadienskim prstenom, koji zatim filtracijom preko SiO₂ podliježu intramolekularnoj ciklizaciji čime se dobivaju kondenzirani policiklički produkti. Na Slici 16 mogu se uočiti razlike u ¹H-NMR spektru etilnog derivata **2d** prije i nakon propuštanja preko silika-gela. Protoni dvostruke veze oksanorbornena u cikliziranoj formi vidljivi su kao dublet dubleta na 6,95 ppm te dublet na 6,20 ppm, a proton vezan na ugljik na koji se veže kisik ima signal dublet dubleta na 5,27 ppm. S druge strane, prije ciklizacije, signali istih protona su odsjenjeniji, odnosno pri nižem polju i višem kemijskom pomaku. Tako se signali dvostruke veze nalaze se na 7,34 ppm i 7,11 ppm, dok je treći signal, u odnosu na gornji dd na 5,27 ppm, sada vidljiv kao dublet na 5,68 ppm, zbog većeg stupnja nezasićenosti te nedostatka jednog protona cijepanjem s kojim bi dao dublet-dubleta. Isto vrijedi i za ostale produkte (**3d-5d**), čiji spektri su priloženi na kraju rada.



Slika 16. Usporedba dijelova ¹H-NMR spektara spoja **2d** prije (dolje) i nakon (gore) cikliziranja.

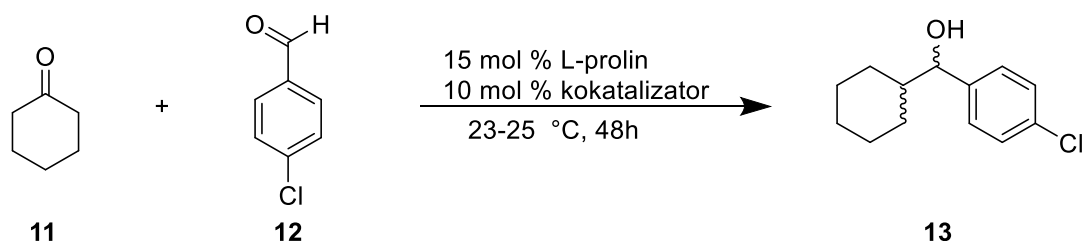
Dokaz heksafluorfosfatne forme finalnih policikličkih gvanidina vidljiv je u IR spektrima, prema karakterističnoj vrpci jakog intenziteta na 825-835 cm^{-1} . Dvostruka C=C veza oksanorbornena može se uočiti kao vrpca srednjeg intenziteta u karakterističnom području oko 1600 cm^{-1} . Karbonilna C=O istezanja esterskih skupina vidljiva su u spektrima na karakterističnim pozicijama oko 1700 cm^{-1} kao srednje do jake vrpce. N-H istezanja gvanidinskih amino-skupina vidljiva su u području 3300-3650 cm^{-1} . Navedeno je prikazano na IR spektru policikličkog gvanidina **4d** (Slika 17).



Slika 17. IR spektar spoja **4d**.

3.6. Kokatalitička aktivnost

Kokatalitičke sposobnosti sintetiziranih policikličkih gvanidinskih soli **2d**, **3d**, **4d** i **5d** ispitane su u aldolnoj reakciji između cikloheksanona (**11**) i 4-klorbenzaldehida (**12**) uz AK L-prolin kao katalizator (Shema 13) te prikazane u tablici 3.



Shema 13. Kokataliza aldolne reakcije cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida.

Tablica 3. Učinkovitost kokatalizatora u reakciji cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida.

Kokatalizator	<i>anti/syn</i> ^a	Konverzija (%) ^a	Iskorištenje (%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c
2d	83:17	99	32	95
3d	86:14	98	27	98
4d	84:16	98	75	93
5d	82:18	99	50	93
9d ^{21,52}	84:16	97	62	n.m. ^d

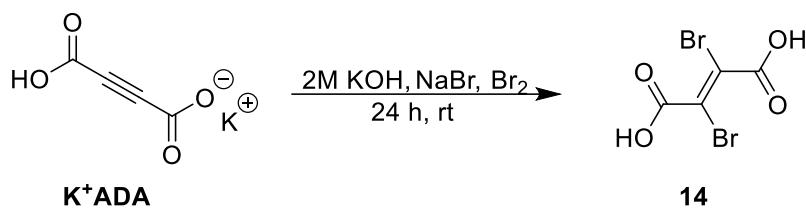
^a Određeni iz ¹H-NMR spektara sirovih reakcijskih smjesa. ^b Ukupno iskorištenje reakcije. ^c *e.e.* je određen za *anti* diastereomer. ^d nije mjereno.

Usporedba podataka prikazanih u tablici ne upućuje na bitan utjecaj promjene esterskih skupina na diastereoselektivnost reakcije pri sobnoj temperaturi. U odnosu na literaturni podatak za **9d**, *anti/syn* omjer varira ± 2 % što se može smatrati eksperimentalnom pogreškom. Nešto veća razlika je u izoliranim prinosima reakcije i primijećeno je kako reakcije s višim prinosima, rezultiraju nižom enantioselektivnosti. To ukazuje na višu brzinu reakcije u slučaju kokatalizatora **4d** i **5d**.

3.7. Sinteza bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata (16)

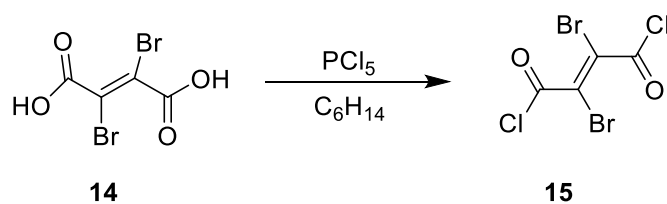
Druga mogućnost sinteze esterskih derivata ADA uključuje dibromfumarnu kiselinu te nukleofilnu acilnu supstituciju odnosno pripremu kiselinskog klorida koji je potom esterificiran što je popraćeno skidanjem broma u svrhu dobivanja acetilenskog diestera [90].

2,3-dibromfumarana kiselina dobivena je bromiranjem prethodno neutralizirane monokalijeve soli ADA i naposljetku zakiseljavanjem pomoću konc. HCl (Shema 14) [91].



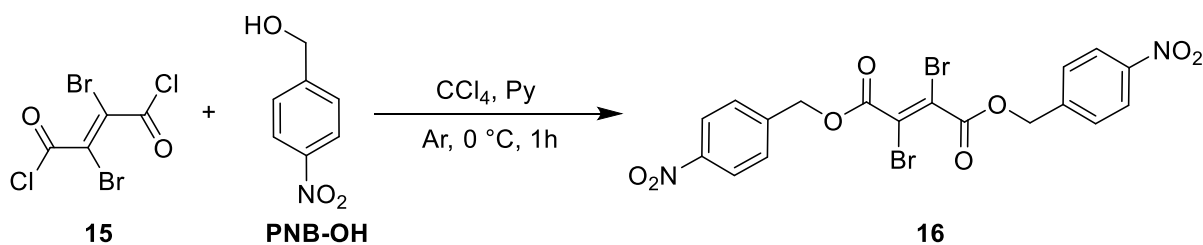
Shema 14. Sinteza 2,3-dibromfumarne kiseline (**14**).

Dibromfumarana kiselina (**14**) prevedena je u 2,3-dibromfumaroil-diklorid (**15**) kloriranjem pomoću fosforovog pentaklorida (PCl₅) (Shema 15) [92].



Shema 15. Sinteza 2,3-dibromfumaroil-diklorida (**15**).

2,3-dibromfumaroil-diklorid (**15**) je esterifikacijom preveden u bis(4-nitrobenzil)-2,3-dibromfumarat (**16**) u CCl₄ pri 0 °C, koristeći piridin (Shema 16) [91].



Shema 16. Sinteza bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata (**16**).

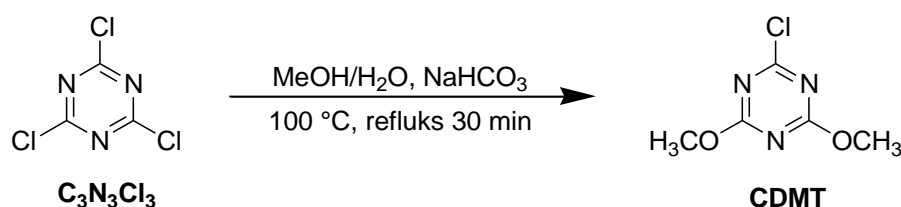
Prevođenje sintetiziranog estera u acetilenski uključuje debromiranje dibromfumarnog, pokušaj čega je proveden mehanokemijski u kugličnom mlinu slijedeći otprije poznat postupak [93] te prema prethodno opisanoj proceduri [91], kojom su sintetizirani DMAD i bis(4-metoksifenil) acetilendikarboksilat.

3.7.1. Debromiranje bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata

U posudu za mlin dodan je spoj **16** te neaktivirani cink u prahu u suvišku i otapalo THF. Prema TLC analizi, nakon sat vremena reakcije pri frekvenciji od 30 Hz, nije vidljiv nastanak produkta. Nakon neuspješnog debromiranja u mlinu, uzet je cink u prahu te je aktiviran ispiranjem s 10 %-tnom $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, acetonom i eterom [94], a potom je dodan u tikvicu propuhano argonom uz spoj **16** te suhi THF. Nakon dva i pol sata refluksa pri 75 °C, prema TLC i dalje je ostalo reaktanta u reakcijskoj smjesi te je refluks ostavljen preko noći. Razdvajanjem sastojaka smjese kolonskom kromatografijom utvrđeno je da nije došlo do nastanka željenog produkta, već je izoliran neizreagirani suvišak alkoholnog reaktanta.

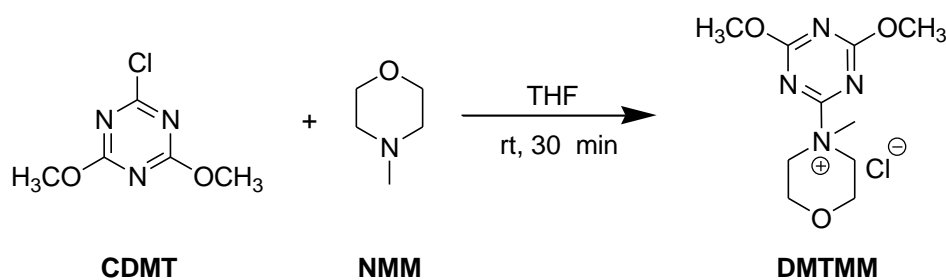
3.8. Sinteza *N,N'*-dibenzil-acetilendiamida (17)

U svrhu sinteze spoja *N,N'*-dibenzil acetilenkarboksamida (17), odabrana je direktna amidacija kao jednostavniji pristup, umjesto sinteze u više stupnjeva (preko acil-halogenida ili dibromfumarata). Za ovaj pristup, nužno je sintetizirati prikladan reagens za spajanje peptida odnosno formiranje amidne veze. Odabran je komercijalno dostupan 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinijev klorid (DMTMM), kojeg se također može lako sintetizirati u dva koraka iz cijanuričnog klorida [95]. CDMT je sintetiziran kao prekursor za željeni reagens DMTMM prema [95] na način da je cijanurični klorid dodan u metanolnu otopinu NaHCO₃, u kojoj su 2 ekvivalenta natrijevog hidrogenkarbonata služila za skupljanje HCl, koji se izdvaja prilikom supstitucije klora metoksi-skupinom (Shema 17).



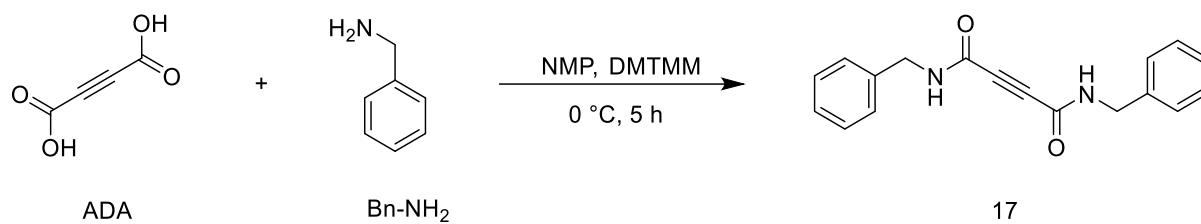
Shema 17. Priprava CDMT.

DMTMM je u sljedećem koraku dobiven dodatkom *N*-metilmorfolina (NMM) CDMT pri čemu dolazi do izlaska klora i zamjene s NMM (Shema 18) [96].



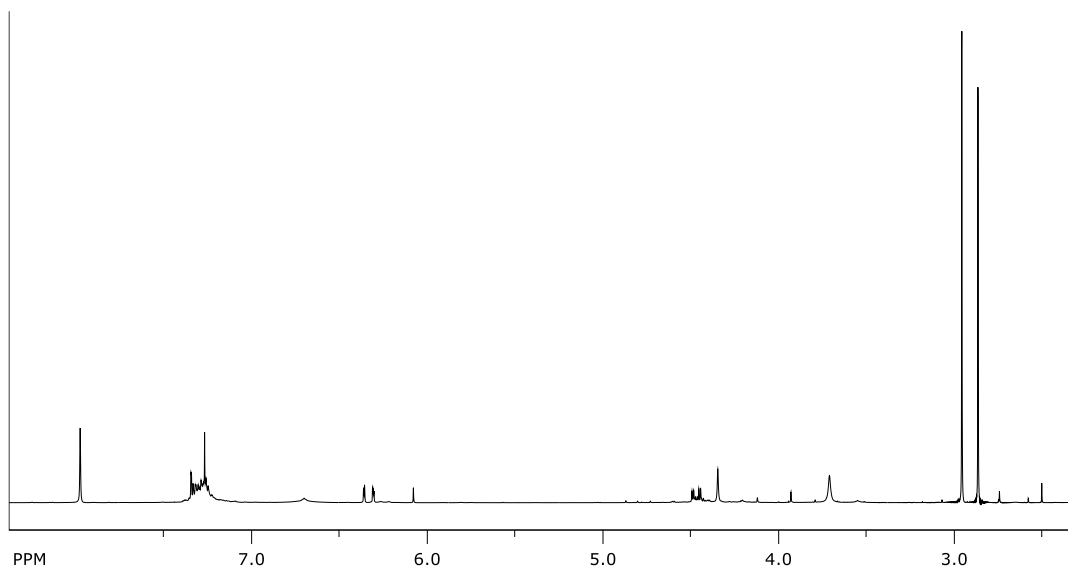
Shema 18. Priprava DMTMM.

N,N'-dibenzil-acetilendiamid je sintetiziran reakcijom ADA i benzilamina u *N*-metil-2-pirolidonu (NMP) pri 0 °C uz dodatak DMTMM za formiranje amidne veze (Shema 19) [86].



Shema 19. Priprava *N,N'*-dibenzil-acetilendiamida (**17**).

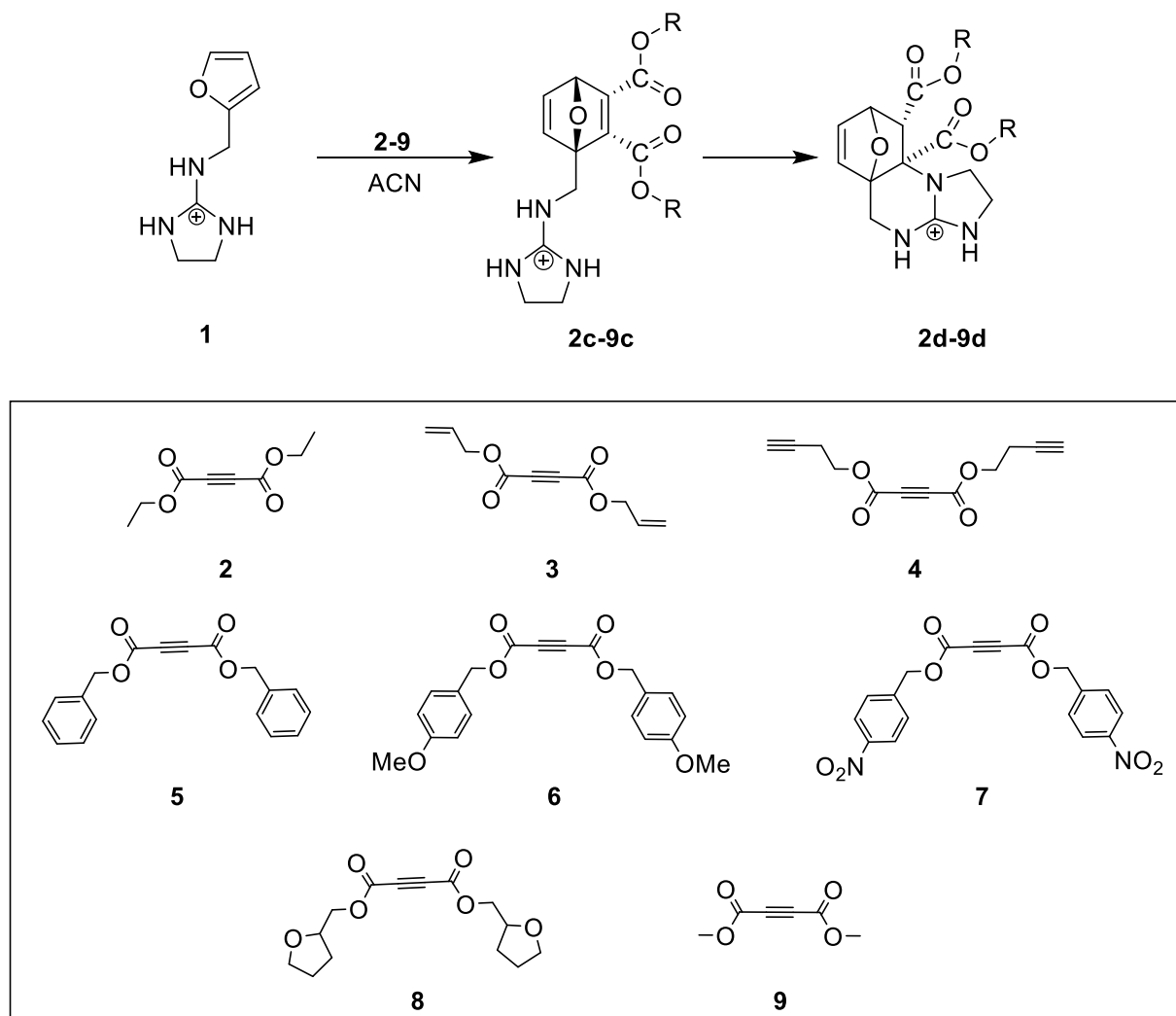
Provedena je cikloadicija **1** s dobivenim spojem **17**, TLC analizom reakcijske smjese nakon jednog sata utvrđeno je da reaktant **17** nije izreagirao te je reakcija vođena još dva sata i po vađenju iz MW reaktora utvrđeno je da je sav diamid izreagirao. Prema ¹H-NMR spektru nema tragova nastanka željenog produkta (Slika 18).



Slika 18. ¹H-NMR spektar reakcijske smjese nakon cikloadicije **1** s **17**.

3.9. Računalni rezultati

Reakcija cikloadicije je modelirana po uzoru na shemu iz reference [19] pretpostavljajući preorganizaciju reaktanata u nekovalentni kompleks prije same reakcije (Shema 20). Za svaku od stacionarnih točaka (minimumi i prijelazna stanja) izračunate su Gibbsove energije i rezultati su međusobno uspoređeni (Tablica 4, Prilog 34 i Slika 19).



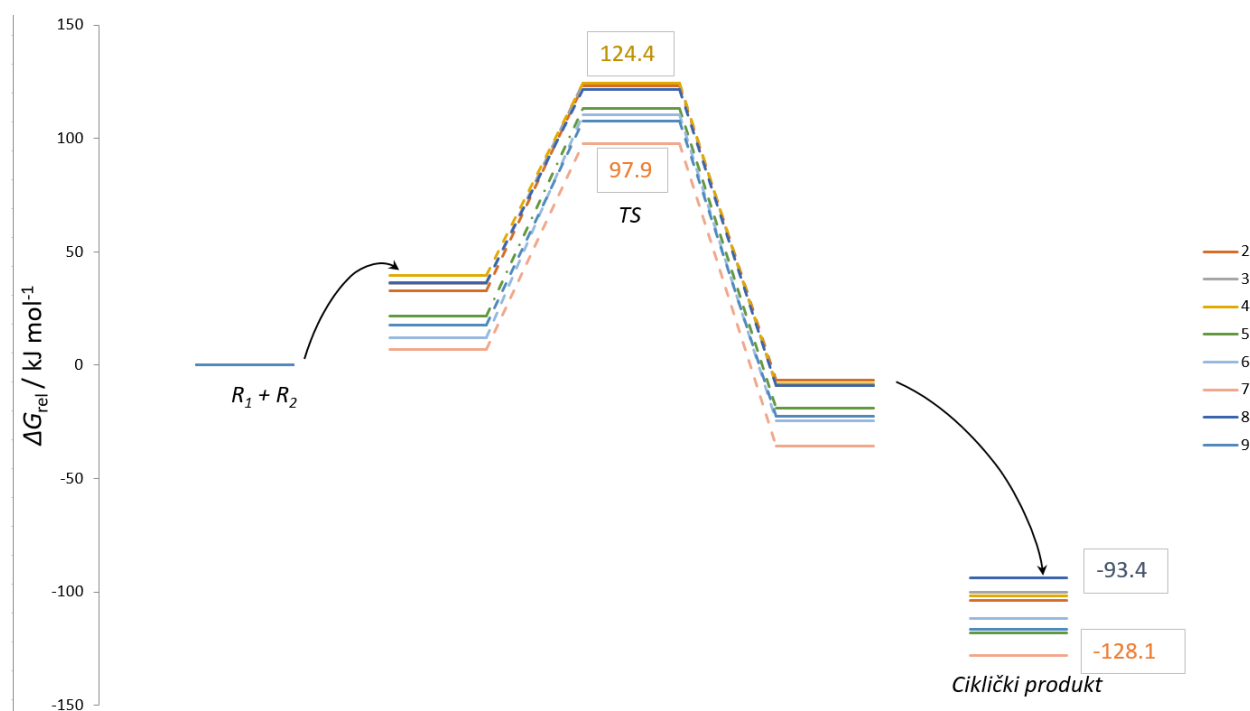
Shema 20. Cikloadicija furfurilguanidinijevog heksafluorofosfata **1** s **2-9**.

Tablica 4. Usporedba Gibbsovih energija za svaku stacionarnu točku svakog od spojeva.^a

ADA (M)	ΔG_{rel} (Ma)	ΔG_{rel} (Mb)	ΔG_{rel} (Mc)	$\Delta G_{\text{rel}}(\text{Md}) / \Delta G_{\text{cyc}}^{\text{b}}$
2	32,7	123,4	-6,5	-103,8 / (-97,3)
3	36,2	124,4	-8,8	-100,3 / (-91,5)
4	39,8	124,4	-8,1	-101,9 / (-93,8)
5	21,6	113,4	-19,0	-118,0 / (-99,0)
6	12,3	110,6	-24,6	-111,8 / (-87,2)
7	7,0	97,9	-35,5	-128,1 / (-82,6)
8	33,9	128,6	-1,3	-93,4 / (-92,1)
9	17,6	107,7	-22,7	-116,3 / (-93,6)

^a sve energije su izražene u kJmol^{-1} .

^b vrijednosti u zagradama se odnose na stabilizaciju uslijed intramolekulske ciklizacije odgovarajućih oksanorbordiadiena ($\Delta G_{\text{cyc}} = \Delta G_{\text{rel}}(\text{Mc}) - \Delta G_{\text{rel}}(\text{Md})$).



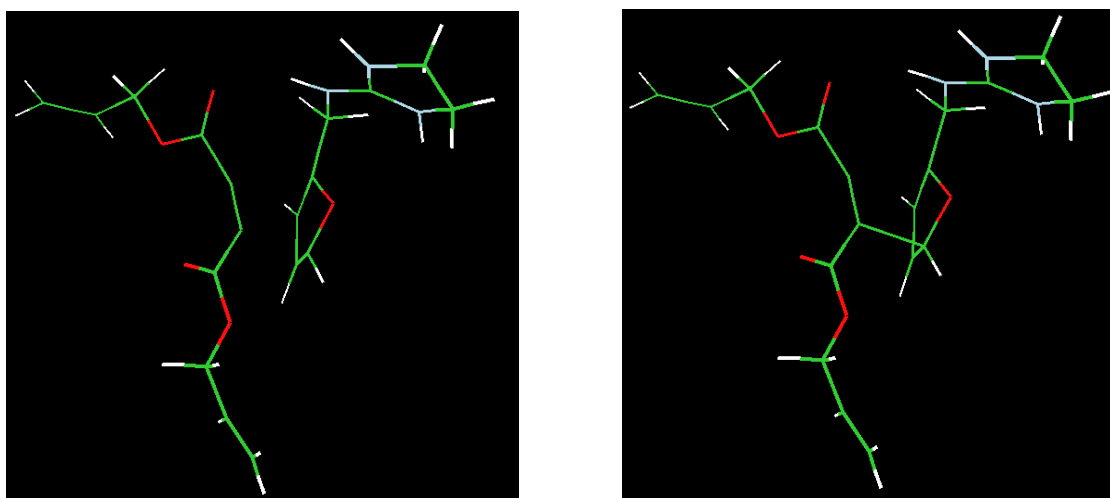
Slika 19. Dijagram odnosa Gibbsovih energija stacionarnih stanja koja nastaju u cikloadiciji te cikličkih produkata nakon intramolekularne ciklizacije.

Podatci u tablici jasno pokazuju kako reakcija cikloadicije ovisi o supstituentima. Vidljivo je kako uvođenje većih alkilnih skupina (zasićenih ili nezasićenih) u ADA dovodi do povećanja

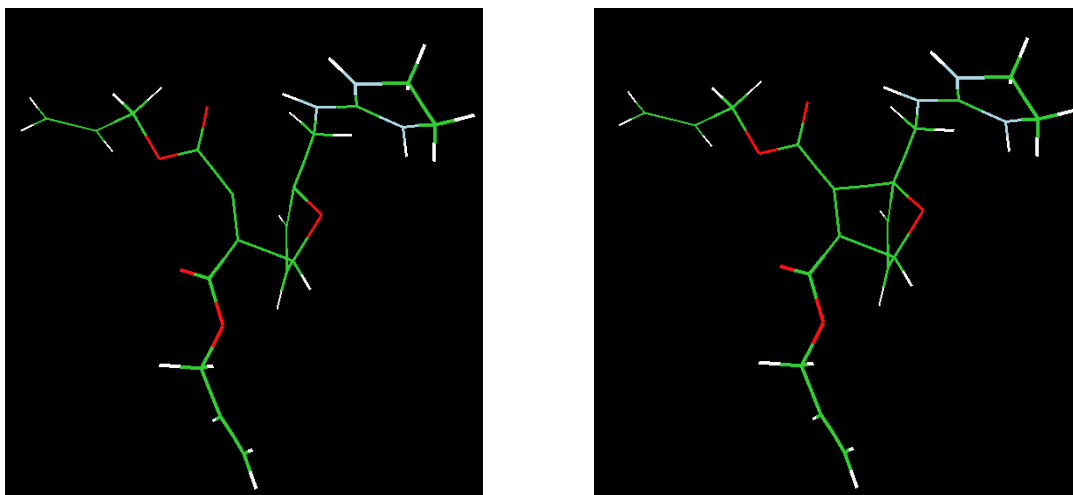
barijere u odnosu na DMAD, s time da barijera minimalno varira ovisno o duljini lanca. Nešto izraženije povećanje barijere je izračunato za ADA diester **8** što je pripisano povećanom steričkom ometanju prilikom prilaska furana. Kod benzilnih derivata **5-7**, barijera za reakciju ili raste vrlo malo (**5** i **6**) ili se smanjuje (**7**) u odnosu na DMAD te se može očekivati brža reakcija. Intramolekulskom ciklizacijom dolazi do značajne stabilizacije sustava, a zanimljivo je da najizraženiju stabilizaciju pokazuju etilni i benzilni derivat, dok je ona najmanje izražena kod PNB derivata **7d**. Zanimljivo je da računi predviđaju vrlo nisku egzergonost reakcije cikloadicije kada polazimo iz alkilnih diestera **2, 3, 4** i **9**, a u slučaju diestera **8**, reakcija je praktički termoneutralna. Ovo znači da se u reakcijama s ovim diesterima može očekivati značajan udio retro-DA reakcije te postizanje ravnoteže pri relativno niskom stupnju konverzije, odnosno imati značajan doprinos nusreakcija. Kao i kod barijera, primjena benzilnih estera vodi prema, općenito stabilnijim produktima, a najbolji rezultati se mogu očekivati u reakciji s diesterom **7**. Drugim riječima, rezultati prikazani u ovoj tablici sugeriraju potrebu pronalaženja novog pristupa pripravi diestera **7** radi izbjegavanja procesa dekarboksilacije.

3.9.1. Geometrijska struktura i utjecaj nekovalentnih interakcija

IRC metodom praćen je reakcijski put od TS kao početne geometrije u oba smjera, čime je utvrđeno da je reakcija asinkrona, odnosno nove veze koje se formiraju između diena i dienofila nastaju simultano, ali različitim brzinama. Geometrijska struktura svih prijelaznih stanja (Slike 20 i 21) ukazuje na asinkronost cikloadicije pokazujući vrijednost omjera duljina dviju C-C veza koje nastaju u iznosu od 0,398 do 0,435. U idealnom slučaju (sinkrono nastajanje obje C-C veze u simetričnim strukturama) ova vrijednost iznosi 1.

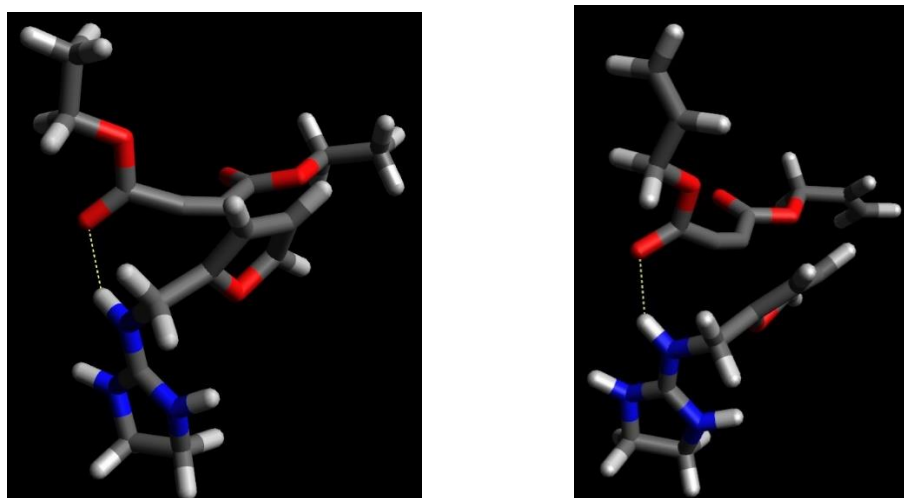


Slika 20. Formiranje prve veze između alilnog diestera **3** i gvanidinske soli **1**.

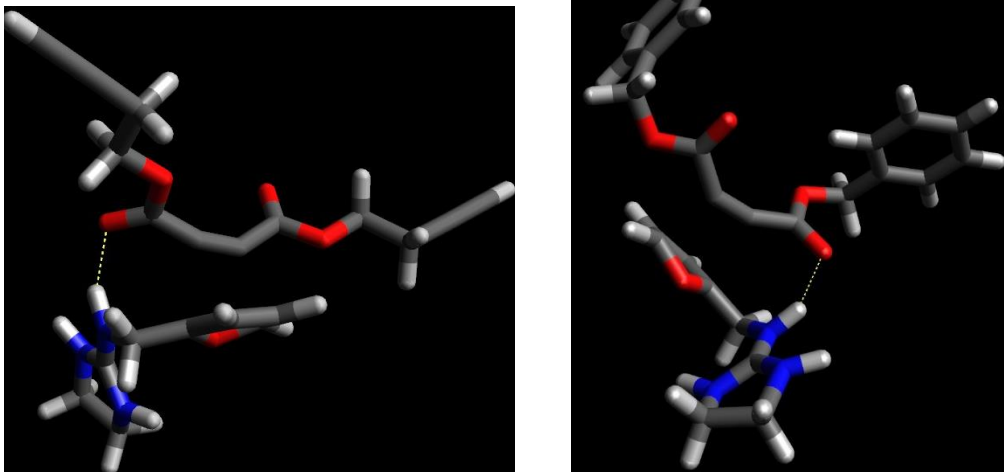


Slika 21. *Formiranje druge veze između alilnog diestera 3 i gvanidinske soli 1.*

Prije same cikloadicije reaktanti se povezuju vodikovom vezom između kisika esterske skupine te vodika vezanog na dušik u gvanidinskoj podjedinici diena (Slike 22 i 23). Ova interakcija je stabilizirajuća te potpomaže odvijanje reakcije u sljedećem stupnju.

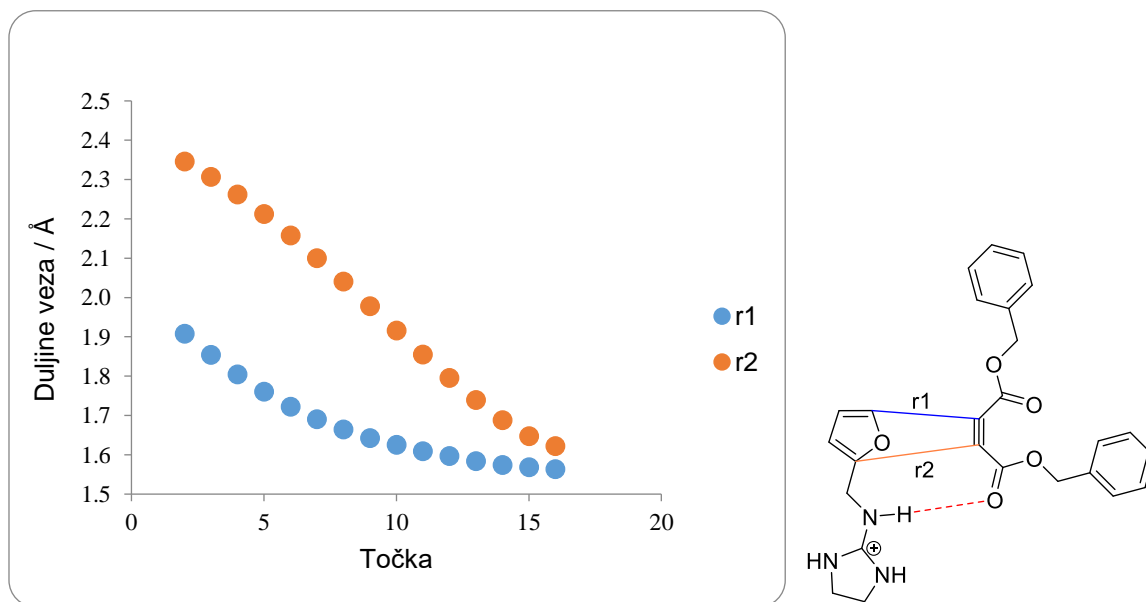


Slika 22. *Povezivanje furfurylgvanidinijske soli 1 s diesterima 2 (lijevo) i 3 (desno) vodikovom vezom između kisika esterske skupine i NH skupine prije reakcije.*



Slika 23. Povezivanje furfurilgvanidinijeve soli **1** s diesterima **4** (lijevo) i **5** (desno) vodikovom vezom između kisika esterske skupine i NH skupine prije reakcije.

Tijekom cikloadicije sporije nastaje C-C veza bliža gvanidinskoj podjedinici. Asinkronost reakcije cikloadicije je jasno vidljiva i iz promjena duljina veza duž reakcijske koordinate prikazanima na grafu (Slika 24).



Slika 24. Graf asinkronosti cikloadicije **1** s derivatom **5**.

Ovi rezultati upućuju na zaključak kako gvanidinijev kation, putem vodikove veze, polarizira trostruku vezu dienofila čineći C-atom bliže koordiniranoj karbonilnoj skupini siromašnijim elektronima.

3.9.2. Elektronska struktura i utjecaj nekovalentnih interakcija

Mehanizam reakcije prikazan na slikama 22 i 23 pokazuje kako, neposredno prije cikloadicijskog koraka, dolazi do stvaranja nekovalentnog kompleksa između diestera i furfuralgvanidinijeve soli **1**. Obzirom da gvanidinijeve soli mogu djelovati kao katalizatori stvaranjem kompleksa putem vodikove veze, željeli smo analizirati koliko ove interakcije utječu na energiju orbitala ključnih za reakciju cikloadicije. U tu svrhu smo za nekovalentne komplekse **2a-9a** izračunali energije graničnih Kohn-Shamovih orbitala, koje radi jednostavnosti poistovjećujemo s graničnim molekulskim orbitalama (FMO), i usporedili s energijama odgovarajućih TS-ova prikazanim u tablici 4.

Tablica 5. Energije FMO nekovalentnih kompleksa **2a-9a** kao i HOMO-LUMO razmaci u strukturama prijelaznih stanja.

Struktura	HB veza	HOMO	LUMO	$\Delta E_{H-L}(\mathbf{Xa})^a$	$\Delta E_{H-L}(\mathbf{Xb})^b$
2(a,b)	2,069	-0,283	-0,038	0,245	0,270
3(a,b)	2,138	-0,282	-0,024	0,257	0,266
4(a,b)	2,150	-0,283	-0,027	0,255	0,266
5(a,b)	2,023	-0,283	-0,045	0,238	0,273
6(a,b)	2,025	-0,284 (H-2)	-0,044	0,240	0,272
7(a,b)	2,154	-0,284	-0,031 (L+2)	0,253	0,268
8(a,b)	2,072	-0,282	-0,042	0,240	0,265
9(a,b)	2,072	-0,283	-0,037	0,246	0,269

^a $\Delta E_{H-L} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$; sve energije su prikazane u atomskim jedinicama (a.u.), a duljine HB veze u angstromima (Å); kod struktura **6** i **7** odgovarajuće orbitale su HOMO-2 (H-2) odnosno LUMO+2 (L+2) i u nekovalentnim kompleksima i u strukturi prijelaznog stanja. ^b HOMO-LUMO razmaci u strukturama prijelaznih stanja **2b-9b**.

U tablici 5 su prikazane vrijednosti ΔE_{H-L} u nekovalentnim kompleksima **2a-9a** i u prijelaznim stanjima **2b-9b**. Prilaskom reaktanata dolazi do porasta vrijednosti ΔE_{H-L} . Usporedba ΔE_{H-L} s izračunatim barijerama za cikloadiciju (tablice 4 i 5) ne ukazuje na korelaciju između ovih vrijednosti, odnosno implicira značajan doprinos steričkog ometanja i Paulijeve repulzije elektronske gustoće. U nekovalentnim kompleksima je primjećena gruba povezanost između duljina vodikovih veza između gvanidina i jednog od kisika esterske skupine s razmacima između graničnih orbitala. U većini slučajeva, kraća vodikova veza ujedno znači i manju vrijednost ΔE_{H-L} .

Na primjeru dibenzilnog estera **5** smo istražili i kako se ΔE_{H-L} mijenja tijekom procesa približavanja reaktanata do strukture prijelaznog stanja. Rezultati su sumirani u tablici 6.

Tablica 6. Energije FMO duž prvog dijela reakcijskog puta za cikloadiciju spoja **1** i diestera **5**.

Struktura	HB	HOMO	LUMO	ΔE_{H-L}^a
1 + 5	-	-0,285 ^b	-0,010 ^b	0,275
[1 + 5]_{HB}^c	2,029	-0,284	-0,032	0,263
5a	2,023	-0,283	-0,045	0,238
5b	1,967	-0,291	-0,018	0,273

^a $\Delta E_{H-L} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$. ^b energije odgovarajućih orbitala uzete iz izdvojenih molekula **1** i **5**.

^c HB kompleks s udaljenim dienskim i dienofilnim dijelovima.

Iz tablice 6 vidimo, da se ΔE_{H-L} smanjuje kako dien prilazi dienofilu sve do uspostave nekovalentnog kompleksa **5a**, a tek onda dolazi do porasta ovog parametra. Pri tome je promjena energije HOMO diena značajno manja u odnosu na stabilizaciju LUMO dienofila.

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Reakcije su provedene na magnetskoj miješalici s grijačem, CEM Discover® mikrovalnom reaktoru te mehanokemijskom mlinu Retsch MM400 (frekvencija 30 Hz). Za provođenje tankoslojne kromatografije (TLC) korištene su pločice aluminijske presvučene silika-gelom (TLC Silica-gel 60, 63 - 200 μm , 254 nm, Merck KGaA) uz UV lampu za identifikaciju. Za potrebe kromatografske separacije i filtracije korištene su kolone punjene silika-gelom (φ 63 - 200 μm , Merck KGaA), odnosno celitom (545, Merck), a otapala su uparena pomoću rotacijskog uparivača pri sniženim tlakom. Sva korištena aparatura i laboratorijsko posuđe vlasništvo su Instituta Ruđer Bošković (IRB).

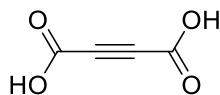
Infracrveni spektri (FTIR-ATR) snimani su pomoću PerkinElmer UATR Two Spectrometer-a (od 400 cm^{-1} do 4000 cm^{-1}). ^1H , ^{13}C i NOESY (^1H - ^1H) NMR spektri snimani su na Bruker Avance spektrometru pri frekvenciji od 600 MHz za ^1H i 150 MHz za ^{13}C jezgre, koristeći deuterirani kloroform (CDCl_3), dimetilsulfoksid (DMSO-d_6) i acetonitril (CD_3CN) kao otapala, uz tetrametilsilan (TMS) kao standard. Kemijski pomaci izraženi su u ppm (eng. *parts per million*), a kod karakterizacije signala korištene su sljedeće oznake: br s - široki singlet, s - singlet, d - dublet, dd - dublet-dubleta, t - triplet, td - triplet-dubleta dtd - dublet-tripleta-dubleta, i m - multiplet.

U eksperimentima su korištena sljedeća otapala i kemikalije: aceton (Gram-Mol), acetonitril (ACN) (Riedel-de-Haën), benzen (C_6H_6), brom (Br_2), cikloheksanon ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$) (Sigma-Aldrich), dietil-eter (E) (Gram-Mol), diklormetan (DCM) (Gram-Mol), etanol (EtOH) (KEFO d.o.o.), etil-acetat (EtOAc) (Riedel-de-Haën), fosforov pentaklorid (PCl_5) (Sigma-Aldrich), heksan (C_6H_{14}) (Riedel-de-Haën), kloridna kiselina (HCl , 37 %) (Sigma-Aldrich), kloroform (CHCl_3), medicinski benzin (MeBe) (Gram-Mol), metanol (MeOH) (Riedel-de-Haën), p-toluensulfonska kiselina (TsOH) (Sigma-Aldrich), sumporna kiselina (H_2SO_4) (Sigma-Aldrich), tetrahidrofuran (THF) (Riedel-de-Haën), 4-klorbenzaldehyd ($\text{C}_7\text{H}_5\text{OCl}$) (Acros Organics), S-prolin ($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$) (Alfa Aesar). Također korišten je piridin (Py) koji je prethodno predestiliran. Sva korištena otapala su komercijalno dostupna, a po potrebi i dodatno pročišćena destilacijom i sušena (DCM, medicinski benzin, THF). Za sušenje organskog sloja nakon ekstrakcije korišteni su bezvodni natrijev i magnezijev sulfat (Na_2SO_4 i MgSO_4).

4.2. Sinteza acetilendikarboksilne kiseline

ADA je pripravljena u tri šarže prema postupku opisanom u literaturi [90]. Monokalijeva sol acetilendikarboksilne kiseline (20 g, 130 mmol) otopljena je u vodi (100 mL) pri sobnoj temperaturi. Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji te potom zakiseljena do pH = 1, dodatkom 50 %-tne otopine sumporne kiseline (15 mL). Reakcijska je smjesa ekstrahirana pomoću dietil-etera (4 x 50 mL) te je odvojen organski sloj i sušen na Na₂SO₄ te filtriran. Filtrat je uparen na rotacijskom uparivaču pod sniženim tlakom čime je dobiven produkt u obliku žućkasto-bijelog praška (13,735 g) (η = 93 %).

FTIR-ATR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2845m, 2640m, 1685s (C=O), 1420m, 1253s, 844w.



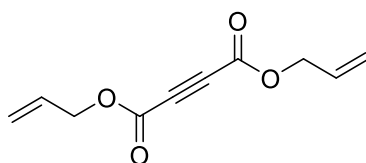
Slika 25. Acetilendikarboksilna kiselina.

4.3. Sinteza acetilenskih diestera

Svi diesterski derivati acetilendikarboksilne kiseline sintetizirani su na sličan način refluksiranjem u kiselim uvjetima uz benzen kao otapalo i uz kontinuirano odvođenje vode iz reakcijske smjese. Pošto je korišteno toksično otapalo (benzen), aparatura i rotavapor temeljito su oprani acetonom po završetku svakog sintetskog postupka. Svi pripremljeni diesteri su poznati spojevi čija je priprava opisana u literaturi, no obzirom na neke manje razlike u izvođenju reakcija, postupci pripreme su detaljno opisani.

4.3.1. Sinteza dialil-acetilendikarboksilata (3) [84]

Reakcija je provedena koristeći 1 mol-ekvivalent ADA i 2,2 mol-ekvivalenta alilnog alkohola. ADA (3,76 g, 32,98 mmol), alilni alkohol (4,92 mL, 72,5 mmol) i p-TsOH x H₂O (630 mg, 3,31 mmol) su pomiješani u C₆H₆ (40 mL, 66 mL) i smjesa je refluksirana preko noći uz kontinuirano odvođenje vode putem Dean-Stark-ovog nastavka. Reakcijska smjesa je potom uparena i smeđi ostatak otopljen u DCM-u te ispran s 2 x 15 mL vode. Organski je sloj sušen na Na₂SO₄ i uparen do smečkastog ulja koje je propušteno kroz kratku kolonu silika-gela s 50 mL EtOAc čime je nakon uparavanja dobiveno žućkasto ulje. U produktu je i dalje bilo zaostalog reaktanta, pa je destilacijom pri visokom vakuumu uklonjen suvišak alilnog alkohola i dobiveno je sveukupno 4,448 g, 22,92 mmol DAAD ($\eta = 70\%$) (spoj **3**). Spektroskopski podatci odgovaraju onima navedenim u literaturi [85].



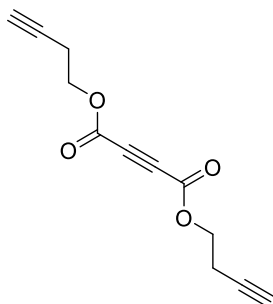
Slika 26. DAAD.

Dialil acetilendikarboksilat (3):

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 5.95-5.88 (m, 2H), 5.39 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 2H), 4.73 (dt, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 4H).

4.3.2. Sinteza dibut-3-inil-acetilendikarboksilata (4) [88]

Reakcija je provedena koristeći 1 mol-ekivalent. Refluksom preko noći u kiselim uvjetima pomoću katalizatora. U aparaturu za refluks, opremljenu s Dean-Starkovim nastavkom za odvajanje azeotropne smjese C₆H₆/H₂O i zaštićenom s CaCl₂ cijevi, dodani su ADA (3,423 g, 30 mmol), but-3-in-1-ol (5,0 mL, 4,630 g, 66 mmol), TsOHxH₂O (0,516 g, 3,0 mmol) i C₆H₆ (50 mL). Tikvica je uronjena u uljnu kupelj zagrijanu na 100 °C i refluksirana preko noći (22 sata). Reakcijska smjesa je uparena, smeđi ostatak je otopljen u DCM (50 mL) te ispran s 2 x 30 mL vode. Organski je sloj sušen na Na₂SO₄, uparen te propušten kroz kratku kolonu silika-gela uz ispiranje s 50 mL EtOAc. Nakon uparavanja je dobiveno narančasto ulje. U produktu je i dalje bilo zaostalog reaktanta, pa je destilacijom pri visokom vakuumu uklonjen butinilni alkohol, a ostatak smjese je eluiran eterom preko kratke kolone silika-gela što je rezultiralo žutim uljem (505 mg, 2,31 mmol) ($\eta = 35\%$) (spoj **3**). Spektroskopski podatci odgovaraju onima navedenim u literaturi [88].



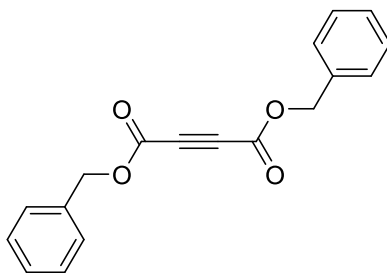
Slika 27. Dibut-3-inil acetilendikarboksilat.

Dibut-3-inil acetilendikarboksilat (4):

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 4.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.60 (dt, $J = 6.8, 2.6$ Hz, 4H), 2.05 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H).

4.3.3. Sinteza dibenzil-acetilendikarboksilata (5)

U tikvicu na magnetskoj miješalici dodana je ADA (940 mg, 8,24 mmol), benzilni alkohol (3,45 mL, 33,0 mmol) uz benzen (20 mL) te katalizator TsOH (159,5 mg, 0,82 mmol). Na tikvicu je postavljen Dean-Stark-ov nastavak i hladilo s CaCl₂ cijevi. Tikvica je uronjena u kupelj zagrijanu na 100 °C i smjesa je refluksirana preko noći. Ohlađena reakcijska smjesa je uparena i ostatak otopljen u DCM-u te ispran s 2 x 15 mL vode. Organski je sloj sušen na Na₂SO₄ i uparen. Prema snimljenom ¹H-NMR spektru, dobiven je željeni spoj uz zaostali alkoholni reaktant. Smjesa je propuštena preko kratke kolone silika-gela i eluirana sustavom otapala EtOAc:MeBe = 1:2. Frakcije u kojima je izašao željeni diester su spojene i uparene, a suvišak benzilnog alkohola je uklonjen destilacijom pri visokom vakuumu. Priroda destilata je dodatno potvrđena GC analizom i usporedbom s uzorkom komercijalnog benzilnog alkohola. Ostatak smjese je analiziran ¹H-NMR tehnikom i potvrđeno je da je dobiven željeni spoj **5** u obliku svijetložute kapljevine (1,60 g, 5,43 mmol) (η = 66 %). Spektroskopski podatci su identični onima opisanim u literaturi [90].



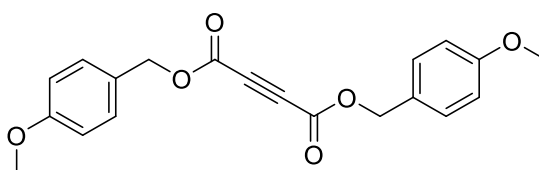
Slika 28. DBAD.

Dibenzil-acetilendikarboksilat (5):

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.40-7.34 (m, 10H), 5.24 (s, 4H).

4.3.4. Sinteza bis(4-metoksibenzil)-acetilendikarboksilata (6) [87]

Reakcija je provedena koristeći 1 mol-ekvivalent ADA i 2,4 mol-ekvivalenta 4-metoksibenzilnog alkohola prema proceduri [86]. U dvogrlu tikvicu dodana je ADA (2 g, 17,5 mmol) i kroz 15 minuta 4-OMeBn alkohol, u četiri obroka po 1,4 mL. U aparaturu za refluks, opremljenu s Dean-Starkovim nastavkom za odvajanje azeotropne smjese C₆H₆/H₂O i zaštićenom s CaCl₂ cijevi, dodani su reaktanti te C₆H₆ (30 mL). Tikvica je uronjena u uljnu kupelj zagrijanu na 100 °C i refluksirana 3 sata. Nakon uparavanja željeni spoj **6** izoliran je kolonskom kromatografijom na silika-gelu pomoću 15 % EtOAc/MeBe kao bijela krutina u masi od 825 mg; 2,33 mmol (η =13 %). Spektroskopski podatci odgovaraju onima navedenim u literaturi [87].



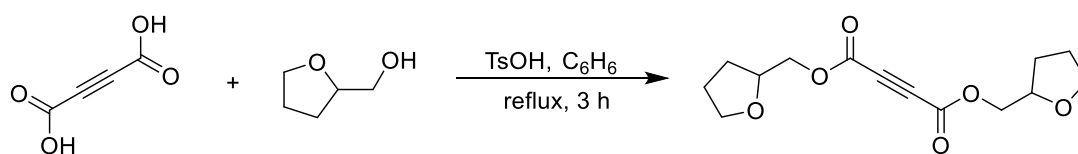
Slika 29. Di(4-metoksi-)benzil acetilendikaroksilat.

bis(4-metoksibenzil)-acetilendikarboksilat (6):

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.17 (s, 4H), 3.81 (s, 6H).

4.3.5. Sinteza bis((tetrahydrofuran-2-il)metil)-acetilendikarboksilata (8) [88]

Reakcija je provedena koristeći 1 mol-ekvivalent ADA i 4 mol-ekvivalenta tetrahydrofurfurilnog alkohola (Shema 21). U aparaturu za refluks, opremljenu s Dean-Starkovim nastavkom za odvajanje azeotropne smjese C₆H₆/H₂O i zaštićenom s CaCl₂ cijevi, dodani su ADA (1,0 g, 8,8 mmol), tetrahydrofurfurilni alkohol (3,4 mL, 35 mmol), TsOHxH₂O (165 mg, 0,88 mmol) i C₆H₆ (20 mL) [88]. Tikvica je uronjena u uljnu kupelj zagrijanu na 100 °C i refluksirana tokom tri sata. Zatim je tamnocrvena reakcijska smjesa ostavljena da se miješa preko noći. Tamnocrveno ulje je sljedeći dan destilirano pri visokom vakuumu, te je odvojen alkohol, a ostatak smjese je vjerojatno polimerizirao uslijed prevelikog zagrijavanja te pocrnio. Propušten preko kratke kolone silika-gela dietil-eterom čime je dobiveno tamnosmeđe ulje (**8**). Prema ¹H-NMR spektru, željeni spoj je nastao, ali prisutno je mnoštvo nečistoća koje nije uspješno pročišćeno.



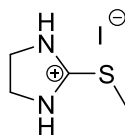
Shema 21. *Sinteza bis((tetrahidrofuran-2-il)metil)-acetilendikarboksilata.*

4.4. Sinteza 1-(furan-2-il)-*N*-(imidazolidin-2-iliden)metanaminijevog heksafluorofosfata(V) (1)

Heksafluorofosfatna sol furfuralgvanidinskog derivata (spoj 1) korištena je u svakoj od cikloadicija, a dobivena je u tri koraka iz odgovarajuće hidrojodidne soli.

4.4.1 Sinteza 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol hidrojodida [84]

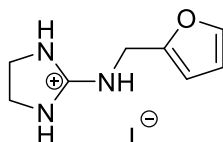
U tikvicu na magnetskoj miješalici dodana je otopina imidazolin-2-tiona (10,2 g, 100 mmol) u EtOH (100 mL) te je tijekom pet minuta uz miješanje dokapan jodometan (7,5 mL, 120 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24 sata te potom filtrirana preko sinter-lijevka. Matičnica je uparena te isprana sa 70 mL dietil-etera i ponovno filtrirana. Dobiveno je 22,570 g ($\eta = 93\%$) bijelog praška koji stajanjem na zraku poprima žućkastu boju.



Slika 30. 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol hidrojodid.

4.4.2. Gvanilacija furfurilamina Sinteza 2-((furan-2-ilmetil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-ijevog jodida [84]

Otopini 2-(metiltio)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol hidrojodida (10 g, 41,0 mmol) u THF (40 mL) dodan je furfurilamin (4 mL, 45 mmol) te je tikvica s hladilom stavljena u uljnu kupelj zagrijanu na 55 °C. Postavljene su izlazne cijevi koje iz hladila vode ravno u ventilaciju digestora jer se u reakciji razvija metantiole karakterističnog mirisa trulih jaja. Reakcijska smjesa je miješana na 40 °C 24 sata, a potom je filtrirana preko sinter-lijevka pri čemu zaostaje 11,997 g ($\eta = 100\%$) smečkastog praška.



Slika 31. 2-((furan-2-ilmetil)amino)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-3-ijevog jodid.

4.4.3. Deprotoniranje 5'-furfurilgvanidin hidrojodida (5'-rFGVxHI)

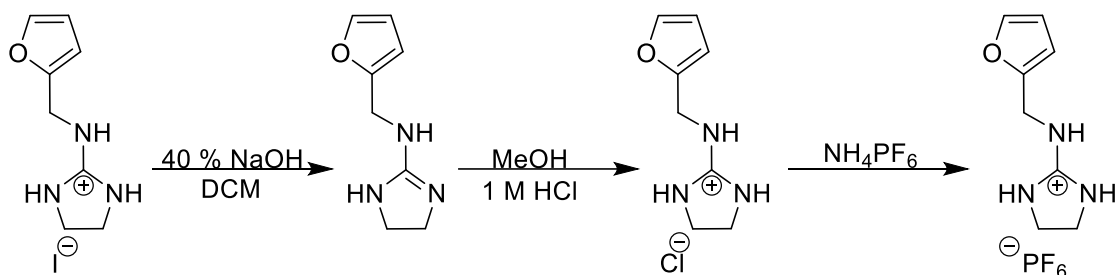
Prethodno sintetiziran 5'-rFGVxHI (7,27 g, 24,8 mmol) dodan je u 40 %-tnu vodenu otopinu NaOH (25 mL) i smjesa je miješana 30 minuta. Dodano je 20 mL DCM i miješano još deset minuta. Odvojen je vodeni sloj te ekstrahiran s 2 x 40 mL DCM. Organski sloj sušen je na Na₂SO₄ i filtriran te uparen do crvenkastog krutog produkta.

4.4.4. Dobivanje hidrokloridne soli

U sljedećem koraku reakcije neutralni 5'-rFGV je otopljen u MeOH (10 mL) te je otopina zakiseljena s 1M HCl (20 mL) čime nastaje hidroklorid. Smjesa je uparena do smečkastog ulja te je dodano 20 mL vode i ekstrahirano s po 20 mL dietil-etera, 20 mL EtOAc i 20 mL DCM. Odvojen je vodeni sloj u obliku žute emulzije sa zaostalim DCM.

4.4.5. Sinteza furfurilgvanidinijeve heksafluorfosfatne soli izmjenom iona

Otopini dobivene hidrokloridne soli dodan je amonijev heksafluorfosfat (4,45 g, 27,3 mmol) pri čemu dolazi do zamućenja otopine. Odvojenoj žutoj emulziji dodan je EtOAc i potom je ekstrahirana s dva puta po 10 mL DCM. Odvojeni organski sloj sušen je na Na₂SO₄ te filtriran i uparen čime je dobiveno 4,675 g ($\eta \approx 60\%$) heksafluorfosfatne soli (spoj 1) (Shema 22).



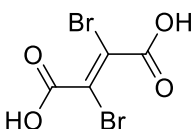
Shema 22. Sinteza heksafluorfosfatne soli furfurilgvanidinskog derivata.

4.5. Sinteza dibromfumarata

4.5.1. Sinteza 2,3-dibromfumarne kiseline [91]

Monokalijeva sol acetilendikarboksilne kiseline (5,51 g, 36,3 mmol) otopljena je i neutralizirana u 20 mL 2 M otopine KOH. Potom je pripravljena otopina NaBr (18,7 g) u 80 mL H₂O u koju je dodano još 2 mL Br₂. Tako pripremljena otopina dodana je u tikvicu (250 mL) te nadopunjena destiliranom vodom do 150 mL. Nakon 24 sata stajanja u tami, bezbojna smjesa u tikvici zakiseljena je do pH 1 pomoću konc. HCl te ekstrahirana s četiri puta po 20 mL EtOAc. Organski sloj sušen je na MgSO₄ te filtriran i uparen. Spoj je rekristaliziran (THF-heksan) čime je dobiveno 4,938 g ($\eta = 50\%$) bijelih kristala. Spektroskopski podatci odgovaraju onima navedenim u literaturi [91].

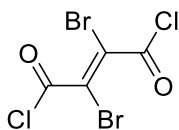
¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 163.72 (C=O), 111.53.



Slika 35. 2,3-dibromfumarina kiselina.

4.5.2. Sinteza 2,3-dibromfumaroil-diklorida [92]

Dibromfumarina kiselina (542 mg, 1,98 mmol) fosforov pentaklorid (835 mg, 4,01 mmol) i heksan (5 mL) dodani su u tikvicu te je reakcijska smjesa miješana preko noći pri sobnoj temperaturi. Otopina je sljedeći dan prelivena na komadiće leda te tako miješana 15 minuta. Smjesa je prebačena u lijevak za odjeljivanje, u kojem je odvojen organski sloj koji je potom sušen na MgSO₄ i potom uparen do 462 mg ($\eta = 75\%$) žućkastog ulja. Sirovi produkt je korišten u sljedećem stupnju.



Slika 36. 2,3-dibromfumaroil diklorid.

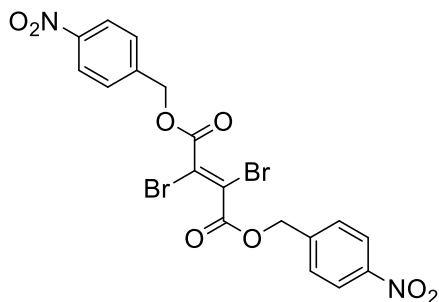
4.5.3. Sinteza bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarata [91]

U troglu tikvicu pod inertnom atmosferom argona (Ar), pri 0 °C, dodan je 4-nitrobenzilni alkohol (487 mg, 3,18 mmol), piridin (0,26 mL, 3,22 mmol), te tetraklorugljik (CCl₄) (20 mL). Potom je kroz deset minuta dokapana otopina 2,3-dibromfumaroil-diklorida (462 mg, 1,49 mmol) u 10 mL CCl₄. Smjesa je miješana 20 minuta pri 0 °C te još 40 minuta pri sobnoj temperaturi, tokom čega je boja otopine postupno tamnila. Talog koji je nastao u reakciji odsisan je preko sinter-lijevka, a ostatak otopine je ispran s 2 x 20 mL H₂O, 4 x 20 mL 5 %-tne otopine NaHCO₃ te još 2 x 20 mL H₂O, nakon čega je organski sloj sušen (MgSO₄) i uparen. Odsisanih 420 mg ($\eta = 52\%$) krutine je željeni produkt.

bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarat (16):

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ /ppm: 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.50 (s, 4H)

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ /ppm: 161.6 (C=O), 147.4, 142.1, 129.1, 123.7, 112.7, 67.1, 48.5.



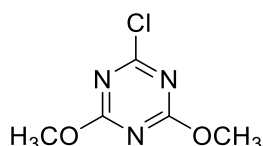
Slika 37. bis(4-nitrobenzil) 2,3-dibromfumarat.

4.6. Sinteza *N,N'*-dibenzil acetilendiamida [86]

Željeni spoj pripravljen je u NMP direktnom amidacijom ADA s benzilaminom pomoću DMTMM koji je pripravljen u dva jednostavna sintetska koraka iz CDMT.

4.6.1. Sinteza 2-klor-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazina (CDMT) [95]

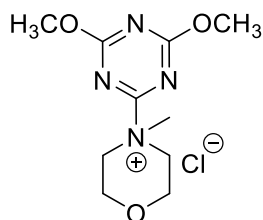
U vodenu otopinu metanola (45 g MeOH, 5 g H₂O) dodan je NaHCO₃ (16,8 g) uz miješanje, a potom cijanurični klorid (18,5 g) čime raste temperatura otopine na 35 °C i izlazi CO₂. Po prestanku izlaska plina, postavljen je refluks na pola sata, temperatura uljne kupelji 100 °C. Reakcijska smjesa je ostavljena da se ohladi te je dodano 250 mL vode i ponovno miješano pola sata. Produkt je odvojen filtracijom preko sinter-lijevka i krutina isprana destiliranom vodom te prebačena u tikvicu i osušena pomoću rotavapora pri 30 °C. Dobivena bijela krutina je otopljena u MeOH i analizirana uz pomoć GC za potvrdu strukture.



Slika 32. CDMT.

4.6.2. Sinteza 4-(4,6-dimetoksi 1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinijevog klorida [96]

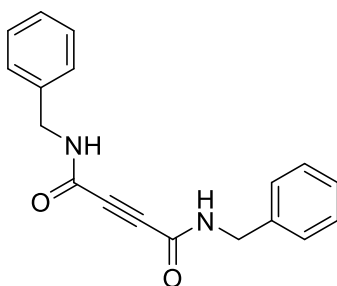
Sinteza je provedena tako da je u tikvicu je stavljen CDMT (3,86 g, 22 mmol) te je dodan THF (60 mL) i zatim NMM (2,2 mL, 20 mmol). Smjesa je miješana pola sata na sobnoj temperaturi i potom filtrirana preko sinter-lijevka te odvojena krutina isprana THF-om. Struktura dobivenog bijelog produkta potvrđena je GC-MS-om te je ukupno dobiveno 5,15 g ($\eta = 93\%$) DMTMM.



Slika 33. DMTMM.

4.6.3. Direktna amidacija ADA s benzil-aminom

Prema literaturno opisanoj proceduri [86], reakcija je provedena koristeći 1 mol-ekvivalent ADA i 2,4 mol-ekvivalenta benzilamina. miješanoj otopini ADA (0,57 g, 5 mmol) u NMP (10 mL), pri 0 °C dokapan je benzilamin (1,31 mL, 12 mmol) u NMP (5 mL). Nakon 10 minuta miješanja, dodan je DMTMM (4 g, 14 mmol) i smjesa je miješana pet sati uz držanje temperature konstantnom (0 °C). Nakon pet sati smjesa je prebačena u Erlenmeyer tikvicu, uz 150 mL 1M otopine HCl te miješana još 15 minuta pri 0 °C. Smjesa je filtrirana preko sintera, krutina isprana s vodom te sušena, a potom otopljena u malo refluksirajućeg THF. Tikvica je ostavljena u frižideru preko noći te je iskristalizirani produkt ponovno odsisan preko sintera te ispran s 3 x 10 mL CHCl₃. Dobiveno je 423 mg ($\eta = 29\%$) suhe bijele krutine. Spektroskopski podatci odgovaraju onima navedenim u literaturi [86].



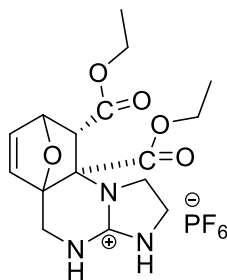
Slika 34. *N,N'*-dibenzil-acetilendiamid.

N,N'-dibenzil-acetilendiamid (17):

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 9.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 10H), 4.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H).

4.7. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorfosfata s dietil-acetilendikarboksilatom

U tri kivete za mikrovalni reaktor dodana je heksafluorfosfatna sol (**1**) (0,322, 0,324 i 0,356 g, $m_{\text{tot}} = 1,002$ g, 3,2 mmol) te komercijalno dostupan DEAD (**2**) (1,0 mL po šarži, $V_{\text{tot}} = 3,0$ mL, 3,189 g, 18,7 mmol) uz otapalo ACN (1,0 mL po šarži, $V_{\text{tot}} = 3,0$ mL). Kivete su zatvorene i zagrijavane u MW reaktoru tijekom jednog sata pri 120 °C. Reakcijska smjesa uparena je do suha, potom isprana s četiri obroka po pet mL etera i nakon propuštena kroz kratku kolonu silika-gela te eluirana sa 100 mL MeBe, 50 mL Et₂O, a zatim sa 150 mL EtOAc. EtOAc frakcija je uparena, a crveno smeđi ostatak je razmuljan s 3 mL EtOAc i protresan dok ne počne kristalizacija. Nastali kristali su odsisani preko sinter-lijevka pri čemu je izolirano 341 mg ($\eta = 22$ %) ciljanog produkta u obliku bijele krutine (produkt **2d**).



Slika 38. (Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((etoksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V).

(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((etoksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V) (2d):

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) δ /ppm: 6.93 (dd, $J = 5.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.81 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 3H), 3.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

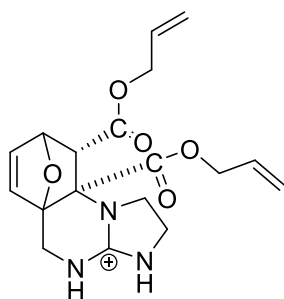
¹³C-NMR (150 MHz, CD₃CN) δ /ppm: 167.6, 166.0, 153.7, 140.1, 131.4, 86.2, 79.8, 69.4, 62.8, 60.7, 56.0, 46.3, 40.6, 38.9, 12.9, 12.9.

FTIR-ATR ν_{max} /cm⁻¹: 3426w, 1714w, 1597w, 1201w, 832s, 556s.

HRMS (m/z) [M+H]⁺ računato za C₁₆H₂₂N₃O₅⁺ 336.1554, eksp. 336.1566

4.8. Cikloadicija furfurilgvanidinijevog heksafluorfosfata s dialil-acetilendikarboksilatom

U kivetu za mikrovalni reaktor dodana je heksafluorfosfatna sol (**1**) (156 mg, 0,5 mmol) te DAAD (**3**) (582 mg, 3 mmol) uz otapalo ACN (0,5 mL). Kiveta je zatvorena i stavljena u reaktor na jedan sat pri 100 °C. Reakcijska smjesa uparena je do suha, potom isprana s četiri obroka po 5,0 mL etera, propuštena kroz kratku kolonu silika-gela te eluirana s 25 mL etera i 50 mL EtOAc. Skupljene EtOAc frakcije su uparene čime je izolirano 84,2 mg ($\eta = 33\%$) bijele krutine (produkt **3d**).



Slika 39. *(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((aliloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V).*

(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((aliloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V) (3d):

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ/ppm : 6.94 (dd, $J = 5.7$ Hz, 1.8, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.93-5.86 (m, 2H), 5.35-5.29 (m, 2H), 5.29-5.27 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

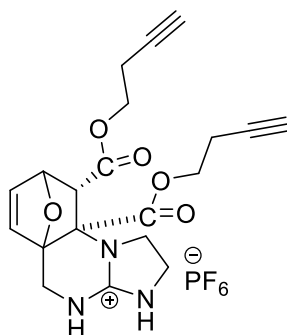
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3CN) δ/ppm : 168.7, 167.2, 155.0, 141.5, 133.1, 132.9, 132.2, 120.3, 118.7, 87.7, 81.2, 70.9, 68.5, 66.7, 57.4, 47.7, 42.0, 40.2.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3642w, 3574w, 3426w, 1684w, 1597w, 1277w, 1198w, 826s, 559s.

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ računato za $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 360.1554, eksp. 360.1568

4.9. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorfosfata s dibutilil-acetilendikarboksilatom

U dvije kivete za mikrovalni reaktor dodana je heksafluorfosfatna sol **1** (327 i 325 mg, $m_{\text{tot}} = 653$ mg, 2,1 mmol) te diester **4** (1331 mg i 1327 mg, $m_{\text{tot}} = 2658$ mg, 12,2 mmol) uz otapalo ACN (1 mL po šarži). Kivete su zatvorene i stavljene u reaktor na jedan sat pri 110 °C. Reakcijska smjesa uparena je do suha, potom isprana s četiri obroka po 5 mL etera, propuštena kroz kratku kolonu silika-gela te eluirana s 50 mL MeBe, 50 mL Et₂O, a zatim 100 mL EtOAc. Skupljene EtOAc frakcije su uparene, a zaostalo crveno-smeđe ulje je razmuljeno u 3 mL EtOAc. Nakon kraćeg protresanja, došlo je do kristalizacije, kristali su odsisani preko sinter-lijevka i izolirano je 310 mg bijele krutine. Matičnica je uparena i kristalizacija je ponovljena te je dobiveno dodatnih 63 mg produkta. Ukupno je dobiveno 373 mg (0,7 mmol, $c = 34$ %) ciljanog tetracikličkog gvanidina (produkt **4d**).



Slika 40. *(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((but-3-in-1-iloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4- ijev heksafluorfosfat(V).*

(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((but-3-in-1-iloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4- ijev heksafluorfosfat(V) (4d):

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN) δ /ppm: 6.97 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 4.00 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.56 (dtd, $J = 12.3, 6.2, 2.7$ Hz, 2H), 2.48 (dtd, $J = 12.3, 6.2, 2.7$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.22 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H).

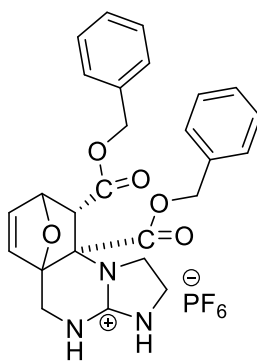
¹³C-NMR (150 MHz, CD₃CN) δ /ppm: 167.3, 165.9, 153.6, 140.3, 131.4, 86.3, 80.3, 80.0, 79.8, 70.2, 69.8, 69.4, 64.4, 62.5, 55.7, 46.4, 40.6, 38.9, 17.8.

FTIR-ATR ν_{max} /cm⁻¹: 3416w, 3285w, 1726m, 1672m, 1593m, 830s, 558s.

HRMS (m/z) [M+H]⁺ računato za C₂₀H₂₂N₃O₅⁺ 384.1554, eksp. 384.1564

4.10. Cikloadicija furfuralgvanidinijevog heksafluorfosfata s dibenzil-acetilendikarboksilatom

U kivete za mikrovalni reaktor dodana je heksafluorfosfatna sol (**1**) (311 mg, 1 mmol) te DBAD (**5**) (589 mg, 2 mmol) uz otapalo ACN (1 mL). Kivete su zatvorene i stavljene u reaktor na dva, odnosno tri sata pri 100 °C. Reakcijska smjesa uparena je do suha, potom isprana s četiri obroka po pet mL etera i nakon propuštena kroz kratku kolonu silika-gela te eluirana s 50 mL EtOAc, a zatim 100 mL ACN-a, odnosno druga s 80 mL smjese MeBe:EtOAc = 2:1, potom 75 mL EtOAc. Skupljene frakcije s kolone uparene su te isprane s DCM-om ili EtOAc i odsisane preko sinter-lijevka čime je izolirano 124 mg ($\eta = 43\%$) bijele krutine (produkt **5d**).



Slika 41. (Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((benziloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V).

(Z)-(9R,9aR)-9,9a-bis((benziloksi)karbonil)-1,2,3,5,9,9a-heksahidro-8H-5a,8-epoksiimidazo[1,2-a]kinazolin-4-ijev heksafluorfosfat(V) (**5d**):

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN) δ/ppm : 7.41-7.25 (m, 10H), 6.93 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.1, 10.1$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.61-3.56 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3CN) δ/ppm : 167.0, 166.0, 153.6, 140.2, 135.3, 134.4, 131.4, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 86.3, 79.9, 69.5, 68.3, 66.4, 55.9, 46.3, 40.6, 38.9.

FTIR-ATR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3428w, 1678m, 1598m, 1276m, 1175m, 830s, 557s.

HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ računato za $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 460.1867, eksp. 460.1877.

5. ZAKLJUČAK

Uspješno su pripravljena četiri gvanidinoksanorbornenska analoga sa etilnim (**2d**), alilnim (**3d**), but-3-in-1-ilnim (**4d**) i benzilnim (**5d**) supstituentima u strukturi, dok pokušaji pripreme derivata s 4-OMe-benzilnim (**6d**), 4-NO₂-benzilnim (**7d**) i tetrahidrofurfuril-2-metilnim (**8d**) supstituentima nisu uspjeli. Strukturne modifikacije provedene su uvođenjem esterskih skupina u produkte putem DA cikloadicije diestera acetilendikarboksilne kiseline (**2-5**) s furfuralgvanidinijevim heksafluorfosfatom (**1**). Iako je cikloadicija provedena uz potpunu potrošnju reaktanata, iskorištenja su dosta niža u odnosu na reakciju s DMAD-om. Primjećene razlike u iskorištenjima su pripisane povećanom udjelu polimera. Utjecaj veličine esterskih skupina, ispitane su računskom analizom mehanizma cikloadicije. Proračuni su pokazali kako povećanje voluminoznosti alkilnih supstituenata povećava barijeru za cikloadiciju što objašnjava niža iskorištenja. Dodatna istraživanja utjecaja temperature i pokušaj ekonomizacije reakcije smanjenjem omjera reaktanata s 1 : 6 na 1 : 2 doveo je daljnjeg smanjenja iskorištenja uslijed povećanja udjela polimernog materijala. Dobivenim produktima je ispitana kokatalitička aktivnost u aldolnoj reakciji cikloheksanona i 4-klorbenzaldehida kataliziranoj L-prolinom, a najviša dija- i enantioselektivnost (*anti* : *syn* = 86 : 14, odnosno 98 %) postignuta je u reakciji sa alilnim derivatom (**3d**) ali uz nisko iskorištenje reakcije. Nešto viša iskorištenja, no još uvijek slaba do umjerena, postignuta su u reakcijama sa etilnim i benzilnim derivatom (**2d** i **5d**) uz nešto niže selektivnosti. Značajno više iskorištenje u odnosu na druge postignuto je u reakciji s but-3-in-1-ilnim derivatom (**4d**).

Spektroskopskom karakterizacijom sintetiziranih spojeva i reakcijskih smjesa, utvrđeno je da ovisno o modifikacijama strukture acetilenskih diestera, odnosno zamjenom esterskih skupina, dolazi do značajnih promjena u reaktivnosti te uspješnosti DA cikloadicije. Tako se PMB derivat (**6**) pokazao veoma kompliciranim za sintezu u obliku diestera ADA-e, a potom je cikloadicija bila neuspješna. PNB diester (**7**) nije uspješno sintetiziran, jer je u reakciji došlo do dekarboksilacije. Tetrahidrofurfuril-2-metilni diester je sintetiziran uz prisutnost nečistoća, a pokušaj cikloadicije iz sirove smjese nije bio uspješan.

Računalnim metodama simulirane su cikloadicijske reakcije te napravljeni proračuni i usporedbe energija stacionarnih točaka svakog spoja, kao i molekulskih orbitala koje sudjeluju u reakcijama. Utvrđeno je da cikloadicija ovisi o supstituentima, iznos energetske barijere mijenja se promjenom supstituenta, a IRC metodom dokazana je asinkronost cikloadicije. Duljina lanca ne igra odlučujuću ulogu, dok je povećanje barijere izraženije kod supstituenata koji stvaraju steričke smetnje. Intramolekulskom ciklizacijom dolazi do značajne stabilizacije

sustava, najizraženija stabilizacija zabilježena je za etilni i benzilni derivat (**2d** i **5d**), a najmanje je izražena kod derivata **7d**. U reakcijama s diesterima **2-4** i **8** očekivan je značajan udio rDA reakcije uslijed niske egzergonosti reakcije cikloadicije, te postizanje ravnoteže pri relativno niskom stupnju konverzije, odnosno povećani udjel nuzreakcija. Prema računima, najbolji rezultati se mogu očekivati u reakciji s diesterom **7**. Drugim riječima, rezultati prikazani u ovoj tablici sugeriraju potrebu iznalaženja novog pristupa pripravi diestera **7** radi izbjegavanja procesa dekarboksilacije.

6. LITERATURA

- [1] Berlinck, R. G. S., Kossuga, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **22** (2005) 516-550.
- [2] Berlinck, R. G. S., Bertonha, A. F., Takaki, M., Rodriguez, J. P. G. *Nat. Prod. Rep.* **34** (2017) 1264-1301.
- [3] Selig, P. *Synthesis.* **45** (2013) 703-718.
- [4] Raczyńska, E. D., Cyrański, M. K., Gutowski, M., Rak, J., Gal, J.-F., Maria, P.-C., Darowska, M., Duczmal, K. *J. Phys. Org. Chem.* **16** (2003) 91-106.
- [5] Gilli, P., Pretto, L., Bertolasi, V., Gilli, G. *Acc. Chem. Res.* **42** (2009) 33-44.
- [6] Tan, C. H. *Chem. Commun.* **47** (2011) 8210-8222.
- [7] Watters, J. I., Matsumoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3961.
- [8] Hargrove, A. E., Nieto, S., Zhang, T., Sessler, J. L., Anslyn, E. V. *Chem. Rev.* **111** (2011) 6603-6782.
- [9] Schmuck C. *Coord. Chem. Rev.* **250** (2006) 3053-3067.
- [10] Ishikawa, T., *Guanidines in Organic Chemistry* u: Ishikawa, T. (ur.), *Superbases for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2009., str. 93-143.
- [11] Buchlauer, G., Holbick, H. *Chemiker-Zeitung.* **2013** (1991) 115-141.
- [12] Vogel, P., Cossy, J., Plumet, J., Arjona, O. *Tetrahedron*, **55** (1999) 13521-13642.
- [13] Moreno-Vargas, A. J., Vogel, P. *Synthesis of 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane and Derivatives.* u: Cossy, J. (ur.), *Synthesis of Saturated Oxygenated Heterocycles I. Topics in Heterocyclic Chemistry.*, Springer, Berlin, Heidelberg, **35** (2014) 141-188.
- [14] Saroj, S., Janni, D. S., Ummadi, C. R., Manheri, M. K. *Mat. Sci. Eng. C* **112** (2020) 110857.
- [15] Horvath, A. *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 4423-4426.
- [16] Acheson, R. M., Wallis, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1** (1981) 415-422.
- [17] He, W., He Y.-C., Ye, J. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **11** (2023) 1144787.
- [18] Jasiński, R., Ríos-Gutiérrez, M. *Chem. Heterocycl. Comp.* **59** (2023) 105.
- [19] Barešić, L., Margetić, D., Glasovac, Z. *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022) 16036.
- [20] Martín, J., Merino, I., Fanjul-Mosteirín, N., Mendoza-Meroño, R., García-Granda, S., Concellón, del Amo, C. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 188-198.
- [21] Barešić, L. *Sinteza i svojstva gvanidinskih kokatalizatora pripremljenih cikloadicijskim reakcijama* (Doktorski rad), Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet (2023)
- [22] Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **118** (1861) 151-177.
- [23] Gund, P. J. *Chem. Educ.* **49** (1972) 100-103.

- [24] Gobbi, A., Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 2362-2372.
- [25] Muller, P. *Pure Appl. Chem.* **66** (1994) 1077-1184.
- [26] Perrin, D. D. *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*. Butterworths London, (1965) Supplement Edition (1972)
- [27] Lias, S. G., Bartmess, J. E., Liebman, J. F., Holmes, J. L., Levin, R. D., Mallard, W. G. *National Institute of Standards and Technology Chem. WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69* (2023) 20899.
- [28] Decouzon, M., Gal, J.-F., Maria, P.-C., Raczyńska, E. D. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* **7** (1993) 599-602.
- [29] Tshepelevitsh, S., Kütt, A., Lõkov, M., Kaljurand, I., Saame, J., Heering, A., Plieger, P.G., Vianello, R., Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019** (2019) 6735-6748.
- [30] Drozdov, F., Kotov, V. *INEOS OPEN*. **3** (2020) 200-213.
- [31] Raczynska, E. D., Gal, J.-F., Decouzon, M. *J. Phys. Org. Chem.* **7** (1994) 725-733.
- [32] Raczyńska, E. D., Decouzon, M., Gal, J.-F., Maria, P.-C., Gelbard, G., Vielfaure-Joly, F. *J. Phys. Org. Chem.* **14** (2001) 25-34.
- [33] Barić, D., Dragičević, I., Kovačević, B. *J. Org. Chem.* **78** (2013) 4075-4082.
- [34] Margetić, D., Eckert-Maksić, M., Glasovac, Z., Trošelj, P., Jušinski, I. *Synlett*. **24** (2013) 2540-2544.
- [35] Glasovac, Z., Eckert-Maksić, M., Kaljurand, I., Saame, J., Leito, I. *Int. J. Mass Spectrom.* **435** (2019) 61-68.
- [36] Shen, J., Nguyen, T. T., Goh, Y.-P., Ye, W., Fu, X., Xu, J., Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 13692-13693.
- [37] Kiesewetter, M. K., Scholten, M. D., Kirn, N., Weber, R. L., Hedrick, J. L., Waymouth, R. M. *J. Org. Chem.* **74** (2009) 9490-9496.
- [38] Ishikawa, T., Araki, Y., Kumamoto, T., Seki, H., Fukuda, K., Isobe, T. *Chem. Commun.* **37** (2001) 245-246.
- [39] Simoni, D., Rondanin, R., Morini, M., Baruchello, R., Invidiata, F. P. *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 1607-1610.
- [40] Simoni, D., Rossi, M., Rondanin, R., Mazzali, A., Baruchello, R., Malagutti, C., Roberti, M., Invidiata, F. P. *Org. Lett.* **2** (2000) 3765-3768.
- [41] Schuchardt, U., Sercheli, R., Vargas, R. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **9** (1998) 199-210.
- [42] Widayat, Wibowo, A. D. K., Hadiyanto, H. *Energy Procedia*. **32** (2013) 64-73.
- [43] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P. *Organic Chemistry, Oxford University Press Inc., New York*, (2001) str. 147.

- [44] Dalko, P. I., Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 3726-3748.
- [45] Concellon, C., del Amo, V., *Cooperative Guanidinium/Proline Organocatalytic Systems*, u: Selig, P. (ur.), *Guanidines as Reagents and Catalysts II. Topics in Heterocycl. Chem.*, Springer International Publishing AG, **51** (2017) 1-26.
- [46] List, B. *Chem. Rev.* **107** (2007) 5413-5415.
- [47] Abdulzahra, M., Ali, A. *Eur. J. Acad. Res.* **10** (2024) 1219-1224.
- [48] Martínez-Castañeda, A., Poladura, B., Rodríguez-Solla, H., Concellon, C., del Amo, V. *Org. Lett.* **13** (2011) 3032-3035.
- [49] Thorat, B. R., Mali, S. N., Wavhal, S. S., Bhagat, D. S., Borade, R. M., Chapolikar, A., Gandhi, A., Shinde, P. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **26** (2023) 1108-1140.
- [50] Loh, T.-P., Feng, L.-C., Yang, H.-Y., Yang, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 8741-8743.
- [51] Best, M. D., Tobey, S. L., Anslyn, E. V. *Coord. Chem. Rev.* **240** (2003) 3-15.
- [52] Barešić, L., Marijanović, M., Dokli, I., Margetić, D., Glasovac, Z. *Int. J. Mol. Sci.* **25** (2024) 5570-5585.
- [53] Zhang, Z., Peng, Z.-W., Hao, M.-F., Gao, J.-G. *Synlett.* **19** (2010) 2895-2898.
- [54] Suresh Babu, A. R., Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 6809-6813.
- [55] Diels O., Alder K. *Chem. Ber.* **62** (1929) 554-562.
- [56] Hoffmann R., Woodward R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 2046-2048.
- [57] Palazzo T. A., Mose R., Jorgensen K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 10033-10038.
- [58] Fringuelli, F., Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods*. J. Wiley & Sons Ltd.: Chichester, England, 2001.
- [59] Rickborn, B. *Org. React.* **52** (1998) 1-393.
- [60] Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B. *Organic Chemistry*. UK, Wiley, 2009., 618-622.
- [61] https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Diels-Alder_cyclopentadiene_maleic_anhydride.svg (pristup 05.09.2024.)
- [62] <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/09/03/diels-alder-kinetic-thermodynamic-exo--endo-/> (pristup 10.08.2024.)
- [63] Liu, F., Paton, R. S., Kim, S., Liang Y., Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 15642-15649.
- [64] Mucsi, Z., Viskolcz, B., Csizmadia, I. G. *The Journal of Physical Chemistry A.* **111** (2007) 1123-1132.
- [65] Margetić, D. *High Pressure Organic Synthesis*. De Gruyter, Berlin, 2019., str. 23-76.
- [66] Margetić, D., Štrukil, V. *Mechanochemical Organic Synthesis*. Elsevier, Amsterdam, 2016., str. 283-291.

- [67] Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1650-1667.
- [68] Yu, S., Tiekink, E. H., Vermeeren, P., Bickelhaupt, F. M., Hamlin, T. A. *Chem. Eur. J.* **29**, (2023) 1-7.
- [69] Aragonès, A. C., Haworth, N. L., Darwish, N., Ciampi, S., Bloomfield, N. J., Wallace, G. G., Coote, M. L. *Nat.* **531** (2016) 88-91.
- [70] Vermeeren, P., Hamlin, T. A., Bickelhaupt, F. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23** (2021) 20095-20106.
- [71] Bláha, M., Trhlíková, O., Podešva, J., Abbrent, S., Steinhart, M., Dybal, J., Dušková-Smrčková, M. *Tetrahedron.* **74** (2018) 58-67.
- [72] Acheson, R. M., Wallis, J. D. *J. Chem. Soc.* **1** (1981) 415.
- [73] Barešić, L., Margetić, D., Glasovac, Z. *Chem. Proc.* **3** (2021) 57.
- [74] Huang, C., Yin, Y., Guo, J., Wang, J., Fan, B., Yang, L. *RSC Advances*, **4** (2014) 10188.
- [75] Foresman, J. B., Frisch, A., Gaussian, I., *Exploring chemistry with electronic structure Methods, Second edition, Gaussian*, 1996.
- [76] Hohenberg, P., Kohn, W. *Phys. Rev.* **136** (1964) 864-871.
- [77] Bachrach, S. M., *Computational organic chemistry*, Wiley-Interscience: Hoboken, New Jersey, 2007., str. 496.
- [78] Yu, L.-J., Sarrami, F., O'Reilly, R. J., Karton, A. *Chem. Phys.* **458** (2015) 1-8.
- [79] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H. et al. Gaussian16. Rev. C-02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2019.
- [80] Lafifi, I., Khatmi, D. A. *Adv. Quantum Chem.* **68** (2014) 257-268.
- [81] Marenich, A. V., Cramer, C. J., Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* **113** (2009) 6378-6396.
- [82] Schaftenaar, G., Vlieg, E., Vriend, G. *J. Comput.-Aided. Mol. Des.* **31** (2017) 789-800.
- [83] Schaftenaar, G., Noordik, J. H. *J. Comput.-Aided. Mol. Des.* **14** (2000) 123-134.
- [84] Naoto, A., Endo, T. *Synth. Commun.* **47** (2016) 442-448.
- [85] Daglar, O., Çakmakçı, E., Gunay, U.S., Hizal, G., Tunca, U., Durmaz, H. *Macromol. Mater. Eng.* **306** (2021) 2100427.
- [86] Heyl, D., Fessner, W.-D. *Synthesis.* **46** (2014) 1463-1468.
- [87] Meissner, R., Garcias, X., Mecozzi, S., Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 77-85.
- [88] Kislukhin, A. A., Higginson, C. J., Finn, M. G. *Org. Lett.* **13** (2011) 1832-1835.
- [89] Dosche, C., Mickler, W., Löhmansröben, H.-G., Agenet, N., Vollhardt, K. P. C. *J. Photochem. Photobiol.* **188** (2007) 371-377.
- [90] Verbit, L., Tuggey, R. L., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **17** (1972) 49-54.

- [91] Charlton, J. L., Chee, G., McColeman, H. *Can. J. Chem.* **73** (1995) 1454-1462.
- [92] Ott, E. *Ann. Chem.* **392** (1912) 265.
- [93] Štrbac, P., Margetić, D. *Beil. J. Org. Chem.* **18** (2022) 746-753.
- [94] Newman, M. S., Arens, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 946.
- [95] Cronin, J. S., Ginah, F. O., Murray, A. R., Copp, J. D. *Synth. Comm.* **26** (1996) 3491-3494.
- [96] Munetaka, K., Chiho, K., Fumiaki, I., Keiji, T., Shohei, T. *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 5327-5330.

7. SIMBOLI

ACN - Acetonitril

ADA - eng. *Acetylenedicarboxylic acid* - Acetilendikarboksilna kiselina

AK - Aminokiselina

Bn - Benzil

CAHB - eng. *Charge-assisted hydrogen bonds* - Vodikove veze potpomognute nabojem

CDCl₃ - Deuterirani kloroform

CD₃CN - Deuterirani acetonitrile

CDMT - 2-klor-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin

DA - Diels-Alder

DAAD - Dialil-acetilendikarboksilat

DBAD - Dibenzil-acetilendikarboksilat

DEAD - Dietil-acetilendikarboksilat

DCM - eng. *Dichloromethane* - Diklorometan

DFT - eng. *Density Functional Theory* - Teorija funkcionala gustoće

DIC - N, N-Diisopropylcarbodiimide

DMAD - Dimetil-acetilendikarboksilat

DMF - Dimetilformamid

DMSO-d₆ - Dimetilsulfoksid

DMTMM - 4-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinijev klorid

e.e. - eng. *enantiomeric excess* - enantiomerni suvišak

EtOAc - Etil-acetat

FTIR - eng. *Fourier-transform infrared spectroscopy* - Infracrvena spektroskopija s Fourierovim transformacijama

GC - eng. *Gas chromatography* - Plinska kromatografija

HBAs - Hydrogen bond acceptors

HBDs - Hydrogen bond donors

HOMO - eng. *Highest occupied molecular orbital* - Najviša okupirana molekulska orbitala

HRMS - eng. *High resolution mass spectrometry* - Masena spektrometrija visoke rezolucije

Hz - eng. *Hertz* - herc

IMHB - eng. *Intramolecular hydrogen bond* - Intramolekulska vodikova veza

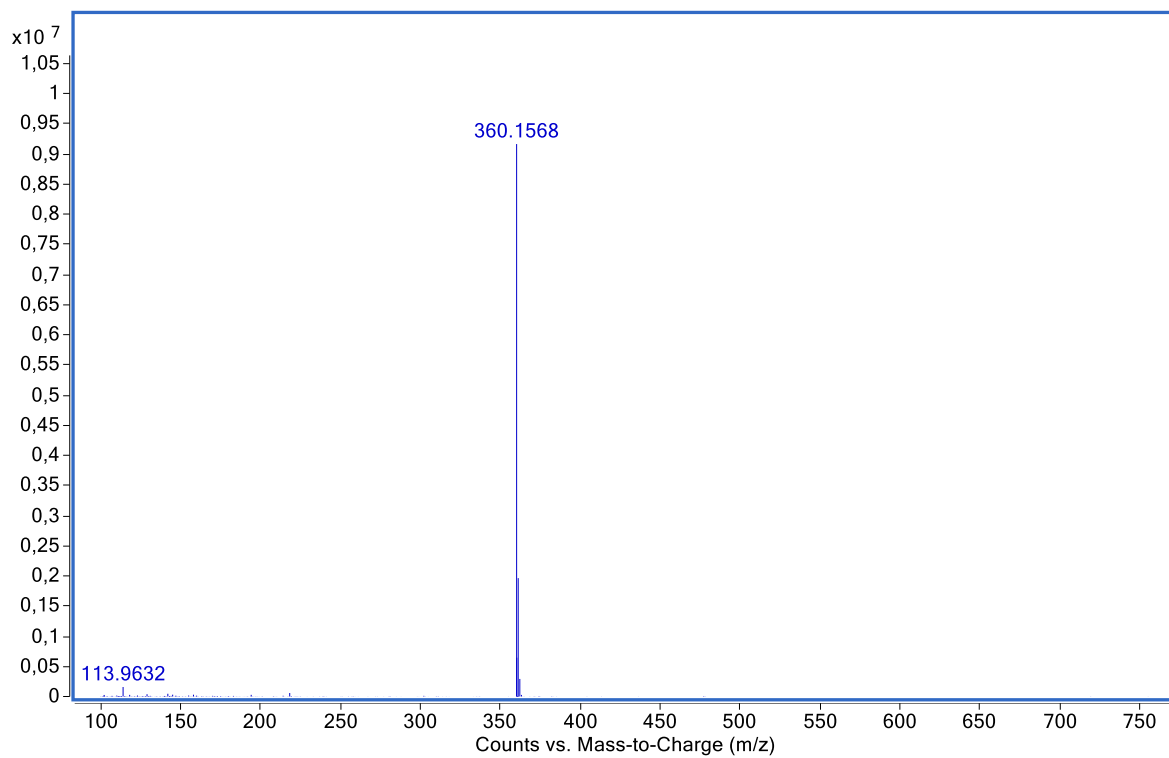
LUMO - eng. *Lowest unoccupied molecular orbital* - Najniža neokupirana molekulska orbitala

MeOH - Methanol

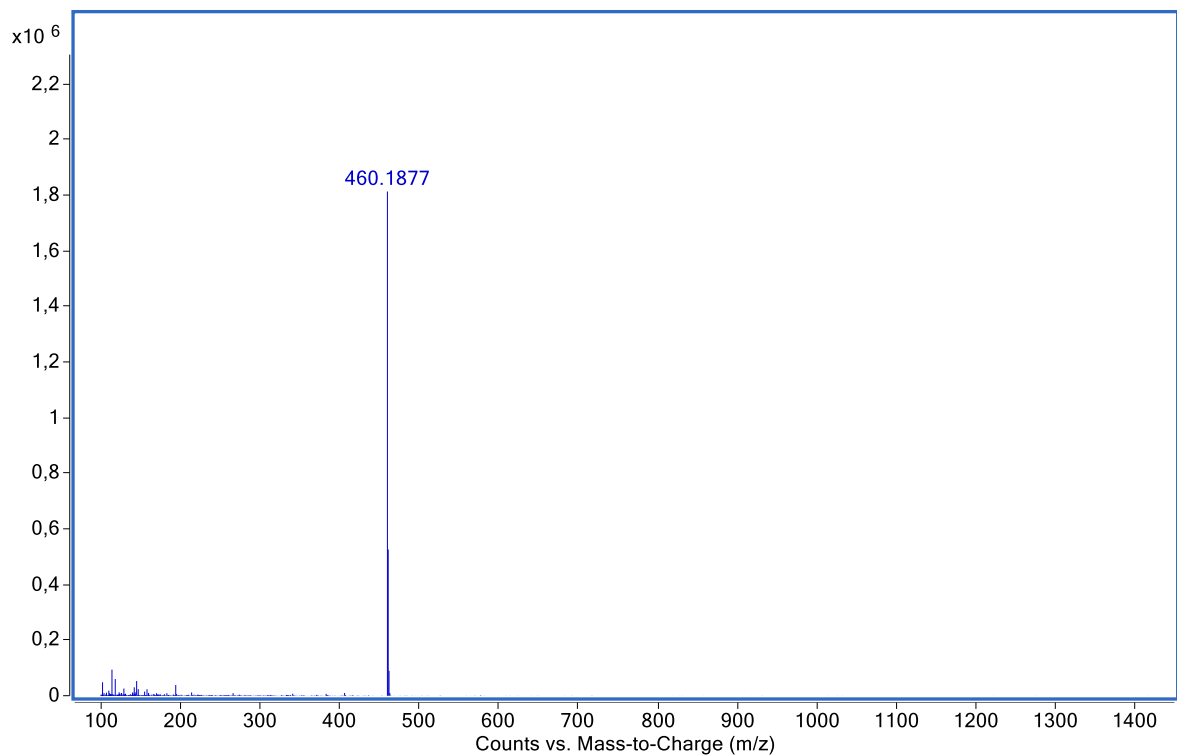
MsCl - Methanesulfonyl chloride

MeO - Metoksi
MW - Molecular weight
NMR - Nuklearna magnetska rezonancija
NOESY - eng. *Nuclear Overhauser Effect* - nuklearni Overhauserov efekt
o/n - eng. *overnight* - preko noći
PMB - *para*-metoksibenzil
PNB - *para*-nitrobenzil
ppm - eng. *parts per milion*
PSA - Polar surface area
rDA - retro Diels-Alder
Rot B - Number of rotatable bonds
rt - eng. *room temperature* - sobna temperatura
SR - Sinus-rhythm
S_N - Nucleophilic substitution
δ - kemijski pomak
TBD - 1,5,9-triazabicyclo[4.4.0]dek-1-en
THF - Tetrahidrofuran
TIC - Total ion chromatogram
TMS - Tetrametilsilan
TS - eng. *Transition state* - Prijelazno stanje
UPLC-UV-MS - Ultra pressure liquid chromatography - ultra violet - mass spectrometer

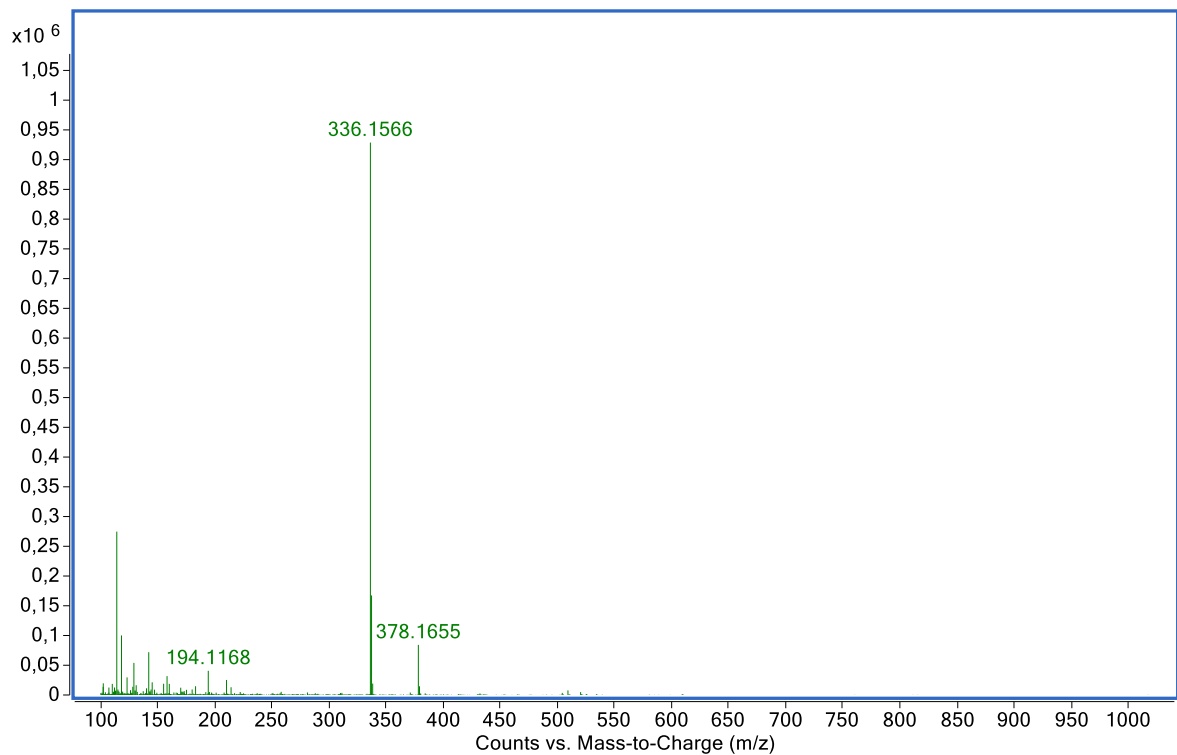
PRILOZI



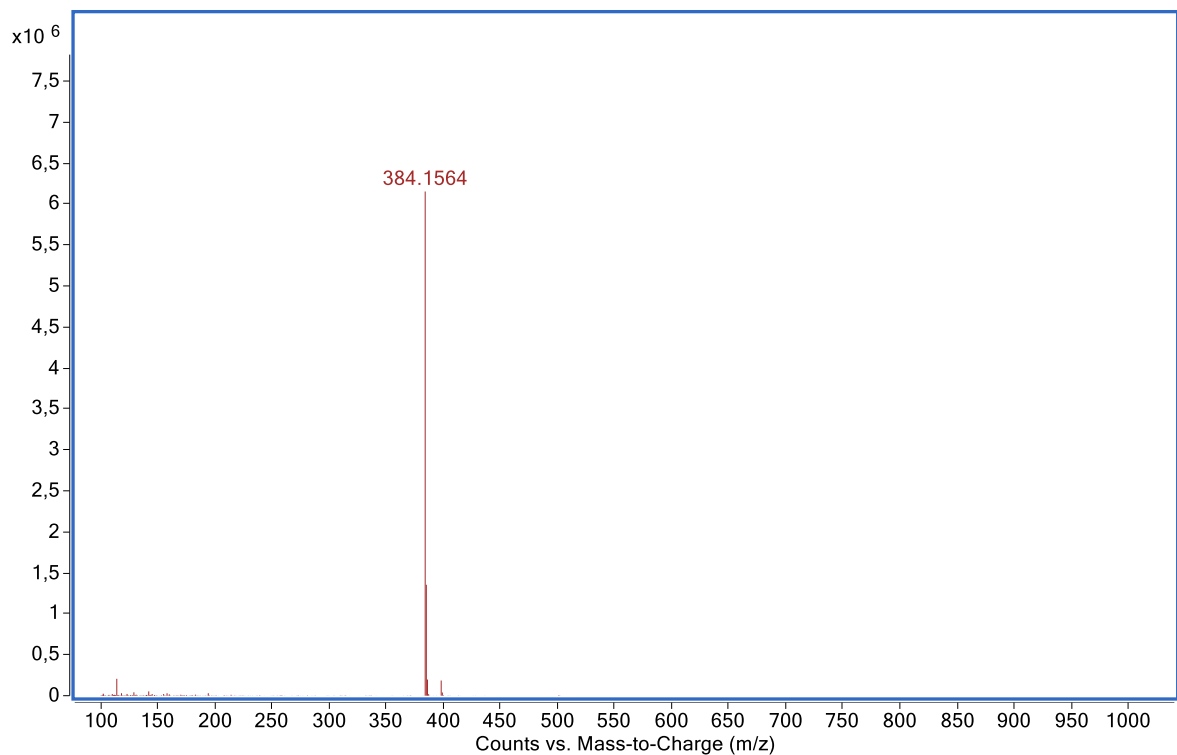
Prilog 1. HRMS analiza spoja **3d**.



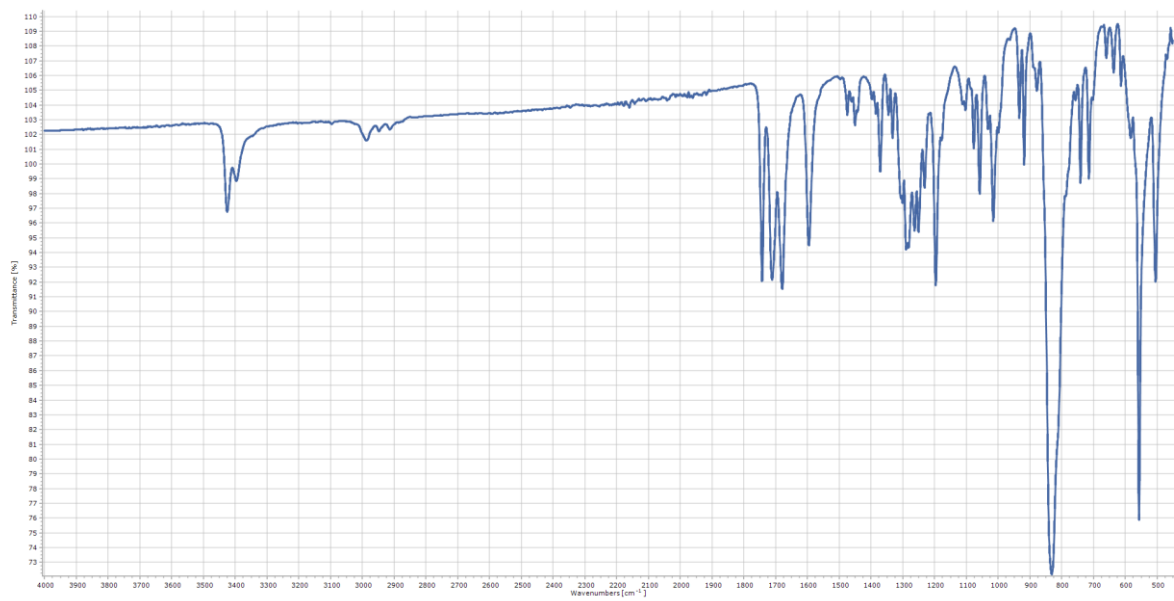
Prilog 2. HRMS analiza spoja 5d.



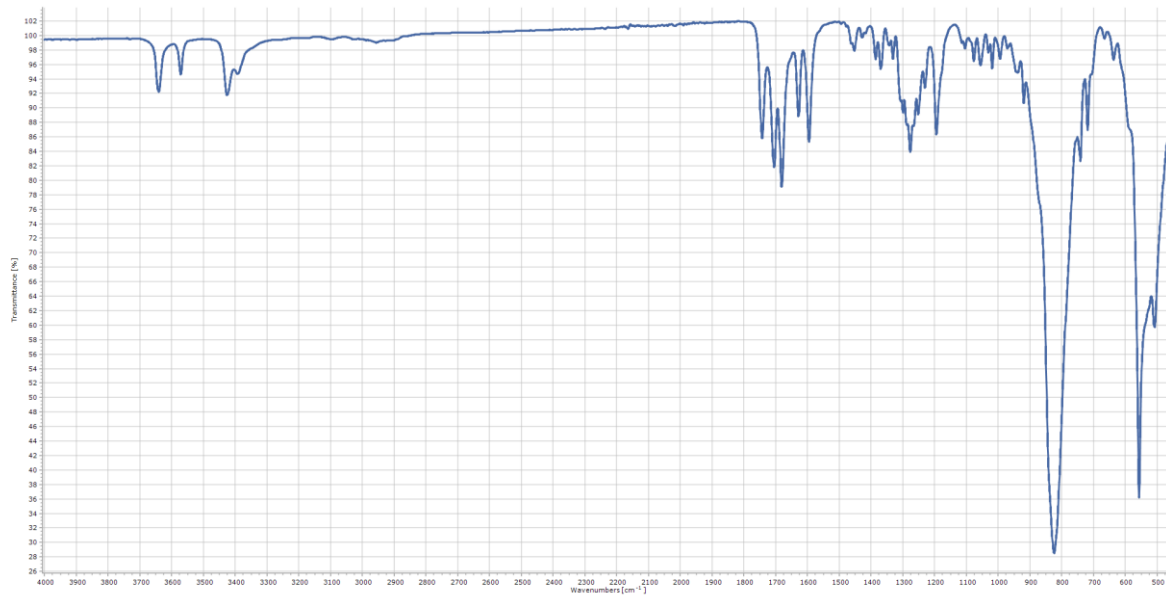
Prilog 3. HRMS analiza spoja 2d.



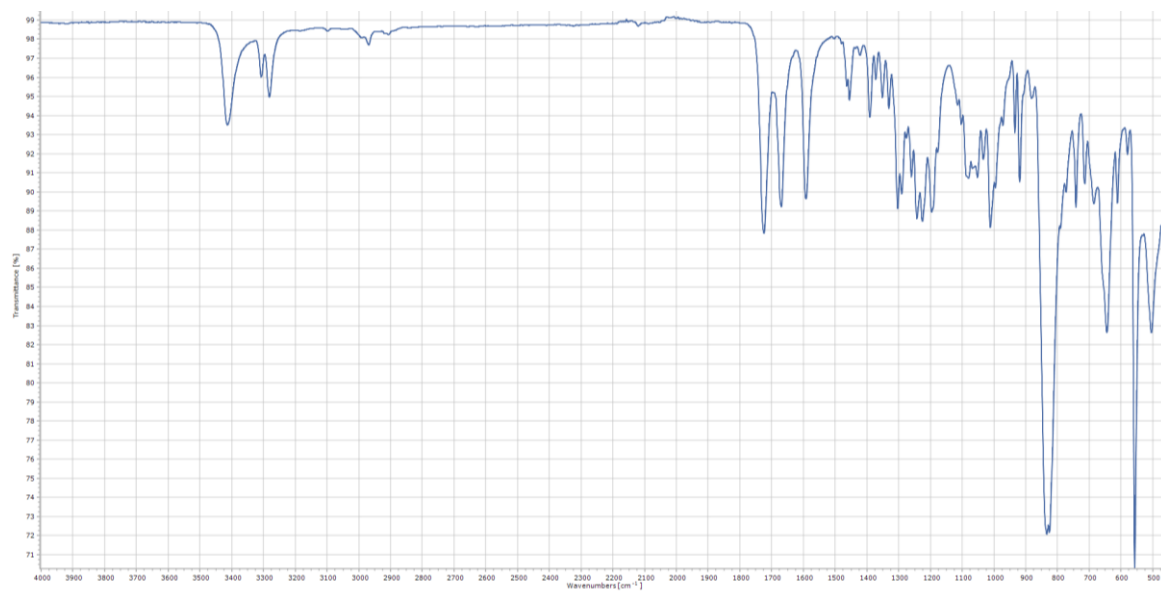
Prilog 4. HRMS analiza spoja 4d.



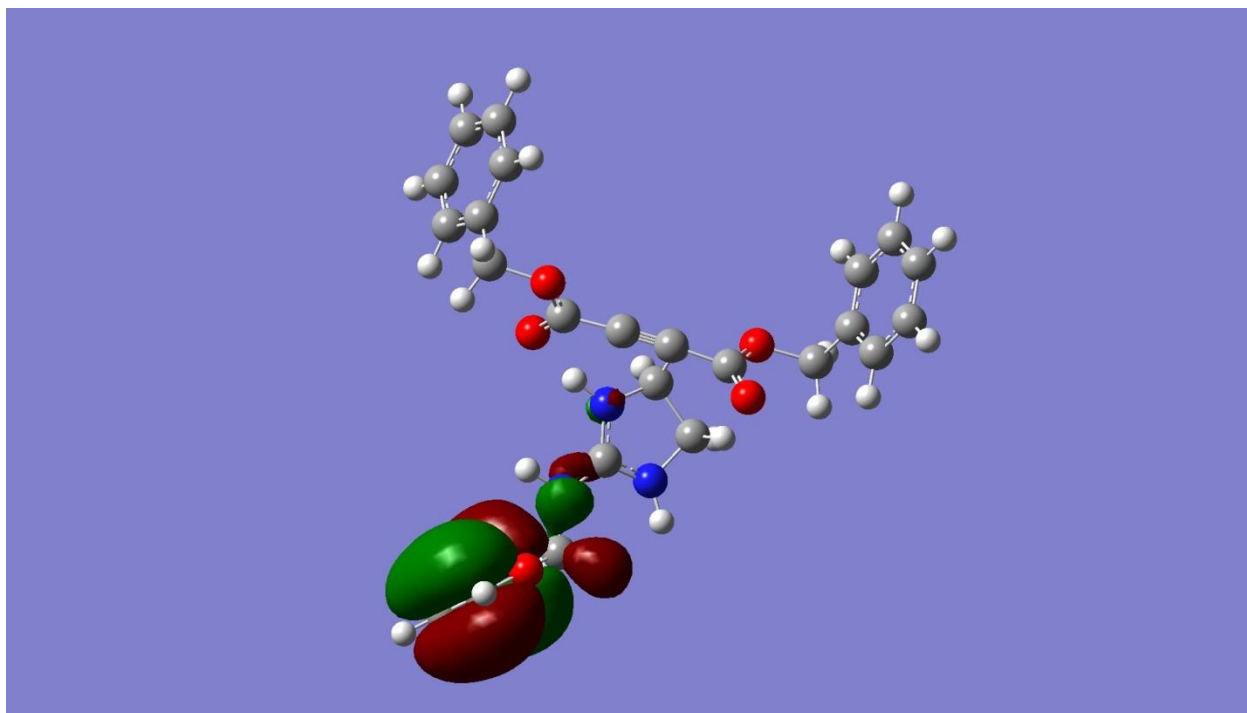
Prilog 5. IR spektar spoja 2d.



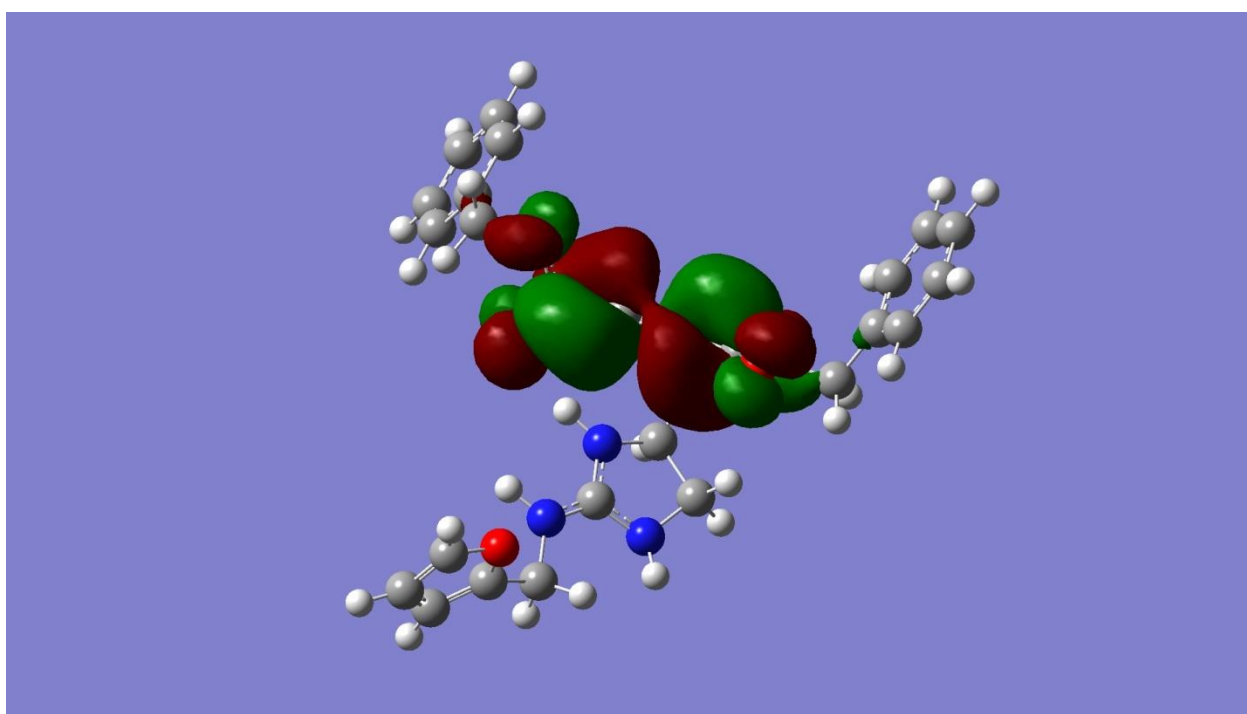
Prilog 6. IR spektar spoja 3d.



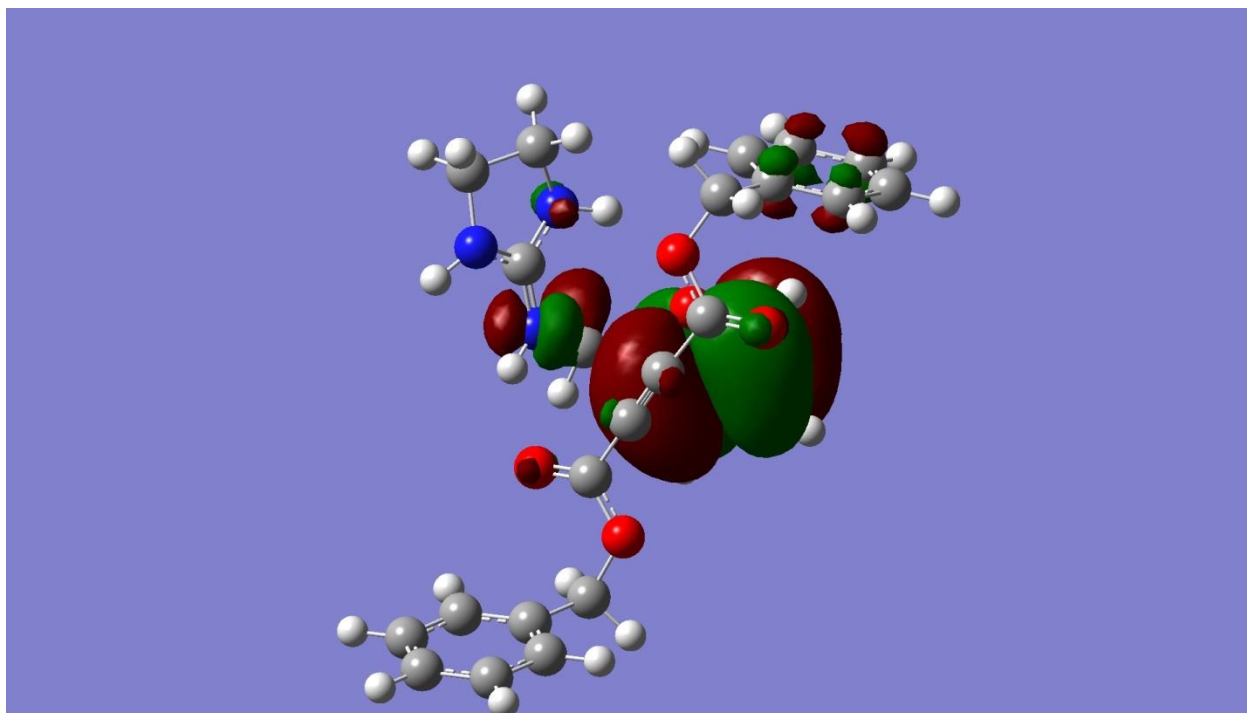
Prilog 7. IR spektar spoja 5d.



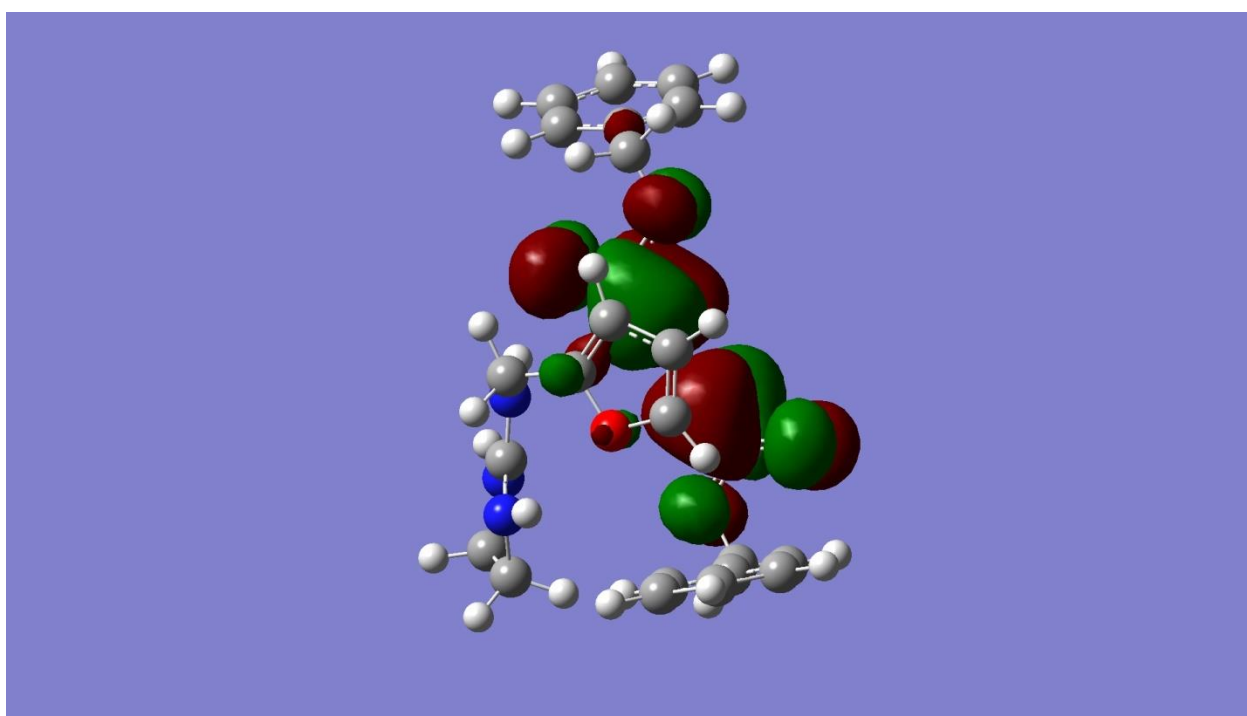
Prilog 8. 5rBn_pt1_HOMO



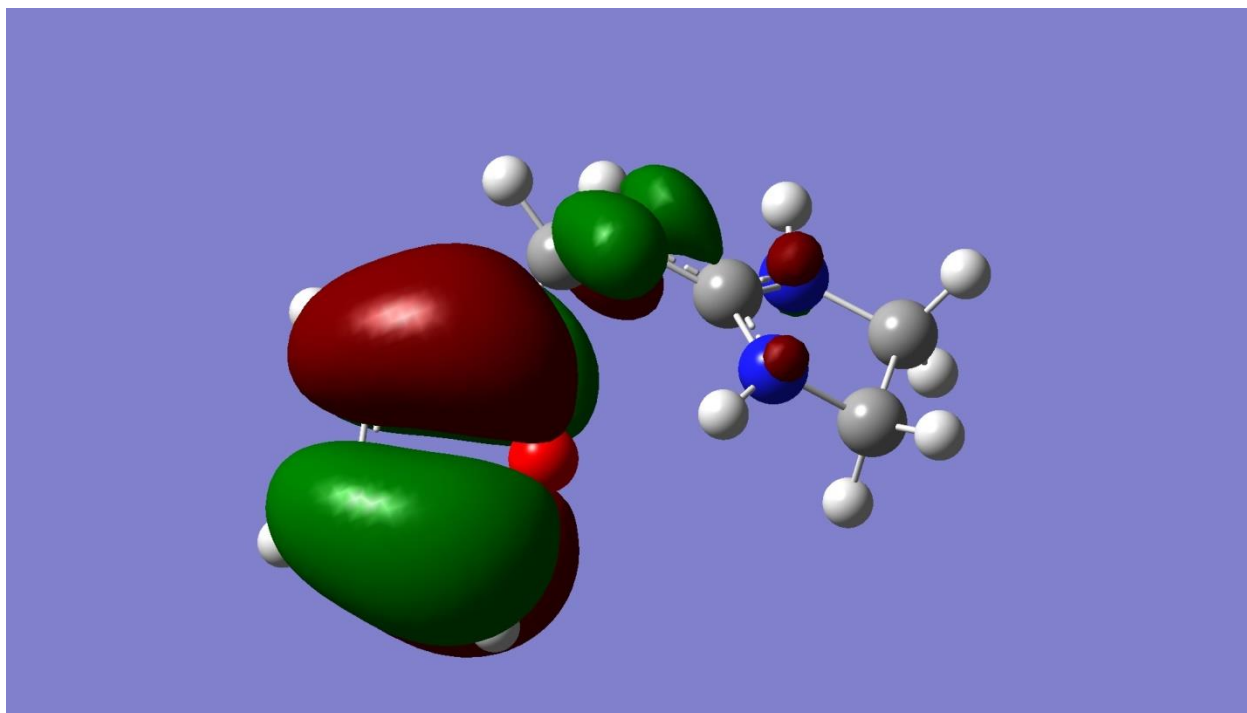
Prilog 9. 5rBn_pt1_LUMO



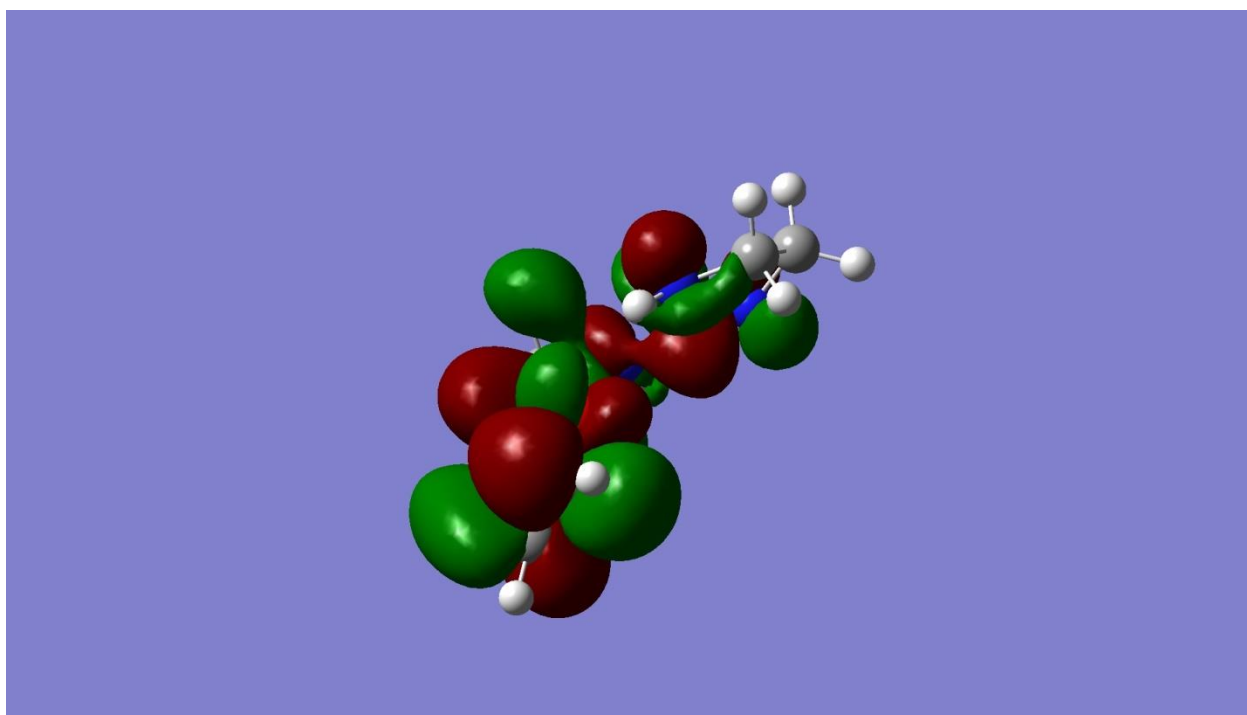
Prilog 10. 5rBn_pt2_HOMO



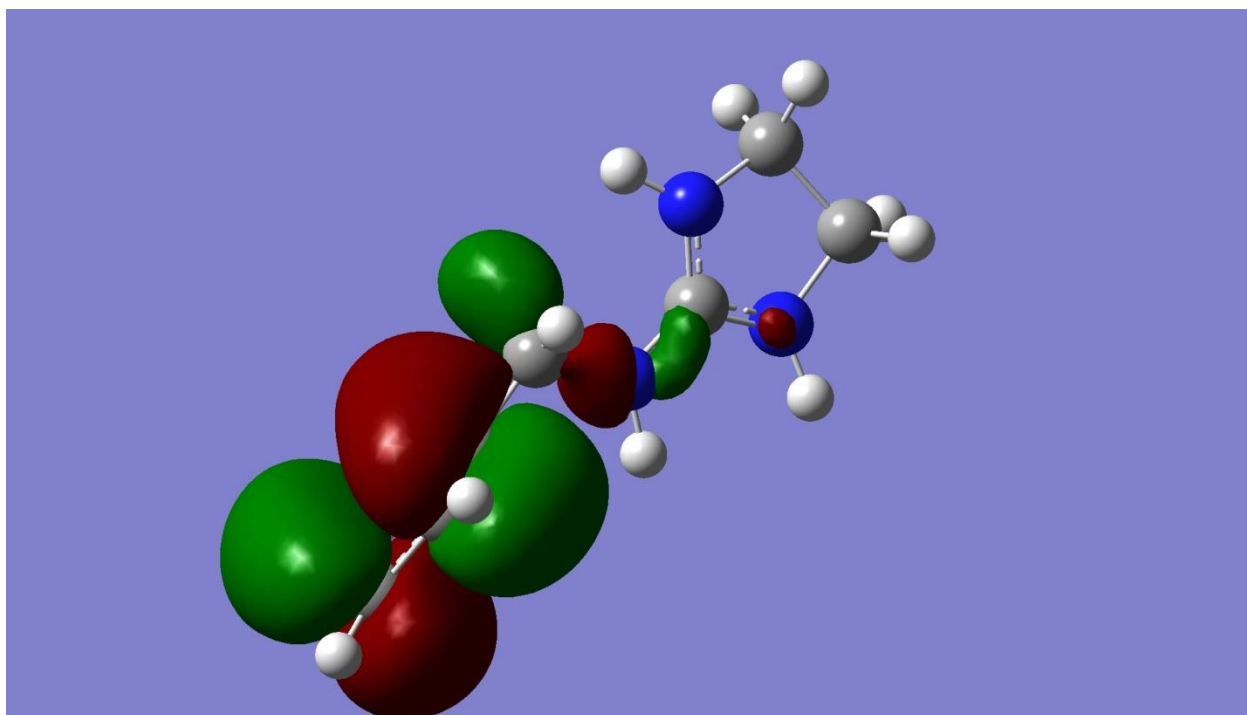
Prilog 11. 5rBn_pt2_LUMO



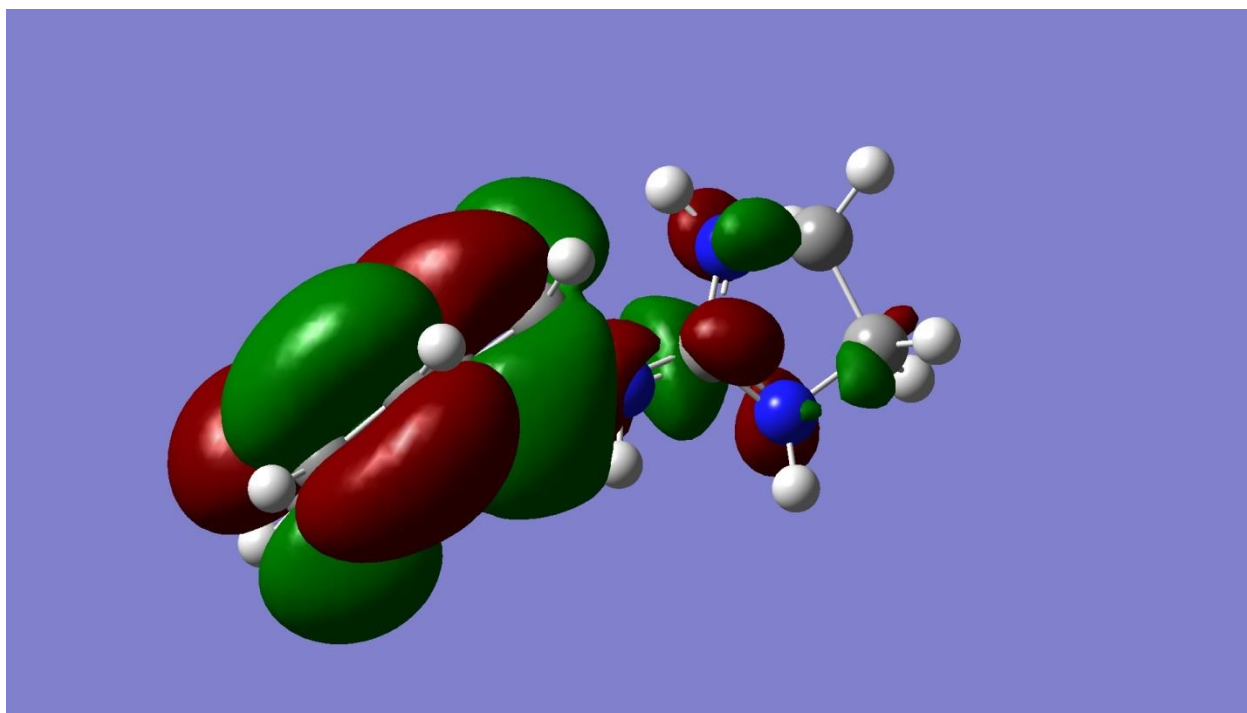
Prilog 12. 5r_IHB_HOMO



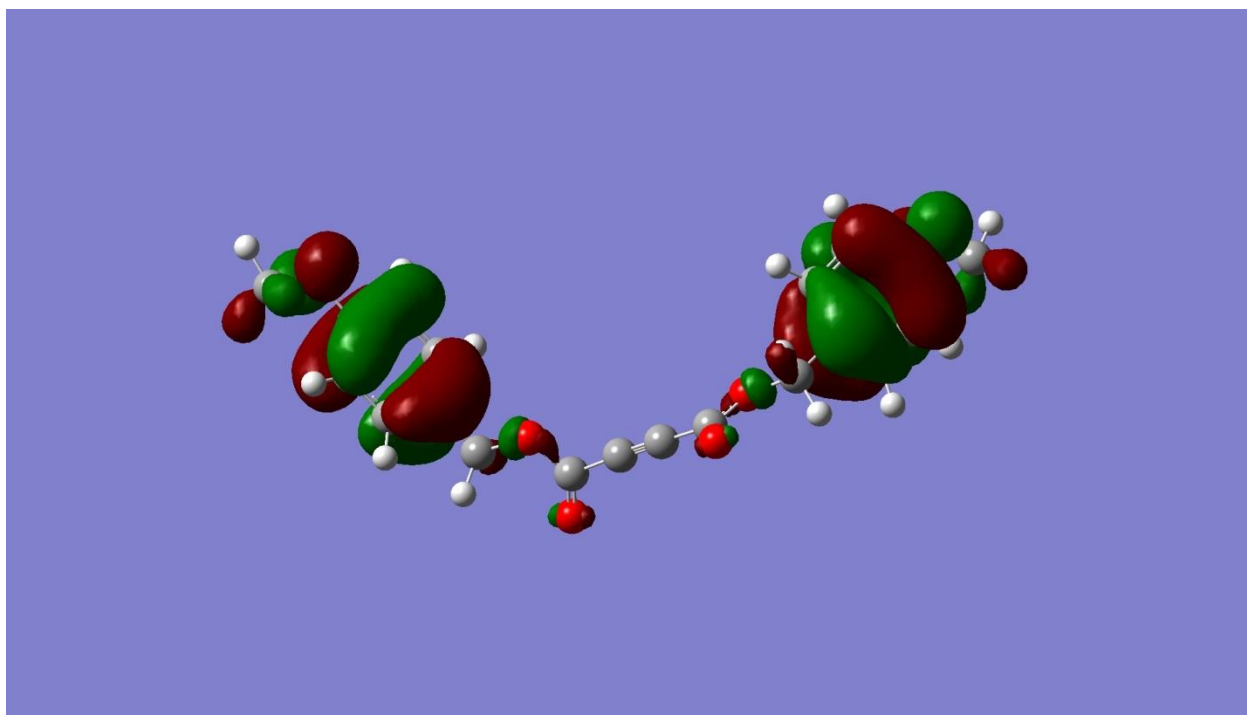
Prilog 13. 5r_IHB_LUMO



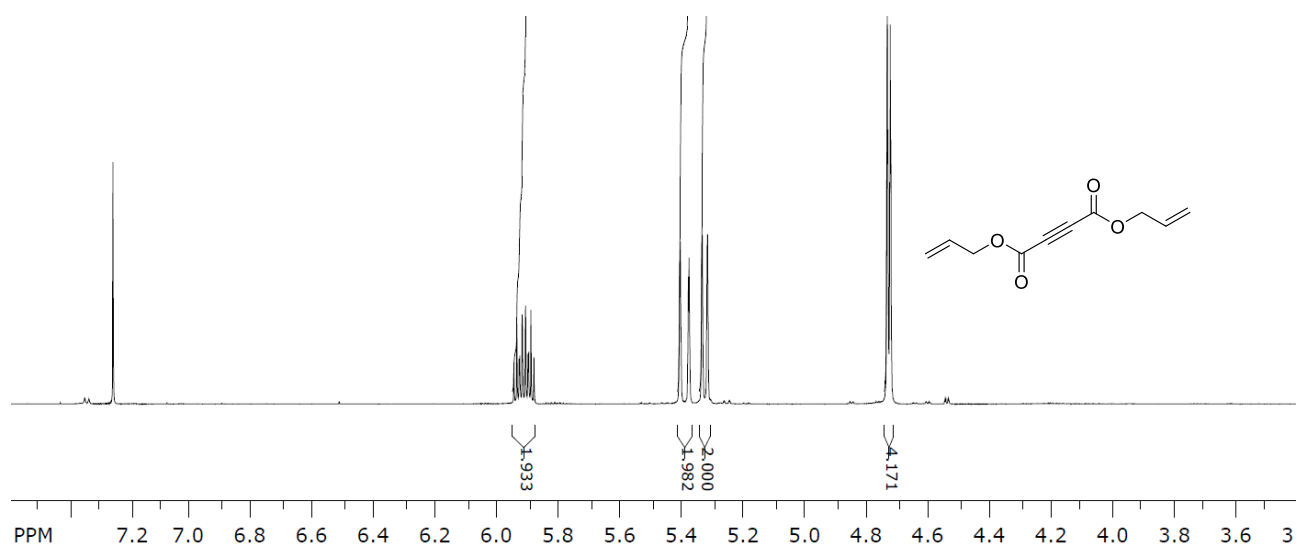
Prilog 14. 5r_noIHB_HOMO



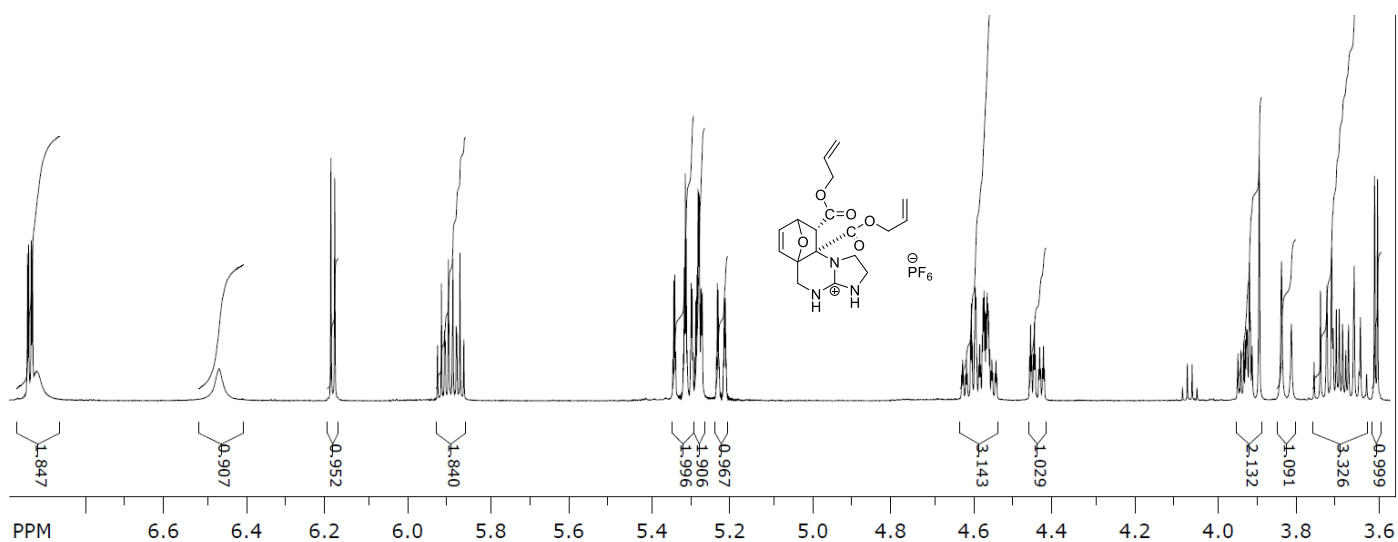
Prilog 15. 5r_noIHB_LUMO



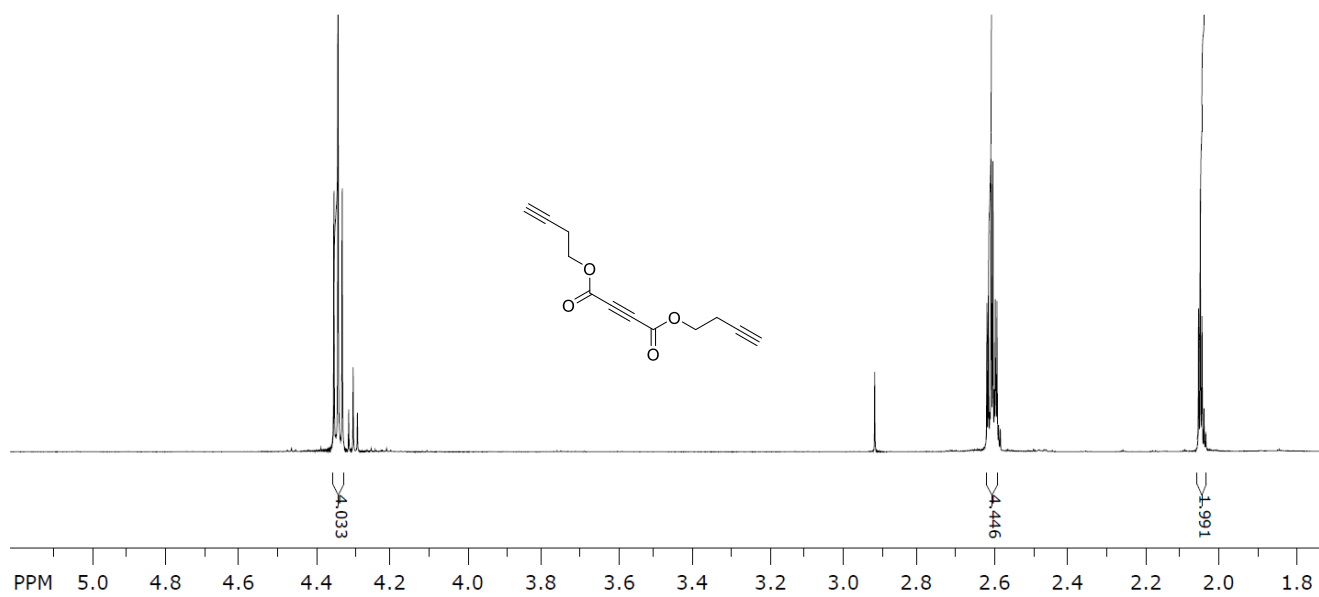
Prilog 16. BnADA_HOMO



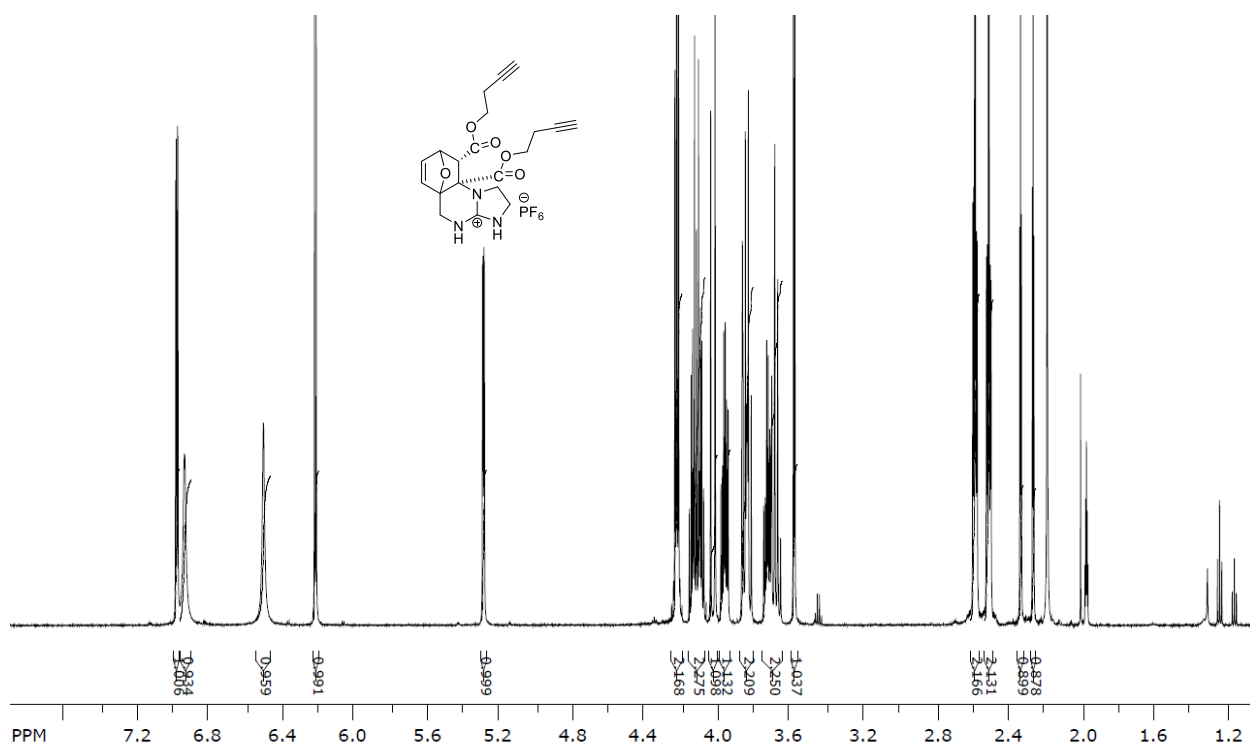
Prilog 17. ¹H-NMR spektar spoja 3.



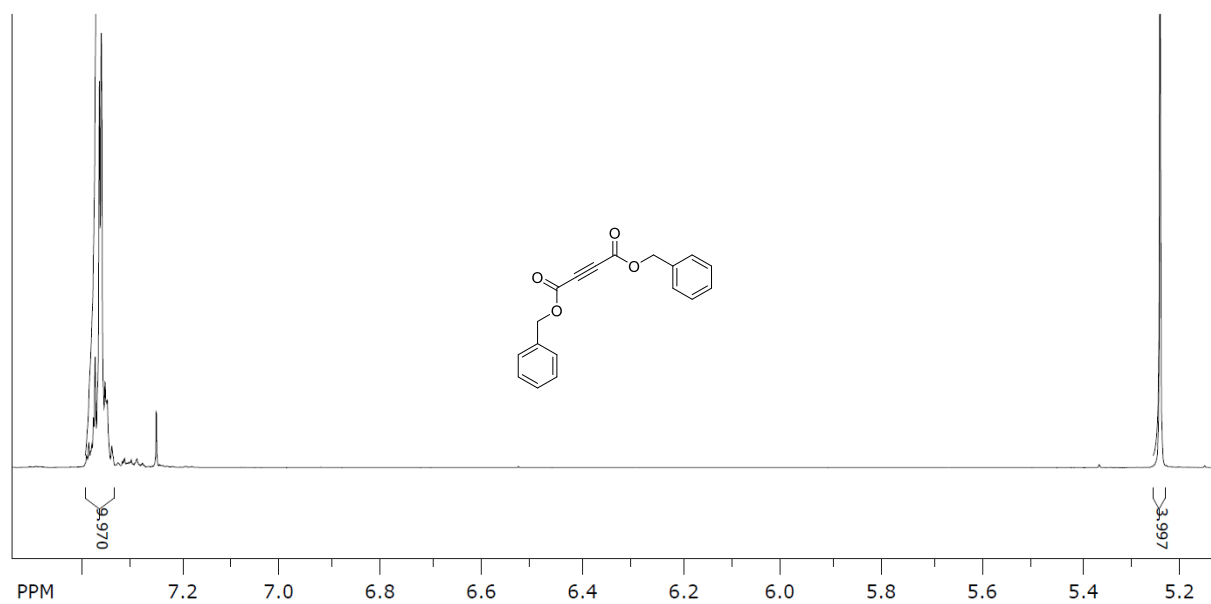
Prilog 18. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja 3d.



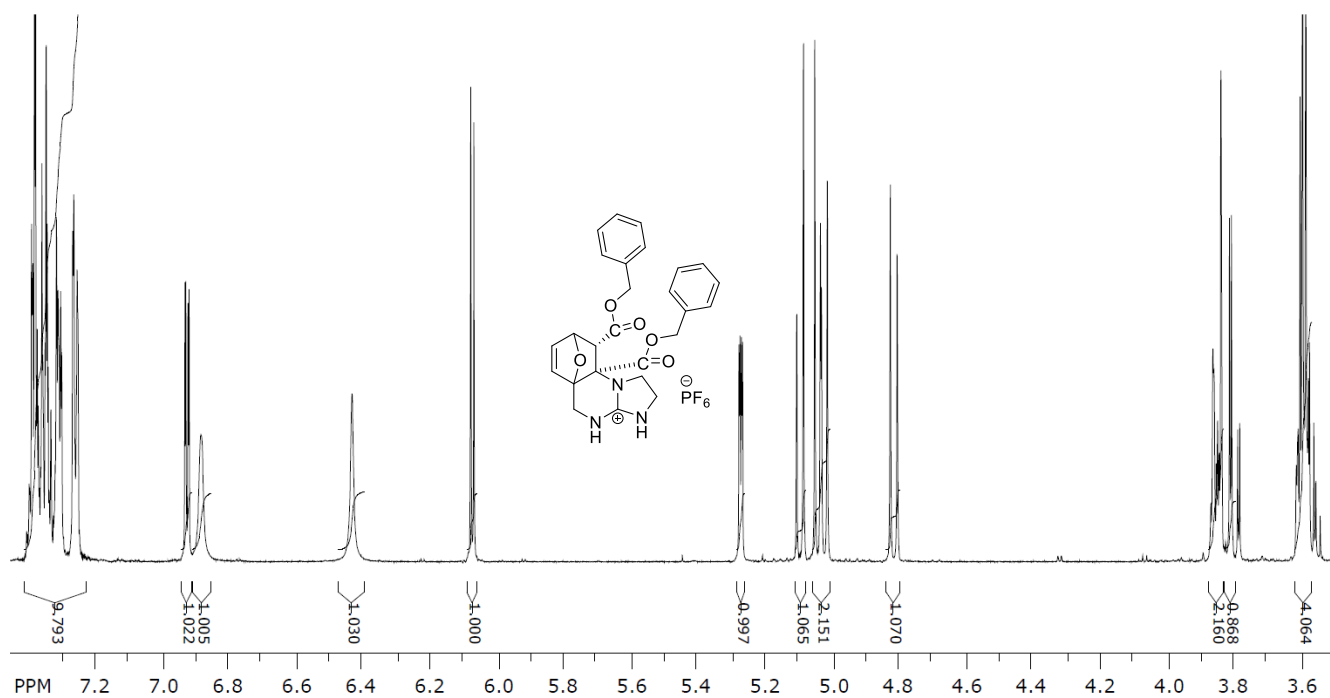
Prilog 19. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja 4.



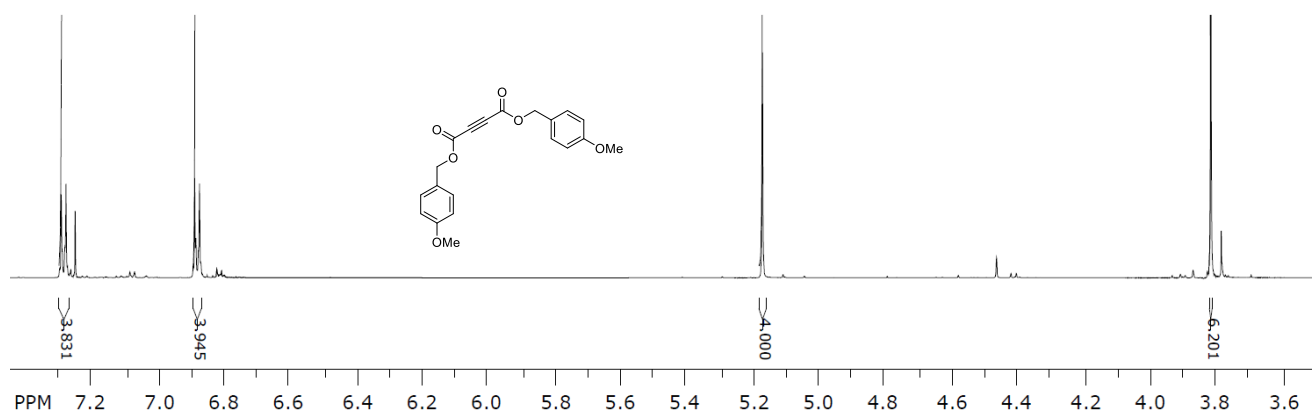
Prilog 20. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja 4d.



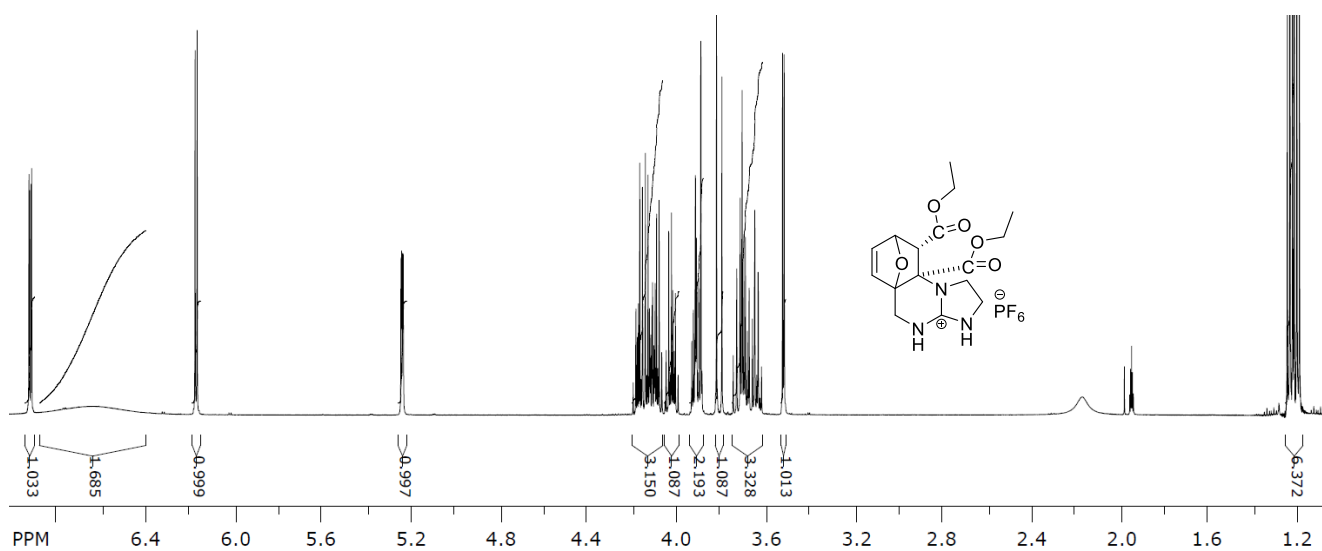
Prilog 21. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja 5.



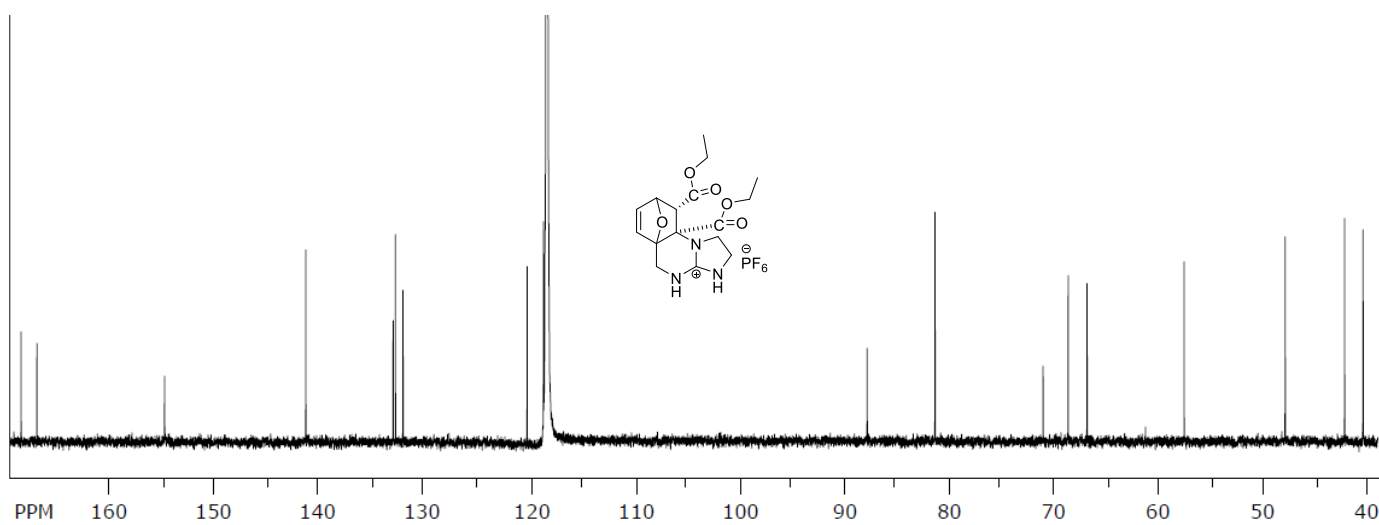
Prilog 22. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **5d**.



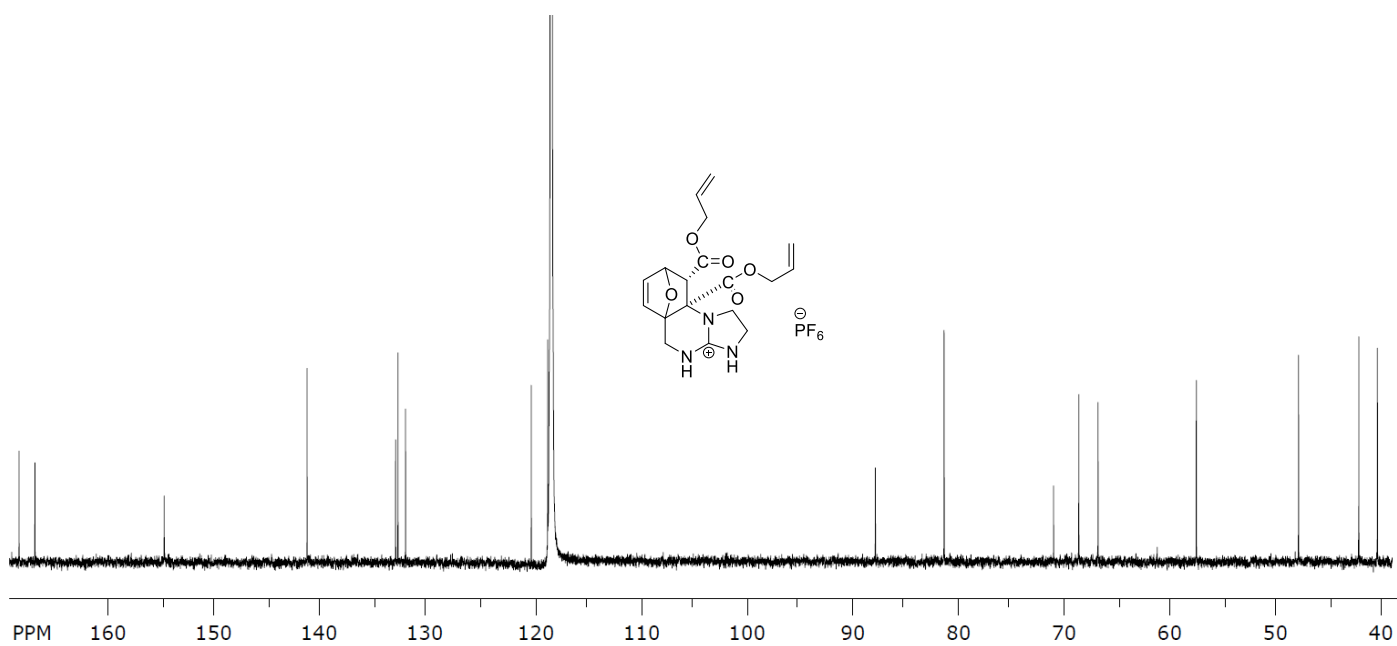
Prilog 23. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **6**.



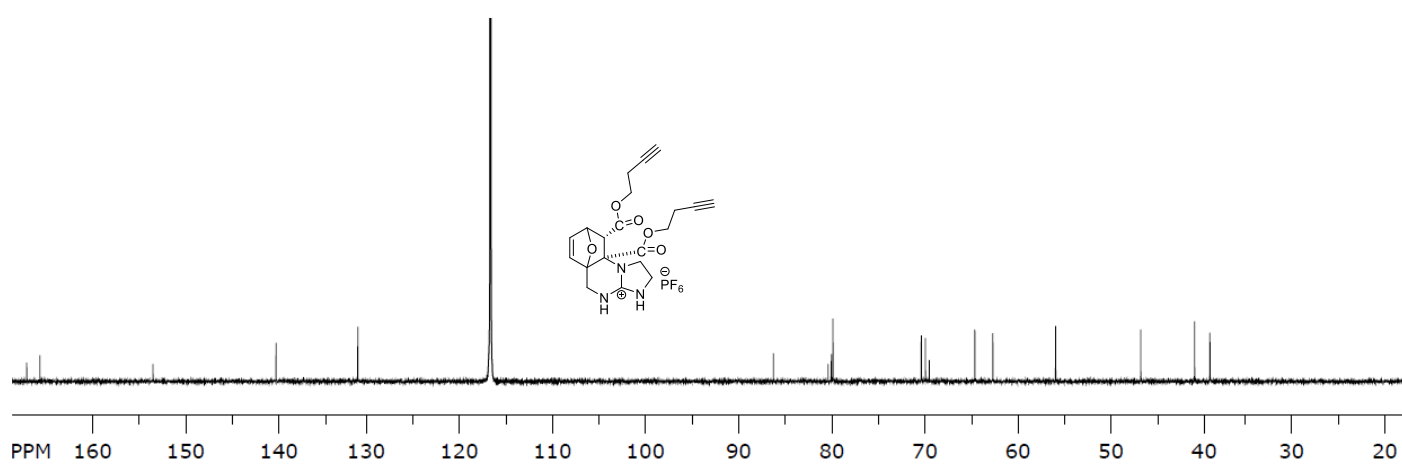
Prilog 24. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **2d**.



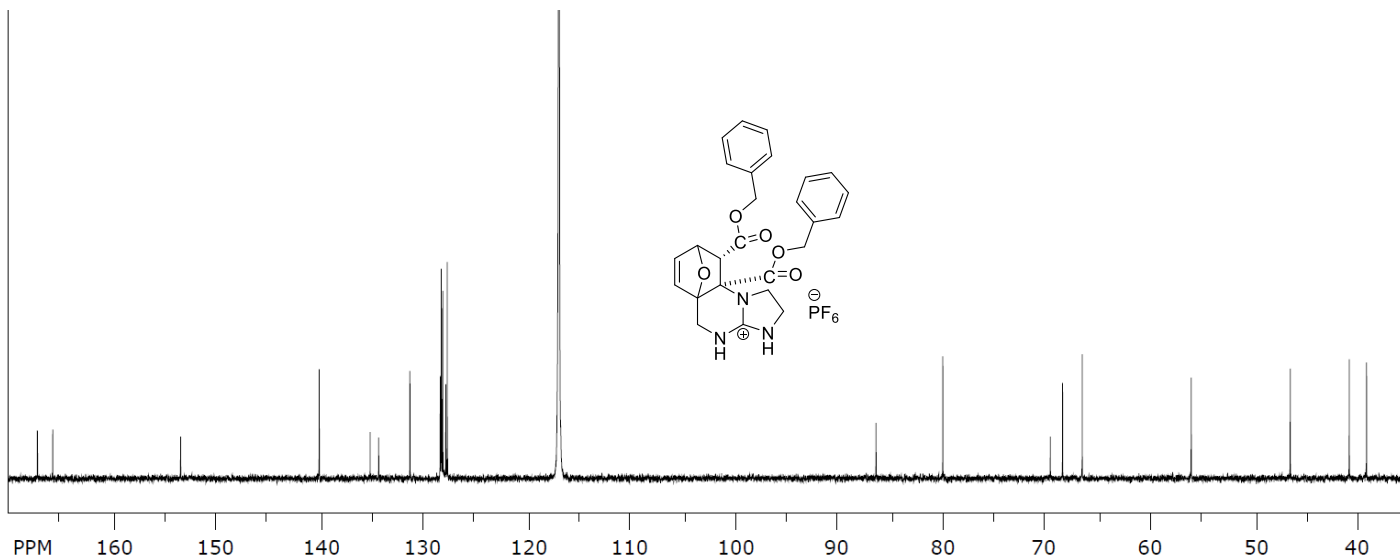
Prilog 25. $^{13}\text{C-NMR}$ spektar spoja **2d**.



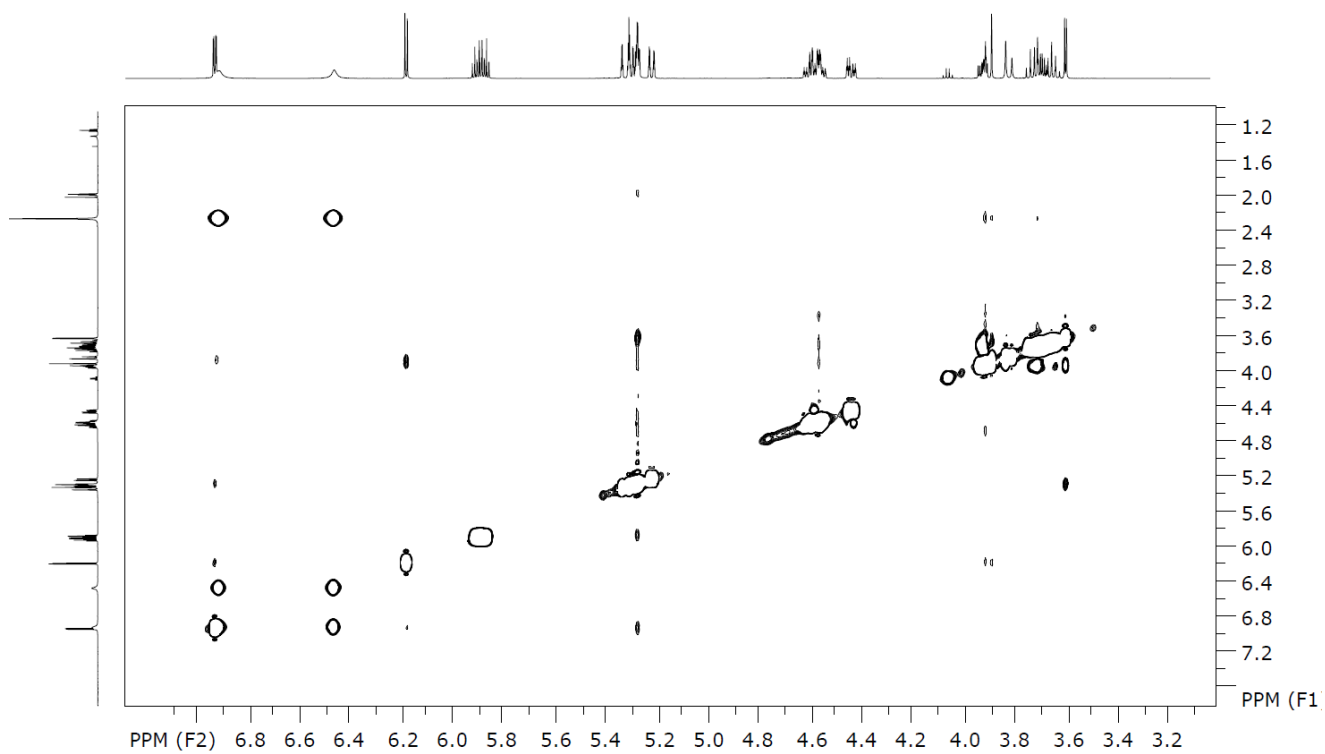
Prilog 26. ^{13}C -NMR spektar spoja **3d**.



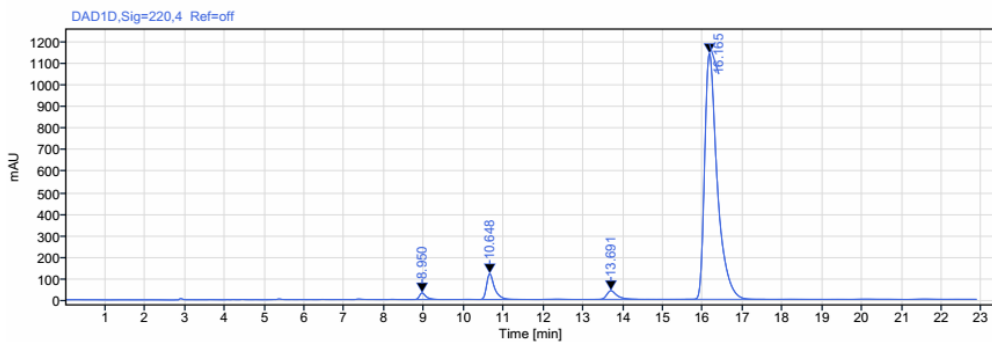
Prilog 27. ^{13}C -NMR spektar spoja **4d**.



Prilog 28. ^{13}C -NMR spektar spoja **5d**.



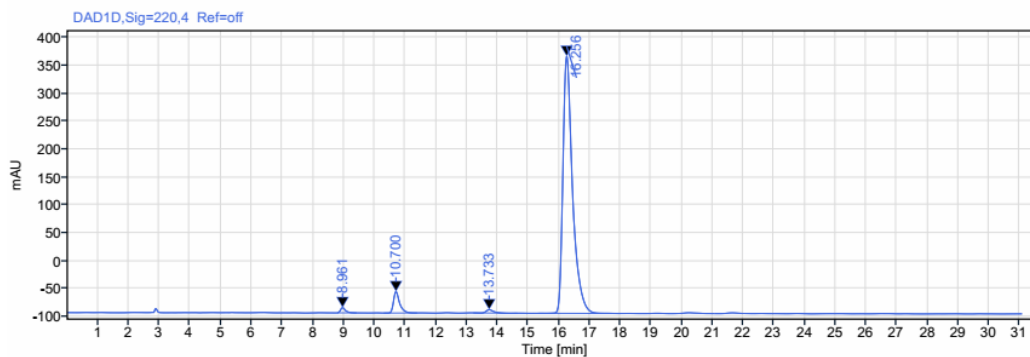
Prilog 29. 2D NOESY spektar spoja **3d**.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.950	MM m	0.66	342.84	30.30	1.24	
10.648	MM m	0.95	1630.39	118.49	5.88	
13.691	MM m	1.05	701.86	40.08	2.53	
16.165	MM m	1.99	25039.82	1138.50	90.35	
Sum			27714.91			

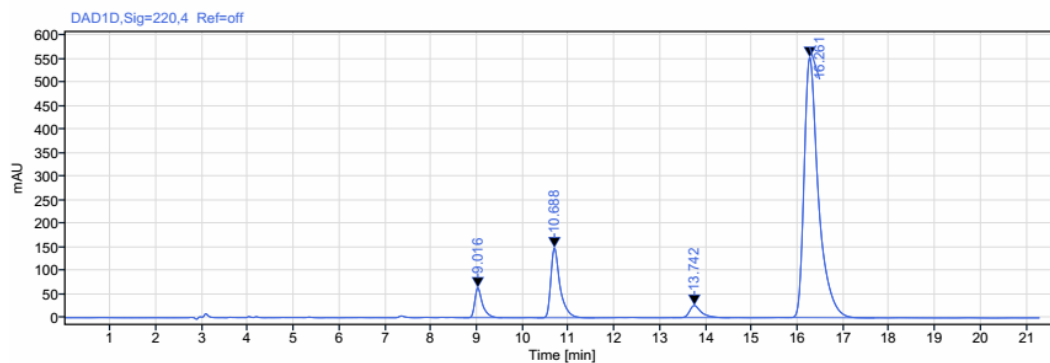
Prilog 30. HPLC kromatogram kokatalize spojem 2d.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.961	MM m	0.62	103.66	9.28	0.96	
10.700	MM m	1.08	525.57	38.19	4.88	
13.733	MM m	1.43	85.17	5.74	0.79	
16.256	MM m	2.99	10046.10	460.76	93.36	
Sum			10760.49			

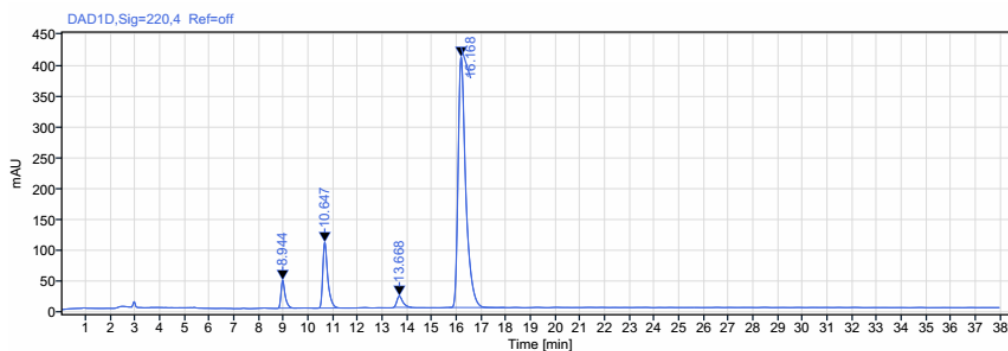
Prilog 31. HPLC kromatogram kokatalize spojem 3d.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
9.016	MM m	0.85	735.42	63.13	4.83	
10.688	MM m	1.26	2068.07	148.18	13.59	
13.742	MM m	1.26	455.70	25.72	3.00	
16.261	MM m	2.07	11954.53	552.41	78.58	
	Sum		15213.73			

Prilog 32. HPLC kromatogram kokatalize spojem 4d.



Signal: DAD1D,Sig=220,4 Ref=off

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.944	MM m	0.76	514.69	44.84	4.67	
10.647	MM m	1.15	1480.71	106.12	13.44	
13.668	MM m	0.72	300.01	18.08	2.72	
16.168	MM m	2.24	8717.75	405.12	79.16	
	Sum		11013.16			

Prilog 33. HPLC kromatogram kokatalize spojem 5d.

Ime	HOMO	LUMO	Δ
BnADA	-0,305	-0,013	/
Furfurilgvanidin (NoIHB)	-0,284	0,045	0,329
Furfurilgvanidin (1)	-0.285	0.042	0.327
Benzilni diester (4)	-0.273	-0.010	0.263
Kompleks 1	-0.284	-0.032	0.252
Kompleks 2 (Bn_c2)	-0.283	-0.045	0.238
5rBn_pt1	H-9 (112) -0.373	L+6 (128) 0.046	0,419
5rBn_pt2	H-9 (112) -0.375	L+5 (127) 0.037	0,412

Prilog 34. Energije FMO u stacionarnim točkama duž reakcijskog puta gvanidinijevog kationa IH^+ s diesterom 5.