

# Sinteza novih biciklo[3.2.1]oktadienskih derivata fuzioniranih s tiofenskim prstenom

---

Horvat, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:109620>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Iva Horvat

**SINTEZA NOVIH BICIKLO[3.2.1]OKTADIENSKIH  
DERIVATA FUZIONIRANIH S TIOFENSKIM  
PRSTENOM**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Doc. dr. sc. Dragana Vuk

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

Prof. dr. sc. Irena Škorić

Izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

Zagreb, srpanj 2018.

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk na stručnom vodstvu, savjetima, pruženom povjerenju i strpljivosti tokom izrade ovog rada. Hvala na prenesenom znanju, prijateljskom odnosu i velikodušnoj pomoći tokom istraživačkog rada u laboratoriju.*

*Također, zahvaljujem svojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci i potpori tijekom čitavog mog obrazovanja.*

## SAŽETAK

U ovom radu provest će se funkcionalizacija biciklo[3.2.1]oktadienskog sustava fuzioniranog s tiofenskom jezgrom. Formiliranjem tiofenske jezgre dobiveni aldehid **III** podvrgnut je Wittigovoj reakciji da bi se dobili 2-tienilni sustavi **1** i **2** koji su zatim fotokemijski ciklizirani. Očekivano je dobivanje novih složenih policikličkih struktura ovisno o elektronskom utjecaju metilne i cijano skupine kao supstituenta. Fotokemijska reakcija metil-supstituiranog spoja **1** dovodi do nastanka ciklizacijskog produkta **3**. Međutim, osvjetljavanjem spoja **2** ne dolazi do reakcije, te je izoliran samo početni spoj.

Kako bi se ispitaio utjecaj položaja heteroatoma na reakcijski mehanizam provela se i sinteza na 3-tienilnom sustavu. Provođenjem fotokemijske reakcije dobiven je biciklički derivat **V** koji reakcijom Wilsmeier-Haack-ovog formiliranja daje aldehid **4**. Novosintetizirani spoj **4** podvrgnut je Wittigovoj reakciji u smislu priprave novih aneliranih sustava. Dobiveni produkt **5** izoliran je u 46%-tnom iskorištenju te je podvrgnut fotokemijskoj ciklizaciji. Nakon 5 sati dobiven je ciklizacijski produkt **6** u iskorištenju od 28%.

Svi priređeni spojevi **1-6** okarakterizirani su modernim spektroskopskim metodama ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, UV, IR)

**Ključne riječi:** tiofen, fotokemija, biciklo[3.2.1]oktadienska struktura, Wittigova reakcija, Wilsmeier-Haack-ova reakcija

## SUMMARY

In this work, functionalization of bicyclo[3.2.1]octadiene system fused with thiophene ring will be carried out. Aldehyde **III** obtained by Vilsmeier-Haack's formylation reaction of thiophene ring, underwent Wittig's reaction in terms of obtaining 2-thienyl systems **1** and **2**, which were then photochemically cyclized. Getting the new complex polycyclic structures depending on the electronic effects of methyl and cyano groups as substituents in the molecule was expected. Photochemical reaction of methyl-substituted compound **1** leads to the cyclization product **3**. On the other hand, by illuminating the compound **2**, no reaction was observed and only the starting compound was isolated.

In order to examine the influence of the position of heteroatom on reaction mechanism, synthesis on 3-thienyl system was carried out. Bicyclic derivative **V** was obtained by photochemical reaction and then underwent formylation reaction. The new synthesized compound **4** underwent Wittig's reaction in terms of obtaining new anelated systems. Obtained product **5** was isolated in 46% yield and then underwent photochemical cyclization. After 5 h, cyclization product **6** was obtained with the yield of 28%.

All obtained compounds 1-6 were characterized by modern spectroscopic methods ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, UV, IR).

**Key words:** thiophene, photochemistry, bicyclo[3.2.1]octadiene structure, Wittig reaction, Vilsmeier-Haack reaction

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1. Strukturne karakteristike tiofena .....	2
2.1.1. Supstituenti na tiofenskoj jezgri .....	2
2.1.2. Utjecaj tiofenske jezgre na reaktivnost.....	4
2.1.3. Tautomerni oblici tiofena .....	7
2.2. Reaktivnost derivata tiofena.....	10
2.2.1. Opći pregled reaktivnosti .....	10
2.2.2. Fototranspozicije .....	10
2.2.3. Sigmatropska pregrađivanja .....	12
2.2.4. Elektrociklizacije.....	14
2.2.5. Elektrofилни napad na ugljik .....	15
2.2.6. Reakcija s elektrofilnim ugljikom .....	17
2.2.7. Reakcije s nukleofilima .....	20
2.2.8. Cikloadicijske reakcije .....	24
2.2.9. Reaktivnost supstituenata .....	29
3. REZULTATI I RASPRAVA .....	33
3.1. UVOD .....	33
3.2. Sinteza početnih spojeva <b>1</b> i <b>2</b> Wittigovom reakcijom.....	34
3.3. Fotokemijska ciklizacija početnih spojeva <b>1</b> i <b>2</b> .....	39
3.4. Sinteza tienil-karbaldehida <b>4</b> .....	40
3.5. Sinteza spoja <b>5</b> Wittigovom reakcijom.....	42
3.6. Fotokemijska ciklizacija spoja <b>5</b> .....	44
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	46
4.1. Opće napomene .....	47
4.2. Priprava aldehida <b>III</b> .....	48
4.3. Priprava početnih spojeva <b>1</b> i <b>2</b> Wittigovom reakcijom .....	48
4.4. Fotokemijska ciklizacija početnih spojeva <b>1</b> i <b>2</b> .....	50
4.5. Priprava tienil-karbaldehida <b>4</b> .....	50

4.6. Priprava spoja <b>5</b> Wittigovom reakcijom.....	51
4.7. Priprava ciklizacijskog fotoprodukta <b>6</b> .....	52
5. ZAKLJUČAK .....	54
6. LITERATURA.....	54
7. ŽIVOTOPIS .....	57

## 1. UVOD

Istraživanje tiofenskih derivata zbog uloge u dizajnu i sintezi farmakološki važnih molekula u znatnom je porastu. Kao posljedica toga sintetizirani su mnogi novi tiofenski derivati te su dobiveni brojni uvidi u način njihovog djelovanja kao bioloških agensa.<sup>1</sup>

Nekoliko je razloga zašto su tiofenski derivati zanimljivi farmaceutskoj industriji. Tiofen je, sa svojim  $6\pi$ -elektronskim heteroaromatskim sustavom, elektronski i sterički sličan benzenu. Kao rezultat toga, tiofenski analozi biološki aktivnih benzenskih derivata mogu pokazati sličnu aktivnost. U isto vrijeme, prisutnost heteroatoma ili niža rezonancijska energija tiofena mogu pridonijeti smanjenju toksičnosti tiofenskih derivata i/ili boljem terapijskom učinku.

Još jedan razlog koji pridonosi značajnosti tiofenskih derivata kao farmakoloških agensi leži u odnosu struktura-aktivnost. Postoji mnogo primjera gdje su potrebni različiti elektron-donorski ili elektron-odvlačeći supstituenti na benzenskom prstenu kako bi mu se povećala aktivnost. Budući da je tiofen bogat elektronima, u nekim slučajevima može biti bolji izbor od supstituiranog benzena. Osim toga, tiofenski derivati daju kemijski novitet i time patentabilnost sustavu za koji je poznato da ima farmakološku aktivnost.

Tiofenski prsten može se uvesti u biološki aktivne molekule na 2 načina. S kemijskog stajališta zanimljiva je upotreba tiofena kao centralnog prstena ili kao dio centralnog fuzionaranog sustava, čime se može dobiti uvid u njegovu biološku aktivnost. Također, tiofen se može uvesti kao aromatski prsten na biološki važne molekule, što je važno u razvoju odnosa struktura-aktivnost u aril-supstituiranim sustavima.

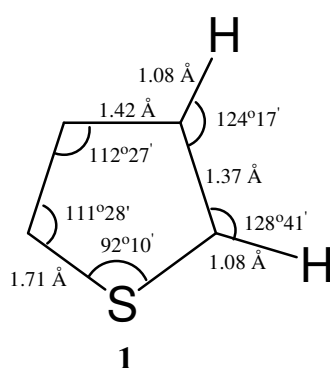
---

<sup>1</sup> F.F. Blicke, in *Thiophene and Its Derivatives*, (H.D. Hartough, Ed.), Interscience, New York, 1952, pp. 29-45.



## 2. OPĆI DIO

Strukturalna svojstva tiofena i njegovih derivata detaljno su proučena. Tiofen je bezbojna, hlapljiva tekućina, molarne mase  $84 \text{ g mol}^{-1}$ . Gotovo je bez mirisa, kada se pročisti destilacijom iz  $\text{CuCl}_2$  uklanjaju se nečistoće koje sadrže sumpor. Ima vrelište na  $84^\circ\text{C}$ , talište na  $-38,3^\circ\text{C}$ , indeks loma pri  $20^\circ\text{C}$  iznosi 1,5246, a gustoća  $1,067 \text{ g ml}^{-1}$ . Glavna karakteristika tiofena i njegovih derivata je prisutnost sumporovog atoma. Posljedica toga se osjeća u aromatskom karakteru tiofena. Aromatičnost benzena objašnjava se jednakom duljinom ugljik-ugljik i ugljik-vodik veza. Zbog toga benzen reagira na karakterističan način. Za razliku od benzena, kod peteročlanih heteroaromata nisu pronađene ekvivalentne duljine veza. To se jasno vidi iz strukture tiofena prikazane na slici 1.<sup>2</sup>



Slika 1. Struktura tiofena

Ipak, aromatičnost nesumnjivo utječe na reakcije i spektroskopska svojstva. U konkretnom smislu, ne samo da tiofeni podliježu reakcijama i imaju fizička i spektroskopska svojstva povezana s pojmom aromatičnosti, već se aromatski karakter odražava kroz sve načine transformacija, uključujući i spajanje s drugim aromatskim prstenovima.

### 2.1. Strukturne karakteristike tiofena

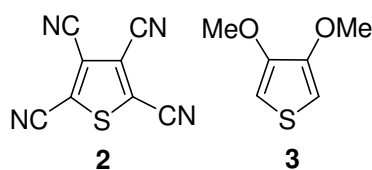
#### 2.1.1. Supstituenti na tiofenskoj jezgri

Postoje ograničenja u vrstama supstituenata koje tiofenska jezgra može primiti. Glavno ograničenje je broj elektron-donorskih supstituenata koji se mogu uvesti. To se može kvalitativno ilustrirati usporedbom tetrasupstituiranog 2,3,4,5-teteacijanotiofena **2** s disupstituiranim spojem kao što je 3,4-dimetoksitiofen **3**, koji je vrlo reaktivan (slika 2).<sup>3,4</sup>

<sup>2</sup> B. Bak, D. Christensen, L. Hansen-Nygaard and J. Rastrup-Andersen; *J. Mol. Spectrosc.*, 1961, **7**, 58.

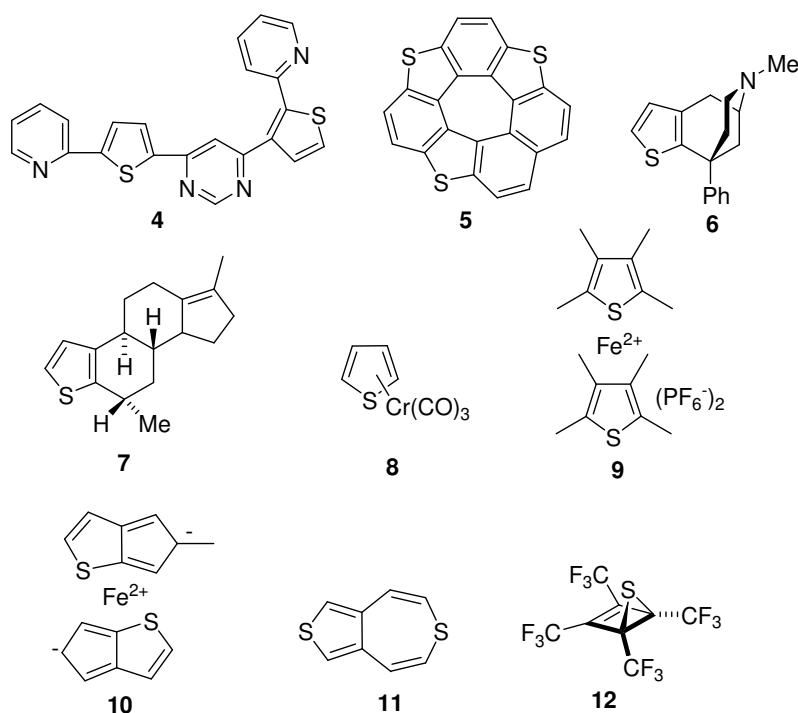
<sup>3</sup> E. W. Fager; *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 2217.

Objašnjenje proizlazi iz činjenice da je tiofenski prsten bogat elektronima što za posljedicu ima povećanje reaktivnosti prema bilo kojoj vrsti elektrofila ili reagensa koja može ukloniti elektron.



Slika 2. 2,3,4,5-teteacijanotiofen **2** i 3,4-dimetoksitiofen **3**

Nekoliko je strukturnih mogućnosti koje se mogu postići s tiofenskom jezgrom (slika 3). Kreću se od potencijalno kompleksirajućih agenasa **4**, preko heterocirkulena **5**, analoga benzomoršana **6**, produkta kiselo katalizirane alkenske ciklizacije **7** do organometalnih derivata kao što su **8-10**.<sup>5</sup> 5,7-fuzionirani prstenasti sustav **11** je strukturno analogan azulenu, ali ima 12  $\pi$ -elektrona umjesto 10  $\pi$  koliko ima azulen.<sup>6</sup> Usprkos tome, spoj **11** je izuzetno planaran, što je potvrđeno kristalografskom tehnikom X-zraka.



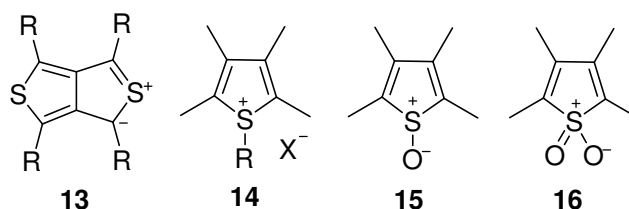
Slika 3. Strukturne mogućnosti tiofenske jezgre

<sup>4</sup> G. Henrio and J. Morel; *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2167.

<sup>5</sup> D. M. Braitsch and R. Kumarappan; *J. Organomet. Chem.*, 1975, **84**, C37.

<sup>6</sup> R. H. Schlessinger and G.S. Ponticello; *J. Am. Soc.*, 1967, **89**, 7138.

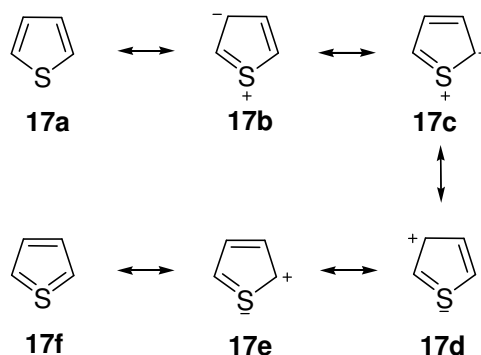
Sljedeće, bitno različite, vrste tiofena predstavljaju neklasične strukture poput **13**, tiofenijeve soli **14**, tiofen-sulfoksida **15** i tiofen-sulfona **16**. Zadnja tri strukturna tipa karakterizira sudjelovanje elektronskog para atoma sumpora u stvaranju jedne ili više novih  $\sigma$ -veza (slika 4).



Slika 4. Neklasične strukture tiofena

### 2.1.2. Utjecaj tiofenske jezgre na reaktivnost

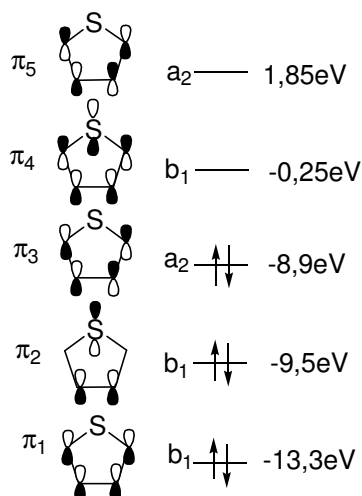
Elektronska struktura tiofena i njegove reakcije predmet su rasprave koji se proteže nekoliko desetljeća. Pauling je prvi iznio ideju da su d-orbitale sumpora hibridizirane u aromatski sekstet kako bi se povećala rezonantna stabilizacija. Prema teorije rezonancije, to znači da proširena valentna ljuska rezonantnih struktura (**17d-17f**) može doprinijeti ukupnoj strukturi. U ovom slučaju, sumpor djeluje kao elektron akceptor. Za razliku od toga, strukture **17b** i **17c** su formulacije okteta koje ne uključuju proširenje valentne ljuske. U tom slučaju sumpor djeluje kao elektron donor (slika 5).



Slika 5. Rezonantne strukture tiofena

Najkvalitetniji *ab initio* izračuni pokazuju da sudjelovanje d-orbitala tiofena u osnovnom stanju nije značajno. Iz ovih izračuna, dostupne su orbitalne energije i izračunate energije ionizacije se uspješno koriste za fotoelektronski spektar. Štoviše, vrijednosti izračunate za dipolni moment, kvadrupolni moment i dijamagnetsku susceptibilnost su vrlo blizu eksperimentalnima. Shematski prikaz simetrije  $\pi$ -molekulskih orbitala, zaposjednutosti

elektronskih nivoa, eksperimentalnih energija ionizacije i izračunatih LUMO nivoa je prikazan na slici 6.<sup>7,8</sup>



Slika 6. Simetrije i energije molekularskih orbitala tiofena

Poznato je da tiofeni pokazuju izražen aromatski karakter. Iz termokemijskih mjerenja je određeno da pirol ima energiju rezonancije  $72,8 \text{ kJmol}^{-1}$ , furan  $66,1$  ili  $72,0 \text{ kJmol}^{-1}$ , a tiofen  $84$  ili  $117 \text{ kJmol}^{-1}$ . S druge strane, iz semiempirijskih metoda, izračunata vrijednost za pirol iznosi  $22,2 \text{ kJmol}^{-1}$ , za furan  $6,65 \text{ kJmol}^{-1}$  i za tiofen  $27,2 \text{ kJmol}^{-1}$ . Ove razlike u veličinama nastaju zbog poteškoća koje se odnose na kvantitativno određivanje energije rezonancije.

U reakcijama elektrofilne supstitucije tiofen je znatno reaktivniji od benzena. Primjerice, bromiranje tiofena u octenoj kiselini je čak  $1,76 \times 10^9$  puta brže nego bromiranje benzena. Uz to, kada nije prisutan katalizator, benzen je jedva napadnut bromom u octenoj kiselini. Peteročlani aromatski heterocikli su znatno reaktivniji od benzena, a među njima, tiofen je najmanje reaktivan. Na to ukazuju relativne brzine bromiranja, koja je kod furana čak 120 puta veća nego kod tiofena. Kod trifluoracetiliranja razlika je još veća: reakcija furana je 140 puta, a reakcija pirola čak  $5,3 \times 10^7$  puta brža nego kod tiofena.

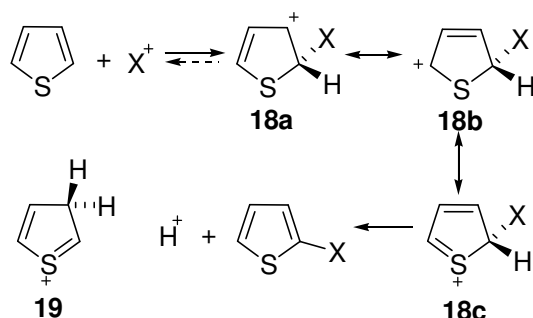
Elektrofilna supstitucija tiofena je visoko selektivna i to na  $\alpha$ -položaju u odnosu na sumpor.<sup>9</sup> Za snažnije, manje selektivne elektrofile, kao što je nitronijev ion, selektivnost je manje izražena. Klasični mehanizam elektrofilne supstitucije (slika 7), objašnjava ovu pojavu.

<sup>7</sup> U. Gelius, B. Roos and P. Siegbahn; *Theor. Chim. Acta*, 1972, **27**, 171.

<sup>8</sup> J. Kao and L. Radom; *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 311.

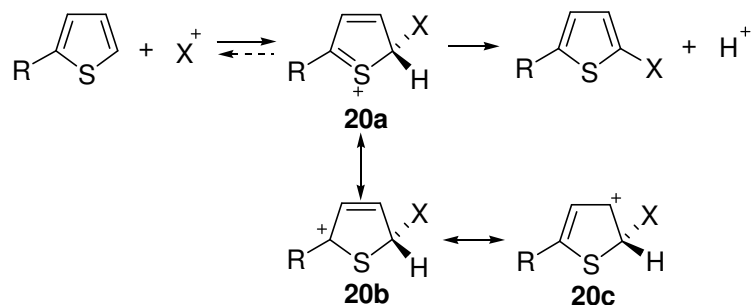
<sup>9</sup> S. Gronowitz; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1963, **1**, 1.

Ključni intermedijer u reakciji je kation **18**, a jedna od njegovih rezonantnih struktura **18c** odgovorna je za selektivnu adiciju elektrofila u  $\alpha$ -položaj. Protoniranje se stoga odvija u  $\alpha$ -položaju, a stvaranje  $\beta$ -protoniranog intermedijera **19** nije detektirano. S obzirom da je iznos rezonantne stabilizacije tiofena veći u odnosu na furan ili pirol, manja je brzina adicije elektrofila.



Slika 7. Mehanizam elektrofilne supstitucije

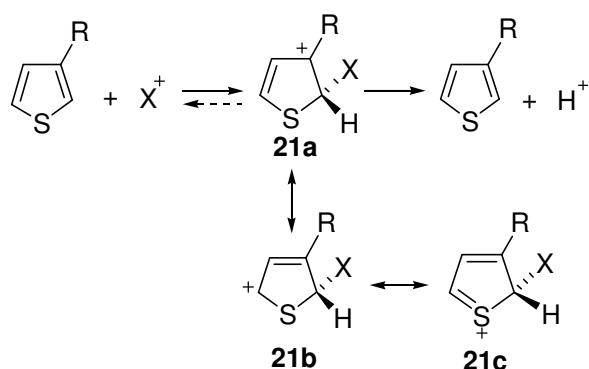
Kod 2-supstituiranih tiofena (shema 1), skupina R koja je sposobna stabilizirati susjedni pozitivni naboj rezonantnim i/ili induktivnim efektom, usmjerava direktni napad elektrofila u nesupstituirani položaj, dok je susjedni  $\beta$ -položaj manje preferiran. U nekim slučajevima elektrofil može napasti ugljik za koji je vezan supstituent R.<sup>10</sup>



Shema 1.

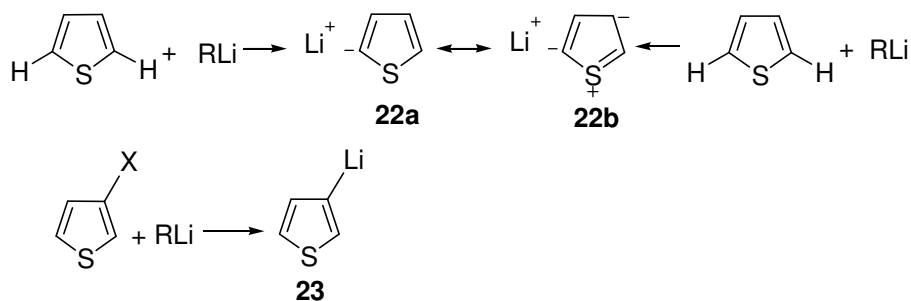
Supstituenti na 3-položaju, koji su sposobni stabilizirati susjedni pozitivni naboj rezonantnim i/ili induktivnim efektom, usmjeravaju napad u položaj 2 (shema 2).

<sup>10</sup> H. Hogeveen; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1966, **85**, 1072.



Shema 2.

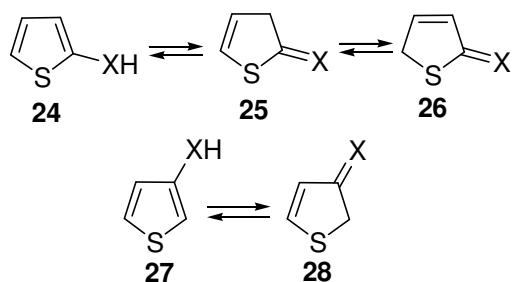
Reakcija deprotoniranja u  $\alpha$ -položaju s vrlo jakom bazom, kao što je alkillitij, reakcija je kojoj podliježu mnogi tiofeni. Ta reakcija prikazuje različite strukturne uloge sumporovog atoma. Intermedijer **22** nastaje izmjenom halogena i litija. Na isti način pripravlja se i  $\beta$ -litij derivat **23**, ali se kod priprave treba spriječiti pregradnja u više stabilan **22**. Relativna lakoća formiranja intermedijera **22** može se objasniti karakterističnom reakcijom sumpora u kojoj polarizabilni efekt sumpora povećava kiselost susjedne ugljik-vodik veze, više nego što je to u slučaju kisika ili dušika. Sumpor može biti koordinacijsko mjesto za metalni kation, što također aktivira  $\alpha$ -položaj (shema 3).



Shema 3.

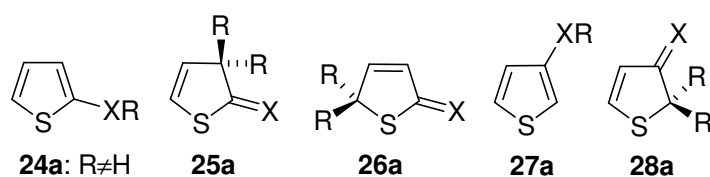
### 2.1.3. Tautomerni oblici tiofena

Tautomerija je česta i složena pojava u heterocikličkim sustavima. Prema tome, ni tiofeni nisu iznimka. Međutim, složenost nastaje jer aromatičnost nije toliko velika da se ne može djelomično ili potpuno prevladati unutar tautomerne strukture s dvostrukim vezama izvan tiofenskog prstena. Općenita shema mogućnosti za 2- i 3-supstituirane tiofene, pri čemu je  $X=NHR$ ,  $OH$  ili  $SH$ , je prikazana na shemi 4.



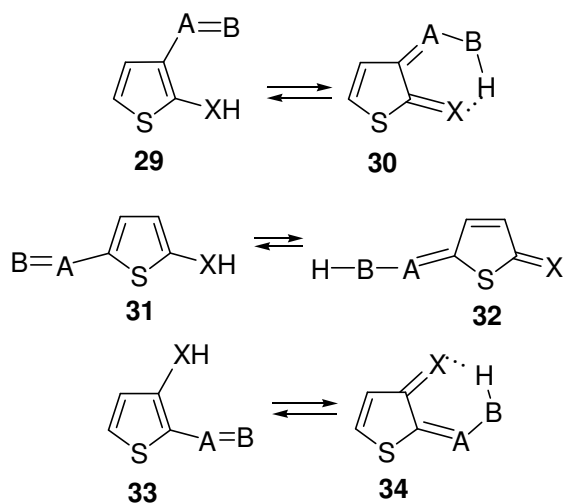
Shema 4.

Strukture **24-28** su proučene u obliku **24a-28a** u kojem je tautomerija blokirana supstitucijom (slika 8).<sup>11</sup>



Slika 8. Strukture u kojim je tautomerija blokirana supstitucijom

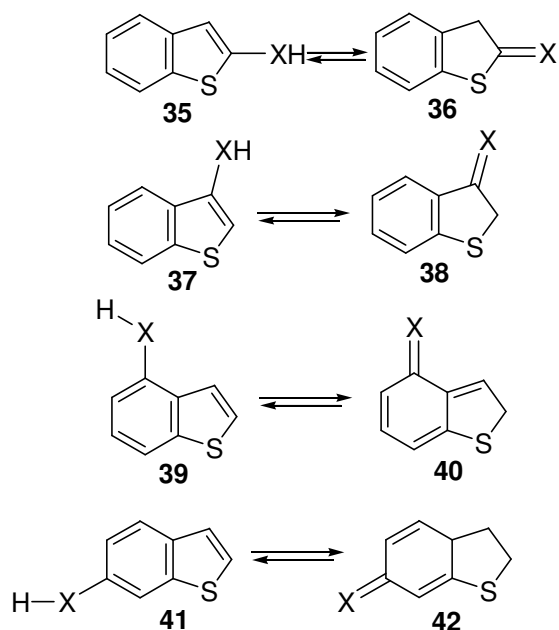
Proton-akceptorsko mjesto može biti izvan prstena, a neke od mogućnosti su prikazane na shemi 5.



Shema 5.

Benzo[*b*]tiofeni postoje u različitim tautomernim oblicima, a energetske najprihvatljivije mogućnosti su prikazane na shemi 6.

<sup>11</sup> S. Gronowitz; *Org. Compd. Sulphur, Selenium, Tellurium*, 1975, **3**, 400.



Shema 6.

Tautomer **26** je najstabilniji oblik 2-hidroksitiofena **24**. Konjugacija između dvostruke veze stabilizira tautomer **26** preko oblika **25**. Položaj ravnoteže, naravno, može biti i pod utjecajem drugih supstituenata na tiofenskom prstenu. Iako spojevi nisu osobito stabilni, 2- i 3-aminotiofeni se u odsutnosti drugih supstituenata ne pojavljuju u značajnim količinama u obliku imina **26** i **28** ( $X=NH$ ). Aminotiofeni se najčešće koriste u obliku soli u kojoj amonijum grupa djeluje kao supstituent koji privlači elektrone. Tautomerizacija aminotiofena se, naravno, ne događa s tercijarnim amino derivatima.

Zbog male količine energije koja nastaje prilikom stvaranja tiokarbonilne skupine, 2- i 3-tiofentioli se pojavljuju u (tio)enolnom obliku **24** i **27**.

Budući da se tautomerizacija relativno lako pojavljuje, koristi se za oblikovanje kelatnih agenasa kada se proton-akceptorsko mjesto nalazi izvan molekule (shema 5).

2- i 3-hidroksi derivati (**35** i **36**;  $X=O$ ) su tautomeri spojeva **36** i **38**.<sup>12,13</sup> Amini i tioli nisu skloni tautomerizaciji u oblik (**36** ili **38**;  $X=NH_2$ , SH), već su glavni tautomeri **35** i **37**. Rezonancija benzenoidnog prstena je narušena pa postoji mogućnost tautomerizacije 4- i 6-hidroksi derivata (**39** i **41**,  $X=O$ ) u **40** i **42**.

<sup>12</sup> G. W. Stacy, F. W. Villaescusa and T. E. Wollner; *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 4074.

<sup>13</sup> M. S. El Shanta, R. M. Scrowston and M. V. Twigg; *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2364.



## 2.2. Reaktivnost derivata tiofena

### 2.2.1. Opći pregled reaktivnosti

Kemija tiofena se razvijala u nekoliko prepoznatljivih smjerova. U klasičnom razdoblju, istražena je reaktivnost tiofena prema elektrofilima. Zajedno s Raney nikal desulfurizacijom, to je dovelo do upotrebe tiofenskog sustava kao predložka za izgradnju različito supstituiranih alifatskih i acikličkih derivata. Sljedeći veliki napredak dogodio se upotrebom reakcije s tienilitijevim derivatima. Posljedica toga je razvijanje metoda za sintezu 3-supstituiranih tiofena, koji su inače teško dostupni. Nadalje, istražena je i reaktivnost derivata tiofena prema nukleofilima, kao i pericikličke reakcije tiofena. Posebno uspješno bilo je istraživanje termičkih i fotokemijskih cikloadicijskih reakcija tiofena, tiofen-1-oksida i tiofen-1,1-dioksida. Naročito važna reakcija je stereospecifično generiranje supstituiranih diena iz 2,5-dihidrotiofen-1,1-dioksida termolizom.

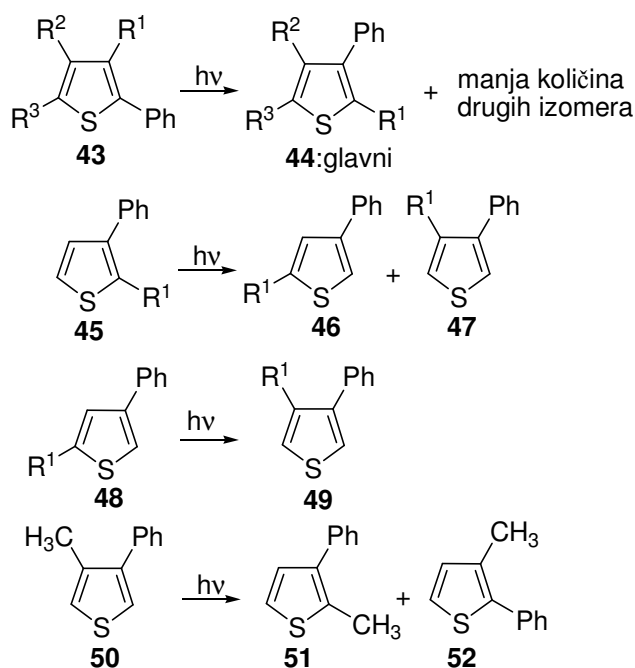
### 2.2.2. Fototranspozicije

Fotoinducirane transpozicije atoma na tiofenskom prstenu su opsežno proučena. Glavna skupina izomerizacija tipičnih za 2-ariltiofene uključuje pregrađivanje ugljikovih atoma u prstenu na položaju 2 i 3 bez istovremene izmjene C4-C5.<sup>14</sup> Tako se 2-feniltiofeni pregrađuju u 3-feniltiofen koji je glavni produkt reakcije. Za razliku od toga, 3-feniltiofen fotolizom ne daje 2-supstituirani izomer, no to ne znači da njegovim osvjetljavanjem ne dolazi do pregradnje. Druge studije upućuju na pojavu specifičnih pregrađivanja koja uključuju pregradnju C-2, C-4 i C-5 (shema 7).<sup>15</sup> 2-feniltiofen nastaje kao fotoprodukt iz 3-metil-4-feniltiofena. Treba napomenuti da u ovim pregrađivanjima ne dolazi do pucanja Ph-C veze koja povezuje fenilni supstituent s tiofenom.

---

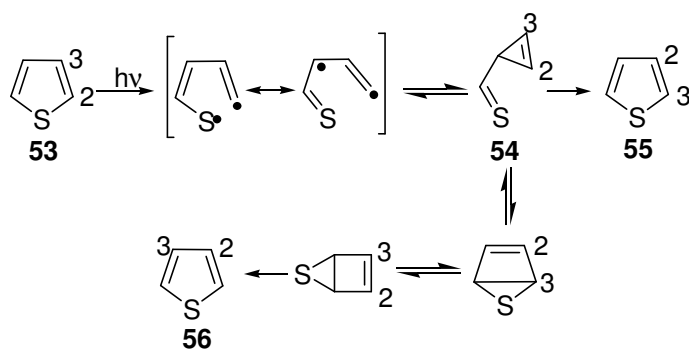
<sup>14</sup> H. Wynberg; *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 65.

<sup>15</sup> H. Wynberg, R. M. Kellogg, H. van Driel and G. E. Beekhuis; *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 3501.



Shema 7.

Nekoliko je mehanizama koji se mogu uzeti u obzir za promatranje nastalih produkata. Međutim, mehanizam koji je predložio van Tamelen odgovara svim promatranim pregrađivanjima (shema 8).<sup>16</sup> Mehanizam pretpostavlja da su Dewarove strukture u ravnoteži s ciklopropeniltiokarbonilima. Smatra se da sumpor 'šće' po ciklobutenu. Nadalje, predlaže se teorija da ekscitacija tiofenskog kromofora stvara drastičnu geometrijsku distorziju prstena. Vjeruje se da postoje srodna pobuđena stanja u strukturama koje se sastoje od kombinacije atoma u kojima je fragment od 2 atoma za 90° izvan ravnine u odnosu na preostala 3 atoma.



Shema 8.

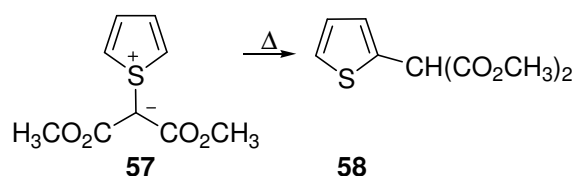
Objašnjenje zašto se 2-feniltiofeni pretežno pregrađuju u 3-feniltiofene vidljivo je iz analiza koje pokazuju da se monofenilirani peteročlani heterocikli mogu podijeliti u dvije

<sup>16</sup> E. E. van Tamelen and T. H. Whitesides; *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 6129.

skupine prema vrsti najnižeg pobuđenog singletnog stanja generiranog iz njih. U prvom tipu, najniže pobuđeno singletno stanje je delokalizirano preko cijelog  $\pi$ -sustava. Takve molekule podliježu ireverzibilnoj fotoizomerizaciji potaknutoj svjetlom u molekule koje pripadaju drugoj vrsti. Primjer je 2-feniltiofen. U drugoj skupini molekula, najniže singletno stanje je uglavnom lokalizirano na fenilnoj skupini. Molekule ove skupine su naizgled nepromijenjene djelovanjem svjetla, a primjer je 3-feniltiofen.<sup>17</sup>

### 2.2.3. Sigmatropska pregrađivanja

Termoliza ilida **57** rezultira pregrađivanjem u dimetiltiofen-2-malonat **58**. Isti se produkt dobije ako se termoliza provodi u prisutnosti 2-metiltiofena ili cikloheksena, što dokazuje da se pregrađivanje događa intramolekularnim procesom (shema 9).<sup>18</sup>



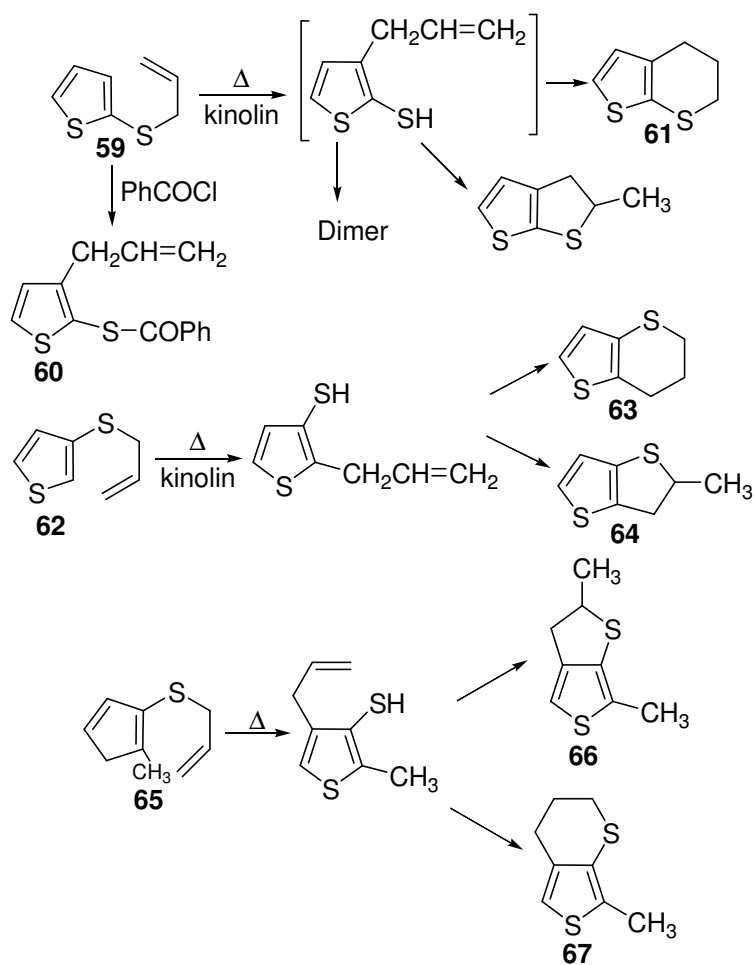
Shema 9.

Nekoliko je zanimljivih [3,3]-sigmatropskih pregrađivanja zabilježeno na području tiofena. Primjerice, aliltienil-sulfidi zagrijavanjem u kinolinu podliježu tio-Claisen-ovoj pregradnji.<sup>19</sup> Nastali tioli cikliziraju u peteročlane ili šesteročlane prstenove, ili podliježu oksidativnoj dimerizaciji. U slučaju 3-tienil-sulfida u kojem je položaj 2 blokiran metilom, pregradnja se odvija u položaju 4 (shema 10).

<sup>17</sup> A. Mehlhorn, F. Fratev and V. Monev; *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3627.

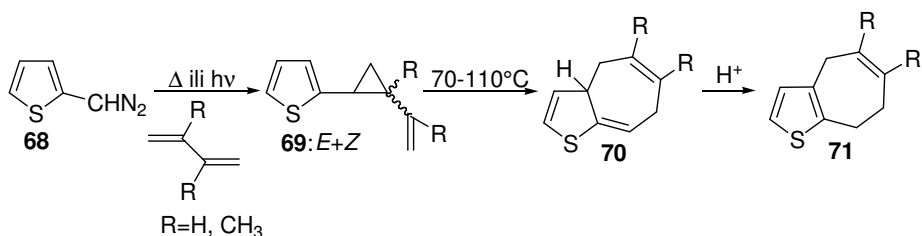
<sup>18</sup> R. J. Gillespie, A. E. A. Porter and W.E. Willmott; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 85.

<sup>19</sup> J. Z. Mortensen, B. Hedegaard and S.-O. Lawesson; *Tetrahedron*, 1971, **27**, 3839.



Shema 10.

Cope-ova pregradnja 1-tienil-2-vinilciklopropana **69**, dobivenog osvjetljavanjem ili termolizom diazometiltiofena **68** s dienom, rezultira nastajanjem ciklohepta[*b*]tiofena **70** (shema 11).<sup>20</sup> *Z*-izomer nastalog spoja podliježe pregradnji brže nego *E*-izomer. Aromatizacija spoja **70** u **71** katalizirana je kiselinom i u manjoj mjeri bazom (piridin).



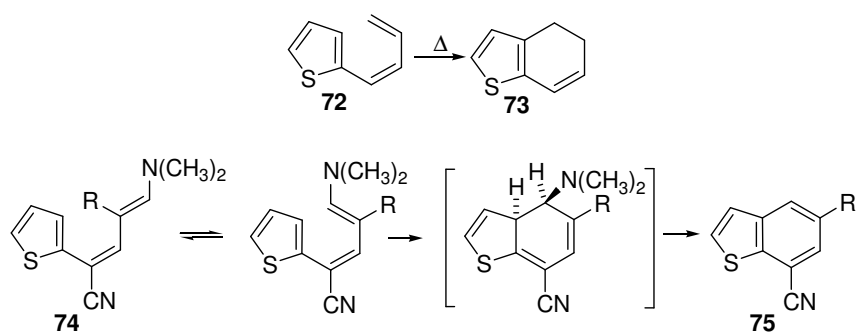
Shema 11.

<sup>20</sup> G. Maas. And C. Hummel; *Chem. Ber.*, 1980, **113**, 3679.

### 2.2.4. Elektrociklizacije

Poznato je nekoliko termičkih i fotokemijskih elektrociklizacija koje uključuju dvostruku vezu koja se nalazi u položaju 2,3 uz bočni lanac  $\pi$ -sustava. Nastali prsten može biti homociklički ili heterociklički.

Piroliza 1-(2-tienil)-1,3-butadiena **72** dovodi do nastanka 4,5-dihidrobzeno[*b*]tiofena **73**.<sup>21</sup> Taj proces uključuje elektrociklizaciju nakon koje slijedi [1,5]-sigmatropski H-pomak. Termoliza 5-dimetilamino-2-(2-tienil)-2,4-pentadienonitrila **74** rezultira elektrociklizacijom i gubitkom dimetilamina kako bi se dobio benzo[*b*]tiofen **75** u iskorištenju 80-100% (shema 12).<sup>22</sup>



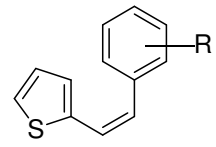
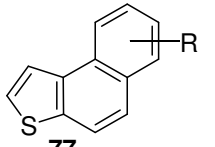
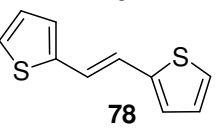
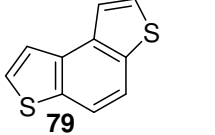
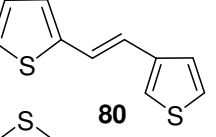
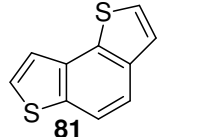
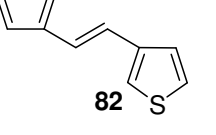
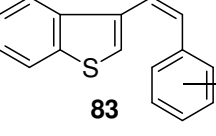
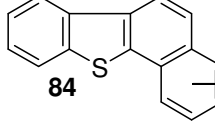
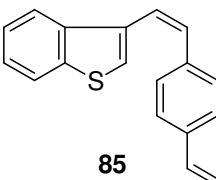
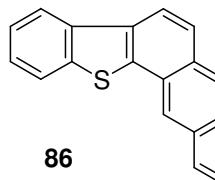
Shema 12.

Brojni 1-aryl-2-tieniletileni su podvrgnuti fotociklizaciji u prisutnosti oksidirajućeg agensa da bi nastali policiklički aromatski spojevi (tablica 1). Mehanizam uključuje konverziju *trans*-alkena u *cis*-oblik, ciklizaciju do dihidro-izomera i oksidaciju do potpuno aromatskog spoja. Iskorištenje cikliziranog produkta se smanjuje kada je etilen vezan na  $\beta$ -položaju tiofena.

<sup>21</sup> B. I. Rosen and W. P. Weber; *Tetrahedron Lett.*, 1977, 151.

<sup>22</sup> C. Jutz, R. M. Wagner and H.-G. Löbering; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, **13**, 737.

Tablica 1. Fotociklizacija-oksidacija 1-aril-2-tieniletilena

Etilen	Aromatski produkt
 76	 77
 78	 79
 80	 81
 82	—
 83	 84
 85	 86

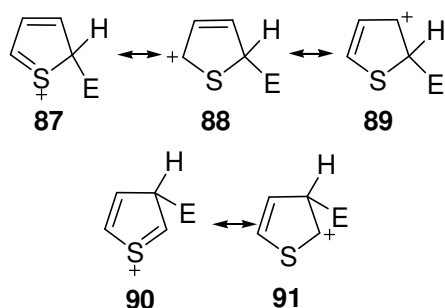
### 2.2.5. Elektrofilni napad na ugljik

Elektrofilna supstitucija na tiofenskom prstenu odvija se, u većini slučajeva, mehanizmom koji je sličan mehanizmu homocikličkih supstrata benzena. Prvi korak uključuje nastajanje  $\sigma$ -kompleksa te određuje brzinu reakcije. U nekim slučajevima brzina reakcije može biti određena brzinom raspada intermedijera. Kinetičkim istraživanjima dokazana je sličnost u mehanizmu između serije tiofena i serije benzena. Primjerice, kinetički profil reakcije derivata tiofena s bromom u octenoj kiselini u mraku je isti kao i za bromiranje derivata benzena. Međutim, postoje neke iznimke u mehanizmu između supstrata tiofena i benzena u elektrofilnoj supstituciji. Jedna od njih je merkuriranje tiofena živinim(II)acetatom u octenoj kiselini. Razlog tome je preliminarna koordinacije žive sa sumporovim atomom.

Tiofen je reaktivniji od benzena u svim reakcijama elektrofilne supstitucije. Njegova je reaktivnost usporediva sa reaktivnošću anisola. Među peteročlanim heterociklima, redosljed reaktivnosti prema elektrofilima je: pirol>furan>telurofen>selenofen>tiofen.

Benzo[*b*]tiofen je manje reaktivan od tiofena, a otprilike je jednako reaktivan kao benzo[*b*]furan u svim reakcijama elektrofilne supstitucije. Sterički efekti u tiofenu u reakcijama supstitucije su manji od onih u benzenu, što proizlazi iz činjenice da su vanjski kutovi veza u peteročlanom prstenu veći nego oni u šestoročlanom prstenu.<sup>23</sup>

Uzimajući u obzir usmjeravajući efekt atoma sumpora, elektrofilni napad je više preferiran u  $\alpha$ -položaju tiofena. Tri rezonantne strukture mogu se nacrtati za napad u  $\alpha$ -položaj tiofena, dok se za napad u  $\beta$ -položaj mogu nacrtati samo 2 strukture (shema 13).  $\alpha$ -napad može se objasniti reakcijom pod graničnom kontrolom, pri čemu se napad odvija preko  $\pi$ -sustava. Omjer reaktivnosti  $\alpha:\beta$  ovisi o prirodi elektrofila. Slabiji elektrofilni dovode do većeg  $\alpha:\beta$  omjera, primjerice, selektivniji su. Za isti elektrofil, omjer može ovisiti i o temperaturi reakcije. Niže temperature favoriziraju veći  $\alpha:\beta$  omjer reaktivnosti. Sposobnost  $\alpha$ -orijentacije peteročlanih heterocikli smanjuje se redoslijedom furan>tiofen≈selenofen»pirol.



Shema 13.

Za razliku od tiofena, kod benzo[*b*]tiofena više je preferirana supstitucija u  $\beta$ -položaju. Omjer reaktivnosti varira ovisno o prirodi elektrofila i temperaturi reakcije. Tako kod acetiliranja, postotak  $\alpha$ -supstituiranog produkta se povećava s temperaturom. Cilj fuzije benzenskog i tiofenskog prstena je smanjiti reaktivnost na  $\alpha$ -položaju i povećati reaktivnost u  $\beta$ -položaju. Kada je alkilna skupina u položaju 3, elektrofilna supstitucija se odvija na položaju 2 i 5, a sastav produkta ovisi o prirodi elektrofila i veličini alkilne skupine. Primjerice, acetiliranjem 3-metiltiofena nastaje 2-acetil-3-metiltiofen u iskorištenju od 74% i 5-acetil-3-metiltiofen u iskorištenju od 18%. Nasuprot tome, acetiliranje 3-*tert*-butiltiofena daje sam 5-acetil-3-*tert*-butiltiofen u iskorištenju od 82%.

Za supstituente s -I, +M efektima, orijentacija supstituenata (halogeni, alkoksi, tioalkoksi, amino, alkilamino) je slična efektu alkilne skupine. Ako je supstituent u položaju

<sup>23</sup> G. Marino; *Int. J. Sulfur Chem., Part C*, 1972, 7, 61.

2, daljnja supstitucija se odvija na položaju 5, a ako je supstituent u položaju 3, supstitucija je preferirana na položaju 2, osim ako sterički zahtjevi ne prisiljavaju supstituent u položaj 5. Za supstituente s -I,-M efektima, kada je supstituent kao što je NO<sub>2</sub>, CN, COR prisutan na položaju 2, djeluju dva kompetitivna efekta: sumpor aktivira položaj 5, dok je položaj 4 najmanje deaktiviran supstituentom. Stoga halogeniranje tiofen-2-karbaldehida ili tiofen-2-karboksilne kiseline vodi uglavnom do 5-halo-izomera, dok nitriranje daje 4- i 5-nitro-izomere u različitim omjerima.

Kada je -I,-M supstituent prisutan u položaju 3, dva usmjeravajuća efekta djeluju u istom smjeru, tako da drugi supstituent ulazi samo u položaj 5. Ako se elektrofilna supstitucija provodi na disupstituiranom tiofenu, mjesto trećeg supstituenta ovisit će o zbroju tri usmjeravajuća efekta: efektu atoma sumpora i o efektima dva supstituenta koja su izvorno prisutna. Druga mogućnost u ovakvim slučajevima je *ipso*-supstitucija.

#### 2.2.6. Reakcija s elektrofilnim ugljikom

Alkiliranje tiofena s alkenima, uz H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kao katalizator, nije toliko učinkovito kao što je to reakcija aciliranja. Često dolazi do polimerizacije, što rezultira nižim iskorištenjem željenog produkta. Osim toga, reagens nije selektivan jer nastaje smjesa 2- i 3-alkiltiofena. Korišteni su različiti alkoholi kao izvor karbenijum-iona uz prisutnost SnCl<sub>4</sub>. Tako *tert*-butanol daje 2,5-di-*tert*-butiltiofen.

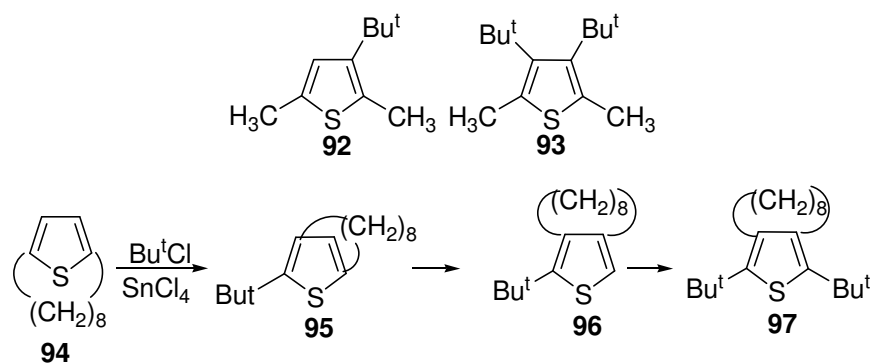
Slično tome, benzo[*b*]tiofen također daje smjesu 2- i 3-alkil derivata alkiliranjem s alkenima ili alkanolima u prisutnosti kiselina.<sup>24</sup> Tako s izopropil-kloridom, izopropanolom ili propenom nastaje smjesa 2- i 3-izopropil derivata.

Friedel-Crafts-ovo alkiliranje 2,5-dimetiltiofena s *tert*-butil-kloridom i AlCl<sub>3</sub> daje samo mono-*tert*-butilirani produkt **92** i neočekivani di-*tert*-butilirani tiofen **93**. Da bi se olakšalo di-*tert*-butiliranje na položaju 3 i 4, supstituenti na položaju 2 i 5 su 'vezani' u spoju **94**. On alkiliranjem daje pregrađene mono-*tert*-butil derivate **95** (30%), **96** (57%) i di-*tert*-butil derivat **97** (12%) (shema 14).

---

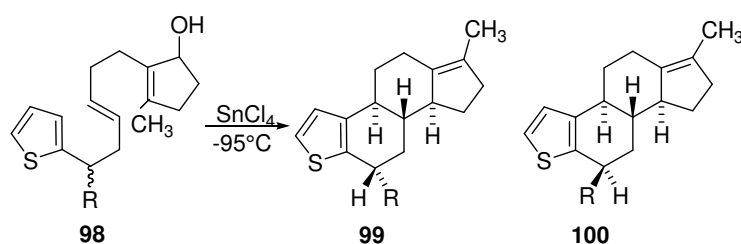
<sup>24</sup> B. Iddon and R. M. Scrowston; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, **11**, 177.





Shema 14.

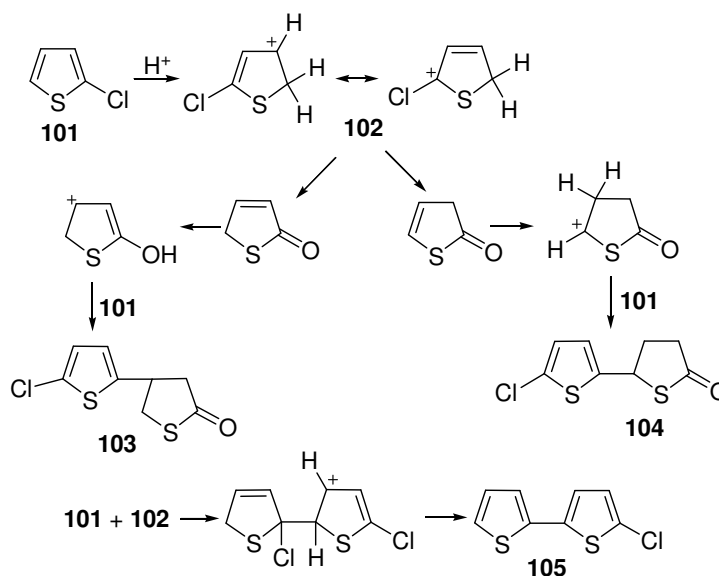
Kationska alkenaska ciklizacija je korištena kao put za generiranje heterocikličkih steroida s tiofenom kao A prstenom. Ciklizacija spoja **98** daje **99** (R= H, CH<sub>3</sub>) u iskorištenju od 50%. Kada je R *tert*-butil, nastaje samo enantiomer **99**, dok diastereomer **100** nije detektiran. Kada je R metil, spoj **99** predstavlja 97% tetracikličkog produkta, a samo 3% je diastereomer **100** (shema 15). Ova ciklizacija je nastala s potpunom asimetričnom indukcijom.



Shema 15.

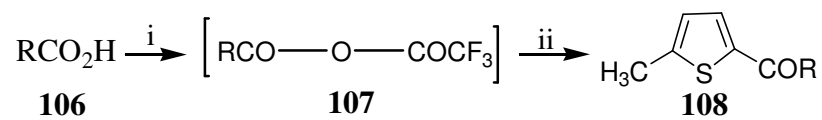
Poznato je da tiofeni polimeriziraju u reakciji s kiselim materijalima, vjerojatno zbog uzastopnog protoniranja i elektrofilne supstitucije. Ako se 2-klortiofen **101** tretira s kation izmjenjivačkom smolom (Amberlyst 15) i 100%-tnom ortofosfornom kiselinom dobiju se spojevi **103** i **105** kao glavni produkti, te spoj **104** kao sporedni produkt reakcije.<sup>25</sup> Mehanizam uključuje početno protoniranje kako bi nastao spoj **102**, koji kasnije djeluje kao elektrofil (shema 16).

<sup>25</sup> T. Stone, O. Shiromaru, S. Igarashi, E. Kato and M. Sawara; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 1126.



Shema 16.

Aciliranje tiofena je jedan od najkorisnijih i najsvestranijih sintetskih postupaka. Anhidridi kiselina u prisutnosti  $H_3PO_4$  ili kiseli kloridi u prisutnosti  $SnCl_4$ , čine izvršni acilirajući sustav. Aciliranje upotrebom slobodnih kiselina može se postići pretvorbom kiselina u tetraciloksisilane sa  $SiCl_4$ , a zatim njihovom reakcijom sa supstratom u prisutnosti  $SnCl_4$  ili  $TiCl_4$ . Postupak aciliranja tiofena sa slobodnim karboksilnim kiselinama prikazan je na shemi 17. Miješani anhidrid **107** je intermedijer u ovoj reakciji.



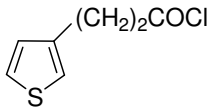
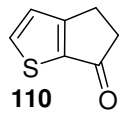
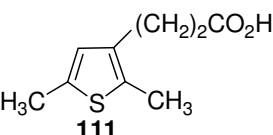
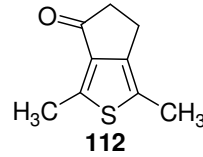
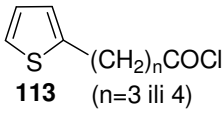
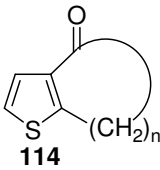
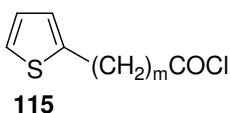
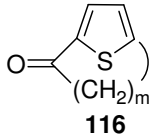
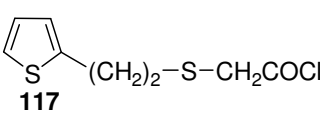
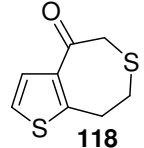
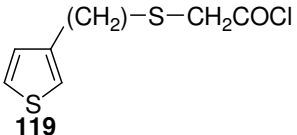
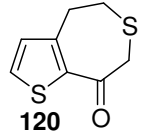
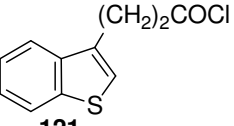
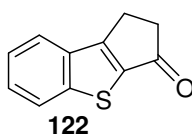
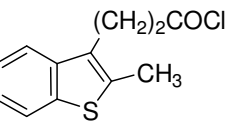
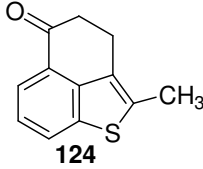
i,  $CH_3CN$ ,  $H_3PO_4$  (1 mol),  $(CF_3CO)_2O$  (4 mol); ii, 2-metiltiofen

Shema 17.

Reakcija aciliranja benzo[b]tiofena detaljno je proučena. Korišteni su različiti katalizatori, poput  $BF_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $H_2SO_4$ . U nesupstituiranom benzo[b]tiofenu, aciliranje je preferirano u položaju 3. Intramolekularno aciliranje koristi se za generiranje fuzioniranog tiofenskog sustava. Općenito, ako je bočni lanac koji sadrži karboksilnu grupu vezan u položaju 3, ciklizacija se događa na položaju 2, osim ako je taj položaj blokiran. Ako je bočni lanac vezan na položaju 2, tada se zatvaranje prstena događa u položaju 3 ili 5, ovisno o duljini bočnog lanca.<sup>26</sup> Nekoliko primjera je prikazano u tablici 2.

<sup>26</sup> Ya. L. Gol'dfarb, S. Z. Taits and L. I. Belen'kii; *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1851.

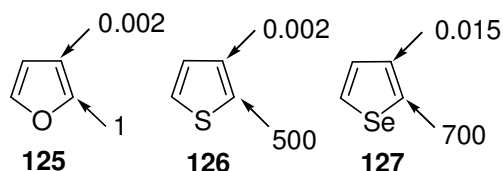
Tablica 2. Primjeri intramolekularnog aciliranja

početni spojevi	produkt
 <b>109</b>	 <b>110</b>
 <b>111</b>	 <b>112</b>
 <b>113</b> (n=3 ili 4)	 <b>114</b>
 <b>115</b>	 <b>116</b>
 <b>117</b>	 <b>118</b>
 <b>119</b>	 <b>120</b>
 <b>121</b>	 <b>122</b>
 <b>123</b>	 <b>124</b>

### 2.2.7. Reakcije s nukleofilima

Bazno-katalizirana zamjena vodikova izotopa u heterocikličkim sustavima istražena je u detalje. U neaktiviranim tiofenima, takva izmjena događa se samo u vrlo bazičnom mediju. Relativne brzine zamjene deuterija u  $\alpha$ -položaju furana, tiofena i selenofena u 0,4M  $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{DMSO}$  su 1:500:700. To se odražava u povećanoj stabilizaciji  $\alpha$ -karbaniona kroz d- $\sigma$  preklapanja u tiofenu i selenofenu. U sva tri slučaja, zamjena je mnogo brža u položaju 2 u

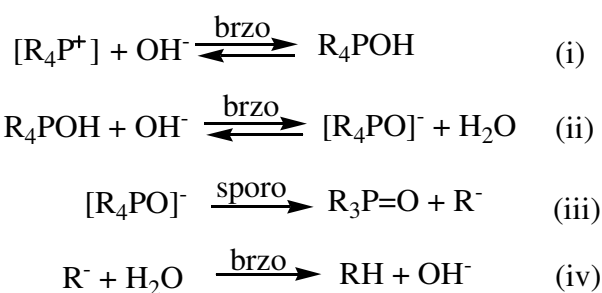
usporedbi s položajem 3 (slika 8). Proučavanje utjecaja supstituenta na položaju 3 u tiofenu na brzinu zamjene na položaju 2 dovelo je do sljedećeg redoslijeda reaktivnosti: 3-metoksitiofen>tiofen>3-metiltiofen. Taj redoslijed proizlazi iz induktivnog efekta. Brzina deuteracije u položaju 2 benzoaneliranih heterocikla smanjuje se redoslijedom benzo[*b*]tiofen>benzo[*b*]furan>*N*-metilindol.



Slika 18. Relativne brzine zamjene deuterija

Naravno, prisutnost supstituenta koji odvlači elektrone na tiofenskom prstenu olakšava zamjenu. Primjerice, grijanje tiofen-2-karboksilne kiseline sa NaOD u D<sub>2</sub>O za 2,5 sata dovodi do 90%-tne zamjene u  $\alpha$ -položaju i 25%-tne zamjene u  $\beta$ -položaju.<sup>27</sup> Brzina  $\alpha$ -deuteriranja za 3 karboksilne kiseline se smanjuje u nizu furan-2-karboksilna kiselina>tiofen-2-karboksilna kiselina>pirol-2-karboksilna kiselina.

Nešto drugačija tehnika za mjerenje relativne stabilnosti heterocikličkih karbaniona je određivanje njihove učinkovitosti kao odlazeće skupine. U hidrolizi fosfonijevih soli, korak (iii) određuje brzinu reakcije (shema 18). Uspoređujući brzinu hidrolize 2-tienil-, fenil- i benzil-supstituiranih fosfonijevih soli, redoslijed stabilnosti karbaniona je: 2-tienil>benzil>fenil>alkil.<sup>28</sup>

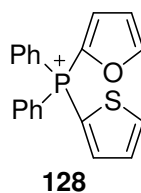


Shema 18.

<sup>27</sup>D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins and R. L. Snowden; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 201.

<sup>28</sup>D. W. Allen; *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 1490.

Relativna stabilnost 2-furil i 2-tienil karbaniona određena je iz sastava produkta u hidrolizi fosfonijeve soli **128**. Furan i tiofen nastaju u omjeru 1:3, što ukazuje na veću stabilnost 2-tienil-karbaniona. Razlog tome je utjecaj 3d orbitale atoma sumpora.



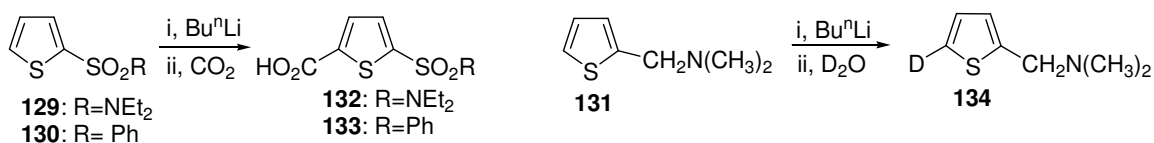
Slika 19. Fosfonijeva sol

Tiofen podliježe litiranju u  $\alpha$ -položaju. Litiranje s *n*-butilitijem odvija se brzo u eterskim otapalima, ali se u otopini heksana ne događa lako, što upućuje na to da sumporov atom ne djeluje kao Lewisova baza, i stoga nije u mogućnosti depolimerizirati *n*-butilitij u otopini heksana. U eterskim otapalima, koordinacija reagensa s kisikovim atomom etera dovodi do depolimerizacije i povećanja bazičnosti. U tim uvjetima specifično  $\alpha$ -litiranje se pripisuje većoj kiselosti  $\alpha$ -položaja ( $pK_a \approx 30$ ).

Provedena je usporedba litiranja između tiofena, furana i *N*-metilpirola. Pod kinetičkim uvjetima, brzina reakcije se smanjuje u nizu furan>tiofen>*N*-metilpirol. Veća brzina litiranja u furanu je posljedica veće sposobnosti kisikovog atoma da djeluje kao ligand. Međutim, pod termodinamičkim uvjetima, tiofen pokazuje najveću brzinu litiranja. Činjenica da je sumpor najbolji  $\alpha$ -aktivator objašnjena je d- $\sigma$  preklapanjem koje kompenzira induktivni efekt elektronegativnijih atoma kisika i dušika.

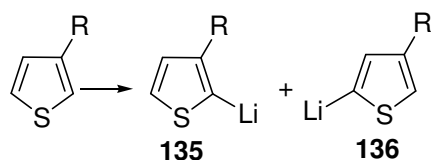
Nadalje, ispitan je utjecaj supstituenata na orijentaciju litiranja. Došlo je do sljedećih zaključaka:

(i) Kod 2-supstituiranih tiofena litiranje se odvija isključivo u položaju 5, bez obzira na prirodu supstituenta. Čak i najjača *ortho*-usmjeravajuća skupina, kada je supstituirana u položaju 2, ne može usmjeriti litiranje u položaj 3. Tako na primjer, sulfonamid **129**, sulfon **130** i dimetilaminometil derivat **131** dovode do nastanka **132**, **133** i **134** (shema 19).



Shema 19.

(ii) Ako, u 3-supstituiranom tiofenu, supstituent ima *ortho*-usmjeravajući efekt, litiranje se odvija u položaju 2. Sterički efekti ne dolaze do izražaja u ovoj situaciji. Ako supstituent u položaju 3 nema *ortho*-usmjeravajući efekt, litiranje se može dogoditi na položaju 2 i 5, pri čemu je položaj 5 preferiran (shema 20). Ovdje sterički efekti dolaze do izražaja. Stoga, omjer produkata **135** i **136** varira s promjenom supstituenta R (tablica 3.)

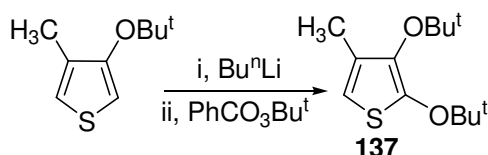


Shema 20.

Tablica 3. Relativni omjer 2- i 5-litij derivata iz 3-alkiltiofena

R	Relativni omjer produkata <b>135/136</b>
Me	20:80
Et	15:85
Pr <sup>i</sup>	5:95
Bu <sup>t</sup>	1:99

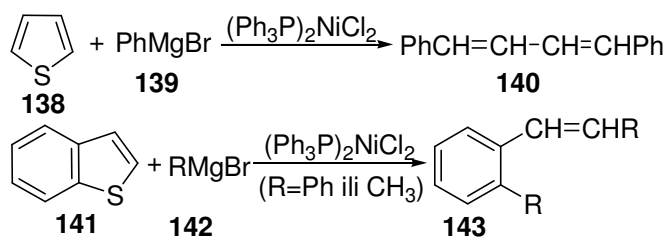
(iii) Kod 3,4- ili 2,5-disupstituiranih tiofena, litiranje se odvija u *ortho*-položaju jače usmjeravajućeg supstituenta. Na primjer, 3-*tert*-butoksi-4-metiltiofen daje 2-supstituirani produkt **137** (shema 21).



Shema 21.

Reakcija Grignard-ova reagensa s tiofenom i benzo[*b*]tiofenom u prisutnosti bis(trifenilfosfin)nikal-diklorid katalizatora rezultira otvaranjem prstena i zamjenom C–S veze sa C–C vezom.<sup>29</sup> Tako fenilmagnezijev bromid daje 1,4-difenilbutadien i fenilstilben kao 1:1 smjesu stereoizomera (shema 22).

<sup>29</sup> E. Wenkert, T. W. Ferreira and E. L. Michelotti; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 637.



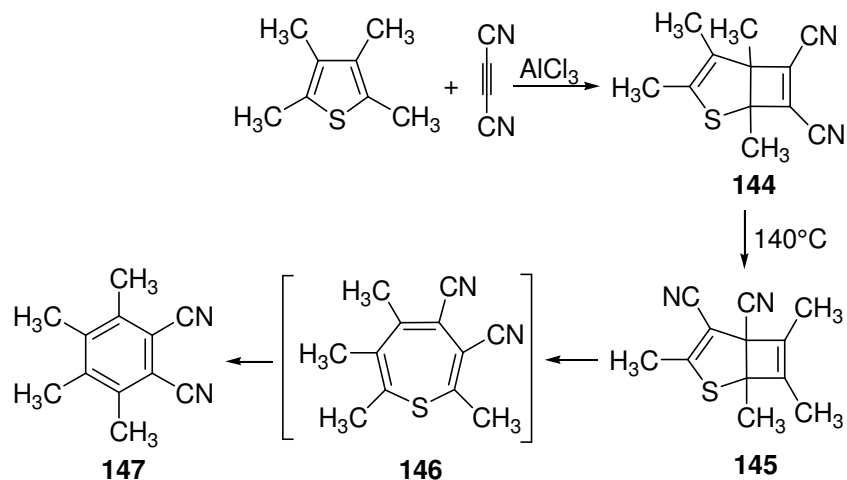
Shema 22.

## 2.2.8. Cikloadicijske reakcije

### 2.2.8.1. Termičke [2+2] reakcije

Poznata su 2 tipa [2+2] cikloadicijskih reakcija. U prvom, Lewis-ova kiselina katalizira cikloadiciju, a u drugom tipu je jedan od reaktanata u obliku enamina.

Reakcija tetrametiltiofena s dicijanoacetylenom u prisutnosti  $\text{AlCl}_3$  daje produkt u iskorištenju od 57%, za koji se izvorno smatralo da je tiepin **146**. Međutim, daljnja  $^{13}\text{C}$  NMR ispitivanja su pokazala da je produkt [2+2] cikloadukt **144** koji pri  $140^\circ\text{C}$  izomerizira u produkt **145**. Pri  $300^\circ\text{C}$ , dolazi do desulfurizacije i nastanka ftalonitrila **147**, preko tiepina **146** (shema 23).

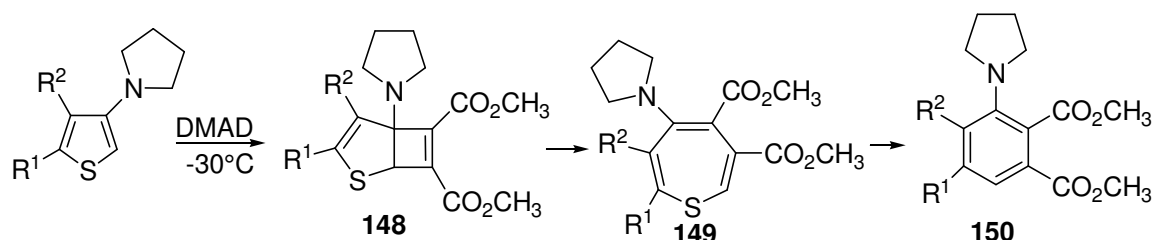


Shema 23.

Tiofeni koji imaju amino skupinu u položaju 3 pokazuju značajnu enaminsku aktivnost u položaju 2. Tijek reakcije ovisi o otapalu. U nepolarnim otapalima na  $-30^\circ\text{C}$ , dimetil-acetilendikarboksilat dodaje se 3-pirolidintiofenu kako bi nastao [2+2] adukt **148** koji se pretvara u ester ftalne kiseline **150** preko tiepina **149** (shema 24).<sup>30</sup> Iznimno lako otvaranje

<sup>30</sup> D. N. Reinhoudt; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1977, **21**, 253.

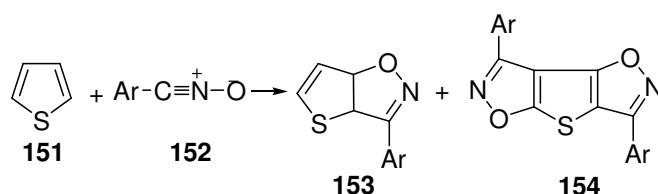
ciklobutenskog prstena se pripisuje otpuštanju elektrona iz dušika i stabilizaciji djelomično negativnog naboja pomoću sumpora u prijelaznom stanju. U protonskim polarnim otapalima, reakcija se odvija u potpuno drugačijem smjeru. Međutim, iako produkt varira s polarnošću otapala, brzina reakcije ostaje nepromijenjena, što dovodi do zaključka da je prvi korak uobičajen i da određuje brzine reakcije.



Shema 24.

### 2.2.8.2. Termičke [2+4] reakcije

Iako termički dopuštena [2+4] cikloadicija tiofena s nitril-oksidima dovodi do produkata s niskim iskorištenjima, čak i kada se tiofen koristi kao otapalo.<sup>31,32</sup> Iskorištenje se poboljšava usporavanjem dimerizacije nitril-oksida. Izolirani su mono- i *bis*-adukti. Najvažnija značajka cikloadicije je regiospecifičnost (shema 25). Nasuprot tome, benzo[*b*]tiofen daje smjesu oba regioizomera, no ne u jednakim količinama.



Shema 25.

Metoda graničnih orbitala dovodi do zaključka da s HOMO (dipolarofil) – LUMO (nitril-oxid) interakcijom tiofena upravlja cikloadicija. Elektrofilni kraj ugljika (veći LUMO koeficijent) postaje vezan za više neukleofilan C<sub>α</sub> tiofena (veći HOMO koeficijent). Međutim, kod benzo[*b*]tiofena, HOMO (nitril-oxid) – LUMO (dipolarofil) interakcija dolazi do izražaja, što dovodi do suprotne regiokemije.

<sup>31</sup> P. L. Beltrame, M. G. Cattania, V. Redaelli and G. Zecchi; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1977, 706.

<sup>32</sup> P. Caramella, G. Cellerino, P. Grünanger, F. M. Albin and M. R. Re Cellerino; *Tetrahedron*, 1978, **34**, 3545.



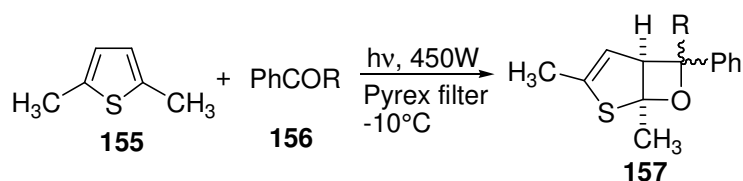
### 2.2.8.3. Termičke [4+2] reakcije

Termička [4+2] adicija tiofena dopušteni je proces. Međutim, Diels-Alder-ova reakcija s tiofenom kao dienom nije vrlo česta. Zbog toga je istražena moguća uloga 3d orbitala sumporovg atoma.<sup>33</sup> Pokazalo se da 3d orbitale imaju stabilizirajući učinak na reaktant MOs (dien + dienofil), ali mali učinak na produkt MOs. Stoga je ravnoteža na strani reaktanata. Diels-Alder-ova reakcija tiofena ovisi o jednoj od tri strategije koje potiču stvaranje adukta: upotrebi visoko reaktivnih dienofila, povećanju reaktivnosti tiofena odgovarajućim izborom supstituenta i provođenju reakcije pri vrlo visokom tlaku.

[4+2] Cikloadicijske reakcije benzo[*b*]tiofena nisu poznate. Nasuprot tome, ovo je jedna od glavnih reakcija kojima podliježu benzo[*c*]tiofeni.<sup>34</sup> Prema teorijskim izračunima, cikloadicija se odvija u položaju 1 i 3.

### 2.2.8.4. Fotocikloadicije

Benzofenon i drugi slični karbonilni spojevi reagiraju u tripletnom pobuđenom stanju s 2,5- i 2,3-dimetiltiofenima stvarajući oksetane, s nesimetričnim ketonima, nastaje smjesa geometrijskih izomera (shema 26).



Shema 26.

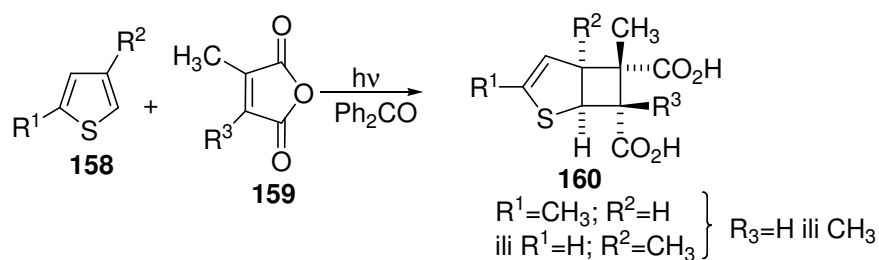
Citrakonski i 2,3-dimetilmaleinski anhidridi dodani su tiofenu, 2-metil-, 3-metil- i 2,5-dimetil-tiofenima.<sup>35,36</sup> Struktura i stereokemija produkta potvrđene su primjenom NOE. U 2-metiltiofenu, adicija se događa na nesupstituiranoj dvostrukoj vezi, dok se kod 3-metiltiofena, adicija događa na supstituiranoj dvostrukoj vezi (shema 27).

<sup>33</sup> P. W. Lert and C. Trindle; *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 6392.

<sup>34</sup> B. Iddon; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1972, **14**, 331.

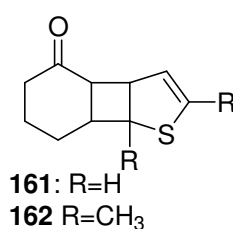
<sup>35</sup> T. Nakano, C. Rivas, C. Perez and K.Tori; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 2322.

<sup>36</sup> G. O. Schenck, W. Hartmann and R. Steinmetz; *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 498.



Shema 27.

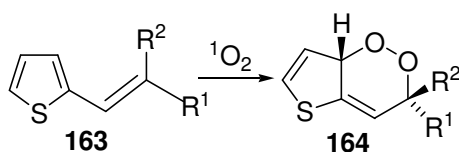
Enoni u tripletnom pobuđenom stanju također podliježu [2+2] cikloadiciji s tiofenom. Cikloheksenon daje adukte **161** (8%) i **162** (43%) s tiofenom i 2,5-dimetiltiofenom (shema 28).<sup>37</sup>



Shema 28.

### 2.2.8.5. Cikloadicije koje uključuju bočni lanac $\pi$ -sustava uz dvostruku vezu tiofena

Poznato je nekoliko cikloadicijskih reakcija viniltiofena i vinilbenzo[*b*]tiofena. 2-Viniltiofeni podliježu stereospecifičnoj cikloadiciji sa singletnim kisikom kako bi nastao odgovarajući endoperoksid (shema 29).

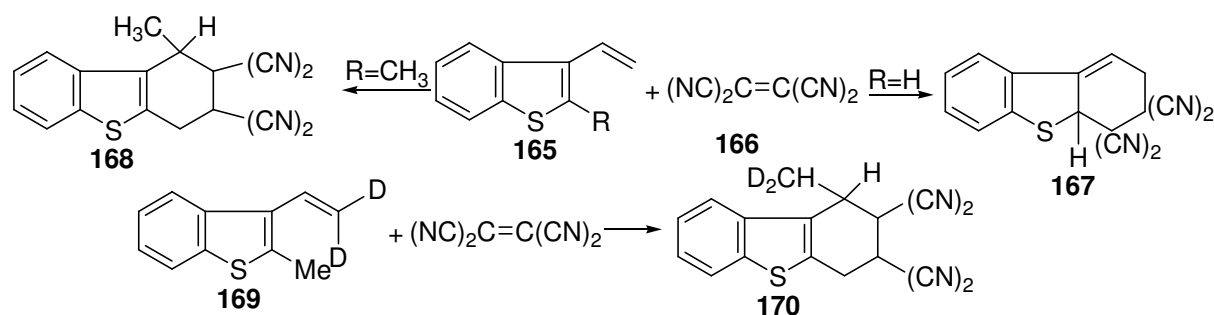


Shema 29.

2-Vinilbenzo[*b*]tiofen tvori Diels-Alder-ov adukt s 1,4-naftokinonom, za 3-vinil izomer je poznato da je reaktivni dien. Opisani su njegovi cikloadicijski produkti s maleinskim anhidridom, *p*-benzokinonom i drugima. S tetracijanoetilenom daje normalni adukt **167** (shema 30). Međutim, pod istim uvjetima, 2-metil-3-vinilbenzo[*b*]tiofen daje

<sup>37</sup> T. S. Cantrell; *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3063.

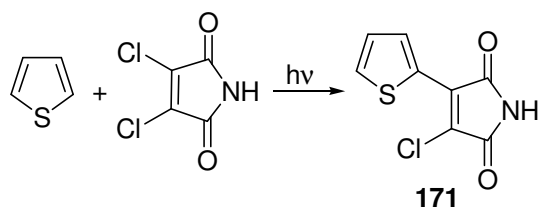
nečekivani produkt **168**.<sup>38</sup> Podrijetlo metilne skupine u ovom produktu je objašnjeno provođenjem reakcije s dideutero spojem **169**, koji daje produkt **170** s CHD<sub>2</sub> grupom. Iz reakcije se može zaključiti da je uključen prijenos vodika iz 2-metilmetilena do vinilmetilena.



Schema 30.

### 2.2.8.6. Fotosupstitucija

Fotolizom alil-jodida u tiofenu nastaje smjesa 2-alil- (63,8%) i 3-alil-tiofena (36,2%).<sup>39</sup> Primjerice, osvjetljavanjem tiofena u prisutnosti dihalogenomaleimida nastaje 2-supstituirani produkt (shema 31).

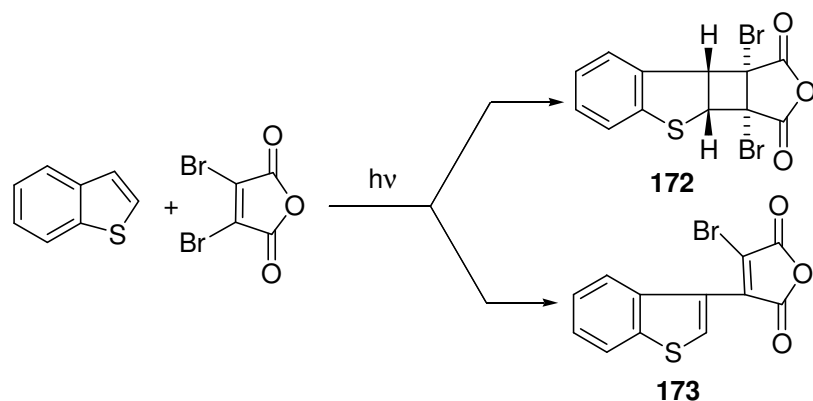


Schema 31.

Ovisno o reakcijskim uvjetima, osvjetljavanjem benzo[*b*]tiofena u prisutnosti dibromomaleinskog anhidrida (shema 32) nastaje produkt fotosupstitucije ili fotocikloadicije. Omjer fotosupstitucije u odnosu na cikloadiciju povećava se s temperaturom i polarnošću otapala.

<sup>38</sup> W. H. Cherry, J. T. Craig, Q. N. Porter, H. G. Upstill and S. Sternhell; *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4727.

<sup>39</sup> C. M. Camaggi, R. Leardini and P. Zanirato; *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1570.



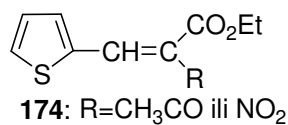
Shema 32.

## 2.2.9. Reaktivnost supstituenata

### 2.2.9.1. Aldehidi i ketoni

Tiofenkarbaldehidi podliježu reakcijama aromatskih aldehida. Te reakcije uključuju kondenzaciju s metilnom i metilenskom skupinom, benzoinSKU i Stobbe-ovu kondenzaciju, Cannizzaro i Darzens-ovu reakciju, formiranje Schiff-ovih baza, reakcije s Grignardovim reagensima, te oksidaciju i redukciju.

Benzo[*b*]tiofenkarbaldehidi ponašaju se slično kao i tiofenkarbaldehidi. Tienil i benzo[*b*]tienil ketoni pokazuju reaktivnost koja je karakteristična za aromatske ketone, uključujući Claisen-ovu kondenzaciju, Schmidt, Beckmann i Mannich-ovu reakciju te oksidaciju preko hipohalita. Tiofen-2-karbaldehid kondenzira s etil-acetatom ili etil-nitroacetatom u prisutnosti  $\text{TiCl}_4$  i tercijarne organske baze (piridna ili *N*-metilforfolina) na 0-22°C, pri čemu nastaje spoj **174** (slika 20).<sup>40</sup>

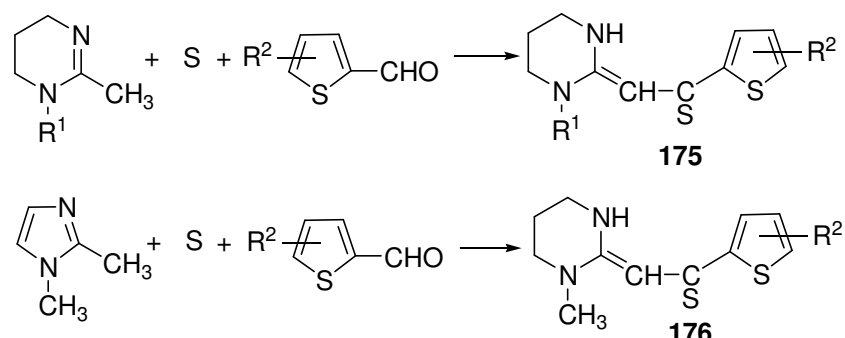
Slika 20. Spoj **174**

U blagim reakcijskim uvjetim tiofen-2-karbaldehid se prevodi pomoću hidroksilamin-O-sulfonske kiseline u nitril. 3-Azidotiofen-2-karbonitril se koristi za sintezu mnogih vrsta fuzioniranih tiofena.<sup>41</sup>

<sup>40</sup> W. Lehnert; *Tetrahedron*, 1972, **28**, 663.

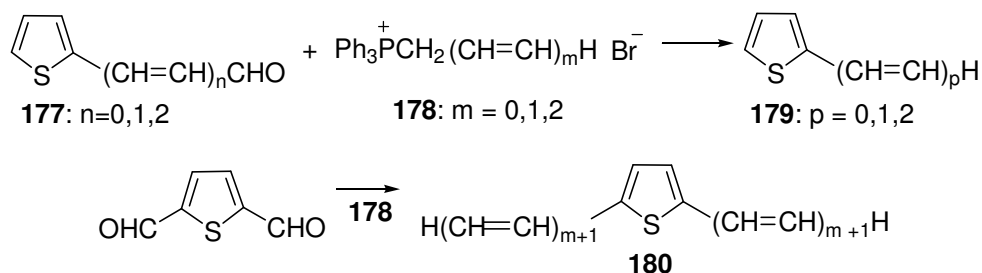
<sup>41</sup> C. Westerlund; *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, **17**, 1765.

C-tioaciliranje 1-alkil-2-metiltetrahidropirimidina i 1,2-dimetildihidroimidazola postiže se reakcijom s tiofen-2-karbaldehidima u prisutnosti sumpora (shema 33).<sup>42</sup> Bolje iskorištenje reakcije se postiže s tiofen-2-karbaldehidima (30-40%) nego s benzaldehidom.



Shema 33.

Wittigova reakcija na tiofenkarbaldehidima koristi se za produženje bočnog lanca. Tako tiofen-2-karbaldehid i vinilni derivat **177** reagiraju s alkiltripenilfosfonijum bromidom **178** u prisutnosti NaOMe te nastaje viniltiofen **179** (shema 34).<sup>43</sup> Sličnom tome, s tiofen-2,5-dikarbaldehidom nastaje **180**.



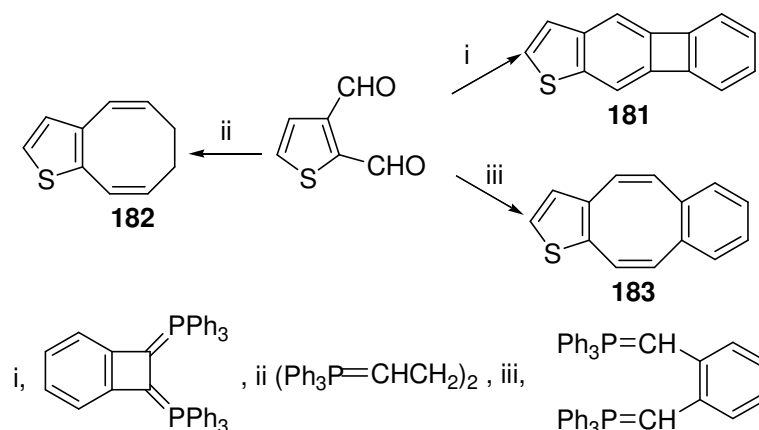
Shema 34.

Wittigova reakcija se također koristi za pripremu 1,2-ditieniletilena. Fosfonati dobiveni iz 2- i 3-klorometiltiofena i trimetil fosfita reagiraju s tiofen-2- i 3-karbaldehidima pri čemu nastaju 1,2-ditieniletileni. Tiofen-2,3-dikarbaldehid podliježe Wittigovoj kondenzaciji s bis-ildidima tvoreći policikličke spojeve (shema 35).<sup>44</sup>

<sup>42</sup> S. Rajappa, M. D. Nair, R. Sreenivasan and B. G. Advani; *Tetrahedron*, 1982, **38**, 1673.

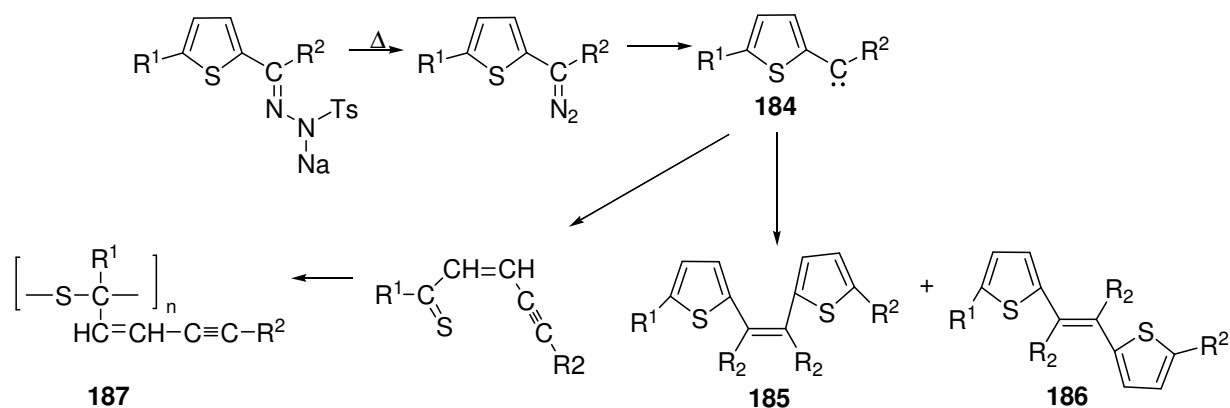
<sup>43</sup> J. W. van Reijendam, G. J. Heeres and M. J. Janssen; *Tetrahedron*, 1970, **26**, 1291.

<sup>44</sup> D. N. Nicolaides; *Synthesis*, 1977, 127.

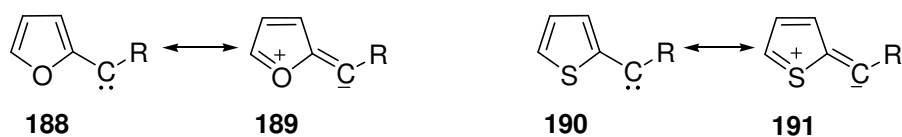


Shema 35.

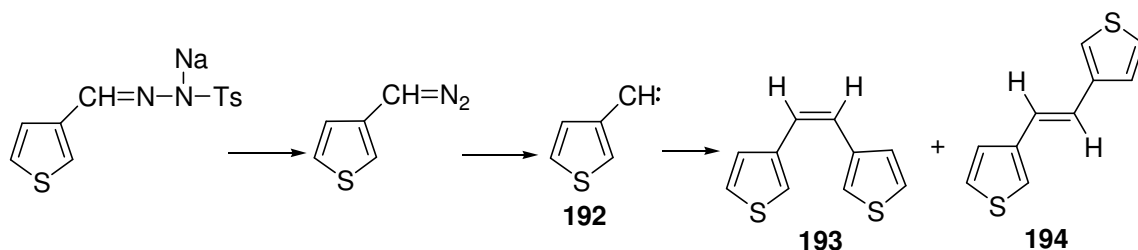
Termoliza natrijeve soli tosilhidrazona tiofen-2- i 3-karbaldehida (ili ketona) generira odgovarajući karben **184** i **192** (shema 36 i 38). Glavni produkti karbena **184** su *cis*- i *trans*-1,2-di(2-tienil)etileni. Treći produkt karbena **184**, oligomer alkinskog tiokarbonil spoja dobiven je u manjoj količini procesom koji uključuje otvaranje prstena (shema 36). Otvaranje prstena mnogo je lakše s furfuralidenima nego s 1-(2'-tienil)-1-alkilidenima. Veća energija rezonancije tiofena u odnosu na furan ima za posljedicu da je spoj **190** glavni doprinosnik u tienilnom sustavu u odnosu na spoj **188** u furilnoj seriji (shema 37). Također, veća elektron-donorska svojstva furana u odnosu na tiofen čine spoj **189** značajnim doprinosnikom furilnoj seriji. Rezultat toga je da pucanje C–O veze u **188/189** zahtijeva manje energije od pucanja C–S veze u **190/191**. Veća otpornost tienilnog sustava otvaranju prstena odražava se u činjenici da je taj karben jače zarobljen (27%) ciklooktanom nego što je furil-karben (7%). Dobiveni su samo dimerni produkti iz karbena **192** koji je vezan na tiofenu u položaju 3, a fragmentacija prstena nije zabilježena (shema 38).



Shema 36.

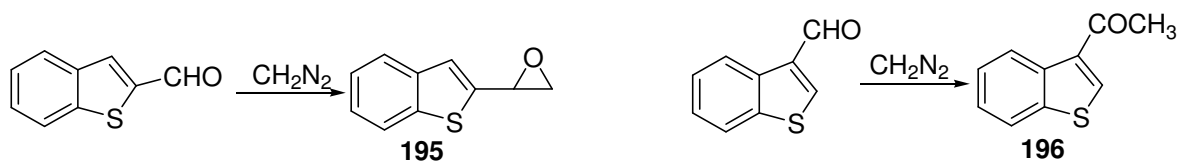


Shema 37.



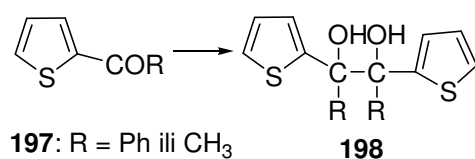
Shema 38.

Benzo[*b*]tiofen-2-karbaldhid se može prevesti u 2-(1',2'-epoksietil)-benzo[*b*]tiofen reakcijom s trimetilsulfoksonium jodidom i natrij hidridom ili s diazometanom. Međutim, poznato je da 3-karbaldhid daje 3-acetil derivat u reakciji s diazometanom (shema 39).



Shema 39.

Nadalje, poznata je i bimolekularna redukcija ketona. Primjerice, elektrokemijskom redukcijom ketona **197** nastaje pinakol **198** (shema 40).



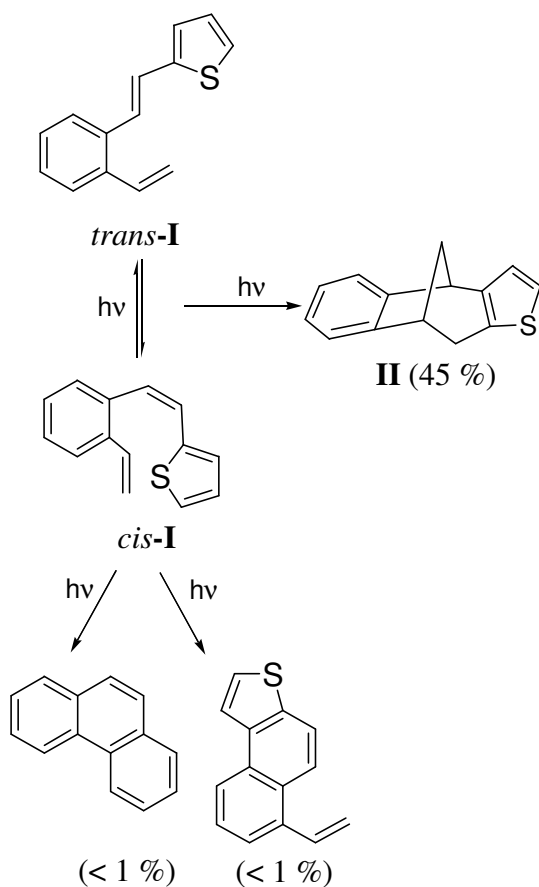
Shema 40.

### 3. REZULTATI I RASPRAVA

#### 3.1. UVOD

Kako se biciklo[3.2.1]oktanske strukture često pojavljuju kao osnovni skelet u brojnim biološki važnim prirodnim spojevima ili njihovim metabolitima, interes za njihovo istraživanje sve više raste. Njihov kostur se pokazao kao koristan reaktivni intermedijer u različitim stereoselektivnim transformacijama čineći ove derivate snažnim građevnim jedinicama u organskim sintezama.<sup>45</sup>

Biciklo[3.2.1]oktadienska struktura vrlo lako je dobivena u jednom koraku fotokemijskim reakcijama mono-stirilnih derivata tiofena u iskorištenju od 45% (shema 1). Uz nju, reakcijom nastaju i 2 nusprodukta, fenantren i vinilnaftotiofen.



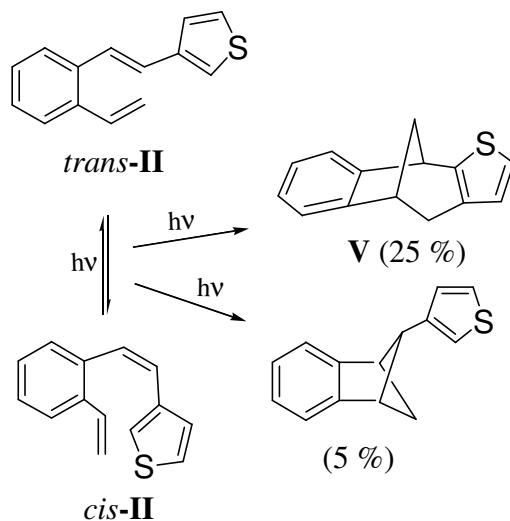
Shema 1.

Također, u svrhu proučavanja utjecaja heteroatoma u tiofenskom prstenu, priređeni su i 3-stiril tiofeni osvjetljavanjem 3-[2-(2-etenilfenil)etenil]tiofena. Kao produkt dobivena je

<sup>45</sup> Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M; Tetrahedron **64** (2008) 3928-3934.



očekivana biciklo[3.2.1]oktadienska struktura u iskorištenju od 25 % te biciklo[2.1.1]heksenski derivat (shema 2).

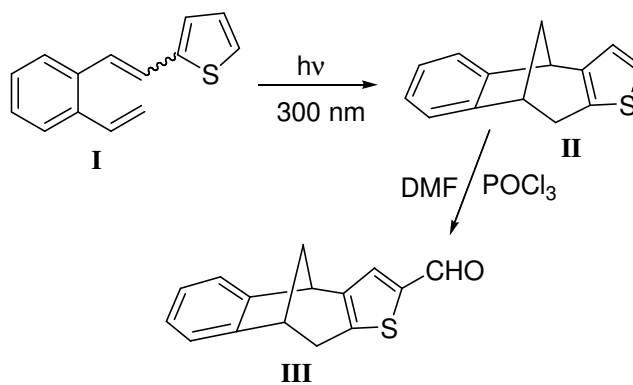


Shema 2.

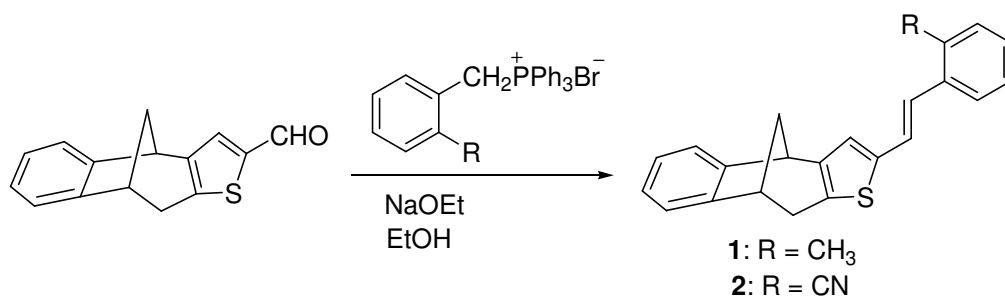
U nastavku istraživanja, u okviru ovog rada provedene su reakcije funkcionalizacije pripremljenih biciklo[3.2.1]oktadienskih struktura.

### 3.2. Sinteza početnih spojeva 1 i 2 Wittigovom reakcijom

Početni spojevi **1** i **2** pripremljeni su Wittigovom reakcijom iz tiofen-aldehida **III** i odgovarajuće monofosfonijeve soli (shema 3). Početni aldehyd **III** dobiven je formiliranjem iz prethodno pripremljenog biciklo[3.2.1]oktadienskog derivata **II** koji je vrlo jednostavno pripremljen fotokemijskom reakcijom u jednom koraku.

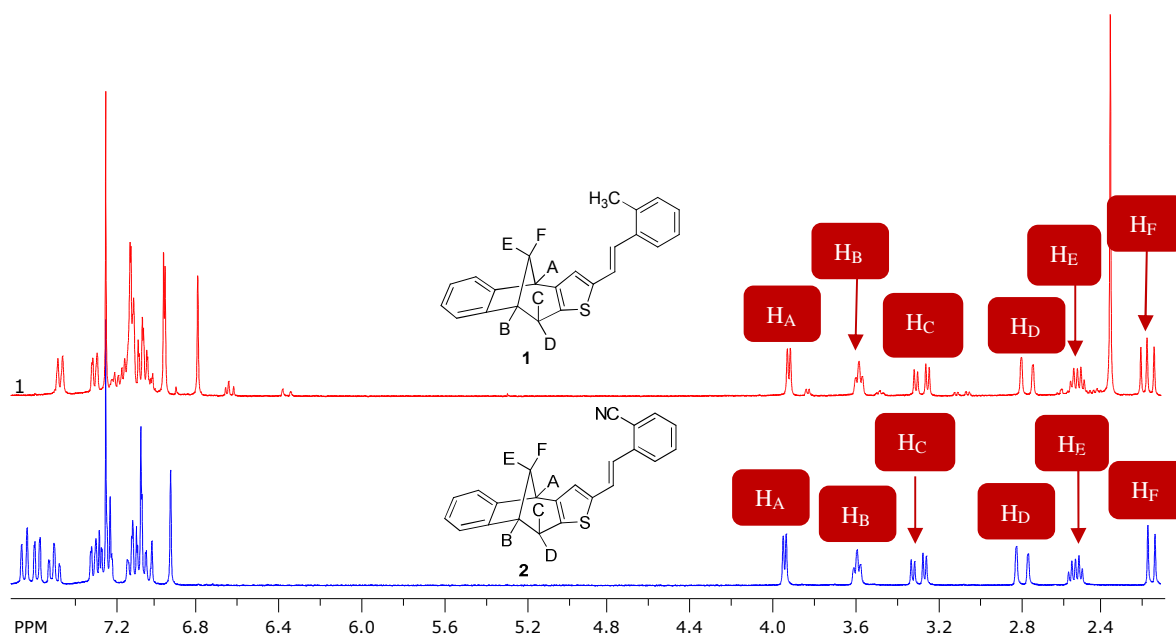


Shema


 Shema 3. Sinteza spojeva **1** i **2** Wittigovom reakcijom

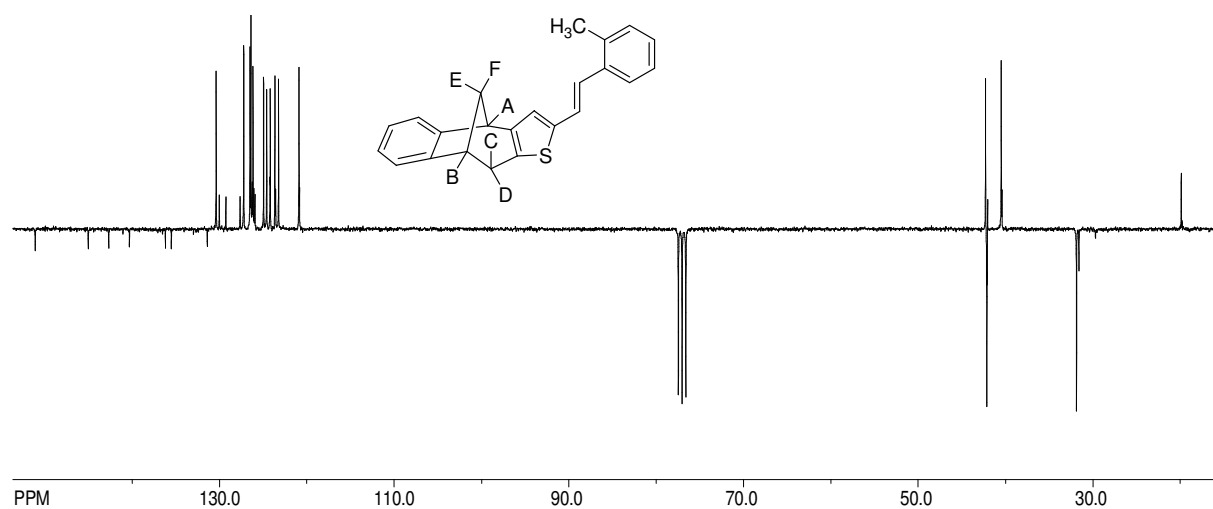
Prema  $^1\text{H}$  NMR spektru sirove reakcijske smjese početni spojevi dobiveni su u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera u omjeru 1 : 4 za spoj **1**, te 1 : 1 za spoj **2**. Izomeri su odvajani uzastopnom kolonskom kromatografijom na silikagelu uz čisti petroleter kao eluens za spoj **1**, odnosno uz smjesu petroleter/eter kao eluens za spoj **2**. Budući da *cis*- i *trans*-izomeri imaju vrlo slične spektroskopske karakterizacije, izolirani su i u potpunosti okarakterizirani samo *trans*-izomeri. Produkt **1** dobiven je u iskorištenju od 95%, dok je produkt **2** dobiven u iskorištenju od 72%.

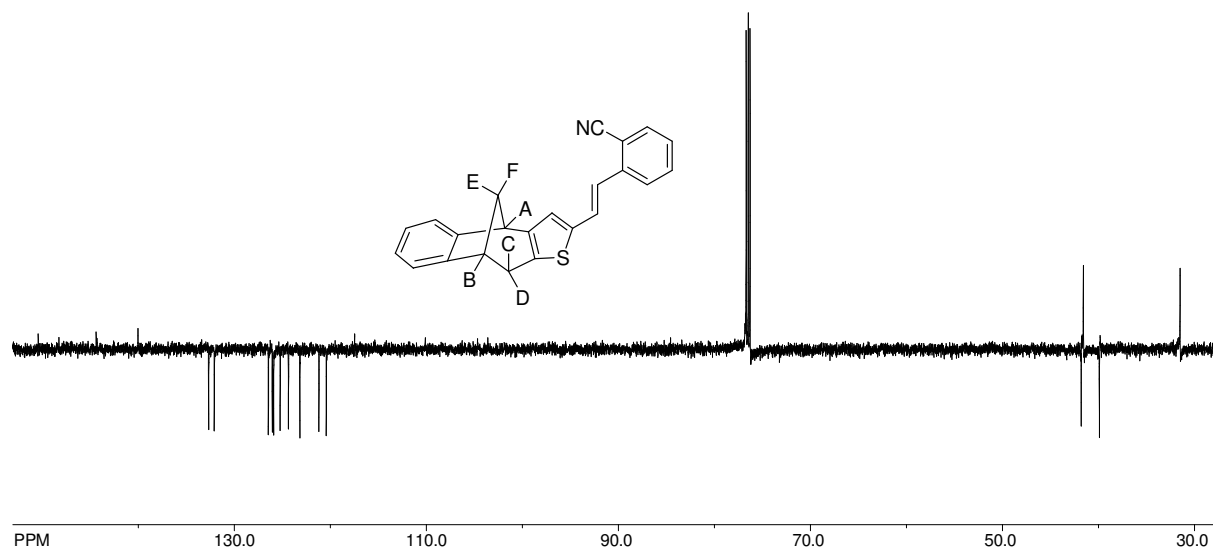
Slika 1 prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektre *trans*-izomera spojeva **1** i **2**. U alifatskom dijelu spektra jasno se mogu uočiti 6 signala karakterističnih za biciklo[3.2.1]oktadienski kostur, što ukazuje na sačuvanost bicikličke jezgre. Signali etenskih protona nalaze se u području od 7,00-7,34 ppm s karakterističnim konstantama za *trans*-sprege od 16 Hz. Singlet protona na tiofenskoj jezgri spoja **1** je na 6,81 ppm, dok je singlet spoja **2** pomaknut u niže magnetsko polje na 6,94 ppm. Aromatski protoni benzenske jezgre nalaze se u karakterističnom području od 7,03-7,65 ppm, pri čemu su signali protona na metil-supstituiranom derivatu malo pomaknuti u više magnetsko polje. Također, pomaci protona spojeva **1** i **2** vrlo su slični, što dovodi do zaključka da supstituent nema značajan utjecaj na pomake signala u spektru.



Slika 1. <sup>1</sup>H NMR spektri *trans*-1 i *trans*-2

<sup>13</sup>C NMR spektri *trans*-izomera spojeva **1** i **2** prikazani su na slici 2 te u oba slučaja pokazuju odgovarajući broj signala: 7 singleta, 13 dubleta, 2 tripleta te 1 kvartet u slučaju metil-supstituiranog derivata.

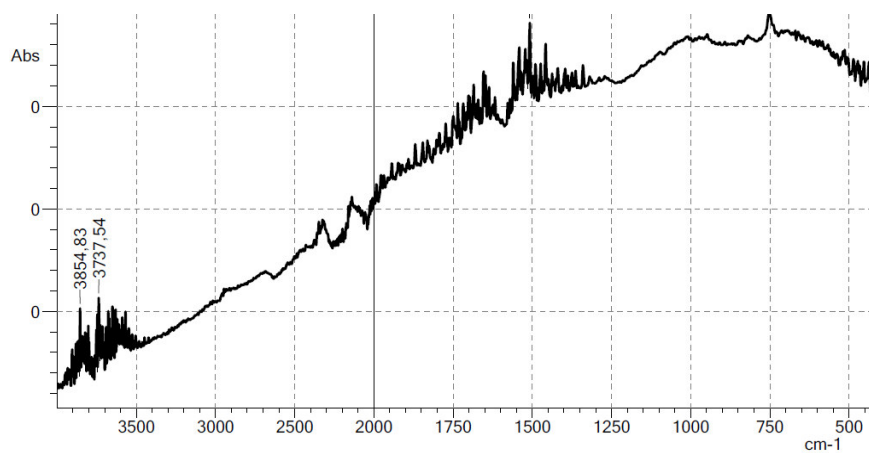




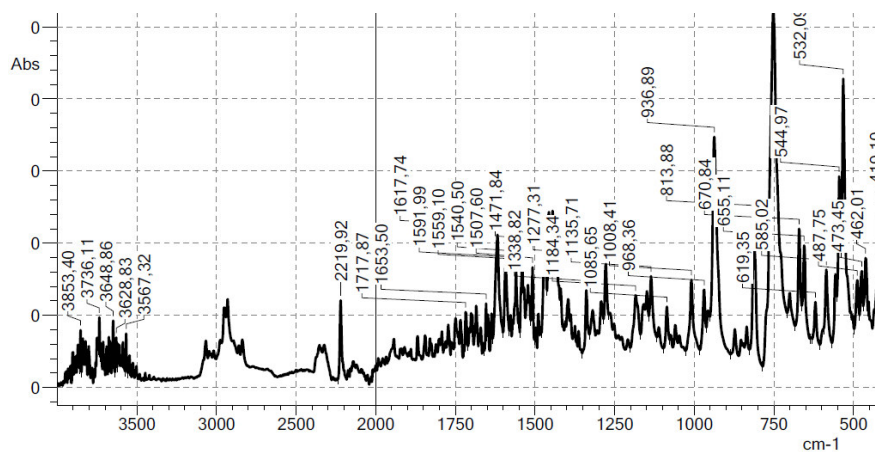
Slika 2.  $^{13}\text{C}$  NMR spektri *trans*-izomera spojeva 1 i 2

Struktura spoja dodatno je potvrđena IR spektroskopijom. IR spektri spojeva 1 i 2 prikazani su na slici 3 te pokazuju prisutnost C–C veza, što je u skladu sa strukturom.

a)

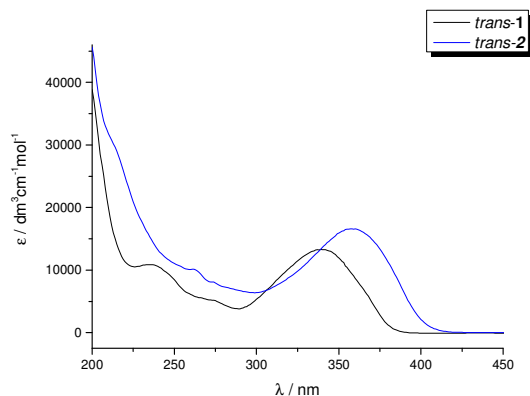


b)



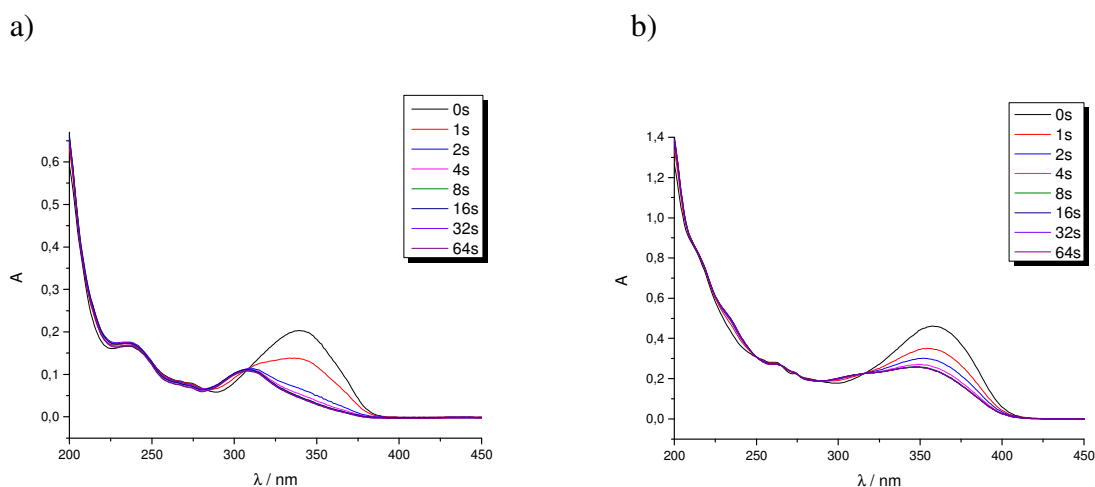
Slika 3. IR spektri spojeva a) 1, b) 2

Slika 4 prikazuje UV spektre *trans-1* i *trans-2* izomera. Dobiveni spojevi najbolje apsorbiraju UV zračenje u području valnih duljina od 300 do 350 nm što pokazuje da se radi o konjugiranim nezasićenim sustavima. Također je uočljiv i pomak maksimuma apsorpcije *trans*-izomera spoja **2** prema većim valnim duljinama u odnosu na *trans*-izomer spoja **1**.



Slika 4. UV spektri *trans-1* i *trans-2* (u etanolu)

Otapanjem izomera *trans-1* i *trans-2* u etanolu te snimanjem UV spektara u određenim vremenskim intervalima, provedena su preliminarna fotokemijska ispitivanja (slika 5).



Slika 5. Fotoliza a) *trans-1*, b) *trans-2* izomera

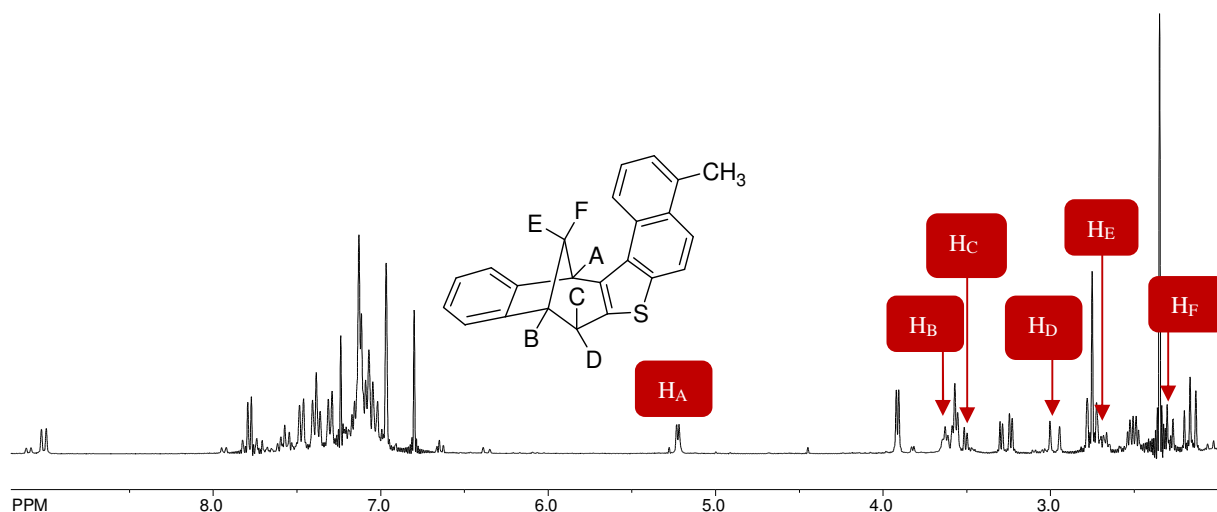
U oba slučaja došlo je do značajnog pada apsorpcije, te je pretpostavka da se u oba slučaja radi o reaktivnim sustavima.

U cilju sinteze novih fuzioniranih policikličkih sustava, pripremljeni spojevi **1** i **2** podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama.

### 3.3. Fotokemijska ciklizacija početnih spojeva 1 i 2

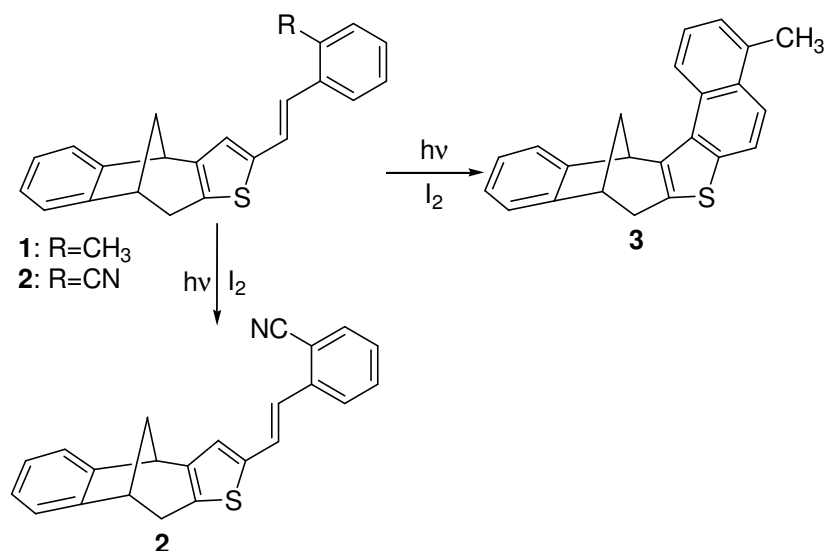
Smjesa izomera početnih spojeva **1** i **2** podvrgnuta je fotokemijskom osvjetljavanju uz prisutnost joda na valnoj duljini od 350 nm. Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u aerobnim uvjetima u toluenu kao otapalu tijekom 16 sati.

Slika 6 prikazuje sirovu reakcijsku smjesu metil-supstituiranog spoja **1**. Uz neproreagirani početni spoj **1**, mogu se uočiti signali i novog ciklizacijskog derivata **3**. I u ovom slučaju biciklo[3.2.1]oktadienski skelet je ostao sačuvan, što potvrđuju signali u alifatskom dijelu spektra. Signali oba spoja imaju vrlo slične pomake, osim protona H<sub>A</sub>, koji pokazuje značajan pomak u niže magnetsko polje u slučaju ciklizacijskog produkta **3**. U aromatskom dijelu <sup>1</sup>H NMR spektra spoja **3** nalaze se karakteristični aromatski protoni naftotiofena između 9,01 i 9,10 ppm, što potvrđuje strukturu nastalog fotoproducta.



Slika 6. <sup>1</sup>H NMR spektar fotoproducta **3**

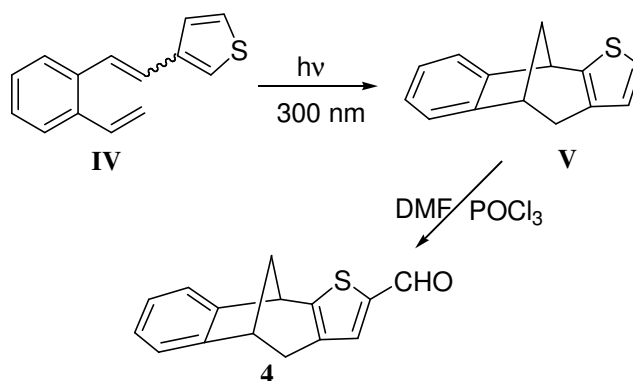
Također, osim osvjetljavanja spoja **1**, provedena je i fotokemijska ciklizacija spoja **2**. Međutim, za razliku od metil-supstituiranog derivata, <sup>1</sup>H NMR spektar sirove reakcijske smjese nakon provedene fotokemijske reakcije cijano-supstituiranog derivata nakon 16 sati ne ukazuje na nastajanje novog produkta (shema 4). Pretpostavka je da u ovom slučaju cijano-supstituent na benzenskoj jezgri znatno utječe na elektronsku strukturu spoja što dovodi do slabije reaktivnosti. Stoga, može se zaključiti da mala promjena na strukturi spoja može dovesti do drastičnog utjecaja na reakcijski mehanizam te do potpuno novih rezultata. U ovom slučaju do reakcije uopće nije moglo doći te je izoliran samo početni spoj **2**.


 Shema 4. Fotokemijska ciklizacija spojeva **1** i **2**

S obzirom da su prethodni eksperimenti pokazali da supstituent može značajno utjecati na elektronsku strukturu spoja, daljnjim istraživanjima se pokušalo ispitati kako položaj heteroatoma utječe na tijek reakcije. Kako bi se provela željena ispitivanja krenulo se u sintezu početnog aldehida, prethodno dobivenog iz 3-tienilnog derivata **IV**.

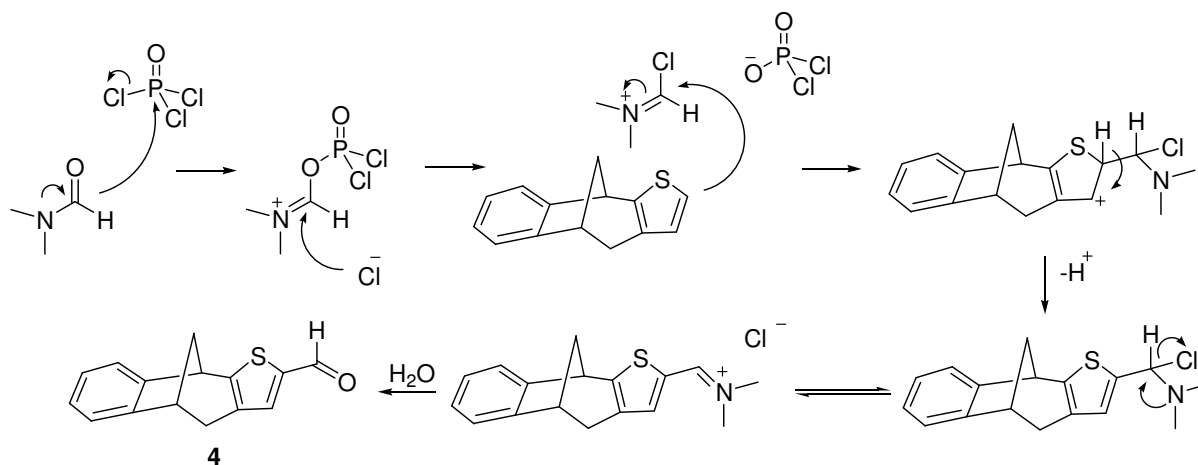
### 3.4. Sinteza tienil-karbaldehida **4**

Aldehid **4** je dobiven reakcijom formiliranja iz prethodno pripremljenog biciklo[3.2.1]oktadienskog sustava **V** (shema 5), koji je sintetiziran reakcijom fotokemijske ciklizacije stilrnog derivata **IV**.


 Shema 5. Sinteza aldehida **4**

Mehanizam reakcije formiliranja prikazan je na shemi 6. Reakcijom supstituiranog amida i fosforoksi-klorida nastaje Vilsmeierov reagens (elektofilni kloriminijev ion), koji

reagira s tiofenom na biciklo[3.2.1]oktadienskoj strukturi stvarajući iminijev ion, nakon čega hidrolizom nastaje odgovarajući karbaldehid.

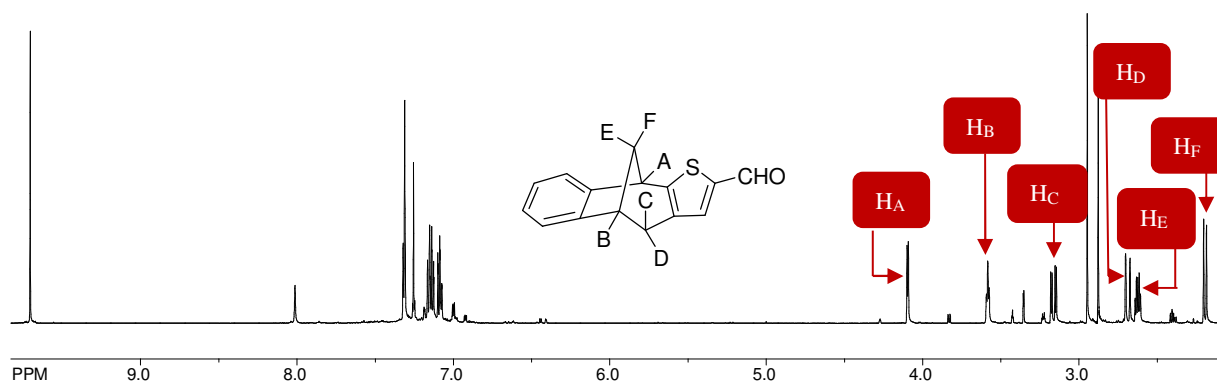


Shema 6. Mehanizam nastanka aldehida **4** reakcijom formiliranja

Produkt **4** je vrlo uspješno dobiven u iskorištenju od 68% te je okarakteriziran spektroskopskim metodama.

$^1\text{H}$  NMR spektar spoja **4** (slika 7) prikazuje 6 signala u alifatskom dijelu u području od 2,18-4,10 ppm, koji odgovaraju protonima biciklo[3.2.1]oktadienske strukture.

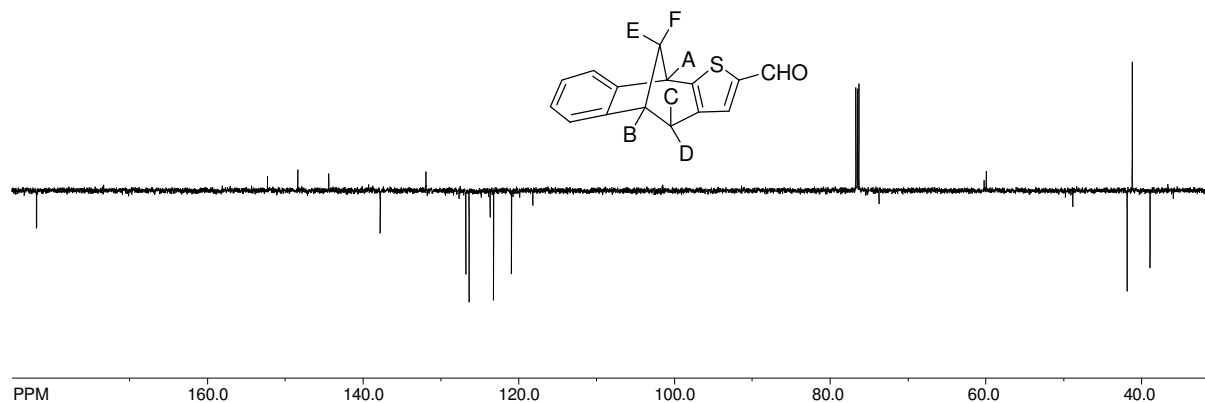
U aromatskom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra nalaze se 4 signala aromatskih protona s karakterističnom konstantom sprege od  $\approx 7,7$  Hz, te 1 singlet koji odgovara tiofenskom protonu. Karakteristični singlet na 9,71 ppm odgovara protonu karbonilne skupine.



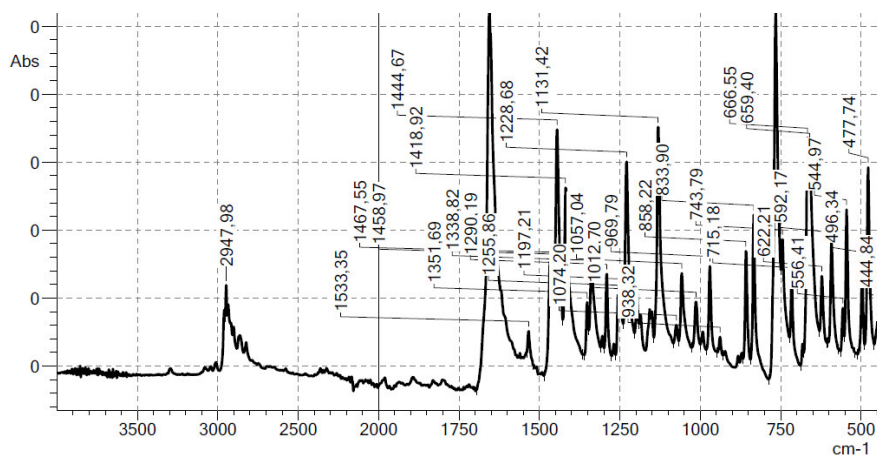
Slika 7.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **4**

Struktura spoja **4** potvrđena je  $^{13}\text{C}$  NMR spektrom koji pokazuje odgovarajući broj signala: 5 singleta, 7 dubleta, 2 tripleta i 1 singlet, pri čemu se na 181,94 ppm jasno može uočiti C atom aldehidne skupine (slika 8).




 Slika 8.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4

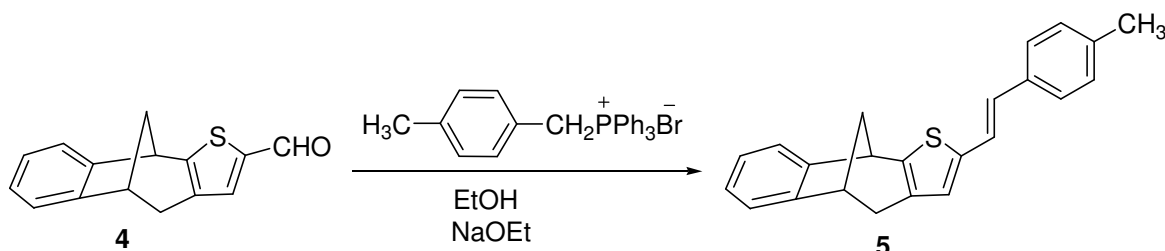
Slika 9 prikazuje IR spektar spoja 4 gdje se jasno može vidjeti prisutnost karbonilne skupine na  $1656\text{ cm}^{-1}$ .



Slika 9. IR spektar spoja 4

### 3.5. Sinteza spoja 5 Wittigovom reakcijom

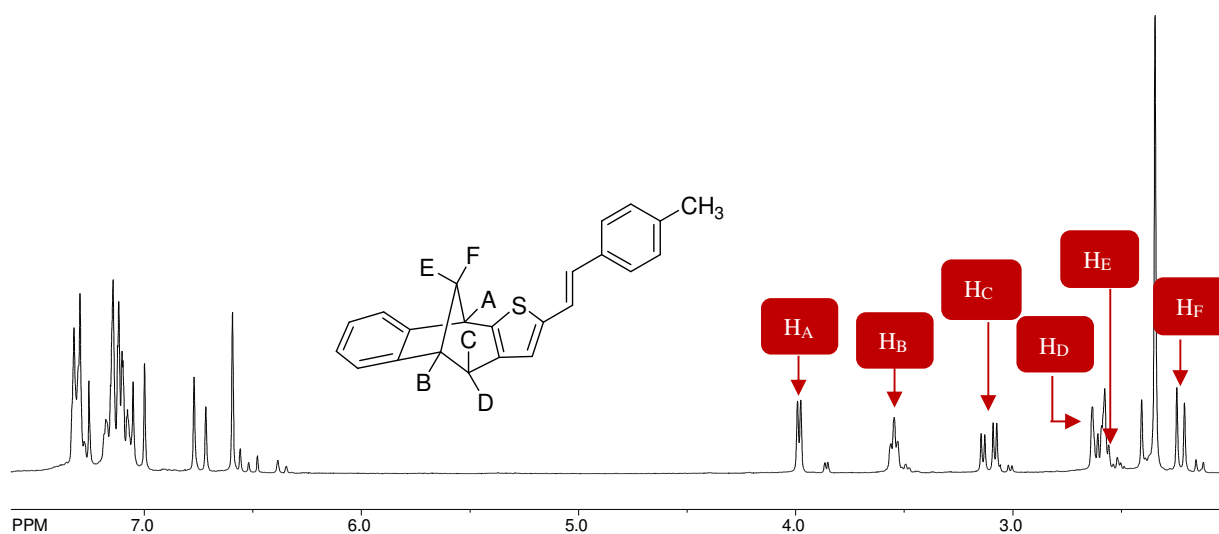
Wittigovom reakcijom pripravljenog aldehyda **4** i odgovarajuće monofosfonijeve soli (shema 7) dobiven je konjugirani produženi sustav **5**. Reakcija se odvija u jednom stupnju u kojem se odgovarajući aldehid dodaje otopini monofosfonijeve soli uz natrijev etoksid kao bazu. Ova reakcija nije stereospecifična pa je produkt **5** dobiven u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera u omjeru 1 : 5.



Shema 7. Sinteza spoja 5

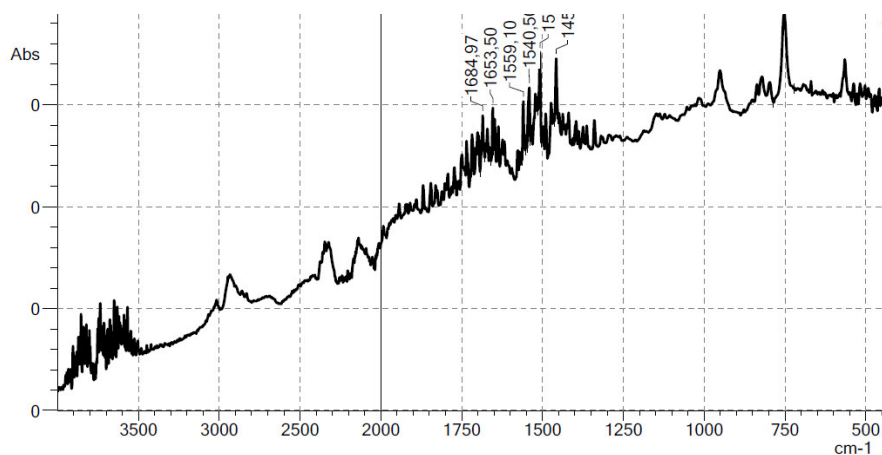
Iskorištenje reakcije na smjesi izomera je 46%, međutim uslijed vrlo malog udjela *cis*-izomera spoja **5**, izoliran je i pročišćen samo *trans*-izomer.

Na slici 10 prikazan je  $^1\text{H}$ NMR spektar spoja *trans*- **5**. U alifatskom dijelu spektra u području od 2,21-3,99 ppm može se vidjeti uzorak od 6 signala koji su karakteristični za biciklo[3.2.1]strukturu. U aromatskom dijelu spektra vide se 2 signala etenskih protona, signal tiofenskog protona i 8 signala aromatskih protona benzenske jezgre. Signali 2 etenska dubleta vide se na 6,74 i 7,02 ppm s karakterističnim konstantama za vicinalne *trans*-sprege od 16,0 Hz. Na 6,59 ppm vidi se singlet koji odgovara tiofenskom protonu. Aromatski protoni benzenske jezgre vide se u području od 7,06-7,35 ppm.



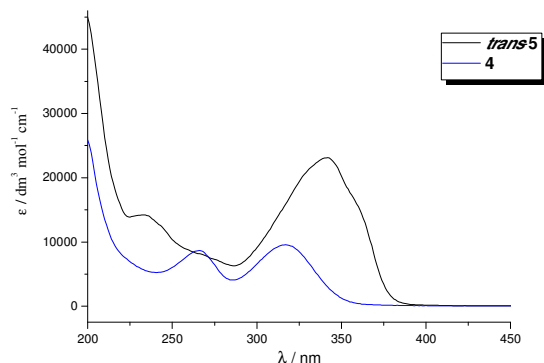
Slika 10.  $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **5**

Struktura spoja **5** dodatno je potvrđena IR spektrom prikazanim na slici 11, koji pokazuje prisutnost C–C veza, što je u skladu sa strukturom spoja.



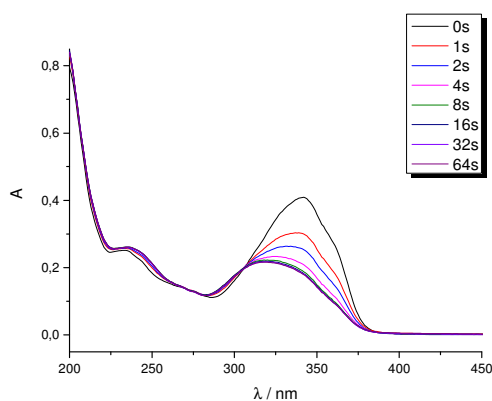
Slika 11. IR spektar spoja **5**

Slika 12 prikazuje usporedbu UV spektara početnog aldehida **4** i produkta **5**. Oba spoja apsorbiraju u području od 300 do 400 nm. Također, produkt **5**, uslijed produžene konjugacije, pokazuje batokromni i hiperkromni pomak u odnosu na aldehyd **4**.



Slika 12. UV spektri *trans*-**5** i spoja **4**

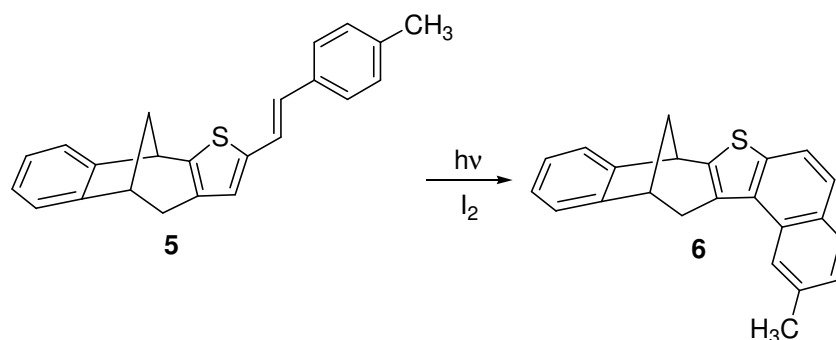
Također, preliminarna fotokemijska ispitivanja provedena su otapanjem *trans*-izomera spoja **5** u etanolu ( $c=10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ ) pri čemu su u određenim vremenskim intervalima snimljeni UV spektri (slika 13). Uslijed pada apsorbancije s vremenom, pretpostavka je da se uz primarnu *cis*-/*trans*-izomerizaciju, odvijaju i drugi fotokemijski procesi.



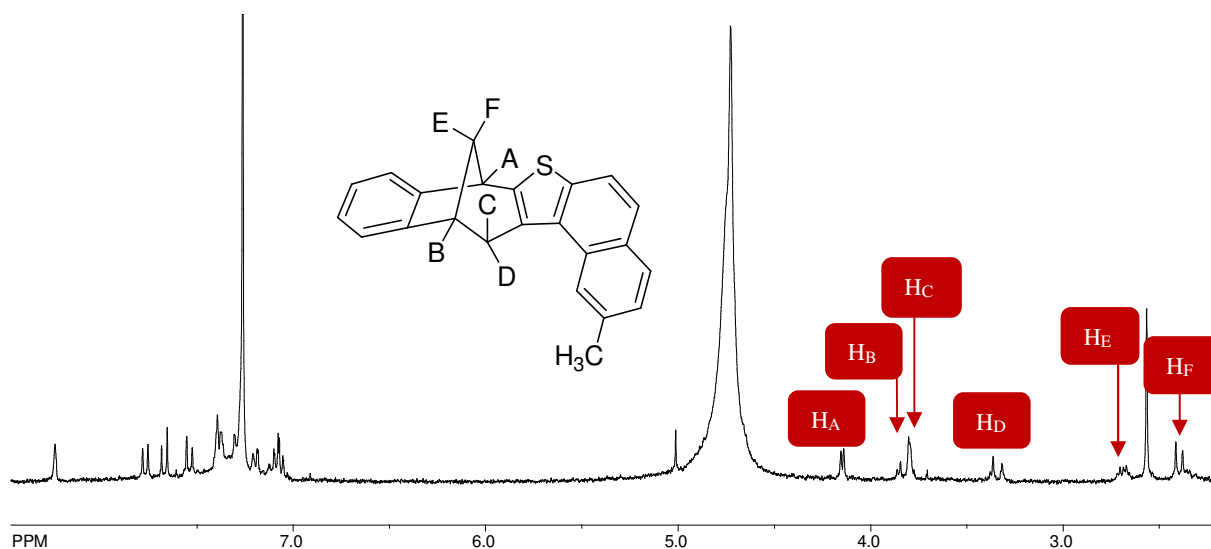
Slika 13. Fotoliza *trans*-**5** izomera

### 3.6. Fotokemijska ciklizacija spoja **5**

Kako bi se dobio fuzionirani policiklički biciklo[3.2.1]oktadienski sustav provedena je fotokemijska ciklizacija spoja **5** (shema 8). Reakcija je provedena u toluenu kao otapalu uz prisutnost joda tijekom 5 sati osvjetljavanjem na valnoj duljini od 350 nm.  $^1\text{H}$  NMR spektar sirove reakcijske smjese pokazuje da je reakcija ciklizacije uspješno provedena te je dobiven produkt u iskorištenju od 28%.

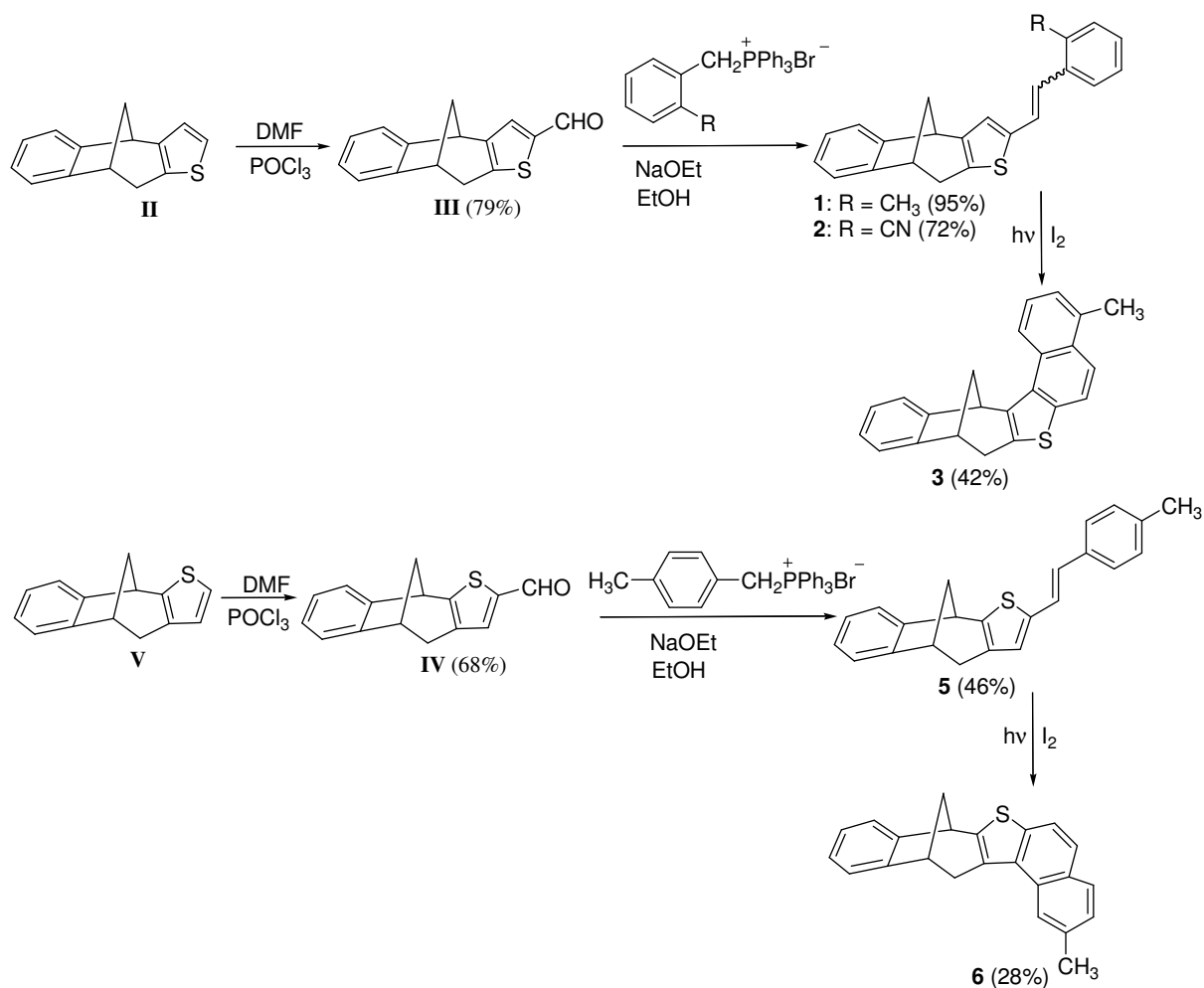

 Shema 8. Sinteza fotoproducta **6**

Alifatski dio  $^1\text{H}$  NMR spektra (slika 14) potvrđuje da je biciklo[3.2.1]oktadienska struktura ostala sačuvana. Također, signali protona u alifatskom dijelu imaju slične pomake u odnosu na pomake protona početnog spoja **5**. Razlika je u protonima H<sub>C</sub> i H<sub>D</sub>, koji su pomaknuti u niže magnetsko polje, uslijed prisutnosti naftotiofenske jezgre. Aromatski protoni fotoproducta **6** nalaze se u području od 7,08-7,77 ppm.


 Slika 14.  $^1\text{H}$  NMR spektar fotoproducta **6**

U ovom radu provedene su reakcije na položaju 2 tiofenskog prstena u cilju pripreme novih heteropolicikličkih biciklo[3.2.1]oktadienskih sustava. Reakcije formiliranja uspješno su provedene na dva tiofenska derivata **III** i **4**, s različitim položajem atoma sumpora u prstenu, u vrlo dobrom iskorištenju od 46% do 79%. Wittigove reakcije uspješno su provedene te su dobivena tri nova stirlina derivata **1**, **2** i **5** (46-95%), supstituirana metilnom, odnosno cijano-skupinom. Fotokemijska ciklizacija provedena je na dobivenim sustavima, koji su pokazali različito fotokemijsko ponašanje, ovisno o supstituentu na benzenskoj jezgri, kao i položaju heteroatoma u tiofenskom prstenu. Stoga su metil-supstituirani derivati

uspješno dali ciklizacijski produkt **3**, odnosno **6**, dok se spoj supstituiran cijano-skupinom pokazao nereaktivan. Također, *p*-supstituirani derivat **5** pokazao se kao puno reaktivniji te je potpuna konverzija postignuta već nakon 5 sati, za razliku od *o*-supstituiranog spoja **1**, gdje su izolirane veće količine neproreagiranog početnog spoja i nakon 16 sati osvjetljavanja. Ovi rezultati pokazali su kako mala promjena u strukturi molekule može značajno utjecati na elektronsku strukturu, a time i na sam reakcijski mehanizam, te dovesti do niza novih kompleksnih policikličkih struktura, interesantnih za daljnja ispitivanja.



Shema 9.

## 4. EKSPERIMENTALNI DIO

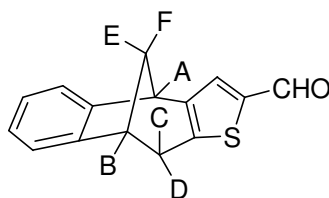
### 4.1. Opće napomene

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri snimljeni su na instrumentima Bruker AV-600 odnosno AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za  $^1\text{H}$  jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za  $^{13}\text{C}$  jezgre. NMR spektri snimani su u  $\text{CDCl}_3$  kao otapalu koristeći tetrametilsilan kao referenciju. UV spektri snimljeni su na Varian CARY 50 UV / VIS spektrofotometru. Tališta su određena na Original Kofler Mikroheitz Tisch uređaju (Reichert, Wien). Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru Rayonet RPR 100, opremljenom sa 16 žarulja uskog spektra (RPR 300 nm i 350 nm). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenima silikagelom (Kemika, Merck, Across 0,063 – 0,2 nm) i na pločama presvučenima tankim slojem silikagela (0,2 i 0,5 mm, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck).

Otapala su pročišćavana destilacijom. Spojevi tiofen-2-karbaldehid (Aldrich), tiofen-3-karbaldehid (Aldrich) i paraformaldehid (Aldrich) su kupovne kemikalije. Difosfonijeva sol  $\alpha,\alpha'$ -*o*-ksilendibromida te monofosfonijeve soli *o*-tolilbromida, *o*-cijanofenilbromida i *p*-tolilbromida priređene su u našem laboratoriju.

## 4.2. Priprava adehida III

U okrugloj tikvici od 10 ml otopi se 0,35 g (0,0017 mol) spoja **II** u 1,4 ml (0,019 mol) suhog *N,N*-dimetilformamida. Tikvica se zatvori klorkalcijskom cijevi te se stavi u ledenu kupelj. Kada se postigne temperatura od 12°C doda se 0,28 g (0,00183 mol, 1,1 eq) fosforoksi-klorida te se otopina miješa na magnetskoj miješalici još 15 minuta. Zatim se uklanja ledena kupelj, a nastala bakrenocrvena otopina se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon toga se tikvica ponovno stavlja u ledenu kupelj i reakcijska smjesa se neutralizira s 10%-tnom otopinom NaOH (2 ml). Nastali produkt se ekstrahira s dietil-eterom (60 ml). Nakon sušenja organskog sloja na MgSO<sub>4</sub> (oko 40 minuta) i uparavanja dietil-etera, dobiven je spoj **III** u obliku žutih kristalića.



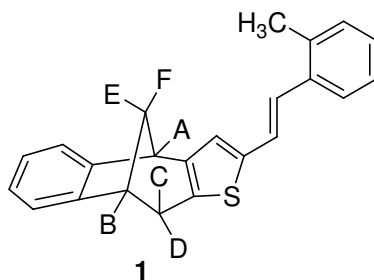
**III**

**5-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,14</sup>]pentadeka-2(6),3-dien-4-karbaldehid (III):** žuti kristali;  $T_f = 128 - 130$  °C; Rf = 0.31 (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 318 (9727), 269 (14811), 226 (30667, sh), 207 (72993); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta/ppm$ : 9,74 (s, 1H, CHO), 7,49 (s, 1H, H-t), 7,32 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-ar), 7,14 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H-ar), 7,12 (dt, 1H,  $J = 7,5; 1,0$  Hz, H-ar), 7,07 (dt, 1H,  $J = 7,5; 1,0$  Hz, H-ar), 4,03 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, H<sub>A</sub>), 3,61 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz, H<sub>B</sub>), 3,34 (dd, 1H,  $J = 4,8; J = 17,7$  Hz, H<sub>C</sub>), 2,87 (d, 1H,  $J = 17,7$  Hz, H<sub>D</sub>), 2,54–2,59 (m, 1H, H<sub>E</sub>), 2,13 (d, 1H,  $J = 10,5$  Hz, H<sub>F</sub>).

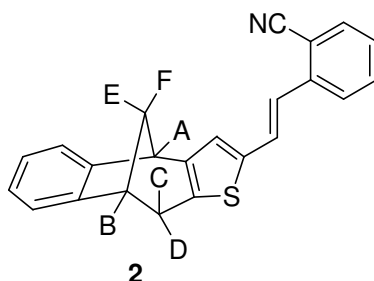
## 4.3. Priprava početnih spojeva 1 i 2 Wittigovom reakcijom

U dvogrllu tikvicu od 100 ml stavi se odgovarajuća količina ( **1**: 0,28 g, 0,00062 mol, 1,25 eq; **2**: 0,29 g, 0,00062mol, 1,25 eq) odgovarajuće monofosfonijeve soli i 10 ml apsolutnog etanola sušenog na molekulskim sitima. Nakon toga se doda 0,12 g (0,0005 mol) karbaldehida **III**, odnosno **4**, koji je prethodno otopljen u 20 ml apsolutnog etanola i tikvica se zatvori klorkalcijskom cijevi. U lijevak za dokapavanje stavi se 5 ml apsolutnog etanola i postupno otopi 0,014 g (0,00062 mol, 1,25 eq) elementarnog natrija. Otopina nastalog natrijevog etoksida se dokapa u suspenziju soli, a brzinu dokapavanja etoksida u reakcijsku smjesu određuje brzina konverzije nastalog ilida, što se prati promjenom boje iz blijedo-žute u tamno narančastu boju. Nastala otopina ostavi se miješati preko noći. Nakon toga etanol se

otpari do suha i sirova reakcijska smjesa se otopi u vodi i toluenu, te se ekstrahira s toluenom (3 x 20 ml). Toluenu se otpari nakon sušenja organskog sloja na MgSO<sub>4</sub> (oko 40 minuta) pri čemu se dobiva bezbojni uljasti produkt **1** i kristalinični produkt **2** žute boje. Dobivena smjesa izomera razdvaja se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz čisti petroleter kao eluens. U zadnjim frakcijama izolirani su *trans*-izomeri spoja **1** i **2**. Spoj **1** dobiven je u iskorištenju od 95%, a spoj **2** u iskorištenju od 72%.



**4-[(E)-2-(2-metilfenil)etenil]-5-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2</sup>,6.0<sup>9</sup>,14]pentaena-2(6),3,9,11,13-pentaen (*trans*-1):** bezbojno ulje; R<sub>f</sub> = 0.77 (petroleter); UV (96% EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 340 (13304), 275 (5139, sh), 235 (10968); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 2219, 1472, 937; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7,48 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-ar), 7,31 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-ar), 7,10 – 7,20 (m, 4H, H-ar), 7,07 (dt, 2H, *J* = 7,0; 1,4 Hz, H-ar), 7,00 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, H-et), 6,93 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz, H-et), 6,81 (s, 1H, H-t), 3,92 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, H<sub>A</sub>), 3,58 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz, H<sub>B</sub>), 3,27 (dd, 1H, *J* = 17,2; 5,0 Hz, H<sub>C</sub>), 2,76 (d, 1H, *J* = 17,2 Hz, H<sub>D</sub>), 2,46 – 2,56 (m, 1H, H<sub>E</sub>), 2,35 (s, -CH<sub>3</sub>), 2,16 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz, H<sub>F</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$ ppm: 151,11 (s), 145,01 (s), 142,66 (s), 140,32 (s), 136,19 (s), 135,51 (s), 131,38 (s), 130,38 (d), 127,23 (d), 126,52 (d), 126,39 (d), 126,15 (d), 124,95 (d), 124,60 (d), 124,19 (d), 123,63 (d), 123,22 (d), 120,88 (d), 42,32 (d), 42,13 (t), 40,51 (d), 31,89 (t), 19,87 (q).



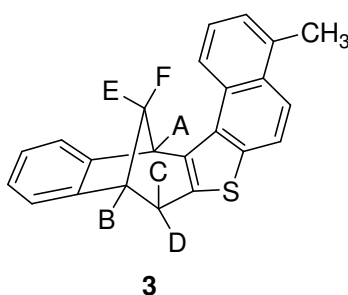
**2-[(E)-2-{5-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2</sup>,6.0<sup>9</sup>,14]pentaena-4-il}etenil]benzonitril (*trans*-2):** žuti kristali; *T*<sub>f</sub> = 159 – 161 °C; R<sub>f</sub> = 0.64 (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 357 (16592), 263 (10048, sh); IR



$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 2219, 1472, 937;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7,65 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H-ar), 7,59 (dd, 1H,  $J = 7,9$ ; 1,7 Hz, H-ar), 7,51 (dt, 1H,  $J = 7,9$ ; 1,3 Hz, H-ar), 7,20 – 7,34 (m, 4H, H-ar), 7,04-7,16 (m, 3H, H-ar/H-et), 6,94 (s, 1H, H-t), 3,94 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 3,59 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 3,29 (dd, 1H,  $J = 17,2$ ; 5,1 Hz,  $\text{H}_C$ ), 2,78 (d, 1H,  $J = 17,2$  Hz,  $\text{H}_D$ ), 2,46 – 2,58 (m, 1H,  $\text{H}_E$ ), 2,15 (d, 1H,  $J = 10,4$  Hz,  $\text{H}_F$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$ ppm: 155,01 (s), 150,42 (s), 148,28 (s), 144,39 (s), 144,37 (s), 144,31 (s), 140,04 (s), 132,67 (d), 132,09 (d), 126,47 (d), 126,06 (d), 125,98 (d), 125,93 (d), 125,22 (d), 124,38 (d), 123,16 (d), 121,21 (d), 120,41 (d), 41,79 (d), 41,55 (t), 39,90 (d), 31,48 (t).

#### 4.4. Fotokemijska ciklizacija početnih spojeva 1 i 2

Smjesa izomera početnih spojeva **1** i **2** otopljena je u toluenu, kojemu je dodana mala količina joda, te osvjetljavana u kvarcnoj kiveri u fotokemijskom reaktoru Rayonet na 350 nm preko noći. Nakon osvjetljavanja otapalo je upareno do suha, a reakcijska smjesa je kromatografirana na koloni punjenoj silikagelom uz smjesu petroleter/eter kao eluens. Izoliran je fotoprodukt **3** u iskorištenju od 42%. Osvjetljavanjem spoja **2** nije došlo do reakcije, te je izoliran samo početni spoj.



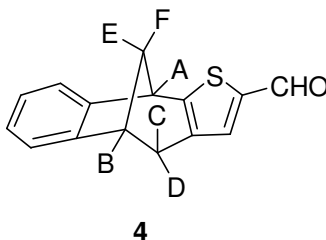
#### 8-metil-13-tiaheksaciklo[14.6.1.0<sup>2,14</sup>.0<sup>3,12</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>17,22</sup>]trikoza-

**2(14),3(12),4(9),5,7,10,17(22),18,20-nonaen (3)**: bezbojno ulje;  $R_f = 0,76$  (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH)  $\lambda_{\max}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ): 325 (14944), 263 (14130, sh), 236 (25089);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm: 9,01 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz, H-ar), 7,00 – 7,80 (m, 8H, H-ar), 5,23 (d, 1H,  $J = 4,9$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 3,63 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 3,53 (dd, 1H,  $J = 16,7$ ; 5,1 Hz,  $\text{H}_C$ ), 2,75 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 2,97 (d, 1H,  $J = 16,7$  Hz,  $\text{H}_D$ ), 2,64 – 2,72 (m, 1H,  $\text{H}_E$ ), 2,28 (d, 1H,  $J = 9,9$  Hz,  $\text{H}_F$ ).

#### 4.5. Priprava tienil-karbadehida 4

U okrugloj tikvici od 10 ml otopi se 0,08 g (0,0004 mol) spoja **V** u 0,3 ml (0,0041 mol) suhog *N,N*-dimetilformamida. Tikvica se zatvori klorkalcijskom cijevi te se stavi u

ledenu kupelj. Kada se postigne temperatura od 12°C doda se 0,06 g (0,0004 mol, 1,1 eq) fosforoksi-klorida te se otopina miješa na magnetskoj miješalici još 15 minuta. Zatim se uklanja ledena kupelj, a nastala bakrenocrvena otopina se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon toga se tikvica ponovno stavlja u ledenu kupelj i reakcijska smjesa se neutralizira s 10%-tnom otopinom NaOH (2 ml). Nastali produkt se ekstrahira s dietil-eterom (60 ml). Nakon sušenja organskog sloja na MgSO<sub>4</sub> (oko 40 minuta) i uparavanja dietil-etera, dobiven je spoj **4** u obliku žutih kristalića u iskorištenju od 68%.

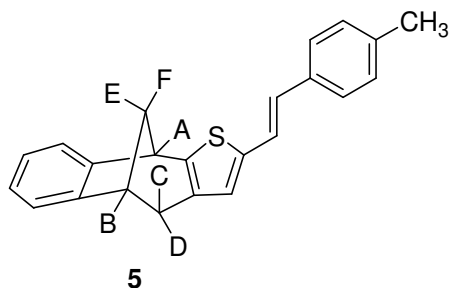


**3-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,14</sup>]pentadeka-2(6),4,9,11,13-pentaen-4-karbaldehid (4):** žuti kristali:  $T_f = 75 - 77$  °C;  $R_f = 0.31$  (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ): 317 (9804), 265 (8881); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 2948, 1656, 1445, 938; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta_{ppm}$ : 9,71 (s, 1H, CHO), 7,30 – 7,33 (m, 2H, H-ar), 7,12 – 7,17 (m, 2H, H-ar), 7,09 (dt, 1H,  $J = 7,75$ ; 1,3 Hz, H-ar), 4,09 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz, H<sub>A</sub>), 3,58 (t, 1H,  $J = 5,1$  Hz, H<sub>B</sub>), 3,16 (dd, 1H,  $J = 17,0$ ; 5,1 Hz, H<sub>C</sub>), 2,69 (d, 1H,  $J = 17,0$  Hz, H<sub>D</sub>), 2,60 – 2,65 (m, 1H, H<sub>E</sub>), 2,19 (d, 1H,  $J = 10,2$  Hz, H<sub>F</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta_{ppm}$ : 152,28 (s), 148,41 (2s), 144,41 (s), 137,79 (d), 131,96 (s), 126,79 (d), 126,38 (d), 123,25 (d), 120,95 (d), 41,88 (d), 41,19 (t), 38,90 (d), 31,43 (t).

#### 4.6. Priprava spoja **5** Wittigovom reakcijom

U dvogrlu tikvicu od 100 ml stavi se 0,14 g (0,00031 mol, 1,25 eq) monofosfonijeve soli *p*-tolilbromida i 10 ml apsolutnog etanola sušenog na molekulskim sitima. Nakon toga se doda 0,06 g (0,00025 mol) karbaldehida **4** koji je prethodno otopljen u 20 ml apsolutnog etanola i tikvica se zatvori klorkalcijском cijevi. U lijevak za dokapavanje stavi se 5 ml apsolutnog etanola i postupno otopi 0,007 g (0,00031 mol, 1,25 eq) elementarnog natrija. Otopina nastalog natrijevog etoksida se dokapa u suspenziju soli, a brzinu dokapavanja etoksida u reakcijsku smjesu određuje brzina konverzije nastalog ilida, što se prati promjenom boje iz blijedo-žute u tamno narančastu boju. Nastala otopina ostavi se miješati preko noći. Nakon toga etanol se otpari do suha i sirova reakcijska smjesa se otopi u vodi i toluenu, te se ekstrahira s toluenom (3 x 20 ml). Toluenu se otpari nakon sušenja organskog sloja na MgSO<sub>4</sub>

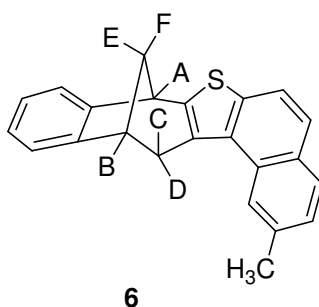
(oko 40 minuta) pri čemu se dobiva bezbojni uljasti produkt **5**. Dobivena smjesa izomera razdvaja se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz smjesu petroleter/eter kao eluens. Nakon kolonske kromatografije dobivena je smjesa *cis*- i *trans*-izomera spoja **5** u iskorištenju od 46%.



**4-[(E)-2-(4-metilfenil)etenil]-3-tiatetraciklo[6.6.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,14</sup>]pentadeka-2(6),4,9,11,13-pentaen (5)**: bezbojno ulje; R<sub>f</sub> = 0.75 (petroleter/dietil-eter 10:1); UV (96% EtOH)  $\lambda_{max}/nm$  ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 341 (23135), 234 (14183, sh); IR  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 1685, 1540; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7,06 – 7,35 (m, 8H, H-ar), 7,02 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, H-et), 6,74 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, H-et), 6,59 (s, 1H, H-t), 3,98 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, H<sub>A</sub>), 3,55 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz, H<sub>B</sub>), 3,11 (dd, 1H, *J* = 17,0; 5,0 Hz, H<sub>C</sub>), 2,60 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz, H<sub>D</sub>), 2,45 – 2,56 (m, 1H, H<sub>E</sub>), 2,23 (d, 1H, *J* = 10,3 Hz, H<sub>F</sub>).

#### 4.7. Priprava ciklizacijskog fotoproducta **6**

Smjesa izomera početnog spoja **5** otopljena je u toluenu, kojemu je dodana mala količina joda, te osvjetljavana u kvarcnoj kiveri u fotokemijskom reaktoru Rayonet na 350 nm tijekom 5 sati. Nakon osvjetljavanja otapalo je upareno do suha, a kao produkt je dobiven spoj **6** u iskorištenju od 28%.



**10-metil-3-tiaheksaciklo[14.6.1.0<sup>2,14</sup>.0<sup>4,13</sup>.0<sup>7,12</sup>.0<sup>17,22</sup>]trikoza-2(14),4(13),5,7(12),8,10,17(22),18,20-nonaen (6)**: bezbojno ulje; R<sub>f</sub> = 0.76 (petroleter/dietil-eter 10:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7,24 (s, 1H, H-ar), 7,77 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-ar), 7,67 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-ar), 7,55 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-ar), 7,30 – 7,40 (m, 3H, H-ar),

## EKSPERIMENTALNI DIO

7,16 – 7,22 (m, 1H, H-ar), 7,08 (dd, 1H,  $J = 6,8; 1,8$  Hz, H-ar), 4,15 (d, 1H,  $J = 4,1$  Hz, H<sub>A</sub>), 3,76 – 3,87 (m, 2H, H<sub>B</sub>, H<sub>C</sub>), 3,34 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz, H<sub>D</sub>), 2,65 – 2,74 (m, 1H, H<sub>E</sub>), 2,40 (d, 1H,  $J = 10,3$  Hz, H<sub>F</sub>).

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom radu provedena je funkcionalizacija na tiofenskoj jezgri u cilju dobivanja novih policikličkih struktura koje sadrže biciklo[3.2.1]oktadienski kostur. Wittigovom reakcijom u jednom koraku uspješno je provedena sinteza spoja **1** i **2**. Aldehid **III** pripremljen je iz strukture **II** koja je prethodno dobivena u laboratoriju, dok je aldehid **4** sintetiziran kao novi spoj u iskorištenju od 68%. Sintetizirani spojevi **1** i **2** dobiveni su u vrlo dobrom iskorištenju, kao smjesa *cis*- i *trans*-izomera. S obzirom da spojevi **1** i **2** imaju vrlo slične spektroskopske karakterizacije bilo je moguće izolirati samo *trans*-izomere.

Pripremljeni spojevi **1** i **2** podvrgnuti su daljnjim fotokemijskim reakcijama u cilju sinteze fuzioniranih policikličkih sustava. Reakcije fotokemijske ciklizacije konjugiranih sustava **1** i **2** provedene su osvjetljavanjem uz prisutnost joda na valnoj duljini od 350 nm u toluenu kao otapalu. Fotokemijskom reakcijom spoja **1** izoliran je ciklizacijski produkt **3** u 42%-tnom iskorištenju, dok osvjetljavanjem spoja **2** nije došlo do reakcije. Iz ovoga se može zaključiti da mala promjena u strukturi spoja može dovesti do drastičnog utjecaja na reakcijski mehanizam.

U cilju ispitivanja utjecaja položaja heteroatoma na tijek reakcije, provedene su reakcije na 3-tienilnom sustavu. Formiliranjem tiofenske jezgre dobiveni aldehid **4** podvrgnut je Wittigovoj reakciji te je kao produkt izoliran stirilni sustav **5** u iskorištenju od 46%, koji je zatim fotokemijski cikliziran. Osvjetljavanjem smjese izomera spoja **5** uz prisutnost joda na valnoj duljini od 350 nm u toluenu kao otapalu izoliran je ciklizacijski produkt **6** u iskorištenju od 28%.

Također, *p*-supstituirani derivat **5** pokazao se kao puno reaktivniji te je potpuna konverzija postignuta već nakon 5 sati, za razliku od *o*-supstituiranog spoja **1**, gdje su izolirane veće količine neproreagirano početnog spoja i nakon 16 sati osvjetljavanja.

Iz ovih rezultata može se zaključiti da položaj heteroatoma može značajno utjecati kako na sam mehanizam reakcije tako i na iskorištenje.

**6. LITERATURA**

- [1] F.F. Blicke, in *Thiophene and Its Derivatives*, (H.D. Hartough, Ed.), Interscience, New York, 1952, pp. 29-45
- [2] B. Bak, D. Christensen, L. Hansen-Nygaard and J. Rastrup-Andersen; *J. Mol. Spectrosc.*, 1961, **7**, 58.
- [3] E. W. Fager; *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 2217.
- [4] G. Henrio and J. Morel; *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2167.
- [5] D. M. Braitsch and R. Kumarappan; *J. Organomet. Chem.*, 1975, **84**, C37.
- [6] R. H. Schlessinger and G.S. Ponticello; *J. Am. Soc.*, 1967, **89**, 7138.
- [7] U. Gelius, B. Roos and P. Siegbahn; *Theor. Chim. Acta*, 1972, **27**, 171.
- [8] J. Kao and L. Radom; *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 311.
- [9] S. Gronowitz; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1963, **1**, 1.
- [10] H. Hogeveen; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1966, **85**, 1072.
- [11] S. Gronowitz; *Org. Compd. Sulphur, Selenium, Tellurium*, 1975, **3**, 400.
- [12] G. W. Stacy, F. W. Villaescusa and T. E. Wollner; *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 4074.
- [13] M. S. El Shanta, R. M. Scrowston and M. V. Twigg; *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2364.
- [14] H. Wynberg; *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 65.
- [15] H. Wynberg, R. M. Kellogg, H. van Driel and G. E. Beekhuis; *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 3501.
- [16] E. E. van Tamelen and T. H. Whitesides; *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 6129.
- [17] A. Mehlhorn, F. Fratev and V. Money; *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3627.
- [18] R. J. Gillespie, A. E. A. Porter and W.E. Willmott; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 85.
- [19] J. Z. Mortensen, B. Hedegaard and S.-O. Lawesson; *Tetrahedron*, 1971, **27**, 3839.
- [20] G. Maas. And C. Hummel; *Chem. Ber.*, 1980, **113**, 3679.
- [21] B. I. Rosen and W. P. Weber; *Tetrahdron Lett.*, 1977, 151.
- [22] C. Jutz, R. M. Wagner and H.-G. Löbering; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, **13**, 737.
- [23] G. Marino; *Int. J. Sulfur Chem., Part C*, 1972, **7**, 61.
- [24] B. Iddon and R. M. Scrowston; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1970, **11**, 177.
- [25] T. Stone, O. Shiromaru, S. Igarashi, E. Kato and M. Sawara; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 1126.
- [26] Ya. L. Gol'dfarb, S. Z. Taitis and L. I. Belen'kii; *Tetrahedron*, 1963, **19**, 1851.

## LITERATURA

- [27] D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins and R. L. Snowden; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 201.
- [28] D. W. Allen; *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 1490.
- [29] E. Wenkert, T. W. Ferreira and E. L. Michelotti; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 637.
- [30] D. N. Reinhoudt; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1977, **21**, 253.
- [31] P. L. Beltrame, M. G. Cattania, V. Redaelli and G. Zecchi; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1977, 706.
- [32] P. Caramella, G. Cellerino, P. Grünanger, F. M. Albin and M. R. Re Cellerino; *Tetrahedron*, 1978, **34**, 3545.
- [33] P. W. Lert and C. Trindle; *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 6392.
- [34] B. Iddon; *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1972, **14**, 331.
- [35] T. Nakano, C. Rivas, C. Perez and K. Tori; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 2322.
- [36] G. O. Schenck, W. Hartmann and R. Steinmetz; *Chem. Ber.*, 1963, **96**, 498.
- [37] T. S. Cantrell; *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3063.
- [38] W. H. Cherry, J. T. Craig, Q. N. Porter, H. G. Upstill and S. Sternhell; *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4727.
- [39] C. M. Camaggi, R. Leardini and P. Zanirato; *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1570.
- [40] W. Lehnert; *Tetrahedron*, 1972, **28**, 663.
- [41] C. Westerlund; *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, **17**, 1765.
- [42] S. Rajappa, M. D. Nair, R. Sreenivasan and B. G. Advani; *Tetrahedron*, 1982, **38**, 1673.
- [43] J. W. van Reijendam, G. J. Heeres and M. J. Janssen; *Tetrahedron*, 1970, **26**, 1291.
- [44] D. N. Nicolaides; *Synthesis*, 1977, 127.
- [45] Vidaković, D., Škorić, I., Horvat, M., Marinić, Ž., Šindler-Kulyk, M.; *Tetrahedron*, **64** (2008) 3928-3934.

## 7. ŽIVOTOPIS

█ gdje sam završila osnovnu školu 2009. godine „Augusta Cesarca“. Iste godine nastavljam školovanje u X. gimnaziji „Ivan Supek“. Nakon završene srednje škole, 2013. godine upisujem se na Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij Primijenjena kemija. Stručnu praksu odradila sam u INA d.d. u trajanju od mjesec dana. 2016. godine obranila sam završni rad na temu “Fotokemijske i termičke transformacije diklor-supstituiranog butadienskog derivata“ i time stekla akademski naziv sveučilišna prvostupnica primijenjene kemije (univ. bacc. appl. chem.). 2016. godine upisala sam diplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, smjer Primijenjena kemija, modul Primijenjena organska kemija.