



Слика 1. Кечап испаравањем претворен у гел.



Слика 2. Гел после мешања постаје течан.

и читаоци “Хемијског *џреїледа*” лако могу сами да изведу.

Наша полазна супстанца била је кечап (који се може купити у свакој бакалници). Ми смо користили кечап фирме “Полимарк”, типа “благи”. Куповни кечап је течан. Када се из њега испарава воде (благим загревањем на радијатору или помоћу фена за косу), кечап постаје све вискознији и на крају се сасвим стврдне (слика 1). Када се овако добивени гел промеша, он постаје течан (слика 2), а стајањем се опет стврдне (слика 3), и то се може понављати произвољно много пута. Кечап смо одабрали и због његове “као крв црвене” боје.



Слика 3. После краћег мировања (у конкретном случају: после 8 минута) маса опет поприма чврсту конзистенцију.

Abstract

THE MIRACLE OF SAINT JANUARIUS

Ivan Gutman, Mirjana Đurović and Boris Furtula

Faculty of Science Kragujevac

The alleged blood of St. Januarius becomes liquefied several times per year, since 1385. The possible rational explanation of this miracle is thixotropy, a physico-chemical phenomenon that some gels liquefy when stirred or vibrated and solidify again when left to stand. A simple recipe for preparing a thixotropic blood-like substance is described.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Garlaschelli, F. Ramaccini, S. Della Sala, *Nature* 353 (1991) 507.
2. L. Garlaschelli, F. Ramaccini, S. Della Sala, *Chem. Britain* 30 (1994) 123.
3. Љ. Ђаковић, *Колоидна хемија*, Научна књига, Београд, 1966; Љ. Ђаковић, *Колоидна хемија*, Завод за издавање уџбенике и наставна средства, Београд, 2006.
4. E. Schalek, A. Szegvary, *Kolloid Z.* 32 (1923) 318.



Марија БАРАНАЦ-СТОЈАНОВИЋ

Хемијски факултет, Универзитет у Београду, e-mail: mbaranac@helix.chem.bg.ac.yu

ТИАЗОЛИДИНИ И СИНТЕТИЧКИ АНАЛОЗИ: СИНТЕЗА, КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И РЕАКТИВНОСТ

Једињења која садрже 4-оксо-1,3-џиазолидински џрсїен џривлаче џажњу хемичара збої разнолике хемїјске реактивностїи, као и збої широкої биолошкої деїјства и

разноврсне џримене. У џоследње време, велика џажња хемичара је усмерена и ка 4-оксоџиазолидинима који у џоложају С(2) садрже еїзоцикличну двостїруку везу. Ови,

2-алкилиден-4-оксотиазолидини се користе као прекурсори за синтезу различитих хетероциклических једињења и улазе у састав комплекснијих молекула који могу имати различити примени. Они иакође поседују и различито биолошко дејство. У овом чланку ће, без детаљне анализе и дискусије експерименталних резултата, бити приказана синтеза 2-алкилиден-4-оксотиазолидина, њихове физичко-хемијске особине, као и одабране реакције урађене у нашој лабораторији. Ове синтетички корисне реакције воде стварању нових хетероциклических система или C(5) функционализацији ових једињења која се заснива на новој реакцији премештања брома.

Деривати 2-алкилиден-4-оксотиазолидина први пут су добијени у лабораторији G. Satzingera из α -супституисаних нитрила и α -меркапто естара у присуству еквивалентне количине јаке базе [1]. Ова једињења се могу добити полазећи и из других прекурсора, као на пример, α -супституисаних нитрила и хлортиосирћетне киселине [2], тиамида и анхидрида малеинске киселине [3], као и реакцијом активних метиленских једињења са фенилизотиоцијанатом и етил-2-хлор-2-оксоацетатом [4]. Ми смо употребили модификовану процедуру по G. Satzingeru и 2-алкилиден-4-оксотиазолидине добили базно катализованом реакцијом α -меркапто естара **1** и α -супституисаних нитрила **2** у кључалом етанолу (Схема 1) [5,6].

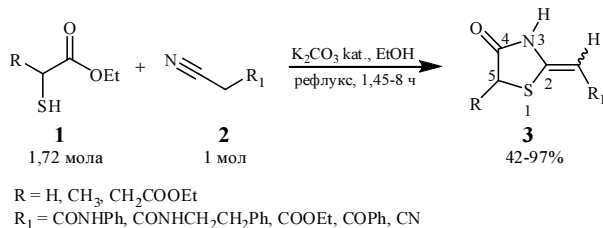
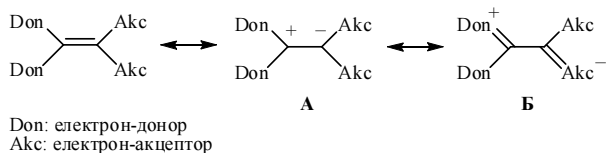


Схема 1. Синтеза 2-алкилиден-4-оксотиазолидина **3**

Под условима микроталасног озрачивања у одсуству растварача реакционо време се скраћује на само 2 минута, док се принос креће од 10-99% [7].

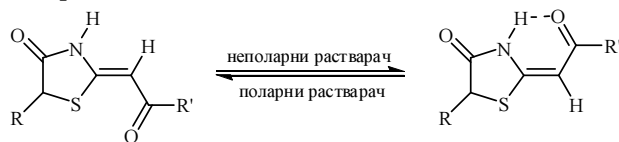
Пошто се код ових једињења са једне стране двоструке везе налазе електрон-донорске групе, а са друге стране електрон-привлачна она спадају у групу push-pull алкена. Push-pull алкени, као и полиени и полиини су једињења занимљива због тога што показују нелинеарне оптичке особине [8], што је корисно за њихову потенцијалну примену у електронским сензорима. Исто тако, push-pull алкени су корисни прекурсори за синтезу различитих једињења [9-11]. Карактеристика push-pull алкена је поларизација наелектрисања приказана резонанционим структурама А и Б (Слика 1).



Слика 1.

Као последица овакве поларизације наелектрисања баријера за ротацију око двоструке везе је снижена

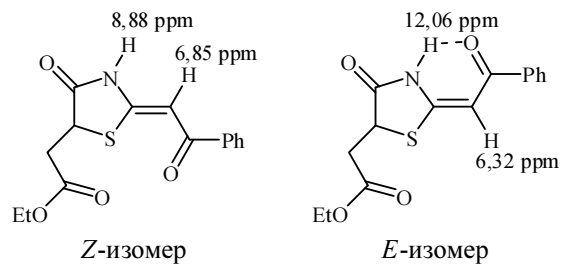
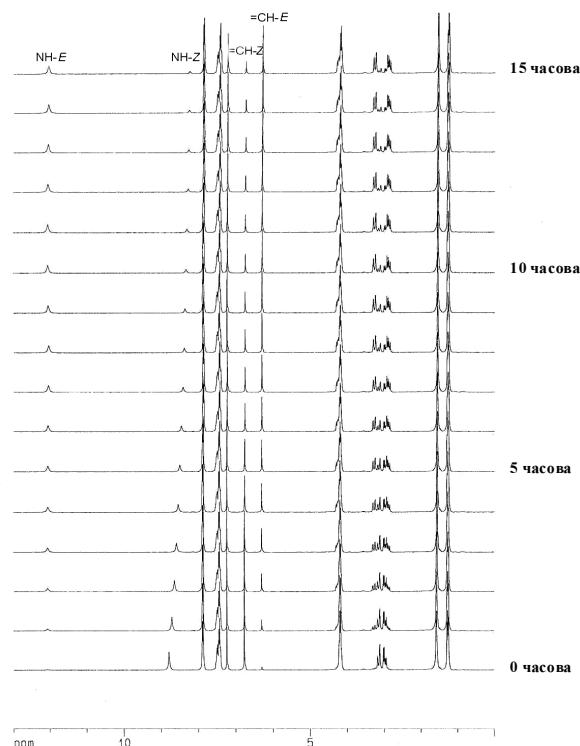
[12-14] и код 2-алкилиден-4-оксотиазолидина она је до те мере снижена да се *Z-E* изомеризација у раствору спонтано дешава на собној температури, а смер изомеризације зависи од особина растварача. Поларни растварачи, као на пример диметил-сулфоксид или етанол, стабилизују *Z*-изомер путем грађења интермолекуларских водоничних веза и дипол-дипол интеракција, док је интрамолекуларско водонично везани *E*-изомер фаворизован у неполарним или слабо поларним растварачима (Слика 2).



R = H, CH₃, CH₂CO₂Et
R' = NHPh, NH(CH₂)₂Ph, OEt, Ph

Слика 2.

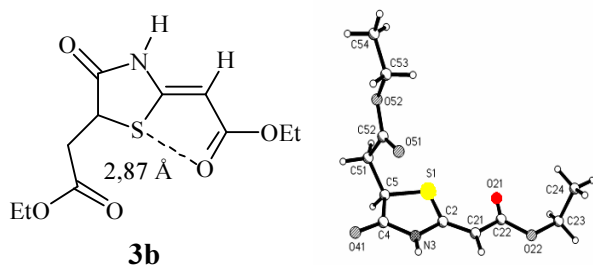
Ова, лака, *Z-E* изомеризација 4-оксотиазолидина **3а** у CDCl₃ потврђена је применом динамичке ¹H NMR спектроскопије (Слика 3).



3а

Слика 3.

Карактеристични ^1H NMR сигнали који омогућавају разликовање *Z*- и *E*-изомера су сигнали олефинског и лактамског водониковог атома. Сигнал олефинског водониковог атома *E*-изомера, који се налази на страни мање електронегативног и волуминознијег атома сумпора, има ниже хемијско померање (*E*-изомер: 6,32 ppm; *Z*-изомер: 6,85 ppm), а сигнал лактамског протона истог изомера се, у овом растварачу, налази на вишем хемијском померању (*E*-изомер: 12,06 ppm; *Z*-изомер: 8,88 ppm) због постојања интрамолекуларске водоничне везе. Први спектар (најнижи на слици) је снимљен непосредно по растварању *Z*-изомера у CDCl_3 , а остали спектри су снимани у интервалима од по сат времена. На слици се може уочити постепено повећање интензитета сигнала *E*-изомера и смањење интензитета сигнала *Z*-изомера да би се после 15 часова добила равнотежна смеша у којој *E*-изомер преовлађује.



Слика 4.

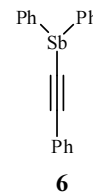
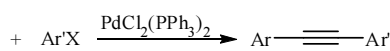
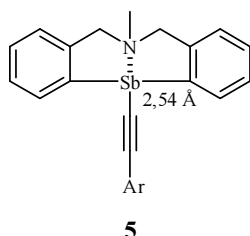


Схема 2.

ЈЕДИЊЕЊЕ 4

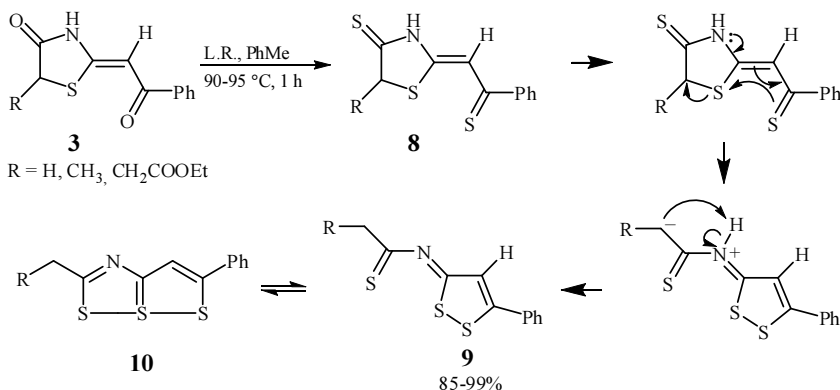
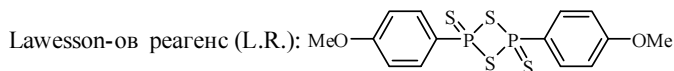
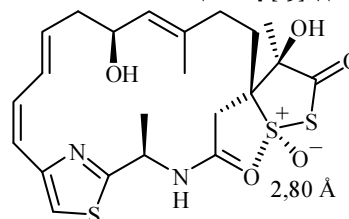


Схема 3. Синтеза 1,2-дителиола 9

Кристалографска анализа једињења 3b је указала на близину карбонилног кисеониковог атома из естарске групе на егзоцикличној двострукој вези и сумпоровог атома из прстена (Слика 4).

Растојање између ова два атома је мање од суме Van der Waals-ових полупречника. Овакве интрамолекуларске интеракције између нековалентно везаних атома се последњих година веома много проучавају јер оне утичу на конформацију молекула, спектроскопске особине и хемијску реактивност. На пример, интрамолекуларска S-O интеракција утиче на конформацију природног антибиотика леинамицина 4 [15], док је повећана



4

ЛЕИНАМИЦИН

реактивност једињења 5 у паладијум-катализованом купловању са арил-халогенидима, у поређењу са реактивношћу једињења 6 приписана постојању интеракције између азота и антимиона (Схема 2) [16].

У случају 2-алкилиден-4-оксотиазолидина, поменути интеракција, заједно са push-pull ефектом двоструке везе, доводи до новог типа премештања које је индуковано Lawesson-овим реагенсом 7 (Схема 3) [17, 18].

Lawesson-ов реагенс се уобичајено користи за тионовање карбонилних једињења. Када реагује са 4-оксотиазолидинима, који на двострукој вези имају кето супституент, прво долази до замене два карбонилна кисеоникова атома сумпором. Близина два атома сумпора у једињењу 8 заједно са push-pull ефектом двоструке везе затим доводи до истовременог отварања тиазолидинског и затварања 1,2-дителиолског прстена,

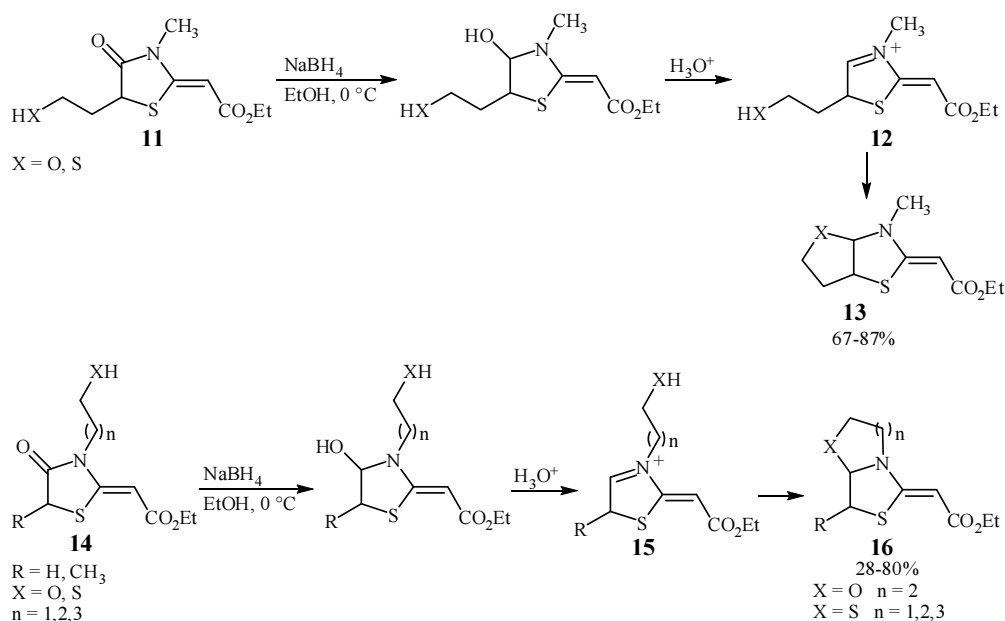


Схема 4. Синтеза кондензованих тиазолидина **13** и **16**

што је још праћено миграцијом протона. Као производи се добијају 1,2-дитиоли **9** у високом приносу. Структура 1,2-дитиола се налази у равнотежи са тритиазапенталенском структуром **10**, која је искључива структура у чврстом стању што је потврђено кристалографском анализом [17,18].

Интрамолекуларном циклизацијом 5- [19] или *N*-супституисаних 4-оксотиазолидина **11** и **14** (Схема 4), који у бочном низу садрже SH или OH групу, добијају се кондензовани тиазолидински деривати **13** и **16**.

У првој фази ове реакције долази до редукције лактамског карбонила са релативно slabим редукционим средством (NaBH_4), што објашњавамо активацијом карбонилне групе присуством енаминске структуре са електрон-привлачном групом на другом крају двоструке везе. Следећа фаза је стварање иминијум јона **12** и **15**, а затим следи циклизација до крајњег производа.

У реакцији са бромом, 2-алкилиден-4-оксотиазолидини региоселективно дају винил-бромиде **17**, који лако подлежу раскидању C-Br везе у присуству нуклеофила и преносу брома у положај C(5) у прстену (Схема 5).

Ова нова реакција премештања отвара могућности за различиту функционализацију C(5) положаја у зависности од супституента и реакционих услова.

Производи који настају када винил-бромиди реагују са органским базама, као што су пиридин или морфолин, су приказани у Схеми 6.

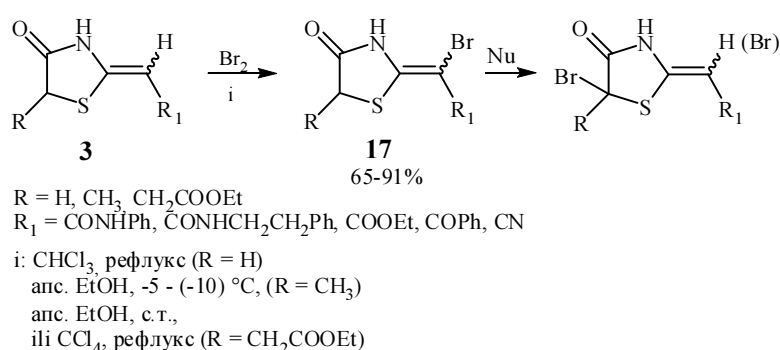


Схема 5. Синтеза винил-бромида **17** и премештање брома

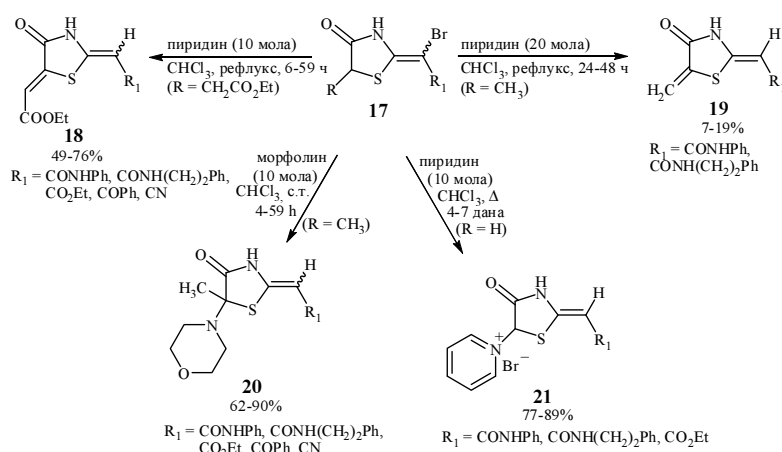


Схема 6. Реакција винил-бромида **17** са органским базама

Као што се види у схеми, у случају 5-супституисаних деривата у положај 5 се уводи двострука веза (производи **18** и **19**), док 5-несупституисана једињења [20,21] у реакцији са пиридином дају пиридинијум соли **21**. За разлику од пиридина, нуклеофилнији морфолин са 5-

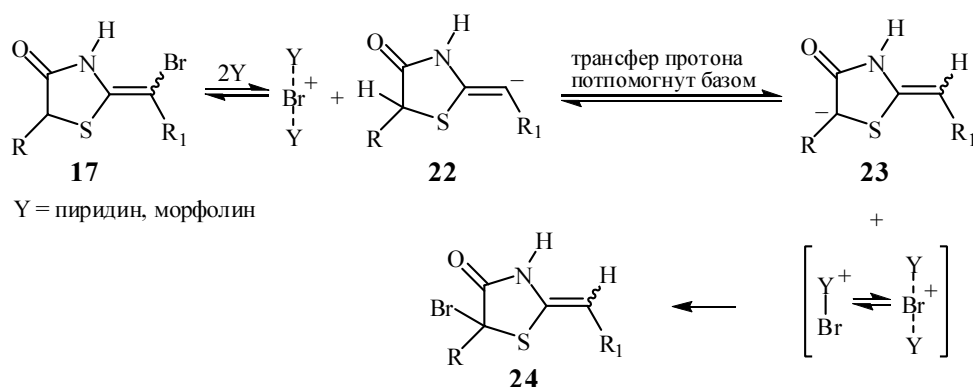


Схема 7. Механизам преноса брома у положај C(5)

метил дериватима даје производе супституције **20**. За ове реакције премештања предложили смо следећи механизам (Схема 7).

нуклеофилности органске базе, као што је већ приказано у Схеми 6.

Различите пиридинијум соли могу имати различиту примену. Добро је познато да је *N*-супституисани пиридин реактивни део никотинамидаденин-динуклеотида који као коензим учествује у редокс процесима у живим организмима, па је синтетисано велики број модел-система овог коензима [22]. Пиридинијум соли се могу употребити као фазни трансфер катализатори [23] или јонске течности [24]. Katritzky је

употребљавајући 2,4,6-трисупституисане пиридинијум соли у реакцијама нуклеофилне супституције развио читав низ реакција које представљају трансформацију амино групе примарних амина у различите функционалне групе (Схема 8) [25].

Ми смо добијене пиридинијум соли употребили за нуклеофилну функционализацију положаја C(5) 4-оксотиазолидина (Схема 9) [20,21].

Иако је пиридин лоша одлазећа група, а пиридинијум јон подложен нападу нуклеофила на положаје 2-, 4- и 6-, што је у неким случајевима праћено и отварањем прстена [26,27], ове реакције супституције су ефикасне и одигравају се у добром приносу (приказани принос је израчунат у односу на винил-бромиде из којих су добијене пиридинијум соли).

Загревањем у диметил-сулфоксиду у положај C(5) 5-етоксикарбонилметил винил-бромиде се уводи двострука веза, а у положај C(5) 5-несупституисаних винил-бромиде хидроксилна група [28] (Схема 10).

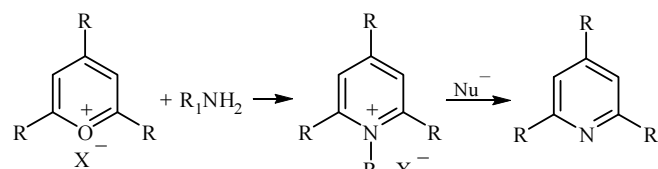


Схема 8.

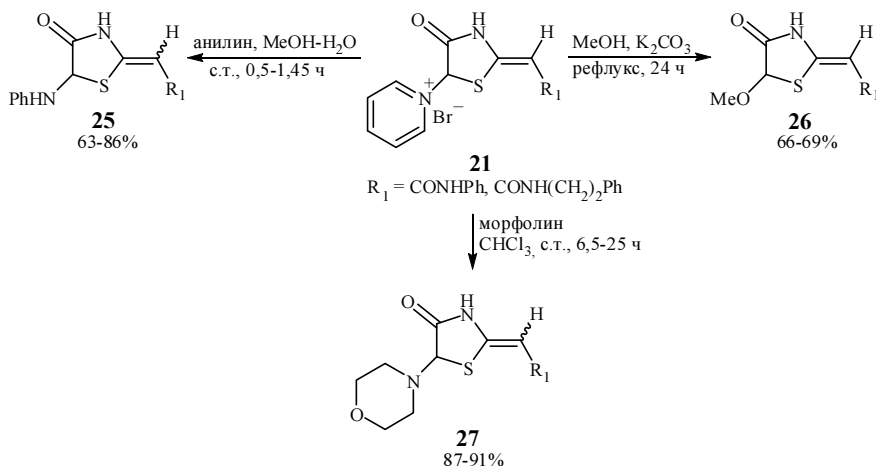


Схема 9. Нуклеофилна супституција пиридина у пиридинијум солима

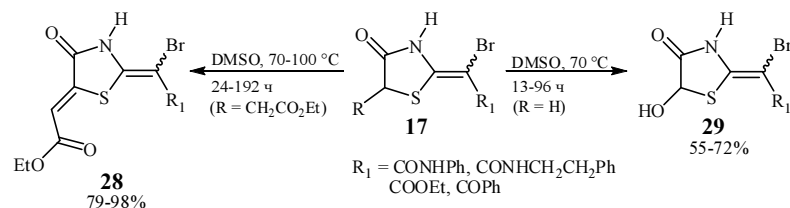


Схема 10. C(5)-Функционализација винил-бромиде **17** у диметил-сулфоксиду

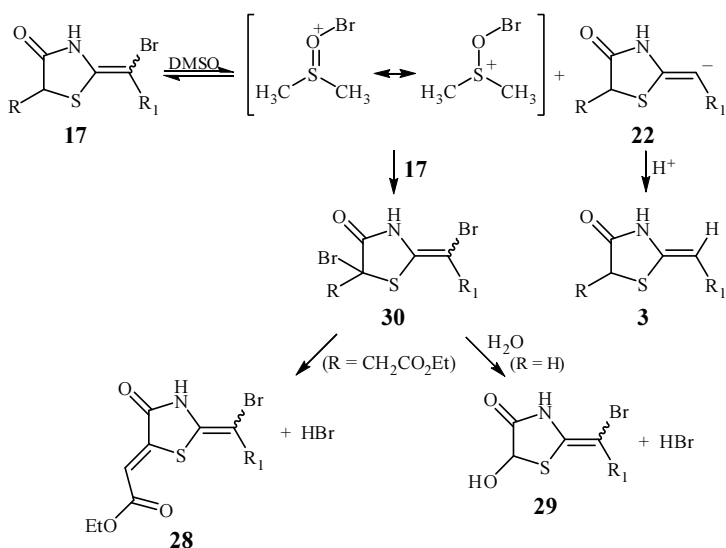
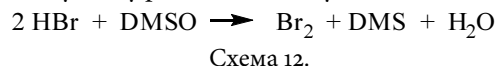


Схема 11. Механизам C(5)-функционализације у диметил-сулфоксиду

јером **3** и ствара се винил-бромид **17** који поново улази у реакциони циклус.



Занимљиво у овој реакцији је то да се као производи добијају алкохоли **29**, иако је добро познато да се α -бромкетони у диметил-сулфоксиду оксидују до α -дикарбонилних једињења, која се углавном изолују као хидрати (Схема 13). Ово је реакција коју је Kornblum открио крајем 50-их година [31].

Касније су учињени покушаји да се ацетофенон и деривати ацетофенона директно оксидују до арил-глиоксала са смесом HBr-DM-SO (Схема 14). Када се употреби каталитичка количина HBr оксидација се одвија у приносу од само 10% [32], док троструки моларни вишак HBr доводи до знатно виших приноса оксидованих производа [33].

Један део наших садашњих истраживања посвећен је употреби винил-бромида за каталитичку оксидацију ацетофенона и деривата ацетофенона, а досадашњи резултати, који потврђују да винил-бромид може бити извор позитивног брома, су приказани у Схеми 15.

Као што је у абстракту наведено, у овом чланку су приказане неке од најзанимљивијих реакција 2-алкилиден-4-оксотиазолидина, урађене у нашој лабораторији. Неке од тих реакција воде стварању нових хетероцикличних система, 1,2-дитиола или кондензованих тиазолидинских деривата. Пренос брома са двоструке везе у положај C(5) омогућава различиту функционализацију тог положаја, док би се лакоћа раскидања C-Br везе могла искористити и за функционализацију неких других једињења.

На основу праћења тока ове реакције ^1H NMR спектроскопијом, где је 4-оксотиазолидин уочен као интермеђијер, предложили смо следећи механизам (Схема 11).

Слично као и у случају пиридина и морфолина, у поларном диметил-сулфоксиду такође долази до хетеролитичког раскидања C-Br везе и стварања карбанјона **22** и катјона брома, највероватније стабилизованог диметил-сулфоксидом. Протоновањем карбанјона настаје 4-оксотиазолидин **3**, а бром се преноси у положај C(5) другог молекула винил-бромида тако да се ствара дибромид **30**. У случају 5-супституисаних деривата елиминира се HBr и у положај C(5) уводи двострука веза, док 5-несупституисани дибромид **30** хидролизује до алкохола. За ову реакцију је важно и стварање молекулског брома из ослобођеног HBr и диметил-сулфоксида (DMSO) (Схема 12) [29,30]. Диметил-сулфоксид се при томе редукује до диметил-сулфида (DMS). Настали бром реагује са 4-оксотиазолидинским интермеди-

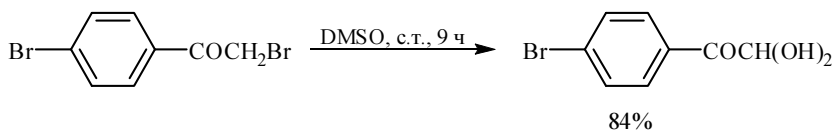


Схема 13.

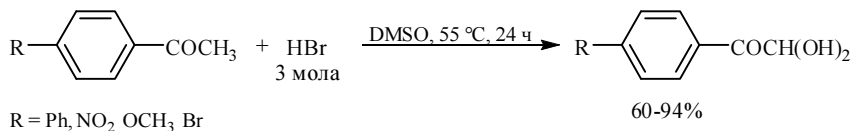
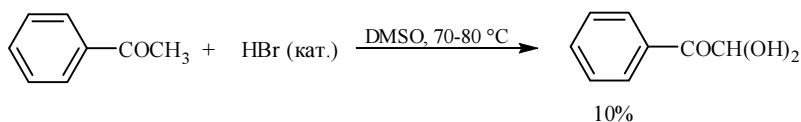


Схема 14.

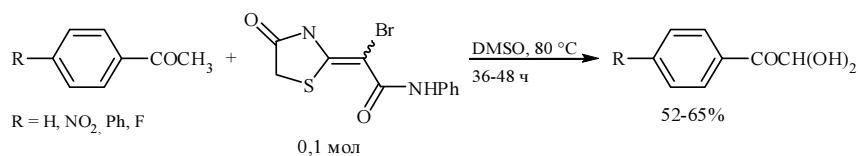


Схема 15.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.* **665** (1963) 150
[2] H. Behringer, D. Weber, *Ann. Chem.* **682** (1965) 196
[3] A. N. Borisević, P. S. Pelkis, *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* (1971) 1001
[4] U. Albrecht, P. Langer, *Synlett* (2004) 1963
[5] R. Marković, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. Steel, M. Baranac, *J. Serb. Chem. Soc.* **68** (2003) 383
[6] R. Marković, M. Baranac, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. J. Steel, *Tetrahedron* **59** (2003) 7803
[7] R. Marković, M. M. Pergal, M. Baranac, D. Stanisavljev, M. Stojanović, *Arkivoc* (2006) 83
[8] H. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 2482
[9] J. P. Michael, C. B. de Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury, *Pure Appl. Chem.* **71** (1999) 979
[10] A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *Tetrahedron* **59** (2003) 8463
[11] B. Stanovnik, J. Svete, *Chem. Rev.* **104** (2004) 2433
[12] J. Sandström, *Top. Stereochem.* **14** (1983) 83
[13] E. Kleinpeter, S. Klod, W.-D. Rudolf, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 4317
[14] E. Kleinpeter, *J. Serb. Chem. Soc.* **71** (2006) 1
[15] S. Wu et al., *J. Org. Chem.* **65** (2000) 4883
[16] N. Kakusawa et al., *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 8589
[17] R. Marković, M. Baranac, S. Jovetić, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 7087
[18] R. Marković, A. Rašović, M. Baranac, M. Stojanović, P. J. Steel, S. Jovetić, *J. Serb. Chem. Soc.* **69** (2004) 909
[19] R. Marković, M. Baranac, P. Steel, E. Kleinpeter, M. Stojanović, *Heterocycles* **65** (2005) 2635
[20] R. Marković, J. G. Pavlović, M. Baranac, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **180** (2005) 1411
[21] M. Baranac Stojanović, R. Marković, *Synlett* (2006) 729
[22] V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *Tetrahedron: Asymmetry* **2** (1991) 299
[23] D. J. Brunelle, D. A. Singleton, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3383
[24] J. Pernak, J. Feder-Kubis, *Tetrahedron: Asymmetry* **17** (2006) 1728
[25] A. R. Katritzky, C. M. Marson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **23** (1984) 420
[26] M. Yu. Yakovlev, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, O. S. Anisimova, V. G. Granik, *Tetrahedron* **54** (1998) 5775
[27] S. P. Gromov, N. A. Kurchavov, *Eur. J. Org. Chem.* (2002) 4123
[28] M. Baranac Stojanović, R. Marković, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 1695
[29] T. Aida, N. Furukawa, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* (1973) 3853
[30] P. A. Zoretic, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 1867
[31] N. Kornblum et al., *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 6562
[32] E. Schipper et al., *Tetrahedron Lett.* (1968) 6201
[33] M. Brawner Floyd et al., *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5022

Abstract

THIAZOLIDINES AND SYNTHETIC ANALOGES: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND REACTIVITY

Marija Baranac-Stojanović

Faculty of Chemistry, University of Belgrade

e-mail: mbaranac@helix.chem.bg.ac.yu

Compounds containing 4-oxo-1,3-thiazolidine ring attract attention due to their chemical reactivity, biological activity and diverse application. Among them, 2-alkylidene-4-oxothiazolidines are of interest as precursors for the synthesis of different heterocyclic compounds. They are also a constituent of more complex structures with different application, whereas biological activity makes them of interest for pharmacology. This article describes the synthesis of 2-alkylidene-4-oxothiazolidines, their physico-chemical properties and selected reactions, performed in our laboratory. These synthetically useful reactions lead to the formation of new heterocyclic systems, or to the C(5) functionalization of 4-oxothiazolidine ring based on the new bromine migration reaction.



Ива КНЕЖЕВИЋ и Милица ГРОЗДАНОВИЋ, студенти биохемије, Хемијски факултет, Универзитет у Београду (e-mail: milicash@yahoo.com)

ПРИМЕНА МАГНЕТНИХ ЗРНА У ОДВАЈАЊУ ЋЕЛИЈА

Присуство магнетног поља делује на све материјале у мањој или већој мери, али супстанце са израженим магнетним особинама (никл, гвожђе, кобалт и њихове легуре) је могуће одвојити из смеше једноставном употребом спољашњег магнета. Из идеје да се ова сила користи за магнетне сепарације су проистекле и биохемијске технике.

У природи постоје само два типа ћелија које имају довољан магнетни моменат да омогуће њихове издвајање без икаквих модификација: еритроцити (поседују високу концентрацију парамагнетичног хемоглобина) и магнетотактичне бактерије које у себи садрже ситне магнетне честице. У свим осталим случајевима циљане немагнетичне ћелије се обележавају магнетним парти-

кулама како би се направила потребна разлика у магнетној сукцесибилности између ћелије и медијума. Овако оформљен комплекс сада има магнетне особине и може се издвојити из смеше одговарајућим магнетним пољем.

Магнетно обележавање се изводи суперпарамагнетичним зрнима (слика 1.) Суперпарамагнетизам је особина супстанце да испољава магнетну активност само када је изложена магнетном пољу. С обзиром да не поседују никаква резидуална магнетна својства, зрна се међусобно не привлаче и могу се лако суспендовати у хомогену смешу у одсуству спољашњег магнетног поља. Зрна са оваквом особином су оксиди гвожђа хомогено дисперговани у унутрашњости полимерне че-