

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

mr Jovana Aleksić

**4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-
BROMIDI I α,α -DIBROM-2-METOKSI-
ACETOFENON: PREKURSORI U
SINTETIČKI KORISNIM
TRANSFORMACIJAMA INICIRANIM
RETKIM HALOFILNIM NAPADOM
NUKLEOFILA**

doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

mr Jovana Aleksić

**4-OXOTHIAZOLIDINE-2-ALKYLIDENE
VINYL BROMIDES AND α,α -DIBROMO-2-
METHOXYACETOPHENONE:
PRECURSORS IN SYNTHETICALLY
USEFUL TRANSFORMATIONS
INITIATED BY THE RARE HALOPHILIC
ATTACK OF NUCLEOPHILES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

Članovi komisije:

1. dr Marija Baranac-Stojanović, docent
Hemijskog fakulteta u Beogradu, mentor
2. dr Vladimir Pavlović, redovni profesor
Hemijskog fakulteta u Beogradu
3. dr Dejan Opsenica, naučni savetnik
IHTM-a, Centar za hemiju

Datum odbrane: _____

Ova doktorska disertacija je urađena na Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Temu su predložili profesor dr Rade Marković, koji mi je pružio svestranu pomoć tokom izrade ovog rada i docent dr Marija Baranac-Stojanović, kojoj se najsrdačnije zahvaljujem na pomoći tokom izrade i pisanja rada.

Zahvaljujem se dr Vladimiru Pavloviću, redovnom profesoru Hemijskog fakulteta, i dr Dejanu Opsenici, naučnom savjetniku IHTM-a, u Centru za hemiju, na datim savjetima u toku pisanja rada.

Zahvaljujem se i dr Peteru Langeru, sa Instituta za hemiju Univerziteta u Rostoku u Njemačkoj, pod čijim rukovodstvom je urađen jedan dio eksperimentalnog rada ove disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem mojim kolegama i koleginicama iz laboratorije 531 dr Dragici Jakovljević, dr Milovanu Stojanoviću, mr Zdravku Džambaskom, dr Aleksandru Rašoviću i dr Bojanu Bondžiću koji su mi svojim savjetima pomogli da završim ovaj rad.

Zahvaljujem se i saradnicima Odeljenja za instrumentalnu analizu Centra za hemiju IHTM-a, gdje su snimljeni spektri.

Želim da se zahvalim svojoj porodici na pruženoj podršci i pomoći pri pisanju i prezentovanju rada.

*Ovaj rad posvećujem svom dragom profesoru
dr Radetu Markoviću
(1946-2012)*

Halofilne reakcije predstavljaju vrstu nukleofilnih supstitucionih reakcija do kojih dolazi kada nukleofil reaguje sa atomom halogena, nakon čega se oslobađa karbanjon kao odlazeća grupa. To su relativno rijetke reakcije koje se dešavaju ukoliko je klasična nukleofilna supstitucija (karbofilna reakcija) iz nekog razloga otežana i/ili kada je karbanjon stabilizovan prisustvom elektron-privlačnih supstituenata.

Cilj ovog rada je bio da se ispituju halofilne reakcije i njihova sintetička primena na dva sistema: 2-alkiliden-4-oksotiazolidin vinil-bromidima i α,α -dibrom-2-metoksiacetofenonu. Značaj ovih reakcija u slučaju ispitivanih *N*-nesupstituisanih tiazolidinskih jedinjenja je u dobijanju novih, potencijalno biološki aktivnih C-5 funkcionalizovanih derivata. Ovakvi derivati se ne mogu dobiti direktnom reakcionom sekvencom C-5 bromovanje/nukleofilna supstitucija, jer je bromovanje *N*-nesupstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina visoko regioselektivno i kao proizvodi se dobijaju isključivo vinil-bromidi. Značaj proučavanja ovakvih reakcija u slučaju α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona proističe iz činjenice da se selektivno α -monobromovanje metil-ketona često teško postiže, a praćeno je stvaranjem α,α -dibrom-derivata kao sporednih, a ponekad i kao glavnih proizvoda. Moguća kaskadna halofilna/karbofilna reakcija bi omogućila korišćenje dibrom-derivata kao sintetičkih ekvivalenta monobromida, čime bi se izbegla dodatna faza selektivnog debromovanja radi dobijanja monobrom-derivata, kao značajnih sintetičkih intermedijera. Različiti neutralni i anjonski nukleofili su učestvovali u halofilnoj reakciji sa tiazolidinskim vinil-bromidima dajući tri vrste proizvoda: i) proizvod reduktivnog debromovanja, ii) proizvod supstitucije broma i iii) C-5 funkcionalizovan proizvod. Takođe je pokazano da se α,α -dibrom-2-metoksiacetofenon može upotrebiti kao sintetički ekvivalent α -monobromacetofenona.

Pored navedenih halofilnih reakcija, u ovom radu ispitivana je i mogućnost izvođenja Suzuki-Miyaura reakcije na vinil-bromidima, kao i moguća regioselektivnost ove reakcije na *N*-supstituisanom tribrompirazolu, a u cilju dobijanja novih, potencijalno biološki aktivnih jedinjenja. Suzuki-Miyaura reakcija sa derivatima arilbornih kiselina izvedena na vinil-bromidima nije dala očekivani rezultat, ali je uspešno izvedena sa *N*-supstituisanim tribrompirazolima uz visoku regioselektivnost, pri čemu su sintetisani 5-supstituisani 3,4-dibrompirazoli sa 1,1 ekvivalentom arilbornih

kiselina, 3,5-disupstituisani 4-brompirazoli sa 2,2 ekvivalenta arilbornih kiselina i 3,4,5-trisupstituisani derivati sa 3,5 ekvivalenta arilbornih kiselina.

S obzirom da ispitivani tiazolidini spadaju u grupu *push-pull* alkena, kod kojih elektronska delokalizacija između donorskih i akceptorskih grupa na dvostrukoj vezi ima značajan uticaj na njihove osobine i hemijsku reaktivnost, urađena je i kvantifikacija *push-pull* efekta dvostruke veze.

Ključne riječi: halofilne reakcije, vinil-halogenidi, α,α -dibromacetofenoni, Suzuki-Miyaura reakcija, *push-pull* efekat, NBO analiza

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK broj: 547

Halophilic reactions are nucleophilic substitution reactions in which nucleophile attacks halogen atom with the carbanion acting as a leaving group. They are relatively rare and usually take place if the classic nucleophilic substitution (carbophilic reaction) is made difficult, and/or if the resulting carbanion is stabilized by electron-withdrawing substituents.

The aim of the present work was to study halophilic reactions and their synthetic application on two systems: 2-alkylidene-4-oxothiazolidines vinyl bromides and α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone. The significance of the studied reactions in the case of *N*-unsubstituted thiazolidine compounds would be the synthesis of novel, potentially biologically active C-5 substituted derivatives. These derivatives are impossible to obtain directly by the *C*-5 bromination/*S_NC* substitution reaction sequence, since bromination of *N*-unsubstituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidines is highly regioselective, resulting in the formation of vinyl bromides as sole products. Significance of the studied reactions in the case of α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone arises from the fact that selective α -monobromination of methyl ketones is often difficult to achieve. α,α -Dibromo derivatives can be formed as side products, or even as major ones. A possible cascade *halophilic/carbophilic* reaction would allow the use of dibromo derivatives as synthetic equivalents of monobromo compounds, thus avoiding the additional step, selective debromination, necessary to obtain synthetically useful monobromo derivatives. Various neutral and anionic nucleophiles underwent a halophilic reaction with thiazolidine vinyl bromides yielding three types of products: i) products of reductive debromination, ii) bromine substitution products and iii) C-5 functionalized products. It has also been shown that α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone can be used as synthetic equivalent of α -monobromo acetophenone.

Apart from the mentioned halophilic reactions, a possibility of Suzuki-Miyaura reaction to take place with the vinyl bromides was investigated, along with the possible regioselectivity of the same reaction applied to *N*-substituted tribromopyrazoles, all with the aim to obtain new, potentially biologically active compounds. Suzuki-Miyaura reaction of vinyl bromides with aryl boronic acid did not give the expected tetrasubstituted alkenes. On the contrary, Suzuki-Miyaura reaction performed with the

N-substituted tribromopyrazoles showed high regioselectivity yielding 5-substituted 3,4-dibromopyrazoles with 1.1 equivalent of aryl boronic acids, 3,5-disubstituted 4-bromo derivatives with 2.2 equivalents of aryl boronic acids and 3,4,5-trisubstituted derivatives with 3.5 equivalents of aryl boronic acids.

Studied thiazolidine derivatives belong to the class of the so-called *push-pull* alkenes in which electronic delocalization between donor and acceptor groups attached at the C=C double bond highly influences their properties and chemical reactivity. For this reason, one aim of the present work was also to quantify this *push-pull* effect of the studied compounds.

Keywords: halophilic reactions, vinyl halides, α,α -dibromoacetophenones, Suzuki-Miyaura reaction, *push-pull* effect, NBO analysis

Scientific area: Chemistry

Special scientific area: Organic chemistry

UDK number: 547

Sadržaj

1. UVOD.....	14
2. OPŠTI DIO.....	17
2.1. HALOFILNE REAKCIJE.....	17
2.1.1. Mehanizam halofilnih reakcija.....	18
2.1.2. HSAB princip — princip Tvrdih i Mekih Kiselina i Baza.....	21
2.1.3. Baznost i nukleofilnost.....	23
2.1.4. Nukleofili.....	24
2.2. PRIMJERI HALOFILNIH REAKCIJA.....	25
2.2.1. Reduktivno dehalogenovanje (hidrodehalogenovanje).....	25
2.2.2. Reakcije alkilovanja i acilovanja.....	29
2.2.3. Reakcije dimerizacije.....	31
2.2.4. Reakcije eliminacije i premještanja.....	32
2.2.5. Perhaloalkani u halofilnim reakcijama.....	35
2.2.5.1. Reakcije sa <i>S</i> -nukleofilima.....	35
2.2.5.2. Reakcije sa <i>O</i> -nukleofilima.....	36
2.2.5.3. Reakcije sa <i>P</i> -nukleofilima.....	37
2.2.5.4. Reakcije sa <i>N</i> -nukleofilima.....	37
2.2.5.5. Intramolekulska halofilna reakcija.....	38
2.2.6. Vinil-halogenidi u halofilnim reakcijama.....	39
2.3. REAKCIJE PREMJEŠTANJA HALOGENA.....	42
2.4. ORGANOMETALNE REAKCIJE.....	46
2.4.1. Suzuki-Miyaura reakcija.....	46
2.4.1.1. Primjeri Suzuki-Miyaura reakcije.....	48
2.4.1.1.1. Kuplovanje aril-borana sa aromatičnim (pseudo)halogenidima...	48
2.4.1.1.2. Kuplovanje aril-borana sa vinil-(pseudo)halogenidima.....	50
2.4.1.1.3. Kuplovanje vinil-borana sa vinil-halogenidima.....	53
2.4.2. Reduktivno dehalogenovanje u prisustvu katalizatora.....	54

3. NAŠI RADOVI.....	57
3.1. 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINI.....	59
3.2. 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-BROMIDI.....	62
3.2.1. Halofilne reakcije 4-oksotiazolidin vinil-bromida.....	64
3.3. 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDIN-5-TETRAHIDROPIRIDINI.....	76
3.4. HALOFILNE REAKCIJE α,α-DIBROM-2-METOKSIACETOFENONA	77
3.5. SUZUKI-MIYAURA REAKCIJA.....	85
3.5.1. 4-Oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromidi u Suzuki-Miyaura reakciji.....	85
3.5.2. <i>N</i> -Supstituiscani tribrompirazoli u Suzuki-Miyaura reakciji.....	87
3.6. TEORIJSKO ODREĐIVANJE <i>PUSH-PULL</i> EFEKTA KOD	
DERIVATA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINA.....	93
4. EKSPERIMENTALNI DIO.....	102
4.1. OPŠTE NAPOMENE.....	102
4.2. SINTEZA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINA.....	103
(Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid (13a)	
(Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid (13b)	
(Z)-Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (13c)	
4.3. SINTEZA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-BROMIDA.....	105
(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-bromo- <i>N</i> -feniletanamid (1a)	
(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-bromo- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid (1b)	
Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-bromoetanoat (1c)	
4.4. HALOFILNE REAKCIJE.....	108
4.4.1. 4-Oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromidi u halofilnim reakcijama...	108
(4-Okso-5-(piridinijum-1-il)tiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid-bromid (3b)	
(4-Okso-5-(piridinijum-1-il)tiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid-bromid (3i)	
Etil-(4-okso-5-(piridinijum-1-il)tiazolidin-2-iliden)etanoat-bromid (3j)	
(5-(3-(Metoksikarbonil)piridinijum-1-il)-4-oksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid-bromid (3g)	
2-(4-Okso-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid (31a)	

2-(4-Okso-5-(1*H*-pirazol-1-il)thiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamid (**31b**)

Etil-2-(4-okso-5-(1*H*-pirazol-1-il)thiazolidin-2-iliden)etanoat (**31c**)

2-(4-Okso-5-(piridin-4-ilamino)thiazolidin-2-iliden)-*N*-fenilacetamid (**30**)

2-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-fenil-2-tiocijanatoacetamid (**29**)

(5-Acetilokso-4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid (**3a**)

(*Z*)-Etil-[3-metil-4-okso-5-(1-piridino)-2-iliden]acetat-bromid

4.4.1.1. Reduktivno debromovanje (4-oksotiazolidin-2-iliden)-bromo-*N*-

feniletanamida (1a)..... 116

4.4.2. 2,2-Dibrom-2'-metoksiacetofenon u halofilnim reakcijama..... 117

2,2-Dibrom-2'-metoksiacetofenon (**2**)

2'-Metoksicijanoacetofenon (**7**)

3-Acetil-1-(2'-metoksifenil)-1,4-pentadion (**62a**)

3,4-Diacetil-2,5-heksadion (**65a**)

Etil-2-benzoil-4-(2'-metoksifenil)-4-oksobutanoat (**62b**)

Dietil-2,3-dibenzoil-sukcinat (**65b**)

Dietil-2-(2-(2'-metoksifenil)-2-oksoetil)malonat (**62c**)

Tetraetil-2-(2'-metoksibenzoil)propan-1,1,3,3-tetrakarboksilat (**63**)

Tetraetil-etan-1,1,2,2-tetrakarboksilat (**65c**)

Etil-2-cijano-4-(2'-metoksifenil)-4-oksobutanoat (**62d**)

Etil-2-cijano-4-(2'-metoksifenil)-2-(2-(2'-metoksifenil)-2-oksoetil)-4-oksobutanoat (**64**)

2-(2'-Metoksibenzoil)-1,1,3,3-tetracijanopropen (**68**)

2-Hidroksi-1-(2'-metoksifenil)etanon (**58**)

2-Acetilometil-2'-metoksiacetofenon (**56**)

1-(2'-Metoksifenil)-2-tiocijanatoetanon (**57**)

2'-Metoksi-2-bromacetofenon (**6**)

2'-Metoksi-2-ftalimidoacetofenon (**59**)

2'-Metoksibenzoeva kiselina (**71**)

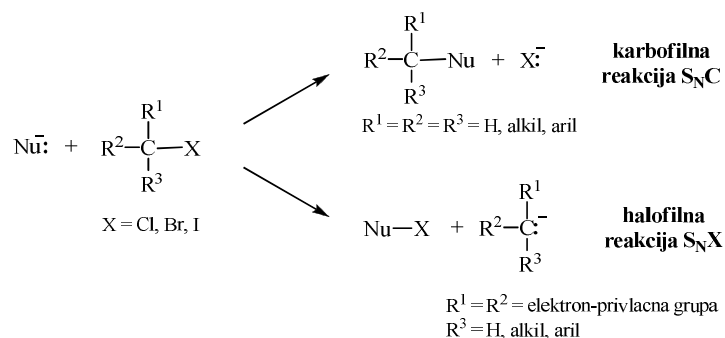
4.5. *N*-SUPSTITUISANI TRIBROMPIRAZOLI U SUZUKI-MIYURA

REAKCIJI..... 126

3,4-Dibrom-5- <i>p</i> -tolil-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (77d)	
3,4-Dibrom-5-(2-metoksifenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (77e)	
3,4-Dibrom-5-(4-metoksifenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (77c)	
3,4-Dibrom-5-(2,6-dimetoksifenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (77f)	
1-Benzil-3,4-dibrom-5-(3,5-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (76a)	
1-Benzil-3,4-dibrom-5-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (76b)	
1-Benzil-3,4-dibrom-5-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirazol (76c)	
4-Brom-3,5-bis(3,5-dimetilfenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (79a)	
4-Brom-3,5-bis(4-metoksifenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (79c)	
1-Benzil-4-brom-3,5-bis(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (78b)	
3,4,5-Tris(4-etilfenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (81h)	
3,4,5-Tris(4- <i>terc</i> -butilfenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (81i)	
3,4,5-Tris(3,5-dimetilfenil)-1-vinil-1 <i>H</i> -pirazol (81a)	
1-Benzil-3,4,5-tris(4-hlorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (80g)	
1-Benzil-3,4,5-tris(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (80b)	
1-Benzil-3,4,5-tri- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol (80d)	
1-Benzil-3,4,5-tris(4-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol (80h)	
<i>IH I 13C NMR SPEKTRI ODABRANIH JEDINJENJA</i>.....	138
5. ZAKLJUČAK	153
6. CONCLUSION	156
LITERATURA	159
BIOGRAFIJA	169

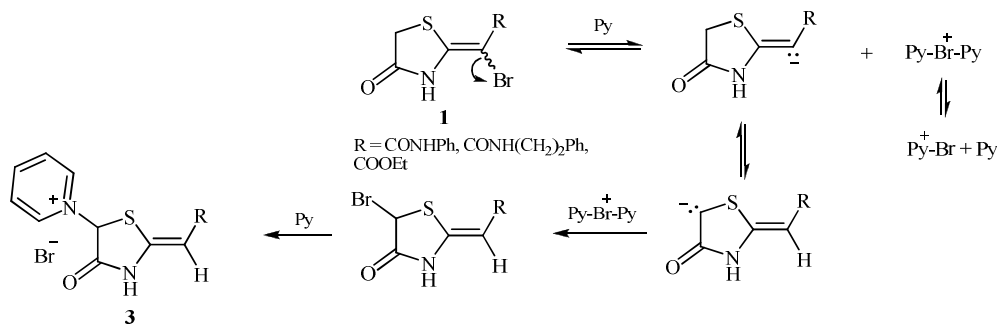
1. UVOD

Reakcije nukleofilne supstitucije do kojih dolazi napadom nukleofila na djelimično pozitivno naelektrisan ugljenikov atom C–X veze (S_NC u shemi 1.1), gde je X odlazeća grupa, predstavljaju važnu grupu reakcija u organskoj hemiji. Uticaj različitih faktora na njihov tok je veoma dobro ispitan. Za razliku od njih, halofilne reakcije do kojih dolazi kada nukleofil reaguje sa atomom halogena, a karbanjon predstavlja odlazeću grupu (S_NX u shemi 1.1) relativno su rijetke i znatno manje istražene. Halofilne reakcije se dešavaju ukoliko je S_NC reakcija iz nekog razloga otežana ili kada je karbanjon stabilizovan prisustvom elektron-privlačnih supstituenata.

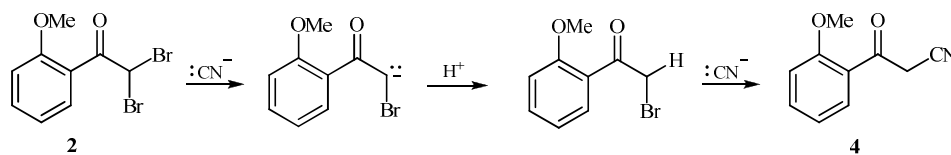


Shema 1.1

Cilj ovog rada je bio da se prouče halofilne reakcije i njihova sintetička primena na dva sistema: 2-alkiliden-4-oksotiazolidin vinil-bromidima **1** i α,α -dibrom-2-metoksiacetofenonu (**2**), što je proisteklo na osnovu naših ranijih istraživanja kada je primećeno da: i) vinil-bromidi **1** u reakciji sa piridinom daju piridinium-soli **3**, što je inicirano bromofilnim napadom nukleofila koji je praćen transferom broma na C-5 atom u prstenu i njegovom supstitucijom (shema 1.2) i, ii) da α,α -dibrom-2-metoksiacetofenon (**2**) sa viškom cijanida daje samo mono-nitril **4** kao proizvod, što je objašnjeno kaskadnom S_NX/S_NC reakcijom (shema 1.3).



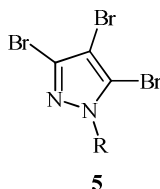
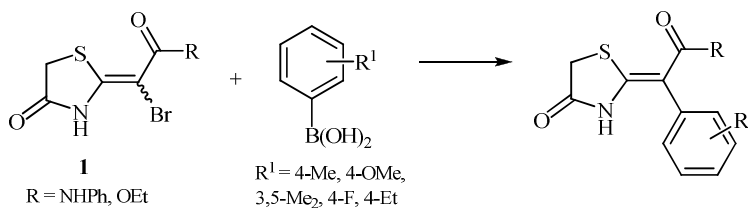
Shema 1.2



Shema 1.3

Značaj ovih reakcija u slučaju tiazolidinskih jedinjenja bio bi u dobijanju novih, potencijalno biološki aktivnih C-5 funkcionalizovanih derivata, koji se ne mogu dobiti reakcionom sekvencom C-5 bromovanje/nukleofilna supstitucija, s obzirom na to da je bromovanje ispitivanih *N*-nesupstituisanih derivata visoko regioselektivno i vodi stvaranju isključivo vinil-bromida. Značaj proučavanja ovakvih reakcija u slučaju α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona proističe iz činjenice da je selektivno α -monobromovanje metil-ketona često teško postići, a praćeno je stvaranjem α,α -dibrom-derivata kao sporednih, a ponekad i kao glavnih proizvoda. U takvim slučajevima potreban je dodatni korak, selektivno debromovanje, kako bi se dobio željeni α -monobromid, koji je značajan sintetički intermedijer. Prikazana kaskadna reakcija omogućila bi korišćenje dibrom-derivata kao sintetičkih ekvivalenta monobromida, tako da dodatna faza selektivnog debromovanja ne bi bila potrebna.

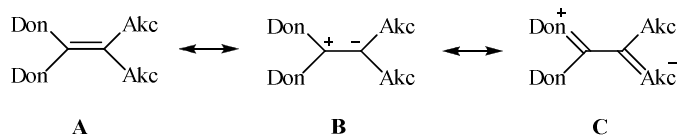
Pored navedenih halofilnih reakcija, u ovom radu ispitivana je i mogućnost izvođenja Suzuki-Miyaura reakcije na vinil-bromidima **1** (shema 1.4), kao i moguća regioselektivnost ove reakcije na *N*-supstituisanom tribrompirazolu **5**, u cilju dobijanja novih, potencijalno biološki aktivnih jedinjenja.



R = vinil, benzil

Shema 1.4

Sintetisani derivati 2-alkiliden-4-oksotiazolidina spadaju u grupu *push-pull* alkena, koji sa jedne strane dvostruke veze sadrže jednu ili dvije elektron-donorske grupe, a sa druge strane jednu ili dvije elektron-privlačne grupe (shema 1.5).



Shema 1.5

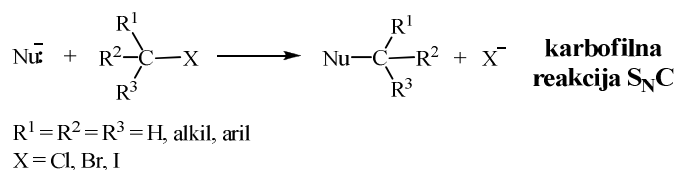
S obzirom da prikazana delokalizacija elektrona ima značajan uticaj na osobine i hemijsku reaktivnost *push-pull* alkena, jedan od ciljeva ovog rada je i da se kvantifikuje *push-pull* efekat dvostruke veze ovih jedinjenja. Za tu svrhu će biti upotrebljena tri parametra: dužina C=C dvostruke veze ($d_{C=C}$), razlika ^{13}C NMR hemijskih pomeranja ugljenika ove veze ($\Delta\delta_{C=C}$) i količnik popunjenosti π -vezivne i π^* -antivezivne orbitale dvostruke veze (π^*/π).

U *Opštem dijelu* ove disertacije dat je opis halofilnih reakcija sa mogućim mehanizmima i pregled odabranih reakcija opisanih u literaturi. Opisan je i HSAB (**H**ard and **S**oft **A**cids and **B**ases) princip tvrdih i mekih kiselina i baza, kao i veza između baznosti i nukleofilnosti. U *Opšti deo* su takođe uključeni i odabrani primjeri reakcija premještanja halogena, kao i opis, mehanizam i odabrani primjeri Suzuki-Miyaura reakcije. Poglavlje *Naši radovi* obuhvata rezultate ovog rada, njihovu analizu i diskusiju. U *Eksperimentalnom delu* su dati detaljni postupci sinteze svih jedinjenja koja su opisana u radu, kao i svi spektralni podaci. *Prilog* sadrži NMR spektre odabranih jedinjenja. *Zaključak* je dat na srpskom i na engleskom jeziku, *Literatura* obuhvata sve reference citirane u radu, a na kraju se nalazi kratka *Biografija*.

2. OPŠTI DIO

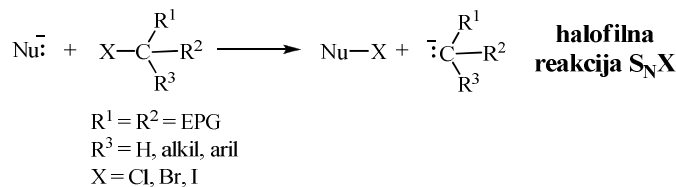
2.1. HALOFILNE REAKCIJE

Jedna od najviše proučavanih reakcija u oblasti organske hemije je reakcija nukleofilne supstitucije, koja se dešava napadom nukleofila na atom ugljenika (karbofilna reakcija S_NC) (shema 2.1).¹



Shema 2.1

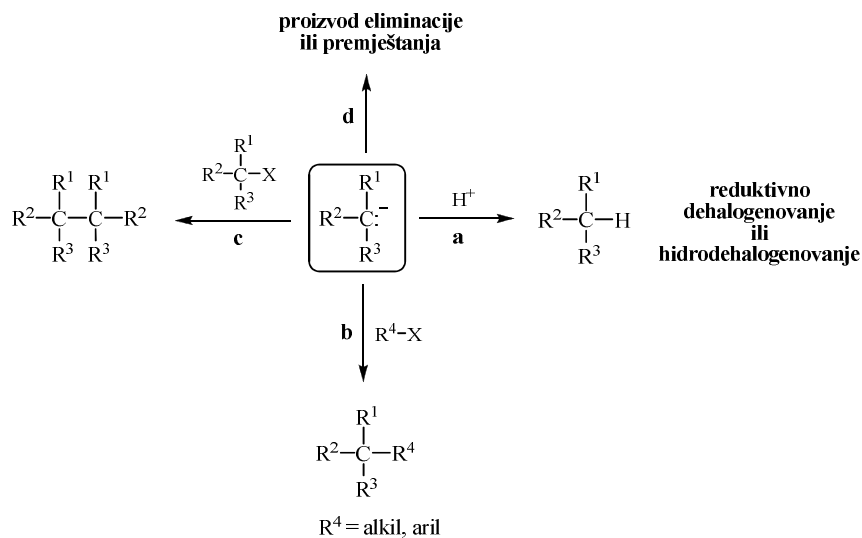
Nukleofilne supstitucione reakcije u kojima meta napada nukleofila nije atom ugljenika već halogeni atom, u literaturi su poznate kao **halofilne reakcije** (S_NX)² (shema 2.2). Ove reakcije se dešavaju ukoliko je S_NC reakcija iz nekog razloga otežana ili kada je karbanjon, koji je u ovom slučaju odlazeća grupa, stabilizovan prisustvom elektron-privlačnih supstituenata.



Shema 2.2

Nastali karbanjon, koji je stabilizovan konjugacijom sa nezasićenim grupama i/ili prisustvom elektron-privlačnih grupa, može dalje da se: a) protonuje u kiseloj sredini; b) alkiluje, odnosno aciluje u prisustvu alkil- ili acil-halogenida; c) dimerizuje u reakciji sa polaznim halogenidom ili d) transformiše u proizvod eliminacije ili premještanja (shema 2.3).² U najvećem broju reakcija karbanjon se dalje protonuje i dobija se proizvod reduktivnog dehalogenovanja.

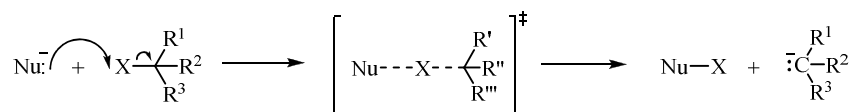
Kineski autori su, 1987. godine, predložili da se ove reakciju ne zovu halofilnim reakcijama, zbog daljih hemijskih transformacija nastalog karbanjona, već nukleofilnim supstitucionim reakcijama inicirane halofilnim napadom nukleofila.³



Shema 2.3

2.1.1. Mehanizam halofilnih reakcija

Mehanizam halofilnih reakcija obuhvata jonski, heterolitički, dvoelektronski proces, čije prelazno stanje predstavlja prelazno stanje nukleofilne S_N2 supstitucione reakcije. Nukleofil prilazi supstratu sa zadnje strane, pod uglom od 180° , pri čemu dolazi do formiranja Nu-X veze uz raskidanje C-X veze (shema 2.4).



Shema 2.4

Upoređivanjem energija disocijacije, za sp^2 ugljenikov atom, C-X veze: C-F, 109 kcal/mol; C-Cl, 81 kcal/mol; C-Br, 67 kcal/mol; C-I, 53 kcal/mol, može se zaključiti da brzine reakcija organskih halogenida sa nukleofilima opadaju u nizu $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Ove razlike u reaktivnosti omogućavaju selektivno dehalogenovanje kod polihalogenida koji sadrže više različitih atoma halogena.

Halofilne supstitucije fluora nisu poznate u literaturi. Zbog njegove velike elektronegativnosti i sposobnosti građenja jake veze sa ugljenikom, nukleofili ne mogu da raskinu C-F vezu.

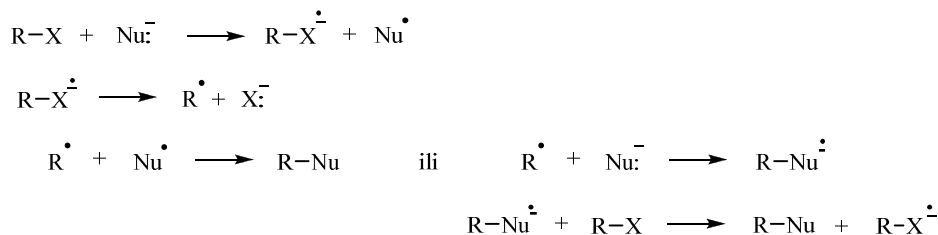
Lakoća supstitucije na atomu halogena zavisi i od vrste karbanjona koji nastaje u ovoj reakciji, odnosno od sposobnosti odlaska odlazeće grupe, koja je povezana sa

sposobnošću grupe da delokalizuje negativno naelektrisanje, koja opada u nizu: $\text{NO}_2 > \text{CO} > \text{SO}_2 > \text{COOH} > \text{COOR} > \text{CN} \approx \text{CONH}_2 > \text{halogen}$.⁴

Kiselost ugljovodonika raste sa porastom *s*-karaktera njihovih hibridnih orbitala, pa su tako alkini najjače kiseline (pK_a etina iznosi 25), a alkani najslabije (pK_a etana iznosi 50). Slabe konjugovane baze su dobre odlazeće grupe, pa tako sposobnost odlaska odlazeće grupe raste od sp^3 hibridizovanog karbanjona do sp hibridizovanog: $Csp^3 < Csp^2 < Csp$.

U literaturi se često pominje i SET (single electron transfer) mehanizam za objašnjenje mehanizma supstitucionih reakcija. Do ovog mehanizma dolazi ukoliko jonski mehanizam nije favorizovan usled sternih smetnji, zbog nepovoljne raspodjele elektrona ili zbog prisutnog napona u prstenu ukoliko se radi o cikličnim derivatima. Ove reakcije mogu biti inicirane svjetlošću, solvatomizovanim elektronima, elektronima sa elektroda ili jednostavno prisustvom nukleofila.⁵⁻⁷

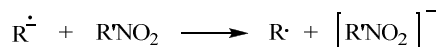
U prvoj fazi reakcije dolazi do prenosa jednog elektrona sa nukleofila na supstrat. Nastali radikal-anjon se, u narednoj fazi, dijeli na radikal i anjon. Nastali radikal može zatim da reaguje sa radikalom nukleofila ili sa polaznim anjonom nukleofila. Da bi reakcija bila lančana potrebno je da radikal-anjon, nastao u poslednjoj fazi, reaguje sa polaznim supstratom i da da radikal-anjon iz prve faze reakcije (shema 2.5).⁸



Shema 2.5

Jonski, $\text{S}_{\text{N}}2$ ili halofilni, mehanizam je favorizovaniji ukoliko je reakcija brza, odnosno ukoliko se koristi jak nukleofil i kada se u supstratu nalazi slabija elektron-privlačna grupa, dok se radikalnim mehanizmom odigravaju reakcije inicirane slabijim nukleofilom i u prisustvu jače elektron-privlačne grupe.⁹

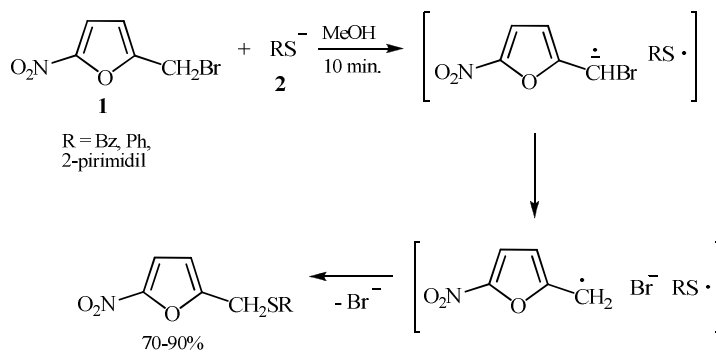
Uz pomoć reagenasa koji reaguju sa radikalima i radikal-anjonima (shema 2.6) može se utvrditi kojim se mehanizmom reakcija odigrava. Kao inhibitori radikalnih reakcija se najčešće koriste: *p*-dinitrobenzen kao jak elektron-akceptor, di-*t*-butil-nitroksid kao hvatač radikala i kiseonik kao oksidans radikal-anjona, ili odsustvo svjetlosti.¹⁰⁻¹²



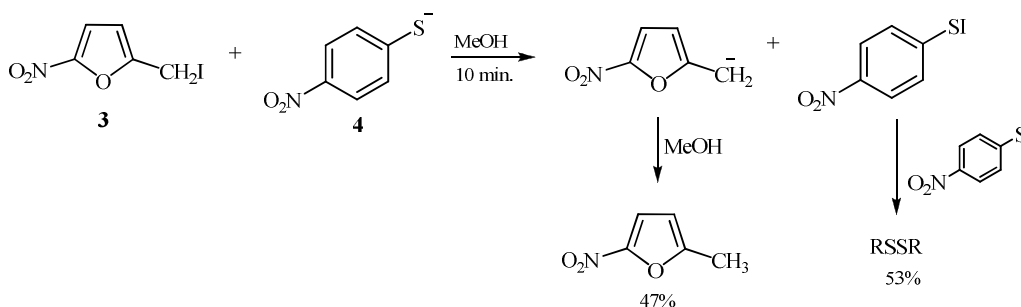
Shema 2.6

Katalitičke količine ovih reagenasa mogu da inhibiraju samo lančane radikalske reakcije, dok su za inhibiciju radikalskih reakcija koje nemaju lančani mehanizam potrebne ekvimolarne količine inhibitora. Radikalni mehanizam je teško isključiti ukoliko se reakcija odvija u polarnim protičnim rastvaračima, nastali radikali mogu biti solvatizovani molekulima rastvarača, odnosno biti uhvaćeni u tzv. "solvent cage" i tada ne mogu reagovati sa dodatim inhibitorima. Snaga solvatacije rastvarača opada u nizu: MeOH > *i*-PrOH > *t*-BuOH > aceton, THF, DMSO, DMF.

Na primjeru dva derivata nitrofurana može se pokazati razlika između ova dva mehanizma. 2-Brommetil-5-nitrofuran (**1**) reaguje sa tiolatima **2** nelančanim radikalskim mehanizmom (shema 2.7), dok jod-derivat **3** sa *p*-nitrofenil-tiolatom (**4**) učestvuje u halofilnoj supstitucionoj reakciji S_NX (shema 2.8).¹³



Shema 2.7



Shema 2.8

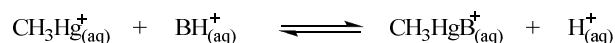
2.1.2. HSAB princip – princip Tvrđih i Mekih Kiselina i Baza

Hemijske supstance, uključujući atome, molekule, jone i slobodne radikale, podijeljene su na tvrde i meke Lewis-ove kiseline i baze.¹⁴

Tvrde kiseline su elektron-akceptori malog atomskog radijusa, koje posjeduju veliko pozitivno naelektrisanje i niske su polarizabilnosti; meke kiseline su veliki elektron-akceptori sa niskim pozitivnim naelektrisanjem, koje imaju elektrone koji se lako pobuđuju; tvrde baze su elektron-donori niske polarizabilnosti i visoke elektronegativnosti, teško se oksiduju i posjeduju orbitale visoke energije; meke baze su elektron-donori visoke polarizabilnosti i niske elektronegativnosti, lako se oksiduju i posjeduju prazne orbitale niske energije.

Prema HSAB (**H**ard and **S**oft **A**cids and **B**ases) principu kiseline i baze teže da reaguju sa bazama, odnosno kiselinama iz iste grupe. Tako, tvrde kiseline, akceptori, formiraju jake veze sa tvrdim bazama, donorima, a slabe veze ili uopšte ne reaguju sa mekim bazama, koje, sa druge strane, formiraju jake veze sa mekim kiselinama. Drugim riječima, tvrda – meka kombinacija nije stabilna.^{15,16}

Da li je odgovarajuća baza tvrda ili meka može se odrediti na osnovu konstante ravnoteže reakcije između te baze i metil-živinog jona (shema 2.9).



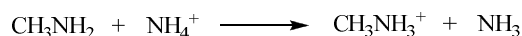
Shema 2.9

Proton je najjednostavnija tvrda kiselina, a metil-živin jon je jedna od najjednostavnijih mekih kiselina, pa prema tome, ukoliko je konstanta ravnoteže mnogo veća od jedinice, onda je baza meka, a ako je blizu jedinice ili je manja od nje, onda je riječ o tvrdoj bazi. Organske baze u kojima je elektron-donor atom ugljenika su meke, kao i baze sa atomima sumpora i fosfora, baze sa atomom azota su srednje meke baze, dok su kiseonične baze tvrde (tabela 2.1). Mekoća anjona atoma elemenata iz sedamnaeste grupe periodnog sistema raste u smjeru od fluora ka jodu.

Tabela 2.1 Klasifikacija baza

Tvrde	Meke	Srednje
H ₂ O, OH ⁻ , F ⁻ , CH ₃ CO ₂ ⁻ , PO ₄ ³⁻ , SO ₄ ²⁻ , CO ₃ ²⁻ , ClO ₄ ⁻	R ₂ S, RSH, RS ⁻ , I ⁻ , SCN ⁻ , S ₂ O ₃ ²⁻ , Br ⁻ , R ₃ P, R ₃ As, (RO) ₃ P, CN ⁻ , RNC,	C ₆ N ₅ NH ₂ , C ₅ H ₅ N, N ₃ ⁻ ,
NO ₃ ⁻ , ROH, RO ⁻ , R ₂ O, NH ₃ , RNH ₂ , N ₂ H ₄	CO, C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆ , H ⁻ , R ⁻	Cl ⁻ , NO ₂ ⁻ , SO ₃ ²⁻

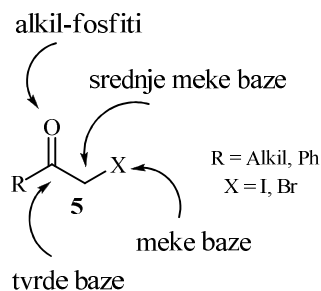
Za kiseline nije moguće odrediti apsolutni niz u kome im tvrdoća raste, odnosno opada, već se to određuje u zavisnosti od baze sa kojom reaguje, čija se tvrdoća uzima za referentnu. Na primjer, metilamin u reakciji sa amonijum-jonima daje metilamonijum-soli i amonijak. Tvrda baza NH_2^- vezuje se za tvrdu kiselinu H^+ , a mekša kiselina od H^+ CH_3^+ vezuje se za mekšu bazu od NH_2^- , NH_3 (shema 2.10).



Shema 2.10

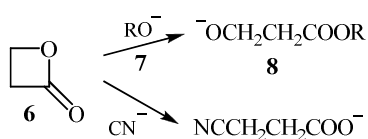
Ovaj princip se može primijeniti i kod nukleofilnih supstitucionih reakcija. Elektrofili centri RCO^+ , H^+ , RSO_2^+ , $(\text{RO})_2\text{P}^+$ reaguju brzo sa nukleofilima koji pokazuju visok afinitet prema protonu i koji nisu jako polarizabilni, kao što su OH^- i F^- , dok, elektrofilni RCH_2^+ , RS^+ , Br^+ , R_2N^+ , RO^+ reaguju sa visoko polarizabilnim nukleofilima, kao što su, I^- i R_3P . Pa prema tome: tvrdi elektrofilni (kiseline) reaguju brzo sa tvrdim nukleofilima (bazama), dok meki elektrofilni reaguju brzo sa mekim nukleofilima. Treba napomenuti da je mekoća nukleofila mnogo važnija kada se analizira kinetika nego termodinamika reakcije.¹⁷

Jedinjenja sa više elektrofilnih centara mogu reagovati sa različitim nukleofilima, nakon kojih se dobijaju različiti proizvodi reakcija. Na primjer, α -halo ketoni **5** posjeduju četiri elektrofilna centra: tvrde baze napadaju tvrdi karbonilni ugljenik; srednje meke baze, kao što su piridin ili RS^- napadaju tetraedarski C atom; meke baze, I^- ili R_3P , napadaju atom halogena, odnosno dolazi do dehalogenovanja jod- i brom-ketona. Alkil-fosfiti reaguju sa kiseonikom karbonilne grupe, koja je i tvrda baza i meka kiselina (slika 2.1).¹⁸



Slika 2.1

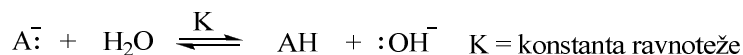
β -Propiolakton (**6**) u reakciji sa metoksidima **7** kao tvrdim nukleofilima daje metil-estar **8**,¹⁹ dok u reakcijama sa mekim nukleofilima, CN^- i RS^- , dolazi do raskidanja C–O veze u prstenu (shema 2.11).²⁰



Shema 2.11

2.1.3. Baznost i nukleofilnost

Baznost, kao i kiselost, predstavlja mjeru termodinamičkog fenomena: ravnoteže između baze i njene konjugovane kiseline u vodi (shema 2.12).



Shema 2.12

Nukleofilnost je mjera kinetičkog fenomena: brzine reakcije nukleofila sa elektrofilom (shema 2.13).



Shema 2.13

Nukleofilnost reakcione vrste zavisi od njegove baznosti: što je baznija, veća je vjerovatnoća da je reaktivnija kao nukleofil. Ovo slaganje važi za elemente koji se nalaze u istoj periodu periodnog sistema, pa tako nukleofilnost, tj. baznost, opada s lijeva u desno: $NH_2^- > OH^- > F^-$.

Drugačija je situacija kod elemenata koji se nalaze u istoj grupi periodnog sistema: baznost opada, a nukleofilnost raste, pa je tako OH^- jon jača baza, ali je slabiji nukleofil od SH^- jona. U sedamnaestoj grupi periodnog sistema baznost opada, a nukleofilnost raste kako se ide od F^- ka I^- . Istu situaciju imamo i kod neutralnih nukleofila, pa je tako vodonik-sulfid bolji nukleofil od vode, a fosfin od amonijaka. Veliki elementi imaju difuznije i polarizabilnije elektronske oblake što omogućava bolje preklapanje orbitala sa orbitalama elektrofila u prelaznom stanju reakcije.

Na nukleofilnost reakcione vrste utiče i njena interakcija sa rastvaračem. Mali anjoni su više solvativizovani od velikih zbog toga što je njihova šarža manje dispergovana, pa je samim tim i prilaz nukleofila elektrofilu otežan. Solvatacija nukleofila je više izražena u

polarnim protičnim rastvaračima nego u aprotičnim rastvaračima, pa je tako reakcija brommetana sa kalijum-jodidom brža u acetonu približno 500 puta nego u metanolu. Pored baznosti, na nukleofilnost reakcione vrste utiče i naelektrisanje. Sa povećanjem negativne šarže na nukleofilu povećava se i njegova nukleofilnost, pa je tako OH^- jon bolji nukleofil od vode, a NH_2^- jon od amonijaka.^{17,21,22}

2.1.3. Nukleofili

Nukleofili su negativno naelektrisane ili neutralne reakcione vrste, sa slobodnim elektronskim parom, koje reaguju sa elektrofilima. Izvor elektrona u nukleofilima može biti slobodan elektronski par ili π veza, dok elektrofilu mogu primiti elektrone u praznu orbitalu, antivezivnu π (π^*) ili antivezivnu σ (σ^*) orbitalu.

Postoje dva tipa interakcija između nukleofila i elektrofila: prvi se zasniva na elektrostatičkom privlačenju između pozitivnog i negativnog naelektrisanja, a drugi na preklapanju HOMO orbitale nukleofila sa LUMO orbitalom elektrofila.

Od vrste nukleofila, tj. elektrofila, zavisi koji će tip interakcije biti dominantan. Nukleofili koji sadrže male, elektronegativnije atome (O, Cl) teže da reaguju pod elektrostatičkim uslovima, dok kod nukleofila sa težim i polarizabilnijim atomima (S, P, I) dolazi do preklapanja orbitala sa orbitalama elektrofilima. Da bi se na što lakši način opisalo ovakvo ponašanje nukleofila uvedeni su termini meki i tvrdi nukleofili.

Tvrđi nukleofili se obično nalaze u višim periodama periodnog sistema i imaju veliku elektronsku gustinu, dok se meki nukleofili nalaze u nižim periodama i oni su ili neutralni molekuli ili teži atomi sa polarizabilnijim orbitalama visoke energije.²³

Elektrofilu se takođe mogu podijeliti na tvrde i meke, pa je tako H^+ jon veoma tvrd elektrofil, jon je mali i naelektrisan, dok je Br_2 mek elektrofil, molekul je neutralan, a njegove molekulske orbitale su polarizabilne. Ugljenikov atom karbonilne grupe takođe je tvrd elektrofil jer nosi parcijalno pozitivno naelektrisanje usled polarizacije $\text{C}=\text{O}$ veze. Na zasićenom ugljeniku nukleofilne reakcije su brže sa S nukleofilima u odnosu na O nukleofile, jer $3sp^3$ orbitala sumpora, u kojoj se nalazi slobodan elektronski par, ima veću energiju od $2sp^3$ orbitale kiseonika, pa je samim tim i energetski bliža σ^* orbitali $\text{C}-\text{X}$ veze.

Voda kao tvrd nukleofil reagovaće sa aldehidima, tvrdim elektrofilima, a neće sa bromom, kao mekim elektrofilom. Zato će brom reagovati sa alkenima, mekim nukleofilima, a voda neće. Iz ovoga možemo zaključiti da tvrdi nukleofili teže da reaguju sa tvrdim elektrofilima, a meki nukleofili sa mekim elektrofilima.

Ukoliko u molekulima postoje dva elektrofilna centra, kao kod α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja, od kojih je jedan tvrd, a drugi mek, oni će reagovati na različite

načine sa različitim nukleofilima. Karbonilna grupa, kao tvrd elektrofil, reagovaće sa tvrdim nukleofilima, kao što je Grignard-ov reagens, dok će β -ugljenikov atom reagovati sa mekim nukleofilima, kao što su tioli.

2.2. PRIMJERI HALOFILNIH REAKCIJA

Kao što je na početku poglavlja opisano, rezultat halofilne reakcije predstavlja transfer “pozitivnog” halogena sa atoma ugljenika iz supstrata, na nukleofil, uz formiranje karbanjona. Obje reakcione vrste, koje nastaju, mogu dalje biti sintetički veoma korisne: halogenovani molekul nukleofila, kao izvor halogena u drugim reakcijama,²⁴⁻³⁰ i visoko reaktivni karbanjon, čije će hemijske transformacije biti opisane u daljem tekstu.

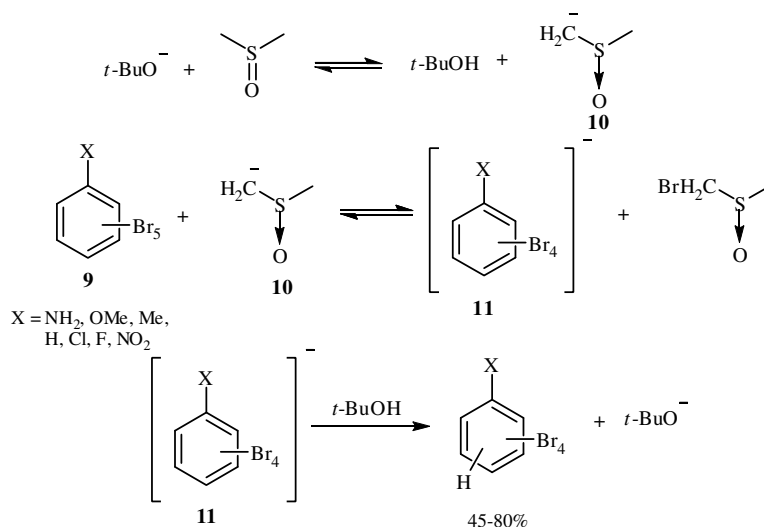
Halofilne reakcije su, u literaturi, opisane na primjerima α -halosulfona,³¹ α -haloetona,³² α -halonitrila,³³ halogenovanih nitroalkana,³⁴ dietil-dibrom-malonata,³⁵ perhalogenalkana,³⁶ geminalnih i vicinalnih dihalogenida³³. Korišćeni su razni nukleofili u ovim reakcijama, od kojih najčešće: tiolati, fosfini, amini, karbanjoni, alkoksidi, fenoksidi.*

2.2.1. Reduktivno dehalogenovanje (hidrodehalogenovanje)

U najvećem broju primjera halofilnih reakcija dolazi do redukcije C–X veze, odnosno do protonovanja nastalog karbanjona (shema 2.3, put a). Reakcije reduktivnog dehalogenovanja se mogu dešavati u odsustvu ili u prisustvu katalizatora. U ovom odjeljku će biti opisani primjeri reakcija bez katalizatora.

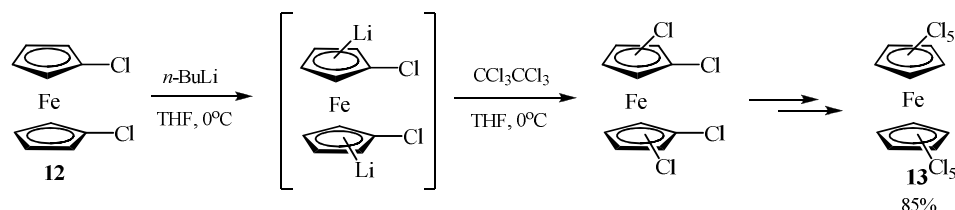
U reakciji polibromarena **9** sa nukleofilima dolazi do zamjene atoma broma sa atomom vodonika, koji potiče iz rastvarača. U prvoj fazi reakcije dimetilsulfoksidni jon **10**, kao meka baza, napada atom broma i daje karbanjon **11**, koji se u narednoj fazi protonuje. Od supstituenta na benzenovom prstenu zavisi u kom položaju će se atom broma zamijeniti sa vodikom. Supstituenti kao što su NO₂, F i OMe grupa negativnim induktivnim efektom stabilizuju σ -karbanjon sa anjonskim centrom u *orto*-položaju u odnosu na supstituent, kod pentabrombenzena i pentabromtoluena *para*-položaj je stabilizovan prisustvom dva elektronegativna atoma broma u susjednim položajima, dok je u slučaju amino-grupe negativno naelektrisanje u *meta*-položaju najstabilnije (shema 2.14).³⁷

* Da bi došlo do halofilnog napada nukleofil najčešće mora biti mek, odnosno jako polarizabilan.



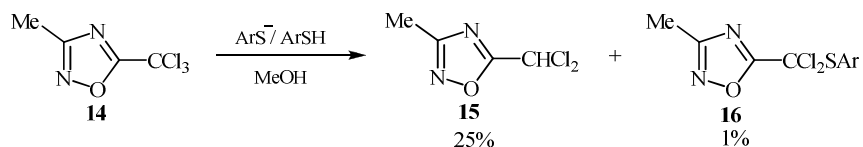
Shema 2.14

Perhlorferocen (**13**) je sintetizovan nizom ponovljenih reakcija metaliranja, pomoću *n*-BuLi, i halogenovanja polazeći od 1,1-dihlorferocena (**12**). U ovoj reakciji kao izvor atoma hlora korišćen je heksahloretan (shema 2.15).³⁰



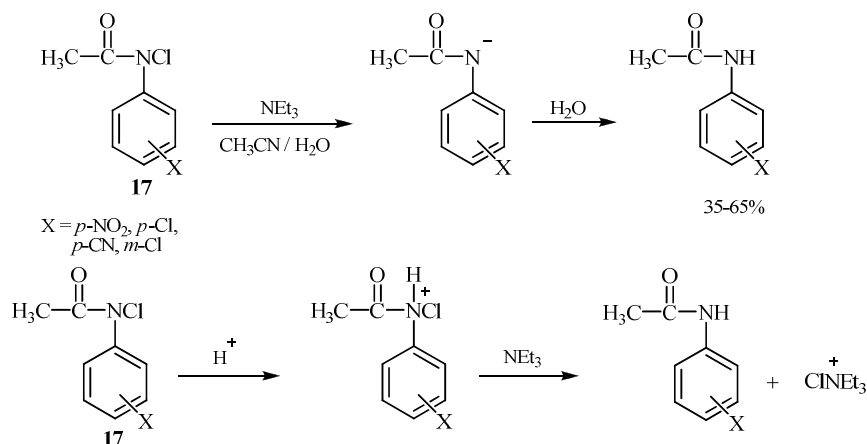
Shema 2.15

U reakciji 3-metil-5-trihlormetil-1,2,4-oksadiazola (**14**) sa jednim ekv. *p*-toluentiolata i jednim ekv. *p*-toluentiola, u MeOH, dolazi do reduktivnog dehlorovanja i sinteze 5-dihlormetil-3-metil-1,2,4-oksadiazola (**15**), u prinosu od 25%. Pored ovog proizvoda nastaje i proizvod alifatične supstitucije bočnog lanca **16**, u malom prinosu (1%). Sa manje polarizabilnim, odnosno tvrdim nukleofilima (OH⁻, NH₂⁻) nastaje samo proizvod aromatične nukleofilne supstitucije (shema 2.16).³⁸



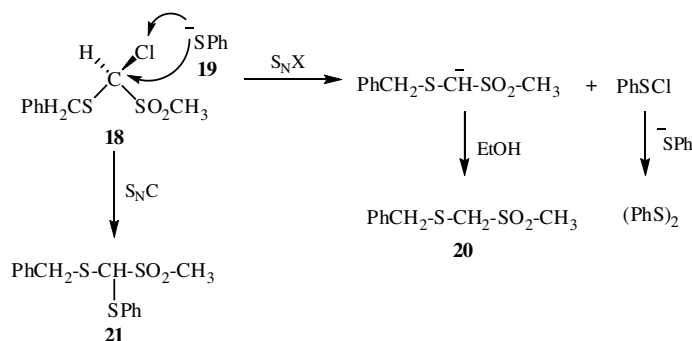
Shema 2.16

Reakcija supstituisanih *N*-hloracetanilida (**17**) sa trietilaminom, koja počinje hlorofilnim napadom trietilamina, može se odigravati i u prisustvu hlorovodonične kiseline, kao katalizatora. Nekatalizovana reakcija je ubrzana prisustvom elektron-privlačnih supstituenata na aromatičnom jezgru (shema 2.17).³⁹



Shema 2.17

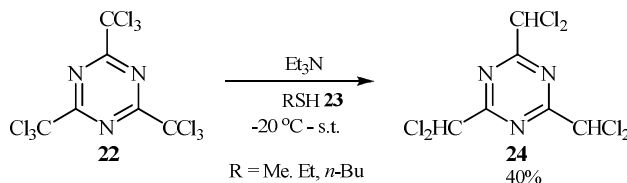
Hlorovani sulfoni **18** mogu da reaguju sa merkaptidnim anjonima **19** na dva načina: prvi predstavlja nukleofilan napad anjona na atom ugljenika S_NC, a drugi na atom hlora S_NX. Koji od ova dva atoma će biti meta nukleofila zavisi od p*K*_b merkaptidnog anjona i broja atoma hlora u supstratu, tj. od broja elektron-privlačnih grupa u molekulu sulfona. Veći broj atoma hlora usmjerava napad nukleofila ka atomu hlora, i tada se kao proizvod dobija dehlorovani sulfon-sulfid **20**, dok povećanje p*K*_b merkaptidnog anjona usmjerava napad nukleofila ka atomu ugljenika, uz dobijanje difenil-sulfid-sulfona **21** kao proizvoda reakcije[†] (shema 2.18).³¹



Shema 2.18

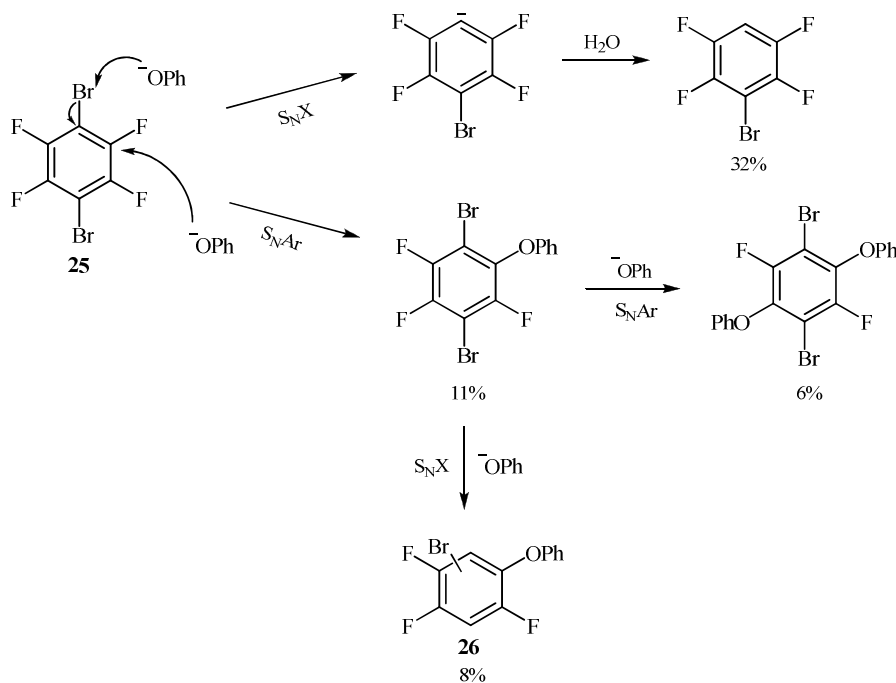
[†] Smanjivanjem p*K*_a odgovarajućeg merkaptana povećava se polarizabilnost (mekoća) S nukleofila, što vodi povećanju brzine reakcije sa elektron-deficitarnim atomom ugljenika u supstratu.

Metan-, etan- i butan-1-ol (**23**), u prisustvu trietilamina, učestvuju u hlorofilnoj reakciji sa tris(trihlormetil)-triazinom (**22**) i daju tris(dihlormetil)-derivat triazina **24**, kao proizvod reduktivnog dehlorovanja, i odgovarajući disulfid (shema 2.19).⁴⁰



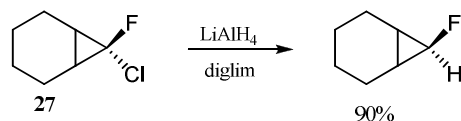
Shema 2.19

1,4-Dibromtetrafluor-benzen (**25**) u reakciji sa natrijum-fenoksidom daju proizvode *para* nukleofilne supstitucije u odnosu na atom broma, odnosno *orto* i *meta* u odnosu na atome fluora. Kompetitivna reakcija reakciji nukleofilne supstitucije je bromofilna reakcija, u kojoj fenoksidni jon napada atom broma i daje proizvod reduktivnog debromovanja **26** (shema 2.20).⁴¹



Shema 2.20

gem-Hlorfluor-ciklopropan (**27**) može se redukovati, odnosno hidrohlorovati, uz retenciju konfiguracije, sa LiAlH_4 u diglimu (shema 2.21).⁴²

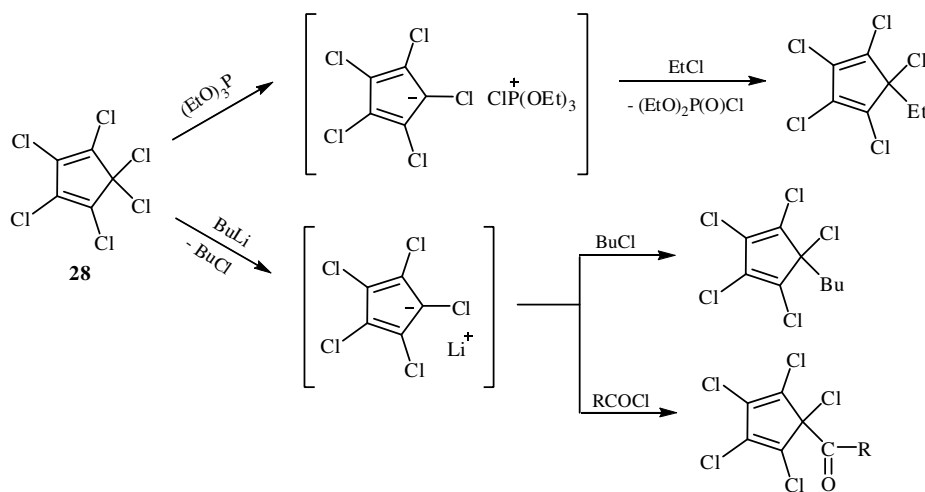


Shema 2.21

2.2.2. Reakcije alkilovanja i acilovanja

U prisustvu alkil-, odnosno acil-halogenida dolazi do alkilovanja, tj. acilovanja karbanjona nastalog nakon halofilnog napada nukleofila na određeni supstrat (shema 2.3, put b).

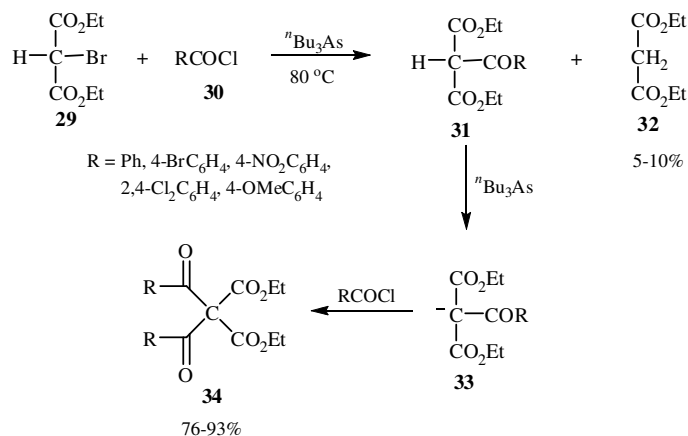
Heksahlor-ciklopentadien (**28**) učestvuje u reakcijama alkilovanja i acilovanja, u prisustvu fosfita i tiosofita kao nukleofila i butil litijuma kao baze (shema 2.22).⁴³



Shema 2.22

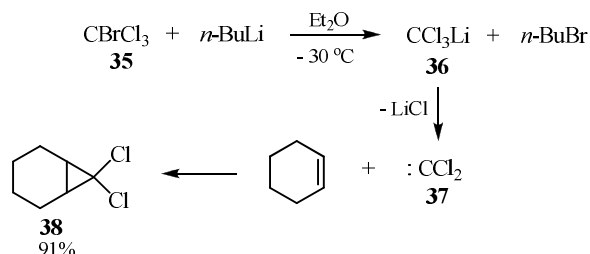
Derivat metana koji sadrži četiri elektron-privlačna supstituenta **34** sintetizovan je u reakciji *bis*-acilovanja brommalonata (**29**) sa aromatičnim ili alifatičnim acil-halogenidima **30**, u prisustvu tri-*n*-butilarsina kao baze, tj. nukleofila. Nukleofil bromofilnim napadom na brommalonat inicira reakciju i daje karbanjon koji dalje reaguje sa molekulom acil-hlorida ili se reduktivno debromuje i daje proizvod **32**, u niskom prinosu (shema 2.23).⁴⁴ Druga acil-grupa se uvodi nakon eliminacije vodonika

iz monoacil-derivata **31** dejstvom baze, a zatim reakcijom nastalog karbanjona **33** sa acil-halogenidom.



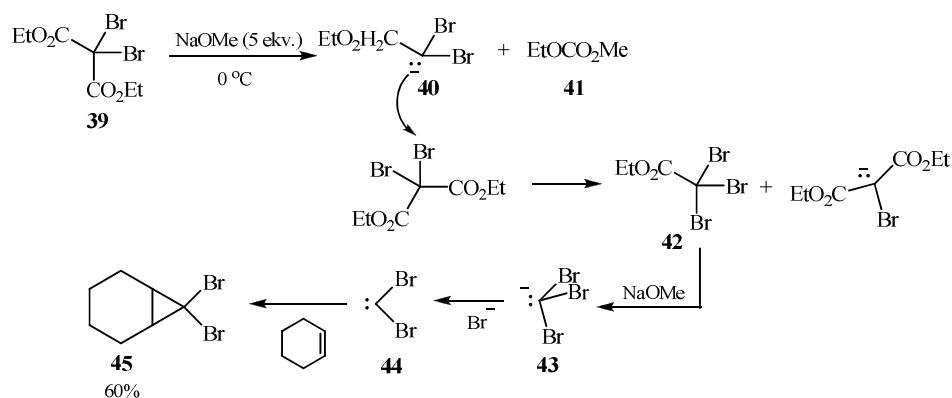
Shema 2.23

Polihalogenovani metani u reakciji sa metil- ili *n*-butil litijumom, u prisustvu cikloheksena, daju dihaloderivate norkarana. Nakon bromofilnog napada *n*-butil-litijuma na bromtrihlormetan (**35**) i eliminacije litijum-hlorida iz nastalog derivata **36** dobija se dihlor-karben (**37**), koji dalje reaguje sa cikloheksenom i daje dihlornorkaran (**38**), u prinosu od 91% (shema 2.24).⁴⁵



Shema 2.24

U reakciji dibrommalonata (**39**) sa natrijum-metoksidom, u cikloheksenu, kao glavni proizvod dobija se dibromnorkaran (**45**), uz metil-etilkarbonat (**41**). Metoksid je najvjerojatnije suviše tvrd nukleofil za bromofilni napad u ovoj reakciji, tako da nastali karbanjon **40** u drugoj fazi reakcije napada atom broma u polaznom supstratu. Nastali tribrom-derivat **42** nakon eliminacije etoksidne grupe daje karbanjon **43**, iz koga se eliminacijom broma dobija dibrom-karben (**44**). Kako se reakcija odvija u cikloheksenu, kao rastvaraču, nastali karben kao visoko reaktivna vrsta reaguje sa molekulom cikloheksena i daje dibromnorkaran (**45**), u dobrom prinosu (shema 2.25).³⁵

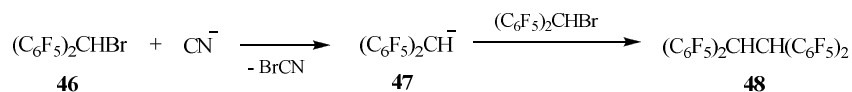


Shema 2.25

2.2.3. Reakcije dimerizacije

Intermedijerni karbanjon može da reaguje i sa drugim molekulom polaznog supstrata i dati proizvod dimerizacije, odnosno kuplovanja (shema 2.3, put c).

Halofilnim napadom cijanidnog jona ili trifetilfosfina na dekafluorbenzidrilbromid (**46**) nastaje karbanjon **47**, koji sa polaznim jedinjenjem daje dimer **48**. Izolovanje BrCN, u dobrom prinosu, potvrđuje halofilni mehanizam reakcije (shema 2.26).⁴⁶

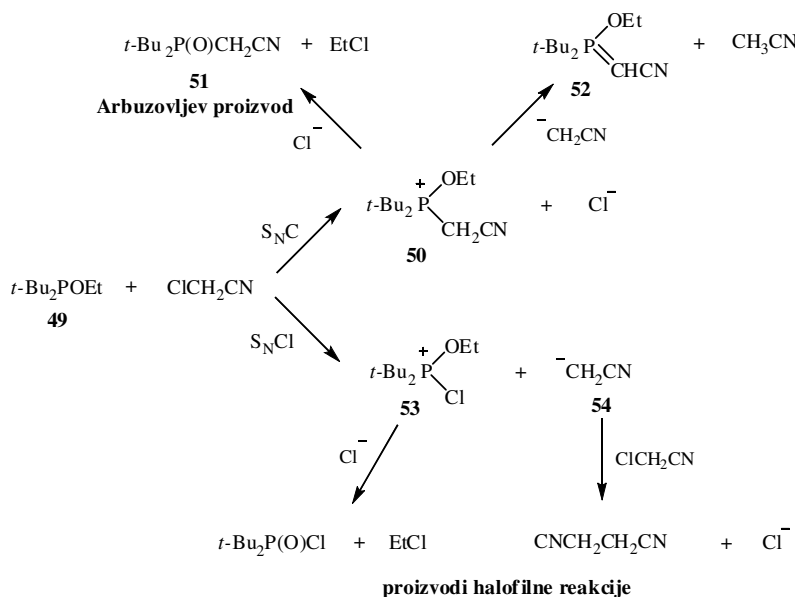


Shema 2.26

Alkil-fosfiniti, kao i ostala trovalentna jedinjenja fosfora sa alkoksi-grupama, učestvuju u Arbuzovljevoj reakciji sa alkil-halogenidima. U ovoj reakciji kao glavni proizvodi se dobijaju tercijarni fosfin-oksidi. Ukoliko u alkil-halogenidu postoji jedna ili više elektron-privlačnih grupa, pored Arbuzovljevog proizvoda dobija se i proizvod halofilnog napada alkil-fosfinita na alkil-halogenid. Zahvaljujući stabilnosti proizvoda halofilnog napada, tj. njegovoj otpornosti prema hidrolizi, može se pratiti udeo halofilne reakcije u cjelokupnoj reakciji.

tert-Butil-fosfinit (**49**) u reakcijama sa ClCH₂CO₂Et, ClCH₂CONH₂, ClCH₂CN daje Arbuzovljev intermedijer **50**, koji dalje reaguje sa: hloridnim anjonom i daje Arbuzovljev proizvod **51**, i sa anjonom, koji je nastao u reakciji halofilnog napada alkil-fosfinita na supstrat, i daje ilid **52**. U hlorofilnoj reakciji nastaju: proizvod **53**, koji se

dalje dealkuluje, i karbanjon **54**, koji se dimerizuje u reakciji sa polaznim alkil-halogenidom (shema 2.27).³³



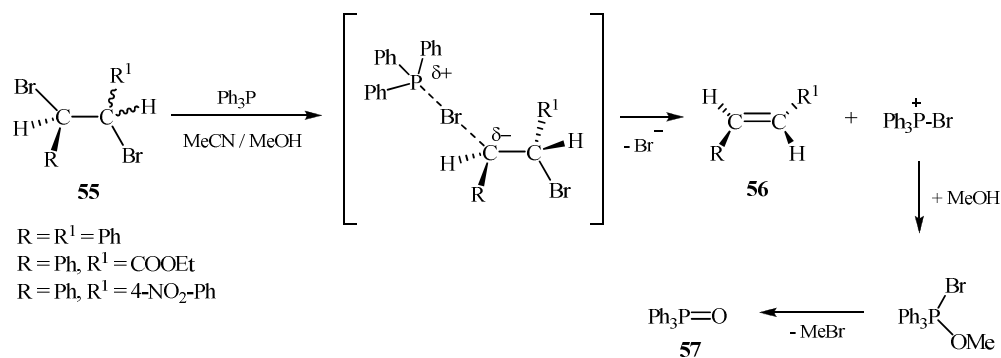
Shema 2.27

2.2.4. Reakcije eliminacije i premještanja

Reakcije eliminacije i premještanja u kojima dalje mogu da učestvuju intermedijerni karbanjoni, obično su usklađeni procesi[‡] sa halofilnim reakcijama koje predstavljaju prvu fazu reakcije. Prema tome, kod ovih reakcija ne dolazi do građenja karbanjona kao intermedijera, već do, nakon halofilnog napada nukleofila, sukcesivnog raskidanja starih i formiranja novih veza u molekulu polaznog halogenida.

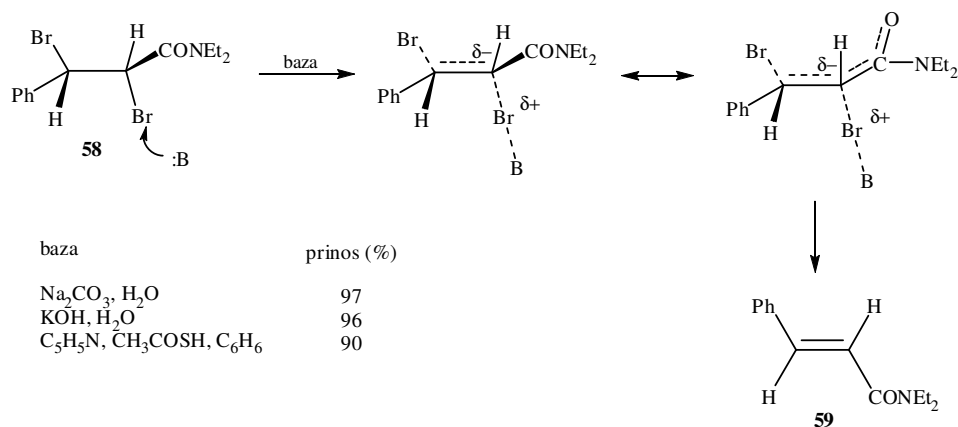
U vicinalnim dibromidima postoje tri elektrofilna centra koji mogu da budu meta nukleofila: atomi broma, ugljenika i vodonika, što zavisi od prirode funkcionalnih grupa u ostatku molekula. Ukoliko se u molekulu dibromida nalazi grupa koja može da stabilizuje parcijalno negativno naelektrisanje na atomu ugljenika, koje nastaje prilaskom nukleofila atomu broma, tada nukleofili napadaju atom broma, nakon čega se eliminacijom drugog atoma broma dobijaju alkeni. U reakciji dibromida **55** sa trifenilfosfinom dobijaju se odgovarajući alken **56** i trifenilfosfin-oksid (**57**) (shema 2.28).⁴⁷

[‡] eng. concerted processes.



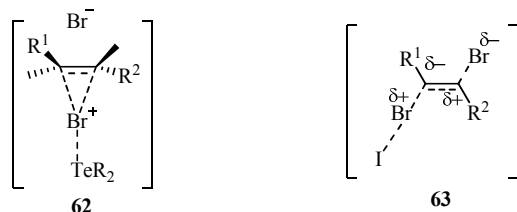
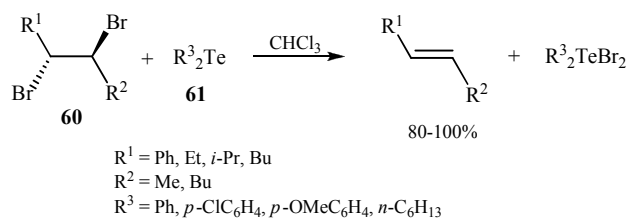
Shema 2.28

Debromovanjem *N,N*-dietilcinamid-dibromida (**58**) sa izabranim bazama dobija se *trans*-cinamid **59**. Reakcija je inicirana napadom baze na atom broma, nakon čega dolazi do eliminacije drugog atoma broma uz nastanak *trans*-olefina (shema 2.29).⁴⁸



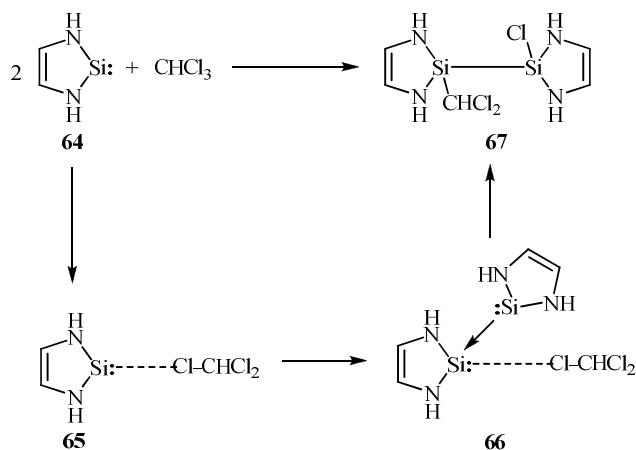
Shema 2.29

U prisustvu katalitičke količine dialkil- i diaril-telurida **61** dolazi do dehalogenovanja vicinalnih dibromida **60**. Prema predloženom mehanizmu, u prelaznom stanju reakcije nukleofil napada bromonijum-jon **62** koji nastaje eliminacijom bromidnog anjona u prvoj fazi reakcije. Za razliku od telurida, jodidni jon, kao jači nukleofil može da polarizuje C–Br vezu, nakon čega napada atom broma u polaznom dibromidu i daje intermedijer **63** (shema 2.30).⁴⁹⁻⁵¹



Shema 2.30

U reakciji diaminosililena sa alkil-halogenidima nastaju disilani. Za ovaj tip reakcije predložen je halofilni mehanizam: u prvoj fazi reakcije, stabilni sililen **64** sa alkil-halogenidom formira kiselo-bazni kompleks **65**, nakon čega dolazi do formiranja još jednog kompleksa **66** sa drugim molekulom sililena. Nakon 1,3-premještanja atoma hlora dolazi do insercije diaminosililena u C–Cl vezu i do nastanka disilana **67** kao krajnjeg proizvoda reakcije (shema 2.31).⁵²



Shema 2.31

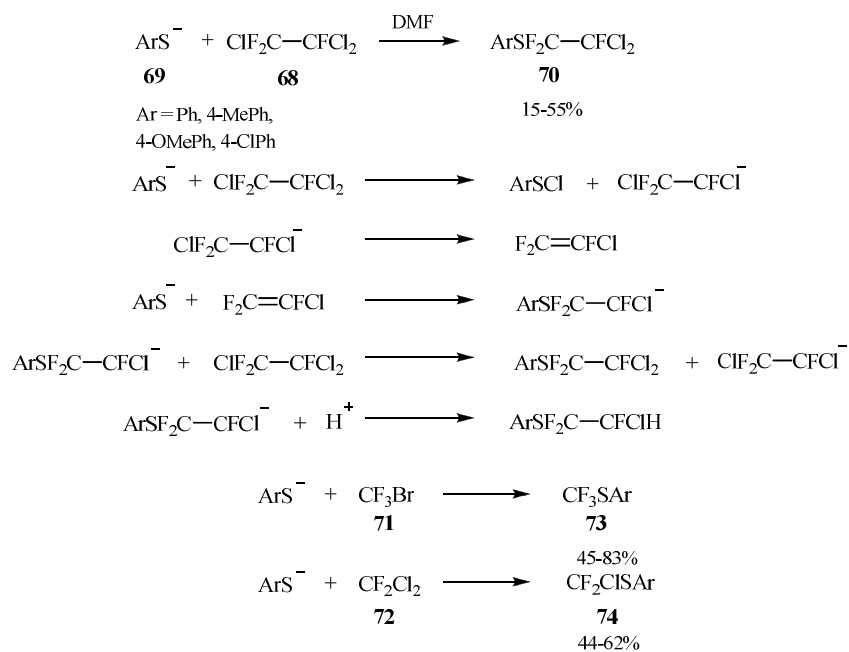
2.2.5. Perhalogenalkani u halofilnim reakcijama

Poznato je da reaktivnost perhalogenalkana opada sa povećanjem broja atoma fluora u molekulu, uzimajući u obzir jačinu C–F veze. Kao što je ranije naznačeno, upoređujući jačinu C–X veze zaključuje se da brzine reakcija organskih halogenida sa nukleofilima opadaju u nizu I > Br > Cl.

Kroz primjere koji slijede biće opisana reaktivnost perhalogenalkana u prisustvu *S*-, *O*-, *P*- i *N*-nukleofila. Perfluoralkeni, koji nastaju nakon halofilne i reakcije eliminacije, zbog svoje visoke elektrofilnosti dalje reaguju sa nukleofilom i daju kombinovani anjon, koji zatim napada atom halogena u polaznom supstratu ili u S–X, N–X i O–X intermedijerima. Proizvodi reduktivnog dehalogenovanja, u ovim reakcijama, dobijaju se u niskom prinosu.

2.2.5.1. Reakcije sa *S*-nukleofilima

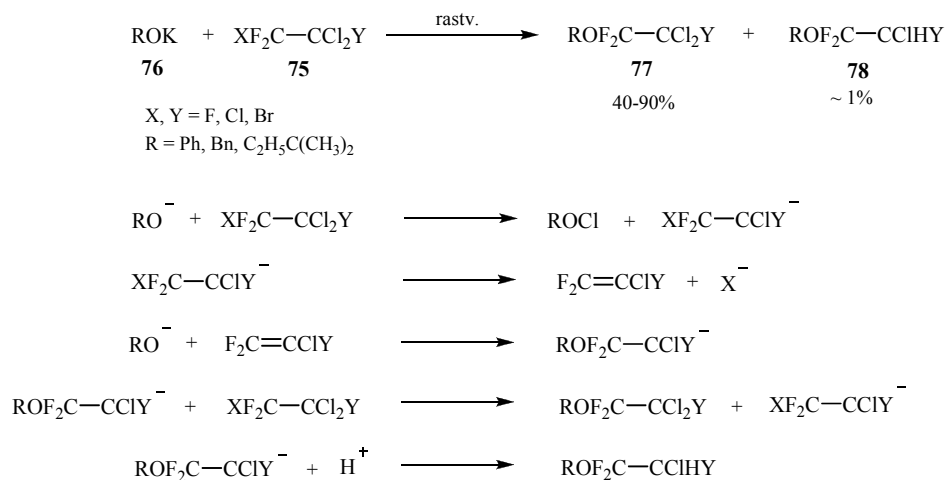
U reakciji 1,1,2-trihlor-trifluor-etana (**68**) sa tiofenoksidima **69** dobijaju se odgovarajući tioetri **70**, uz polaran, odnosno halofilan mehanizam reakcije. Brom-trifluor-metan (**71**) i dihlor-difluor-metan (**72**) sa tiofenoksidima reaguju lančanim, radikalnim mehanizmom i daju proizvode supstitucije **73** i **74** (shema 2.32).⁵³



Shema 2.32

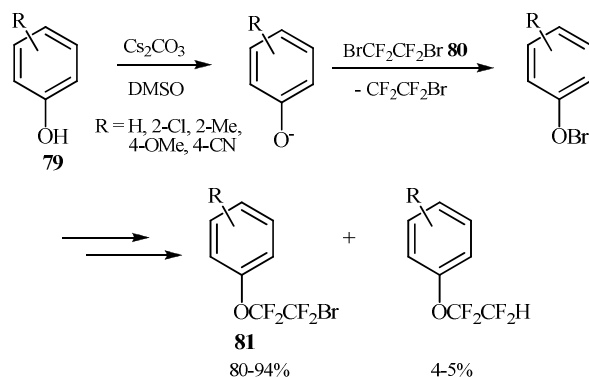
2.2.5.2. Reakcije sa *O*-nukleofilima

Perhalogenalkani **75** reaguju spontano sa ariloksidnim i alkoksidnim jonima **76**, na sobnoj temperaturi, i daju odgovarajuće etre **77**. Reakcije sa ariloksidima brže su ukoliko se izvode u polarnim aprotičnim rastvaračima (DMSO, DMF, HMPA) i proizvodi se mogu izolovati u višem prinosu. Alkoksidima više odgovaraju slabo polarni rastvarači, diglim ili triglim. Korišćenjem PhOH/KOH sistema u reakciji povećava se prinos redukovanog proizvoda **78** (shema 2.33).^{36b,54}



Shema 2.33

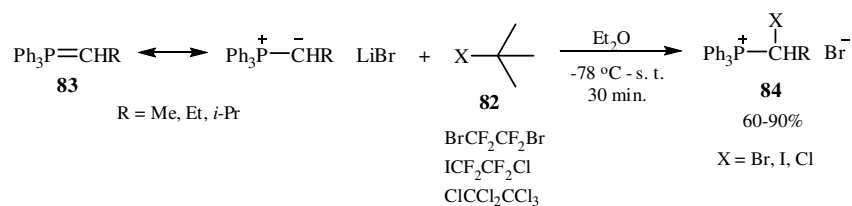
U reakciji između supstituisanih fenola **79** i 1,2-dibrom-tetrafluor-etana (**80**), u DMSO-nom rastvoru i u prisustvu Cs₂CO₃ kao baze, dobijaju se odgovarajući aril-tetrafluoroetil-etri **81**, u dobrom prinosu (shema 2.34).⁵⁵



Shema 2.34

2.2.5.3. Reakcije sa *P*-nukleofilima

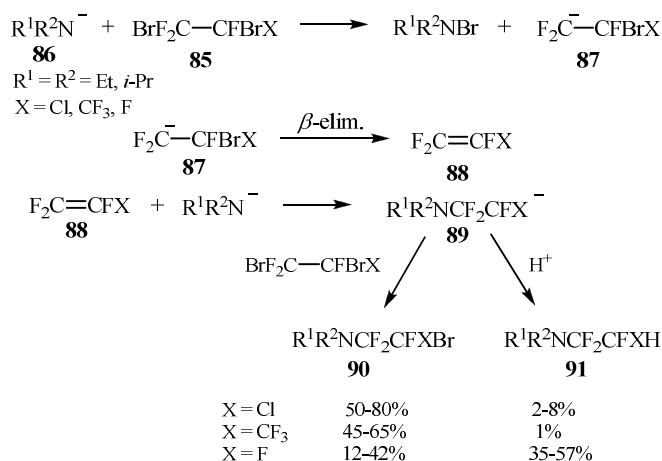
Perhalogenalkani **82** reaguju i sa fosforim ilidima **83** halofilnim mehanizmom, i daju α -haloalkilfosfonijum soli **84**, u dobrom prinosu (shema 2.35).^{56,57}



Shema 2.35

2.2.5.4. Reakcije sa *N*-nukleofilima

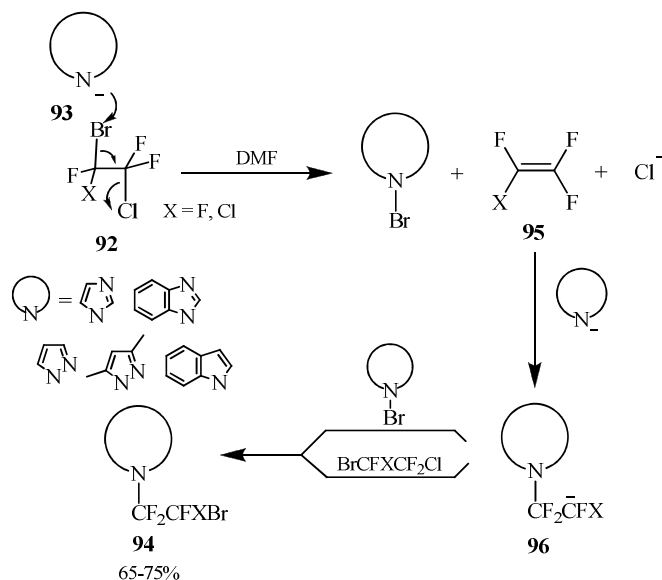
Sekundarni amini i njihovi anjoni **86** učestvuju u bromofilnoj reakciji sa perhaloalkanima **85**. Napad nukleofila na C–Br vezu predstavlja prvu fazu reakcije, nakon čega dolazi do β -eliminacije u nastalom karbanjonu **87**. Adicijom nukleofila na nastali olefin **88** dobija se novi karbanjon **89**, koji apstrakcijom atoma broma iz polaznog jedinjenja, ili vodonika iz rastvarača daje krajnje proizvode **90** i **91** (shema 2.36).⁵⁸



Shema 2.36

Polihalo-supstituisani tetra- i trifluoretani **92** učestvuju u halofilnim reakcijama sa biološki i farmaceutski važnim azolima **93**, imidazolom, benzimidazolom, pirazolom, 3,5-dimetilpirazolom i indolom i daju *N*-supstituisane perhaloalkane **94**.

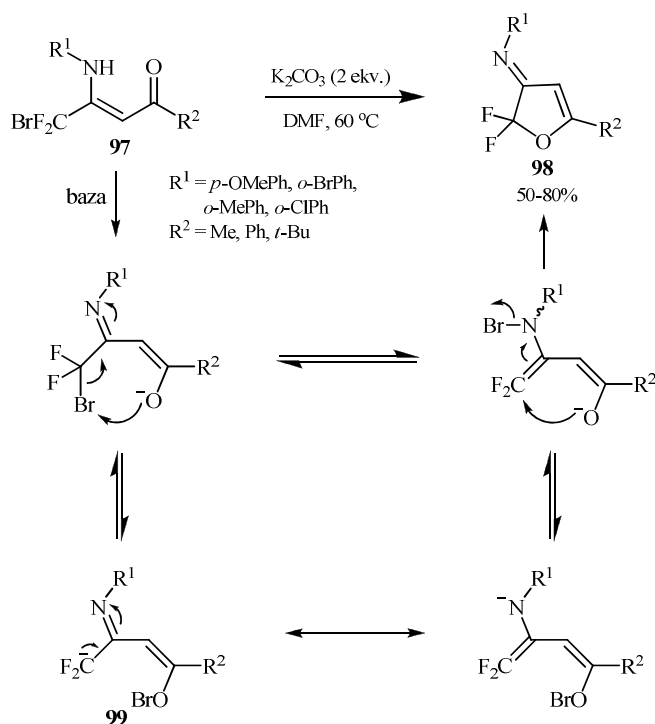
Negativno naelektrisan atom azota, iz heterocikličnih sistema, napada atom broma, nakon čega dolazi do eliminacije hlora. Heterociklični anjon se adira na nastali olefin **95** pri čemu nastaje karbanjon **96**, koji u narednoj fazi halofilno napada atom broma u N-Br intermedijeru ili u polaznom polihaloperfluor-etanu (shema 2.37).⁵⁹



Shema 2.37

2.2.5.5. Intramolekulska halofilna reakcija

Intramolekulskom ciklizacijom β -difluormetil- β -enaminoketona (**97**), u prisustvu K_2CO_3 kao baze, dobijaju se difluor-derivati furana **98**, u dobrom prinosu. Prema predloženom mehanizmu, posle dejstva baze, negativno naelektrisani atom kiseonika napada atom broma u CF_2Br grupi i daje karbanjon **99**. Delokalizacijom elektrona negativno naelektrisanje se premješta na atom azota, koji zatim napada atom broma vezan za kiseonik i inicira reakciju ciklizacije (shema 2.38).^{60,61}



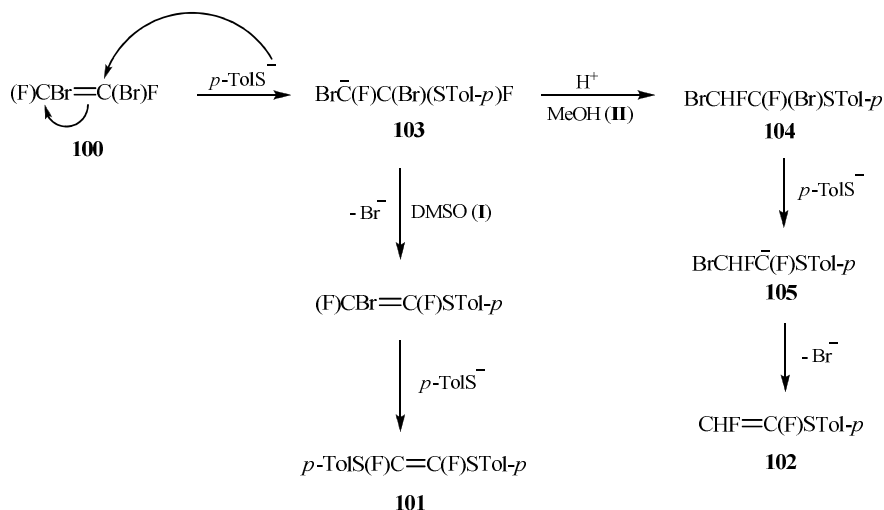
Shema 2.38

2.2.6. Vinil-halogenidi u halofilnim reakcijama

Halofilne reakcije na primjerima vinil-halogenida rijetko su zastupljene u literaturi. Nukleofilne supstitucione reakcije na vinilnom ugljenikovom atomu (S_NV) detaljno je proučavao Rappoport, koje je opisao značajnim brojem primjera u kojima vinil-halogenidi reaguju sa sumpornim, kiseoničnim ili ugljeničnim nukleofilima.⁶²⁻⁶⁵ Prisustvo elektron-privlačne grupe u vinil-halogenidima olakšava reakciju zbog stabilizacije intermedijernog karbanjona. Međutim, i supstitucija na neaktiviranim vinil-halogenidima je moguća, i to samo u prisustvu jakih nukleofila i u polarnim, aprotičnim rastvaračima, kao što su DMF, DMSO ili HMPA.^{62,63}

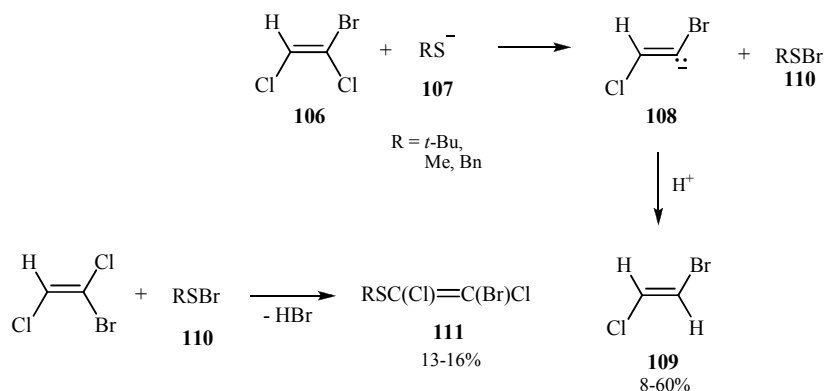
1,2-Dibrom-1,2-difluoreten (**100**) u reakciji sa natrijum-*p*-toluentiolatom, kao mekim nukleofilom, daje proizvod vinilne supstitucije **101** u dimetil-sulfoksidu, dok u protičnom rastvaraču, MeOH, daje proizvod eliminacije broma **102** (shema 2.39).⁶⁴ Nukleofilnom adicijom tiolatnog anjona na alken dobija se karbanjon **103**, koji dalje može da reaguje na dva načina: I) u dimetil-sulfoksidu dolazi do eliminacije bromidnog anjona, a sa C atoma za koji je vezana sulfidna grupa, i do nastanka proizvoda supstitucije **101** i II) u metanolu dolazi do protonovanja karbanjona i do nastanka proizvoda adicije **104**, čiji atom broma predstavlja metu napada tiolatnog anjona u narednoj fazi reakcije.

Novonastali karbanjon **105** u nastavku reakcije gubi bromidni anjon i daje proizvod **102**.



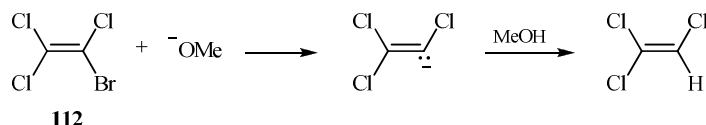
Shema 2.39

Halofilnom napadu tiolatnog anjona **107** podliježe i brom-dihloreten (**106**), pri čemu nastaju, karbanjon **108** koji daljim protonovanjem daje 1-brom-2-hloreten (**109**) i sulfenil-bromid **110**, koji zatim reaguje sa polaznim trihalogenidom i daje trihalovinil-sulfid **111** (shema 2.40).⁶⁵



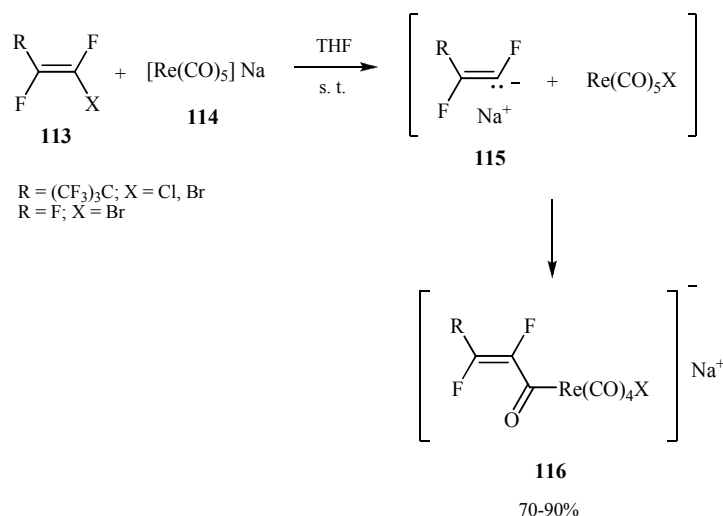
Shema 2.40

Do iste reakcije dolazi i pri napadu metoksidnog jona na brom-trihloreten (**112**), u kojoj je meta napada atom broma. U manjem prinosu nastaje 1-brom-1,2-dihloreten, kao proizvod napada nukleofila na atom hlora (shema 2.41).⁶⁵



Shema 2.41

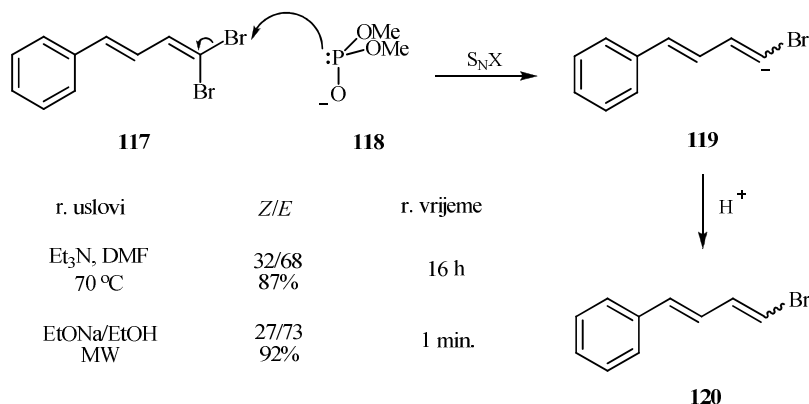
Vinil-halogenidi **113** podliježu halofilnom napadu renijum-karbonil-anjona, koji potiče iz renijumovog kompleksa **114**, i preko odgovarajućih vinil-anjona **115** daju halo(acil)renate **116**. U drugoj fazi reakcije dolazi do nukleofilne adicije nastalog karbanjona na CO ligand renijumovog kompleksa (shema 2.42). U prisustvu donora protona, *t*-BuOH ili CH-kiselina, karbanjon se protonuje i ne dolazi do nastanka halo(acil)renata, što ujedno predstavlja i dokaz da je prva faza halofilna reakcija.⁶⁶



Shema 2.42

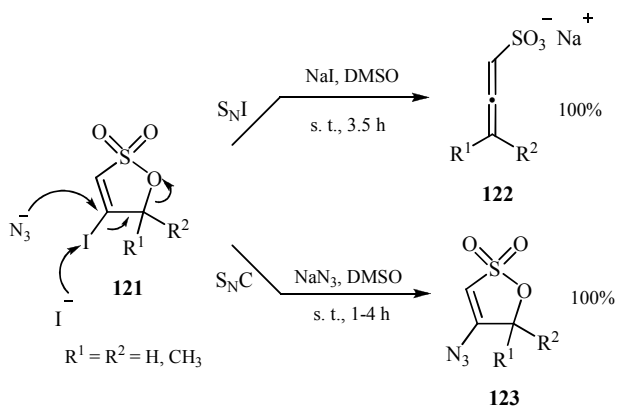
E- i *Z*-Vinil-bromidi predstavljaju veoma korisne intermedijere u organskoj sintezi, tako da su metode za njihovu stereoselektivnu sintezu dosta zastupljene u literaturi. Najčešće se koriste kao prekursori odgovarajućih vinilnih anjona i u organometalnim reakcijama kuplovanja.

Prema Hirao-vom mehanizmu,⁶⁷ u reakciji između 1,1-dibromalkena **117** i dialkilfosfitnog anjona **118**, koji se dobija u reakciji dialkil-fosfita sa Et_3N , u prvoj fazi reakcije dolazi do halofilnog napada nagrađenog anjona na supstrat. U drugoj fazi, nakon protonovanja vinil-anjona **119**, dobija se odgovarajući vinil-bromid **120** (shema 2.43).^{68,69}



Shema 2.43

U reakciji β -jod- α,β -nezasićenih γ -sultona **121**, u aprotičnim polarnim rastvaračima, DMSO ili acetonu, sa mekim nukleofilima, jodidom ili tioacetatom, dobijaju se alensulfonati **122**. Reakcija započinje halofilnim napadom nukleofila, nakon čega slijedi otvaranje prstena i E2-eliminacija. Sa azidnim jonom, kao tvrdim nukleofilom, dobija se proizvod supstitucije **123** (shema 2.44).⁷⁰



Shema 2.44

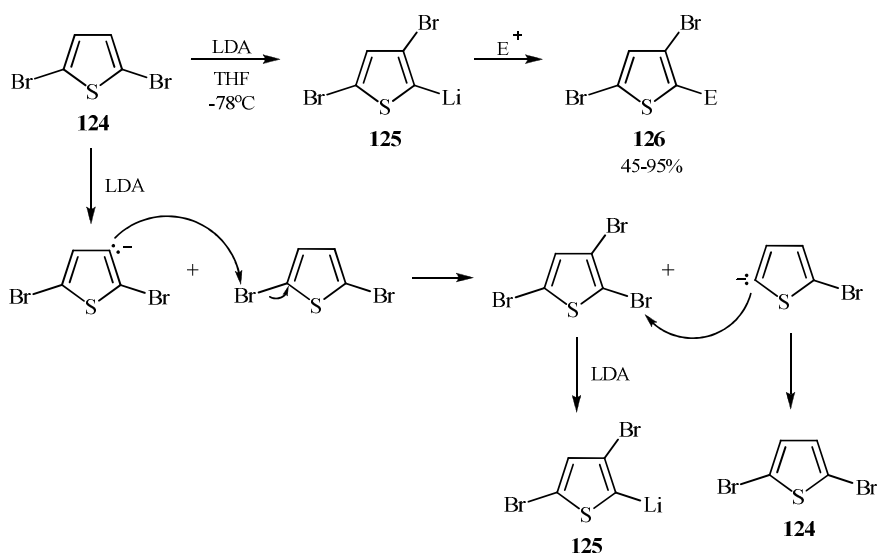
2.3. REAKCIJE PREMJEŠTANJA HALOGENA

Reakcije premještanja halogena[§] predstavljaju bazno-indukovane reakcije organskih halogenida nakon kojih položaj atoma halogena u proizvodu nije isti kao u polaznom jedinjenju, što omogućava stvaranje novog reaktivnog centra u polaznom

[§] Eng. halogen dance; halogen scrambling; halogen migration; halogen isomerization; base catalyzed halogen dance.

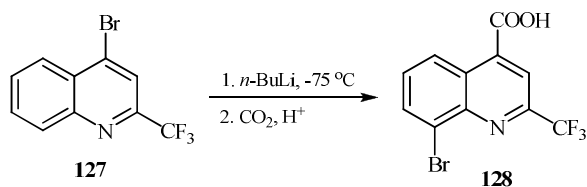
molekulu.⁷¹ Halogenovani tiofeni bili su prvi primjeri jedinjenja na kojima je ovaj tip reakcija opisan.⁷²

U prisustvu litijum-diizopropilamida 2,5-dibromtiofen (**124**) izomerizuje do 3,5-dibrom-2-litiotiofena (**125**), koji zatim u reakcijama sa raznim elektrofilima (MeI, H₂O, alil-bromid, DMF, DMSO, cikloheksanon) daje proizvode **126**, u dobrom prinosu (shema 2.45).⁷³



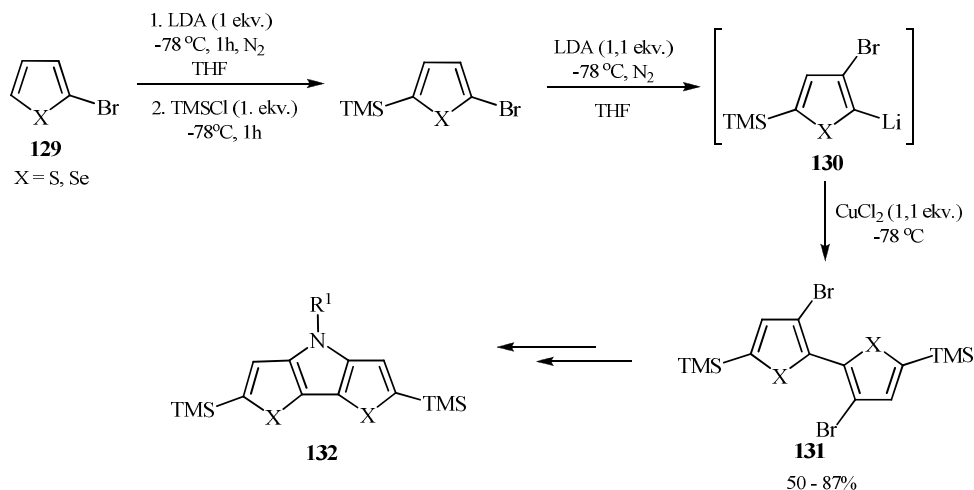
Shema 2.45

Kod derivata hinolina **127**, u prisustvu baze, dolazi do premještanja broma sa piridinskog na benzenov prsten, nakon čega se u prisustvu CO₂ dobija odgovarajuća karboksilna kiselina **128** (shema 2.46).⁷⁴



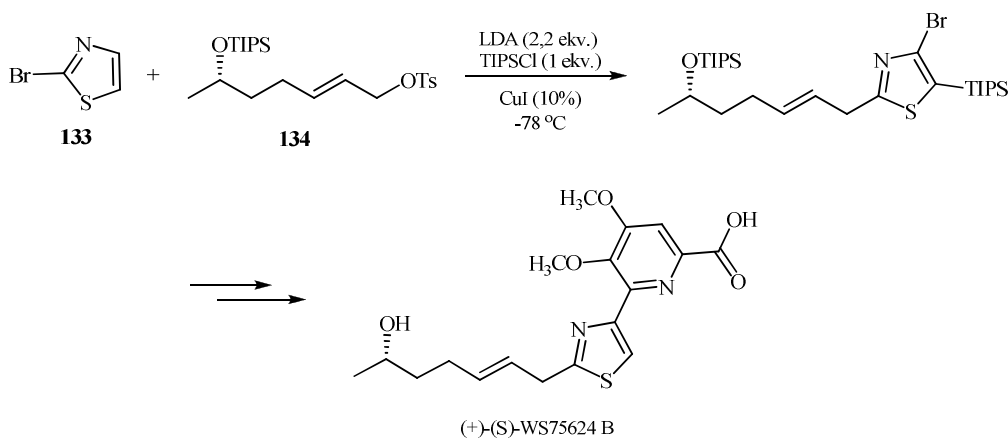
Shema 2.46

Bazno-katalizovanom reakcijom premještanja brom-heteroarena **129**, a zatim oksidativnim kuplovanjem, u prisustvu CuCl₂, nastalog α -lito- β -brom-heteroarena **130** dobijaju se dibrom-*bis*-heteroareni **131**, koji predstavljaju korisne prekursore za sintezu tricikličnih heteroaromatičnih sistema **132** (shema 2.47).⁷⁵



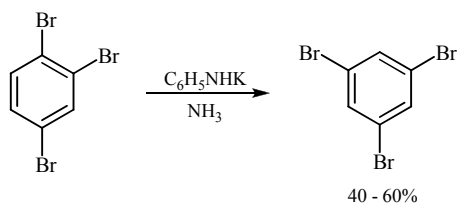
Shema 2.47

Tiazolski prsten predstavlja sastavni dio molekula prirodnog proizvoda WS75624 B, čiju su totalnu sintezu opisali Stagenland i Sammakia.⁷⁶ Prvu fazu ove totalne sinteze predstavlja reakcija premještanja broma, u molekulu tiazola **133**, u prisustvu LDA i tozilata **134** kao elektrofila (shema 2.48).



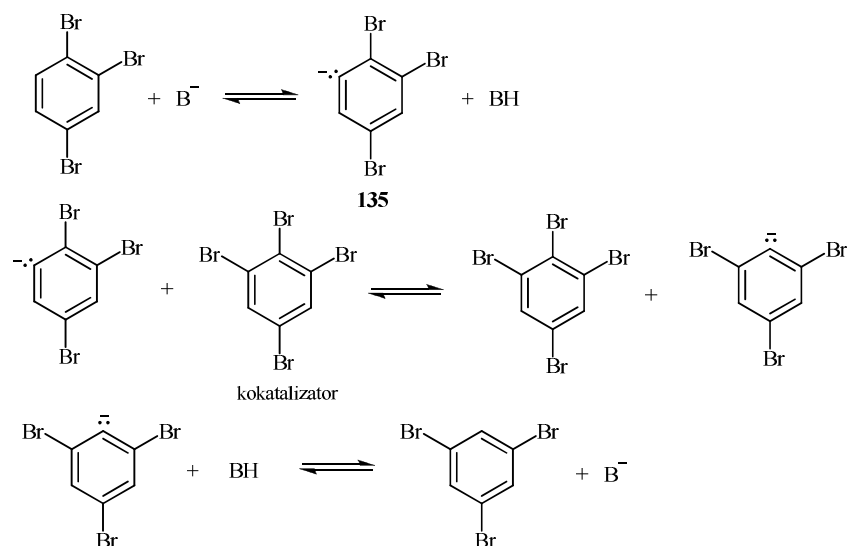
Shema 2.48

Šezdesetih godina prošlog vijeka otkriveno je da 1,2,4-tribrombenzen u reakciji sa NaNH₂, u tečnom amonijaku, izomerizuje u 1,3,5-tribrombenzen.⁷⁷ Korišćenjem kalijum-anilida kao baze i tetrabrombenzena kao kokatalizatora, značajno je ubrzana reakcija izomerizacije, pa se tako nakon 30 minuta na -33 °C dobija 1,3,5-tribrombenzen u prinosu od 40-60% (shema 2.49).^{78,79}



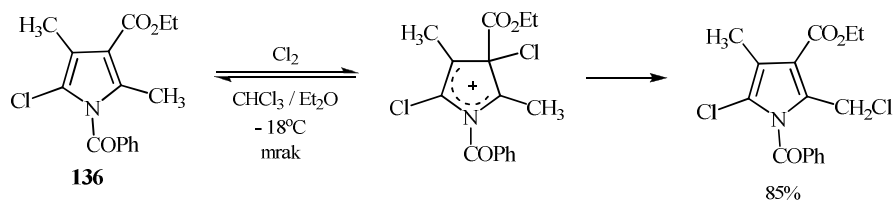
Shema 2.49

Prema predloženom mehanizmu, transfer pozitivnog atoma broma dešava se zahvaljujući aril-anjonu **135** koji nastaje u prisustvu baze (shema 2.50).



Shema 2.50

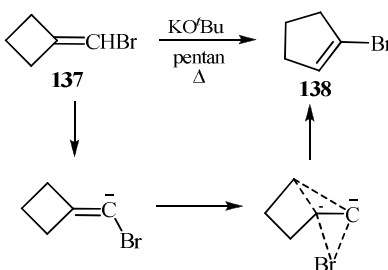
Polisupstituisani α -metilpiroli **136** u reakciji sa molekulskim hlorom, nakon elektrofilne adicije na atom ugljenika za koji je vezana estarska grupa, podliježu premještanju atoma hlora iz prstena na bočni niz molekula (shema 2.51).⁸⁰



Shema 2.51

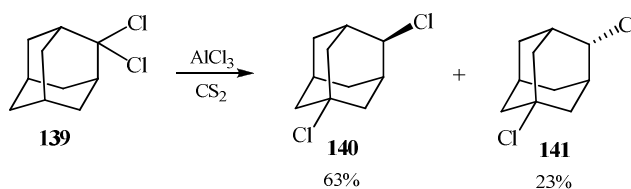
Halometilen-ciklobutani **137** se, u prisustvu kalijum-*terc*-butoksida, premještau do 1-halo-ciklopentena **138**. Pretpostavljeni mehanizam predstavlja

Bekmanovo premještanje, u kome C–Br veza disosuje, ali atom broma i dalje ostaje djelimično vezan za ciklobutil-grupu (shema 2.52).⁸¹



Shema 2.52

U prisustvu aluminijum-hlorida 2,2-dihloradamantan (**139**) izomerizuje se i daje šest stereoisomera, od kojih su *cis*- i *trans*-1,4-dihloradamantan (**140**) i (**141**), u kojima dolazi do migracije jednog atoma hloro, dobijeni kao glavni proizvodi (shema 2.53).⁸²



Shema 2.53

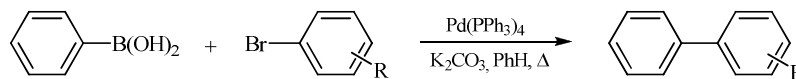
2.4. ORGANOMETALNE REAKCIJE

2.4.1. Suzuki-Miyaura reakcija

Akira Suzuki i Norio Miyaura su 1979. godine opisali regioselektivnu sintezu diaril-derivata pomoću aril-borana i aril-halida, u prisustvu odgovarajuće baze i katalizatora na bazi paladijuma (shema 2.54).⁸³

Kompleksima Pd(0) katalizovana reakcija ukrštenog kuplovanja aril- ili vinil-borana sa aril- ili vinil-halogenidima^{**} poznata je kao Suzuki reakcija, ili kako se u literaturi često naziva Suzuki-Miyaura reakcija.⁸⁴⁻⁸⁶

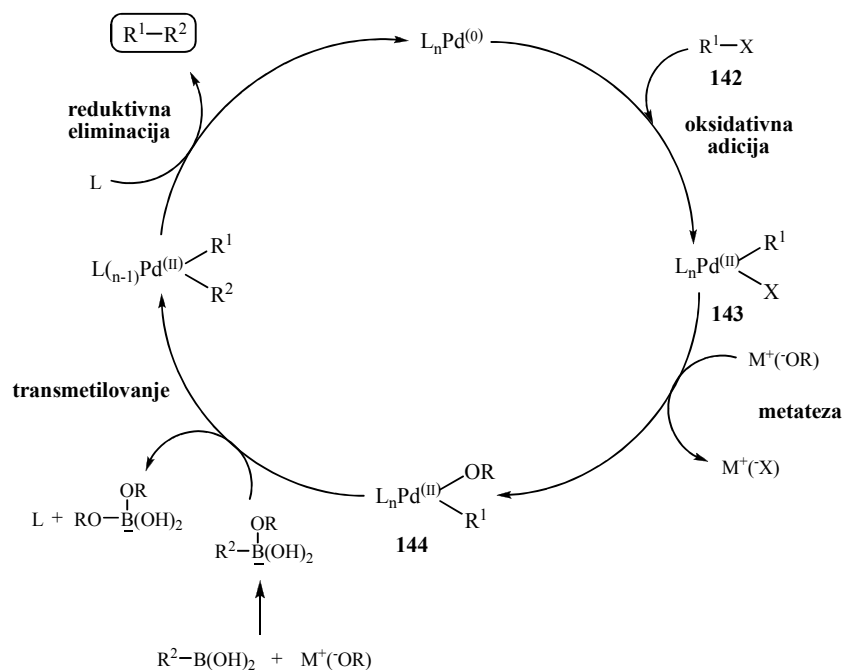
^{**} Umjesto halogenida, u reakciji mogu učestvovati triflati. Reaktivnost opada u nizu: I > OTf > Br > >>Cl.



Shema 2.54

Blagi reakcioni uslovi, komercijalna dostupnost velikog broja prekursora, lako odvajanje sporednih proizvoda reakcije, otpornost polaznih supstanci na prisustvo vode i stereo- i regioselektivnost kuplovanja predstavljaju prednosti u primeni Suzuki ukrštenog kuplovanja. Pojava sporednih proizvoda i sporednih reakcija usled prisustva kiseonika i baza, prevaziđena je razvojem novih metodoloških pristupa u primeni ove reakcije.^{87,88}

Katalitički ciklus se sastoji od četiri faze: a) oksidativne adicije organskog halogenida **142** na Pd(0)-kompleks, uz formiranje organometalnog jedinjenja Pd(II) **143**, b) metateze, odnosno zamjene halogenidnog anjona anjonom baze i formiranje mnogo reaktivnijeg organopaladijum-alkoksida **144**, c) transmetilovanja intermedijera Pd(II) i alkilboratnog kompleksa, prethodno generisanog aktiviranjem organoborana dejstvom baze i d) reduktivne eliminacije uz formiranje C–C veze i regeneraciju kompleksa Pd(0) (shema 2.55).



Shema 2.55

Prisustvo baze u ovoj reakciji je neophodno^{††} zbog: a) slabe nukleofilnosti R-grupa vezanih za atom bora, koja se povećava kvaternizacijom ovog atoma sa anjonom baze; i zbog b) formiranja reaktivne alkoksi-paladijum(II)-vrste, što takođe olakšava proces transmetilovanja.

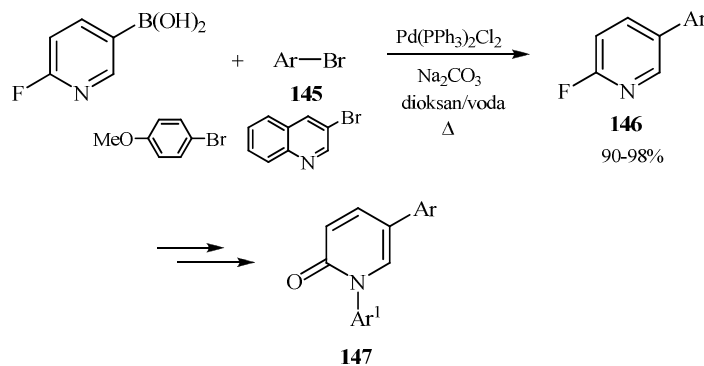
Pored prisustva baze, za reakciju je jako bitan i izbor katalizatora, kao i izbor rastvarača. Elementarni paladijum, ili paladijum kompleksiran sa raznim ligandima upotrebljava se u ovim reakcijama, dok se od rastvarača najčešće koriste toluen, 1,4-dioksan, THF, etanol, voda.⁸⁹⁻⁹²

2.4.1.1. Primjeri Suzuki-Miyaura reakcije

Otkriće ove metode ukrštenog kuplovanja vodilo je nizu značajnih sintetičkih primjena, pre svega u sintezi prirodnih proizvoda, zahvaljujući blagim reakcionim uslovima i visokoj regio- i stereoselektivnosti reakcije.

2.4.1.1.1. Kuplovanje aril-borana sa aromatičnim (pseudo)halogenidima

Suzuki-Miyaura kuplovanjem 2-fluor-5-piridil-borne kiseline sa aril-halogenidima **145** dobijaju se 2-fluor-derivati piridina **146**, koji predstavljaju odlične prekursore za sintezu funkcionalizovanih piridona **147** (shema 2.56).⁹³

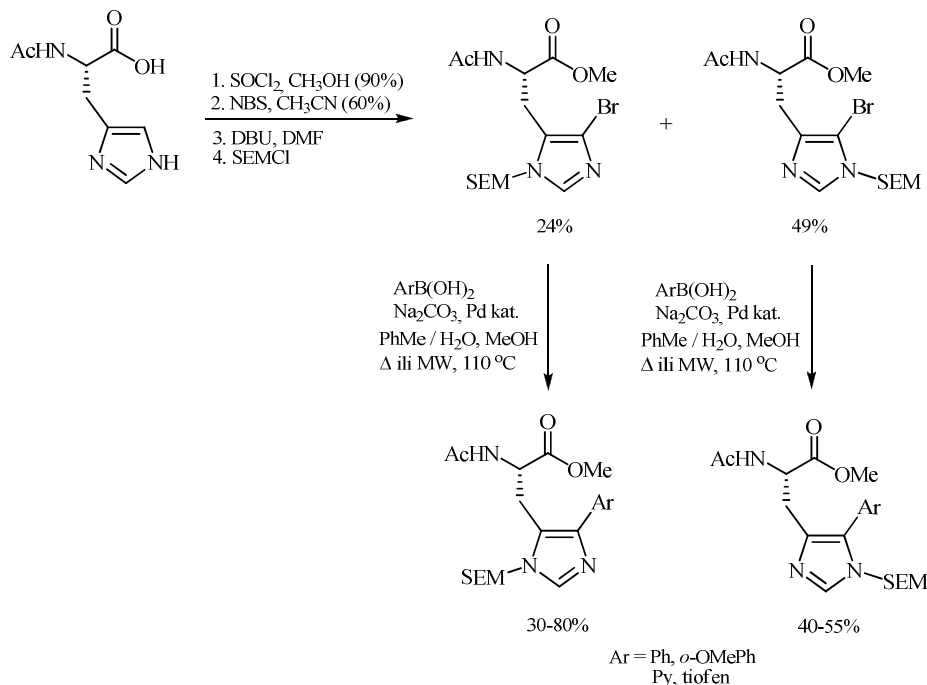


Shema 2.56

Hemijskim transformacijama aminokiselina dobijaju se derivati koji značajno mijenjaju hemijsku i biološku aktivnost peptida u čiji sastav ulaze. Bromovanjem histidina dobija se 5-bromhistidin, koji dalje može učestvovati u Suzuki-Miyaura

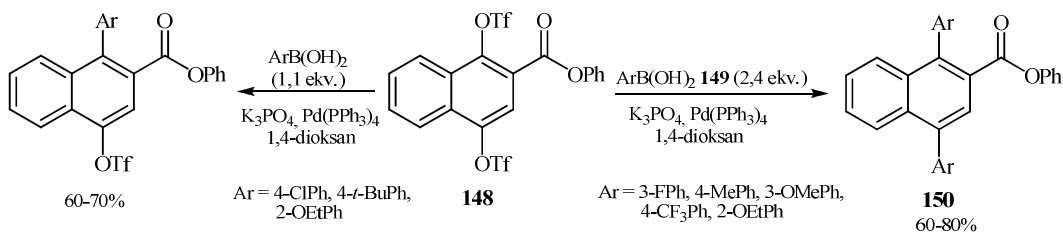
^{††} U odsustvu baze ne dolazi do reakcije.

reakciji sa raznim aril-bornim kiselinama (shema 2.57).^{‡‡} U uslovima mikrotalasnog ozračivanja reakciono vrijeme se može značajno smanjiti, pa se tako u ovoj reakciji smanjuje sa 24 sata na 10 minuta.⁹⁴



Shema 2.57

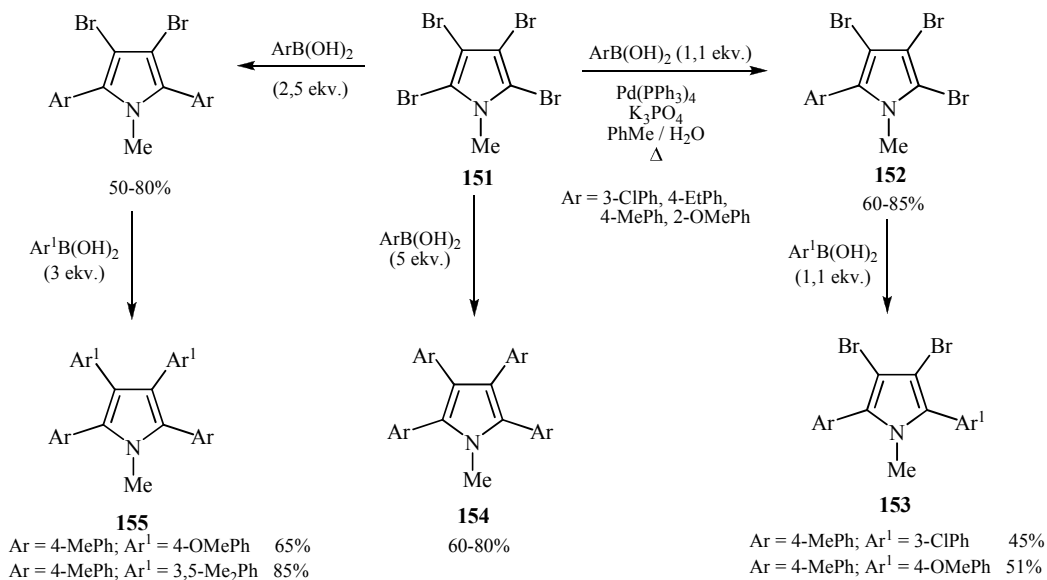
Bis-triflatni-derivat fenil-1,4-dihidroksinaftoata **148** kuplovanjem sa aril-bornim kiselinama **149** daje 1,4-diaril-2-naftoate **150** (shema 2.58).⁹⁵ U reakciji sa polihalogenidima, nukleofilni kompleks paladijuma(0) oksidativno se adira prvo na elektron-najdeficitarniji ugljenikov atom u molekulu.^{96,97}



Shema 2.58

^{‡‡} Uvođenjem [2-(trimetilsilil)etoksi]metil-grupe (SEM) štiti se prsten imidazola. Ova grupa se lako može ukloniti u reakciji sa $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, na sobnoj temperaturi.

Zahvaljujući regioselektivnosti Suzuki-Miyaura reakcije moguće je sintetizirati različite derivate *N*-metilpirola, polazeći od 2,3,4,5-tetrabrom-1-metilpirola **151**. U reakcijama sa jednim ekvivalentom aril-borne kiseline dobijaju se 5-aril-derivati **152**, koji dalje mogu reagovati sa još jednim ekvivalentom druge aril-borne kiseline i dati 2,5-diaril-derivate **153**. Na isti način se mogu dobiti i tetraaril-derivati **154** i **155**, i to sa većim brojem ekvivalenta istog molekula ili različitih molekula aril-borne kiseline (shema 2.59).⁹⁸

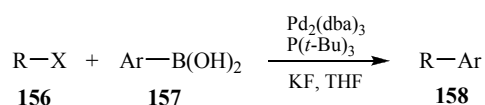


Shema 2.59

2.4.1.1.2. Kuplovanje aril-borana sa vinil-(pseudo)halogenidima

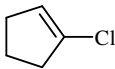
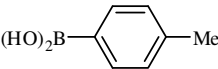
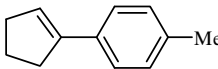
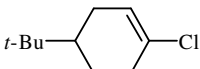
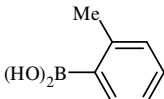
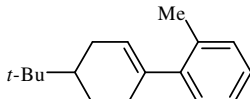
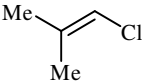
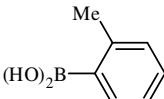
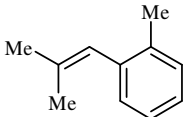
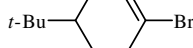
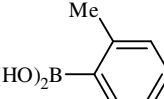
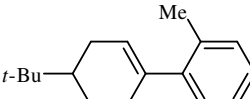
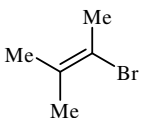
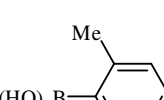
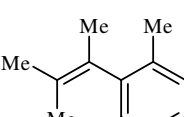
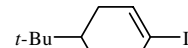
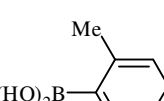
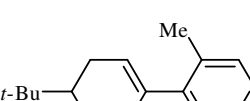
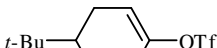
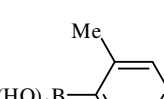
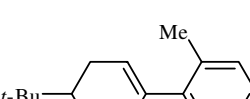
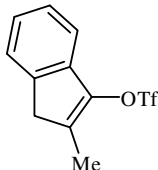
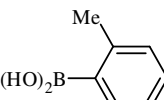
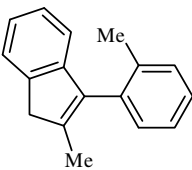
Vinil-halogenidi/triflati su veoma važni supstrati u Suzuki-Miyaura reakciji, kuplovanjem ovih jedinjenja sa boranima sintetizovani su razni prirodni proizvodi koji pokazuju visoku biološku aktivnost, kao na primjer, Palitoksin,⁹⁹ Rutamicin¹⁰⁰ i Epotilon.¹⁰¹

U reakcijama neaktiviranih vinil-(pseudo)halogenida **156** sa metil-derivatima fenil-borne kiseline **157** dobijeni su proizvodi kuplovanja **158** u odličnom prinosu (shema 2.60, tabela 2.2).¹⁰²



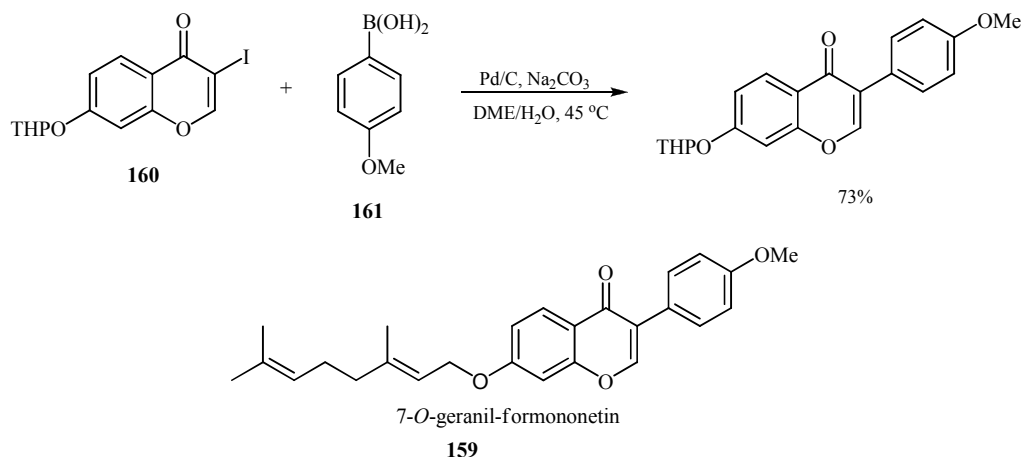
Shema 2.60

Tabela 2.2. Suzuki-Miyaura kuplovanje vinil-(pseudo)halogenida

Vinil-(pseudo)halogenid ^a	Borna kiselina	Proizvod	Prinos (%)
			87
			91
			76
			98
			95
			91
			96
			69

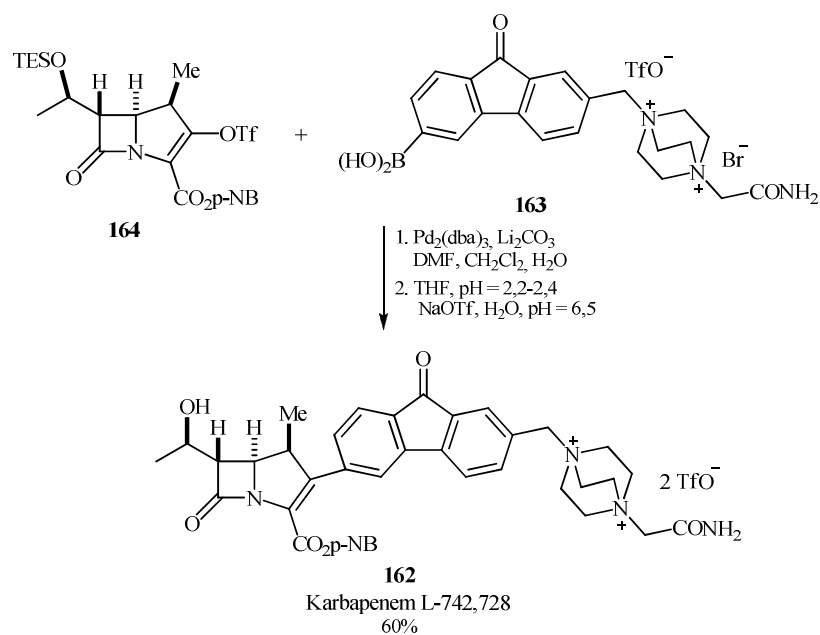
^a Za vinil-halogenide korišćen je sistem katalizatora Pd₂(dba)₃/P(*t*-Bu)₃, a za vinil-triflate Pd(OAc)₂/PCy₃.

Izoflavoni predstavljaju klasu prirodnih proizvoda sa izraženom antioksidativnom, antitumornom i antiinflamatorskom aktivnošću. U totalnoj sintezi 7-*O*-geranilformononetina (**159**), izoflavonski dio molekula je sintetizovan u Suzuki-Miyaura reakciji između jodhromanona **160** i *p*-metoksifenilborne kiseline (**161**) (shema 2.61).¹⁰³



Shema 2.61

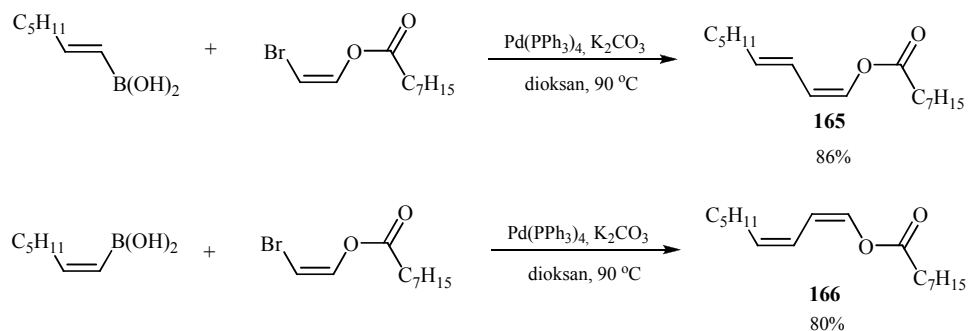
Ključnu fazu u sintezi antibiotika Karbapenema L-742,728 **162** predstavlja Suzuki-Miyaura kuplovanje molekula dvostruko kvaternerne borne kiseline **163** sa enol-triflatom **164** (shema 2.62).¹⁰⁴



Shema 2.62

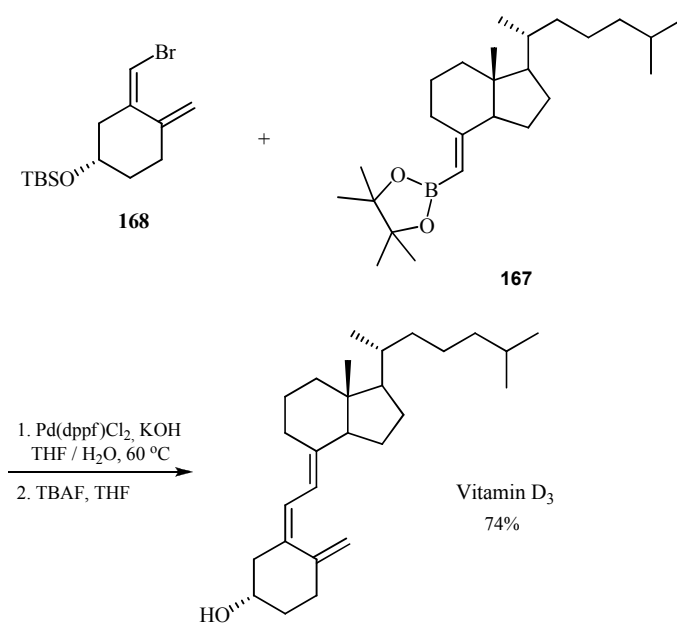
2.4.1.1.3. Kuplovanje vinil-borana sa vinil-halogenidima

Suzuki-Miyaura kuplovanje ovih sistema omogućava sintezu konjugovanih diena. *Z,E*- i *Z,Z*-Konjugovani alkadienil-karboksilati **165** i **166** dobijeni su kuplovanjem *Z*- i *E*-heptenil-borne kiseline sa *Z*-bromvinil-oktanoatom (shema 2.63).¹⁰⁵



Shema 2.63

Vitamin D₃ je sintetizovan u Suzuki-Miyaura reakciji između vinil-boronata **167** i vinil-bromida **168** (shema 2.64).¹⁰⁶



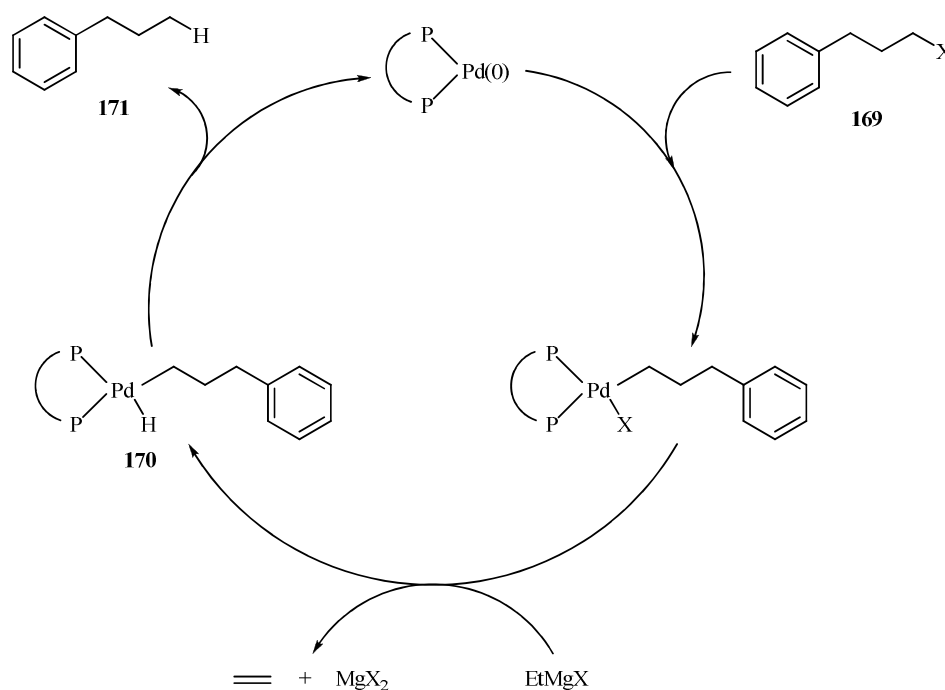
Shema 2.64

2.4.2. Reduktivno dehalogenovanje u prisustvu katalizatora

Osim u prisustvu nukleofila, hidredehalogenovanje organskih halogenida se dešava i u prisustvu katalizatora, metala ili metalnih hidrida.¹⁰⁷

Hidredehalogenovanje primarnih alkil-halogenida moguće je postići sa Grignard-ovim reagensom, u prisustvu katalitičke količine $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ^{§§}. Za Pd(0)-katalizatore poznato je da vrše transfer vodonika sa nukleofila na elektrofil, i na taj način redukuju C–X vezu.¹⁰⁸

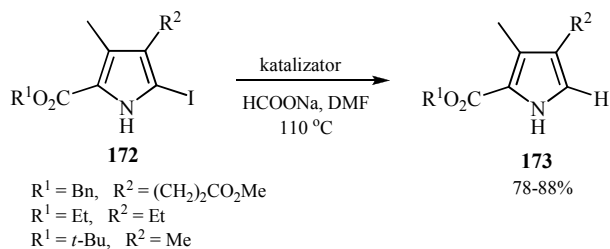
Pd(II)-kompleks se *in situ* redukuje do Pd(0)-kompleksa, na koji se zatim oksidativno adira elektrofil, odnosno alkil-halogenid **169**. Nakon transfera vodonika sa Grignard-ovog reagensa nastaju olefin, magnezijum-halogenid i organopaladijum(II)-hidrid **170**, iz koga se reduktivnom eliminacijom dobija odgovarajući redukovani proizvod **171** (shema 2.65). Regenerisani Pd(0)-katalizator započinje novi katalitički ciklus.¹⁰⁹



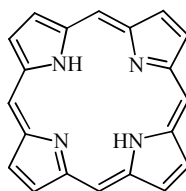
Shema 2.65

^{§§} dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen

Formijati predstavljaju još jedan koristan izvor vodonika u reakcijama hidrohalegenovanja katalizovanim paladijumom. 5-Jod-pirola **172** se lako dejoduju sa natrijum-formijatom u DMF-u, uz prisustvo katalitičke količine Pd(PPh₃)₂Cl₂ ili Pd(PPh₃)₄ (shema 2.66). Dobijeni derivati pirola **173** su korisni prekursori u sintezi porfirina, derivata porfina **174** (slika 2.2).¹¹⁰



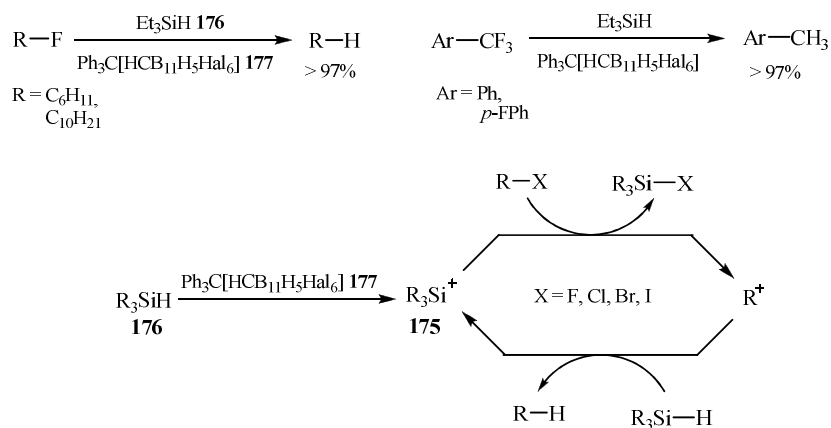
Shema 2.66

Porfin
174

Slika 2.2

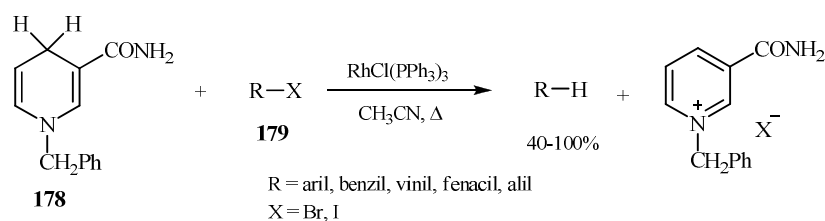
Problem aktiviranja C–F veze je riješen u katalitičkim reakcijama, oksidativnom adicijom C–F veze na metal.¹¹¹ Prelazni metali bolje katalizuju reakcije u kojima učestvuju polifluor-areni i fluor-alkeni, kao π -sistemi, zbog niže aktivacione energije reakcije.¹¹²⁻¹¹⁴

Korišćenjem halofilnih reagenasa takođe je moguće aktivirati C–F vezu i dovesti do njene redukcije. Jedan od njih je trialkil-sililijum katjon **175** koji se generiše *in situ*, u reakciji između odgovarajućeg silana **176** i katalizatora trifenil-metil-soli halogenovanog karboran-anjona **177**, koji apstrahuje vodonik sa molekula silana (shema 2.67).¹¹⁵ U reakciji mogu učestvovati i drugi halogenidi.



Shema 2.67

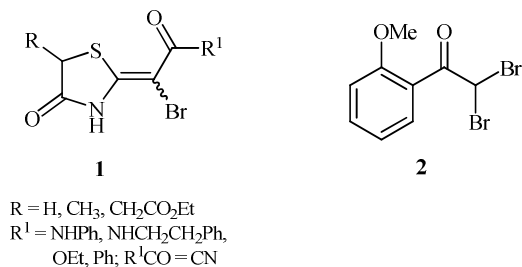
N-Benzil-1,4-dihidronikotinamid (**178**), BNAH, u prisustvu hlortris-(trifenilfosfin)-rodijum(I) ili paladijum(II)-acetata kao katalizatora, redukuje C–X vezu u različitim organskim halogenidima, pri čemu ne dolazi do redukcije ostalih funkcionalnih grupa, nitro, karbonilne, hidroksilne, vinil, estarske funkcionalne grupe (shema 2.68). Reaktivnost halogenida se smanjuje od jodida do hlorida, a povećava ukoliko u molekulu postoje jake elektron-privlačne grupe. Redukcijom vinil-bromida **179** dobija se termodinamički stabilniji izomer nakon *cis-trans* izomerizacije.¹¹⁶



Shema 2.68

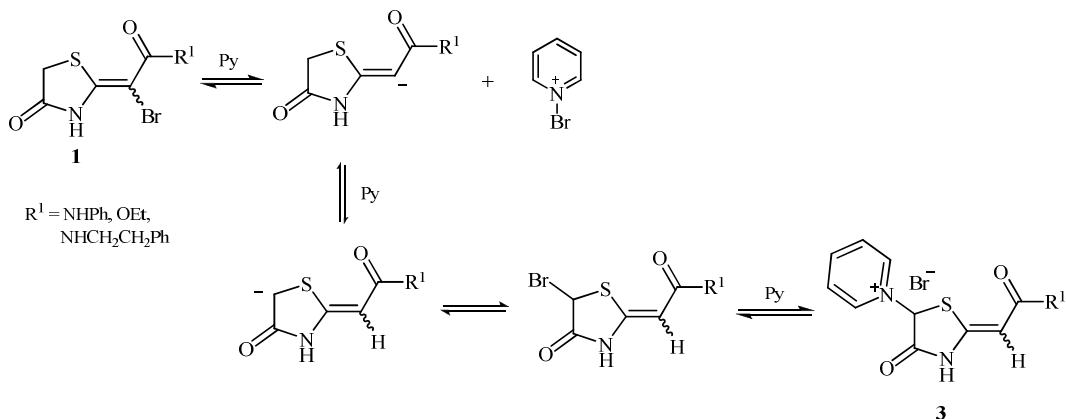
3. NAŠI RADOVI

Kao što je u *Uvodu* istaknuto, cilj ovog rada je bio da se ispitaju halofilne reakcije i njihova sintetička primena na dva sistema: 2-alkiliden-4-oksotiazolidin vinil-bromidima **1** i α,α -dibrom-2-metoksiacetofenonu (**2**) (slika 3.1).



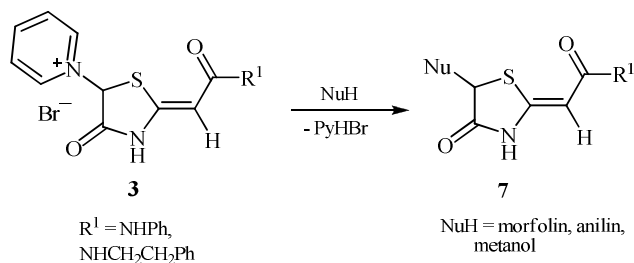
Slika 3.1

Ovaj cilj je proistekao na osnovu naših ranijih ispitivanja hemijske reaktivnosti vinil-bromida **1** kada je primećeno da oni lako podležu halofilnom napadu piridina, koji je praćen transferom broma u C-5 položaj u prstenu, a zatim supstitucijom pri čemu se dobijaju piridinium-soli **3** (shema 3.1).¹¹⁷⁻¹¹⁹



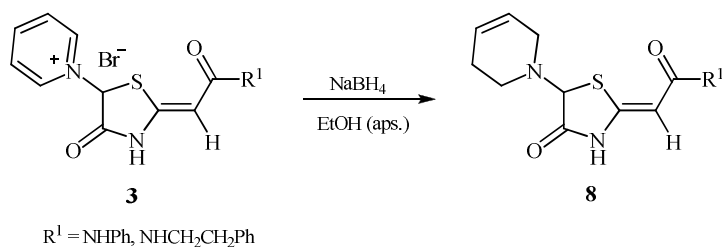
Shema 3.1

U ovakvim piridinium-solima piridin se, koji je loša odlazeća grupa, može u dobrom prinosu supstituisati nekim drugim nukleofilom pri čemu se dobijaju odgovarajući C-5 supstituisani derivati **7**, koji se ne mogu dobiti direktno iz vinil-bromida **1** (shema 3.2).¹¹⁹



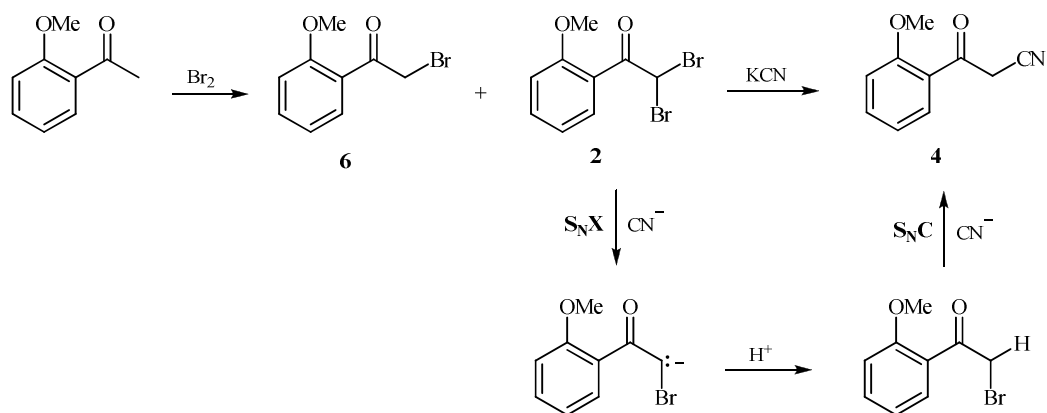
Shema 3.2

Iste soli redukcijom sa NaBH_4 daju derivate tetrahidropiridina **8** (shema 3.3). Tetrahidropiridinski fragment predstavlja važnu farmakoforu u većem broju biološki aktivnih jedinjenja i prirodnih proizvoda.¹²⁰⁻¹²³



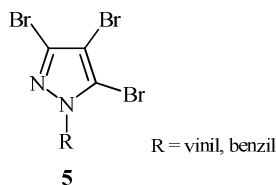
Shema 3.3

Do zapažanja da α, α -dibrom-2-metoksiacetofenon takođe podliježe halofilnom napadu nukleofila došlo se slučajno. Naime, tretirajući smjesu α -mono- i α, α -dibrom derivata **2** i **6** sa viškom kalijum-cijanida dobijen je samo mono-nitril **4** kao proizvod, a reakcioni tok objašnjen je kaskadnom reakcijom halofilna supstitucija ($\text{S}_\text{N}\text{X}$)/karbofilna supstitucija ($\text{S}_\text{N}\text{C}$) (shema 3.4).^{124b} Cilj rada je bio da se ova reakcija proširi na druge nukleofile i utvrde njene mogućnosti i ograničenja.



Shema 3.4

Osim navedenih halofilnih reakcija, u radu je ispitivana i mogućnost izvođenja Suzuki-Miyaura reakcije na vinil-bromidima **1**, kao i regioselektivnost ove reakcije na *N*-supstituisanom tribrompirazolu **5** (slika 3.2), u cilju dobijanja mono-, di- i trisupstituisanih derivata pirazola kao potencijalno biološki aktivnih jedinjenja.



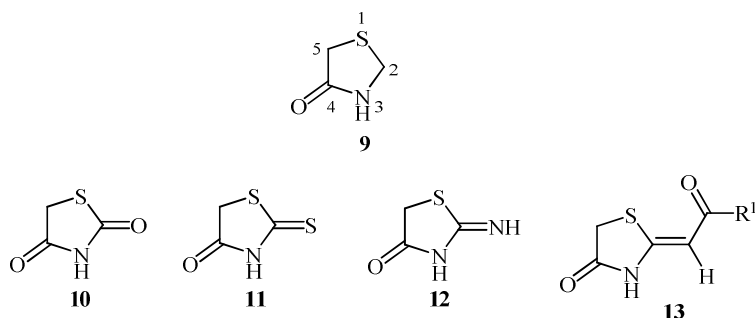
Slika 3.2

Ispitivani 2-alkiliden-4-oksotiazolidini spadaju u grupu *push-pull* alkena, kod kojih specifična raspodjela naelektrisanja, preko C=C dvostruke veze, utiče na posebno fizičko i hemijsko ponašanje molekula, kao i na njihovu biološku aktivnost. Teorijsko proučavanje *push-pull* karaktera dvostruke veze na B3LYP/6-31G(d) nivou teorije takođe je opisano u ovom radu.

3.1. 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINI

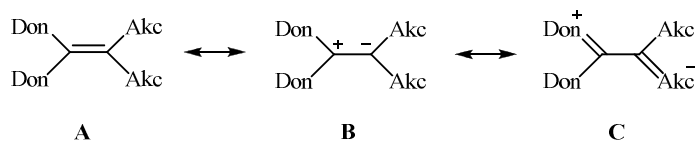
Prsten 4-oksotiazolidina **9** ulazi u sastav velikog broja biološki aktivnih i sintetički korisnih jedinjenja, zbog čega je stalan predmet interesovanja naučnika (slika 3.3).¹²⁵⁻¹²⁷ Njegovi derivati, posebno oni sa okso- **10**, tiokso- **11** ili imino-grupom **12** u C-2 položaju našli su primenu i u analitičkoj hemiji, industriji boja i fotografiji.¹²⁷⁻¹³⁰ 4-Oksotiazolidini tipa **13**, sa egzocikličnom dvostrukom vezom u položaju C-2 i elektron-

privlačnom grupom na njenom drugom kraju, takođe su od interesa kao biološki aktivna jedinjenja,^{125,131} a primenjuju se i kao poluprovodnici.¹³¹



Slika 3.3

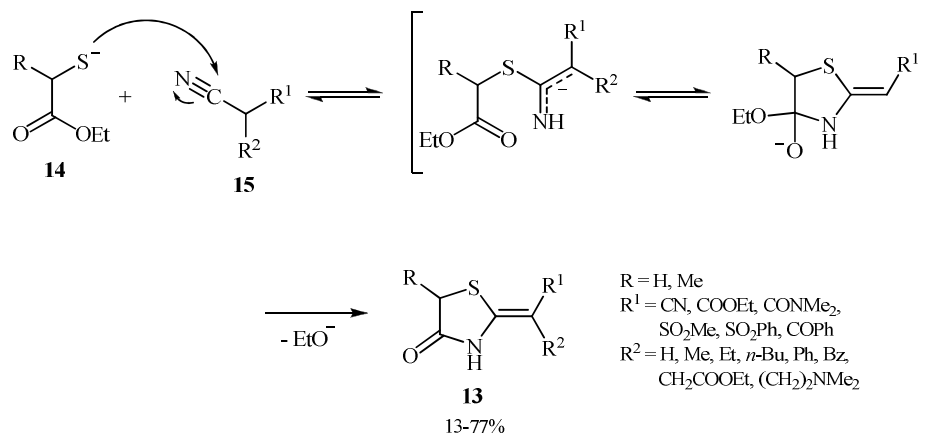
Kao što je već spomenuto, ova jedinjenja spadaju u posebnu grupu takozvanih *push-pull* alkena, koji sadrže jednu ili dvije elektron-donorske grupe (Don) na jednom kraju dvostruke veze, i jednu ili dvije elektron-akceptorske grupe (Akc), (shema 3.5).



Shema 3.5

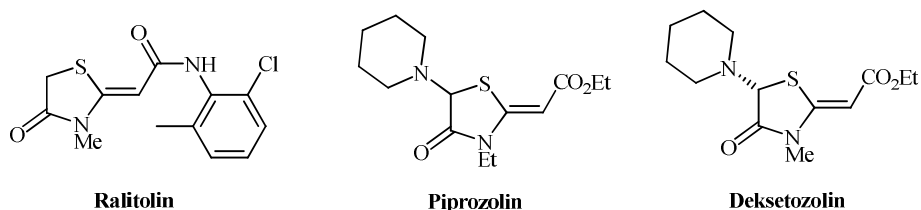
Ovakvi alkeni se karakterišu polarizacijom naelektrisanja do koje dolazi zbog elektronske interakcije između donora i akceptora, putem dvostruke veze. Posledica ovakve polarizacije naelektrisanja je smanjenje karaktera C=C dvostruke veze i povećanje reda veze jednostrukih veza, a kao rezultat toga barijera za rotaciju oko C=C dvostruke veze je snižena, a oko jednostrukih veza povećana.¹³²⁻¹³⁴ Ovaj *push-pull* efekat ima veliki uticaj na fizičke osobine, dinamičko ponašanje i hemijsku reaktivnost ove klase jedinjenja.

Jedan od najstarijih i najčešće primjenjivanih postupaka za sintezu 2-alkiliden-4-oksotiazolidina razvio je Satzinger 60-ih godina, i on se zasniva na nukleofilnoj adiciji estara α -merkpto kiselina **14** na aktivirane nitrile **15**, u prisustvu baze (shema 3.6).¹³⁵



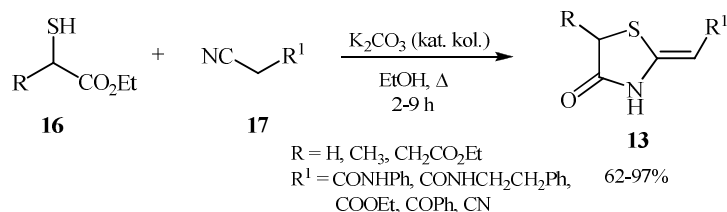
Shema 3.6

Koristeći sisteme baza (1 ekv.)/rastvarač, kao što su $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}$, $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOK}$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{C}_6\text{H}_6$ ili piperidin/piridin, Satzinger je sintetizovao veliki broj 4-oksotiazolidina.¹³¹ Na ovaj način su izolovani i tiazolidinoni koji pokazuju visoku biološku aktivnost, kao na primjer, Ralitolin koji je antiepileptik, Piprozolin koji je holeretik, dok je Deksetozolin antihipertenziv (slika 3.4).



Slika 3.4

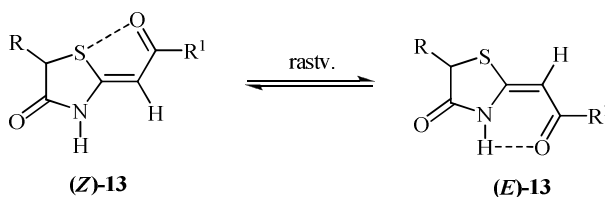
U našoj istraživačkoj grupi sintetizovan je veći broj 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **13** u reakciji α -merkpto-estara **16** i α -supstutuisanih nitrila **17** u ključalom etanolu i u prisustvu katalitičke količine anh. kalijum-karbonata (shema 3.7).¹³⁶⁻¹³⁹ Da bi se omogućilo lakše izolovanje proizvoda i viši prinos reakcije, potrebno je da se merkpto-estar upotrebiti u višku u odnosu na nitril, jer je uočeno da α -merkpto-estri zagrijavanjem podliježu eliminaciji vodonik-sulfida i oksidaciji do sulfida i disulfida.



Shema 3.7

Osim na ovaj klasičan način, derivati 4-oksotiazolidina su dobijeni i pod uslovima mikrotalasnog ozračivanja, u odsustvu rastvarača i za znatno kraće reakciono vreme.¹⁴⁰

U rastvoru *push-pull* alkeni, sa niskom rotacionom barijerom, lako izomerizuju na sobnoj temperaturi, a odnos *Z*- i *E*-izomera zavisi od strukture supstituenata, rastvarača i od koncentracije rastvora.^{134,141} Tako, i 2-alkiliden-4-oksotiazolidini podliježu *Z/E* izomerizaciji (shema 3.8), čiji smer zavisi od polarnosti rastvarača. U nepolarnom rastvaraču preovlađuje *E*-izomer koji se stabilizuje intramolekulskom vodoničnom vezom NH \cdots O=C, dok u polarnom rastvaraču dominira *Z*-izomer, koji se stabilizuje intermolekulskim vodoničnim vezama sa molekulima rastvarača i dipol-dipol interakcijama.^{142,143} Primećeno je da do *Z/E* izomerizacije dolazi i tokom zagrevanja čvrstog uzorka, bez dodatog rastvarača.¹⁴⁴

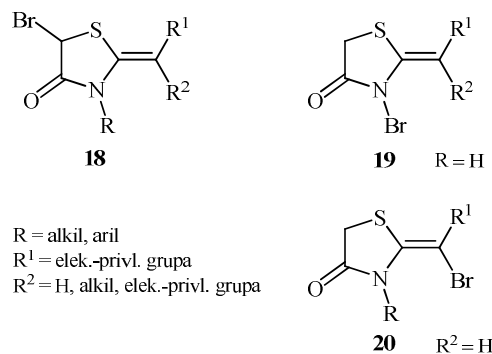


Shema 3.8

Kada se ova jedinjenja izoluju u čvrstom stanju, ona su u obliku *Z*-izomera zahvaljujući stabilizujućim elektrostatičkim 1,5 S \cdots O interakcijama unutar fragmenta S-C=C-C=O (shema 3.8).

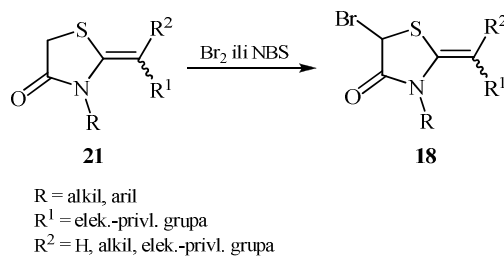
3.2. 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-BROMIDI

U reakciji sa bromom 2-alkiliden-4-oksotiazolidini mogli bi dati tri proizvoda: C-5 alkil-bromid **18**, *N*-brom derivat **19** (kada je R = H) i vinil-bromid **20** (kada je R² = H) (slika 3.5).



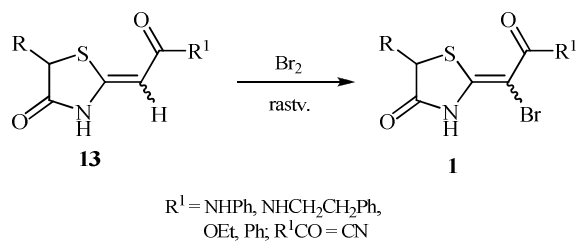
Slika 3.5

Dok stvaranje *N*-brom-derivata nije nikad zapaženo, dobro je poznato da *N*-supstituisani 4-oksotiazolidini **21** daju 5-brom derivate **18** (shema 3.9).^{131,135,145}



Shema 3.9

Naša istraživačka grupa je pokazala da se *N*-nesupstituisani 4-oksotiazolidini **13** regioselektivno bromuju dajući vinil-bromide **1**, pri čemu je regioselektivnost 100% (shema 3.10).^{124a,146}

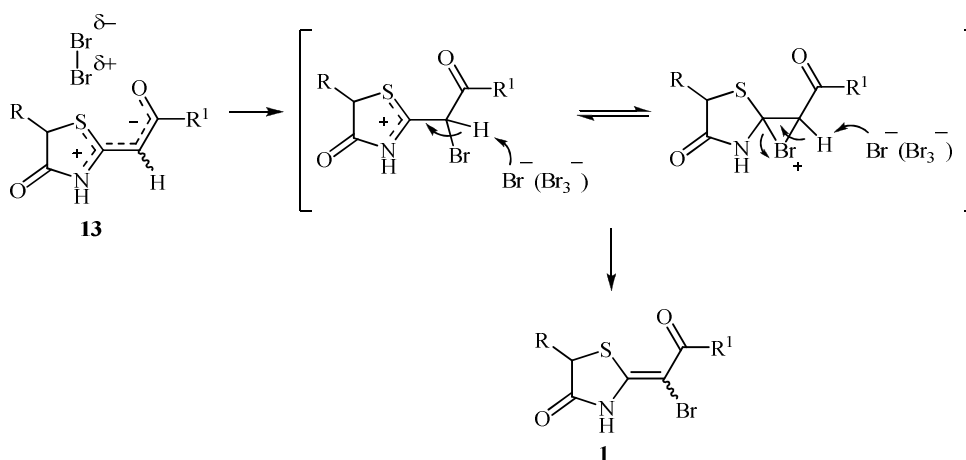


R = H	CHCl ₃ , Δ	65-91%
R = CH ₃	aps. EtOH, -5 (-10) °C, 7-30 min.	54-84%
R = CH ₂ CO ₂ Et	EtOH, s. t., 7-40 min.	53-85%

Shema 3.10

Ovakav reakcioni tok se objašnjava povećanim nukleofilnim karakterom egzocikličnog C-atoma dvostruke veze zbog njenog *push-pull* karaktera i odsustvom sternih interakcija koje potiču od supstituenta sa azota (1,3-alilni napon).

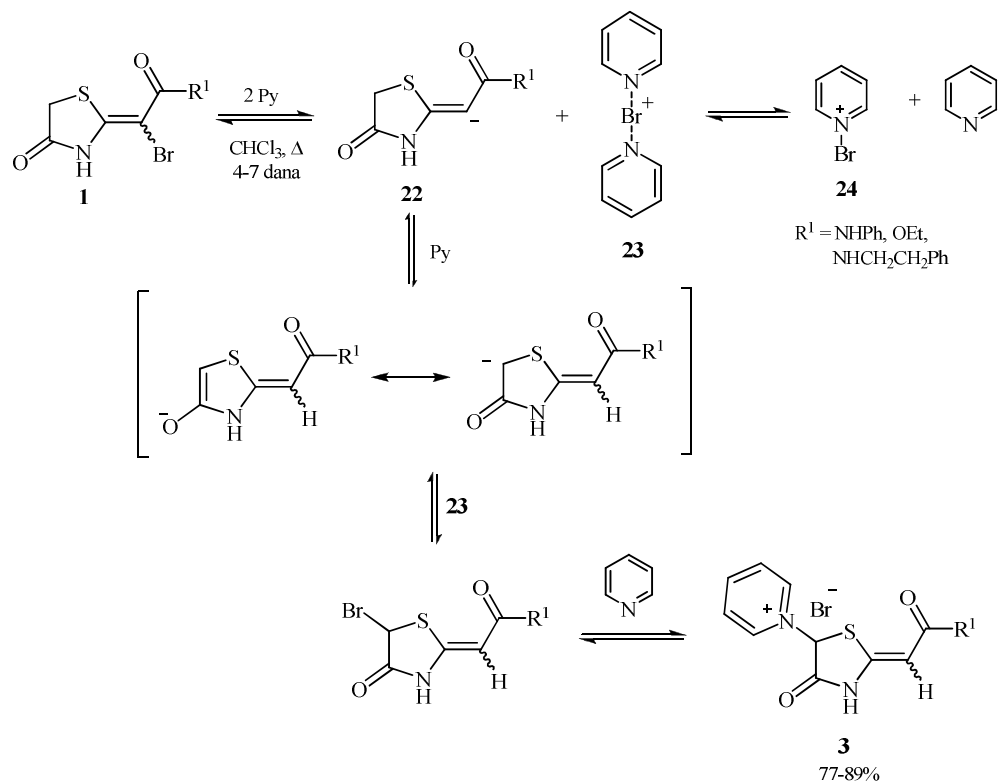
Prema pretpostavljenom mehanizmu, brom kao elektrofil reaguje sa egzocikličnim C-atomom dvostruke veze, pri čemu nastaje rezonanciono stabilizovan katjonski intermedijer, koji je u ravnoteži sa bromonijum-jonom. Bromidni ili tribromidni anjon, prisutan u slabo polarnim rastvaračima pri niskoj koncentraciji broma,¹⁴⁷ preuzima proton i dovodi do nastanka vinil-bromida **1** (shema 3.11).



Shema 3.11

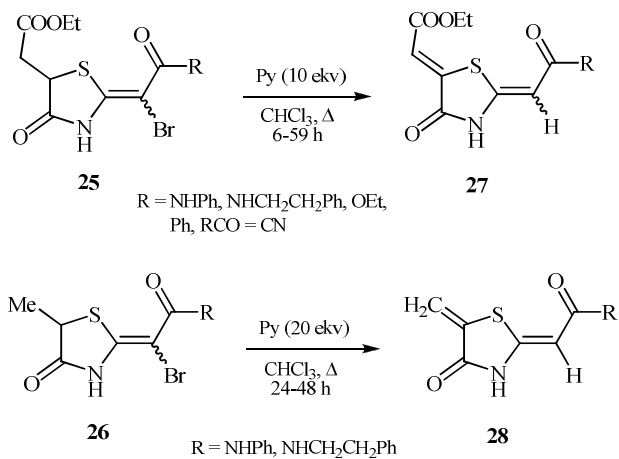
3.2.1. Halofilne reakcije 4-oksotiazolidin vinil-bromida **1**

Kao što je već navedeno, na osnovu naših ranijih ispitivanja reaktivnosti vinil-bromida **1** utvrđeno je da oni lako podležu halofilnom napadu piridina, koji je praćen transferom broma u C-5 položaj u prstenu. Ukoliko u tom položaju nema supstituenata stvaraju se piridinium-soli **3** (shema 3.12).¹¹⁷⁻¹¹⁹ Prema pretpostavljenom mehanizmu,^{124a,148} reakcija započinje halofilnim napadom piridina i stvaranjem bis(piridin)bromonijum-katjona **23**, koji je u ravnoteži sa reaktivnim intermedijerom **24**,^{149,150} i karbanjona **22**. Sledi izmena mesta protona i broma, tj. transfer protona sa C-5 atoma u vinilni položaj, odnosno broma iz vinilnog položaja na C-5, a zatim supstitucija i stvaranje piridinium-soli **3**.



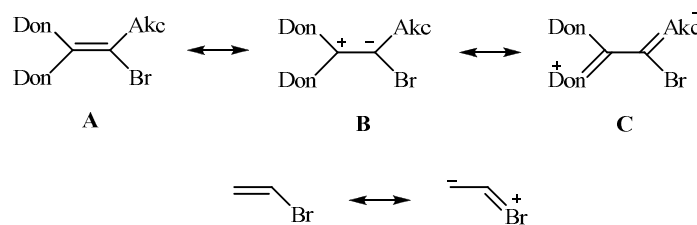
Shema 3.12

U slučaju 5-supstituisanih derivata vinil-bromida **25** i **26** dobijaju se proizvodi eliminacije HBr **27** i **28** (shema 3.13).^{119,124}



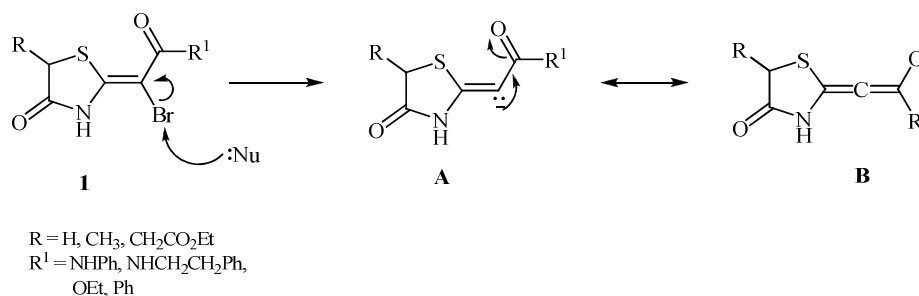
Shema 3.13

Sklonost ka halofilnim reakcijama ovih vinil-bromida se može objasniti postojanjem *push-pull* karaktera C=C dvostruke veze (Shema 3.14), čime se slabi $n_{\text{Br}} \rightarrow \pi_{\text{C=C}}^*$ elektronska interakcija karakteristična za klasične vinil-bromide.



Shema 3.14

Ovome se još može dodati i moguća stabilizacija vinilnog karbanjona delokalizacijom elektrona u smeru elektron-akceptorske grupe (shema 3.15).

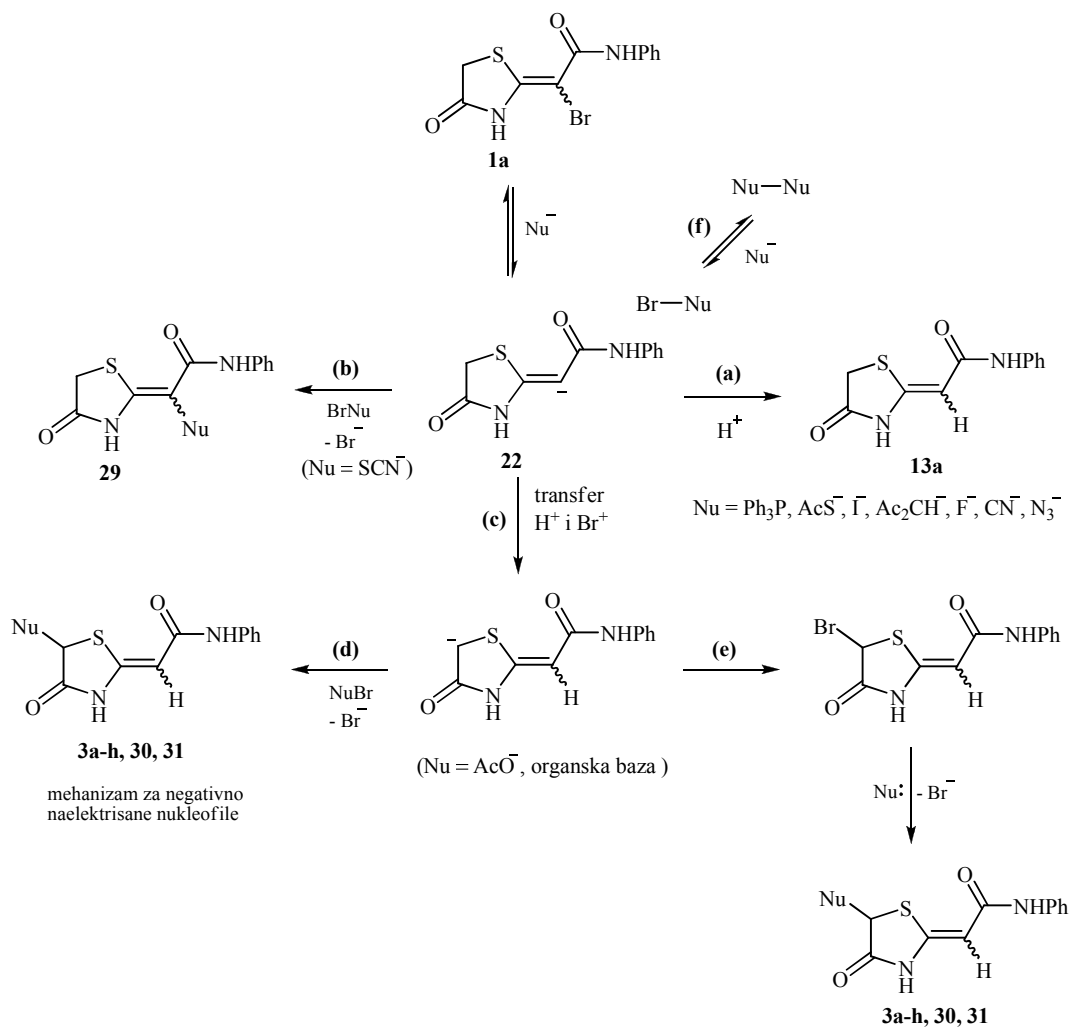


Shema 3.15

U prilog tome idu i optimizovani strukturni parametri za vinil-bromide **1** i brometen, dobijeni na B3LYP/6-31G* teorijskom nivou: i) kod većine vinil-bromida C–Br veza je duža (1,915-1,932 Å) nego kod brometena (1,907 Å), a energija $n_{\text{Br}} \rightarrow \pi_{\text{C=C}}^*$ elektronske interakcije niža (7,28-10,02 kcal/mol) nego za brometen (12,4 kcal/mol).

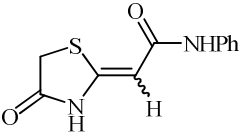
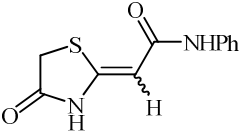
U ovom radu su ispitane halofilne reakcije vinil-bromida **1a** sa različitim neutralnim i anjonskim nukleofilima: mekim, Ph₃P, AcS⁻, I⁻, Ac₂CH⁻ i SCN⁻, tvrdim, F⁻ i AcO⁻ i srednje tvrdim, CN⁻ i N₃⁻ i sa različitim organskim bazama, a u cilju boljeg razumevanja ranije opisane kaskadne reakcije čiji je rezultat C-5 funkcionalizacija 4-oksotiazolidina i utvrđivanja mogućnosti i ograničenja ovog procesa.

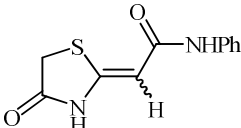
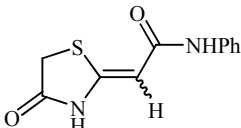
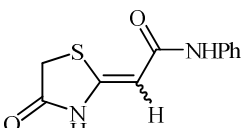
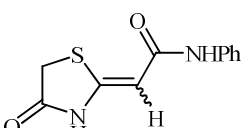
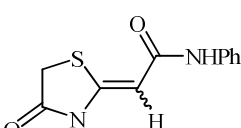
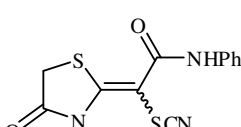
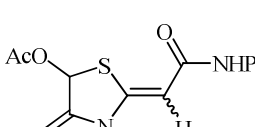
Navedeni nukleofili su reagovali na tri načina, odnosno dobijene su tri vrste proizvoda (shema 3.16, tabele 3.1 i 3.2): i) proizvod reduktivnog dehalogenovanja (debromovanja) dvostruke veze (put a), ii) proizvod susptitucije broma (put b) i iii) C-5 funkcionalizovan proizvod (put c), ili uopšte nisu reagovali.



Shema 3.16


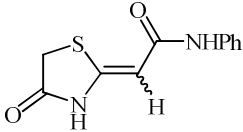

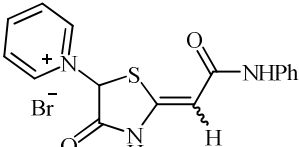

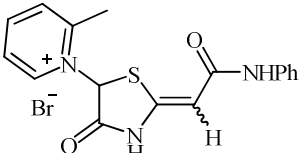

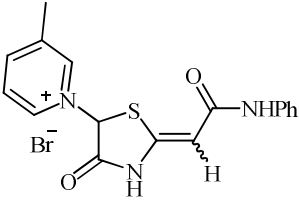
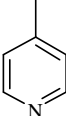
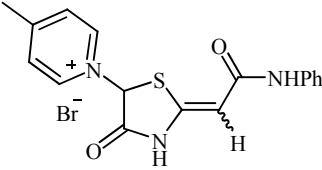
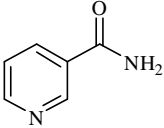
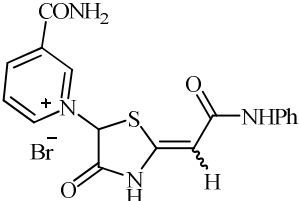
Tabela 3.1 Reakcije 4-oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromida **1** sa neutralnim i anjonskim nukleofilima

Nukleofil	Reakc. uslovi ^a	Proizvod	Prinos (%) (Z/E)
Ph_3P (10 ekv.)	CHCl_3 , refluks, 2h	 13a	88 (49:51)
AcS^- (2 ekv.)	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, s. t., 24h	 13a	72 (100:0)

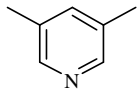
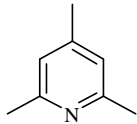
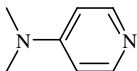
Nukleofil	Reakc. uslovi ^a	Proizvod	Prinos (%) (Z/E)
I ⁻ (3 ekv.)	MeCN/H ₂ O, s. t., 24h	 13a	71 (100:0)
Ac ₂ CH ⁻ (2 ekv.)	MeCN, s.t., 30h	 13a	24 (53:47)
F ⁻ (3 ekv.)	DMF, 70 °C, 46h	 13a	25 (56:44)
CN ⁻ (10 ekv.)	MeCN, refluks, 2h	 13a	51 (100:0)
N ₃ ⁻ (2 ekv.)	Me ₂ CO/H ₂ O, s.t., 24h	 13a	34 (41:59)
SCN ⁻ (1 ekv.)	Me ₂ CO, s. t., 50h	 29	53 (77:23)
AcO ⁻ (2 ekv.)	Me ₂ CO/H ₂ O, s.t., 5h	 3a	28 (91:9)

^a Nukleofili su pod navedenim reakcionim uslovima dali najviši prinos proizvoda, dok odnos Z- i E-izomera dobijenih proizvoda zavisi od rastvarača u kome su rađene reakcije i od rastvarača u kome su snimani ¹H i ¹³C NMR spektri.

Tabela 3.2 Reakcije 4-oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromida **1** sa organskim bazama

Organska baza (pKa) ^{a,b}	Struktura	Reakc. uslovi	Proizvod	Prinos (%)
Imidazol (7,0) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	 13a	50
Piridin (5,25) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 96 h	 3b	89
2-Metilpiridin (5,96) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 120 h	 3c	90
3-Metilpiridin (5,63) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 168 h	 3d	92
4-Metilpiridin (5,98) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 168 h	 3e	92
Nikotinamid (3,56) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 168 h	 3f	75

Organska baza (pKa) ^{a,b}	Struktura	Reakc. uslovi	Proizvod	Prinos (%)
Metil-nikotinat (3,13) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 96 h		86
Hinolin (4,98) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 144 h		85
4-Aminopiridin (9,26) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 96 h		82
Pirazol (2,52) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 55 h		42
Pirazin (0,6) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/
Hinoksalin (0,6) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/
Izohinolin (5,40) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/
Akridin (5,60) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/

Organska baza (pKa) ^{a,b}	Struktura	Reakc. uslovi	Proizvod	Prinos (%)
3,5-Lutidin (6,24) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/
2,4,6-Kolidin (7,44) (10 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/
4- <i>N,N</i> -Dimetil- aminopiridin (9,70) (5 ekv.)		CHCl ₃ , refluks, 24 h	ne dolazi do reakcije	/

^a pKa se odnosi na njihove konjugovane kiseline

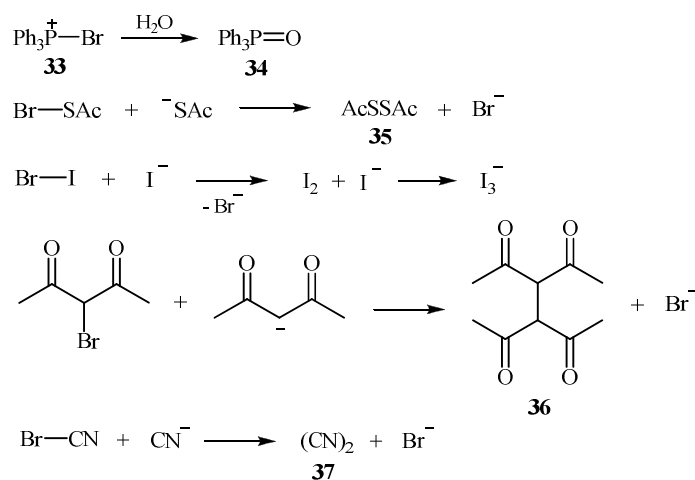
^b Podaci su preuzeti sa web sajta: www.acdlab.com (Advanced Chemistry Development)

Što se tiče poslednje faze C-5 funkcionalizacije, moguća su dva mehanizma: i) napad C-5 karbanjona na Nu iz Nu–Br vrste, uz odlazak bromidnog anjona (u slučaju negativno naelektrisanih nukleofila) (put d, shema 3.16) ili ii) napad C-5 karbanjona na brom uz odlazak Nu kao neutralne ili anjonske vrste, praćeno susptitucijom broma (put e, shema 3.16). U slučaju negativno naelektrisanih nukleofila moguća je i sporedna reakcija u kojoj Nu[–] reaguje sa Nu–Br vrstom dajući dimer (put f, shema 3.16).

Diskusija rezultata će biti započeta sa nukleofilima koji uopšte nisu reagovali. Naime, da bi do bilo kakve reakcije došlo, molekul/anjon mora biti dovoljno nukleofilan da može da preuzme Br⁺, a povratna reakcija ne sme biti dominantna. Nereaktivnost izohinolina, akridina, 3,5-lutidina i 2,4,6-kolidina, koji su svi jače baze od piridina, pripisuje se sterno ometenom prilazu reaktivnom centru, bromu, a nereaktivnost pirazina i hinoksalina slaboj nukleofilnosti azota (pKa 0,6). Odsustvo reakcije sa 4-*N,N*-dimetilaminopiridinom, koji je najbazniji od svih upotrebljenih organskih baza (pKa 9,70), može se objasniti konkurentnom reakcijom deprotonavanja laktamskog azota čime baza gubi nukleofilan karakter.

Slijedi razmatranje reaktivnosti ostalih nukleofila i prirode nastalih proizvoda, prikazanih u tabeli 3.1. Nakon prve faze reakcije, odnosno bromofilnog napada nukleofila na C–Br vezu, pored vinilnog karbanjona **22** nastaje i Br–Nu vrsta od čije reaktivnosti zavisi dalji tok reakcije. Učešće trifenilfosfina u dehalogenovanju vicinalnih dihalogenida dobro je poznata reakcija, koja je inicirana halofilnim napadom

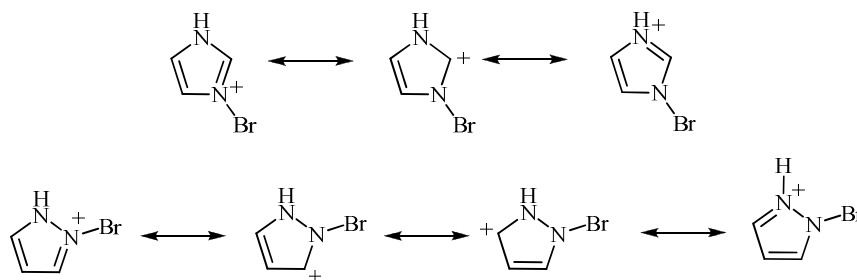
nukleofila (trifenilfosfina).⁴⁷ U reakciji vinil-bromida **1a** sa trifenilfosfinom takođe dolazi do bromofilne reakcije pri čemu se inicijalno stvara bromtrifenilfosfonijum-katjon (**33**) (shema 3.17). Odsustvo bilo koje druge reakcije osim reduktivnog debromovanja dvostruke veze tiazolidina može se objasniti na dva načina: i) nedovoljnom baznošću trifenilfosfina (pKa 2,73) za stvaranje novog nukleofilnog centra u C-5 položaju (shema 3.16, put c) ili ii) ukoliko do ovog procesa ipak dolazi, slabo favorizovanom nukleofilnom supstitucijom koja prati prenos broma na C-5 atom, što fazu (e) u shemi 3.16 čini reverzibilnom. Osim toga, bromtrifenilfosfonijum-bromid u prisustvu vlage lako hidrolizuje do trifenilfosfin-oksida (**34**)^{47,48} (shema 3.17). Bromofilna reakcija koja se, opet, završava samo debromovanjem dvostruke veze kada su nukleofili AcS^- , Γ^- , Ac_2CH^- i CN^- može se objasniti dominantnim procesom dimerizacije (shema 3.16, put f) pri čemu se stvaraju diacetil-disulfid (**35**)⁴⁸ (shema 3.17), jod, odnosno I_3^- što se lako uočava na osnovu braon boje reakcione smese⁷⁰, 3,4-diacetilheksan-2,5-dion (**36**)¹⁵¹ (dokazan tankoslojnom hromatografijom) i cijanogen (**37**).¹⁵²⁻¹⁵⁴ Bromofilna reakcija u slučaju fluorida je prvi primer ovakve reakcije za dati nukleofil. Činjenica da vinil-bromid ostaje nepromenjen zagrevanjem u DMF-u ide u prilog tome da je reakcija dehalogenovanja zaista inicirana bromofilnim napadom fluoridnog anjona. Međutim, kako je brom u bromfluoridu veoma elektrofilan, očekuje se izrazita reverzibilnost prve faze reakcije, što je u skladu sa niskim prinosom reakcije. S druge strane, BrF je nestabilna vrsta koja nikad nije izolovana i može se pretpostaviti da je pod datim reakcionim uslovima on takođe preveden u manje reaktivne vrste. Iako je brom-azid poznat kao reagens koji se može adirati na dvostruku vezu i jonskim i slobodnoradikalnim mehanizmom,¹⁵⁵ supstitucione reakcije, koje se inače mogu očekivati (ali se nisu odigrale) u slučaju tiazolidinskog jedinjenja, još nisu opisane u literaturi.



Shema 3.17

U prisustvu kalijum-tiocijanata dobija se proizvod supstitucije broma, odnosno tetrasupstituisani alken **29** (shema 3.16, put b, tabela 3.1). U ovom slučaju intermedijerni vinil-karbanjon **22** reaguje sa tiocijanogen-bromidom, koji se inače koristi kao reagens za tiocijanovanje.¹⁵⁶ Za razliku od prethodnih nukleofila, acetatni anjon učestvuje u transferu broma (shema 3.16, put c) i daje C-5 funkcionalizovan proizvod **3a** (tabela 3.1).

U reakcijama vinil-bromida **1** sa organskim bazama, osim prethodno navedenih koje iz sternih razloga ili slabe nukleofilnosti nisu reagovala, dobijeni su C-5 funkcionalizovani proizvodi **3a-h**, **30** i **31**, u dobrom prinosu (tabela 3.2). Izuzetak je reakcija sa imidazolom, koja se završila debromovanjem i stvaranjem tiazolidina. Ovakav rezultat se pripisuje većem afinitetu imidazola ka bromu, za koji je pokazano da je u odličnoj korelaciji sa afinitetom prema protonu, odnosno pKa vrednostima.¹⁵⁷ Nastala katjonska vrsta je rezonanciono stabilizovana (shema 3.18) i manje reaktivna. Analogna struktura u slučaju pirazola, gde takođe postoji stabilizacija rezonancom, destabilizovana je prisustvom elektronegativnog azota u susjedstvu.^{158,159}

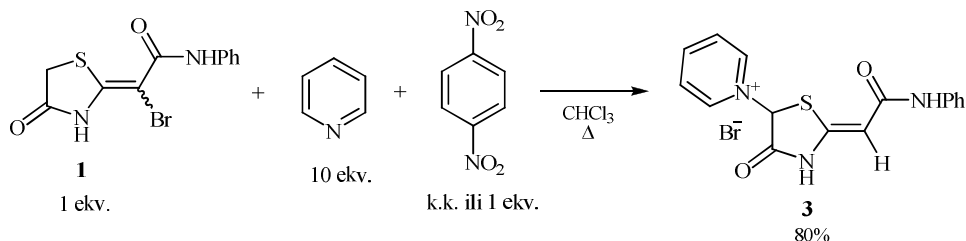


Shema 3.18

I kod derivata piridina se razlikuje afinitet prema bromu, pa se tako sa uvođenjem supstituenata u *orto*-položaj on smanjuje u odnosu na izomere čiji se supstituenti nalaze u *meta*- ili *para*-položaju.¹⁵⁷

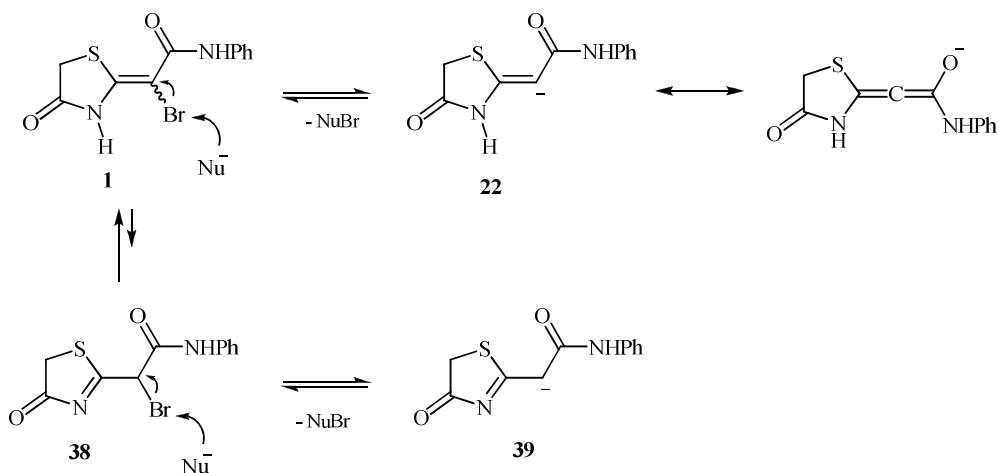
Kao što je u *Opštem delu* objašnjeno, halofilne reakcije se mogu odigravati jonskim ili SET (single electron transfer) mehanizmom. Ova dva mehanizma se mogu razlikovati ako se reakcija izvede u prisustvu "hvatača radikala" (npr. di-*t*-butil-nitroksida), jakog elektron-akceptora (*p*-dinitrobenzen), u prisustvu kiseonika kao oksidansa radikal-anjona ili u odsustvu svetlosti. Katalitičke količine ovih reagenasa mogu inhibirati samo lančane radikalske reakcije, dok su za inhibiciju radikalskih reakcija koje nemaju lančani mehanizam potrebne ekvimolarne količine inhibitora. Mi

smo se odlučili za upotrebu *p*-dinitrobenzena koji je dodat na početku reakcije vinil-bromida **1** sa piridinom u katalitičkoj ili ekvimolarnoj količini. U oba slučaja nije došlo do inhibicije stvaranja piridinijum-soli **3** što ukazuje na jonski mehanizam (shema 3.19).



Shema 3.19

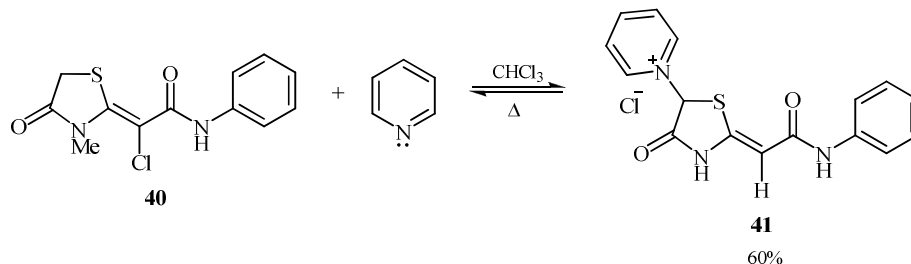
U prethodno opisanim mehanizmima halofilnih reakcija pretpostavili smo da se brom preuzima iz enamino (vinilne) strukture, a ne iz imino tautomera **38**, što je takođe moguće (shema 3.20).



Shema 3.20

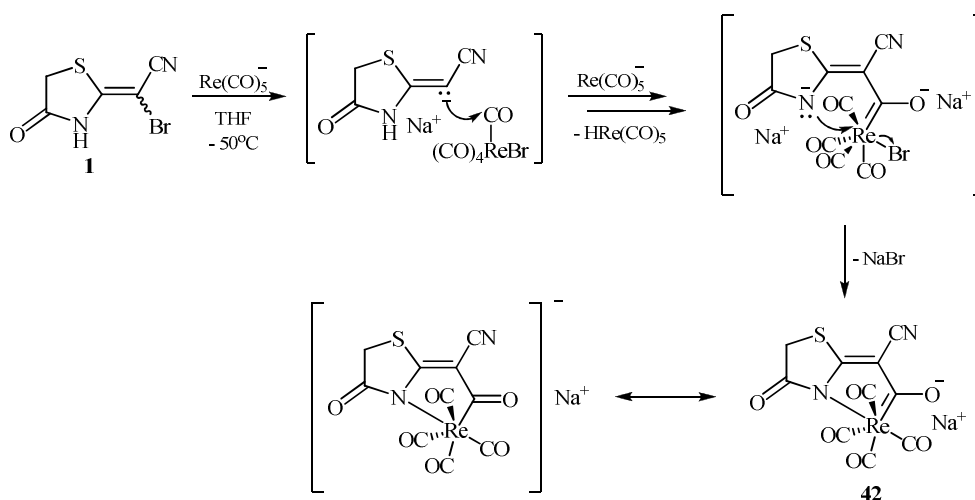
Ova pretpostavka je zasnovana na činjenici da je enamino struktura derivata 2-alkiliden-4-oksotiazolidina, čija dvostruka veza ima *push-pull* karakter, znatno stabilnija od imino-strukture, koja nikad nije detektovana spektroskopskim metodama. S druge strane, preuzimanje broma iz imino-tautomera bilo bi energetski povoljnije obzirom da se u ovom slučaju stvara anjon **39** koji je stabilniji od vinilnog karbanjona **22**. Iako je za *N*-nesupstituisane derivate teško reći da li je reaktivni tautomer imino ili enamino, naredni primer pokazuje da je generisanje vinil-karbanjona iz vinil-halogenida moguće:

N-metil derivat vinil-hlorida **40**^{*}, koji ne može da postoji u imino formi, podliježe halofilnom napadu piridina i nakon transfera broma daje piridinijum-so **41**, u prinosu od 60% (shema 3.21).



Shema 3.21

Stvaranje vinilnog karbanjona u halofilnoj reakciji prvi put je dokazano u reakciji vinil-halogenida sa renijum-karbonil-anjonom, koji potiče iz renijumovog kompleksa, u kojoj se preko odgovarajućih vinil-anjona dobijaju halo(acil)renati. U prisustvu donora protona, *t*-BuOH ili CH-kiselina, karbanjon se protonuje i ne dolazi do nastanka halo(acil)renata, što ujedno predstavlja i dokaz da je prva faza halofilna reakcija (*Opšti dio*, str. 41).⁶⁶ Slično je pokazano i u reakciji renijum-karbonil-anjona [Re(CO)₅] sa vinil-bromidima **1** (shema 3.22).¹⁶⁰ Dobijanjem anjonskog oksikarbenskog Re(CO)₄-kompleksa **42**, kao krajnjeg proizvoda reakcije, dokazano je da je u ovoj reakciji meta nukleofilnog napada brom, a ne laktamski vodonik.



Shema 3.22

* Odgovarajući *N*-metil-derivat vinil-bromida nije se mogao sintetizovati zbog sternih razloga (1,3-alilni napon).

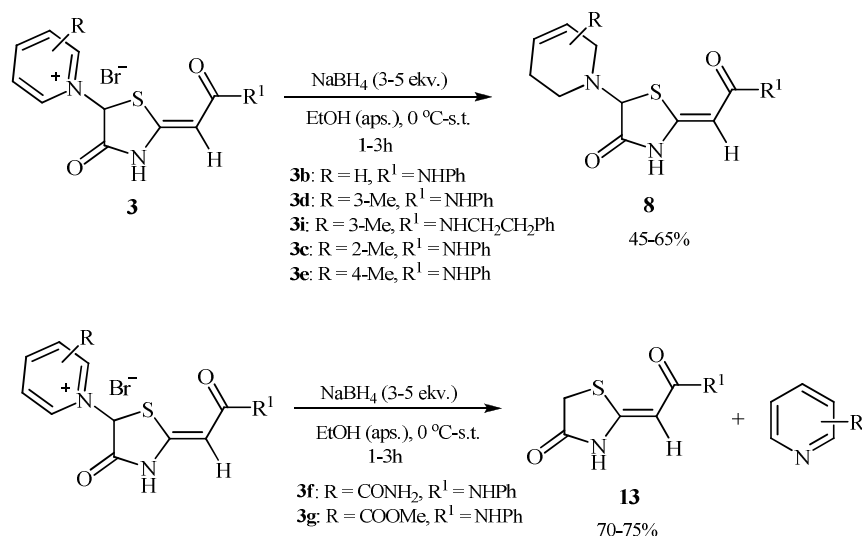
Na osnovu prethodno izloženog može se zaključiti da bi se ispitivani vinil-halogenidi mogli upotrebiti kao novi ekvivalenti α -acilvinil-anjona, koji imaju široku sintetičku primenu.¹⁶¹ U planu su istraživanja vezana za ovu oblast.

3.3. 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDIN-5-TETRAHIDROPIRIDINI

Piperidinski fragment ulazi u sastav velikog broja biološki aktivnih jedinjenja i prirodnih proizvoda. Poznato je nekoliko razvijenih postupaka za sintezu dihidro-, tetrahidropiridina i piperidinskih derivata, a jedna od metoda predstavlja redukciju piridinijum-soli sa natrijum-borhidridom.^{162,163} U reakciji piridinijum-soli sa NaBH₄ kao glavni proizvodi dobijaju se tetrahidropiridini, dok se u prisustvu Na₂S₂O₄ piridinijum-soli redukuju do odgovarajućih dihidropiridina.^{164,165}

U našem radu, sa natrijum-borhidridom u apsolutnom etanolu, izvršena je hemoselektivna redukcija piridinijum-jezgra u piridinijum solima **3b-e** i **3i**. Dobijeni su odgovarajući tetrahidropiridini **8**, u dobrom prinosu (shema 3.23).¹⁶⁶

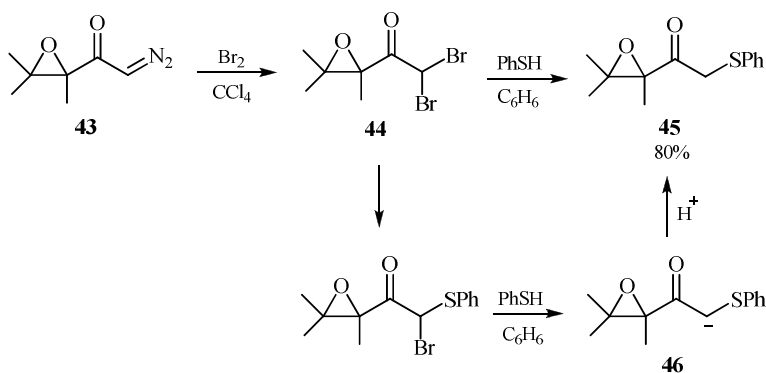
Piridinijum-soli, **3f** i **3g**, nakon reakcije sa NaBH₄, pod identičnim eksperimentalnim uslovima, daju 2-alkiliden-4-oksotiazolidin **13a** i derivat piridina. Može se zaključiti da elektron-privlačna grupa, vezana za piridinsko jezgro, utiče na povećanje elektrofilnosti C-5 položaja tiazolidinskog prstena, što ima za posledicu raskidanje C–N veze, a ne redukciju piridinijum-jezgra (shema 3.23).



Shema 3.23

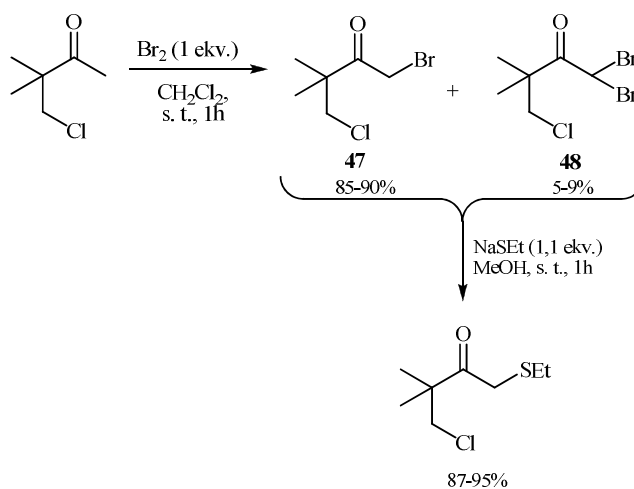
3.4. HALOFILNE REAKCIJE α,α -DIBROM-2-METOKSIACETOFENONA

Dobijanje α -monosupstituisanih ketona iz α,α -dibrom-derivata bilo je zapaženo još 70-ih godina. Naime, primećeno je da dibrom-derivat **44**, koji nastaje bromovanjem diazometil-ketona **43**, u reakciji sa tiofenolom daje derivat **45** nakon nukleofilne supstitucije jednog atoma broma tiofenil-grupom, zatim bromofilnog napada tiofenola i protonovanja nastalog karbanjona **46** (shema 3.24).¹⁶⁷



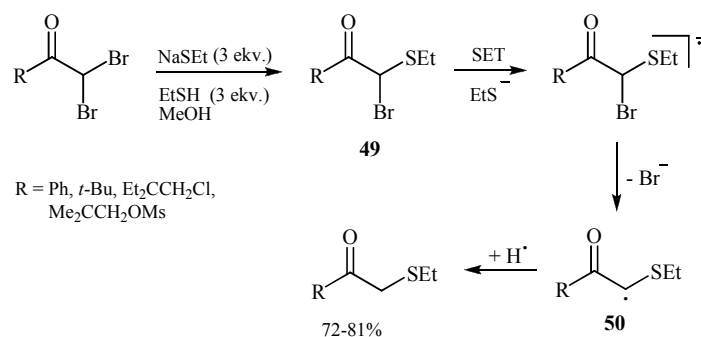
Shema 3.24

Dvadeset godina kasnije do istog zapažanja su došli Boeykens i Kimpe¹⁶⁸ kada su tretirali smjesu α -mono- **47** i α,α -dibrom-derivata **48** sa natrijum-etantioatom (shema 3.25).



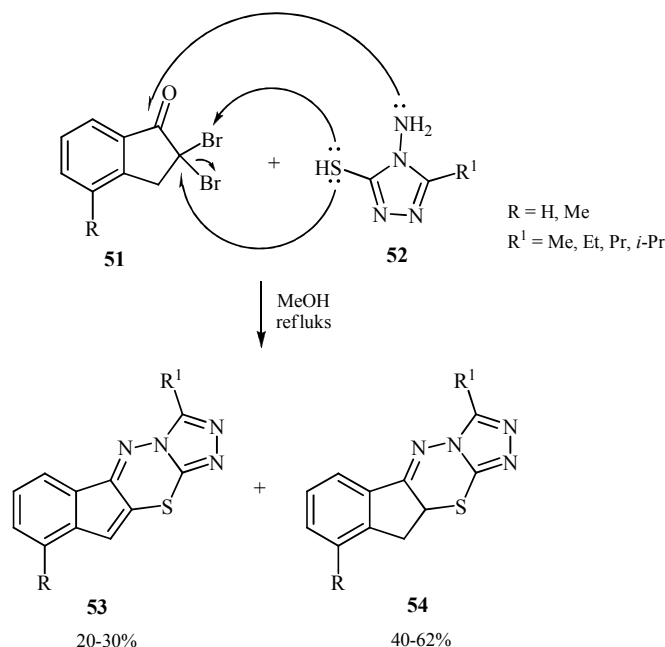
Shema 3.25

Na osnovu eksperimentalnih rezultata i literaturnih podataka, nukleofilna supstitucija broma je predložena za prvu fazu reakcije, a SET za drugu fazu. Nukleofilnom supstitucijom jednog atoma broma tiolatnim anjonom nastaje α -brom-(α -etil)tioketon **49** (ovaj intermedijer nije izolovan niti dokazan), koji u sledećoj fazi reakcije biva redukovan drugim ekvivalentom etantiolata kao elektron-donorom. Eliminacijom bromidnog anjona nastaje radikal **50** koji apstrahuje vodonik iz rastvarača. Redukcija je favorizovanija od supstitucije zbog korišćenja polarnog protičnog rastvarača, veoma baznog tiolatnog anjona i bromida kao odlazeće grupe (shema 3.26).¹⁶⁸



Shema 3.26

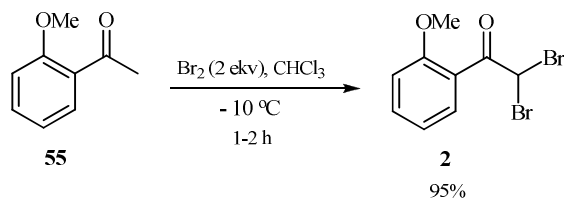
Ova reakcija je tek nedavno¹⁶⁹ našla primjenu u sintezi heterocikličnih jedinjenja, triazolotiadiazina, koji se odlikuju visokom antibakterijskom aktivnošću. U reakciji α,α -dibromindanona **51** sa derivatima 4-amino-5-merkaptotriazola **52**, u metanolu, dobijaju se triazolotiadiazini **53** i **54**. Prema predloženom mehanizmu, amino-grupa kao nukleofil napada ugljenik karbonile grupe u dibromidu, dok SH grupa učestvuje i u halofilnoj i u nukleofilnoj supstitucionoj reakciji (shema 3.27).



Shema 3.27

Kao što je na početku *Naših radova* istaknuto, pomenuta reakcija, odnosno dobijanje α -monosupstituisanih derivata acetofenona iz α,α -dibrom-derivata u našoj laboratoriji je zapaženo u reakciji α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona sa kalijum-cijanidom, a reakcioni ishod objašnjen kaskadnom reakcijom halofilna supstitucija/karbofilna supstitucija (shema 3.4). Pored ostalog, jedan od ciljeva ovog rada je bio da se ova reakcija proširi i na druge nukleofile i utvrde njene sintetičke mogućnosti i ograničenja. Značaj ovog ispitivanja proističe iz činjenice da je selektivno α -monobromovanje metil-ketona često teško postići, a praćeno je stvaranjem α,α -dibrom-derivata kao sporednih, a ponekad i kao glavnih proizvoda.^{124b,151,170} U takvim slučajevima potreban je dodatni korak, selektivno debromovanje,¹⁷⁰ kako bi se dobio željeni α -monobromid, koji je značajan sintetički intermedijer. Navedena kaskadna reakcija bi omogućila koršćenje dibrom-derivata kao sintetičkih ekvivalenta monobromida, tako da dodatna faza selektivnog debromovanja ne bi bila potrebna.

Dok je pokušaj dobijanja α -monobrom-2-metoksiacetofenona pod različim eksperimentalnim uslovima uvek rezultovao smjesom mono- i dibrom-derivata, α,α -dibromid **2** je lako dobijen u reakciji 2-metoksiacetofenona (**55**) sa dva ekvivalenta broma u hloformu na -10 °C (shema 3.28).^{124b}



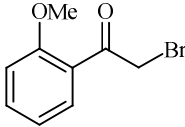
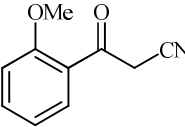
Shema 3.28

Izvođenjem reakcije na sobnoj temperaturi u CHCl_3 , ili u drugom rastvaraču (glac. AcOH ili H_2SO_4) brom se uvodi u aromatični prsten.

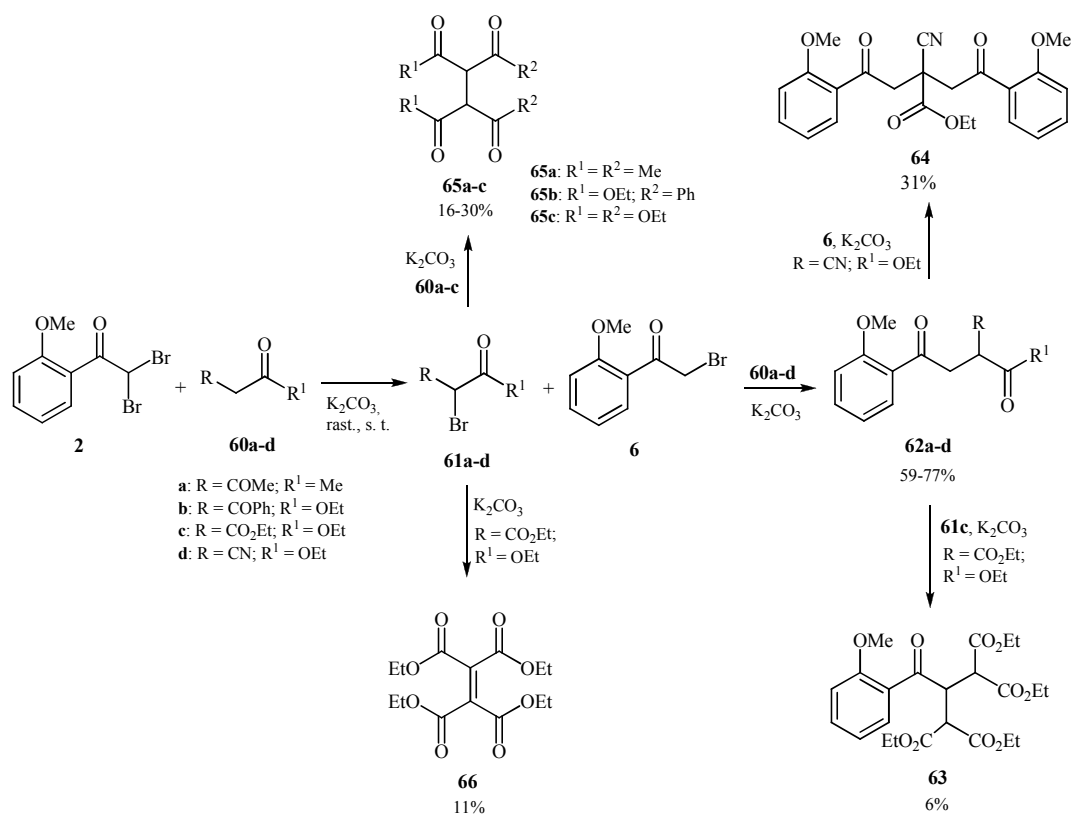
Ispitane su reakcije sa *C*-, *N*-, *S*- i *O*-nukleofilima, a rezultati prikazani u tabelama 3.3 i 3.4. U slučaju hetero-nukleofila, odgovarajući α -monosupstituisani acetofenoni su dobijeni u dobrom prinosu (tabela 3.3.), osim alkohola **58** čiji se prinos nije mogao povećati variranjem reakcionih uslova, povećanjem broja ekvivalenata K_2CO_3 i temperature na kojoj je reakcija izvođena. Dok je sa viškom cijanida dobijen mononitril **4**, sa jednim ekvivalentom se mogao izolovati monobromid **6** u zadovoljavajućem prinosu, što i potvrđuje predloženi reakcioni mehanizam.

Tabela 3.3 Reakcija α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona **2** sa KSac , KSCN , K_2CO_3 u $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, sa kalijum-ftalimidom i KCN

Nukleofil	Reakc. uslovi	Proizvod	Prinos (%)
AcS^- (3 ekv.)	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, s. t., 60 min.	 56	78
SCN^- (3 ekv.)	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, s. t., 120 min.	 57	56
H_2O (OH^-)	K_2CO_3 (3 ekv.) $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, s. t., 94 h	 58	35
 (2 ekv.)	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, s. t., 24 h	 59	64

Nukleofil	Reakc. uslovi	Proizvod	Prinos (%)
CN ⁻ (1 ekv.)	Me ₂ CO/H ₂ O, s. t., 22 h	 6	49
CN ⁻ (3 ekv.)	Me ₂ CO/H ₂ O, s. t., 24 h	 4	64

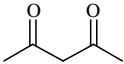
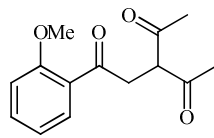
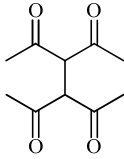
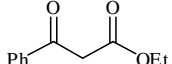
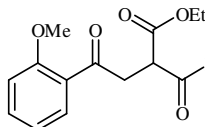
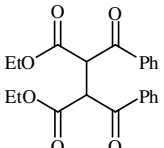
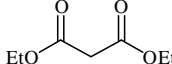
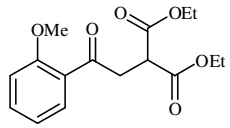
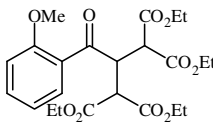
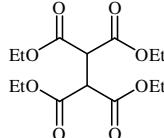
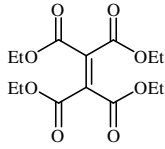
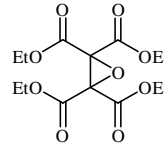
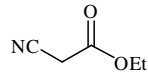
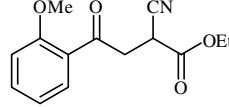
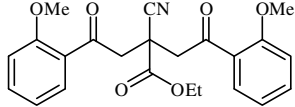
Osim cijanida, kao C-nukleofili su upotrebljeni i karbanjoni dobijeni iz aktiviranih metilenskih jedinjenja **60a-d**, a kao glavni proizvodi su dobijena 1,4-dikarbonilna jedinjenja **62a-d** u dobrom prinosu (shema 3.29, tabela 3.4) Prva faza reakcije je inicirana bromofilnim napadom C-nukleofila na dibromid **2**, pri čemu se nakon protonovanja nastalog karbanjona dobija monobromid **6** i monobrom-derivati **61a-d**. Prisustvo monobromida **6** kao intermedijera dokazano je tankoslojnom hromatografijom. U sledećoj fazi dolazi do nukleofilne supstitucije broma u monobromidu **6** drugim ekvivalentom C-nukleofila i stvaranja proizvoda **62a-d**.



Shema 3.29

Nastali proizvodi učestvuju i u daljim hemijskim transformacijama. Proizvod **62c** se dalje alkiluje sa dietil-brommalonom **61c** i daje tetraestar **63** u niskom prinosu, dok proizvod **62d** dalje reaguje sa monobromidom **6** i daje 1,5-diketon **64**, u prinosu od 31% (shema 3.29, tabela 3.4). S druge strane, monobromovani derivati karbonilnih jedinjenja **61a-c** reaguju sa viškom C-nukleofila i daju dimere **65a-c**, osim u slučaju dietil-brommalonata **61d** koji, nakon kuplovanja i eliminacije HBr, daje tetrasupstituisani alken **66** (shema 3.29). U reakciji nastaje i mala količina epoksida **67** (tabela 3.4).

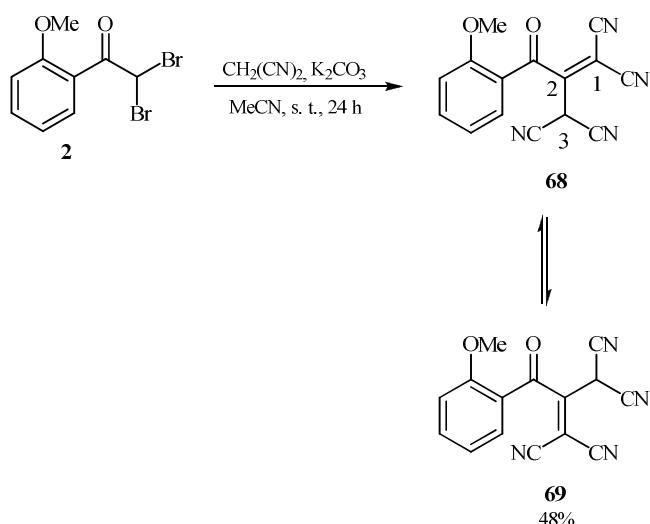
Tabela 3.4. Reakcije 2-metoksi- α,α -dibromacetofenona **2** sa aktiviranim metilenskim jedinjenjima **60a-d**

Nukleofil	Reakc. uslovi	Proizvodi (prinos) ^a
	60a (3 ekv.), K ₂ CO ₃ (3 ekv.), DMF, s. t., 30 min.	 62a (63%)  65a (29%)
	60b (3 ekv.), K ₂ CO ₃ (3 ekv.), MeCN, s. t., 24 h	 62b (77%)  65b (30%)
	60c (4 ekv.), K ₂ CO ₃ (4 ekv.), MeCN, s. t., 24 h	 62c (77%) ^b  63 (6%)  65c (16%) ^c  66 (11%) ^c  67 (8%) ^b
	60d (3 ekv.), K ₂ CO ₃ (3 ekv.), DMF, s. t., 2,5 h	 62d (59%)  64 (31%)

^a Prinos izolovanih proizvoda.^b Prinos je određen iz ¹H NMR spektra smjese proizvoda **62c** i **67**.^c Prinos je određen iz ¹H NMR spektra smjese proizvoda **65c** i **66**.

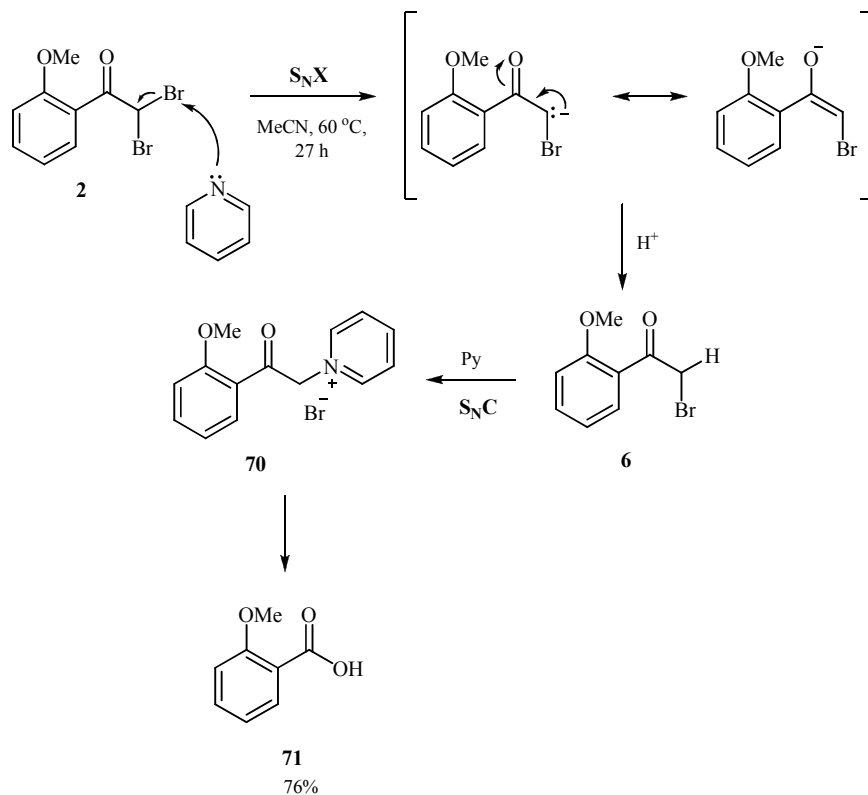
Reakcija α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona (**2**) sa anjonom dobijenim iz malodinitrila imala je drugačiji tok. Monobromid **6** nije detektovan kao intermedijer, a kao proizvod je dobijen 2-aroil-1,1,3,3-tetracijanopropen (**68**) (shema 3.30). U ¹H NMR spektru ovog jedinjenja mogli su se videti samo signali koji potiču od aromatičnog dela molekula i metoksi-grupe, i u DMSO-*d*₆ i u acetonu-*d*₆. U ¹³C NMR spektru, osim osam signala koji odgovaraju 2-metoksi-benzoil-grupi, uočavala su se još samo četiri signala za tetracijanopropenski dio: dva za CN grupe na 115,4 (DMSO-*d*₆)/116,4 (aceton-*d*₆) i 117,6 (DMSO-*d*₆)/118,5 (aceton-*d*₆), i dva signala na 169,0 (DMSO-*d*₆)/170,2 (aceton-*d*₆) i 49,1 (DMSO-*d*₆)/50,1 (aceton-*d*₆). Ova dva poslednja signala poticala su od dva

kvaternerna C-atoma, što je utvrđeno na osnovu DEPT eksperimenta. Na osnovu kvantitativnog merenja ^{13}C NMR spektra utvrđeno je da signali koji se javljaju na 115,4/116,4, 117,6/118,5 i 49,1/50,1 ppm potiču od dva C-atoma, a signali na 169,0/170,2 od jednog C-atoma i to C-2 u strukturi **68**. Sve ovo ukazuje na ekvivalentnost C-1 i C-3 atoma, a može se objasniti brzom prototropnom tautomerijom između struktura **68** i **69**. Hemijsko pomjeranje C-1 i C-3 atoma, 49,1 (DMSO- d_6)/50,1 (acetone- d_6), predstavlja srednju vrijednost izračunatih¹⁷¹ hemijskih pomjeranja za C-1 (~ 87 ppm) i C-3 (~ 14 ppm). Nepostojanje signala koji bi poticao od CH protona, kao i nemogućnost dobijanja bilo kakve C–H korelacije pomoću 2D NMR tehnika može se objasniti velikom širinom ovog signala, zbog čega je blizak baznoj liniji spektra. Još jedno moguće objašnjenje jeste i to da je ovo jedinjenje jonizovano zbog veoma kisele C–H veze u tetracijanopropenima.¹⁷² U ovom slučaju najvjerovatnije dolazi do dvostruke $\text{S}_{\text{N}}2$ supstitucije, a zatim do oksidacije nastalog proizvoda.



Shema 3.30

U reakciji α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona (**2**) sa viškom piridina, u vlažnom MeCN, dobijena je 2-metoksibenzoeva kiselina (**71**). Pretpostavljamo da je u ovom slučaju došlo do kaskadne reakcije i stvaranja piridinium-soli **70**, koja je zatim podlegla raskidanju C–C veze^{173,174} (shema 3.31).

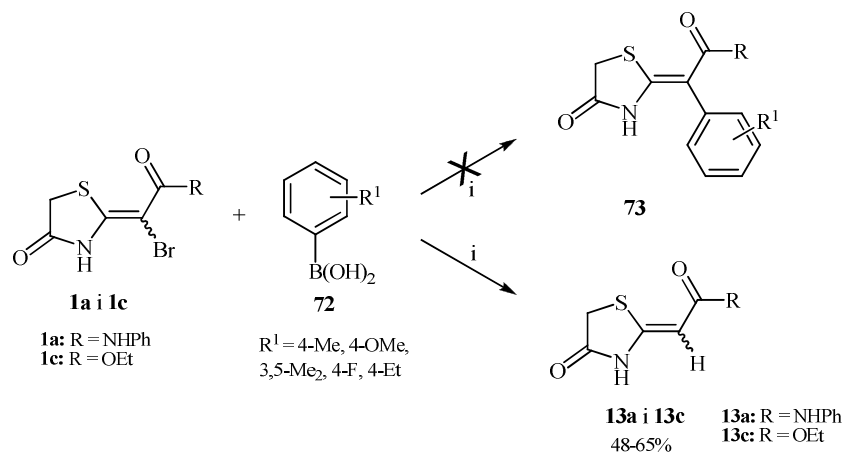


Shema 3.31

3.5. SUZUKI-MIYAURA REAKCIJA

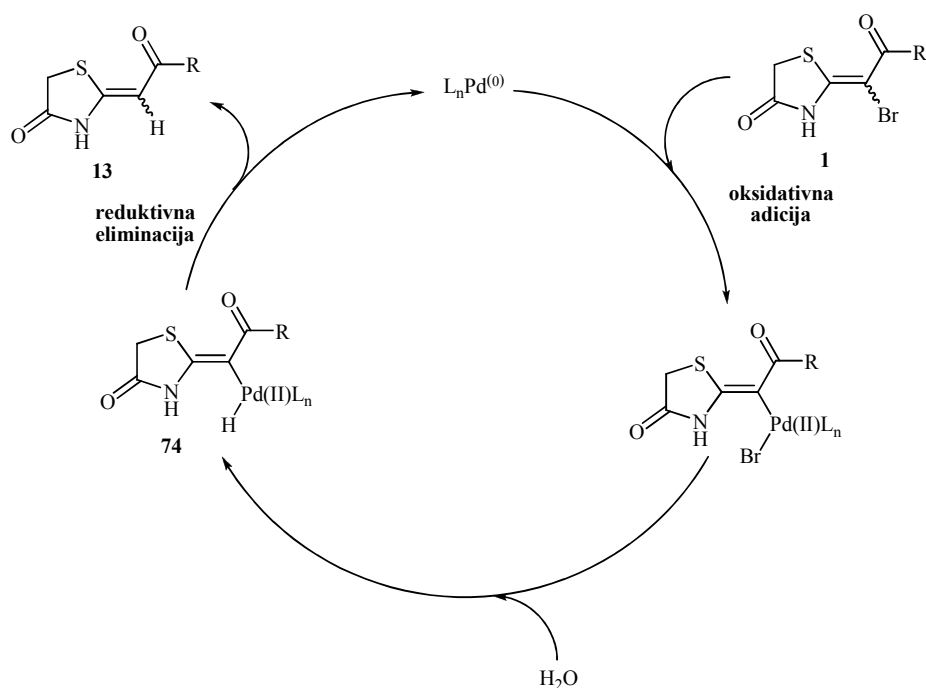
3.5.1. 4-Oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromidi u Suzuki-Miyaura reakciji

U okviru ovog rada pokušano je da se vinil-bromidi upotrijebe kao supstrati u Suzuki-Miyaura reakciji sa ciljem da se dobiju novi tetrasupstituisani alkeni **73** i ispituju njihove osobine i biološka aktivnost. U reakciji je, međutim, dobijen samo 4-oksotiazolidin **13** (shema 3.32).



Shema 3.32 *i* **2** (1,0 ekv.), ArB(OH)₂ (1,5 ekv.), 2 M K₂CO₃, katalizator (3 mol%), 1,4-dioksan/H₂O (4:1), 100 °C, 12 h

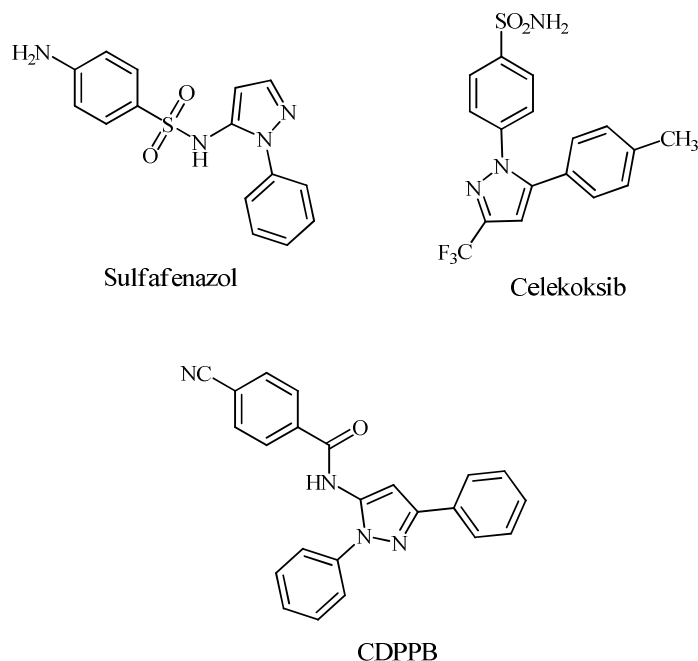
Ovakav reakcioni ishod se može objasniti na sledeći način: nakon oksidativne adicije C–Br veze na Pd(0) dolazi do transfera protona iz rastvarača i stvaranja organopaladijum(II)-hidrida **74**, iz koga se reaktivnom eliminacijom dobija 4-oksotiazolidin **13** (shema 3.33).



Shema 3.33

3.5.2. *N*-Supstituisani tribrompirazoli u Suzuki-Miyaura reakciji

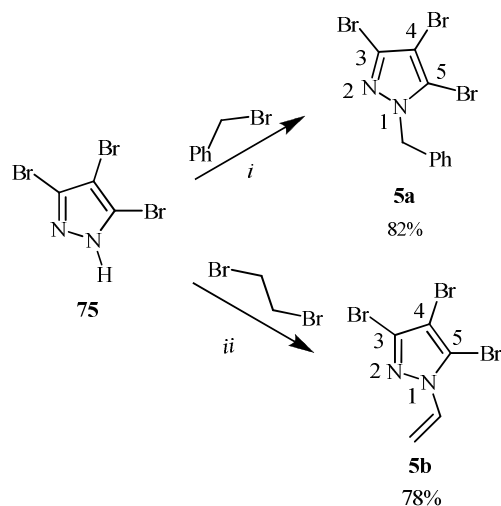
Suzuki-Miyaura reakcija je zatim primjenjena na *N*-supstituisane tribrompirazole sa ciljem dobijanja novih biološki aktivnih jedinjenja i ispitivanja regioselektivnosti ove reakcije. Poznato je da su derivati pirazola veoma mnogo proučavani u okviru medicinske hemije zbog njihove široke biološke aktivnosti (slika 3.6).¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ Tako, na primjer, Sulfafenazol je antibaktericid, Celekoksib posjeduje antiinflamatorsko i analgetsko dejstvo, dok je CDPPB pozitivni alosterički modulator glutamat receptora. Zahvaljujući svojoj reaktivnosti njihova primena u organskoj sintezi takođe je velika.



Slika 3.6

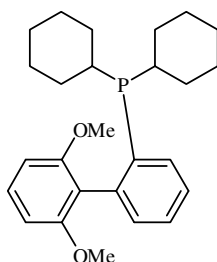
Dok su u poslednje vrijeme reakcije kuplovanja polihalogenovanih heterocikličnih jedinjenja dosta proučavane,^{88,180-184} reakcije kuplovanja trisupstituisanih pirazola opisane su kroz par primjera.¹⁸⁵

U Suzuki-Miyaura reakciji upotrebljeni su *N*-vinil- i *N*-benzil-tribrompirazoli (**5a**) i (**5b**) (shema 3.34) i arilborne kiseline **72** prikazane u shemi 3.35.^{186,187} *N*-Benzil-tribrompirazol (**5a**) je sintetizovan u reakciji tribrompirazola (**75**) sa benzilbromidom, u prisustvu trietilamina, dok je *N*-vinil-tribrompirazol (**5b**) dobijen u reakciji tribrompirazola (**75**) sa dibrometanom (shema 3.34).



Shema 3.34 *i*) **75** (1,0 ekv.), benzil-bromid (1,0 ekv.), Et_3N (1,1 ekv.), CH_2Cl_2 (5 mL po mmolu), 20°C , 4 h, *ii*) **75** (1,0 ekv.), 1,2-dibrom-etan (1,2 ekv.), Et_3N (5 mL po mmolu), CH_3CN (5 mL po mmolu), 70°C , 7 h.

Suzuki-Miyaura reakcije izvedene su u prisustvu katalitičke količine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ili $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{SPhos}$ (2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil-ligand) (slika 3.7) u smjesi dioksan/voda (4:1) zbog dobre rastvorljivosti reaktanata, i karakterišu se visokom regiselektivnošću.



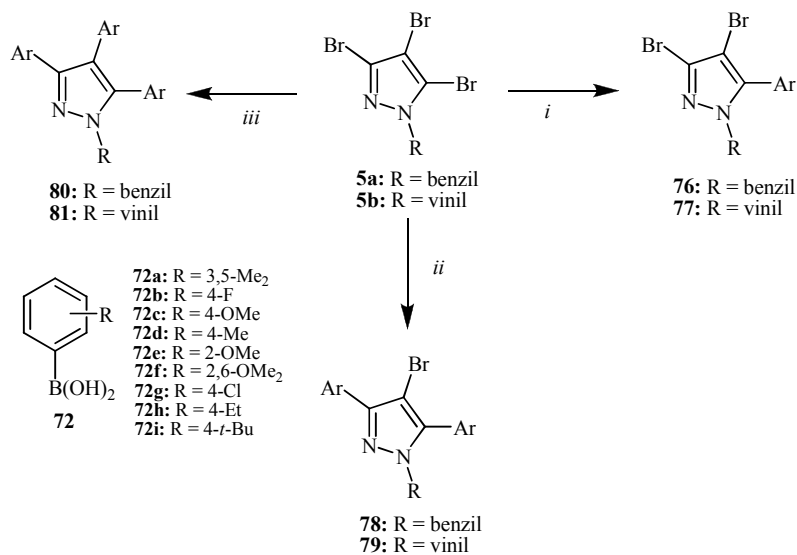
2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil

Slika 3.7

Sa 1,1 ekvivalentom arilbornih kiselina **72a-i** dobijeni su 5-supstituisani 3,4-dibrompirazoli **76** i **77**[†], dok su sa 2,2 ekvivalenta dobijeni 3,5-disupstituisani 4-brompirazoli **78** i **79**[‡]. Sa 3,5 ekvivalenta arilbornih kiselina sva tri broma su supstituisana aril-grupom (strukture **80** i **81**). Svi proizvodi su dobijeni u dobrom prinosu (shema 3.35, tabela 3.5).

[†] Analiziranjem sirove reakcione smjese potvrđeno je i postojanje malih količina di- i triaril-derivata, kao i proizvoda dimerizacije borne kiseline.

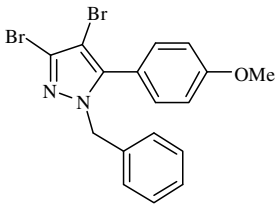
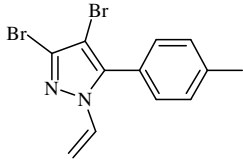
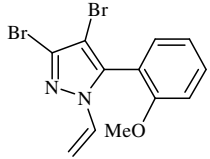
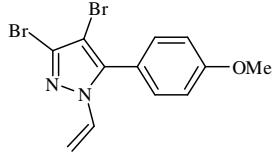
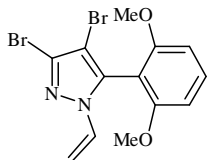
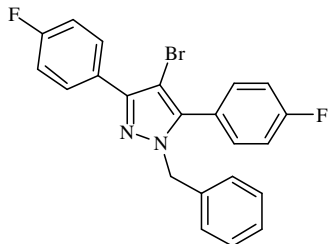
[‡] U reakciji nastaje i mala količina mono- i triarilovanih derivata pirazola.

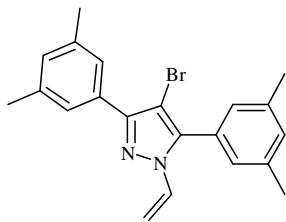
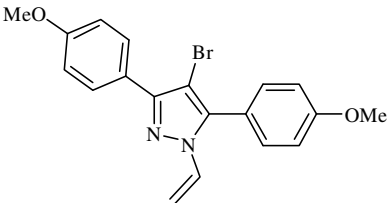
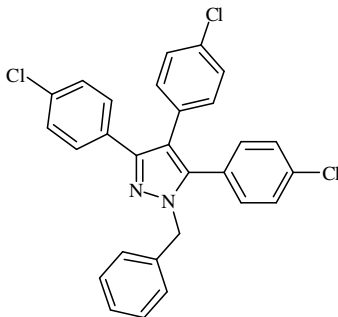
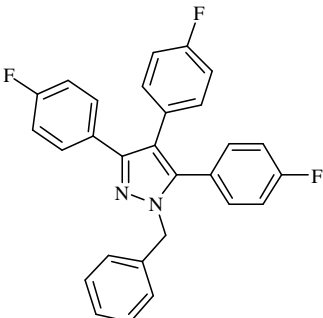


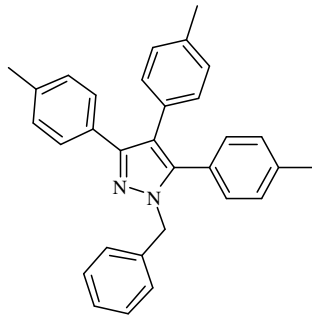
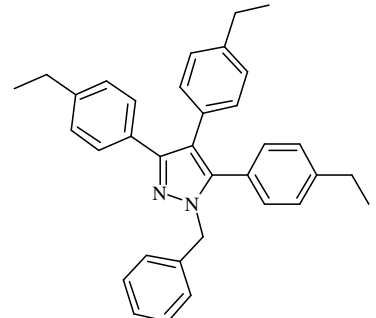
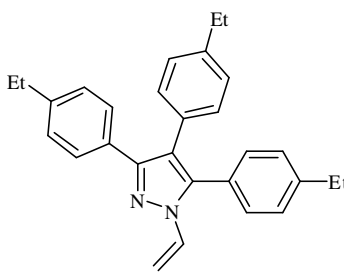
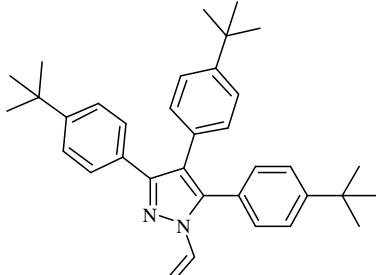
Shema 3.35 *i*) **5a** i **5b** (1,0 ekv.), **72a-f** ArB(OH)₂ (1,1 ekv.), 2 M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), 1,4-dioksan/H₂O (4:1), 60 °C, 4 h;
ii) **5a** i **5b** (1,0 ekv.), **72a-c** ArB(OH)₂ (2,2 ekv.), 2M K₂CO₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), 1,4-dioksan/H₂O (4:1), 80 °C, 6 h;
iii) **5a** i **5b** (1,0 ekv.), **72a**, **72b**, **72d** i **72g-i** ArB(OH)₂ (3,5 ekv.), 2M K₂CO₃, Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (10 mol%), 1,4-dioksan/H₂O (4:1), 100 °C, 8 h.

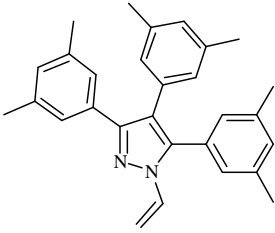
Tabela 3.5 Sinteza 5-aril-3,4-dibrompirazola **76** i **77**, 3,5-diaril-4-brompirazola **78** i **79** i 3,4,5-triaril-pirazola **80** i **81**

Supstrat	Proizvod ^b	Prinos (%) ^a
5a	<p>76a</p>	74
5a	<p>76b</p>	71

Supstrat	Proizvod ^b	Prinos (%) ^a
5a	 <p>76c</p>	79
5b	 <p>77d</p>	66
5b	 <p>77e</p>	69
5b	 <p>77c</p>	73
5b	 <p>77f</p>	71
5a	 <p>78b</p>	66

Supstrat	Proizvod ^b	Prinos (%) ^a
5b	 <p>79a</p>	62
5b	 <p>79c</p>	60
5a	 <p>80g</p>	76
5a	 <p>80b</p>	78

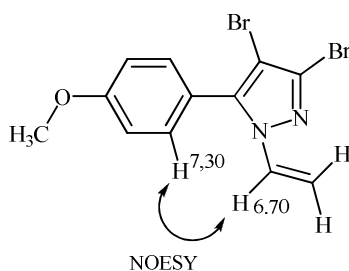
Supstrat	Proizvod ^b	Prinos (%) ^a
5a	 <p>80d</p>	81
5a	 <p>80h</p>	84
5b	 <p>81h</p>	66
5b	 <p>81i</p>	73

Supstrat	Proizvod ^b	Prinos (%) ^a
5b	 81a	71

^a Prinosi izolovanih proizvoda

^b 3,5-Disupstituisani 4-brompirazoli **78** i **79** i 5-supstituisani 3,4-dibrompirazoli **76** i **77** nisu se mogli dobiti u Suzuki-Miyaura reakciji *N*-vinil- i *N*-benzil-tribrompirazoli (**5a**) i (**5b**) sa svim arilbornim kiselinama **72** prikazanim u shemi 3.35.

Struktura dobijenih proizvoda je potvrđena i korišćenjem 2D NMR tehnike (NOESY, HMQC). Na primjer, kod proizvoda **76c** postoji korelacija između vinilnog H-atoma ($\delta = 6,6$ ppm) i protona fenil-grupe ($\delta = 7,3$ ppm), što potvrđuje da je 4-metoksifenil-grupa vezana za C-5 položaj pirazolskog prstena (slika 3.8).



Slika 3.8

Regioselektivnost opisanih reakcija se može objasniti većom elektrofilnošću C-5 i C-3 atoma pirazolovog prstena koji se nalaze u susjedstvu atoma azota, jer se u reakciji sa polihalogenidima, nukleofilni kompleks paladijuma(0) oksidativno adira prvo na elektron-najdeficitarniji ugljenikov atom u molekulu.^{96,97}

3.6. TEORIJSKO ODREĐIVANJE PUSH-PULL EFEKTA KOD DERIVATA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINA

Opšti parametri koji se mogu koristiti za određivanje jačine *push-pull* efekta kod alkena su: a) visina barijere za rotaciju oko parcijalne dvostruke veze (ΔG^\ddagger), koja se može odrediti dinamičkom NMR spektroskopijom ili se može teorijski izračunati,¹⁸⁸ b)

dužina C=C dvostruke veze, $d_{C=C}$, koja se utvrđuje, npr. kristalografskom analizom;¹⁸⁹ c) razlika ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze, $\Delta\delta_{C=C}$, koja se povećava sa povećanjem njene polarizacije;^{189,190,191} i d) količnik brojeva popunjenosti π -antivezivne (π^*) i π -vezivne orbitale C=C veze, π^*/π , koji se određuje *ab initio* ili DFT (**D**ensity **F**unctional **T**heory) izračunavanjima kombinovanim sa NBO (**N**atural **B**ond **O**rbital) analizom.^{192,193}

Ukoliko se barijera za rotaciju oko dvostruke veze ne može odrediti jer je njena visina izvan vremenske skale NMR eksperimenta ili je dvostruka veza u sastavu prstena, ostala tri parametra mogu biti korisna za kvantifikovanje *push-pull* efekta. Međutim, kako su hemijska pomjeranja ugljenikovih atoma u velikoj mjeri uslovljena tipom supstituenata na dvostrukoj vezi, ovaj parametar se može koristiti samo kod alkena koji imaju slične supstituente na dvostrukoj vezi, odnosno razlikuju se u grupi koja nije direktno vezana za ovu vezu.¹⁹¹ Količnik brojeva popunjenosti π^*/π orbitala u stvari predstavlja najopštiji parametar za određivanje veličine *push-pull* efekta u olefinima, jer je jako osjetljiv na promjenu broja elektrona u π^* i π orbitalama: elektron-donorski supstituenti svojim elektronima popunjavaju π^* orbitalu, dok elektron-privlačne grupe preuzimaju elektronsku gustinu iz π orbitale. Ovaj parametar je opštiji od dužine C=C dvostruke veze na koju takođe mogu uticati i sterni efekti ili vodonična veza,¹⁹⁴ i za koju je potrebna značajnija polarizacija dvostruke veze da bi promene u njenoj dužini bile uočljive.¹⁹⁵

Push-pull efekat u slučaju sintetizovanih jedinjenja kvantifikovan je pomoću: a) razlike izračunatih ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze, $\Delta\delta_{C=C}$; b) eksperimentalnih ^1H NMR hemijskih pomjeranja olefinskog protona na trisupstituisanoj dvostrukoj C=C vezi, δ_{CH} ; c) dužine C=C dvostruke veze, $d_{C=C}$, koja je u ovom slučaju teorijski izračunata i d) količnika brojeva popunjenosti π^* i π orbitala dvostruke veze, π^*/π , izračunatih na osnovu NBO analize.^{189,194,190,195} Strukture ispitivanih jedinjenja su optimizovane u gasovitoj fazi na B3LYP/6-31G(d) nivou,^{196,197} a hemijska pomjeranja izračunata primenom GIAO metode¹⁹⁸ na istom teorijskom nivou.

Zbog polarizacije naelektrisanja kod *push-pull* alkena (shema 3.5, struktura B), postoji velika razlika u hemijskim pomjeranjima ugljenikovih atoma na dvostrukoj vezi. Signali ugljenikovih atoma za koje su vezani elektron-akceptorski supstituenti, prema kojima je pomjerena elektronska gustina, nalaze se na znatno nižim hemijskim pomjeranjima od ugljenikovih atoma za koji su vezane elektron-donorske grupe. Prema tome, stepen *push-pull* karaktera dvostruke veze može se procijeniti na osnovu razlike ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ovih atoma, koja se povećava sa povećanjem jačine *push-pull* efekta. Jačina *push-pull* efekta ima uticaja na hemijsko pomjeranje olefinskog

protona na trisupstituisanoj dvostrukoj vezi kod *push-pull* alkena. Ukoliko se proton nalazi na strani elektron-donora, onda se nalazi u polju manje zaštite (paramagnetni uticaj), a ako je na strani elektron-privlačne grupe, naći će se u zoni povećane zaštite (dijamagnetni uticaj). Eksperimentalno dobijena i izračunata razlika ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja atoma dvostruke veze, i eksperimentalna ^1H NMR hemijska pomjeranja vinilnog vodonika za tiazolidine **13**, vinil-bromide **1**, piridinijum-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8** dati su u tabelama 3.6-3.10.

Tabela 3.6 Pregled razlike ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma na dvostrukoj vezi, $\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$, i hemijsko pomjeranje olefinskog protona kod tiazolidinona **13**

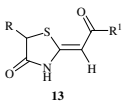
	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (izrač.)	$\delta_{=\text{CH}}$ (eksp.)
R = H; R ¹ = NHPH	61,92	64,28	5,80
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	59,18	64,72	5,59
R = H; R ¹ = OEt	70,6	76,75	5,44

Tabela 3.7 Pregled razlike ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma na dvostrukoj vezi, $\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$, kod vinil-bromida **1**

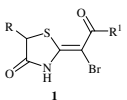
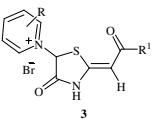
	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (izrač.)
R = H; R ¹ = NHPH	70,75	57,36
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	68,54	56,00
R = H; R ¹ = OEt	76,04	59,77

Tabela 3.8 Pregled razlike ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma na dvostrukoj vezi, $\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$, i hemijsko pomjeranje olefinskog protona kod piridinijum-soli **3**

	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ (izrač.)	$\delta_{=\text{CH}}$ (eksp.)
R = H; R ¹ = NHPH	52,18	43,74	6,13
R = 2-CH ₃ ; R ¹ = NHPH	60,98	47,68	6,16
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHPH	50,15	44,39	6,14

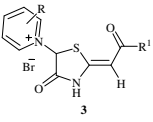
	$\Delta\delta_{C=C}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{C=C}$ (izrač.)	$\delta_{=CH}$ (eksp.)
R = 4-CH ₃ ; R ¹ = NHPPh	65,49	44,34	6,15
R = CONH ₂ ; R ¹ = NHPPh	54,72	44,02	6,13
R = COOCH ₃ ; R ¹ = NHPPh	51,90	43,69	6,15
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	49,82	45,27	5,94
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	50,15	46,26	5,89
R = H; R ¹ = OEt	61,19	45,97	5,73
R = CH ₃ ; R ¹ = OEt	61,40	46,62	5,73

Tabela 3.9 Pregled razlike ¹³C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovitih atoma na dvostrukoj vezi, $\Delta\delta_{C=C}$, i hemijsko pomjeranje olefinskog protona kod derivata pirazola **31**

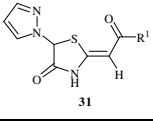
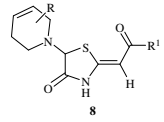
	$\Delta\delta_{C=C}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{C=C}$ (izrač.)	$\delta_{=CH}$ (eksp.)
R ¹ = NHPPh	55,61	60,14	5,93
R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	53,24	60,09	5,72
R ¹ = OEt	57,39	62,61	5,66

Tabela 3.10 Pregled razlike ¹³C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovitih atoma na dvostrukoj vezi, $\Delta\delta_{C=C}$, i hemijsko pomjeranje olefinskog protona kod tetrahidropiridina **8**

	$\Delta\delta_{C=C}$ (eksp.)	$\Delta\delta_{C=C}$ (izrač.)	$\delta_{=CH}$ (eksp.)
R = H; R ¹ = NHPPh	59,17	61,87	5,52
R = 2-CH ₃ ; R ¹ = NHPPh	56,50	61,73	5,82
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHPPh	59,16	61,86	5,53
R = 4-CH ₃ ; R ¹ = NHPPh	59,41	61,89	5,52
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	57,68	61,84	5,49

Dužina C=C dvostruke veze i količnici brojeva popunjenosti π^* i π orbitala ove veze za ispitivana jedinjenja su dati u Tabelama 3.11-3.15.

Tabela 3.11 Dužina C=C dvostruke veze i količnik brojeva popunjenosti π^* i π orbitala kod tiazolidinona **13**

Tiazolidinoni 13	$d_{C=C}/\text{Å}$	π	π^*	π^*/π
R = H; R ¹ = NHPH	1.355	1.8729	0.3030	0.16
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	1.354	1.8793	0.2952	0.16
R = H; R ¹ = OEt	1.359	1.8618	0.3117	0.17

Tabela 3.12 Dužina C=C dvostruke veze i količnik brojeva popunjenosti π^* i π orbitala kod vinil-bromida **1**

Vinil-bromidi 1	$d_{C=C}/\text{Å}$	π	π^*	π^*/π
R = H; R ¹ = NHPH	1.361	1.8819	0.3577	0.19
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	1.359	1.8873	0.3510	0.19
R = H; R ¹ = OEt	1.362	1.8708	0.3578	0.19

Tabela 3.13 Dužina C=C dvostruke veze i količnik brojeva popunjenosti π^* i π orbitala kod piridinjum-soli **3**

Piridinjum-so 3	$d_{C=C}/\text{Å}$	π	π^*	π^*/π
R = H; R ¹ = NHPH	1.345	1.8885	0.2488	0.13
R = 2-CH ₃ ; R ¹ = NHPH	1.347	1.8880	0.2589	0.14
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHPH	1.346	1.8883	0.2506	0.13
R = 4-CH ₃ ; R ¹ = NHPH	1.345	1.8884	0.2505	0.13
R = CONH ₂ ; R ¹ = NHPH	1.345	1.8880	0.2481	0.13
R = COOCH ₃ ; R ¹ = NHPH	1.345	1.8883	0.2484	0.13
R = H; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	1.344	1.8925	0.2406	0.13
R = 3-CH ₃ ; R ¹ = NHCH ₂ CH ₂ Ph	1.344	1.8914	0.2428	0.13
R = H; R ¹ = OEt	1.345	1.8822	0.2365	0.13
R = CH ₃ ; R ¹ = OEt	1.345	1.8818	0.2385	0.13

Tabela 3.14 Dužina C=C dvostruke veze i količnik brojeva popunjenosti π^* i π orbitala kod derivata pirazola **31**

Derivati pirazola 31	$d_{C=C}/\text{Å}$	π	π^*	π^*/π
$R^1 = \text{NHPH}$	1.354	1,8752	0,2947	0.16
$R^1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	1.352	1,8811	0,2868	0.15
$R^1 = \text{OEt}$	1.354	1,8680	0,2866	0.15

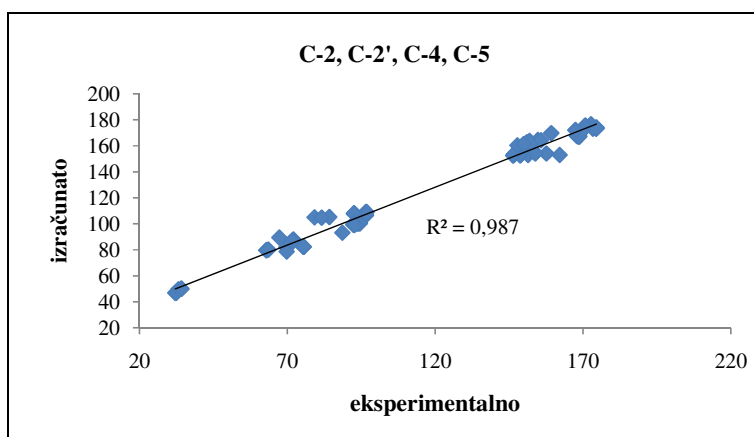
Tabela 3.15 Dužina C=C dvostruke veze i količnik brojeva popunjenosti π^* i π orbitala kod tetrahidropiridina **8**

Tetrahidropiridini 8	$d_{C=C}/\text{Å}$	π	π^*	π^*/π
$R = \text{H}; R^1 = \text{NHPH}$	1.355	1.8716	0.2977	0.16
$R = 2\text{-CH}_3; R^1 = \text{NHPH}$	1.355	1.8715	0.2970	0.16
$R = 3\text{-CH}_3; R^1 = \text{NHPH}$	1.355	1.8715	0.2980	0.16
$R = 4\text{-CH}_3; R^1 = \text{NHPH}$	1.355	1.8716	0.2981	0.16
$R = 3\text{-CH}_3; R^1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	1.354	1.8780	0.2904	0.15

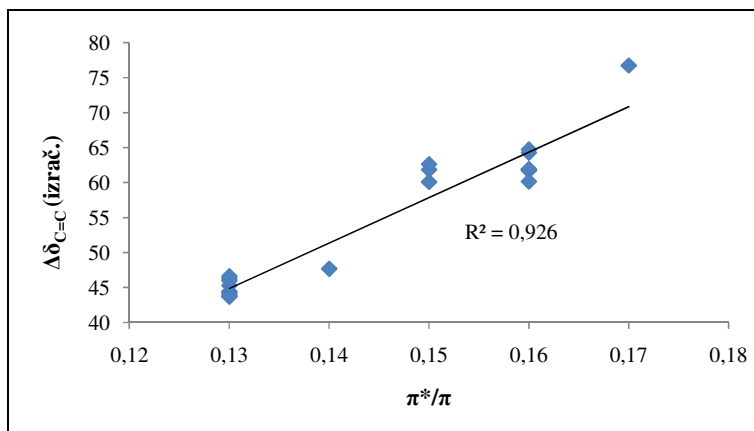
Odlična korelacija izračunatih i eksperimentalnih vrijednosti ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja atoma dvostruke veze ($R^2 = 0,987$), prikazana na slici 3.9, potvrđuje da su teorijski dobijene strukture korektne, kao i da su teorijski nivo i bazni set ispravno odabrani. Dobre korelacije različitih parametara, $\Delta\delta_{C=C}$, $d_{C=C}$ i π^*/π , prikazane na slikama 3.10 i 3.11 ($R^2 = 0,926$ i $0,939$) govore o tome da su u ovom slučaju sva tri parametra pouzdana za utvrđivanje jačine *push-pull* efekta dvostruke veze.

Iako se na osnovu podataka datih u tabelama 3.6, 3.7, 3.11 i 3.12 čini kao da uvođenje broma u vinilni položaj tiazolidina **13** povećava *push-pull* karakter dvostruke veze, to zapravo nije tako. Pažljiva analiza popunjenosti π i π^* orbitala dvostruke veze ukazuje na to da brom ustvari samo povećava donorsku sposobnost azota i sumpora, dok umanjuje akceptorsku moć elektron-privlačne grupe. S obzirom na to da je povećanje donorske sposobnosti više izraženo od smanjenja akceptorske moći, ukupni efekat je povećanje količnika π^*/π , povećanje dužine C=C veze, kao i veća razlika ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenika dvostruke veze. Zbog relativističkih efekata¹⁹⁹ izračunata ^{13}C NMR hemijska pomjeranja ugljenika na kome je brom su precijenjena (viša), zbog čega je izračunata razlika ustvari niža nego što bi to zaista trebalo da bude

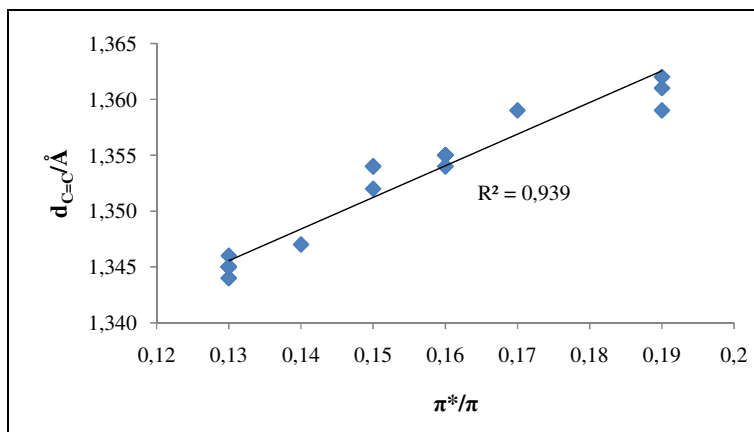
(tabela 3.7). Stvaranje piridinijum-soli **3** umanjuje *push-pull* efekat dvostruke veze (tabele 3.6, 3.8, 3.11 i 3.13), što je i razumljivo zbog negativnog induktivnog efekta piridinijumskog prstena. Donor-akceptor interakcije, odnosno *push-pull* efekat kod derivata pirazola **31** nešto je veći (odsustvo pozitivnog naelektrisanja), a redukcijom piridinijum-soli do tetrahidropiridina **8** veličina ovog efekta odgovara onoj kod polaznih tiazolidina **13**.



Slika 3.9 Korelacija između eksperimentalnih i izračunatih vrijednosti ^{13}C NMR hemijskih pomjeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze kada je $\text{R}^1 = \text{NHPh}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ i OEt za tiazolidinone **13**, vinil-bromide **1**, piridinijum-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**

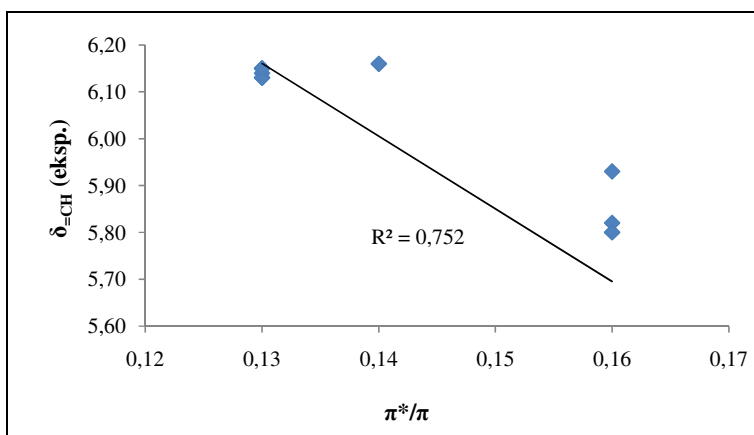


Slika 3.10 Korelacija između količnika π^*/π i izračunatih vrijednosti za $\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$ kada je $\text{R}^1 = \text{NHPh}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ i OEt za tiazolidinone **13**, vinil-bromide **1**, piridinijum-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**

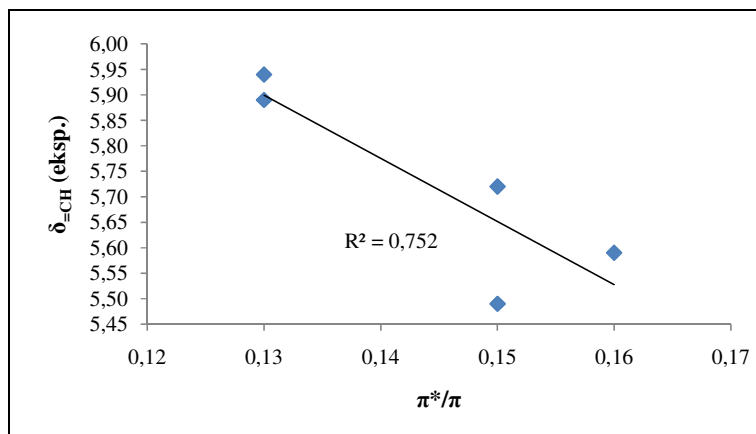


Slika 3.11 Korelacija između količnika π^*/π i dužine dvostruke veze $d_{C=C}$ kada je $R^1 = \text{NPh}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ i OEt za tiazolidinone **13**, vinilbromide **1**, piridinjum-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**

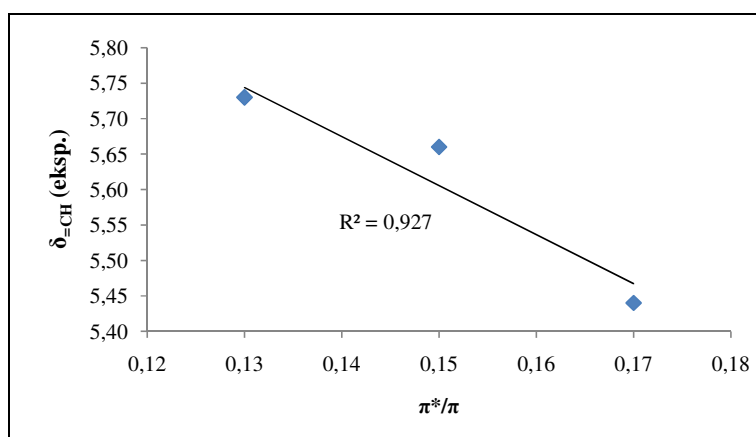
Zbog značajnog uticaja rastvarača na hemijska pomjeranja protona, ove vrijednosti nisu izračunate, već su eksperimentalno dobijene vrijednosti korelisane sa količnikom π^*/π (slike 3.12-3.14). Kako su hemijska pomjeranja protona znatno osjetljivija na okolne uticaje od hemijskih pomjeranja ugljenika, ove korelacije su nešto lošije ($R^2 = 0,752, 0,752$ i $0,927$), ali je trend korektan.



Slika 3.12 Korelacija između količnika π^*/π i eksperimentalno dobijenih vrijednosti za δ_{CH} kada je $R^1 = \text{NPh}$, za tiazolidinone **13**, piridinjum-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**



Slika 3.13 Korelacija između količnika π^*/π i eksperimentalno dobijenih vrijednosti za δ_{CH} kada je $R^1 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, tiazolidinone **13**, piridinium-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**



Slika 3.14 Korelacija između količnika π^*/π i eksperimentalno dobijenih vrijednosti za δ_{CH} kada je $R^1 = \text{OEt}$, za tiazolidinone **13**, piridinium-soli **3**, derivate pirazola **31** i tetrahidropiridine **8**

Sva tri upotrebljena parametra, π^*/π , $\Delta\delta_{\text{C}=\text{C}}$, i $d_{\text{C}=\text{C}}$, pokazali su se kao odlično mjerilo *push-pull* efekta C=C dvostruke veze, i da su osjetljivi i na elektronske efekte udaljenijih supstituenata.

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. OPŠTE NAPOMENE

Tačke topljenja su određene na aparatu Stuart SMP10 i nisu korigovane. IR-Spektri su snimljeni na Perkin-Elmer spektrofotometru FTIR 1725X. ^1H i ^{13}C NMR spektri su snimljeni na Varian Gemini-200 spektrometru (na 200 i 50 MHz) i na Bruker Ultrashield Advance III spektrometru (na 500 i 125 MHz) u naznačenim deuterisanim rastvaračima (CDCl_3 ili $\text{DMSO-}d_6$) koristeći tetrametilsilan (TMS) kao interni standard. Hemijska pomeranja su data u δ jedinicama (ppm) a konstante kuplovanja (J) u hercima (Hz). ESI-MS (HRMS) maseni spektri sintetizovanih jedinjenja su snimljeni na Agilent Technologies 1200 instrumentu opremljenim sa Zorbax Eclipse Plus C18 (100 mm x 2,1 mm i.d. 1,8 μm) kolonom i DAD detektorom (190-450 nm) u kombinaciji sa 6210 TOF LC/MS detektorom u pozitivnom modu. Odgovarajuće vrednosti su: kapilarni napon 4 V, temperatura gasa 350 $^\circ\text{C}$, protok gasa za isparavanje 12 Lmin^{-1} , pritisak raspršivača 45 psig, napon fragmentatora 70 V.

Elementarne analize su urađene u Laboratoriji za mikroanalizu Centra za hemiju IHTM, na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

Rastvarači koji su upotrebljeni u radu (benzen, toluen, etil-acetat, metilenhlorid, etanol, metanol, tetrahidrofuran, aceton, petrol-etar) su predestilovani. Hloroform je prije destilacije prečišćen sa vodom, dimetilformamid je prečišćen destilacijom preko CaH_2 , dok je tetrahidrofuran prečišćen destilacijom preko LiAlH_4 .

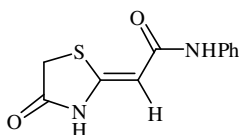
Za hromatografiju na tankom sloju upotrebljen je silika gel G (12-26 μm , 10-13% gipsa), a detekcija je vršena parama joda ili prskanjem sa 50% sumpornom kiselinom, a zatim zagrijavanjem, ili pomoću baznog rastvora KMnO_4 . Za hromatografiju na koloni, koja je rađena na Büchi-jevom sistemu za preparativnu hromatografiju (model iz 2004 godine koji se sastoji iz: kertridžera kolona, dvojne pumpe sa kontrolnom jedinicom za dobijanje gradijenta razvijaača, kolektora) upotrebljen je silika-gel 60 (Merck, 63-200 μm).

Teorijska izračunavanja su urađena korišćenjem programa *Gaussian 03*.²⁰⁰ Strukture ispitivanih jedinjenja su optimizovane u gasovitoj fazi na B3LYP nivou teorije¹⁹⁶, korišćenjem 6-31G(d) osnovnog seta,¹⁹⁷ a hemijska pomeranja izračunata primenom GIAO metode¹⁹⁸ na istom teorijskom nivou. Natural Bond Orbital (NBO) Population Analysis^{191,192} je urađena korišćenjem NBO 3.1 verzije koja postoji u *Gaussian 03* programu.

4.2. SINTEZA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINA

U skladu sa postupcima razvijenim u našoj laboratoriji,¹³⁶⁻¹³⁹ sintetizovani su 2-alkiliden-4-oksotiazolidini **13a-c**.

(Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (13a)



Smjesa od 4,0 g (25 mmola) cijano-*N*-feniletanamida, 5,15 g (4,70 mL, 42,92 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anh. kalijum-karbonata (0,1870 g; 1,36 mmola) u 50 mL etanola zagrijavana je da refluktuje 0,5 časa. Posle dodatka još 10 mL etanola refluktovanje je nastavljeno još 6,5 časova, posle čega je smjesa ohlađena do sobne temperature. Talog koji je nastajao još u toku zagrevanja, procijeđen je i ispran etanolom. Dobijeno je 5,65 g (97%) proizvoda, supstance bijele boje, **t.t. 287-289 °C**.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3291, 3250, 3200, 3138, 3084, 1707, 1666, 1618, 1583, 1550, 1319, 1246, 1155, 836, 814, 780, 752, 694.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,70 (s, 2H, CH₂), 5,80 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *p*-Ph, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (t, 2H, *m*-Ph, *J* = 7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, *o*-Ph, *J* = 7,6 Hz), 9,82 (s, 1H, NH_{amid}), 11,54 (širok s, 1H, NH_{laktam}).

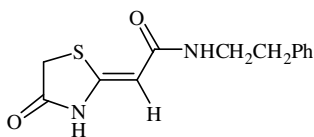
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 32,26 (CH₂), 92,75 (=CH), 118,78 (*o*-Ph), 122,65 (*p*-Ph), 128,88 (*m*-Ph), 140,08 (C1-Ph), 154,67 (C=), 165,59 (CO_{amid}), 174,49 (CO_{laktam}).

CIMS: *m/z* 235 (M + 1).

UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 307,3 nm (27800).

Elementarna analiza: izračunato za C₁₁H₁₀N₂O₂S: C, 56,39; H, 4,30; N, 11,96; S, 13,69; nađeno: C, 56,17; H, 4,38; N, 11,92; S, 13,65.

(Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (13b)



Smjesa od 3,94 g (20,96 mmol) cijano-*N*-(2-feniletil)etanamida, 4,33 g (3,95 mL, 36,06 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anh. kalijum-karbonata (0,1571 g; 1,14 mmola) u 42 mL etanola zagrijavana je da refluktuje 5 časova, a zatim ohlađena do sobne temperature. Talog, koji je nastajao još u toku zagrijavanja, procijeđen je i ispran etanolom. Dobijeno je 4,53 g (83%) proizvoda, supstance bijele boje, **t.t. 205-206 °C**.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3312, 3166, 3055, 1699, 1640, 1565, 1497, 1463, 1311, 1267, 1184, 886, 818, 787, 729, 692.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,71 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3$ Hz), 3,25-3,35 (m, 2H, NCH_2), 3,63 (s, 2H, CH_2S), 5,59 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,15-7,33 (m, 5H, Ph), 7,83 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,4$ Hz), 11,27 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$).

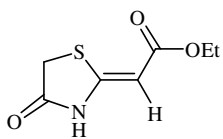
^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 32,13 (CH_2S), 35,66 (CH_2Ph), 40,28 (NCH_2), 92,74 ($=\text{CH}$), 126,29 (p -Ph), 128,57 (o -Ph), 128,88 (m -Ph), 139,87 (C1-Ph), 151,92 (C=), 166,78 (CO_{amid}), 174,28 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

CIMS: m/z 263 ($\text{M} + 1$).

UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 283,2 nm (23150).

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59,52; H, 5,38; N, 10,68; S, 12,22; nađeno: C, 59,47; H, 5,38; N, 10,61; S, 12,51.

(Z)-Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (13c)



Smjesa od 4,0 g (3,76 mL; 35,40 mmola) etil-cijanoacetata, 7,31 g (6,67 mL, 60,89 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anh. kalijum-karbonata (0,2653 g; 1,92 mmola) u 70 mL etanola zagrijavana je da refluktuje 5 časova, ohlađena je do sobne temperature, a zatim stavljena u friz. Formirani kristali su procijeđeni i isprani etanolom, a iz filtrata je izdvojena dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 4,44 g (67%) proizvoda, supstance bijele boje, **t.t. 158-161 °C**.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3246, 1722, 1660, 1566, 1451, 1385, 1294, 1253, 1151, 871, 798, 749.

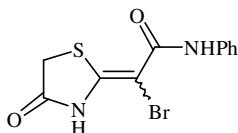
^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,18 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 3,78 (s, 2H, CH_2S), 4,06 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,1$ Hz), 5,44 (s, 1H, $=\text{CH}$), 11,58 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 14,56 (CH_3), 32,58 (CH_2S), 59,24 (CH_2O), 88,64 ($=\text{CH}$), 159,24 (C=), 167,27 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 174,46 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

4.3. SINTEZA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-BROMIDA

U skladu sa postupcima razvijenim u našoj laboratoriji,^{124a,146} sintetizovani su 2-alkiliden-4-oksotiazolidin vinil-bromidi **1a-c**.

(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamid (**1a**)



Suspencija od 1,60 g (6,84 mmola) (*Z*)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamida u 256 mL hloroforma zagrijana je do ključanja i na toj temperaturi je, u toku 4 časa, ukapavan 2% rastvor broma u hloroformu. Topla smjesa je zatim procijeđena, a filtrat je uparen u vakuumu, na temperaturi do 35 °C. Zaostala je supstanca bijele boje, u koju je dodato oko 3 mL etanola, posle čega je procijeđena i isprana etanolom. Dobijeno je 1,94 g (91%) proizvoda, koji je izolovan kao smjesa koja sadrži oko 85% *Z*- i 15% *E*-izomera, **t.t. 139-140 °C** (postaje tamno).

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3400, 3215, 3184, 1728, 1642, 1597, 1574, 1532, 1492, 1441, 1317, 1239, 1212, 1171, 834, 758, 733, 690.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,99 (s, 2H, CH₂), 7,09-7,17 (m, 1H, *p*-Ph), 7,30-7,38 (m, 2H, *m*-Ph), 7,58-7,63 (m, 2H, *o*-Ph), 9,36 (s, 1H, NH_{amid}), 11,24 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 33,40 (CH₂), 83,61 (=CBr), 122,10 (*o*-Ph), 124,69 (*p*-Ph), 128,68 (*m*-Ph), 138,14 (C1-Ph), 154,36 (C=), 162,12 (CO_{amid}), 173,77 (CO_{laktam}).

E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,86 (s, 2H, CH₂), 7,06-7,13 (m, 1H, *p*-Ph), 7,28-7,36 (m, 2H, *m*-Ph), signal *o*-Ph protona je prekriven signalom *Z*-izomera, 9,26 (s, 1H, NH_{amid}), 11,14 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 34,02 (CH₂), 79,17 (=CBr), 121,37 (*o*-Ph), 124,20 (*p*-Ph), 128,68 (*m*-Ph), 138,62 (C1-Ph), 152,32 (C=), 162,56 (CO_{amid}), 174,41 (CO_{laktam}).

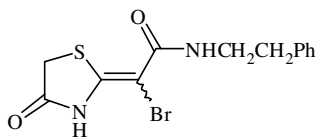
CIMS: m/z 313/315 (M + 1).

EIMS: m/z (rel. intenzitet) 312 (10)/314 (9) (M⁺), 233 (85), 220 (14)/22 (12), 93 (100), 77 (27).

UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 310,5 nm (27200).

Elementarna analiza: izračunato za C₁₁H₉BrN₂O₂S: C, 42,19; H, 2,90; N, 8,94; S, 10,24; nađeno: C, 42,36; H, 3,16; N, 9,00; S, 10,01.

(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-(2-feniletil)etanamid (1b)



Suspenzija od 1,01 g (3,84 mmola) (*Z*)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamida u 144 mL hloroforma zagrijana je do ključanja i na toj temperaturi je u toku 1,5 časa ukapavan 2% rastvor broma u hloroformu (ekvivalentna količna broma). Topla smjesa, svetlo žute boje, procijeđena je i filtrat isparen u vakuumu na temperaturi do 35 °C. Zaostala je uljasta supstanca u koju je dodato oko 10 mL etanola, a zatim voda u kapima sve dok se rastvor nije zamutio i takav rastvor je stavljen u friz. Bijeli kristali, koji su se izdvojili, procijeđeni su i isprani etanolom, a iz filtrata je izolovana dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 1,04 g (79%) proizvoda, koji je izolovan kao smjesa koja sadrži oko 85% *Z*- i 15% *E*-izomera, **t.t. 140-142 °C**.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3360, 3139, 3022, 1723, 1615, 1585, 1517, 1452, 1431, 1350, 1312, 1257, 1219, 1190, 887, 786, 750, 699.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) δ 2,78 (t, 2H, CH₂Ph, *J* = 7,3 Hz), 3,33-3,43 (m, 2H, NCH₂), 3,95 (s, 2H, CH₂S), 7,19-7,34 (m, 5H, Ph), 7,84 (t, 1H, NH_{amid}, *J* = 5,6 Hz), 11,37 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 33,20 (CH₂S), 35,13 (CH₂Ph), 41,36 (NCH₂), 84,22 (=CBr), 126,34 (*p*-Ph), 128,57 (*o*-Ph), 128,80 (*m*-Ph), 139,42 (C1-Ph), 152,76 (C=), 163,27 (CO_{amid}), 173,34 (CO_{laktam}).

E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) signali CH₂Ph i NCH₂ protona su preklapljeni signalima *Z*-izomera, δ 3,79 (s, 2H, CH₂S), signal Ph grupe je preklapljen signalom *Z*-izomera, 7,17 (t, 1H, NH_{amid}, *J* = 5,2 Hz), 10,93 (s, 1H, NH_{laktam}).

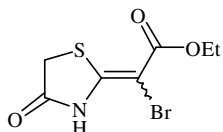
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 33,80 (CH₂S), 35,37 (CH₂Ph), 41,36 (NCH₂), 79,96 (=CBr), 126,34 (*p*-Ph), 128,57 (*o*-Ph), 128,80 (*m*-Ph), 139,42 (C1-Ph), 149,90 (C=), 163,27 (CO_{amid}), 174,28 (CO_{laktam}).

CIMS: *m/z* 341/343 (M + 1).

UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 296,6 nm (18900).

Elementarna analiza: izračunato za C₁₃H₁₃BrN₂O₂S: C, 45,76; H, 3,84; N, 8,21; S, 9,40; nađeno: C, 45,94; H, 3,90; N, 8,16; S, 9,56.

Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-brometanoat (1c)



Suspencija od 1,07 g (5,71 mmol) (*Z*)-etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata u 216 mL hloroforma zagrijana je do ključanja i na toj temperaturi je u toku 70 minuta ukapavan 2% rastvor broma u hloroformu (ekvivalentna količina broma). Dobijeni rastvor, blijedo žute boje, isparen je u vakuumu na temperaturi do 35 °C. Zaostala je bjeličasto-žuta čvrsta supstanca u koju je dodato oko 5 mL etanola, procijedena je i isprana etanolom, a iz filtrata je izolovana dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 1,16 g (76%) proizvoda, bijele boje, koji je izolovan kao smjesa koja sadrži oko 86% *Z*- i 14% *E*-izomera, **t.t. 103-105 °C**.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3251, 1735, 1708, 1665, 1590, 1444, 1371, 1307, 1271, 1230, 1183, 868, 824, 757, 715.

Z-Izomer

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) δ 1,24 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 4,01 (s, 2H, CH_2S), 4,21 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,1$ Hz), 10,76 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 14,36 (CH_3), 33,86 (CH_2S), 61,79 (CH_2O), 81,63 (=CBr), 157,67 (C=), 162,57 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 174,22 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$).

E-Izomer

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,24 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 3,93 (s, 2H, CH_2S), 4,16 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,1$ Hz), 11,27 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 14,36 (CH_3), 34,20 (CH_2S), 61,42 (CH_2O), pomeranje =CBr ugljenika je ili isto kao i kod *Z*-izomera ili se signal ne vidi u spektru, 155,79 (C=), 163,98 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 174,48 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$).

CIMS: m/z 266/268 ($M + 1$).

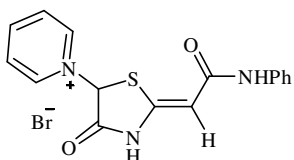
UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 302,4 nm (15550).

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}_3\text{S}$: C, 31,59; H, 3,03; N, 5,26; S, 12,05; nađeno: C, 31,58; H, 3,10; N, 5,23; S, 12,01.

4.4. HALOFILNE REAKCIJE

4.4.1. 4-Oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-bromidi u halofilnim reakcijama

(4-Okso-5-(piridinijum-1-il)tiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid-bromid (3b)



U suspenziju od 156,0 mg (0,5 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida u 11 mL hloroforma dodato je 0,39 mL (390,7 mg; 5 mmola) piridina i smjesa je zagrijavana da refluktuje 96 časova, posle čega je isparena do suva u vakuumu na temperaturi od 45-50 °C. Dobijena je čvrsta supstanca, braon boje, koja je miješanjem u hloroformu, na sobnoj temperaturi, prečišćena, a zatim i procijedena. Izolovano je 174,0 mg (89%) soli, **t.t. 198-200 °C**.

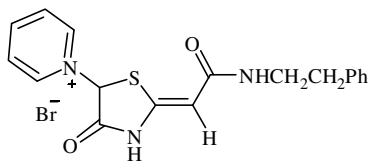
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3250, 3186, 3129, 3024, 2970, 2860, 1725, 1665, 1599, 1540, 1384, 1309, 1281, 1243, 1150, 830, 758, 694.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 6,13 (s, 1H, =CH), 7,04 (t, 1H, *p*-Ph, *J* = 7,4 Hz), 7,06 (s, 1H, CHS), 7,31 (t, 2H, *m*-Ph, *J* = 7,4 Hz), 7,62 (d, 2H, *o*-Ph, *J* = 7,4 Hz), 8,24 (dd, 2H, *m*-Py, *J* = 5,8 Hz, *J* = 7,8 Hz), 8,75 (t, 1H, *p*-Py, *J* = 7,8 Hz), 9,31 (d, 2H, *o*-Py, *J* = 5,8 Hz), 10,25 (s, 1H, NH_{amid}), 12,50 (širok s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 71,82 (CHS), 96,63 (=CH), 119,08 (*o*-Ph), 123,40 (*p*-Ph), 128,73 (*m*-Py), 129,06 (*m*-Ph), 139,45 (C1-Ph), 144,93 (*o*-Py), 148,12 i 148,81 (*p*-Py i C=), 165,23 (CO_{amid}), 168,38 (CO_{laktam}).

HRMS: izračunato za C₁₆H₁₄N₃O₂S⁺ (M⁺): 312,0801; nađeno: 312,0816.

(4-Okso-5-(piridinijum-1-il)tiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletetil)etanamid-bromid (3i)



U suspenziju od 170,0mg (0,5 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-(2-feniletetil)etanamida u 11 mL hloroforma dodato je 0,39 mL (390,7 mg; 5 mmola) piridina i smjesa je zagrijavana da refluktuje 168 časova, posle čega je isparena do suva u vakuumu na temperaturi od 45-50 °C. Dobijena je čvrsta supstanca, braon boje, koja je prečišćena miješanjem u hloroformu na sobnoj temperaturi. Izolovano je 182,2 mg (87%) piridinijum-soli, **t.t. 163-166 °C**.

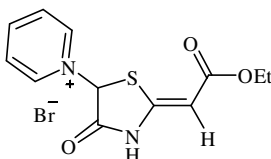
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3271, 3051, 3025, 2985, 2859, 1722, 1656, 1597, 1545, 1484, 1448, 1298, 1246, 1198, 1173, 832, 754, 703.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2,75 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,2$ Hz), 3,31-3,40 (m, 2H, NCH_2), 5,94 (s, 1H, =CH), 7,09 (s, 1H, CHS), 7,17-7,35 (m, 5H, Ph), 8,24 (t, 2H, $m\text{-Py}$, $J = 7,2$ Hz), 8,33 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,4$ Hz), 8,75 (t, 1H, $p\text{-Py}$, $J = 7,8$ Hz), 9,30 (d, 2H, $o\text{-Py}$, $J = 5,6$ Hz), 12,30 (širok s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 35,37 (CH_2Ph), 40,37 (NCH_2), 71,83 (CHS), 96,52 (=CH), 126,36 ($p\text{-Ph}$), 128,58 ($o\text{-Ph}$), 128,71 ($m\text{-Py}$), 128,88 ($m\text{-Ph}$), 139,67 (C1-Ph), 144,81 ($o\text{-Py}$), 146,34 (C=), 148,05 ($p\text{-Py}$), 166,40 (CO_{amid}), 168,16 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ (M^+): 340,1114; nađeno: 340,1133.

Etil-(4-okso-5-(piridinijum-1-il)thiazolidin-2-iliden)etanoat-bromid (3j)



U rastvor 132,5 mg (0,5 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brometanoata u 11 mL hloroforma dodato je 0,39 mL (390,7 mg; 5 mmola) piridina, a zatim je reakciona smjesa zagrijana na 50 °C. Na toj temperaturi reakcija je trajala 96 časova, a u toku reakcije izdvajao se talog svjetlo braon boje. Suspenzija je isparena do suva u vakuumu na temperaturi od 45-50 °C. Dobijena je čvrsta supstanca svjetlo braon boje, koja je prečišćena miješanjem u hloroformu na sobnoj temperaturi. Izolovano je 132,4 g (77%) soli, **t.t. 160-162 °C**.

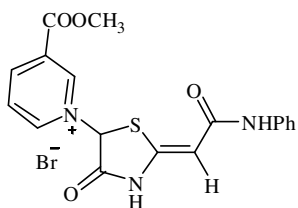
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3401, 3320, 3041, 2971, 2873, 1724, 1676, 1628, 1594, 1485, 1294, 1162, 759.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,22 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0$ Hz), 4,15 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,0$ Hz), 5,73 (s, 1H, =CH), 7,13 (s, 1H, CHS), 8,24 (t, 2H, $m\text{-Py}$, $J = 7,1$ Hz), 8,75 (t, 1H, $p\text{-Py}$, $J = 7,7$ Hz), 9,31 (d, 2H, $o\text{-Py}$, $J = 5,4$ Hz), 12,68 (širok s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$).

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 14,48 (CH_3), 60,18 (CH_2O), 71,82 (CHS), 92,58 (=CH), 128,72 ($m\text{-Py}$), 145,07 ($o\text{-Py}$), 148,31 ($p\text{-Py}$), 153,77 (C=), 167,32 (CO_{estar}), 168,61 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ (M^+): 265,0641; nađeno: 265,0641.

(5-(3-(Metoksikarbonil)piridinijum-1-il)-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid-bromid (3g)



U suspenziju od 156,0 mg (0,5 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida u 11 mL hloroforma dodato je 685,7 mg (5 mmola) metil-nikotinata i smjesa je zagrijavana da refluktuje 96 časova, posle čega je isparena do suva u vakuumu na temperaturi od 45-50 °C. Dobijena je čvrsta supstanca, tamno sive boje, koja je miješanjem u hloroformu, na sobnoj temperaturi, prečišćena, a zatim i procijeđena. Izolovano je 193,0 mg (86%) soli, **t.t. 174-176 °C**.

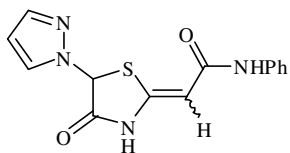
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3246, 3135, 3020, 2933, 2850, 2769, 1733, 1649, 1595, 1552, 1495, 1445, 1310, 1161, 829, 755.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 4,01 (s, 3H, OCH₃), 6,15 (s, 1H, =CH), 7,05 (t, 1H, *p*-Ph, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (s, 1H, CHS), 7,31 (t, 2H, *m*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,63 (d, 2H, *o*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 8,36 (t, 1H, *m*-Py, $J = 8,0$ Hz), 9,12 (d, 1H, *p*-Py, $J = 8,0$ Hz), 9,55 (d, 1H, *o*-Py, $J = 6,0$ Hz), 9,76 (s, 1H, *o*-Py), 10,29 (s, 1H, NH_{amid}), 12,53 (s, 1H, NH_{laktam}).

^{13}C NMR (125,80 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 53,66 (OCH₃), 71,63 (CHS), 96,59 (=CH), 118,87 (*o*-Ph), 123,12 (*p*-Ph), 128,74 (*m*-Py), 128,94 (*m*-Ph), 129,63 (*m*-Py sa COOCH₃), 139,20 (C1-Ph), 146,11 (*o*-Py), 146,97 (*p*-Py), 147,32 (*o*-Py), 148,32 (C=), 161,85 (COOCH₃), 165,00 (CO_{amid}), 167,61 (CO_{laktam}).

HRMS: izračunato za C₁₈H₁₆N₃O₄S⁺ (M⁺): 370,08615; nađeno: 370,08547.

2-(4-Okso-5-(1*H*-pirazol-1-il)thiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (31a)



U suspenziju od 50,0 mg (0,16 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida u 6 mL hloroforma dodato je 55,0 mg (0,8 mmola) pirazola i smjesa je zagrijavana da refluktuje 55 časova. Po završetku reakcije, reakciona smjesa je procijeđena i dobijena je čvrsta supstanca, tamno sive boje.

Izolovano je 20,0 mg (42%) proizvoda, **t.t. 220-222 °C**.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3294, 1715, 1666, 1592, 1544, 1499, 1441, 1323, 1160, 751.

Z-Izomer

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 5,93 (s, 1H, =CH), 6,32 (t, 1H, H4-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 6,64 (CHS), 7,00 (t, 1H, *p*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (t, 2H, *m*-Ph, $J = 8,0$ Hz),

7,57 (d, 1H, H3-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 7,58 (d, 2H, *o*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, H5-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 10,01 (s, 1H, NH_{amid}), 11,98 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (125,80 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 62,83 (CHS), 94,42 (=CH), 106,12 (C4-pirazol), 118,71 (*o*-Ph), 122,76 (*p*-Ph), 128,69 (*m*-Ph), 131,69 (C5-pirazol), 139,48 (C1-Ph), 140,99 (C3-pirazol), 150,03 (C=), 164,96 (CO_{amid}), 169,80 (CO_{laktam}).

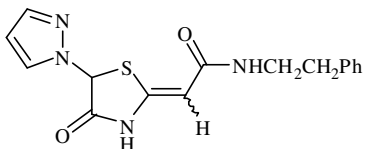
E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 5,79 (s, 1H, =CH), 6,32 (t, 1H, H4-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 6,64 (CHS), 7,00 (t, 1H, *p*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,27 (t, 2H, *m*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (d, 1H, H3-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 7,58 (d, 2H, *o*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,93 (d, 1H, H5-pirazol, $J = 2,0$ Hz), 9,81 (s, 1H, NH_{amid}), 11,52 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (125,80 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 62,83 (CHS), 92,52 (=CH), 106,12 (C4-pirazol), 118,71 (*o*-Ph), 122,76 (*p*-Ph), 128,69 (*m*-Ph), 131,69 (C5-pirazol), 139,48 (C1-Ph), 140,99 (C3-pirazol), 150,03 (C=), 164,96 (CO_{amid}), 169,80 (CO_{laktam}).

HRMS: izračunato za C₁₄H₁₂N₄O₂S [M+H]⁺: 301,07592; nađeno: 301,07555.

2-(4-Okso-5-(1*H*-pirazol-1-il)thiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamid (31b)



U suspenziju od 50,0 mg (0,15 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-(2-feniletil)-etanamida u 6 mL hloroforma dodato je 102,1 mg (1,5 mmola) pirazola i smjesa je zagrijavana da refluktuje 48 časova. Po završetku reakcije, reakciona smjesa je uparena i dobijena je 25 mg (52%) uljaste supstance, braon boje.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3425, 2253, 2127, 1724, 1660, 1270, 1204, 1053, 1028, 1005, 825, 763, 627.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,2$ Hz), 3,30-3,40 (m, 2H, NCH₂), 5,72 (s, 1H, =CH), 6,44 (t, 1H, H4-pirazol, $J = 2,2$ Hz), 6,58 (s, 1H, CHS), 7,18-7,33 (m, 5H, Ph), 7,52 (d, 1H, H3-pirazol, $J = 2,8$), 7,90 (d, 1H, H5-pirazol, $J = 2,2$ Hz), 8,02 (t, 1H, NH_{amid}, $J = 5,6$ Hz), 11,71 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 35,49 (CH₂Ph), 40,54 (NCH₂), 63,02 (CHS), 94,52 (=CH), 107,83 (C4-pirazol), 126,26 (*p*-Ph), 128,52 (*o*-Ph), 129,64 (*m*-Ph), 131,72 (C5-pirazol), 139,73 (C1-Ph), 141,77 (C3-pirazol), 147,76 (C=), 166,39 (CO_{amid}), 169,88 (CO_{laktam}).

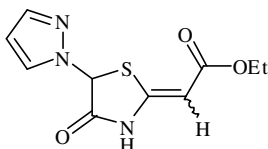
E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,71 (t, 2H, CH₂Ph, *J* = 7,2 Hz), 3,30-3,40 (m, 2H, NCH₂), 5,58 (s, 1H, =CH), 5,83 (s, 1H, CHS), 6,30 (t, 1H, H4-pirazol, *J* = 2,2 Hz), 7,18-7,33 (m, 5H, Ph), 7,55 (d, 1H, H3-pirazol, *J* = 1,0), 7,74 (d, 1H, H5-pirazol, *J* = 1,6 Hz), 8,20 (t, 1H, NH_{amid}, *J* = 5,6 Hz), 11,24 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 35,49 (CH₂Ph), 40,54 (NCH₂), 63,02 (CHS), 92,70 (=CH), 106,27 (C4-pirazol), 126,26 (*p*-Ph), 128,52 (*o*-Ph), 129,64 (*m*-Ph), 131,72 (C5-pirazol), 139,62 (C1-Ph), 141,08 (C3-pirazol) 144,67 (C=), 166,23 (CO_{amid}), 166,73 (CO_{laktam}).

HRMS: izračunato za C₁₆H₁₆N₄O₂SNa [M+Na]⁺: 351,08917; nađeno: 351,08708.

Etil-2-(4-okso-5-(1*H*-pirazol-1-il)thiazolidin-2-iliden)etanoat (31c)



U suspenziju od 50,0 mg (0,19 mmola) etil-(4-oksothiazolidin-2-iliden)-brometanoata u 6 mL hloroforma dodato je 130,0 mg (1,9 mmola) pirazola i smjesa je zagrijavana da refluktuje 48 časova. Po završetku reakcije, reakciona smjesa je uparena, a

zatim i hromatografisana sistemom eluena toluen/etil-acetat: 100/0 do 60/40, u trajanju od 40 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Manje polarna frakcija je thiazolidinon, koji je izolovan u prinosu od 42% (20 mg), dok je polarnija frakcija derivat pirazola, koji je izolovan takođe u prinosu od 42% (20 mg).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3124, 2983, 1743, 1685, 1606, 1518, 1391, 1291, 1151, 1093, 1042, 903, 759, 621.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,26 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,4 Hz), 4,17 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7,2 Hz), 5,66 (s, 1H, =CH), 6,29 (CHS), 6,37 (t, 1H, H4-pirazol, *J* = 2,8 Hz), 7,63 (d, 1H, H3-pirazol, *J* = 2,2 Hz), 7,68 (d, 1H, H5-pirazol, *J* = 1,8 Hz), 10,30 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,26 (CH₃), 60,63 (CH₂O), 63,54 (CHS), 93,80 (=CH), 107,79 (C4-pirazol), 130,78 (C5-pirazol), 142,36 (C3-pirazol), 151,19 (C=), 167,40 (CO_{estar}), 169,69 (CO_{laktam}).

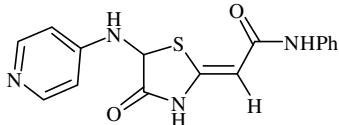
E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,26 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,4 Hz), 4,17 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7,2 Hz), 5,25 (s, 1H, =CH), 5,70 (CHS), 6,37 (t, 1H, H4-pirazol, *J* = 2,8 Hz), 7,53 (d, 1H, H3-pirazol, *J* = 2,2 Hz), 7,73 (d, 1H, H5-pirazol, *J* = 1,8 Hz), 10,85 (s, 1H, NH_{laktam}).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,26 (CH_3), 60,41 (CH_2O), 63,13 (CHS), 91,60 ($=\text{CH}$), 107,44 (C4-pirazol), 129,75 (C5-pirazol), 142,15 (C3-pirazol), 150,70 (C=), 167,11 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 168,11 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276,04188; nađeno: 276,04081.

2-(4-Okso-5-(piridin-4-ilamino)thiazolidin-2-iliden)-*N*-fenilacetamid (30)



U suspenziju od 50,0 mg (0,16 mmola) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida u 6 mL kloroforma dodato je 75,3 mg (0,8 mmola) 4-aminopiridina i smjesa je zagrijavana da refluktuje 96 časova. Po završetku reakcije, reakciona smjesa je procijeđena i dobijena je čvrsta supstanca, braon boje. Izolovano je 42,7 mg (82%) proizvoda.

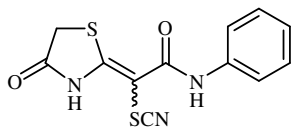
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3177, 1704, 1645, 1520, 1441, 1314, 1243, 1155, 1015, 829, 756, 696.

^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 5,81 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6,20 (CHS), 6,85 (d, 2H, *m*-Py, $J = 7,4$ Hz), 6,97 (m, 2H, *p*-Ph, $J = 8,0$ Hz i NH_{py}), 7,25 (t, 2H, *p*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (d, 2H, *o*-Ph, $J = 8,0$ Hz), 8,12 (d, 2H, *o*-Py, $J = 7,4$ Hz), 8,29 (s, 1H, NH_{amid}), 9,62 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktama}}$).

^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 71,71 (CHS), 94,09 ($=\text{CH}$), 109,91 (*m*-Py), 118,61 (*o*-Ph), 122,14 (*p*-Ph), 128,81 (*m*-Ph), 140,53 (C1-Ph), 141,33 (*o*-Py), 157,41 (*p*-Py), 159,45 (C=), 166,92 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327,09157; nađeno: 301,08954.

2-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-fenil-2-tiocijanatoacetamid (29)



Smjesa od 30,6 mg (0,098 mmol) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida i 9,5 mg (0,098 mmol) KSCN, u 2,1 mL acetona, miješana je na sobnoj temperaturi 50 časova. Po završetku reakcije reakciona smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa etil-acetatom. Estarski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata toluen/etil-acetat: 100/0 do 70/30, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 15,0 mg (53%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 197 °C**.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3367, 3348, 3139, 2154, 1732, 1627, 1596, 1528, 1492, 1440, 1324, 1207, 1168, 840, 763, 694.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,10 (s, 2H, CH₂), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, *p*-Ph), 7,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, *m*-Ph), 7,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, *o*-Ph), 9,85 (s, 1H, NH_{amid}), 12,09 (s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34,36 (CH₂), 82,10 (=C_{SCN}), 112,04 (SCN), 121,76 (*o*-Ph), 124,42 (*p*-Ph), 128,72 (*m*-Ph), 138,42 (C1-Ph), 163,22 (C=), 167,94 (CO_{amid}), 175,00 (CO_{laktam}).

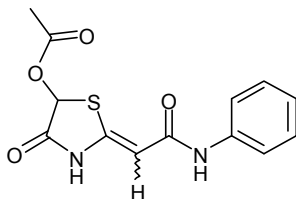
E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,93 (s, 2H, CH₂), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, *p*-Ph), 7,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, *m*-Ph), 7,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, *o*-Ph), 9,70 (s, 1H, NH_{amid}), 11,78 (širok s, 1H, NH_{laktam}).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34,36 (CH₂), 80,27 (=C_{SCN}), 112,04 (SCN), 121,38 (*o*-Ph), 124,13 (*p*-Ph), 128,72 (*m*-Ph), 138,75 (C1-Ph), 163,99 (C=), 167,94 (CO_{amid}), 175,00 (CO_{laktam}).

Elementarna analiza: izračunato za C₁₂H₉N₃O₂S₂: C, 49,47; H, 3,11; N, 14,42; S, 22,01; nađeno: C, 49,38; H, 3,26; N, 14,08; S, 21,63.

(5-Acetilokso-4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid (3a)



Smjesa od 24,9 mg (0,08 mmol) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-*N*-feniletanamida i 15,6 mg (0,16 mmol) AcOK, u 1,4 mL aceton/vodi (7:1 v/v), miješana je na sobnoj temperaturi 5 časova. Po završetku reakcije reakciona smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa etil-acetatom. Estarski

sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluena tolujen/aceton: 100/0 do 80/20, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 6,5 mg (28%), (4,4 mg je izolovano čistog proizvoda, *Z/E* 91:9, i 2,1 mg u smjesi se polaznim tiazolidinonom), čvrste bijele supstance, **t.t. 103-105 °C** i 3,2 mg (17%) polaznog tiazolidinona u smjesi sa proizvodom.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3353, 3271, 3208, 3145, 1715, 1671, 1623, 1598, 1547, 1499, 1443, 1317, 1210, 761, 693.

Z-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,13 (s, 3H, CH₃), 5,88 (s, 1H, =CH), 6,16 (s, 1H, CHS), 7,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, *p*-Ph), 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz 2H, *m*-Ph), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, *o*-Ph), 10,02 (s, 1H, NH_{amid}), 11,98 (s, 1H, NH_{laktam}).

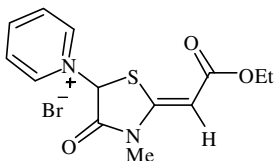
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20,44 (CH₃), 73,29 (CHS), 95,13 (=CH), 118,97 (*o*-Ph), 123,13 (*p*-Ph), 128,91 (*m*-Ph), 139,48 (C1-Ph), 149,84 (C=), 164,95 (CO_{amid}), 170,11 (CO_{est}ar), 174,42 (CO_{laktam}).

E-Izomer

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,15 (s, 3H, CH₃), 5,45 (s, 1H, =CH), 6,36 (s, 1H, CHS), 7,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, *p*-Ph), 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, *m*-Ph), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, *o*-Ph), 10,08 (s, 1H, NH_{amid}), 11,98 (s, 1H, NH_{laktam}).

HRMS: izračunato za C₁₃H₁₃N₂O₄S (M + H)⁺ 293,05905, nađeno 293,05909.

(Z)-Etil-[3-metil-4-okso-5-(1-piridino)-2-iliden]acetat-bromid



Rastvoru 218,3 mg (0,78 mmol) etil-2-(5-brom-3-metil-4-okso-5-piridin-2-iliden)acetata u 6,0 mL toluena dodato je 313,6 mg, 0,32 mL (3,96 mmol) piridina. Reakciona smjesa je ostavljena da se miješa na temperaturi uljanog kupatila od 100-110 °C naredna 72 časa. TLC-analizom je utvrđeno da je bromid sasvim izreagovao (PhMe/AcOEt = 80/20 i AcOEt/MeOH = 50/50 v/v). Mrko-obojena reakciona smjesa (nastao je talog braon boje) je procijeđena, talog ispran toluenom. Piridinski derivat je dalje prečišćen hromatografski na koloni silika-gela sistemom eluenata AcOEt/MeOH: 60/40 do 0/100, na koloni sa 10 g silika-gela. Izolovano je 165 mg (59%) proizvoda, supstance smeđe boje delimično čvrstog stanja, **t.t. 168-170 °C**.

IR v_{max} (cm⁻¹): 3067, 2987, 2954, 1710, 1633, 1582, 1539, 1482, 1430, 1371, 1331, 1284, 1188, 1144, 1036, 751, 677.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,24 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 3,20 (s, 3H, NMe), 4,17 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, OCH₂), 5,98 (s, 1H, =CH), 8,25 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, *m*-Py), 8,76 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, *p*-Py), 9,34 (d, 2H, *J* = 5,8 Hz, *o*-Py).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 14,50 (CH₃), 31,23 (CH₃N), 60,35 (CH₂), 70,78 (CHPyr), 93,45 (=CH), 128,59 (*m*-Py), 145,23 (*o*-Py), 148,35 (*p*-Py), 154,68 (C=), 167,36 (CO_{est}ar).

HRMSI (CI/TOF): izračunato za C₁₃H₁₅N₂O₃S [M-Br]⁺ 279,07979; nađeno 279,08079.

4.4.1.1. Reduktivno debromovanje (4-oksotiazolidin-2-iliden)-brom-N-feniletanamida (1a)

Reakcija sa Ph₃P: Smjesa od 25,0 mg (0,08 mmol) vinil-bromida i 209,6 mg (0,8 mmol) Ph₃P u 1,3 mL CHCl₃ je zagrijavana da refluktuje 2 časa. Reakciona smjesa je zatim uparena i hromatografisana sistemom eluenata: toluen/etil-acetat 90/10 do 50/50, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 16,5 mg (88%) (4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida **13a**, Z/E odnos: 49/51.

Reakcija sa AcSK: Smjesa od 51,7 mg (0,16 mmol) vinil-bromida i 37,7 mg (0,32 mmol) AcSK u 3,9 mL Me₂CO/H₂O 7:1 (v/v) je miješana na sobnoj temperaturi 24 časa. Nakon dodavanja vode reakcionoj smjesi tiazolidinon se istaložio, a poslije cijedenja je dobijeno 24,9 mg (72%) proizvoda **13a**, Z/E odnos: 100/0.

Reakcija sa KCN: Smjesa od 12,7 mg (0,04 mmol) vinil-bromida i 26,4 mg (0,04 mmol) KCN u 0,7 mL MeCN je zagrijavana da refluktuje 2 časa. Nakon hlađenja, reakciona smjesa je uparena i ekstrahovana sa etil-acetatom. Uparavanjem etil-acetata izolovano 4,8 mg (51%) tiazolidinona **13a**, Z/E odnos: 100/0.

Reakcija sa KI: Smjesa od 14,3 mg (0,05 mmol) i 22,7 mg (0,14 mmol) KI u 1,1 mL MeCN/H₂O 5:1 (v/v) je miješana na sobnoj temperaturi 24 časa. Nakon dodavanja vode reakcionoj smjesi tiazolidinon se istaložio, a poslije cijedenja je dobijeno 7,6 mg (71%) proizvoda **13a**, Z/E odnos: 100/0.

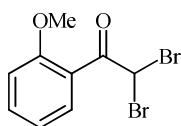
Reakcija sa NaF: Smjesa od 28,3 mg (0,09 mmol) i 11,4 mg (0,27 mmol) NaF u 1,4 mL DMF je zagrijavana na 70 °C 46 časova. Reakciona smjesa je zatim uparena, ekstrahovana sa etil-acetatom i hromatografisana sistemom eluenata: toluen/etil-acetat 90/10 do 50/50, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 5,2 mg (25%) tiazolidinona **13a**, Z/E odnos: 56/44.

Reakcija sa NaN₃: Smjesa od 20,0 mg (0,06 mmol) vinil-bromida i 8,3 mg (0,13 mmol) NaN₃ u 1,5 mL Me₂CO/H₂O 7:1 (v/v) je miješana na sobnoj temperaturi 24 časa. Reakciona smjesa je zatim uparena, ekstrahovana sa etil-acetatom i hromatografisana sistemom eluenata: toluen/etil-acetat 90/10 do 50/50, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 5,0 mg (34%) tiazolidinona **13a**, Z/E odnos: 41/59.

Reakcija sa acetilacetonom: Smjesa od 22,1 mg (0,22 mmol) acetilacetona i 30,5 mg (0,22 mmol) K_2CO_3 u 2,4 mL MeCN je miješana na sobnoj temperaturi 15 minuta, nakon čega je dodato 34,6 mg (0,11 mmol) vinil-bromida. Reakciona smjesa je zatim miješana na sobnoj temperaturi još 30 časova, uparena je i ekstrahovana sa etil-acetatom. Nakon sušenja nad anh. Na_2SO_4 , hromatografisana je sistemom eluenata: toluen/etil-acetat 90/10 do 50/50, na koloni sa 10 g silika-gela, i izolovano je 6,1 mg (24%) tiazolidinona **13a**, *Z/E* odnos: 53/47.

4.4.2. 2,2-Dibrom-2'-metoksiacetofenon u halofilnim reakcijama

2,2-Dibrom-2'-metoksiacetofenon (2)



Rastvoru od 300,0 mg (0,27 mL, 2,0 mmol) 2'-metoksiacetofenona u 10,0 mL hloroforma, koji je ohlađen u ledenom kupatilu (smjesa leda i soli), dodata je jedna kap rastvora 0,2 mL Br_2 (640,0 mg, 4,0 mmol) u 10,0 ml $CHCl_3$. Nakon pola sata dolazi do obezbojavanja rastvora, i od tada se počinje sa ukapavanjem ostatka rastvora broma. Po završetku reakcije hloroform je uparen i dobijeno je 580,0 mg (95%) čvrste bezbojne supstance, **t.t. 50-51 °C**.

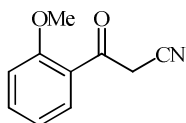
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,97 (s, 3H, OCH_3), 6,98-7,11 (m, 2H, *m*-Ph), 7,12 (s, 1H, $CHBr_2$), 7,51-7,60 (m, 1H, *p*-Ph), 7,82-7,87 (m, 1H, *o*-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 44,77 ($CHBr_2$), 55,93 (OCH_3), 111,70 (*m*-Ph), 121,39 (*m*-Ph), 132,57 (*p*-Ph), 135,23 (*o*-Ph), 158,22 (C2-Ph sa OCH_3), 187,85 (CO_{keton}).

EIMS: *m/z* (rel. intenzitet): 308 (M^+ , 4), 310 ($M+2$), 312 ($M+4$), 215 (12), 217 ($M+2$) 169 (4), 135 (100), 91 (10), 78 (19), 43 (21).

Elementarna analiza: izračunato za $C_9H_8Br_2O_2$: C, 35,10; H, 2,62; nađeno: C, 35,32; H, 2,78.

2'-Metoksicijanoacetofenon (7)



Rastvoru od 100,0 mg (0,32 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona u 5,5 ml smjese aceton/voda dodato je, na sobnoj temperaturi, 62,4 mg (0,96 mmola) kalijum-cijanida. Nakon 40 minuta, po završetku reakcije, reakciona smjesa je razblažena sa 15,0 ml vode i ekstrahovana sa hloroformom (3 puta po 15,0 ml).

Dobijeno je 33,1 mg (58%) proizvoda, **t.t. 75-76 °C**.

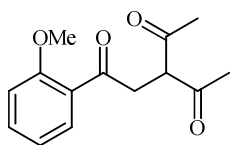
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3566, 3447, 2958, 2363, 2259, 1673, 1598, 1480, 1441, 1331, 1246, 1190, 1012, 927, 771, 649, 587.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H, OCH_3), 4,09 (s, 2H, CH_2CN), 7,00-7,11 (m, 2H, *m*-Ph), 7,53-7,62 (m, 1H, *p*-Ph), 7,85-7,90 (m, 1H, *o*-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 34,10 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 55,73 (OCH_3), 111,77 (*m*-Ph), 121,24 (*m*-Ph), 124,47 (CN), 131,40 (*p*-Ph), 135,75 (*o*-Ph), 158,24 (C2-Ph sa OCH_3), 188,06 (CO_{keton}). **CIMS:** m/z 176 ($\text{M} + 1$).

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00; nađeno: C, 67,93; H, 5,20; N, 7,87.

3-Acetil-1-(2'-metoksifenil)-1,4-pentadion (62a)



U smjesu od 0,06 mL (60,0 mg, 0,6 mmol) acetilacetona i 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 2,1 mL DMF, koja je prethodno miješana 15 minuta na sobnoj temperaturi, dodato je 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona. Nakon 15 minuta reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CHCl_3 . Hloroformski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 31,5 mg (63%) bezbojne uljaste supstance.

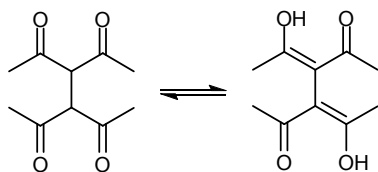
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1725, 1699, 1666, 1595, 1242, 757.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (keto-oblik) δ 2,32 (s, 6H, CH_3), 3,61 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2), 3,94 (s, 3H, CH_3O), 4,34 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, CH), 6,96-7,04 (m, 2H, H3-Ph and H5-Ph), 7,45-7,54 (m, 1H, H4-Ph), 7,73-7,78 (m, 1H, H6-Ph), (enolni oblik) δ 2,05 (s, 6H, CH_3), 3,96 (s, 3H, CH_3O), 3,97 (s, 2H, CH_2), 6,96-7,07 (m, 2H, H3-Ph and H5-Ph), 7,45-7,54 (m, 1H, H4-Ph), 7,66-7,70 (m, 1H, H6-Ph), 16,85 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): (keto-oblik) δ 29,81 (CH_3), 42,92 (CH_2), 55,55 (OCH_3), 63,02 (CH), 111,63 (C-3), 120,73 (C-5), 126,49 (C-1), 130,68 (C-6), 134,35 (C-4), 159,13 (C-2), 198,21 (CO), 203,72 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), (enolni oblik) δ 23,20 (CH_3), 42,53 (CH_2), 55,55 (OCH_3), 104,71 (CH), 111,52 (C-3), 120,95 (C-5), 127,96 (C-1), 130,24 (C-6), 133,75 (C-4), 158,40 (C-2), 191,76 (CO), 199,64 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 249,1121; nađeno: 249,1117.

3,4-Diacetil-2,5-heksadion (65a)



U reakciji dobijanja jedinjenja **62a**, kao sporedni proizvod izolovan je proizvod **65a**. Dobijeno je 11,6 mg (29%) supstance.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1595, 1411, 1255, 1018, 913, 543.

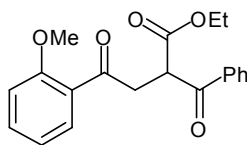
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (enolni oblik) δ 2,01 (s, 12H, CH_3), 16,8 (s, 2H, OH).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 23,52 (CH_3), 108,10 ($=\text{C}$), 174,61 ($=\text{COH}$), 192,72 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 199,0970; nađeno: 199,0974.

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 60,59; H, 7,12; nađeno: C, 60,25; H, 7,27.

Etil-2-benzoil-4-(2'-metoksifenil)-4-oksobutanoat (62b)



U smjesu od 0,10 mL (115,3 mg, 0,6 mmol) etilbenzoil-acetata i 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 2,1 mL MeCN, koja je prethodno miješana 15 minuta na sobnoj temperaturi, dodato je 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona. Nakon 24 časa reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CHCl_3 . Hloroformski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 70/30, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 52,7 mg (77%) bezbojne uljaste supstance.

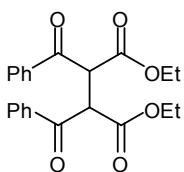
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1736, 1683, 1597, 1245, 759.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3), 3,78 (dd, 2H, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 3,90 (s, 3H, CH_3O), 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2O), 5,10 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 6,95-7,02 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,43-7,64 (m, 4H, H4-Ph, *m*- i *p*-Ph), 7,76-7,80 (m, 1H, H6-Ph), 8,06-8,10 (m, 2H, *o*-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,84 (CH_3), 43,21 (CH_2), 49,16 (CH), 55,44 (OCH_3), 61,47 (CH_2O), 111,54 (C-3), 120,55 (C-5), 126,54 (C-1), 128,60 (*m*-Ph), 128,82 (*o*-Ph), 130,68 (C-6), 133,39 (*p*-Ph), 134,17 (C-4), 136,12 (C-1 Ph), 159,15 (C-2), 169,62 (CO_{estar}), 195,20 (CO_{keton}), 198,06 (CO_{keton}).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 363,1203; nađeno: 363,1227.

Dietil-2,3-dibenzoil-sukcinat (65b)



U reakciji dobijanja jedinjenja **62b**, kao sporedni proizvod izolovan je proizvod **65b**.

Dobijeno je 23,1 mg (30%) supstance.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1733, 1680, 1597, 1467, 1291, 1182, 1022, 689.

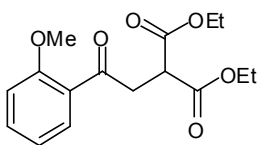
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, 3H, $J = 10$ Hz, CH_3), 1,15 (t, 3H, CH_3 , $J = 10$ Hz), 3,97 (q, 2H, CH_2 , $J = 10$ Hz)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 23,52 (CH_3), 108,10 ($=\text{C}$), 174,61 ($=\text{COH}$), 192,72 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 199,0970; nađeno: 199,0974.

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 60,59; H, 7,12; nađeno: C, 60,25; H, 7,27.

Dietil-2-(2-(2'-metoksifenil)-2-oksoetil)malonat (62c)



U smjesu od 0,09 mL (96,1 mg, 0,6 mmol) dietil-malonata i 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 2,1 mL MeCN, koja je prethodno miješana 15 minuta na sobnoj temperaturi, dodato je 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona. Nakon 24 časa

reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CHCl_3 . Hloroformski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 70/30, u trajanju od 40 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 65,4 mg (77%) bezbojne uljaste supstance, koja predstavlja glavni proizvod.

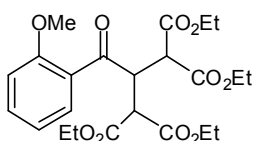
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1753, 1597, 1248, 761.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 3,65 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 3,93 (s, 3H, CH_3O), 4,02 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, CH), 4,23 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O), 6,96-7,03 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,44-7,53 (m, 1H, H4-Ph), 7,76-7,81 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,86 (CH_3), 42,84 (CH_2), 47,47 (CH), 55,39 (OCH_3), 61,40 (CH_2O), 111,48 (C-3), 120,53 (C-5), 126,51 (C-1), 130,57 (C-6), 134,12 (C-4), 159,04 (C-2), 169,26 (CO_{estar}), 197,77 (CO_{keton}).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 309,1333; nađeno: 309,1332.

Tetraetil-2-(2'-metoksibenzoil)propan-1,1,3,3-tetrakarboksilat (63)



U reakciji dobijanja jedinjenja **62c**, kao sporedni proizvod izolovan je proizvod **63**.

Dobijeno je 5,6 mg (6%) supstance.

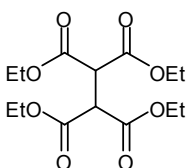
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1749, 1598, 1465, 1370, 1248, 1027, 762.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,18 (t, 6H, $J = 7$ Hz, CH_3), 1,22 (t, 6H, $J = 7$ Hz, CH_3), 3,90 (s, 3H, CH_3O), 4,06 (q, 4H, $J = 7,5$ Hz, CH_2O), 4,11 (q, 4H, $J = 7,5$ Hz, CH_2O), 4,24 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, CH), 5,04 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH), 6,94 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H3-Ph), 6,99 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H5-Ph), 7,44-7,47 (m, 1H, H4-Ph), 7,74-7,76 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,85 (CH_3), 48,53 (CHCO), 51,82 ($\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 55,47 (OCH_3), 61,58 (CH_2O), 111,45 (C-3), 120,72 (C-5), 126,85 (C-1), 131,53 (C-6), 133,91 (C-4), 158,30 (C-2), 167,92 ($\text{CO}_{\text{est.}}$), 168,02 ($\text{CO}_{\text{est.}}$), 198,79 (CO_{keton}).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 467,1911; nađeno: 467,1911.

Tetraetil-etan-1,1,2,2-tetrakarboksilat (65c)



U reakciji dobijanja jedinjenja **62c**, kao sporedni proizvod izolovan je proizvod **65c**.

Dobijeno je 3,84 mg (6%) supstance.

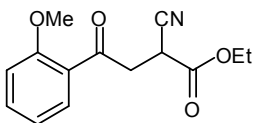
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1737, 1368, 1310, 1252, 1191, 1146, 1026, 862, 589.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, 6H, $J = 7$ Hz, CH_3), 4,12 (s, 1H, CH), 4,21 (q, 4H, $J = 7$ Hz, CH_2O).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,78 (CH_3), 51,40 (CH), 62,02 (CH_2O), 162,33 ($\text{CO}_{\text{est.}}$).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 341,1207; nađeno: 341,1209.

Etil-2-cijano-4-(2'-metoksifenil)-4-oksobutanoat (62d)



U smjesu od 0,064 mL (67,9 mg, 0,6 mmol) etilcijano-acetata i 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 2,1 mL DMF, koja je prethodno miješana 15 minuta na sobnoj temperaturi, dodato je 62,0 mg

(0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona. Nakon 135 minuta reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CHCl_3 . Hloroformski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 40 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 31,0 mg (59%) uljaste supstance, svjetložute boje.

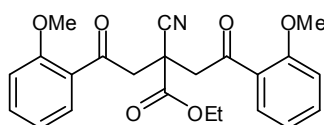
IR ν_{max} (cm^{-1}): 2252, 1745, 1670, 1597, 1246, 762.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 3,56-3,85 (m, 2H, CH_2), 3,95 (s, 3H, CH_3O), 4,11 (dd, 1H, $J_{\text{AX}} = 5,6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 6,6$ Hz, CH), 4,29 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O), 6,99-7,06 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,49-7,58 (m, 1H, H4-Ph), 7,84-7,89 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,86 (CH_3), 32,21 (CH), 43,17 (CH_2), 55,53 (OCH_3), 62,94 (CH_2O), 111,67 (C-3), 116,76 (CN), 120,86 (C-5), 125,43 (C-1), 131,00 (C-6), 134,99 (C-4), 159,46 (C-2), 165,74 (CO_{estar}), 195,07 (CO_{keton}).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 284,0893; nađeno: 284,0894.

Etil-2-cijano-4-(2'-metoksifenil)-2-(2-(2'-metoksifenil)-2-oksoetil)-4-okso-butanoat (64)



U reakciji dobijanja jedinjenja **62d**, kao sporedni proizvod izolovan je proizvod **64**.

Dobijeno je 25,7 mg (31%) proizvoda, **t.t. 97-99 °C**.

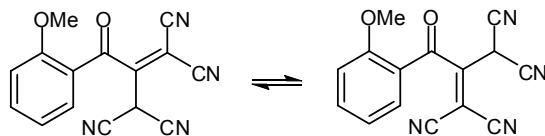
IR ν_{max} (cm^{-1}): 2979, 2941, 2245, 1728, 1671, 1597, 1485, 1467, 1243, 1204, 1020, 767, 592.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1,36 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3), 3,86 (s, 2H, CH_2), 3,88 (s, 2H, CH_2), 3,92 (s, 6H, CH_3O), 4,33 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2O), 6,96-7,06 (m, 4H, H3-Ph i H5-Ph), 7,47-7,56 (m, 2H, H4-Ph), 7,81-7,86 (m, 2H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,82 (CH_3), 42,10 (C), 48,67 (CH_2), 55,54 (OCH_3), 62,89 (CH_2O), 111,59 (C-3), 118,89 (CN), 120,81 (C-5), 126,23 (C-1), 130,82 (C-6), 134,68 (C-4), 159,11 (C-2), 168,80 (CO_{estar}), 195,77 (CO_{keton}).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 410,1604; nađeno: 410,1614.

2-(2'-Metoksibenzoil)-1,1,3,3-tetracijanopropen (68)



U smjesu od (39,6 mg, 0,6 mmol) malononitrila i 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 2,1 mL MeCN, koja je prethodno miješana 15 minuta na sobnoj temperaturi, dodato je 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona. Nakon 24 časa reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa etil-acetatom. Estarski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 70/30, u trajanju od 40 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 26,7 mg (48%) čvrste supstance žute boje, **t.t. > 300 °C**.

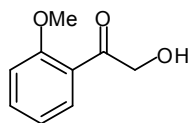
IR v_{max} (cm^{-1}): 2237, 2209, 2194, 1669, 1486, 1226, 754.

1H NMR (500.26 MHz, DMSO- d_6): δ 3,89 (s, 3H, CH_3O), 7,12 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H5-Ph), 7,24 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H3-Ph), 7,68-7,72 (m, 1H, H4-Ph), 7,74-7,76 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (125.79 MHz, DMSO- d_6): δ 49,11 (C), 56,55 (OCH_3), 113,63 (C-3), 115,36 (CN), 117,62 (CN), 121,25 (C-5), 122,87 (C-1), 131,69 (C-6), 137,26 (C-4), 160,42 (C-2), 169,01 (C), 190,41 (CO).

HRMS: izračunato za $C_{15}H_9N_4O_2$ ($M + H$) $^+$: 277,0720; nađeno: 277,0723.

2-Hidroksi-1-(2'-metoksifenil)etanon (58)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 2,1 mL DMF, dodat je rastvor 83,0 mg (0,6 mmol) K_2CO_3 u 1,0 mL H_2O . Nakon 94 časa reakcija je zaustavljena, smjesa je uparena, razblažena sa vodom i ekstrahovana sa etil-acetatom. Estarski sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata toluen/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela.

Dobijeno je 11,55 mg (35%) čvrste supstance, prozirno bijele boje **t.t. 82-83 °C**.

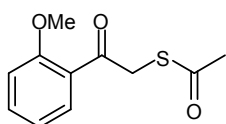
IR v_{max} (cm^{-1}): 3479, 2920, 1653, 1594, 1465, 1287, 1244, 1086, 972, 758.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (širok singlet, 1H, OH), 3,95 (s, 3H, CH₃O), 4,77 (širok singlet, 2H, CH₂), 6,99-7,11 (m, 2H, H₃-Ph i H₅-Ph), 7,52-7,61 (m, 1H, H₄-Ph), 8,04-8,09 (m, 1H, H₆-Ph).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 55,51 (OCH₃), 69,97 (CH₂), 111,7 (C-3), 120,95 (C-5), 123 (C-1), 131,06 (C-6), 135,39 (C-4), 160,26 (C-2), 199,17 (CO).

HRMS: izračunato za C₉H₁₁O₃ (M + H)⁺: 167,0708; nađeno: 167,0560.

2-Acetilmetil-2'-metoksiacetofenon (56)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 4,0 mL smjese Me₂CO/H₂O u odnosu 10/1 (v/v), dodato je 68,5 mg (0,6 mmol) kalijum-tiolacetata. Reakciona smjesa je miješana 60 min. na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smjesa je uparena, ekstrahovana sa CHCl₃ i hromatografski prečišćena sistemom eluenata: petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 20 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela.

Dobijeno je 35,1 mg (78%) čvrste supstance, **t.t. 61-62 °C**.

IR v_{max} (cm⁻¹): 2361, 1672, 1593, 1481, 1436, 1301, 1267, 1179, 1052, 957, 786, 632.

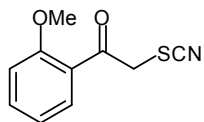
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H, CH₃CO), 3,94 (s, 3H, CH₃O), 4,41 (s, 2H, CH₂), 6,97-7,05 (m, 2H, H₃-Ph i H₅-Ph), 7,46-7,55 (m, 1H, H₄-Ph), 7,75-7,80 (m, 1H, H₆-Ph).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 30,19 (CH₃CO), 41,35 (CH₂), 55,55 (OCH₃), 111,47 (C-3), 120,84 (C-5), 126,32 (C-1), 131,00 (C-6), 134,33 (C-4), 158,77 (C-2), 194,62 (CO_{keton}), 194,76 (CO_{tioacetat}).

HRMS: izračunato za C₁₁H₁₃O₃S (M + H)⁺: 225,0578; nađeno: 225,0501.

Elementarna analiza: izračunato za C₁₁H₁₂O₃S: C, 58,91; H, 5,39; S, 14,30; nađeno: C, 58,77; H, 5,48; S, 13,99.

1-(2'-Metoksifenil)-2-tiocijanatoetanon (57)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 4,0 mL smjese Me₂CO/H₂O u odnosu 10/1 (v/v), dodato je 58,3 mg (0,6 mmol) kalijum-tiocijanata. Reakciona smjesa je miješana 120 min. na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smjesa je uparena, ekstrahovana sa CHCl₃ i hromatografski prečišćena sistemom eluenata: petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 20 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela.

Dobijeno je 23,36 mg (56%) čvrste supstance, **t.t. 87-89 °C**

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 2946, 2158, 1641, 1560, 1484, 1307, 1242, 1164, 1114, 1000, 754, 624.

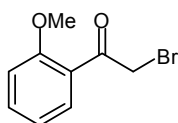
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,99 (s, 3H, CH_3O), 4,72 (s, 2H, CH_2), 7,01-7,11 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,55-7,64 (m, 1H, H4-Ph), 7,91-7,96 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 47,59 (CH_2), 55,77 (OCH_3), 111,78 (C-3), 112,78 (SCN), 121,26 (C-5), 123,59 (C-1), 131,42 (C-6), 136,05 (C-4), 159,59 (C-2), 191,27 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}_2\text{O}$) $^+$: 225,0454; nađeno: 225,0464.

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C, 57,95; H, 4,38; N, 6,76; S, 15,47; nađeno: C, 57,88; H, 4,40; N, 6,48; S, 15,07.

2'-Metoksi-2-bromacetofenon (6)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 4,0 mL smjese $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ u odnosu 10/1 (v/v), dodato je 13,0 mg (0,2 mmol) kalijum-cijanida. Reakciona smjesa je miješana 22 časa na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smjesa je uparena, ekstrahovana sa CHCl_3 i hromatografski prečišćena sistemom eluenata: petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 80/20, u trajanju od 20 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela.

Dobijeno je 28,9 mg (49%) uljaste supstance.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 1675, 1593, 1480, 1434, 1293, 1240, 1161, 1015, 990, 754, 694, 614.

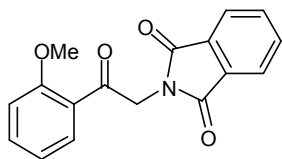
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H, CH_3O), 4,61 (s, 2H, CH_2), 6,97-7,08 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,48-7,57 (m, 1H, H4-Ph), 7,81-7,85 (m, 1H, H6-Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 37,64 (CH_2), 55,70 (OCH_3), 111,58 (C-3), 121,04 (C-5), 124,83 (C-1), 131,51 (C-6), 134,75 (C-4), 158,79 (C-2), 192,32 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 228,9859; nađeno: 228,9870.

Elementarna analiza: izračunato za $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$: C, 47,19; H, 3,96; nađeno: C, 48,17; H, 4,20.

2'-Metoksi-2-ftalimidoacetofenon (59)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 4,0 mL smjese $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ u odnosu 10/1 (v/v), dodato je 74,0 mg (0,4 mmol) kalijum-ftalimida. Reakciona smjesa je miješana 24 časa na sobnoj temperaturi.

Po završetku reakcije, smjesa je uparena, ekstrahovana sa CHCl_3 i hromatografski prečišćena sistemom eluenata: petrol-etar/etil-acetat: 100/0 do 70/30, u trajanju od 30 minuta, na koloni sa 10 g silika-gela.

Dobijeno je 38,04 mg (64%) čvrste supstance bijele boje, **t.t. 181-183 °C**.

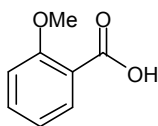
IR ν_{max} (cm^{-1}): 1709, 1600, 1412, 1285, 1242, 1104, 1024, 943, 761, 718.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 4,00 (s, 3H, CH_3O), 5,08 (s, 2H, CH_2), 7,01-7,11 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,55 (t, 1H, $J = 7$ Hz, H6-Ph), 7,71-7,75 (m, 2H, H3-Ph_{ftalimid} i H6-Ph_{ftalimid}), 7,83-7,95 (m, 3H, H4-Ph, H4-Ph_{ftalimid} i H5-Ph_{ftalimid}).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 48,60 (CH_2), 55,57 (OCH_3), 111,58 (C3-Ph), 120,93 (C5-Ph), 123,39 (C-3_{ftalimid} i C-6_{ftalimid}) 124,30 (C1-Ph), 131,33 (C6-Ph), 132,29 (C-2_{ftalimid} i C-7_{ftalimid}), 133,95 (C-4_{ftalimid} i C-5_{ftalimid}), 135,15 (C4-Ph), 159,75 (C2-Ph), 168,16 ($\text{CO}_{\text{ftalimid}}$), 191,83 (CO).

HRMS: izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 296,0917; nađeno: 296,0934.

2'-Metoksibenzoeva kiselina (71)



Rastvoru od 62,0 mg (0,2 mmol) 2,2-dibrom-2'-metoksiacetofenona, u 4,0 mL MeCN, dodato je 316,4 mg, 0,32 mL (4 mmol) piridina. Reakciona smjesa je miješana 27 časova 60 °C.

Dobijeno je 23,25 mg (76%) čvrste supstance, **t.t. 101-103 °C**.

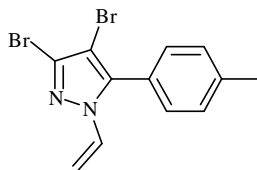
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3017, 2950, 1698, 1600, 1492, 1317, 1265, 1088, 1020, 922, 763.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 4,08 (s, 3H, CH_3O), 7,06-7,16 (m, 2H, H3-Ph i H5-Ph), 7,54-7,63 (m, 1H, H4-Ph), 8,12-8,17 (m, 1H, H6-Ph), 9,57 (širok singlet, 1H, COOH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 56,55 (OCH_3), 111,61 (C-3), 117,46 (C-1), 121,94 (C-5), 133,46 (C-6), 135,01 (C-4), 158,04 (C-2), 165,71 (COOH).

4.5. N-SUPSTITUISANI TRIBROMPIRAZOLI U SUZUKI-MIYAURA REAKCIJI

3,4-Dibrom-5-*p*-tolil-1-vinil-1*H*-pirazol (77d)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1*H*-pirazola i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi

argona, nakon 30 min. dodato je 74,8 mg (0,55 mmol) *p*-tolil-borne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 111,0 mg (66%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 67 °C**.

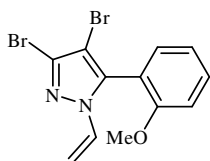
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3032, 2987, 2948, 2917, 2850, 1486, 1364, 1276, 993, 827, 726, 579.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,34 (s, 3H, CH₃), 4,76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, vinilni), 5,70 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz, vinilni), 6,71 (dd, 1H, *J* = 15,1, 8,7 Hz vinilni), 7,20 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, *m*-Ph), 7,23 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *o*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (CH₃), 97,1 (C4-pirazol), 101,8 (=CH₂), 114,1 (C3-pirazol), 125,1 (*o*-Ph), 127,1 (=CH), 129,3 (*m*-Ph), 138,8 (C1-Ph i C4-Ph), 145,2 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₁₂H₁₀N₂Br₂ (M⁺, [⁷⁹Br, ⁸¹Br]): 338,81848; nađeno 338,81909.

3,4-Dibrom-5-(2-metoksifenil)-1-vinil-1*H*-pirazol (77e)



Smjesi od 165.4,0 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1*H*-pirazola i Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min. dodato je 83,6 mg (0,55 mmol) *o*-metoksi-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 122,0 mg (69%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 58-59 °C**.

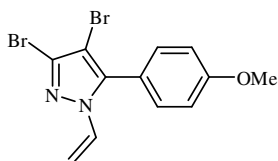
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3012, 2933, 1741, 1645, 1468, 1345, 1280, 1101, 983, 832, 550.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,78 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, vinilni), 5,74 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, vinilni), 6,72 (dd, 1H, *J* = 15,2, 8,6 Hz vinilni), 6,94-6,98 (m, 2H, *m*-Ph), 7,29-7,31 (m, 1H, *p*-Ph), 8,31-8,33 (m, 1H, *o*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 55,3 (OCH₃), 97,9 (C4-pirazol), 102,8 (=CH₂), 114,5 (*m*-Ph), 119,1 (C1-Ph), 121,7 (*m*-Ph), 122,3 (C3-pirazol), 131,5 (=CH), 131,7 (C4 i *o*-Ph), 152.1 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₁₂H₁₀N₂Br₂O [M, ⁷⁹Br₂]⁺: 355,81523; nađeno 355,81534.

3,4-Dibrom-5-(4-metoksifenil)-1-vinil-1H-pirazol (77c)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 83,6 mg (0,55 mmol) *p*-metoksi-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 130,0 mg (73%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 68-69 °C**.

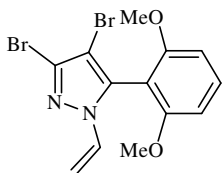
IR v_{max} (cm⁻¹): 3002, 2936, 1730, 1641, 1574, 1488, 1392, 1249, 1174, 1030, 984, 888, 725, 551.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,77 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, vinilni), 5,72 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, vinilni), 6,70 (dd, 1H, *J* = 15,2, 8,5 Hz vinilni), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, *m*-Ph), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, *o*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 55,4 (OCH₃), 98,2 (C4-pirazol), 102,7 (=CH₂), 114,3 (*m*-Ph), 119,0 (C3-pirazol), 129,7 (C1-pirazol), 130,5 (=CH), 131,5 (*o*-Ph), 142,4 (C5-pirazol), 160,7 (*p*-Ph).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₁₂H₁₀N₂Br₂O [M, ⁷⁹Br₂]⁺: 355,91544; nađeno 355,91535.

3,4-Dibrom-5-(2,6-dimetoksifenil)-1-vinil-1H-pirazol (77f)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 100,0 mg (0,55 mmol) 2,6-dimetoksi-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 139,0 mg (71%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 60-61 °C**.

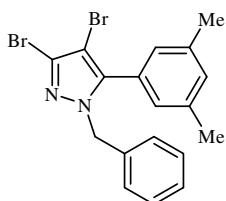
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3093, 2838, 1726, 1643, 1537, 1474, 1356, 1253, 1187, 1107, 985, 763, 588.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3,69 (s, 6H, OCH_3), 4,65 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, vinilni), 5,66 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz, vinilni), 6,47 (dd, 1H, $J = 15,2, 8,6$ Hz, vinilni), 6,57 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, *m*-Ph), 7,33-7,39 (m, 1H, *p*-Ph).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 55,9 (OCH_3), 100,0 (C4-pirazol), 101,2 ($=\text{CH}_2$), 103,9 (C1-Ph), 104,3 (*m*-Ph), 130,0 (C3-pirazol), 130,2 (*p*-Ph), 132,5 ($=\text{CH}$), 137,0 (C5-pirazol), 158,8 (*o*-Ph).

HRMS (ESI⁺): izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Br}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$, ^{79}Br , ^{81}Br]⁺: 388,9918; nađeno 388,9326.

1-Benzil-3,4-dibrom-5-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol (76a)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 82,5 mg (0,55 mmol) 3,5-dimetilfenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K_2CO_3 i 1,0 mL vode.

Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH_2Cl_2 . Metilenhloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 155,0 mg (74%) čvrste supstance, bijele boje, t.t. 73-74 °C.

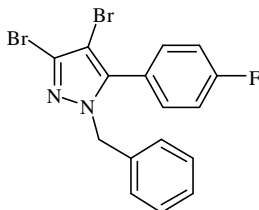
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3029, 2918, 2853, 1603, 1495, 1453, 1356, 1193, 1077, 999, 848, 785, 576.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,23 (s, 6H, CH_3), 5,11 (s, 2H, CH_2), 6,76 (s, 1H, *p*-Ph), 6,97 (s, 2H, *o*-Ph), 7,19-7,23 (m, 5 H, Bz).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21,2 (s, 6H, CH_3), 54,7 (CH_2), 96,8 (C4-pirazol), 125,3 (*p*-Bz), 127,3 (*o*-Bz), 127,4 (*o*-Ph), 127,7 (C3-pirazol), 127,9 (C1-Ph), 128,0 (C1-Bz), 128,6 (*m*-Ph), 131,4 (*m*-Bz), 136,3 (*p*-Ph), 143,9 (C5-pirazol).

HRMS (ESI⁺): izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ ([$\text{M}+\text{H}$]⁺, $^{79}\text{Br}_2$): 418,9753; nađeno 418,9751.

1-Benzil-3,4-dibrom-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (76b)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 77,0 mg (0,55 mmol) 4-fluorofenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 144,0 mg (71%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 71-72 °C**.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3033, 2901, 1730, 1607, 1543, 1482, 1357, 1229, 1149, 990, 826, 585.

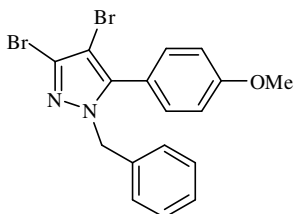
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,11 (s, 2H, CH₂), 7,12-7,15 (m, 2H, *m*-Ph), 7,18-7,23 (m, 5H, Bz), 7,29-7,33 (m, 2H, *o*-Ph).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -112,1.

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 54,6 (CH₂), 96,4 (C4-pirazol), 118,1 (d, $J_{F,C}$ = 22,5 Hz, *m*-Ph), 122,2 (d, $J_{F,C}$ = 3,2 Hz, C1-Ph), 124,2 (C3-pirazol), 128,5 (*o*-Bz), 129,1 (*p*-Bz), 129,6 (*m*-Bz), 131,4 (d, $J_{F,C}$ = 10,0 Hz, *o*-Ph), 141,3 (C1-Bz), 144,2 (C5-pirazol), 165,4 (d, $J_{F,C}$ = 244,7 Hz, C4-Ph).

HRMS (ESI⁺): izračunato za C₁₆H₁₁Br₂FN₂ ([M+H]⁺, ⁷⁹Br⁸¹Br): 408,8012; nađeno 408,8013.

1-Benzil-3,4-dibrom-5-(4-metoksifenil)-1H-pirazol (76c)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 83,0 mg (0,55 mmol) 4-metoksi-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 60 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 161,0 mg (76%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 84 °C**.

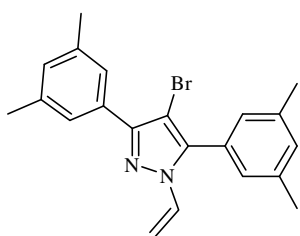
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3031, 2957, 1608, 1540, 1482, 1447, 1367, 1248, 1174, 1029, 998, 726, 562.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,75 (s, 3H, OCH₃), 5,12 (s, 2H, CH₂), 6,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, *m*-Ph), 6,94 (d, *J* = 7,0 Hz, *o*-Ph), 7,09-7,20 (m, 5 H, Bz).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 54,5 (CH₂), 55,3 (OCH₃), 97,0 (C4-pirazol), 114,3 (*m*-Ph), 120,0 (C1-Ph), 127,1 (*p*-Bz), 127,8 (C3-pirazol), 127,9 (*o*-Bz), 128,7 (*m*-Bz), 131,1 (*o*-Ph), 136,3 (C1-Bz), 143,5 (C5-pirazol), 160,6 (*p*-Ph).

HRMS (ESI⁺): izračunato za C₁₇H₁₅Br₂N₂O ([M+H]⁺, ⁷⁹Br⁸¹Br): 422,9526; nađeno 422,9526.

4-Brom-3,5-bis(3,5-dimetilfenil)-1-vinil-1H-pirazol (79a)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 165,0 mg (1,1 mmol) 3,5-dimetil-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 80 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluena heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 118,0 mg (62%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 89 °C**.

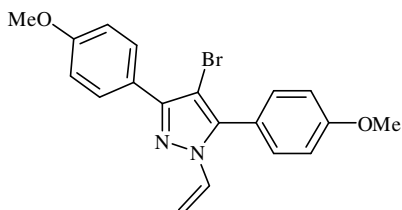
IR v_{max} (cm⁻¹): 3080, 2992, 1618, 1489, 1446, 1205, 1174, 1109, 1019, 965, 844, 518.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,31 (s, 6H, CH₃), 2,32 (s, 6H, CH₃), 4,74 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, vinilni), 5,78 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, vinilni), 6,79 (dd, 1H, *J* = 9,1, 15,3 Hz, vinilni), 6,90-6,93 (m, 2H, *p*-Ph), 6,91-7,06 (m, 4H, *o*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,3 (CH₃), 94,3 (C4-pirazol), 101,6 (=CH₂), 125,9 (*o*-Ph), 126,1 (*p*-Ph), 127,6 (C1-Ph), 127,7 (=CH), 142,6 (C3-pirazol), 149,8 (C5-pirazol).

HRMS (ESI⁺): izračunato za C₂₁H₂₁N₂Br ([M+H]⁺, ⁸¹Br): 380,94368; nađeno 380,94367.

4-Brom-3,5-bis(4-metoksifenil)-1-vinil-1H-pirazol (79c)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1H-pirazola i Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 167,0 mg (1,1 mmol) 4-metoksi-fenilborne

kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K_2CO_3 i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na 80 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH_2Cl_2 . Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 116,0 mg (60%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 86 °C**.

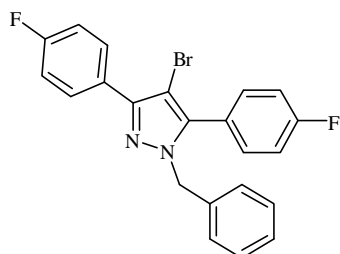
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3090, 2996, 1638, 1489, 1436, 1207, 1178, 1161, 1029, 975, 834, 736, 528.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,75 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, vinilni), 5,75 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz, vinilni), 6,78 (dd, 1H, $J = 8,8, 15,3$ Hz, vinilni), 6,92 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, *m*-Ph), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, *m*-Ph), 7,30 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, *o*-Ph), 7,86 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, *o*-Ph).

^{13}C NMR (75,4 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 55,3 (OCH_3), 94,2 (C4-pirazol), 101,6 ($=CH_2$), 113,7 (*m*-Ph), 114,2 (*m*-Ph), 120,1 (C1-Ph), 124,5 (C1-Ph), 129,4 ($=CH$), 130,3 (*o*-Ph), 131,7 (*o*-Ph), 142,2 (C3-pirazol), 149,3 (C5-pirazol), 159,9 (*p*-Ph), 160,4 (*p*-Ph).

HRMS (ESI⁺): izračunato za $C_{19}H_{18}N_2BrO_2$ ($[M+H]^+$, ^{81}Br): 385,05462; nađeno 385,05434.

1-Benzil-4-brom-3,5-bis(4-fluorofenil)-1H-pirazol (78b)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mol%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 154,0 mg (1,1 mmol) 4-fluoro-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K_2CO_3 i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 6-8 časova na

80 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH_2Cl_2 . Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 140,0 mg (66%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 102-103 °C**.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3061, 2956, 1900, 1667, 1590, 1486, 1446, 1348, 1222, 1156, 840, 722, 650.

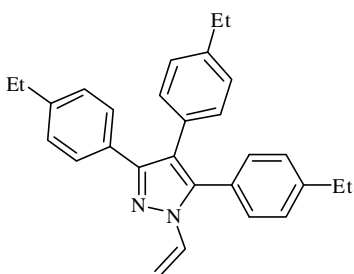
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 5,20 (s, 2H, CH_2), 7,03-7,09 (m, 4H, *m*-Ph), 7,17-7,23 (m, 5H, Bz), 7,84-7,89 (m, 4H, *o*-Ph).

^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -113,5, -110,8.

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 53,9 (CH_2), 96,4 (C4-pirazol), 114,3 (d, $J_{\text{F,C}} = 21,5$ Hz, *m*-Ph), 115,0 (d, $J_{\text{F,C}} = 21,8$ Hz, *m*-Ph), 123,7 (*p*-Bz), 123,9 (C1-Ph), 126,8 (*o*-Bz), 127,5 (d, $J_{\text{F,C}} = 8,1$ Hz, *o*-Ph), 128,6 (*m*-Bz), 131,9 (d, $J_{\text{F,C}} = 8,4$ Hz, *o*-Ph), 135,6 (C1-Bz), 141,3 (C3-pirazol), 146,6 (C5-pirazol), 163,7 (d, $J_{\text{F,C}} = 249,0$ Hz, *p*-Ph), 164,3 (d, $J_{\text{F,C}} = 248,6$ Hz, *p*-Ph).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{BrF}_2$ [$\text{M}, ^{79}\text{Br}$] $^+$: 424,03812; nađeno 424,03744.

3,4,5-Tris(4-etilfenil)-1-vinil-1H-pirazol (81h)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1H-pirazola i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 262,5 mg (1,75 mmol) 4-etil-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K_2CO_3 i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH_2Cl_2 . Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 134,0 mg (66%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 133 °C**.

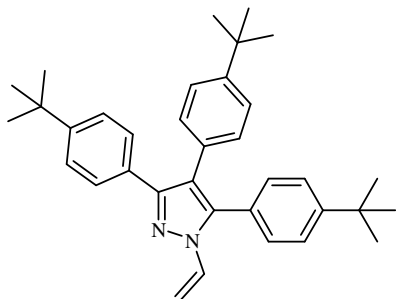
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3023, 2951, 1572, 1520, 1443, 1359, 1262, 1116, 976, 832, 657.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,08-1,19 (m, 9H, CH_3), 2,44-2,61 (m, 6H, CH_2), 4,71 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, vinilni), 5,76 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz, vinilni), 6,82 (d, $J = 15,2$ Hz, vinilni), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, *m*-Ph), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, *m*-Ph), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, *m*-Ph), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, *o*-Ph), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, *o*-Ph), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, *o*-Ph).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 14,3, 14,4, 14,5 (CH_3), 27,1, 27,2, 27,3 (CH_2), 118,3 ($=\text{CH}_2$), 126,9 (C4-pirazol), 127,2 (*o*-Ph), 127,4 (*o*-Ph), 127,7 (*o*-Ph), 127,9 (*m*-Ph), 129,3 (*m*-Ph), 129,5 ($=\text{CH}$), 129,9 (C1-Ph), 130,2 (C1-Ph), 140,9 (C1-Ph), 141,3 (*p*-Ph), 142,2 (*p*-Ph), 143,5 (C3-pirazol), 147,7 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2$ [M] $^+$: 406,14080; nađeno: 406,14057.

3,4,5-Tris(4-*tert*-butilfenil)-1-vinil-1*H*-pirazol (81i)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1*H*-pirazola i Pd(OAc)₂ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 311,5 mg (1,75 mmol) 4-*tert*-butil-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku reakcije

reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 178,0 mg (73%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 129 °C**.

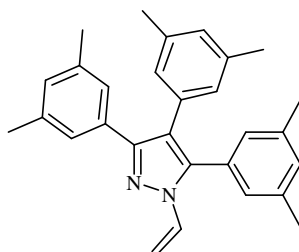
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3014, 2905, 1640, 1600, 1442, 1363, 1238, 1203, 1154, 1110, 847, 541.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,21 (s, 9H, CH₃), 1,23 (s, 9H, CH₃), 1,25 (s, 9H, CH₃), 4,70 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, vinilni), 5,79 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz, vinilni), 6,84 (d, *J* = 15,3 Hz, vinilni), 6,92- 6,95 (m, 2H, *m*-Ph), 7,10-7,13 (m, 2H, *m*-Ph), 7,18-7,22 (m, 4H, *o*-Ph), 7,27-7,30 (m, 2H, *o*-Ph), 7,37-7,39 (m, 2H, *m*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 31,1, 31,2, 31,3 (CH₃), 34,4, 34,5, 34,6 (C), 100,3 (=CH₂), 120,5 (C4-pirazol), 124,5 (*m*-Ph), 124,8 (*m*-Ph), 125,5 (*m*-Ph), 126,2 (C1-Ph), 126,6 (C1-Ph), 127,7 (=CH), 128,1 (*o*-Ph), 129,8 (*o*-Ph), 129,9 (C1-Ph), 130,0 (*o*-Ph), 130,3 (*p*-Ph), 133,3 (*p*-Ph), 135,7 (*p*-Ph), 146,0 (C3-pirazol), 152,2 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₃₅H₄₂N₂ [M]⁺: 490,53480; nađeno: 490.53471.

3,4,5-Tris(3,5-dimetilfenil)-1-vinil-1*H*-pirazol (81a)



Smjesi od 165,4 mg (0,5 mmol) 3,4,5-tribrom-1-vinil-1*H*-pirazola i Pd(OAc)₂ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 262,46 mg (1,75 mmol) 3,5-dimetil-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku

reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 144,0 mg (71%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 128-129 °C**.

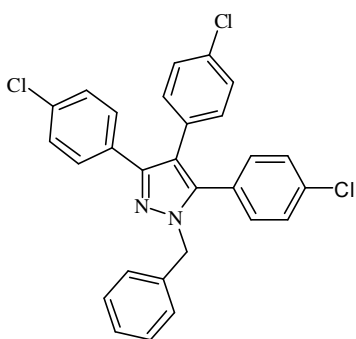
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3002, 2915, 1738, 1600, 1444, 1373, 1303, 1237, 1203, 1154, 1093, 996, 848.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,06 (s, 6H, CH_3), 2,10 (s, 6H, CH_3), 2,15 (s, 6H, CH_3), 4,69 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, vinilni), 5,78 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz, vinilni), 6,61- 6,90 (m, 6H, *o*-Ph), 7,09 (s, 2H, *p*-Ph).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21,1, 21,2, 21,3 (CH_3), 100,5 ($=\text{CH}_2$), 120,5 (C4-pirazol), 126,2 (*o*-Ph), 128,1 (*o*-Ph), 128,2 (*o*-Ph), 128,5 ($=\text{CH}$), 129,3 (*p*-Ph), 130,3 (*p*-Ph), 130,4 (*p*-Ph), 132,6 (C1-Ph), 133,0 (C1-Ph), 137,0 (*m*-Ph), 137,4 (*m*-Ph), 137,8 (*m*-Ph), 141,8 (C3-pirazol), 150,4 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 406,24090; nađeno: 406,24057.

1-Benzil-3,4,5-tris(4-hlorofenil)-1H-pirazol (80g)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 273,65 mg (1,75 mmol) 4-hlor-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K_2CO_3 i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100°C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH_2Cl_2 . Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na_2SO_4 , uparen i hromatografisan sistemom eluena heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 186,0 mg (76%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 167°C** .

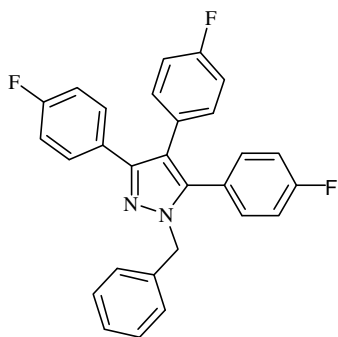
IR ν_{\max} (cm^{-1}): 3089, 1913, 1601, 1496, 1441, 1391, 1152, 1089, 980, 841, 734, 542.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5,20 (s, 2H, CH_2), 6,84-6,87 (m, 2H, *m*-Ph), 6,92-6,95 (m, 2H, *m*-Ph), 7,00-7,08 (m, 4H, *o*-Ph), 7,17-7,22 (m, 7H, Bz i *m*-Ph), 7,31-7,34 (m, 2H, *o*-Ph).

^{13}C NMR (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 53,2 (CH_2), 127,1 (*p*-Bz), 127,7 (*o*-Bz), 128,0 (C3-pirazol), 128,6 (*m*-Bz), 128,8 (*o*-Ph), 128,9 (*o*-Ph), 129,0 (*m*-Ph), 129,5 (*m*-Ph), 130,9 (C1-Ph), 131,2 (C1-Ph), 131,4 (C1-Ph), 131,5, (*o*-Ph), 132,7 (*p*-Ph), 133,6 (*p*-Ph), 135,1 (*p*-Ph), 141,4 (C3-pirazol), 147,8 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Cl}_3$ $[\text{M}, ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}]^+$: 488,91544; nađeno 488,91535.

1-Benzil-3,4,5-tris(4-fluorofenil)-1H-pirazol (80b)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i Pd(OAc)₂ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 244,86 mg (1,75 mmol) 4-fluor-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 10 g silika-gela. Dobijeno je 171,0 mg (78%) čvrste supstance, bijele boje, t.t. 151 °C.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3063, 2953, 1604, 1593, 1443, 1223, 1156, 908, 816, 720, 530.

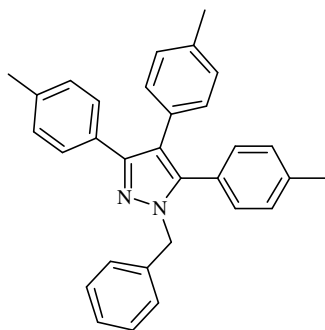
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,21 (s, 2H, CH₂), 6,76-6,81 (m, 2H, *m*-Ph), 6,87-6,90 (m, 4H, *m*-Ph), 6,92-6,94 (m, 2H, *o*-Ph), 6,97-7,03 (m, 4H, *o*-Bz i *o*-Ph), 7,18-7,22 (m, 3H, *m*- i *p*-Bz), 7,34-7,39 (m, 2H, *o*-Ph).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -111,8, -114,5, -115,6.

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 53,5 (CH₂), 115,2 (d, $J_{\text{F,C}} = 21,2$ Hz, *m*-Ph), 115,3 (d, $J_{\text{F,C}} = 21,3$ Hz, *m*-Ph), 115,8 (d, $J_{\text{F,C}} = 22,9$ Hz, *m*-Ph), 118,5 (C4-pirazol), 127,0 (*p*-Bz), 127,6 (*o*-Bz), 128,6 (*m*-Bz), 128,8 (C1-Ph), 128,9 (C1-Ph), 129,4 (C1-Bz), 129,8 (d, $J = 7,9$ Hz, *o*-Ph), 131,8 (d, $J = 8,0$ Hz, *o*-Ph), 132,1 (d, $J = 7,9$ Hz, *o*-Ph), 137,1 (C1-Ph), 141,4 (C3-pirazol), 147,9 (C5-pirazol), 159,7 (*p*-Ph), 160,4 (*p*-Ph), 164,8 (*p*-Ph).

HRMS (ESI⁺): izračunato za C₂₈H₁₉F₃N₂ (M+H)⁺: 441,1260; nađeno 441,1263.

1-Benzil-3,4,5-tri-*p*-tolil-1H-pirazol (80d)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i Pd(OAc)₂ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 237,93 mg (1,75 mmol) *p*-tolil-fenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv.

Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 173,0 mg (81%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 174 °C**.

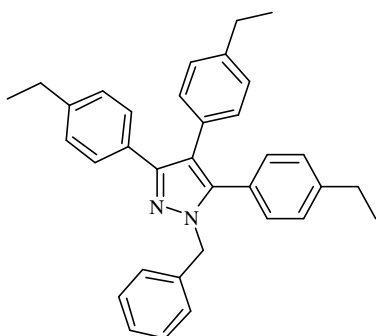
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3065, 2918, 2862, 1452, 1361, 1309, 1294, 1113, 973, 829, 721, 693.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃), 5,20 (s, 2H, CH₂), 6,84-6,94 (m, 6H, *m*-Ph), 6,98-7,02 (m, 5H, Bz), 7,03-7,19 (m, 6H, *o*-Ph).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 21,1, 21,2, 21,3 (CH₃), 53,1 (CH₂), 115,1 (C4-pirazol), 127,1 (*o*-Ph), 128,1 (*p*-Bz), 128,4 (*o*-Bz), 128,7 (*m*-Bz), 128,8 (*o*-Ph), 129,1 (*m*-Ph), 129,9 (C1-Ph), 130,1 (*m*-Ph), 130,2 (*o*-Ph), 130,4 (C1-Ph), 130,8 (C1-Ph), 135,6 (*p*-Ph), 136,9 (*p*-Ph), 137,7 (*p*-Ph), 138,2 (C1-Bz), 142,4 (C3-pirazol), 148,9 (C5-pirazol).

HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₃₁H₂₈N₂ [M]⁺: 428,22470; nađeno 428,22404.

1-Benzil-3,4,5-tris(4-etilfenil)-1H-pirazol (80h)



Smjesi od 197,5 mg (0,5 mmol) 1-benzil-3,4,5-tribrom-1H-pirazola i Pd(OAc)₂ (5 mol%) i SPhos (10%) u 4 mL 1,4-dioksana, u atmosferi argona, nakon 30 min., dodato je 262,0 mg (1,75 mmol) *p*-etilfenilborne kiseline, 103,65 mg (0,75 mmol) K₂CO₃ i 1,0 mL vode. Reakciona smjesa je zagrijavana 8 časova na 100 °C Po završetku reakcije reakciona smjesa je razblažena sa vodom i ekstrahovana sa

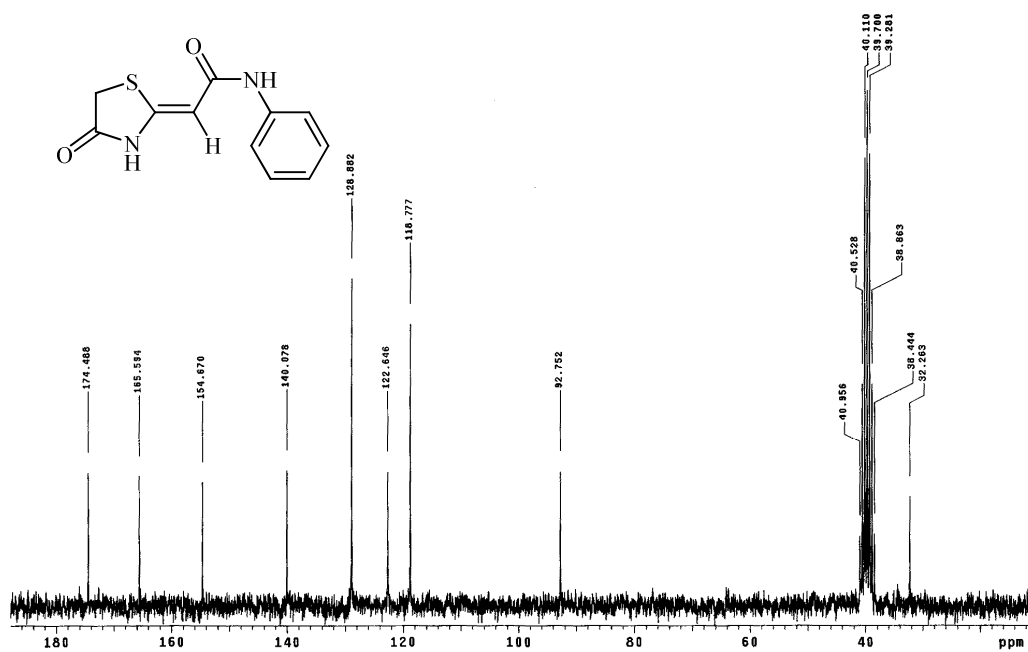
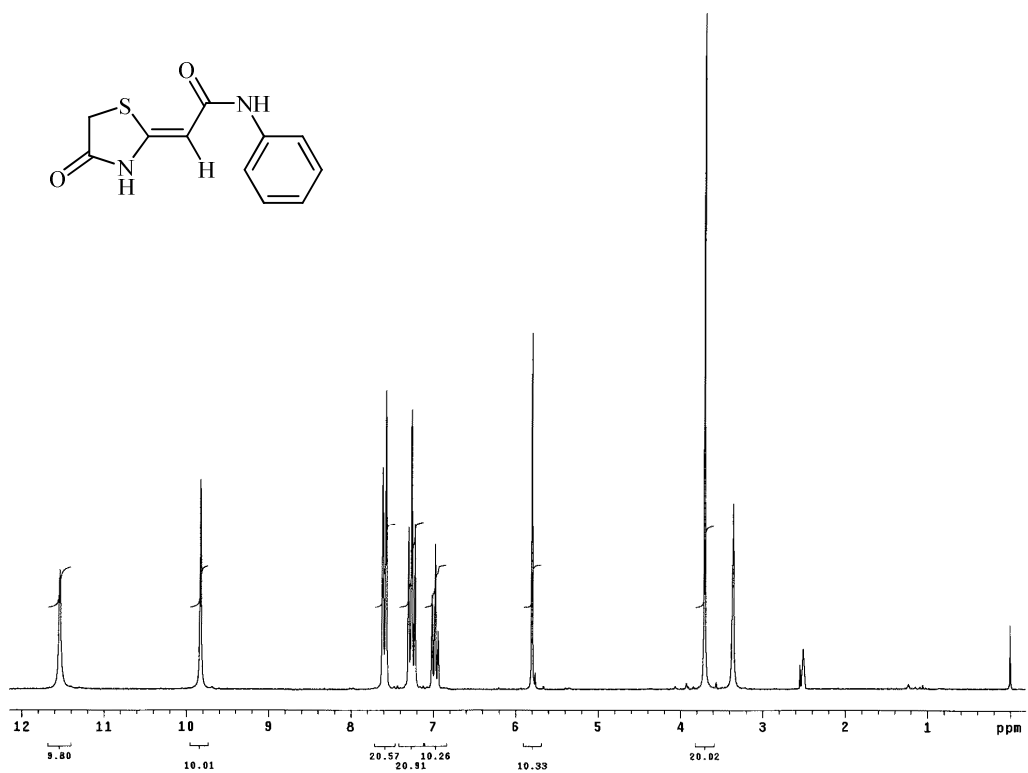
CH₂Cl₂. Metilen-hloridni sloj je, nakon sušenja nad bezv. Na₂SO₄, uparen i hromatografisan sistemom eluenata heptan/etil-acetat, na koloni sa 20 g silika-gela. Dobijeno je 197,0 mg (84%) čvrste supstance, bijele boje, **t.t. 169 °C**.

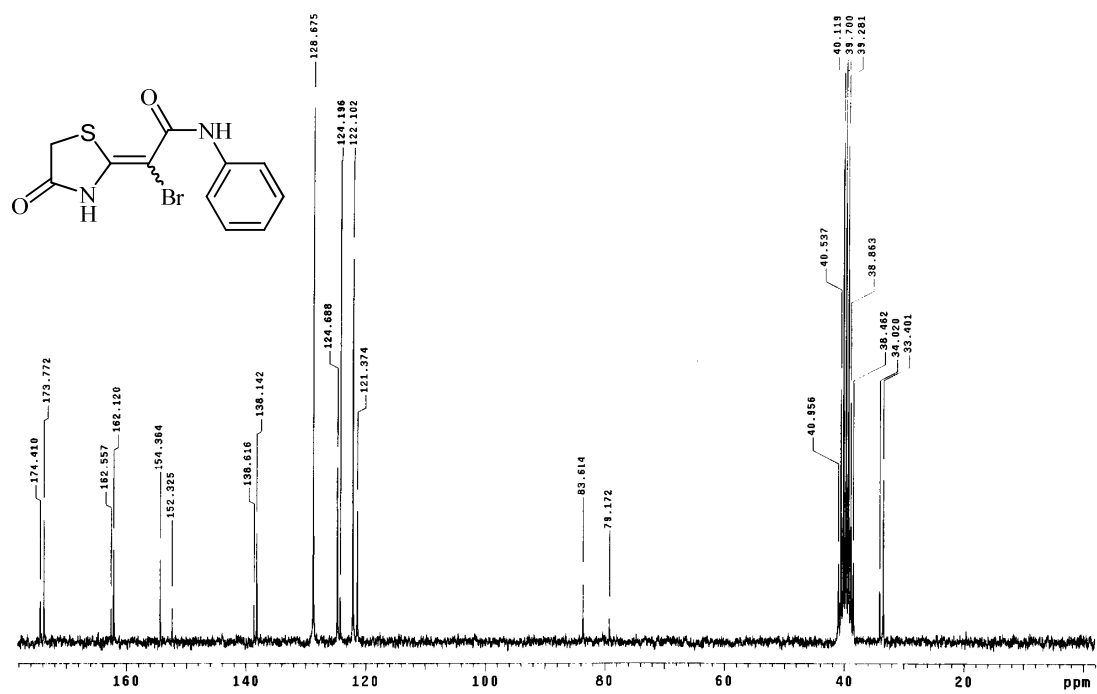
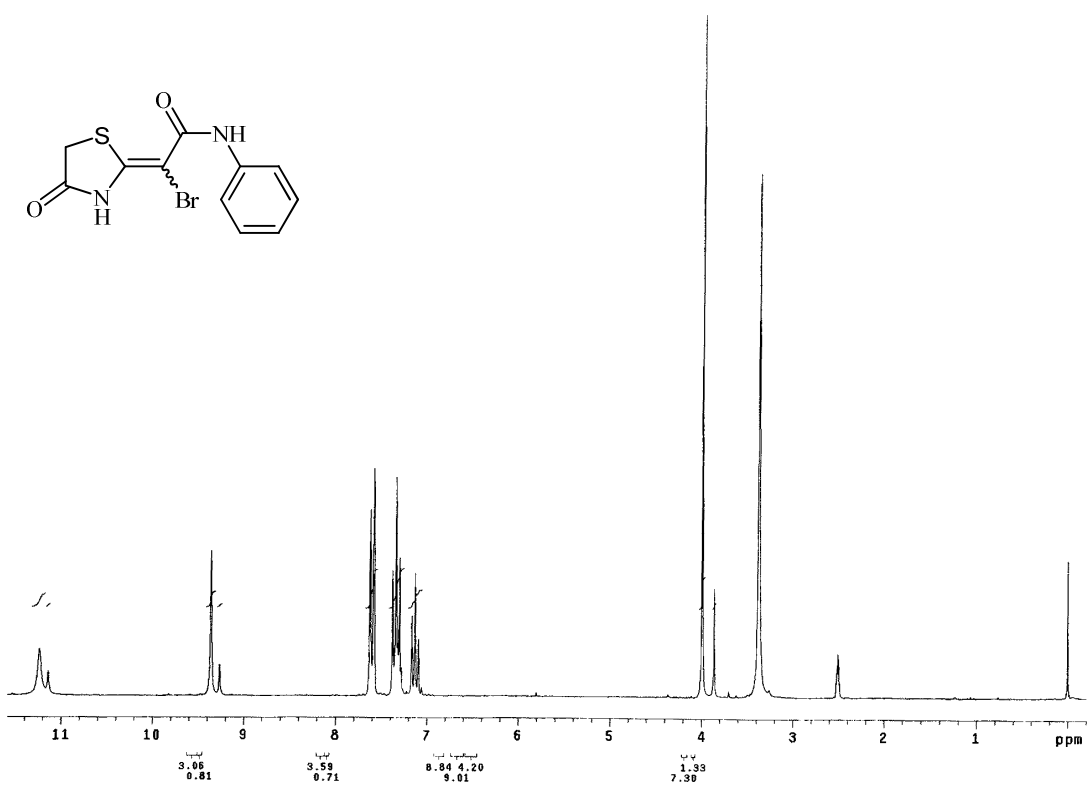
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2962, 2871, 1910, 1452, 1373, 1253, 1155, 957, 837, 792, 694, 595.

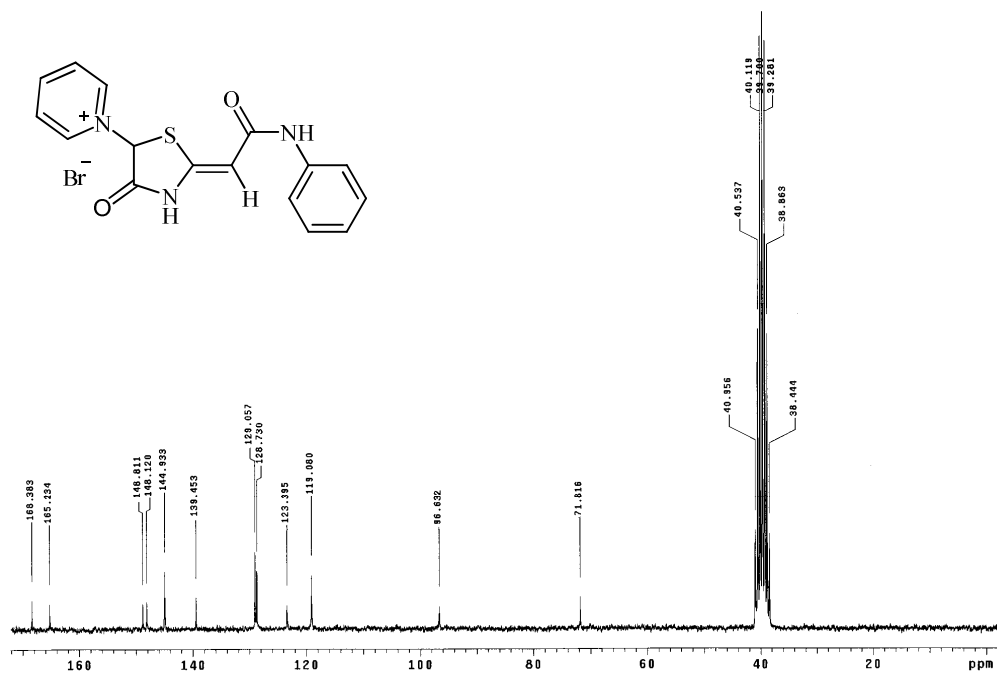
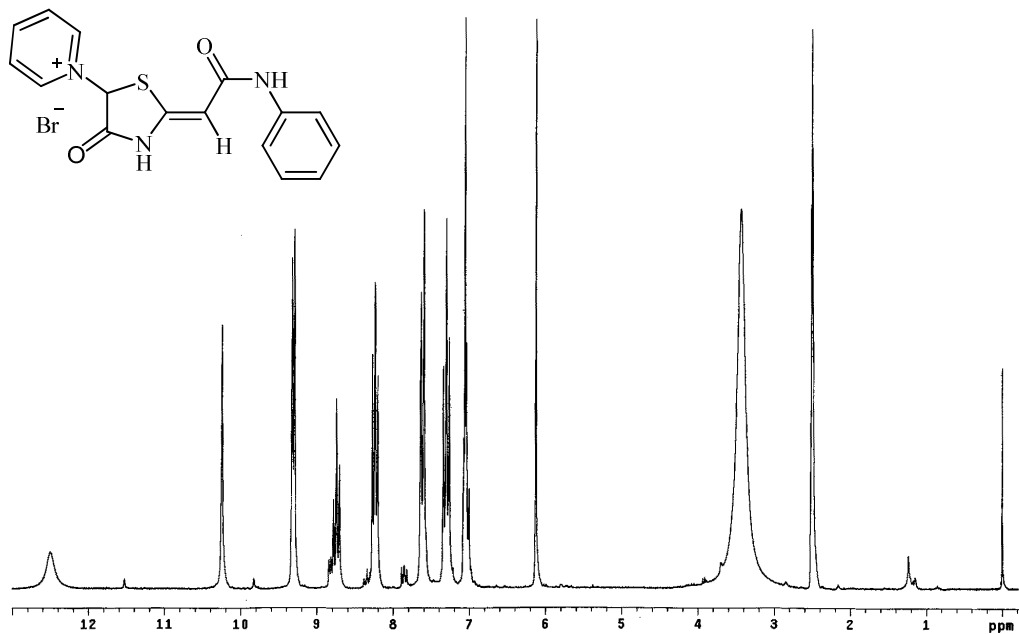
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,08-1,17 (m, 9H, CH₃), 2,46-2,58 (m, 6H, CH₂), 5,20 (s, 2H, CH₂), 6,89-7,05 (m, 11H, *m*-Ph i Bz), 7,13-7,36 (m, 6H, *o*-Ph).

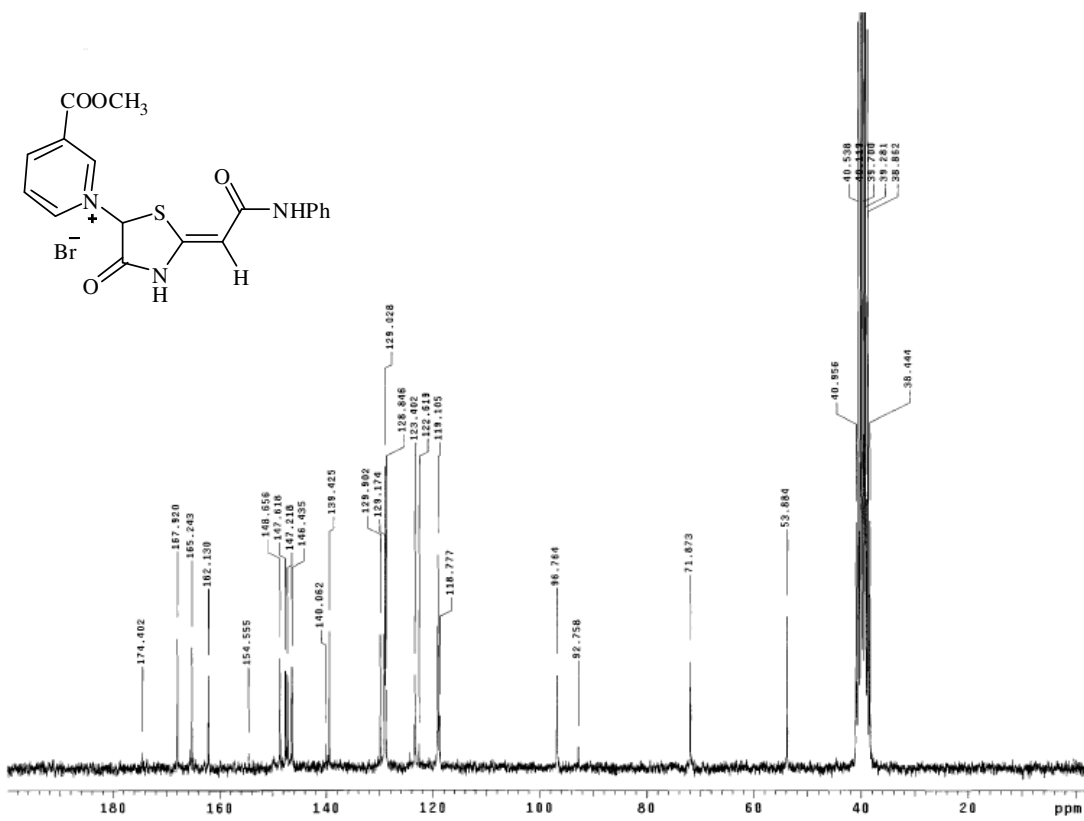
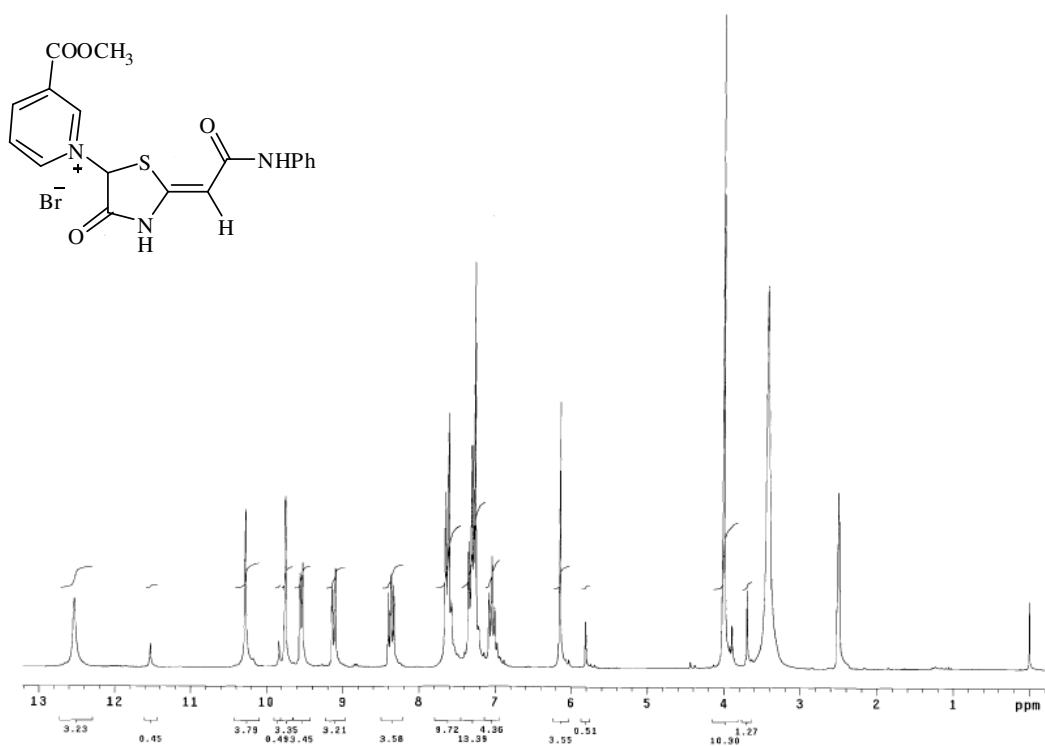
¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 15,1, 15,2, 15,4 (CH₃), 28,4, 28,5, 28,6 (CH₂), 53,2 (CH₂), 127,1 (*o*-Ph), 127,3 (*o*-Ph), 127,4 (*p*-Bz), 127,5 (C4-pirazol), 127,6 (*o*-Bz), 127,8 (C1-Ph), 128,1 (*m*-Bz), 128,4 (*m*-Ph), 130,2 (*m*-Ph), 130,3 (*o*-Ph), 130,7 (C1-Ph), 131,1 (C1-Ph), 137,8 (C1-Bz), 141,8 (C3-pirazol), 142,4 (C5-pirazol), 143,1 (*p*-Ph), 144,4 (*p*-Ph), 148,9 (*p*-Ph).

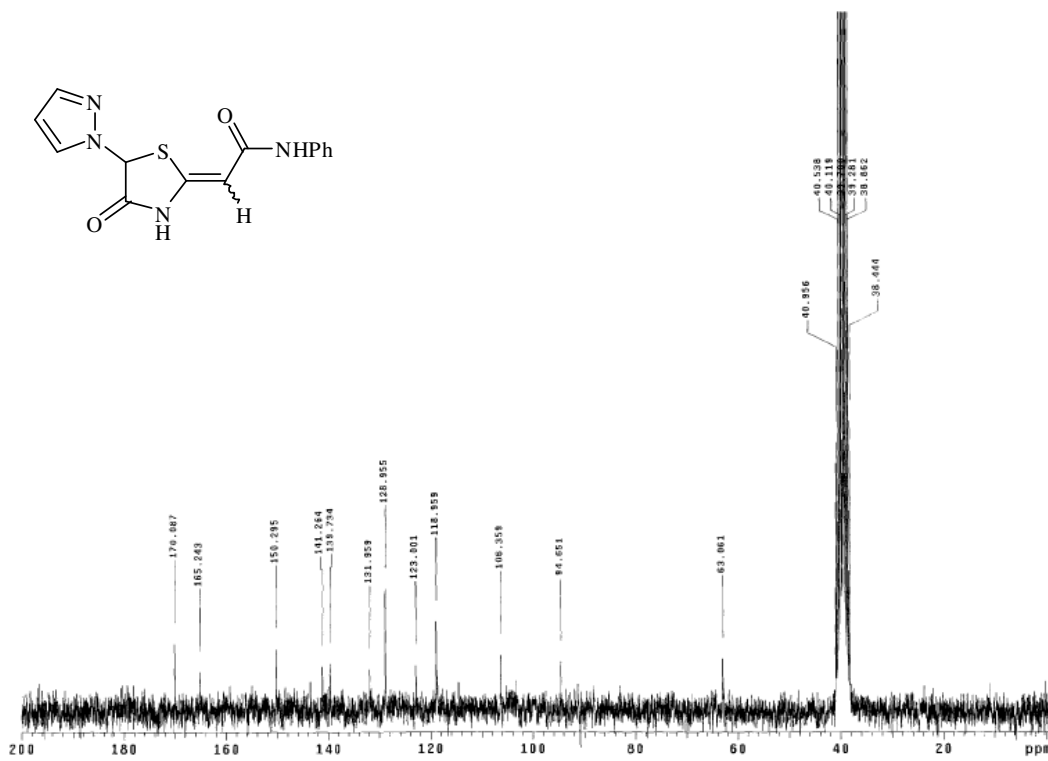
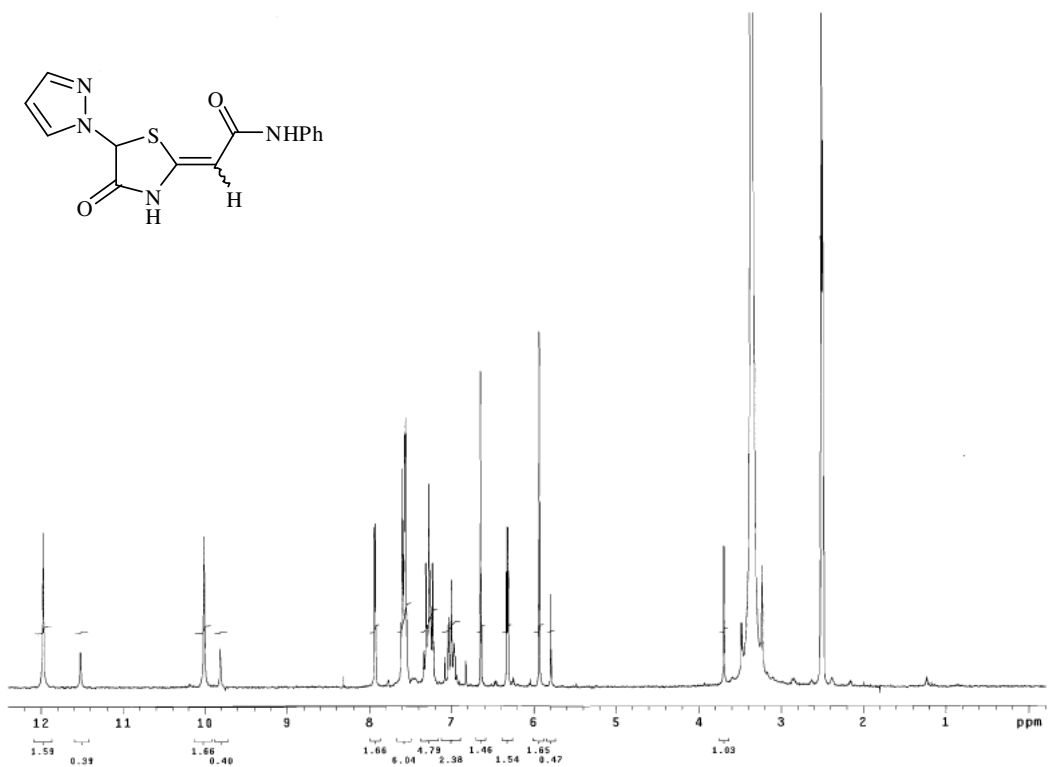
HRMS (EI, 70 eV): izračunato za C₃₄H₃₄N₂ [M]⁺: 470,27215; nađeno 470,27208.

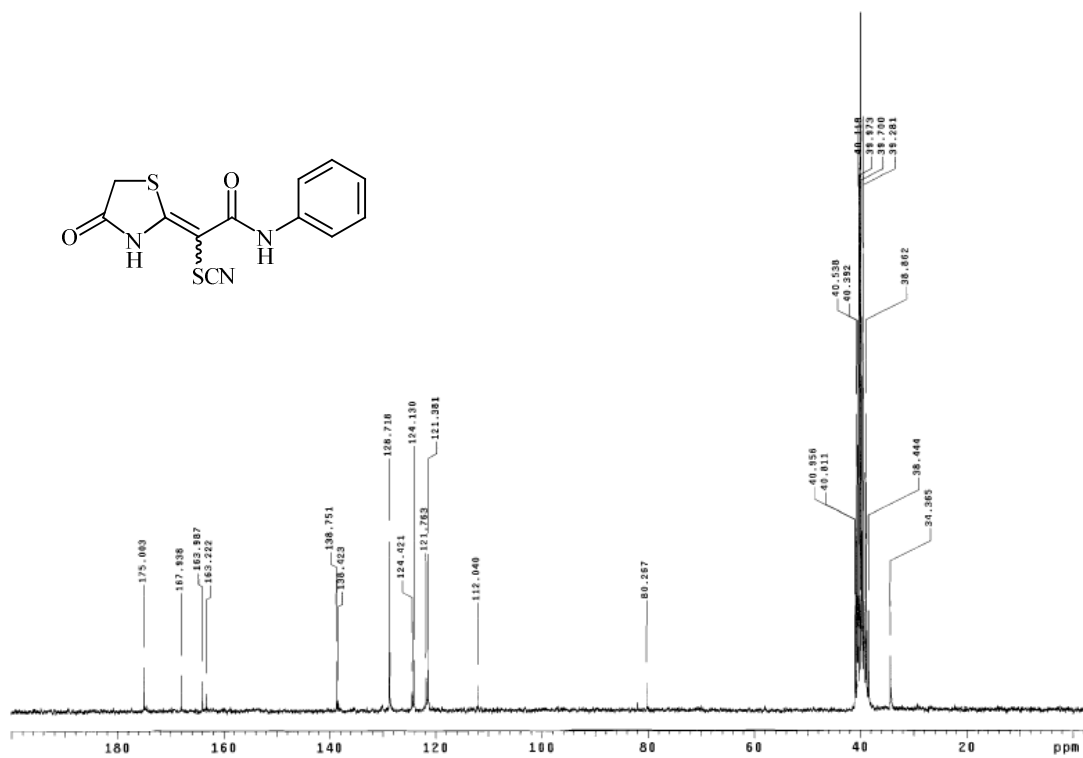
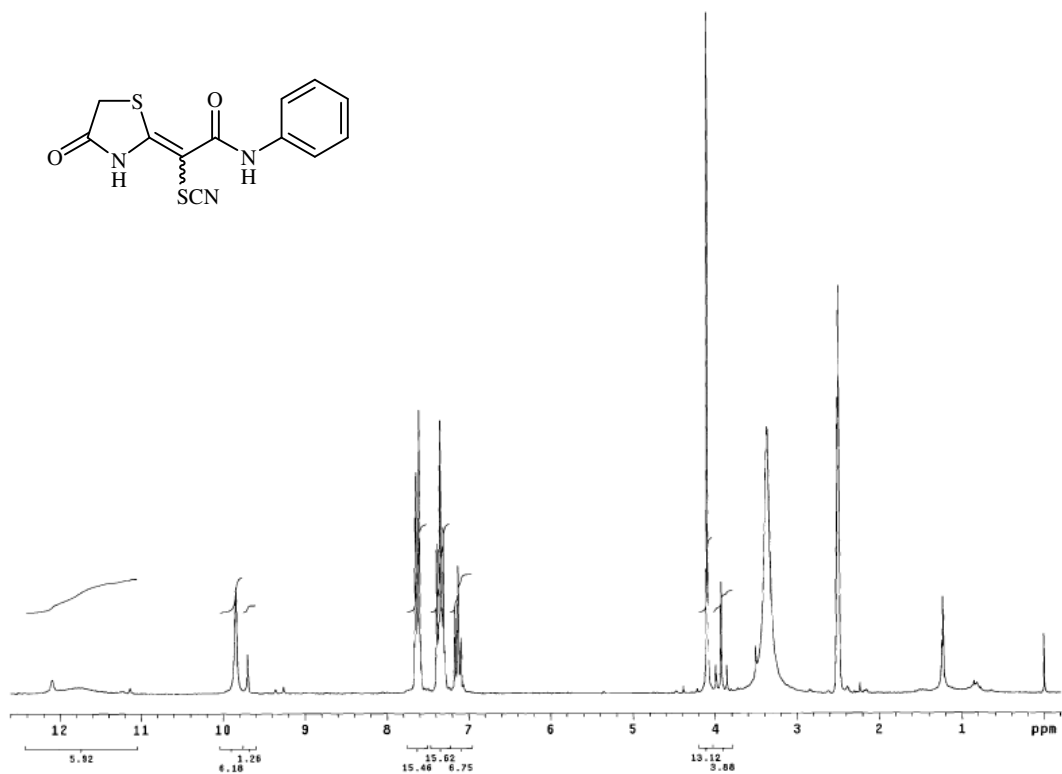
^1H ^{13}C NMR SPEKTRI ODABRANIH JEDINJENJA

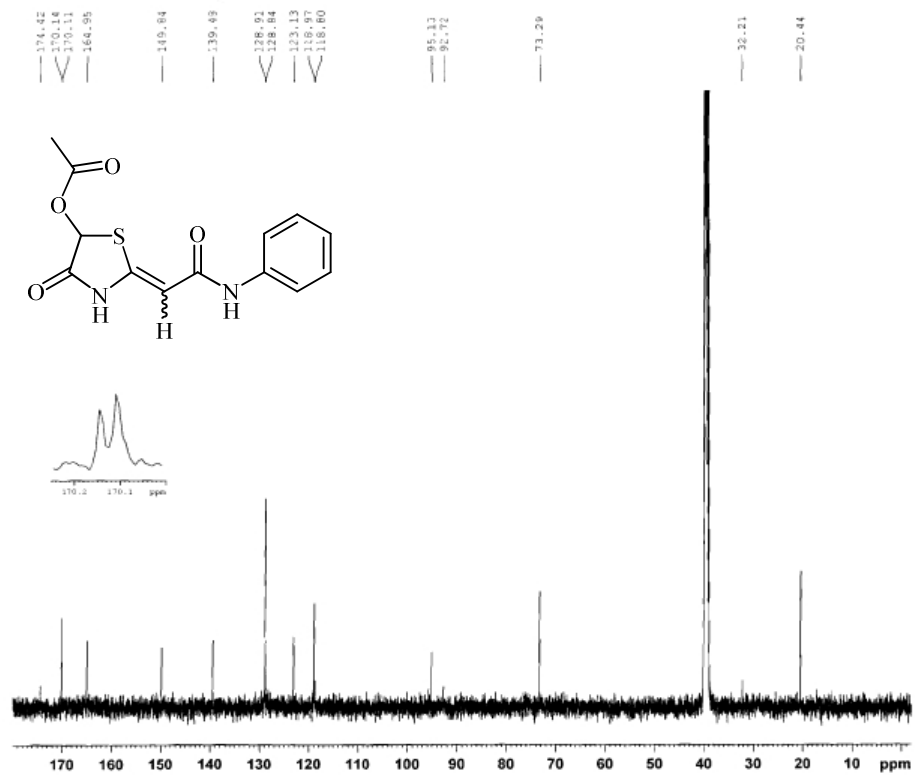
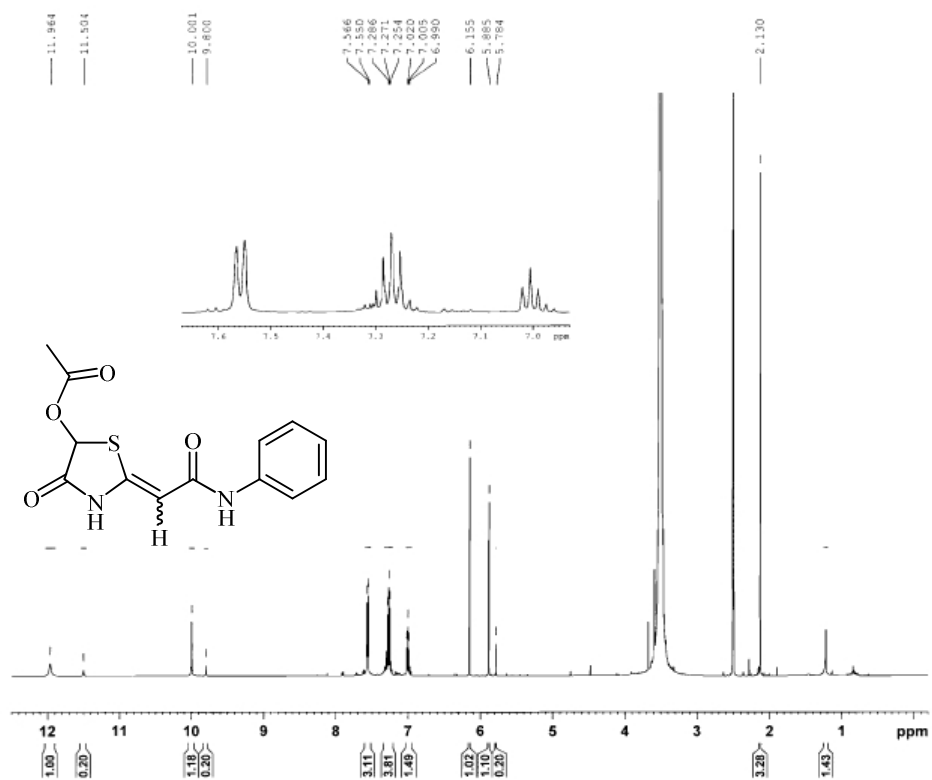


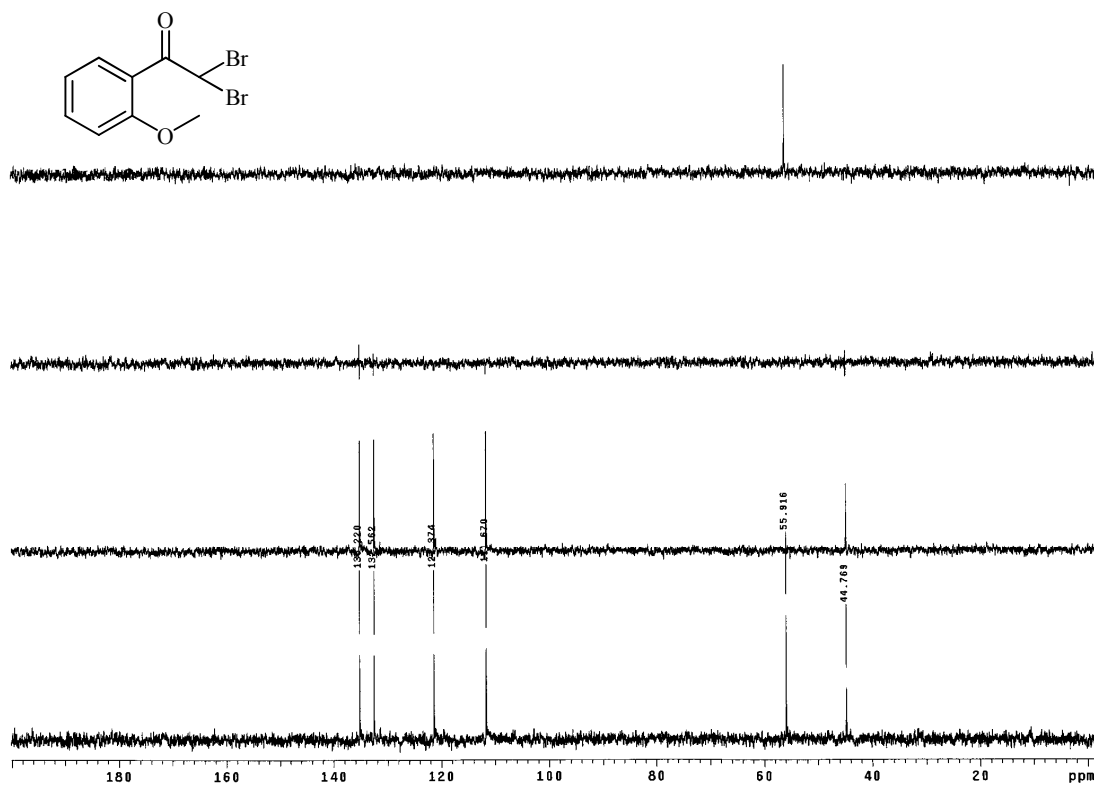
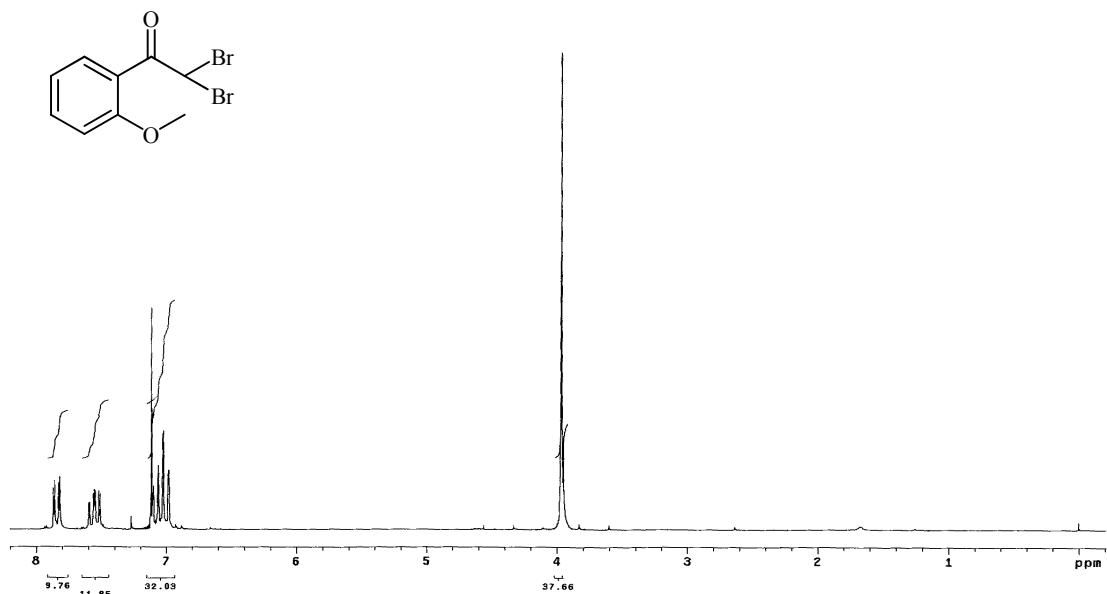


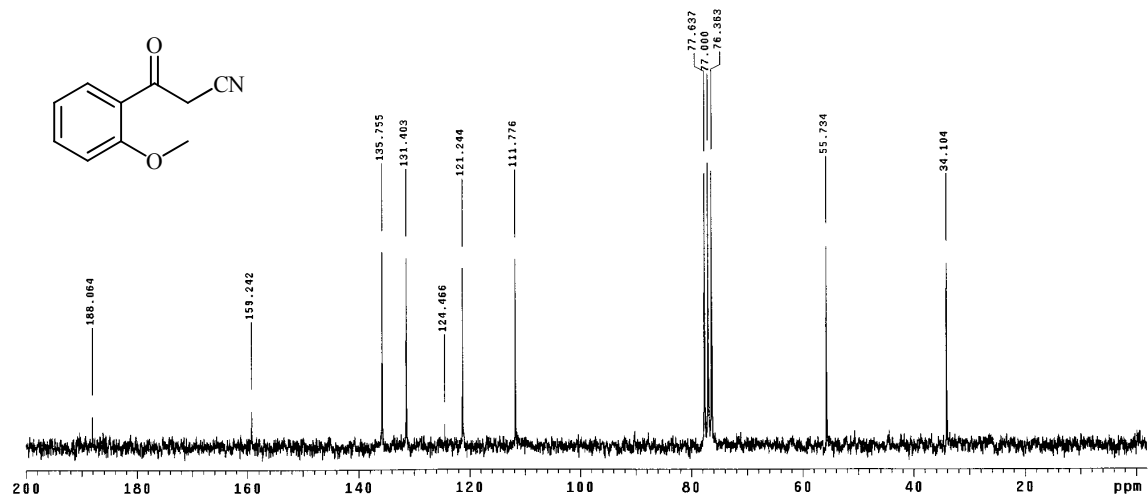
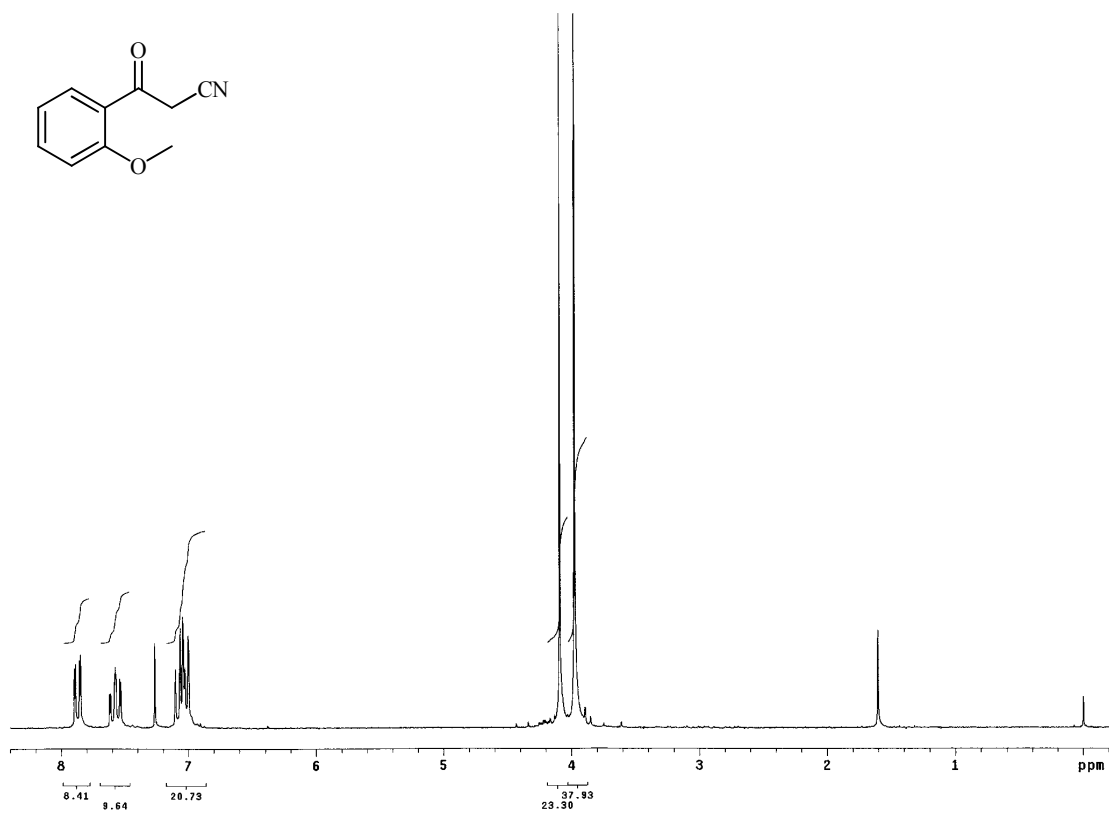


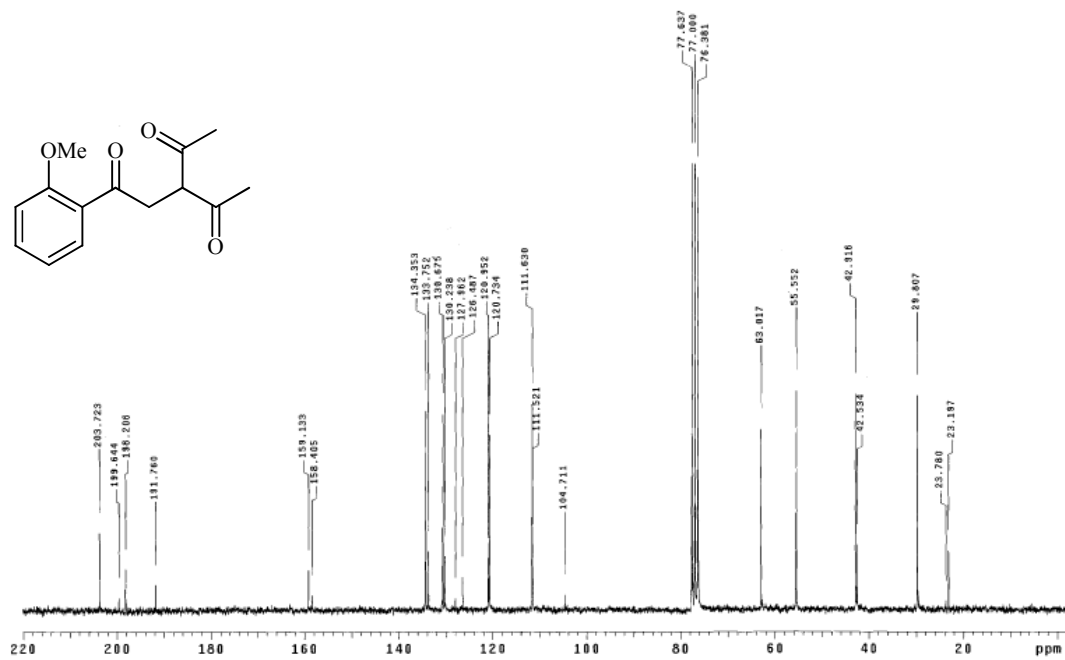
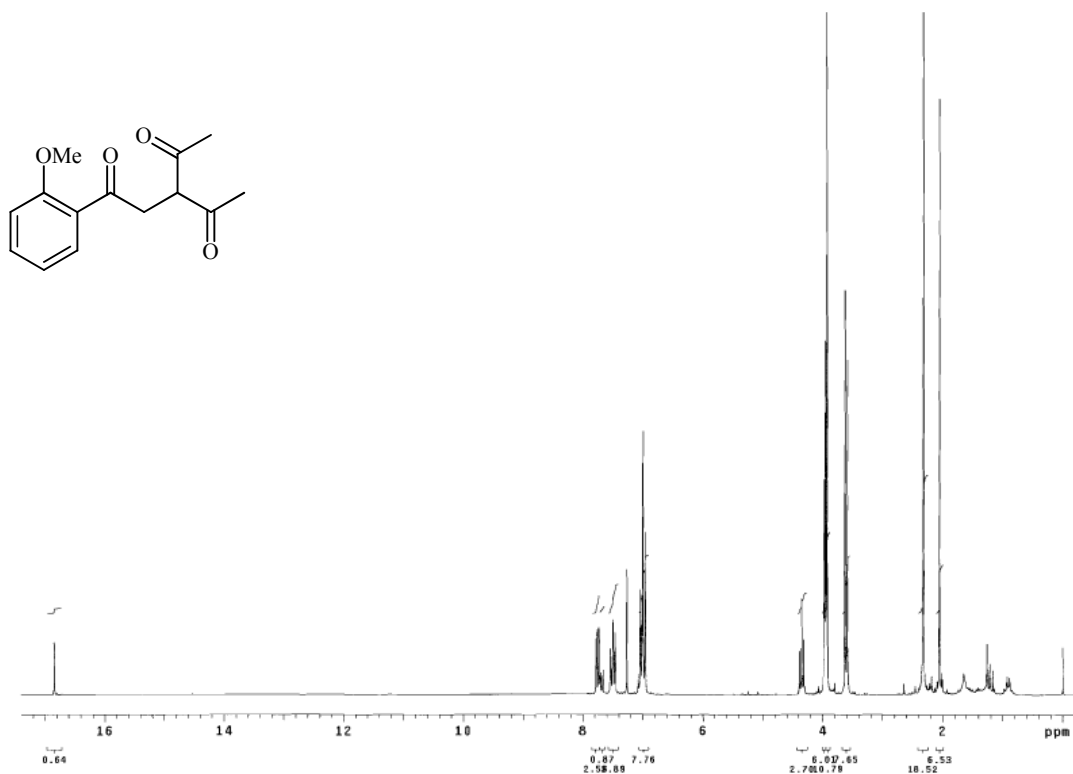


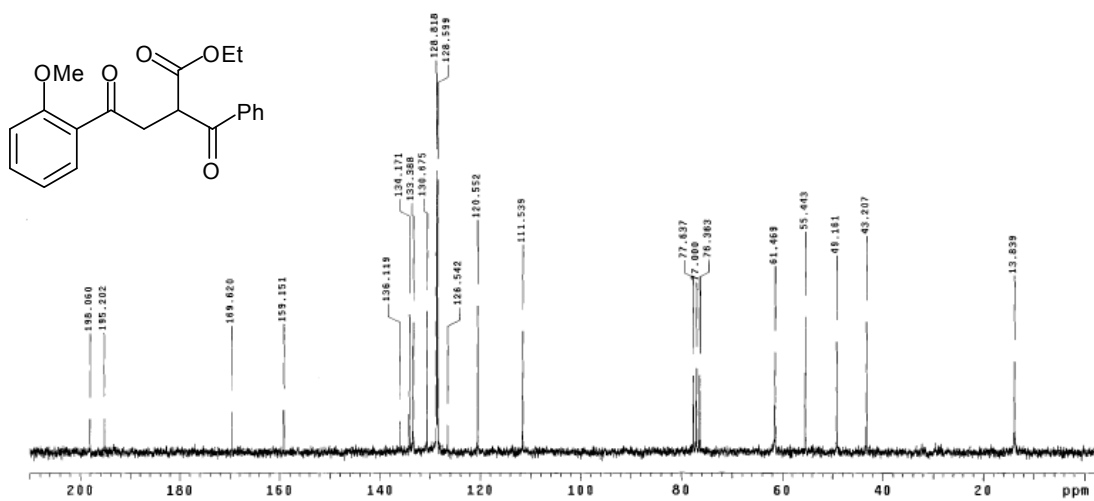
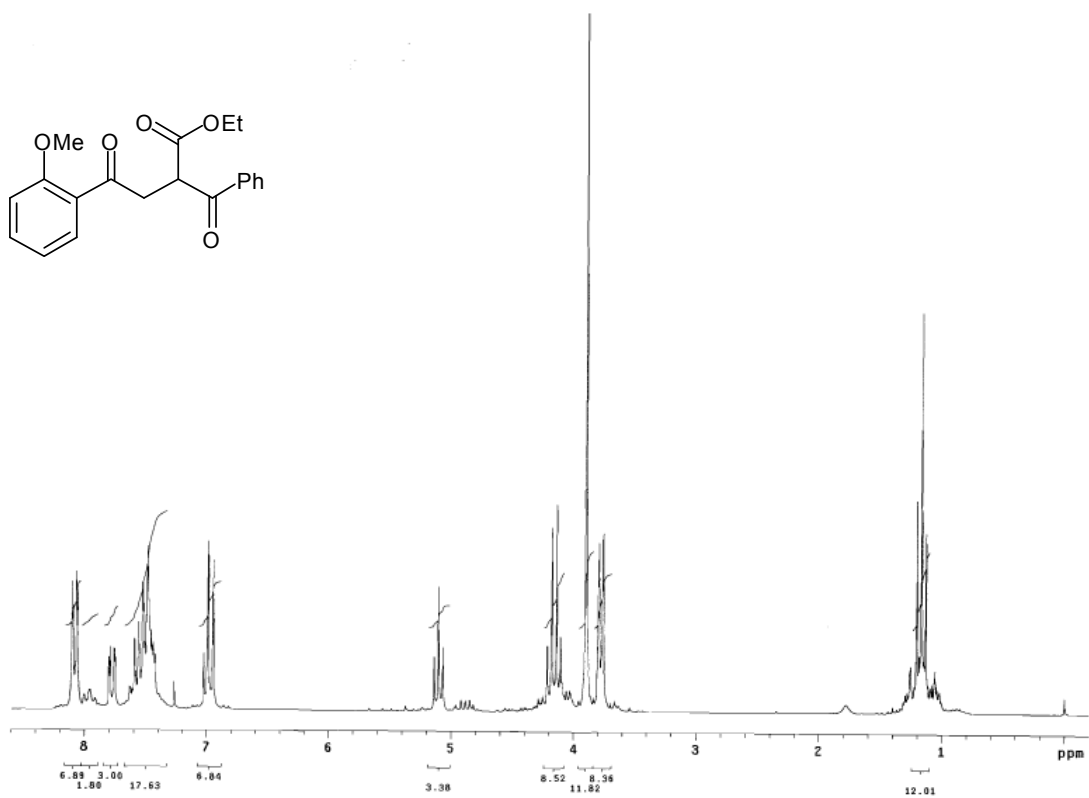


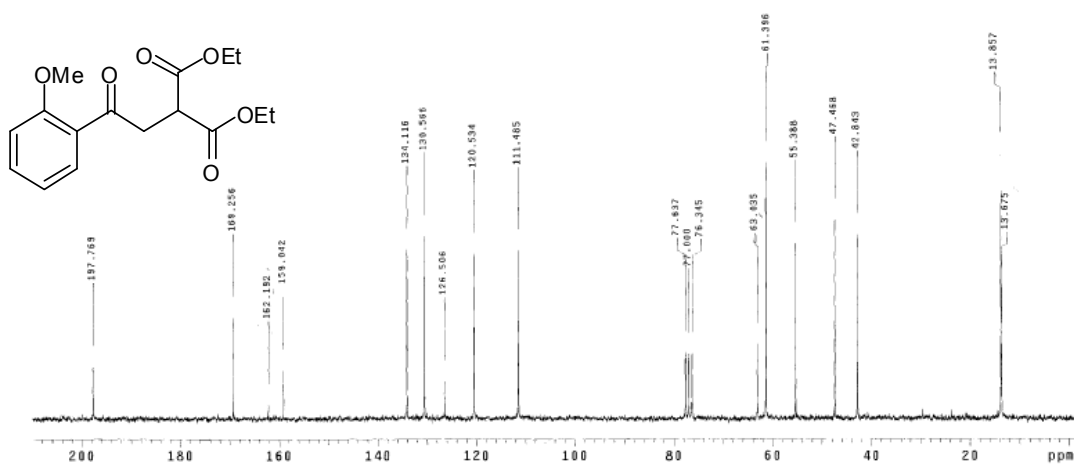
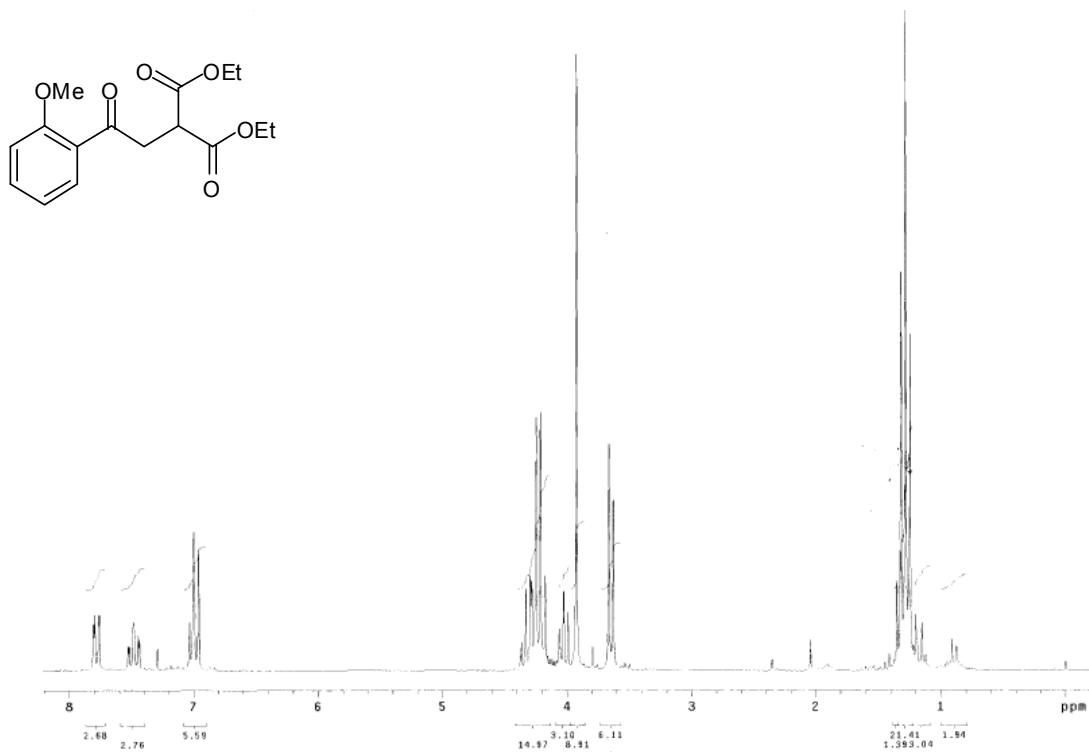


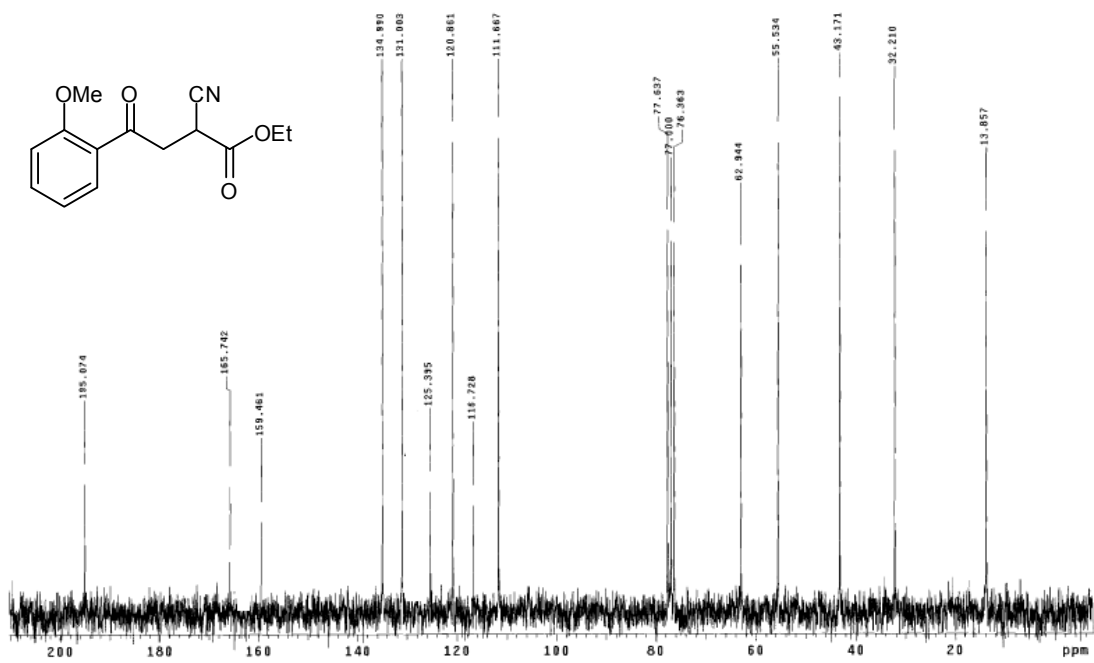
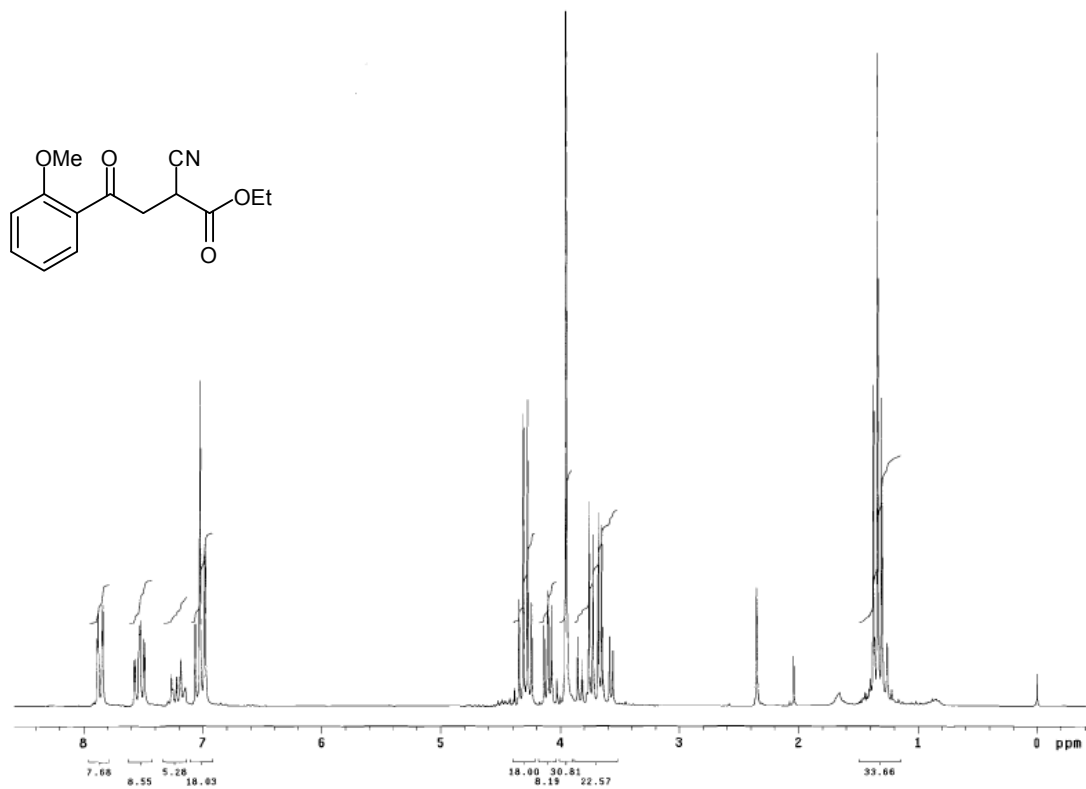


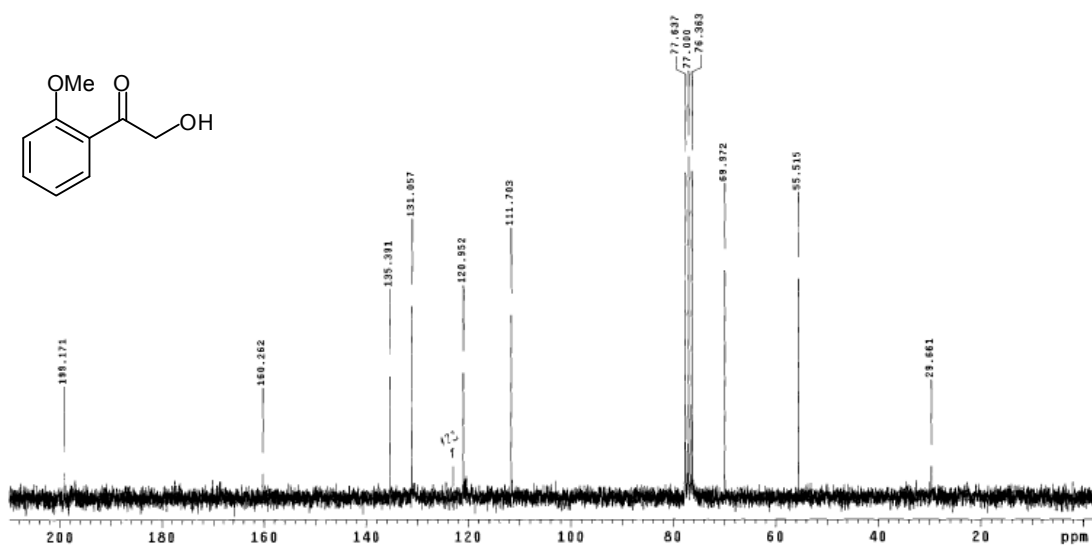
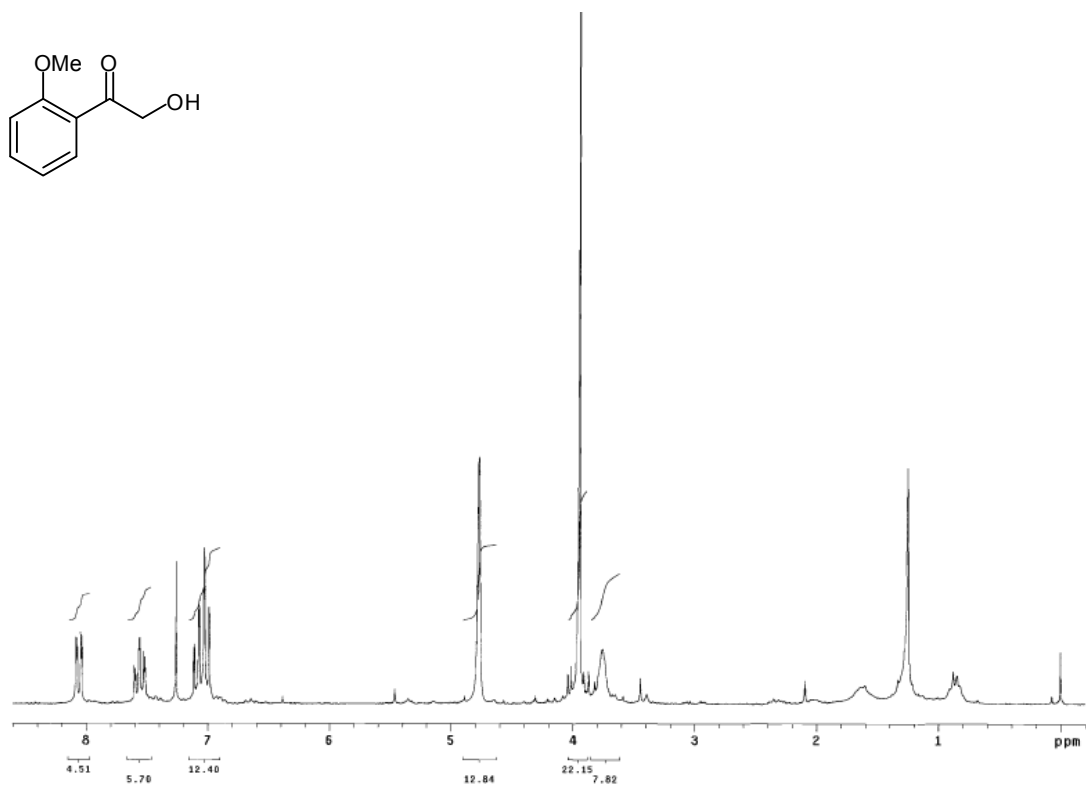


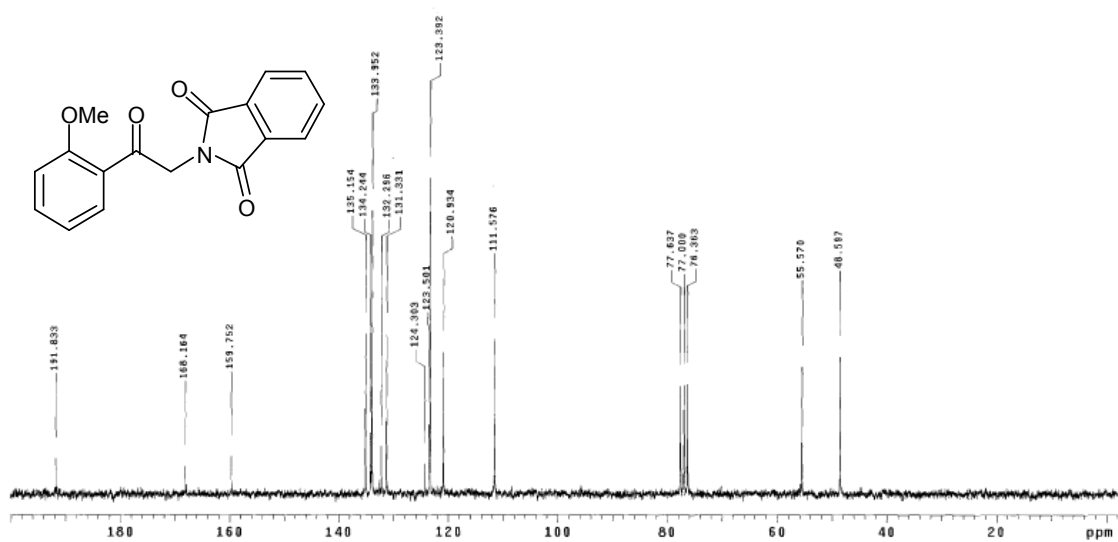
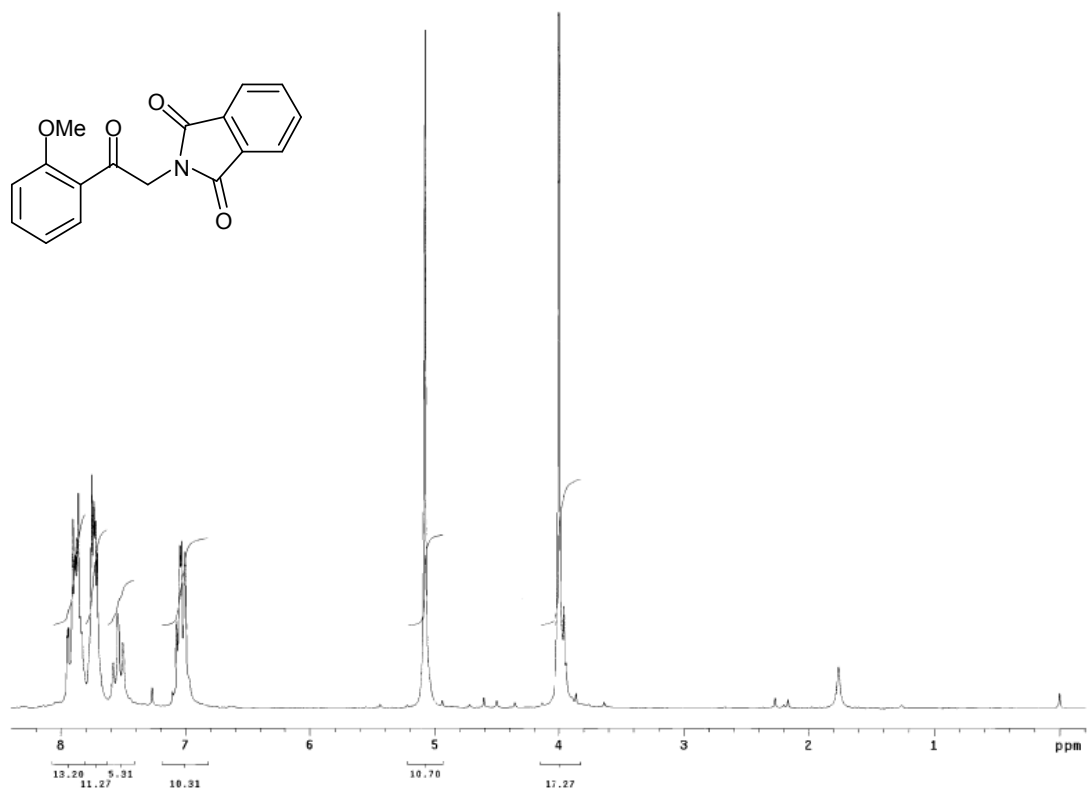












5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada je bio da se ispituju halofilne reakcije i njihova sintetička primjena na dva sistema: 2-alkiliden-4-oksotiazolidin vinil-bromidima i α,α -dibrom-2-metoksiacetofenonu.

U radu su ispitane halofilne reakcije vinil-bromida **1a** (R = NHPH) sa različitim nukleofilima: mekim, Ph_3P , AcS^- , Γ , Ac_2CH^- i SCN^- , tvrdim, F^- i AcO^- i srednje tvrdim, CN^- i N_3^- i sa različitim organskim bazama. Navedeni nukleofili su reagovali na tri načina, odnosno dobijene su tri vrste proizvoda: i) proizvod reduktivnog debromovanja dvostruke veze sa Ph_3P , AcS^- , Γ , Ac_2CH^- , CN^- i N_3^- i imidazolom, ii) proizvod susptitucije broma sa SCN^- i iii) C-5 funkcionalizovani proizvodi sa AcO^- i organskim bazama kao što su piridin, α -pikolin, β -pikolin, γ -pikolin, nikotinamid, metilnikotinat, hinolin, 4-aminopiridin i pirazol, dok baze kao što su izohinolin, akridin, 3,5-lutidin, 2,4,6-kolidin, pirazin, hinoksalin i 4-*N,N*-dimetilaminopiridin uopšte nisu reagovale. Samo neoluminozni, neutralni nukleofili kao što su piridin, α -pikolin, β -pikolin, γ -pikolin, nikotinamid, metalnikotinat, hinolin, 4-aminopiridin, pirazol i acetatni anjon omogućili su odigravanje reakcione sekvence $\text{S}_\text{N}\text{X}/\text{transfer broma}/\text{S}_\text{N}\text{C}$ dajući 5-susptituisane derivate. Na osnovu toga je zaključeno da je potrebno da baznost/nukleofilnost reagensa bude dovoljna za preuzimanje broma sa dvostruke veze i za stvaranje novog C-5 nukleofilnog centra (pKa 2,52-9,26), ali ne suviše visoka kako se ne bi odigrala konkurentna reakcija deprotonovanja laktamskog azota, što se najvjerovatnije dogodilo sa 4-*N,N*-dimetilaminopiridinom (pKa 9,7). Pirazin i hinoksalin nisu reagovali zbog slabe nukleofilnosti (pKa 0,6), dok je u slučaju voluminoznih nukleofila kao što su akridin, 3,5-lutidin, 2,4,6-kolidin i izohinolin prilaz reakcionom centru (bromu) bio sterno ometen. Pretpostavljeno je da je u slučaju imidazola (pKa 7,0) nastao stabilan bromonijum-jon koji nije dalje reagovao, zaustavljajući reakciju u prvoj fazi reduktivnog debromovanja. Isti reakcioni ishod u slučaju AcS^- , Γ , Ac_2CH^- i CN^- je rezultat dominantnog procesa dimerizacije ($\text{Nu-Br} + \text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu-Nu} + \text{Br}^-$). Bromofilna reakcija u slučaju fluorida prvi je primjer ovakve reakcije za dati nukleofil, a inicijalno nastala nestabilna BrF vrsta je najvjerovatnije prevedena u manje reaktivne vrste pod datim reakcionim uslovima. Kako supstitucione reakcije sa brom-azidom, koji se stvara preuzimanjem broma sa dvostruke veze, nisu opisane u literaturi, one se nisu odigrale ni u ovom slučaju, što objašnjava nastanak samo dehalogenovanog proizvoda u reakciji sa viškom azida. Sličan ishod i sa trifenilfosfinom je najvjerovatnije rezultat reverzibilnosti poslednje faze ove kaskadne

reakcije u kojoj treba da dođe do supstitucije broma. Tiocijanatni jon je reagovao drugačije i dao proizvod supstitucije broma na dvostrukoj vezi što se pripisuje već poznatoj osobini Br–SCN vrste da u reakcijama učestvuje kao donor tiocijano-grupe.

U reakciji α,α -dibrom-2-metoksiacetofenona sa različitim *N*- (ftalimid), *S*- (AcS⁻ i SCN⁻), *O*- (H₂O) i *C*-nukleofilima (anjoni dobijeni iz aktiviranih metilenskih jedinjenja kao što su acetilaceton, etil-benzoilacetat, dietil-malonat i etil-cijanoacetat) dobijeni su α -monosupstituisani acetofenoni, na osnovu čega se zaključuje da se dibrom-derivati mogu upotrijebiti kao sintetički ekvivalenti α -monobromacetofenona. Ranije opisani kaskadni mehanizam S_NX/S_NC potvrđen je za sve *C*-nukleofile detekcijom (ili izolovanjem) monobromida kao intermedijera. Sa anjonom dobijenim iz malonitrila kao proizvod je dobijen 2-aroil-1,1,3,3-tetracijanopropen, što je objašnjeno dvostrukom S_NC supstitucijom, praćenom oksidacijom. Sa piridinom kao *N*-nukleofilom najvjerovatnije je došlo do stvaranja monopiridinium-soli, koja je zatim podlegla raskidanju C–C veze dajući *o*-metoksibenzoevu kiselinu kao krajnji proizvod.

Suzuki-Miyaura reakcija vinil-bromida **1** sa derivatima arilbornih kiselina nije dala očekivani rezultat, već je kao proizvod dobijen samo 4-oksotiazolidin. Ovo je pripisano transferu protona iz rastvarača, 1,4-dioksan/voda, nakon oksidativne adicije C–Br veze na Pd(0) i stvaranja organopaladijum(II)-hidrida, iz koga se reduktivnom eliminacijom dobija tiazolidin. Nasuprot ovome, Suzuki-Miyaura reakcija je uspješno izvedena sa *N*-supstituisanim tribrompirazolima uz visoku regioselektivnost, pri čemu su sintetisani 5-supstituisani 3,4-dibrompirazoli sa 1,1 ekvivalentom arilbornih kiselina, 3,5-disupstituisani 4-brompirazoli sa 2,2 ekvivalenta arilbornih kiselina i 3,4,5-trisupstituisani derivati sa 3,5 ekvivalenata arilbornih kiselina. Regioselektivnost ovih reakcija se može objasniti većom elektrofilnošću C-5 i C-3 atoma pirazolovog prstena koji se nalaze u susjedstvu azota, jer se u reakciji sa polihalogenidima nukleofilni kompleks paladijuma(0) oksidativno adira prvo na elektron-najdeficitarniji ugljenik u molekulu.

S obzirom na to da sintetizovani derivati 2-alkiliden-4-oksotiazolidina spadaju u grupu *push-pull* alkena, koji sa jedne strane dvostruke veze sadrže jednu ili dvije elektron-donorske grupe, a sa druge strane jednu ili dvije elektron-privlačne grupe, urađena je i kvantifikacija *push-pull* efekta dvostruke veze ovih jedinjenja. Za tu svrhu su upotrebljena tri parametra: dužina C=C dvostruke veze ($d_{C=C}$), razlika ¹³C NMR hemijskih pomeranja ugljenika ove veze ($\Delta\delta_{C=C}$) i količnik popunjenosti π -vezivne i π^* -antivezivne orbitale dvostruke veze (π^*/π), koji su svi teorijski izračunati. Odlična korelacija izračunatih i eksperimentalnih vrednosti ¹³C NMR hemijskih pomeranja za sva ispitana jedinjenja ($R^2 = 0,987$) dokaz je da su teorijski dobijene strukture, na

B3LYP/6-31G(d) nivou, korektne, a odlična korelacija između ova tri parametra znači da se svi mogu pozdano upotrijebiti kao mjerilo jačine *push-pull* efekta. Svi parametri su pokazali visoku osjetljivost i na promjene u supstituciji na udaljenijim djelovima molekula, kao na primjer u C-5 položaju tiazolidinskog prstena. Na primjer, efekat piridina, pirazola, tetrahidropiridina i samo vodonika u C-5 položaju odražava se na numeričke vrijednosti ovih parametara, koje ukazuju na blagi porast *push-pull* efekta u navedenoj seriji jedinjenja.

6. CONCLUSION

The aim of the present work was to study halophilic reactions and their synthetic application on two systems: 2-alkylidene-4-oxothiazolidines vinyl bromides and α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone.

Halophilic reactions of vinyl bromide **1a** (R = NPh) with different nucleophiles were investigated: soft, Ph_3P , AcS^- , Γ^- , Ac_2CH^- i SCN^- ; hard, F^- and AcO^- , medium hard, CN^- and N_3^- and various organic bases. All these nucleophiles reacted in three ways, i.e. three type of products were obtained: i) products of reductive dehalogenation with Ph_3P , AcS^- , Γ^- , Ac_2CH^- , CN^- , N_3^- and imidazole, ii) bromine substitution product with SCN^- and iii) C-5 functionalized products with AcO^- and organic bases like pyridine, α -picoline, β -picoline, γ -picoline, nicotinamide, methyl nicotinate, quinoline, 4-aminopyridine, pyrazole, while organic bases such as isoquinoline, acridine, 3,5-lutidine, 2,4,6-collidine, pyrazine, quinoxaline and 4-*N,N*-dimethylaminopyridine did not react. In fact, C-5 substituted derivatives were obtained only with not too large, neutral nucleophiles and acetate anion by the $\text{S}_\text{N}\text{X}$ /bromine transfer/ $\text{S}_\text{N}\text{C}$ reaction sequence. Conclusion drawn on the basis of this observation is that the basicity/nucleophilicity of the reagent should be enough for the bromine abstraction and for the formation of a new nucleophilic center at the C-5 position of the ring (pKa 2.52-9.26), but not too high to avoid a concurrent abstraction of lactam proton, which most probably took place with 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (pKa 9.7). Pyrazine and quinoxaline did not react due to the low nucleophilicity (pKa 0.6), while voluminous nucleophiles such as acridine, 3,5-lutidine, 2,4,6-collidine and isoquinoline did not react due to the steric hindrance. It is assumed that the formation of the stable bromonium ion in the case of imidazole prevented the above mentioned reaction sequence and resulted only in debromination of the C=C double bond. The same reaction outcome observed with AcS^- , Γ^- , Ac_2CH^- and CN^- is explained by the dominant dimerization ($\text{Nu-Br} + \text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu-Nu} + \text{Br}^-$). Bromophilic reaction in the case of the fluoride anion is the first example of such reaction for this nucleophile. The initially formed, unstable BrF species was, most probably, transformed into less reactive species under the reaction conditions employed. In the reaction with an excess of sodium azide only dehalogenation was observed. Since substitution reactions of bromoazide, formed in the first step, have not yet been described in the literature, they did not occur in the present case, as well. Similar reaction outcome observed when vinyl bromide was allowed to react with triphenylphosphine results from the reversible last

step in which C-5 alkyl bromide should undergo S_NC substitution reaction. In the case of thiocyanate, the initially formed $BrSCN$, which is known as a thiocyanate group donor, reacted with the nucleophilic exocyclic carbon of the $C=C$ double bond yielding the bromine substitution product.

In the second part of this work, the reactions of α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone with various *N*- (phthalimide), *S*- (AcS^- i SCN^-), *O*- (H_2O) i *C*-nucleophiles (anions derived from active methylene compounds such as acetylacetone, ethyl benzoylacetate, diethyl malonate and ethyl cyanoacetate) were examined. α -Monosubstituted derivatives were obtained in all cases, meaning that dibromides can be used as synthetic equivalents of monobromides. The above mentioned cascade S_NX/S_NC process was confirmed for all *C*-nucleophiles by the detection (or isolation) of monobromide as an intermediate. In the reaction of α,α -dibromo-2-methoxyacetophenone with the anion derived from malononitrile, 2-aryl-1,1,3,3-tetracyanopropene was isolated which was explained by a double S_NC displacement reaction followed by oxidation. In the case of pyridine as a nucleophile, mono pyridinium salt was probably formed, but it underwent the $C-C$ bond cleavage resulting in *o*-methoxybenzoic acid as the sole product.

Next, the Suzuki-Miyaura reaction of vinyl bromide **1a** with aryl boronic acid derivatives was examined. However, the expected tetrasubstituted alkenes were not obtained. Only 4-oxothiazolidine was isolated from the reaction mixture. This outcome was ascribed to the proton transfer from the solvent (1,4-dioxane/water) occurred after the oxidative addition of $C-Br$ bond onto the $Pd(0)$ and the formation of organopalladium(II)hydride, from which thiazolidine was obtained by the reductive elimination. On the contrary, Suzuki-Miyaura reaction performed with the *N*-substituted tribromopyrazoles showed high regioselectivity yielding 5-substituted 3,4-dibromopyrazoles with 1.1 equivalent of aryl boronic acids, 3,5-disubstituted 4-bromo derivatives with 2.2 equivalents of aryl boronic acids and 3,4,5-trisubstituted derivatives with 3.5 equivalents of aryl boronic acids. The observed regioselectivity can be ascribed to the higher electrophilicity of the C-5 and C-3 atoms in the pyrazole ring.

The synthesized 2-alkylidene-4-oxothiazolidine derivatives belong to the group of the so called *push-pull* alkenes, possessing one or two electron-donating substituents at one end of the $C=C$ double bond and one or two electron-accepting groups at the other. The strength of the *push-pull* effect was quantified by means of three parameters: the length of the $C=C$ double bond ($d_{C=C}$), ^{13}C NMR chemical shift difference ($\Delta\delta_{C=C}$) of the two carbons of the double bond and the quotient of the occupation numbers of π -bonding and π^* -antibonding orbitals of the double bond (π^*/π). All three parameters

were obtained from theoretical calculations. An excellent correlation between the calculated and the experimental ^{13}C NMR chemical shifts ($R^2 = 0.987$) proved that useful structures were theoretically obtained, employing the B3LYP/6-31G(d) theory level. All three parameters also showed an excellent correlation between each other, which means that all they can be considered reliable for the quantification of the *push-pull* effect in the studied compounds. In fact, all they proved to be a very sensitive measure of donor-acceptor interaction through the double bond, influenced even by substituent changes in remote positions, i.e. C-5 atom in the ring. For example, the electronic effects of pyridine, pyrazole, tetrahydropyridine and hydrogen at that position affected the numerical values of the parameters, which indicated a slight increase in the *push-pull* effect along the series.

LITERATURA

1. M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, **2007**, 6. izd., Wiley, New York, str. 425-656
2. N. S. Zefirov, D. I. Makhon'ov, *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 615
3. X. Li, X. Jiang, H. Pan, J. Hu, W. Fu, *Pure & Appl. Chem.*, **1987**, 59, 1015
4. R. G. Pearson, R. L. Dillon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 2439
5. R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 71
6. A. Pross, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 214
7. R. A. Rossi, A. B. Pierini, S. M. Palacios, *J. Chem. Educ.*, **1989**, 66, 720
8. M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6. izd., Wiley, New York, **2007**, str. 443-446
9. W. R. Bowman, D. Rakshit, M. D. Valmas, *J. Chem. Perkin Trans. I*, **1984**, 2327
10. G. A. Russell, E. G. Janzen, E. T. Strom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4155
11. G. A. Russell, E. G. Janzen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4153
12. G. A. Russell, E. G. Janzen, E. T. Strom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1807
13. C. D. Beadle, W. R. Bowman, J. Prousek, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4979
14. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533
15. T.-L. Ho, *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 1
16. R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827
17. J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 16
18. B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1841
19. T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, J. T. Gregory, W. L. Beears, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1004
20. T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, M. R. Frederick, F. T. Fiedorek, R. A. Bankert, J. T. Gregory, W. L. Beears, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 1323
21. K. P. Vollhardt, N. E. Shore, *Organska hemija*, prevod B. A. Šolaja, **1997**, 2. izd., str. 175-200

22. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, **2005**, 4. izd., str. 407-445
23. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, **2005**, 4. izd., str. 237-238
24. F. M. Laskovics, E. M. Schulman, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 759
25. C. Y. Meyers, V. M. Kolb, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1985
26. G. M. Whitendes, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1379
27. A. E. Greene, J. C. Miller, J. C. Ourisson, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 186
28. A. Jonczyk, A. Kwast, M. Makosza, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1192
29. W. G. Kofron, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4126
30. F. L. Hedberg, H. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 870
31. R. F. Langler, J. A. Pincock, *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 2316
32. R. Seshadri, W. J. Pegg, M. Israel, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2596
33. O. Dahl, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1978**, 947
34. S. I. Al-Khalil, W. R. Bowman, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 461
35. R. C. Mebane, K. M. Smith, D. R. Rucker, M. P. Foster, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1459
36. a) X. Li, H. Pan, X. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4937; b) X. Li, H. Pan, X. Jiang, Z. Zhan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, 24, 871; c) X. Li, X. Jiang, H. Pan, W. Fu, *Pure and Appl. Chem.*, **1987**, 59, 1015
37. V. N. Shishkin, I. V. Tarasova, K. P. Butin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, 54, 2379
38. A. M. Gentile, P. Mencarelli, *Gazzetta Chimica Italiana*, **1988**, 118, 609
39. G. R. Underwood, P. E. Dietze, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5225
40. E. Kober, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2270
41. B. Banks, M. R. Cargill, G. Sandford, A. J. Tadeusiak, H. Westemeier, D. S. Yufit, J. A.K. Howard, P. Kilickiran, G. Nelles, *J. Fluor. Chem.*, **2010**, 131, 627
42. C. W. Jefford, U. Burger, *Tetrahedron. Lett.*, **1973**, 2483
43. V. Mark, *Tetrahedron. Lett.*, **1961**, 295
44. Y. Shen, B. Yang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1394

45. W. T. Miller, C. S. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5008
46. R. Filler, F. A. Avonda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 943
47. S. Yasui, K. Itoh, A. Ohno, *Heteroatom chemistry*, **2001**, *12*, 217
48. A. J. Speziale, C. C. Tung, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1353
49. T. S. Butcher, F. Zhou, M. R. Detty, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 169
50. T. S. Butcher, M. R. Detty, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 177
51. T. S. Butcher, M. R. Detty, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5677
52. D. F. Moser, T. Bosse, J. Olson, J. L. Moser, I. A. Guzei, R. West, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4186
53. C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4047
54. L. Xingya, P. Heqi, J. Xikui, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4937
55. J. Li, J. X. Qiao, D. Smith, B.-C. Chen, M. E. Salvati, J. Y. Roberge, B. N. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7516
56. X. Li, J. Hu, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6317
57. D. G. Cox, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 366
58. X. Li, H. Pan, X. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3699
59. K. I. Petko, S. Y. Kot, L. M. Yagupolskii, *J. Fluor. Chem.*, **2008**, *129*, 1119
60. Y.-M. Wu, Y. Li, J. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5357
61. Z. Chen, J. Zhu, H. Xie, S. Li, Y.-M. Wu, Y. Gong, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3878
62. Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 7
63. Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 474
64. B. A. Shainyan, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3421
65. M. Beit-Yannai, Z. Rappoport, B. A. Shainyan, Y. S. Danilevich, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8049
66. P. K. Sazonov, G. A. Artamkina, V. N. Khrustalev, M. Yu. Antipin, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *681*, 59
67. T. Hirao, T. Masunaga, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3745
68. S. Abbas, C. J. Hayes, S. Worden, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 3215

69. C. Kuang, H. Senboku, M. Tokuda, *Tetrahedron*, **2000**, 58, 1491
70. S. Braverman, T. Pechenick-Azizi, D. T. Major, M. Sprecher, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6824
71. M. Schnürch, M. Spina, A. F. Khan, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1046
72. A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1764
73. S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Heterocycles*, **1983**, 20, 2035
74. M. Marull, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1576
75. Y. A. Getmanenko, P. Tongwa, T. V. Timofeeva, S. R. Marder, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2136
76. E. L. Stangeland, T. Sammakia, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2381
77. J. H. Wotiz, F. Huba, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 595
78. C. E. Moyer, Jr., J. F. Bunnett, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1891
79. C. E. Moyer, Jr., J. F. Bunnett, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1183
80. G. Angelini, G. Illuminati, A. Monaci, G. Sleiter, M. Speranza, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1377
81. S. P. Samuel, T.-qi Niu, K. L. Erickson, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1429
82. K. H. Yang, K. Kimoto, M. Kawanisi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1972**, 45, 2217
83. N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437
84. N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 314
85. N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2201
86. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457
87. Amatore, C., Jutand, A. J. *Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 254
88. A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6985
89. H. Sakurai, T. Tsukuda, T. Hirao, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2721
90. S. W. Kim, M. Kim, W. Y. Lee, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7642
91. M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1848
92. R. Holland, J. Spencer, J. Deadman, *Synthesis*, **2002**, 2379

93. J. S. Siddle, A. S. Batsanov, S. T. Caldwell, G. Cooke, M. R. Bryce, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6138
94. V. Cerezo, A. Afonso, M. Planas, L. Feliu, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10445
95. O.-ur-R. Abid, M. F. Ibad, M. Nawaz, A. Ali, M. Sher, N. H. Rama, A. Vilinger, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1541
96. S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2245
97. M. Schnürch, R. Flasič, A. Khan, M. Spina, M. D. Mihovilović, P. Stanetty, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3283
98. T. T. Dang, R. Ahmad, T. T. Dang, H. Reinke, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1698
99. R. W. Armstrong i saradnici, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7525
100. D. A. Evans, H. P. Ng, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11446
101. K.-S. Su i saradnici, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757
102. A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4025
103. F.-X. Felpin, C. Lory, H. Sow, S. Acherar, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3010
104. N. Yasuda i saradnici, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5438
105. R. He, M. Z. Deng, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2759
106. T. Hanizawa, A. Koyama, T. Wada, E. Morishige, S. Okamoto, F. Sato, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 523
107. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 4009
108. R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.*, **1985**, *85*, 129
109. K. Yuan, W. J. Scott, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6188
110. S. H. Leung, D. G. Edington, T. E. Griffith, J. J. James, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7189
111. H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2119
112. M. Aizenberg, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8674
113. H. L. Buckley, T. Wang, O. Tran, J. A. Love, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2356
114. T. Braun, M. A. Salomon, K. Altenhöner, M. Teltewskoi, S. Hinze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1818

115. C. Douvris, C. M. Nagaraja, C.-H. Chen, B. M. Foxman, O. V. Ozerov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4946
116. S. Yasui, K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3283
117. R. Marković, J. G. Pavlović, M. Baranac, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2005**, *180*, 1411.
118. M. Baranac-Stojanović, J. Tatar, E. Kleinpeter, R. Marković, *Synthesis*, **2008**, 2117
119. M. Baranac-Stojanović, R. Marković, *Synlett*, **2006**, 729
120. M. G. P. Buffat, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1701
121. P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2243
122. J.-J. Youte, D. Barbier, A. Al-Mourabit, D. Gnecco, C. Marazano, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2737
123. D. Compère, C. Marazano, B. C. Das, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4528
124. a) M. Baranac-Stojanović, J. Tatar, M. Stojanović, R. Marković, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6873; b) J. Tatar, M. Baranac-Stojanović, M. Stojanović, R. Marković, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 700
125. F. C. Brown, *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 463
126. S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 175
127. W. S. Hamama, M. A. Ismail, S. Shaaban, H. H. Zoorob, *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, *45*, 939
128. E. B. Sandell, *Anal. Chem.*, **1948**, *20*, 253
129. E. B. Sandell, J. J. Neumayer, *Anal. Chem.*, **1951**, *23*, 1863
130. G. C. B. Cave i D. N. Hume, *Anal. Chem.*, **1952**, *24*, 1503
131. G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 473
132. B. S. Rabinovitch i K.-W. Michel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5065
133. P. M. Jeffers i W. Shaub, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7706
134. J. Sandström, *Top. Stereochem.*, **1983**, *14*, 83
135. G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, 665, 150
136. R. Marković, M. Baranac, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 893
137. R. Marković, M. Baranac, *J. Serb. Chem. Soc.*, **1998**, *63*, 165

138. R. Marković, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. Steel, M. Baranac *J. Serb. Chem. Soc.*, **2003**, 68, 383
139. R. Marković, M. Baranac, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. J. Steel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7803
140. R. Marković, M. M. Pergal, M. Baranac, D. Stanisavljev, M. Stojanović, *Arkivoc*, **2006**, 83
141. G. O. Dodek, G. P. Volpp, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2697
142. R. Marković, A. Shirazi, Z. Džambaski, D. Minić, *J. Phys. Org. Chem.*, **2004**, 17, 118
143. R. Marković, M. Baranac, N. Juranić, S. Macura, I. Cekić, D. Minić, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 800, 85
144. Z. Džambaski, M. Stojanović, M. Baranac-Stojanović, D. M. Minić, R. Marković, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2011**, 76, 317
145. B. Zaleska, D. Ciez, W. Winnik, K. Chaczatrian, *Pharmazie*, **1995**, 50, 537
146. R. Marković, Z. Džambaski, M. Baranac, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5833
147. G. Bellucci, R. Bianchini, C. Chiappe, R. Ambrosetti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 199
148. M. Baranac, *Doktorska teza*, Hemijski fakultet, Beograd, **2005**
149. A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5977
150. X.-L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5653
151. J. Tatar, R. Marković, M. Stojanović, M. Baranac-Stojanović, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4851
152. V. Chechik, M. Conte, T. Dransfield, M. North, M. Omedes-Pujol, *ChemComm*, **2010**, 46, 3372
153. T. K. Brotherton, J. W. Lynn, *Chem. Rev.*, **1959**, 59, 841
154. G. N. Lewis, D. B. Keyes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1918**, 40, 472
155. A. Hassner, F. Boerwinkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 216
156. K. Fujimori, N. Hirako, K. Yamane, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 1247
157. M. N. Eberlin, T. Kotiaho, B. J. Shay, S. S. Yang, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2457

158. C. Curutchet, J. Poater, M. Solà, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, 8571
159. Y. Wang, J. I.-C. Wu, Q. Li, P. von Ragué Schleyer, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4824
160. P. K. Sazonov, Z. Džambaski, M. M. Shtern, R. Marković, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 29
161. T. E. Reynolds, K. A. Sheidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 7806, i reference citirane u radu
162. Z. Tang, J. Mayrargue, M. Alami, *Synthetic Communications*, **2007**, *37*, 3367
163. R. E. Lyle, C. B. Boyce, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3708
164. V. Carelli, F. Liberatore, L. Scipione, B. Di Rienzo, S. Tortorella, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10331
165. Y.-S. Wong, C. Marazano, D. Gnecco, B. C. Das, *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 707
166. J. Tatar, *Magistarski rad*, Hemijski fakultet, Beograd, **2008**
167. B. Zwanenburg, L. Thijs, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *28*, 2459
168. M. Boeykens, N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12349
169. O. Prakash, D. K. Aneja, K. Hussain, P. Lohan, P. Ranjan, S. Arora, C. Sharma, K. R. Aneja, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 5065
170. Z. Diwu, C. Beachdel, D. H. Klaubert, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4987
171. E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon, T. Clerc, *Tabellen zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen mit Spektroskopischen Methoden*; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, **1981**
172. Y. Urushibara, M. Takebayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1936**, *11*, 569
173. L. C. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 894
174. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 3100
175. N.-T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622
176. R. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *206*, 151
177. T. De Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zhang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, P. J. Conn, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 3332

178. K. C. Nicolau, B. A. Pratt, S. Arseniyadis, M. Wartmann, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Chem. Med. Chem.*, **2006**, *1*, 41
179. L. M. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7943
180. S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2245
181. S. Schröter, T. Bach, *Synlett*, **2005**, 1957
182. S. Schröter, T. Bach, *Heterocycles*, **2007**, *74*, 569
183. 179. T. T. Dang, T. T. Dang, N. Rasool, A. Villinger, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1595
184. S.-M. Tengho Toguem, P. Langer, *Synlett*, **2011**, 513
185. M. McLaughlin, M. Marcantonio, C.-yi Chen, I. W. Davies, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4309
186. R. A. Khera, A. Ali, M. Hussain, J. Tatar, A. Villinger, P. Langer, *Synlett*, **2010**, 1923
187. R. A. Khera, A. Ali, H. Rafique, M. Hussain, J. Tatar, A. Saeed, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5244
188. G. Fischer, W.-D. Rudorf, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.*, **1991**, *29*, 212
189. E. Kleinpeter, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2006**, *71*, 1
190. G. Ye, S. Chatterjee, M. Li, A. Zhou, Y. Song, B. L. Barker, C. Chen, D. J. Beard, W. P. Henry, C. U. Pittman, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2919
191. a) E. Kleinpeter, St. Thomas, G. Uhlig, W.-D. Rudorf, *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 714; b) E. Kleinpeter, M. Heydenreich, S. K. Chatterjee, W.-D. Rudorf, *Magn. Reson. Chem.*, **1994**, *32*, 473; c) E. Kleinpeter, A. Koch, M. Heydenreich, S. K. Chatterjee, W.-D. Rudorf, *J. Mol. Struct.*, **1995**, *356*, 25; d) E. Kleinpeter, M. Heydenreich, J. Woller, G. Wolf, A. Koch, G. Kempter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1998**, 1877
192. M. Baranac-Stojanović, U. Klaumünzer, R. Marković, E. Kleinpeter, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8958
193. E. Kleinpeter, S. Klod, W.-D. Rudorf, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4317
194. P. Rattananakin, C. U., Jr. Pittman, W. E. Collier, S. Saebø, *Struct. Chem.*, **2007**, *18*, 399
195. E. Kleinpeter, A. Schulenburg, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5995

196. a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, 37, 785
197. J. W. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley & Sons: New York, NY, **1986**
198. R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, **1974**, 27, 789
199. a) S. Standara, K. Maliňáková, R. Marek, J. Marek, M. Hocek, J. Vaara, M. Straka, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 5126; b) A. A. Cheremisin, P. V. Schastner, *J. Magn. Reson.*, **1980**, 40, 459
200. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03 (Revision C.02)*; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**

BIOGRAFIJA

Mr Jovana Aleksić (rođ. Tatar) rođena je u Podgorici 22.10.1980. godine, gdje je završila osnovnu i srednju medicinsku školu. Hemijski fakultet u Beogradu upisala je 1999. godine. Diplomirala je 2005. godine, na Katedri za organsku hemiju kod profesora Radeta Markovića, sa temom pod naslovom "*Premještanje vinil-bromida 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskog tipa: efikasna metoda za sintezu odabranih piridinium soli*". Studije je završila sa prosječnom ocjenom 8,23. Dobitnica je nagrade za najbolji diplomski rad iz oblasti hemijskih nauka, za godinu 2005/2006., koju dodeljuje Kostić fondacija. Iste godine upisala je i magistarske studije na Hemijskom fakultetu u Beogradu, na Katedri za organsku hemiju, kod profesora Radeta Markovića. Magistarsku tezu, pod naslovom "*Sinteza i reaktivnost novih nesupstituisanih i supstituisanih piridinium soli sa tiazolidinskim fragmentom*" odbranila je 2008. godine na Hemijskom fakultetu u Beogradu. Iste godine je upisala i doktorske studije na Hemijskom fakultetu pod mentorstvom profesora Radeta Markovića. Od septembra 2012. doktorske studije radi pod mentorstvom docenta Marije Baranac-Stojanović. Na Institutu za hemiju, tehnologiju i metalurgiju – Centar za hemiju, radi od 2006 godine. Od 2009. godine ima zvanje istraživač–saradnik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а мр Јована Алексић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом 4-Оксотиазолидин-2-алкилиден винил-бромиди и α,α -дибром-2-метоксиацетофенон: прекурсори у синтетички корисним трансформацијама иницираним ретким халофилним нападом нуклеофила

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 04.02.2013.

Јована Алексић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора мр Јована Алексић

Број уписа _____

Студијски програм Хемија

Наслов рада 4-Оксотиазолидин-2-алкилиден винил-бромиди и α,α -дибром-2-метоксиацетофенон: прекурсори у синтетички корисним трансформацијама иницираним ретким халофилним нападом нуклеофила

Ментор др Марија Баранац-Стојановић доцент Хемијског факултета, Универзитета у Београду

Потписани Јована Алексић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 04.02.2013.

Јована Алексић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

4-Оксотиазолидин-2-алкилиден винил-бромиди и α,α -дибром-2-метоксиацетофенон: прекурсори у синтетички корисним трансформацијама иницираним ретким халофилним нападом нуклеофила

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 04.02.2013.

Јована Анкиент

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.