

UNIVERZITET U BEOGRADU
HEMIJSKI FAKULTET

Vesna D. Vitnik

**EKSPERIMENTALNO I RAČUNARSKO
PROUČAVANJE MEHANIZMA REAKCIJE KETONA
SA BROMOFORMOM**

-doktorska disertacija-

Beograd, 2009.

HEMIJSKI FAKULTET
UNIVERZITET U BEOGRADU

Mentor: dr Ivan O. Juranić, redovni profesor
Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Komentor: dr Milovan D. Ivanović, docent
Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije: dr Vladimir D. Pavlović, redovni profesor
Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

dr Mira Bjelaković, naučni savetnik
Centra za hemiju-IHTM u Beogradu

Datum odbrane: _____

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

Temu disertacije predložili su dr Ivan O. Juranić, redovni profesor Hemijskog fakulteta i dr Milovan D. Ivanović, docent Hemijskog fakulteta, koji su i rukovodili radom. Koristim i ovu priliku da im se najiskrenije zahvalim na izuzetnoj podršci koju su mi pružili, na prenetom znanju i iskustvu i na ukazanom poverenju.

Posebno se zahvaljujem dr Vladimiru Pavloviću, redovnom profesoru Hemijskog fakulteta i dr Miri Bjelaković, naučnom savetniku IHTM-a na stalnom interesovanju, korisnim savetima i sugestijama kojima su mi pružili dragocenu pomoć tokom pisanja ovog rada.

Naročito se zahvaljujem dr Zorici Juranić, naučnom savetniku Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, na izuzetnoj pomoći koju mi je pružila pri određivanju antiproliferativne aktivnosti ispitivanih jedinjenja i tumačenju dobijenih rezultata.

Zahvaljujem se mr Željku Vitniku, asistentu Hemijskog fakulteta, na korisnim sugestijama i na nesebičnoj podršci koju mi je pružio tokom izrade i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se koleginicama i kolegama iz odeljenja za instrumentalnu analizu na urađenim analizama i snimljenim spektrima. Takođe se zahvaljujem i koleginicama i kolegama iz Centra za hemiju, IHTM, na pomoći i podršci koju su mi pružili tokom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se mojoj porodici koja mi je pružila nesebičnu podršku u toku rada.

Vesna D. Vitnik

*Mariji i Savi,
za sve sate koje nismo proveli zajedno*

SADRŽAJ

Lista skraćenica	vii
1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. SINTEZE KONJUGOVANIH KISELINA.....	4
2.1.1. Sinteze konjugovanih kiselina iz ketona.....	4
2.1.2. Sinteze konjugovanih kiselina - ostale metode	10
2.2. SINTEZA I PRIMENA α,β -NEZASIĆENIH ESTARA	27
2.3. REAKCIJE ALDEHIDA I KETONA SA TRIHALOGENMETANIMA - DOBIJANJE α -TRIHALOGENMETILKARBINOLA I NJIHOVA UPOTREBA U SINTEZAMA.....	36
2.3.1. Dobijanje aril α -trihlormetilkarbinola	36
2.3.2. Reakcije aril α -trihlormetilkarbinola sa nukleofilima	37
2.3.3. Novije sinteze α -trihalogenmetilkarbinola	40
2.3.4. α -Trihalogenmetilkarbinoli kao reaktanti	43
2.4. TEORIJSKO PROUČAVANJE MEHANIZMA ADICIJE DIHALOGENKARBENA ILI TRIHALOGENMETILKARBANJONA NA KARBONILNU GRUPU KETONA I NA ALKENE	52
2.4.1. Karbonilni ilidi kao intermedijeri u reakciji ketona i aldehida sa dihalogenkarbenima	52
2.4.2. Adicija dihlorkarbena na metanal.....	55
2.4.3. Adicija dihlorkarbena na metanal, etanal i benzaldehid	57
2.4.4. Adicija dihlorkarbena na alkine	59
2.4.5. Adicija dihlorkarbena na ciklopropan	60
2.4.6. Reakcije karbena sa etrima	62
2.4.7. Mehanizam reakcije adicije $\text{CH}_{(4-n)}\text{Cl}_n$ sa hidroksidnim jonom	62
2.4.8. Mehanizam reakcije prenosa elektrona sa atoma K na trihalogenmetane	63
2.5. MOPAC-SEMIEMPIRIJSKI MOLEKULSKO-ORBITALNI PROGRAM	64

2.5.1. Semiempirijske metode u MOPAC-u	64
2.5.2. Mogućnosti MOPAC-a	66
3. NAŠI RADOVI.....	67
3.1. EKSPERIMENTALNO PROUČAVANJE REAKCIJE KETONA SA BROMOFORMOM	68
3.1.1. Uticaj baze na reakciju cikloheksanona sa bromoformom	71
3.1.2. Uticaj rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom	75
3.1.3. Uticaj temperature, reakcionog vremena i katalizatora na brzinu reakcije cikloheksanona sa bromoformom.....	79
3.1.4. Ketoni kao reaktanti u reakciji sa bromoformom pod baznim uslovima.....	81
3.2. ISPITIVANJE REAKCIONIH PUTEVA REAKCIJE KETONA SA BROMOFORMOM NA MOLEKULSKO-ORBITALNOM NIVOU.....	93
3.2.1. Model cikloheksanon-bromoform i mehanizmi otvaranja epoksidnog intermedijera.....	93
3.2.2. Diskusija rezultata.....	95
3.3. ISPITIVANJE ANTIPROLIFERATIVNE AKTIVNOSTI SINTETIZOVANIH KISELINA.....	104
4. EKSPERIMENTALNI DEO.....	106
4.1. Uticaj baza na reakciju cikloheksanona sa bromoformom.....	108
4.1.1. Uticaj natrijum-hidroksida.....	108
4.1.2. Uticaj kalijum-hidroksida	110
4.1.3. Uticaj litijum-hidroksida	111
4.1.4. Uticaj DBU	113
4.1.5. Uticaj <i>t</i> -BuOK.....	114
4.2. Uticaj rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom.....	115
4.2.1. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u toluenu.....	115
4.2.2. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u dihlormetanu.....	115
4.2.3. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom koji ima ulogu i rastvarača.....	115
4.2.4. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u dimetil-sulfoksidu	116
4.3. Uticaj vode kao ko-rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom.....	117

4.4. Uticaj temperature i dužine reakcionog vremena na reakciju cikloheksanona sa bromoformom.....	118
4.5. Reakcije ketona sa bromoformom u baznoj sredini.....	119
5. ZAKLJUČAK	148
6. CONCLUSION	151
7. LITERATURA.....	154
8. BIOGRAFIJA.....	162

Lista skraćenica

AIBN	Azobisizobutironitril
AM1	<i>Austin Model 1</i> -semiempirijska metoda za kvantne proračune molekulske elektronske strukture
AMP	2-Amino-2-metilpropanol
BFGS	<i>Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno</i> -ova metoda za optimizaciju geometrije (Varijanta metode spregnutih gradijenata)
B3LYP	Adijabatska korekciona metoda koja koristi <i>Becke</i> -ov funkcional izmene i <i>Lee-Yang-Parr</i> -ove korelacione funkcije, hibridni funkcional (hibridni funkcionali su klasa aproksimacija na funkcional energije izmene/korelacije u okviru DFT, koje uključuju deo tačne izmene u Hartree-Fock-ovoj teoriji kao i izmenu i korelaciju iz drugih izvora)
B3LYP/6-31G*	B3LYP metoda sa 6-31G* osnovnim setom
CASSCF	<i>Complete active space self-consistent field</i> - samosaglasno polje kompletnog aktivnog prostora
CBS	(Corey, Bakshi, and Shibata) - hiralni oksazoborolidini
CCA	<i>Cyclopropyl cationic allyl</i> - ciklopropil katjonsko alilno premeštanje
CI	<i>Configuration interaction</i> - interakcija konfiguracija
CCSD	Coupled cluster with single and double substitution operators - metoda izračunavanja u kvantnoj hemiji
DBU	1,8-Diazabiciklo[5.4.0]undec-7-en
DBN	1,5-Diazabiciklo[4.3.0]non-5-en
DFP	<i>Davidon-Fletcher-Powell</i> -ova metoda za optimizaciju geometrije
DFT	<i>Density functional theory</i> - Teorija funkcionala gustine
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DME	1,2-Dimetoksietan
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamid
dppb	1,4-bis(Difenilfosfino)butan

EDSA	Etil-(dimetilsulfuraniliden)-acetat
EF	<i>Eigenvector following</i> - metoda optimizacije geometrije
FBS	Fetalni serum govečeta
HeLa	Ćelijska linija karcinoma grlića materice
HF	<i>Hartree–Fock</i> -ova metoda
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> - najviša popunjena molekulska orbitala
HOMO-1	Pretposlednja najviša popunjena molekulska orbitala
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i> - Tečna hromatografija visokih performansi
IC ₅₀	Citotoksičnost: IC ₅₀ vrednosti su definisane kao koncentracije pri kojima je inhibirano preživljavanje 50% ispitivanih ćelija u odnosu na kontrolni uzorak
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital - najniža nepopunjena molekulska orbitala
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Hlorperbenzoeva kiselina
MINDO/3	Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap - semiempirijska metoda za kvantne proračune molekulskih elektronskih struktura u kompjuterskoj hemiji
MMX polje sila	Jednostavna shema parametara u molekulskoj mehanici
MNDO	Semiempirijska metoda za kvantne proračune molekulske elektronske strukture
MOPAC	Molecular Orbital PACkage - kompjuterski program dizajniran da implementira semiempirijske algoritme kvantne mehanike kao što su AM1, PM3, MINDO, MNDO i drugi
MPn	<i>Møller–Plesset perturbation theory of order n</i> - Møller–Plesset-ova perturbaciona teorija <i>n</i> -tog reda
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum-bromid
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
PBMC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> . Ćelije limfocita
PBMC+PHA	PBMC ćelije koje su stimulisane fitohemaglutininom (PHA)
PDE-4	Fosfodiesteraza 4
PM3	Parameterized Model number 3 - semiempirijska metoda za kvantne proračune molekulske elektronske strukture

PPE	Površina potencijalne energije
PTC	<i>Phase Transfer Catalyst</i> - Katalizator za prenos između faza
SADDLE	Prevojna tačka na površini potencijalne energije
st	Sobna temperatura
TBAB	Tetrabutilamonijum-bromid
TEBA	Trietilbenzilamonijum-hlorid
TLC	Tankoslojna hromatografija
TMSCN	Trimetilsilil-cijanid (Me_3SiCN)
TS	<i>Transition state</i> - Prelazno stanje
VPA	Valproična kiselina

1. UVOD

Cilj ovog rada je bio da se eksperimentalnim i računarskim putem prouči mehanizam reakcije ketona sa bromoformom, pri čemu je kao model-jedinjenje odabran cikloheksanon. Utvrđivanje mehanizma ove reakcije od posebnog je značaja za sintezu α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina i njihovih estara, zatim α -amino-kiselina, kao i α -bromkarboksilnih kiselina, koje, kao biološki aktivna jedinjenja, imaju značajnu ulogu u najrazličitijim biološkim procesima. Iz toga sledi da bi sinteza ovih jedinjenja bila od interesa ne samo sa sintetičkog stanovišta, već i radi njihove potencijalne antiproliferativne aktivnosti.

Ovaj rad se sastoji iz tri dela:

- U Opštem delu dat je pregled literature koja se odnosi na reakcije ketona sa trihalogenmetanima i ispitivanja mehanizma ovih reakcija. Predstavljene su i sinteze α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina kao i α -supstituisanih karboksilnih kiselina.
- U Našim radovima detaljno su prikazani rezultati našeg istraživanja: eksperimentalno proučavanje reakcije ketona (cikloheksanona) i bromoforma i računarsko ispitivanje mehanizma ove reakcije. Eksperimentalnim proučavanjem mehanizma reakcije ketona sa bromoformom pod različitim reakcionim uslovima, razvijena je i optimizovana nova metoda za sintezu α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina. Izvršena su i ispitivanja biološke aktivnosti (antiproliferativne i citotoksične) nekih sintetizovanih kiselina.
- U Eksperimentalnom delu detaljno su opisani propisi za sintezu svih dobijenih jedinjenja, a ukratko su dati i opšti postupci za izvođenje relevantnih testiranja biološke aktivnosti.

2. OPŠTI DEO

2.1. SINTEZE KONJUGOVANIH KISELINA

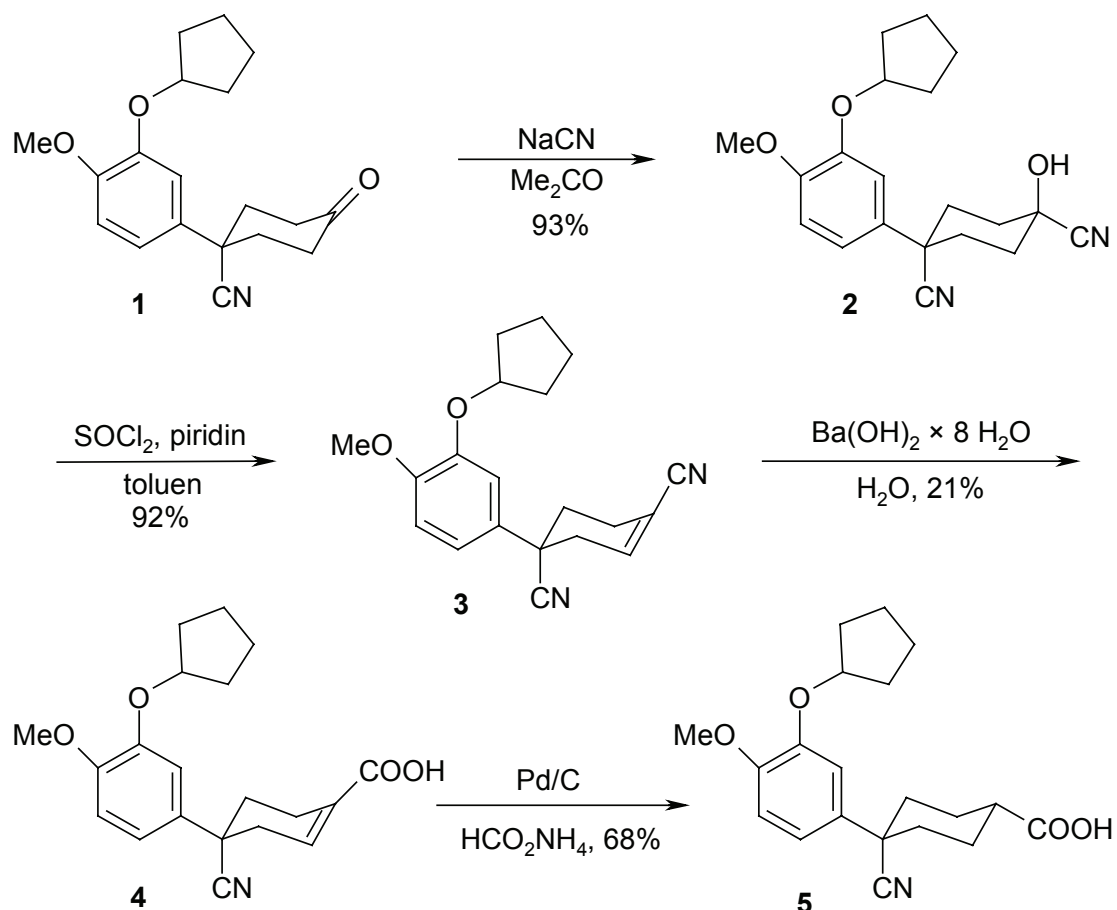
2.1.1. Sinteze konjugovanih kiselina iz ketona

Zbog široke primene α,β -nezasićenih konjugovanih kiselina kao prekursora biološki aktivnih jedinjenja, razvijene su njihove brojne sinteze. Tako se, na primer, horizmat **26**, upotrebljava u sintezi aromatičnih aminokiselina.¹ Naproksen je poznati antiinflamatorni lek koji se dobija redukcijom 2-arilpropenske kiseline.² U ovom poglavlju biće prikazane sinteze u kojima α,β -nezasićene karboksilne kiseline nastaju dehidratacijom cijanohidrina.

Jedinjenje SB-207499 **5**,³ koji je inhibitor fosfodiesteraze (PDE-4) (shema I-1), koristi se u lečenju astme i hronične opstruktivne bolesti pluća (COPD).⁴ Njegova sinteza je izvršena polazeći iz ketona koji se može sintetizovati u šest faza.⁵ Tretiranjem ketona **1** natrijum-cijanidom u acetonu, dobijen je cijanohidrin **2** u prinosu od 93%. Posle dehidratacije sa tionil-hloridom i piridinom u toluenu kao rastvaraču, dobijen je odgovarajući nezasićeni nitril **3** u prinosu od 92%. Baznom hidrolizom nitrila **3** sa barijum-hidroksidom dobijena je konjugovana kiselina **4** u prinosu od svega 21%, koja je odmah hidrogenizovana u prisustvu Pd/C sa amonijum-formijatom. Posle hromatografskog razdvajanja dobijen je *cis*-izomer kiseline, proizvod **5**. Reakciona smesa je prečišćena (RP-HPLC), pri čemu je kiselina **4** odvojena od amida nastalog baznom hidrolizom tercijarnog nitrila (shema I-1).

U shemi I-2 prikazana je sinteza analoga inhibitora fosfodiesteraze 4. Ariflo (cilomilast, **5**), preregistrovani je lek SB-207499, čija je sinteza već objašnjena u shemi I-1.

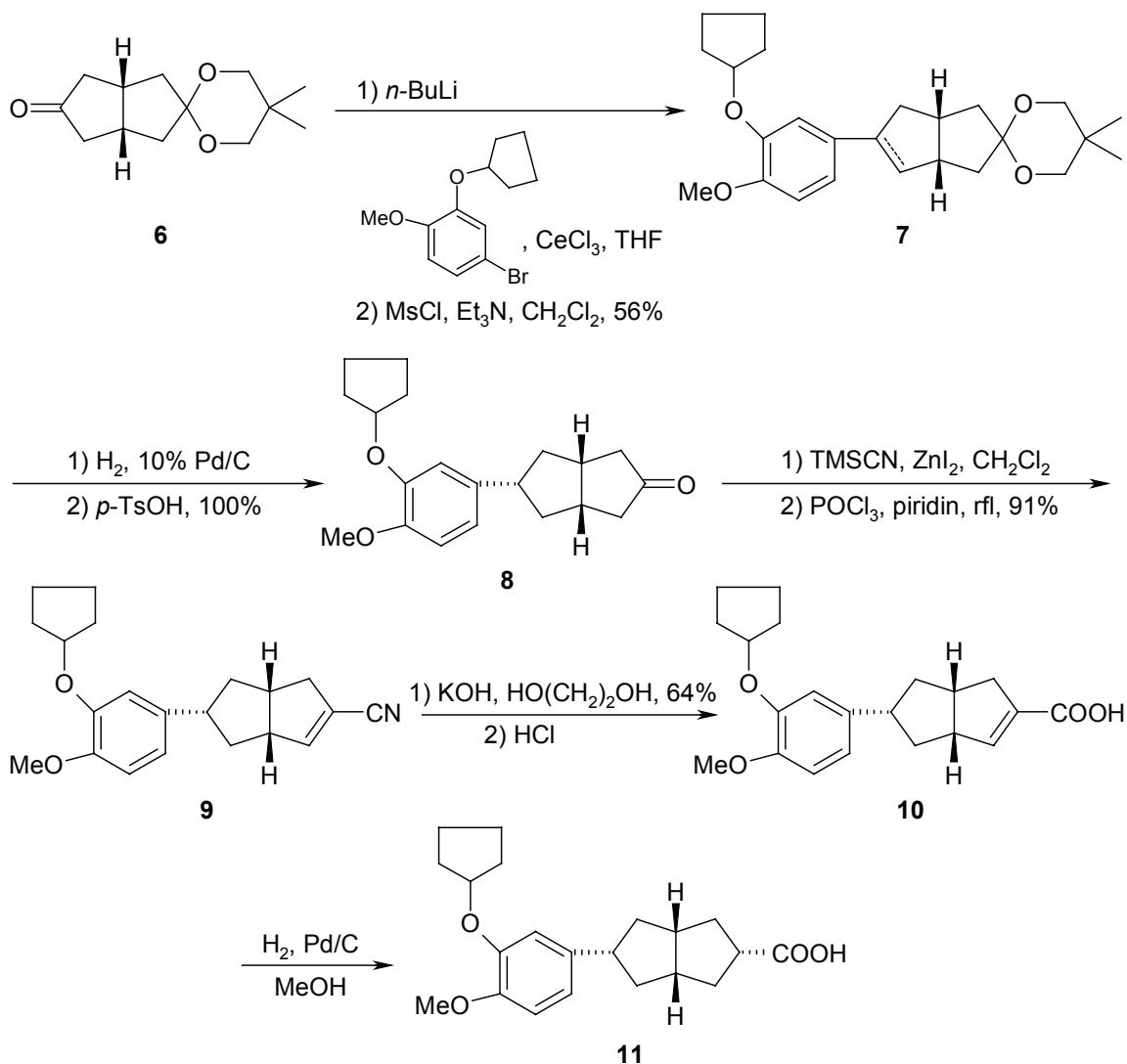
Zbog neželjenih dejstava u terapiji, kao što su mučnina i povraćanje, razvijena je sinteza piperidinskih analoga,⁶ kao i biciklo[3.3.0]oktanskih analoga.⁷ Piperidinski analozi smanjuju prolaz molekula u centralni nervni sistem (CNS), a biciklični analozi leka treba da su u stanju da očuvaju tri farmakofore (karboksilnu, nitrilnu i 3-ciklopentiloksi-4-metoksifenilnu) od molekuskog premeštanja.



HEMA I-1

Shema I-2 prikazuje sintezu konjugovane kiseline **10** iz koje se redukcijom dobija odgovarajuća zasićena kiselina **11**, analog leka Ariflo.⁸

U prvoj fazi, nukleofilnom adicijom odgovarajuće supstituisanog fenilitijuma na monozaštićeni keton, biciklo[3.3.0]oktan-3,7-dion **6**,⁷ dobijen je intermedijer, čijom dehidratacijom, posle metansulfonovanja u prisustvu Et_3N , nastaje zaštićeni keton **7**. Katalitičkom redukcijom u prisustvu Pd/C u dioksanu, a zatim kiselom hidrolizom pomoću *p*-TsOH, čime je uklonjena zaštita keto-grupe, dobijen je *endo*-proizvod **8**. Ukupan prinos u obe faze skoro je kvantitativan. Nukleofilnom adicijom trimetilsilil-cijanida na keton **8** u prisustvu ZnI_2 dobijen je cijanohidrin, čijom dehidratacijom sa POCl_3 nastaje odgovarajući konjugovani nitril **9**. Baznom hidrolizom nitrila **9** pomoću KOH u 1,2-etandiolu, dobijena je konjugovana kiselina **10** u prinosu od 64%. Redukcijom ove kiseline, dobijena je kiselina **11**, biciklični analog leka **5**.

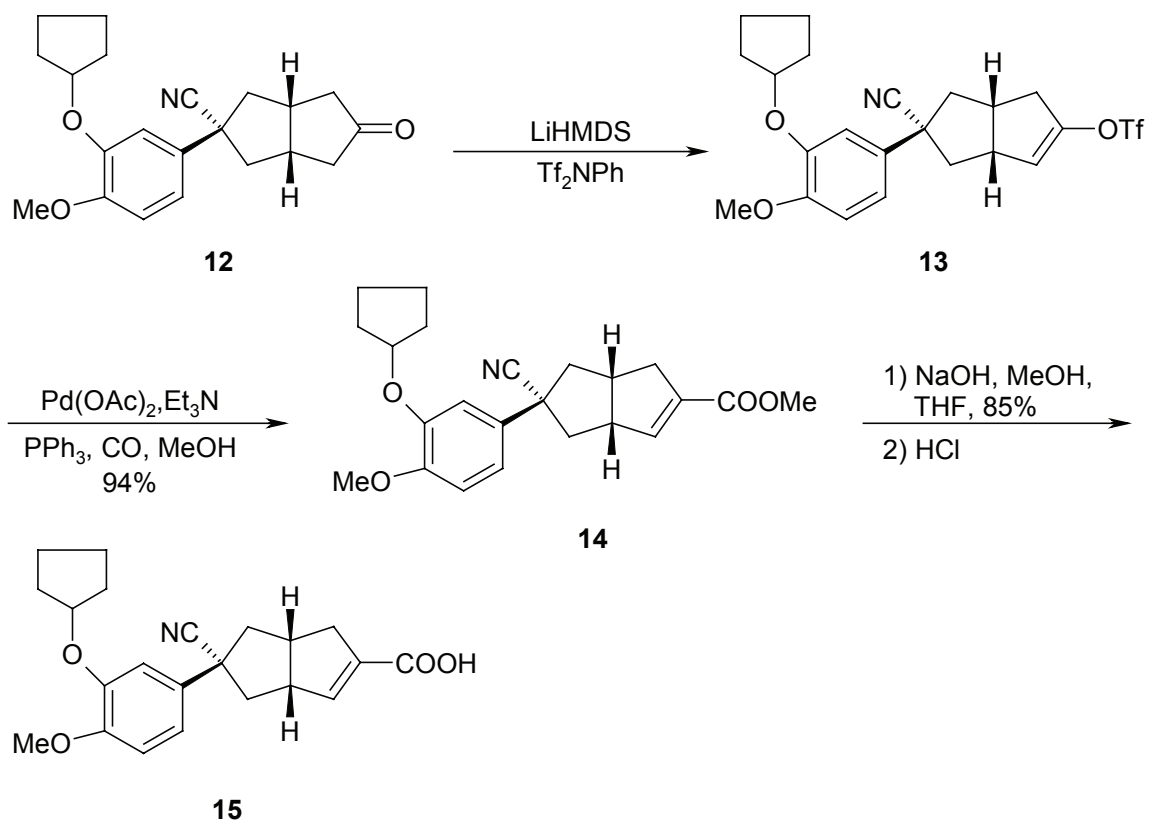


SHEMA I-2

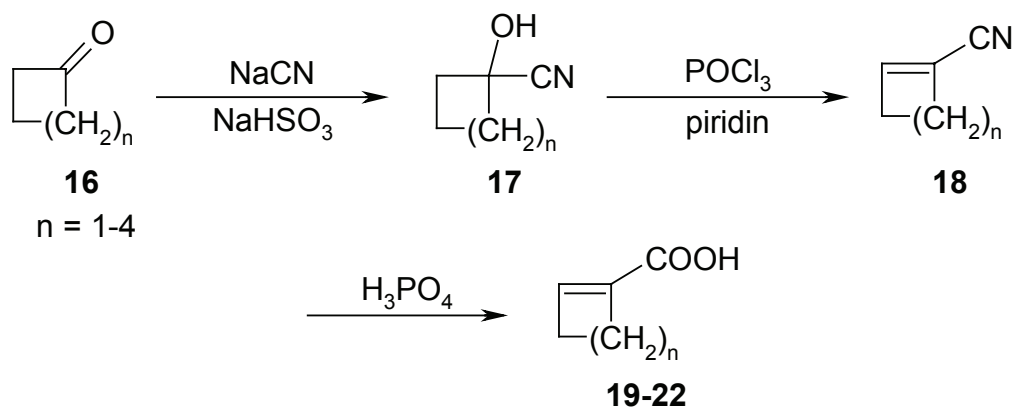
Sinteza jedinjenja **15** (bicikličnog analoga sa cijano-grupom) prikazana je u shemi I-3.⁸ U prvoj fazi se, iz enolatnog anjona ketona **12** sa *N,N*-bis-(trifluorometilsulfonil)-anilinom, dobija enol-triflat **13**. U reakciji umetanja CO u jedinjenje **13**, u prisustvu paladijumovog katalizatora u MeOH, dobijen je α,β -nezasićeni ester **14**, čijom alkalnom hidrolizom nastaje α,β -nezasićena kiselina **15**, biciklični analog leka Ariflo. Analizi sa cijano-grupom pokazali su veću aktivnost od samog osnovnog leka.⁸

Sinteza konjugovanih cikličnih kiselina izvedena je iz ketona **16** i NaCN sa NaHSO₃, gde u prvoj fazi nastaju odgovarajući cijanohidriini **17** (shema I-4). Dehidratacijom cijanohidrina sa fosfor-oksihloridom a zatim kiselom hidrolizom, nastaju α,β -nezasićene ciklične karboksilne kiseline **19-22**. Na slici 1 prikazane su

sintetizovane α,β -nezasićene kiseline **19-25**. Ispitivana je jačina ovih kiselina a upoređivanje je vršeno sa cikloalkankarboksilnim kiselinama.⁹



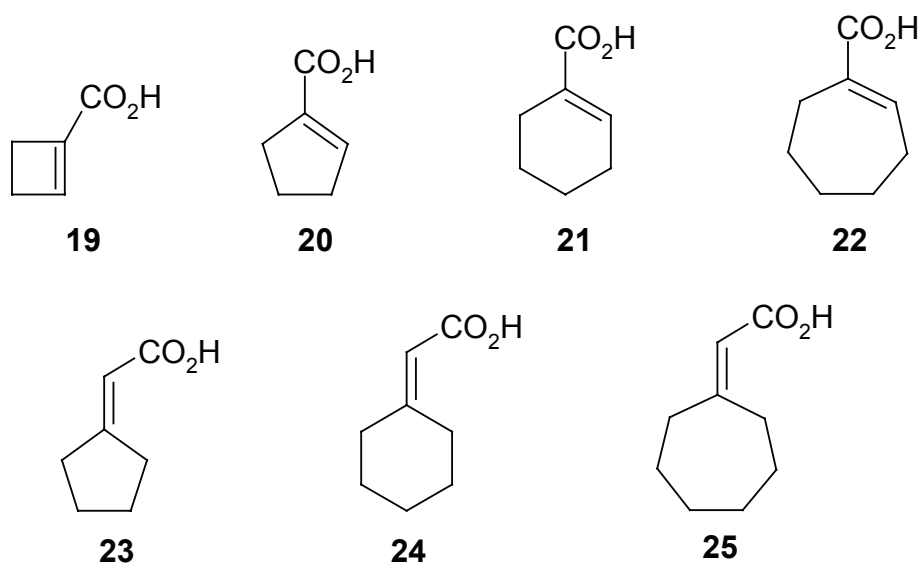
SHEMA I-3



SHEMA I-4

Tako se došlo do podatka da je 1-ciklobutenkarboksilna kiselina **19** dvanaest puta jača od ciklobutankarboksilne kiseline. Ovo se može objasniti

velikim naponom prstena i uslovom da ove kiseline budu u planarnoj konformaciji. Oba ova efekta povećavaju α -efekat dvostruke veze a samim tim povećavaju i jačinu karboksilnih kiselina. 1-Ciklobutenkarboksilna **19** i 1-ciklopentenkarboksilna kiselina **20**, zbog planarnosti prstena, jače su od 1-cikloheksenkarboksilne kiseline **21**. Poznato je da manji prstenovi imaju α -efekat, što ubrzava jonizaciju i povećava jačinu ovih kiselina. 1-Cikloheksenkarboksilna kiselina ima najmanji napon prstena i zbog toga što ona može da zauzme konformaciju polustolice.¹⁰

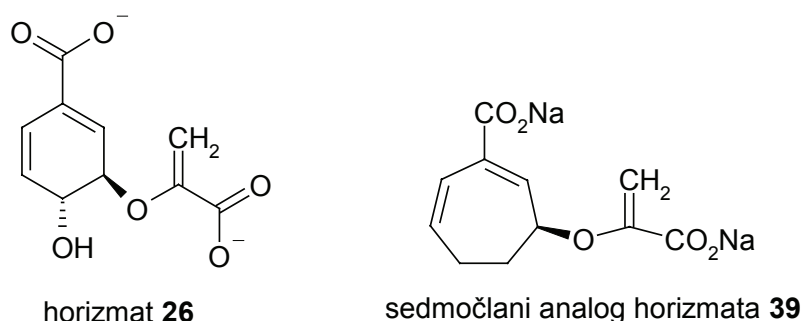


SLIKA 1. Kiseline **19-22** sintetizovane dehidratacijom cijanohidrina i kiseline **23-25**, dobijene reakcijom po Reformatskom

Takođe je utvrđeno da je 1-cikloheksenkarboksilna kiselina jača od cikloheksankarboksilne kiseline. Kod 1-cikloheptenkarboksilne kiseline **22** napon u prstenu je najmanji, te je ona slabija od 1-cikloheksenkarboksilne kiseline. α,β -Nezasićene kiseline sa egzocikličnom dvostrukom vezom kao, na primer, ciklopentilidensirćetna kiselina **23**, cikloheksilidensirćetna **24** i cikloheptilidensirćetna kiselina **25**, slične su po jačini sa cikličnim α,β -nezasićenim kiselinama. Ove kiseline sintetizovane su iz ketona i brometil-acetata reakcijom po Reformatskom.

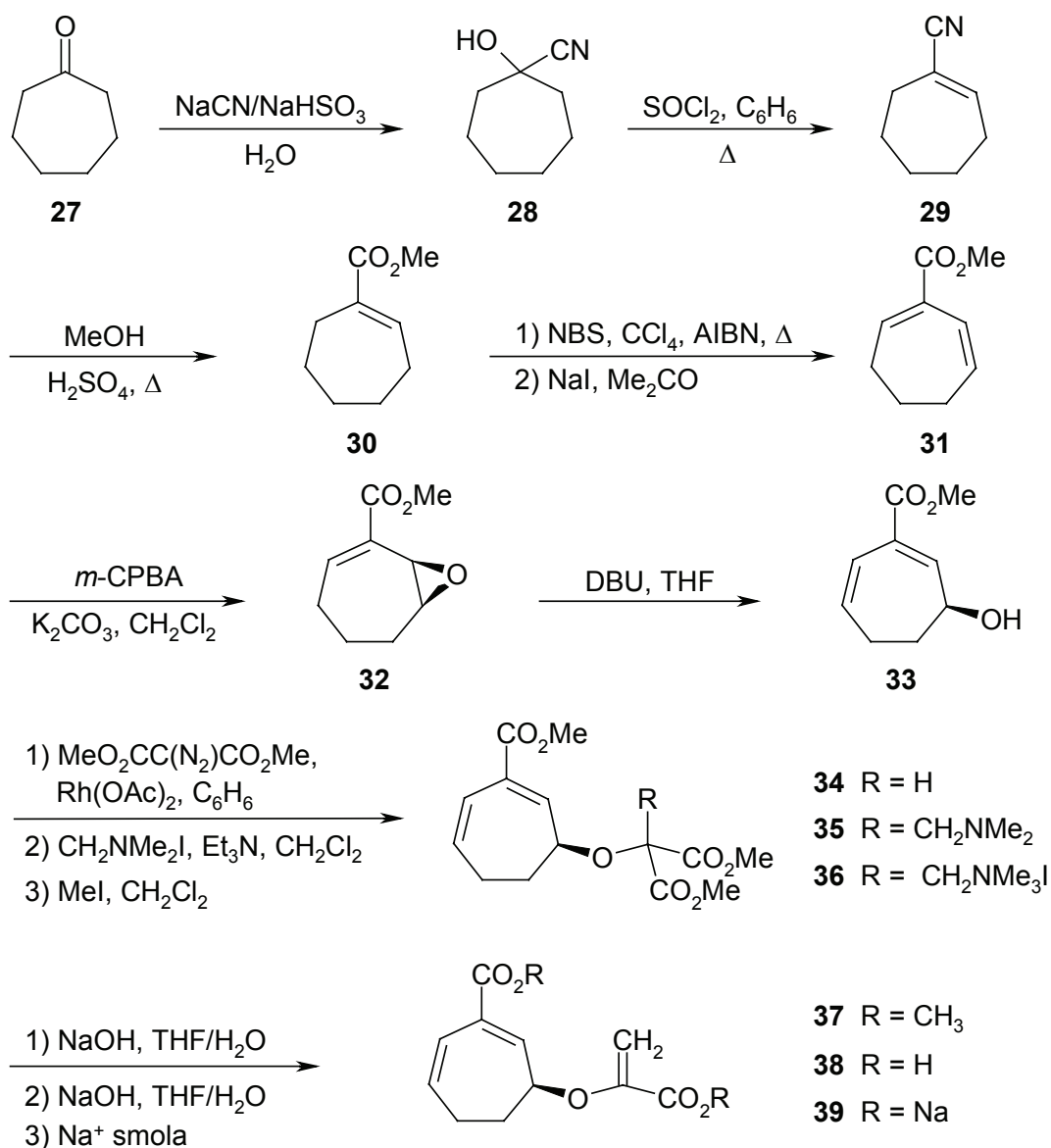
U biosintezi aromatičnih jedinjenja obuhvaćen je ciklus šikiminske kiseline.¹ Horizmat **26** (slika 2), uključen je u sintezi fenilalanina, tirozina, antranilnih

kiselina, triptofana, folata i aromatičnih aminokiselina. Sintetizovani sedmočlani analog horizmata¹¹ pruža podatke o mehanizmu transformacije horizmata u aromatične aminokiseline.



SLIKA 2. Horizmat **26** i njegov sedmočlani analog **39**

Sedmočlani analog jedinjenja **26**, dinatrijum 3-[(1-karboksilatoetenil)oksi]-ciklohepta-1,6-dien-1-karboksilat **39**, dobijen je iz cikloheptanona **27** (shema I-5). Adicijom HCN na cikloheptanon nastaje cijanohidrin **28** čijom se dehidratacijom sa tionil-hloridom u ključalom benzenu dobija α,β -nezasićeni nitril **29**. Kiselo katalizovanom metanolizom nitrila **29** nastaje nezasićeni metil-estar **30**. Bis-alilnim bromovanjem sa NBS u ključalom CCl_4 nastaje smesa epimernih dibromida, koji se dehalogenuju sa NaI u acetonu, dajući dien **31** u prinosu od 40%. Selektivnom epoksidacijom sa *m*-CPBA u dihlormetanu nastaje epoksid **32**, koji se katalitički otvara sa DBU, dajući dienol **33**. Kuplovanjem **33** sa dimetil-diazomalonatom u prisustvu rodijum-acetata kao katalizatora, nastaje malonat **34** u prinosu 28%. Malonat **34** sa Eschenmoser-ovom solju i Et_3N u CH_2Cl_2 daje Mannich-ovu bazu **35**. Posle kvaternizacije sa MeI, dobijena je so **36**, koja je fragmentovana sa NaOH u THF, pri čemu je dobijen enol-piruvat **37**. Saponifikacijom sa NaOH u THF/ H_2O i zakišeljavanjem sa smolom tipa Amberlite IR-120, dobijena je dikiselina **38** u prinosu od 87%. Tretiranjem ove dikiseline katjonskom smolom nastaje dinatrijumova so **39** u prinosu od 71%.



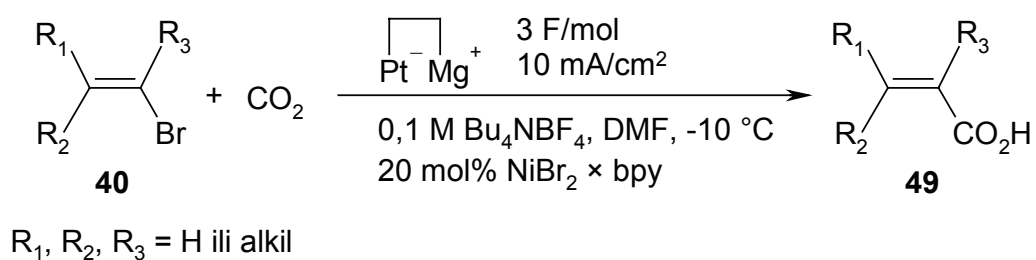
SHEMA I-5

2.1.2. Sinteze konjugovanih kiselina - ostale metode

U poglavlju 2.1.2. prikazane su novije metode za sintezu α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina. Najpoznatija metoda je elektrohemijaska karboksilacija kojom se može dobiti 2-(*p*-izobutilfenil)-propenska kiselina, prekursor Ibuprofena.¹²

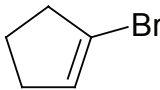
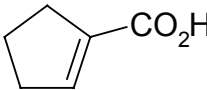
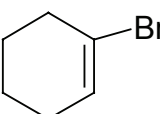
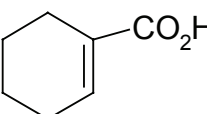
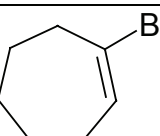
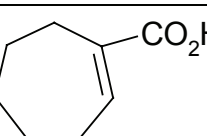
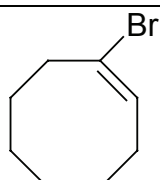
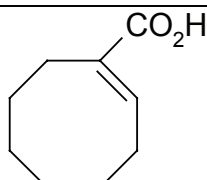
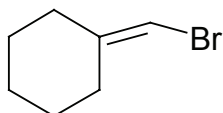
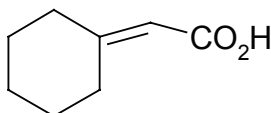
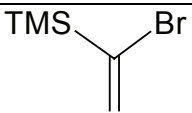
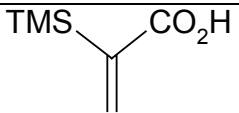
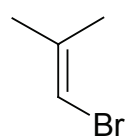
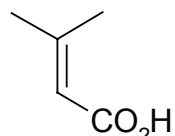
Elektrohemijskom karboksilacijom alkil-stupstituisanih vinil-bromida **40** (tabela 1), u prisustvu 20 mol% NiBr₂-2,2'-bipiridil kompleksa (NiBr₂ × bpy) sa CO₂ (na atmosferskom pritisku), dobijaju se α,β -nezasićene karboksilne kiseline **49** u

prinosu od 53-82% (shema I-6). U reakciji se koristi magnezijumova anoda i katoda od platine.¹³



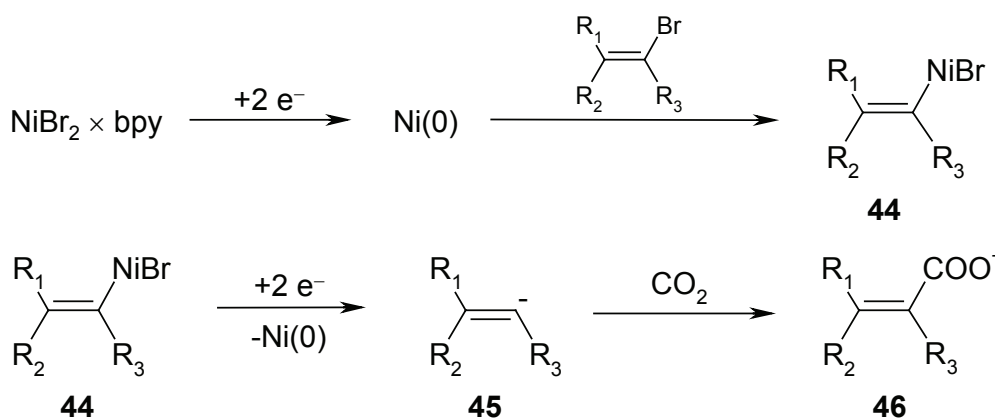
SHEMA I-6

TABELA 1. Elektrohemijska karboksilacija vinil-bromida

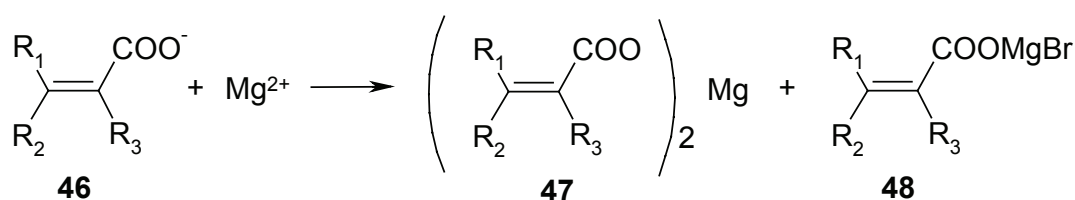
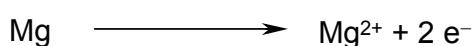
Supstrat 40 (a-g)	Proizvod	Prinos (%)
	 20	73
	 21	58
	 22	80
	 41	82
	 24	58
	 42	53
	 43	64

Elektrohemijskom karboksilacijom moguće je dobiti odgovarajuće 2-alken-karboksilne kiseline iz aril-supstituisanih vinil-bromida.¹² Takođe je moguće dobiti 2-(*p*-izobutilfenil)-propensku kiselinu u prinosu od 93%.¹² Ovako visoki prinosi potiču usled pogodnog izabranog katalizatora, NiBr₂-2,2'-bipiridil kompleksa. Na platinskoj katodi dolazi do redukcije kompleksa NiBr₂ × bpy do elementarnog nikla Ni(0), koji sa vinilinim-bromidom daje kompleks **44**. Na katodi se kompleks **44** redukuje do karbanjona **45**, koji sa CO₂ daje alkenoat **46**. Na anodi nastaju Mg-karboksilati **47** i **48**, čijom kiselom hidrolizom postaje α,β-nezasićena karboksilna kiselina **49** (shema I-6).

Na katodi Pt :

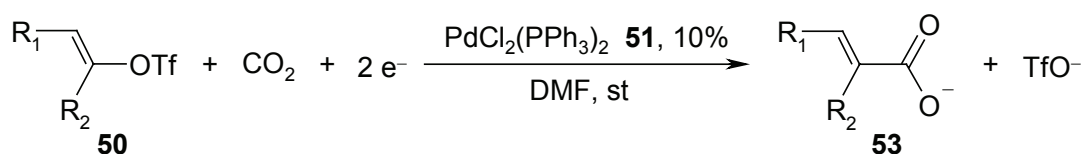


Na anodi Mg :



SHEMA I-7

Elektrokarboksilovanjem vinil-triflata **50** sa CO₂ i PdCl₂(PPh₃)₂ **51** (shema I-8) dobijaju se α,β-nezasićene kiseline.¹⁴ U tabeli 2 prikazane su kiseline sintetizovane ovom metodom kao i njihovi prinosi.

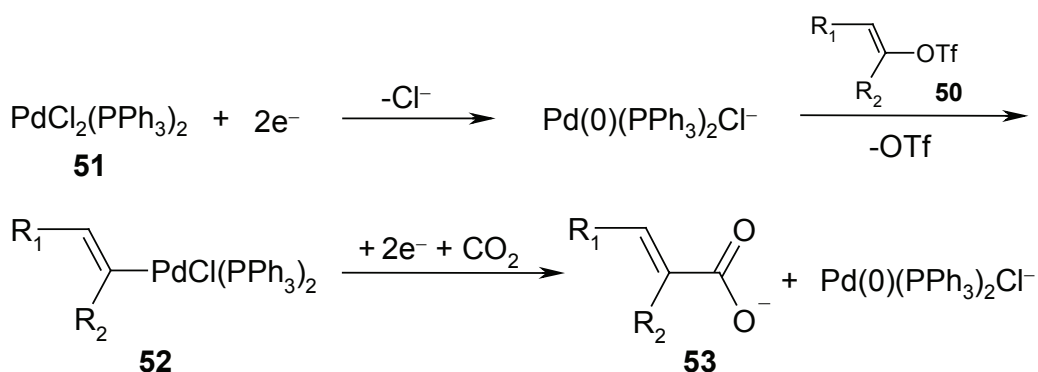


HEMA I-8

TABELA 2. Elektrokarboksilacija vinil-triflata katalizovana PdCl₂(PPh₃)₂

Vinil-OTf 50 (a-g)	Vinil-COOH	Prinos (%)
		85
		60
		80
		86
		70
		32

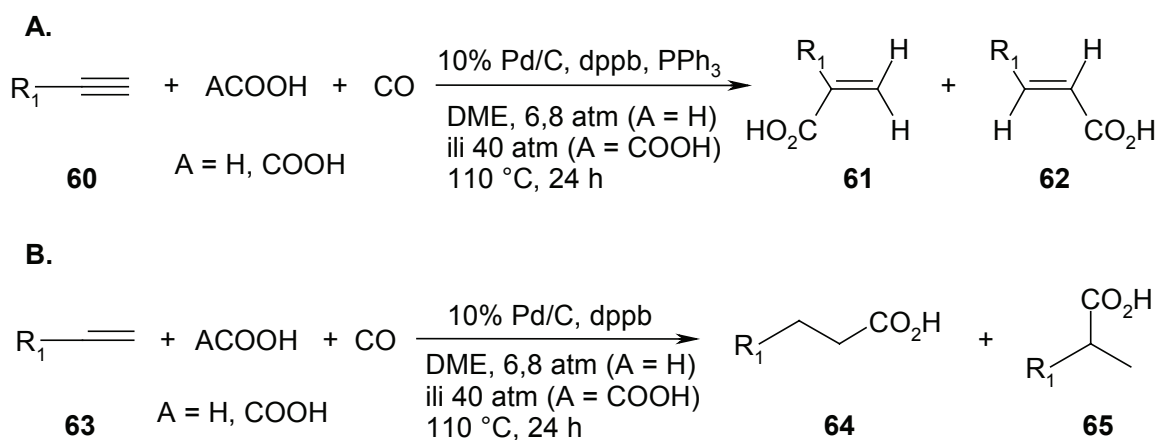
U shemi I-9 prikazan je mehanizam karboksilacije. Reaktivnost vinil-triflata je izmenjena, jer oni u ovoj reakciji ne reaguju sa nukleofilima već sa CO₂ kao elektrofilom. Ovo se postiže aktivacijom C–O grupe vinil-triflata sa Pd(0)-kompleksom, i praćeno je prenosom elektrona na vinil paladijum(II)-kompleks, kao i oksidativnom adicijom CO₂.



SHEMA I-9

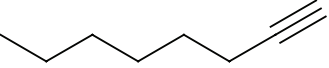
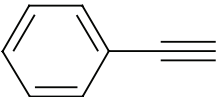
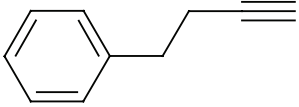
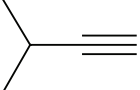
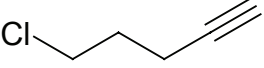
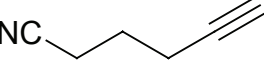
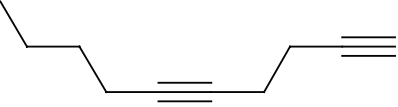
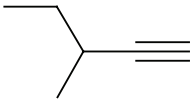
Karboksilovanje vinil-triflata vrši se elektrohemijском redukcijom u prisustvu $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ i CO_2 i dobijaju se α,β -nezasićene karboksilne kiseline **53**. U reakciji su korišćeni ciklični i aciklični triflati a reakcija je regiospecifična. Pošto su vinil-triflati reaktivniji od aril-triflata, reakcija se izvodi na sobnoj temperaturi.

Hidrokarboksilacijom alkina i alkena pomoću CO i metanske ili oksalne kiseline, u prisustvu katalizatora 10% Pd/C sa fosforim ligandima, sintetizovane su α,β -nezasićene i aciklične zasićene karboksilne kiseline.¹⁵ Alkini reaguju sa metanskom ili oksalnom kiselinom, u prisustvu katalitičke količine Pd/C, PPh_3 i 1,4-bis-(difenilfosfino)-butanom (dppb), u 1,2-dimetoksietanu (DME) i daju odgovarajuće α,β -nezasićene karboksilne kiseline **61** i **62** (shema I-10, A). Pod istim reakcionim uslovima alkeni daju odgovarajuće zasićene karboksilne kiseline **64** i **65** (shema I-10, B).



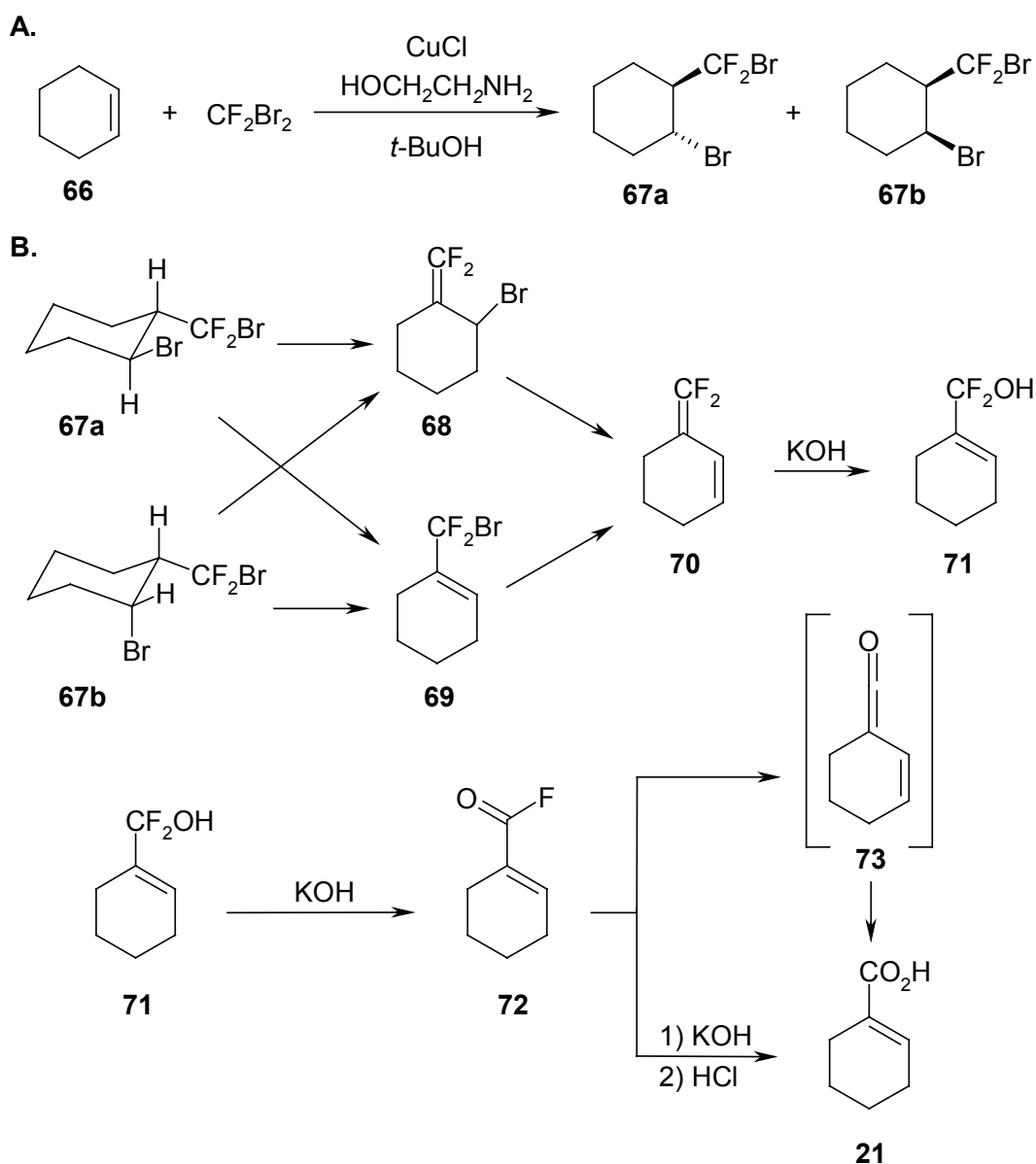
SHEMA I-10

TABELA 3. Kiseline sintetizovane hidrokarboksilacijom alkina sa CO, mravljom ili oksalnom kiselinom u prisustvu Pd/C-dppb

Alkini	Prinosi sa HCOOH (oksalnom kis.)%	Relativni odnos proizvoda 61 i 62 *	
		HCOOH (oksalna kis.)	HCOOH (oksalna kis.)
	75(59)	96(90)	4(10)
	80(82)	96(96)	4(4)
	76(61)	94(90)	6(10)
	71(60)	40(45)	60(55)
	55(55)	75(82)	25(8)
	60(65)	95(86)	5(14)
	82(78)	92(92)	8(8)
	67(61)	85(83)	15(17)

* Određen na osnovu NMR podataka

Adicijom CF_2Br_2 na cikloheksen **66** u prisustvu CuCl kao katalizatora u *t*-BuOH nastaju dibromidi **67a** i **67b** (shema I-11, A). Kada se ova dva jedinjenja zagrevaju u vodenom rastvoru KOH, na 150-170 °C u toku 5 h, ne dobija se konjugovani dien **70**, kao očekivani proizvod duplog dehidrohalogenovanja.¹⁶ Neočekivani proizvod ove reakcije je 1-cikloheksenkarboksilna kiselina. Kada se reakcija izvodi u aparaturi za destilaciju, dobijaju se i proizvodi **69** (39%), **70** (9%) i **72** (17%), tek pošto se 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **21** ukloni iz reakcione smese. Ovo i potvrđuje pretpostavljeni mehanizam prikazan u shemi I-11, B.



U pokušaju sinteze 3-(difluormetilen)cikloheksena **70** iz 1-(bromodifluorometil)-2-bromcikloheksana **67a** i **67b** i KOH, sintetizovana je 1-cikloheksen-karboksilna kiselina **21**. U tabeli 4 prikazane su α,β -nezasićene karboksilne kiseline sintetizovane ovom metodom.¹⁷ Mono-, di- i trisupstituisani alkeni daju proizvode slobodno-radikalske adicije CF_2Br_2 , koja je katalizovana bakar(I)-hloridom, CuCl .¹⁸ Kada se ovi proizvodi adicije podvrgnu hidrolizi pomoću KOH, dobijaju se α,β -nezasićene karboksilne kiseline u dobrim prinosima (53-93%). Jedini izuzetak je 1,3-dibrom-1,1-difluor-4-fenilbutan koji daje 4-fenilalken-3-

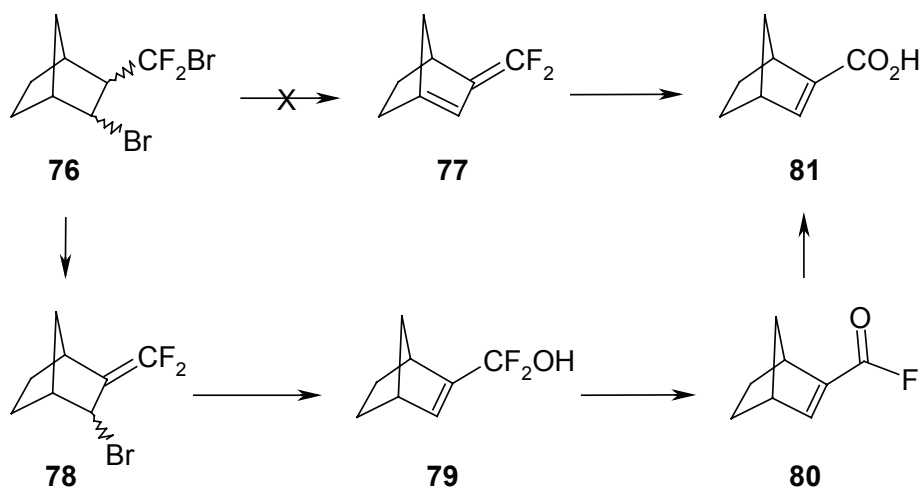
butensku kiselinu **75**. Razlog leži u tome što alken radije ulazi u konjugaciju sa aromatičnim prstenom nego sa karboksilnom grupom.

TABELA 4. Nezasićene kiseline dobijene alkalnom hidrolizom CF₂Br₂-alken adukata

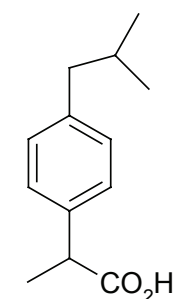
CF ₂ Br ₂ - alken adukti	Nezasićene kiseline	Prinos (%)
		93
		69
		53
		73
		72

Mehanizam transformacije dibromida **76** u nezasićenu kiselinu **81** odvija se alternativnim putem preko dibromida **78** i ne obuhvata nestabilni dienski intermedijer **77**¹⁹ (shema I-12). Posle S_N2 reakcije u kojoj hidroksidni jon napada alken **78** nastaje nestabilan difluoro-alkohol **79**, koji spontanom dehidrofluorovanjem daje fluorid **80**. Hidrolizom kiselinskog fluorida **80** nastaje konjugovana kiselina **81**.

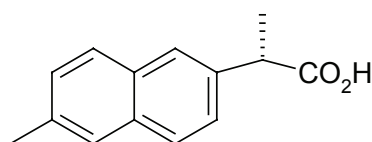
Već je rečeno da veoma važnu klasu nesteroidnih antiinflamatornih lekova čine analozi 2-arilpropenske kiseline,² Ibuprofen **82** i Naproksen **83**. Ovi lekovi otklanjaju inflamaciju, inhibirajući ciklooksigenazu i tako utiču na ciklus arahidonske kiseline.²⁰



HEMA I-12



Ibuprofen 82



Naproxen 83

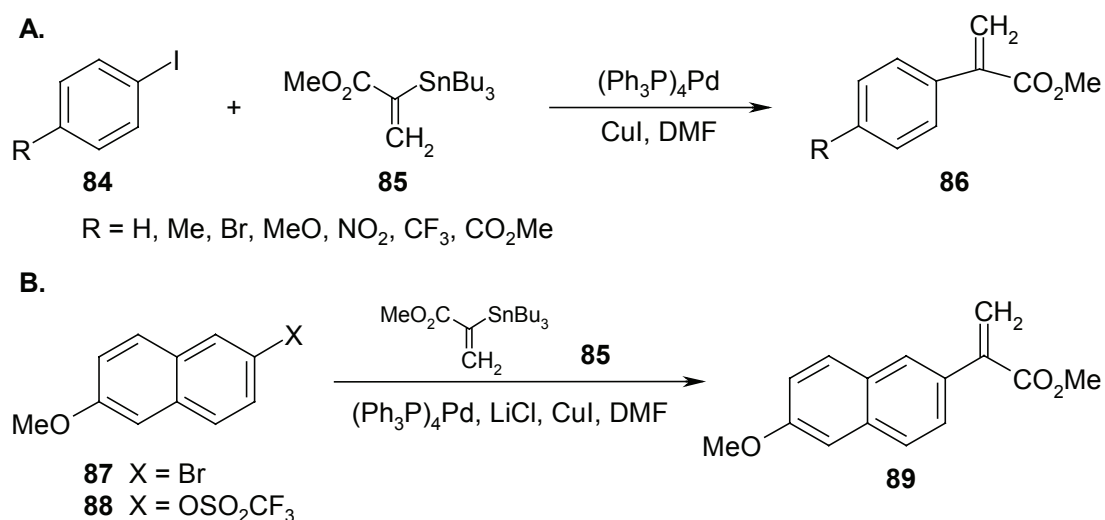
SLIKA 3. Strukture poznatih antiinflamatornih lekova, Ibuprofena **82** i Naproksena **83**

Naproxen **83** se dobija hidrogenizacijom odgovarajuće konjugovane kiseline u prisustvu hiralnog katalizatora (BINAP-rutenijum(II)-kompleks).²¹

Prekursori ova dva leka su odgovarajuće 2-arilpropenske kiseline koje se mogu dobiti kuplovanjem vinil-stanata **85** sa aril-jodidima **84**.²² Upotrebljavani su različiti *p*-supstituisani aril-jodidi (NO₂⁻, CF₃⁻, Ac⁻, H⁻, Me⁻, Br⁻, MeO⁻), a prinosi dobijenih akrilnih estara kreću se u opsegu od 42-92% (shema I-13, A).

Za sintezu prekursora Naproksena upotrebljeni su 2-brom-6-metoksi-naftalen **87** i 6-metoksi-2-naftol, iz koga je dobijen triflat **88** (shema I-13, B).

U pokušaju sinteze iz 2-brom-6-metoksinaftalena **87**, proizvod nije dobijen čak ni u tragovima, dok je iz triflata **88** u reakciji kuplovanja sa **85** u prisustvu LiCl, Pd(PPh₃)₄, CuI u DMF, dobijen estar **89** u prinosu od 72%.



HEMA I-13

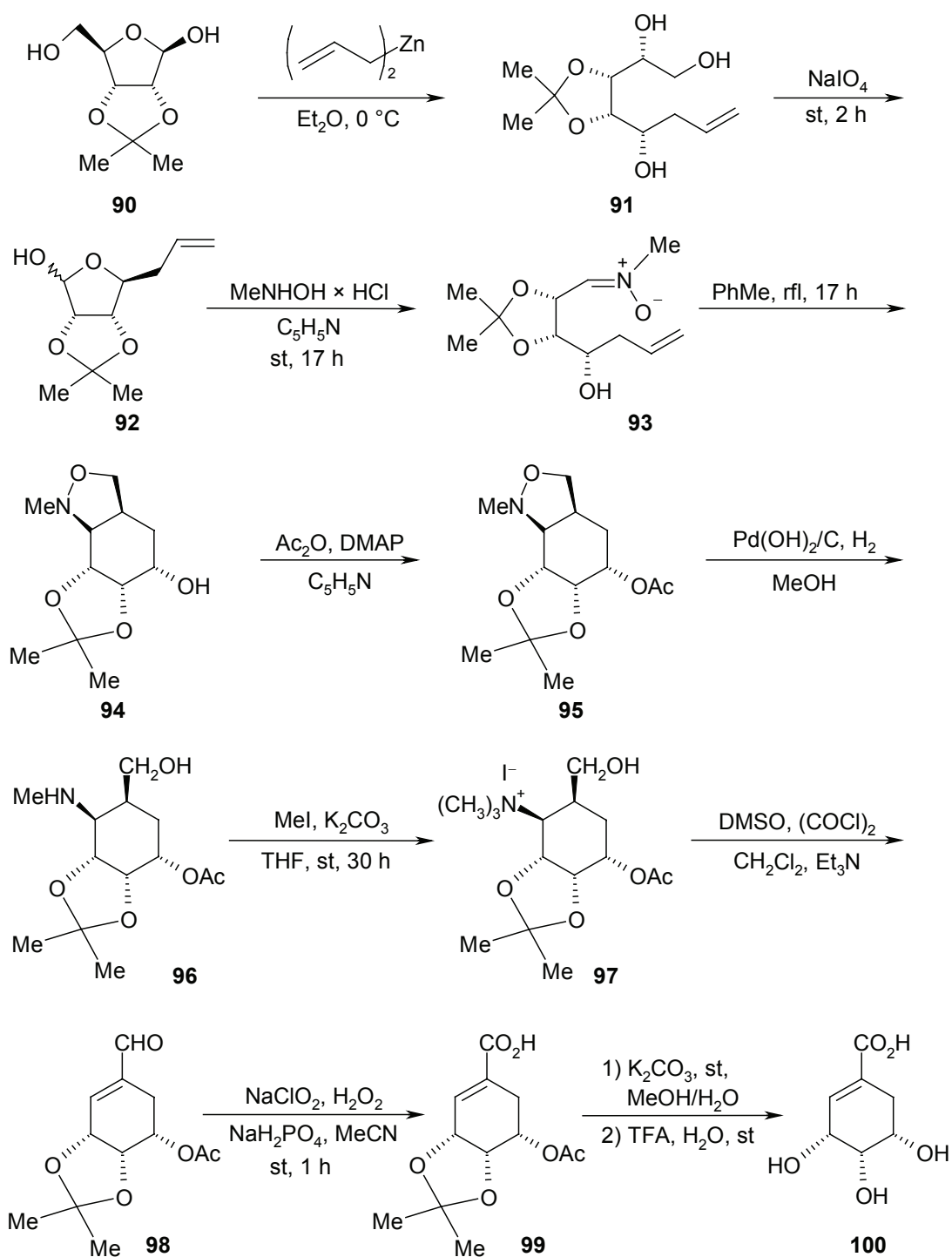
Ključni biosintetički intermedijer u sintezi aromatičnih aminokiselina je (–)-šikiminska kiselina **108**. Veliki broj metabolita stvara se iz ove kiseline u živim sistemima.²³ (–)-Šikiminska kiselina se može sintetizovati iz raznih prekursora D-šećera.^{24,25,26}

U shemi I-14 prikazana je sinteza (–)-5-*epi*-šikiminske kiseline **100** iz 2,3-O-izopropiliden-D-riboze **90**.²⁷ U prvoj fazi vrši se adicija dialilcinka i dobija se D-*alo*-triol **91**. U reakciji sa perjodatom triol **91** daje jedinjenje **92**, koje sa MeNH₂ × HCl u piridinu daje nitron **93**. Termolizom nitrona **93** dobija se cikloadukt **94**, iz koga se, posle O-acetilovanja, dobija derivat **95**. Nakon hidrogenizacije adukta **95** sa Pd(OH)₂/C, dobija se amino-alkohol **96**. Kvaternizacijom amino-alkohola **96** sa metil-jodidom i K₂CO₃ u THF dobija se kvaternarna amonijumova so **97**. U toku oksidacije soli spontanom β-eliminacijom dobija se enal **98**, koji oksidacijom daje kiselinu **99**. Posle deacetilovanja i kisele hidrolize acetala dobija se (–)-5-*epi*-šikiminska kiselina **100**.

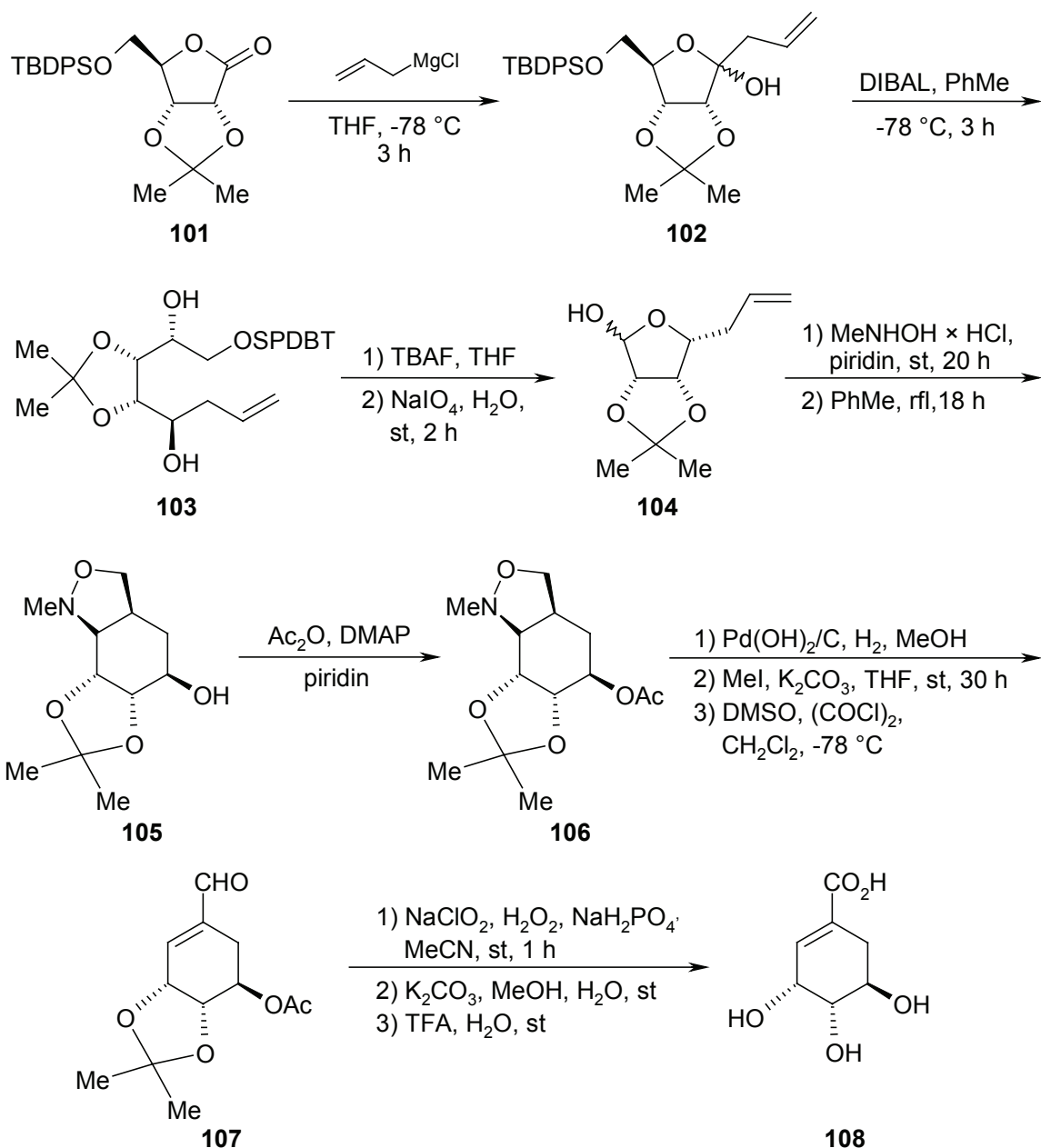
U shemi I-15 prikazana je optimizovana sinteza (–)-šikiminske kiseline **108**.²⁷ Derivat laktone riboze **101**, koji se može dobiti iz jedinjenja **90** sililovanjem i oksidacijom, u reakciji sa alilmagnezijum-hloridom na niskoj temperaturi daje laktol **102** (80%). Redukcijom **102** sa DIBAL-om dobija se diol **103**. Desililovanjem diola **103** i njegove reakcije sa perjodatom, dobija se hemiacetal **104**.

Jedinjenje **104** u reakciji sa MeNH₂ × HCl daje nitron, čijom termičkom cikloadicijom postaje izooksazolidin **105**. Posle acetilovanja, redukcije, kvater-

nizacije sa MeI i oksidacije, dobija se enal **107**. Oksidacijom enala **107**, deacetilovanjem i kiselim hidrolizom acetala dobija se (-)-šikiminska kiselina **108**.



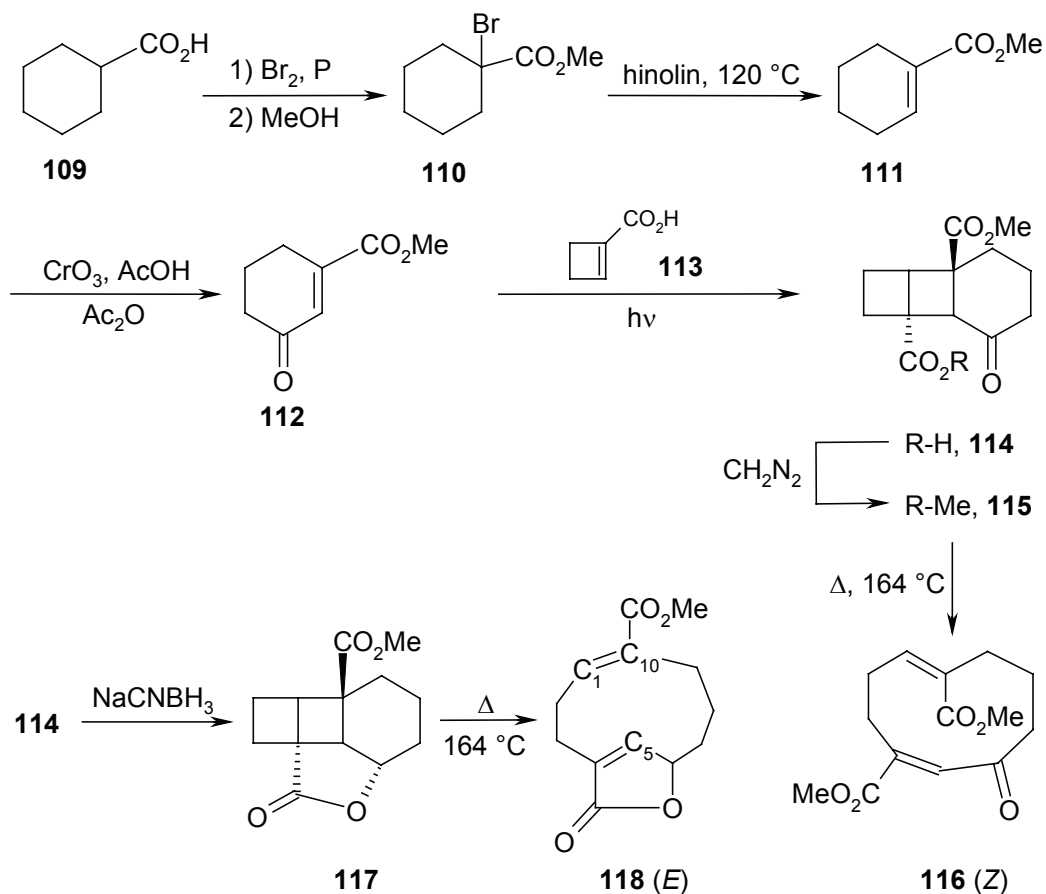
SHEMA I-14



HEMA I-15

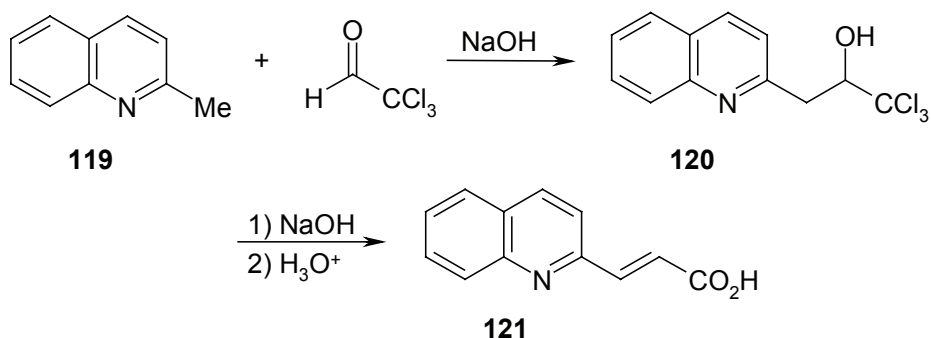
Veliki broj germakranolida poseduje cikličnu α,β -nezasićenu karboksilnu ili estarsku grupu.²⁸ Njihova sinteza, tj., sinteza osnovnog skeleta, 1,5-ciklodekadiena, započinje iz cikloheksenkarboksilata **112** (shema I-16). Pretvaranje cikloheksankarboksilne kiseline **109** u metil-1-bromcikloheksankarboksilat **110** vrši se Hell-Volhard-Zelinsky reakcijom, koja je praćena esterifikacijom sa metanolom. Dehidrobromovanjem estera **110** sa hinolinom dobijen je metilcikloheksenkarboksilat **111**, koji alilnom oksidacijom sa CrO_3 daje cikloheksenon **112**. Fotoadicijom enona **112** i 1-ciklobutenkarboksilne kiseline dobijen je adukt **114**,

koji esterifikacijom sa diazometanom daje diestar **115**. Redukcijom adukta **114** sa NaCNBH_3 dobija se lakton **117**. Termolizom laktona **117** nastaje (*E*)-1(10)-ciklodekadien **118**, dok se termolizom jedinjenja **115** dobija ciklodekadien **116** sa (*Z*)-konfiguracijom 1(10)-dvostruke veze.



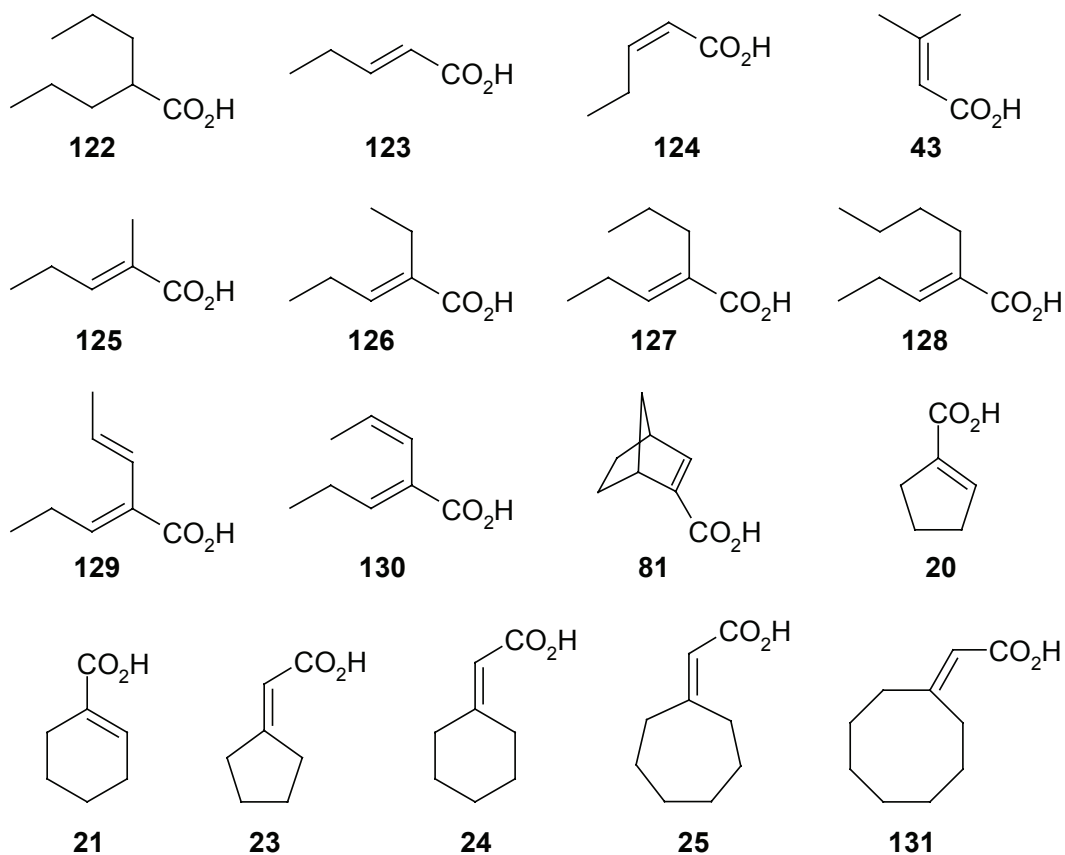
SHEMA I-16

Adicijom raznih 2-metil-supstituisanih aromatičnih jedinjenja na hloral (trihloretanal) u baznoj sredini dobijene su 2-arilakrilne kiseline u dobrim prinosima (60-88%).²⁹ Reakcijom 2-metilhinolina **119** sa hloralom i NaOH dobijena je 2-hinolilakrilna kiselina **121** (shema I-17).³⁰ Od ostalih heterocikličnih jedinjenja sinteza je izvedena sa α -pikolinom,³¹ 2-metiltiazolom,³² 2-metildiazinom³², kao i sa 2-metilbenzotiazolom. Sintetizovane kiseline su prekursori β -aminokiseline, pošto u reakciji sa amonijakom daju aromatične aminokiseline.



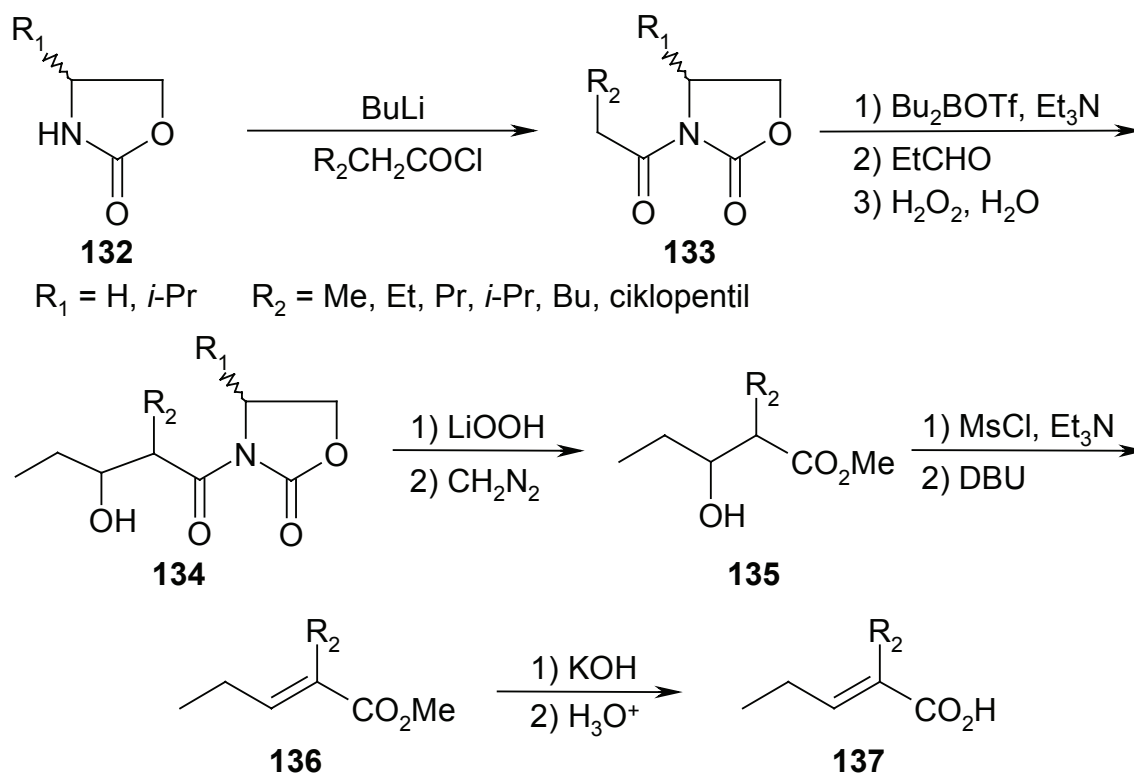
SHEMA I-17

Valproična kiselina (VPA) (2-propilpentanska kiselina) **122**, ima jednostavnu hemijsku strukturu a širok spektar dejstava.³³ Upotrebljava se i u lečenju epilepsije. Međutim, ovaj lek ima i neželjenih dejstava, kao što su hepatotoksičnost i teratogenost. Ova dva dejstva, međutim, ne ispoljava (*E*)-2-propil-2-pentenska kiselina (2-en VPA, **127**).³⁴ Osim toga, zbog antikonvulzivnih dejstava ove kiseline, sintetizovana je čitava serija konjugovanih kiseline (slika 4).³⁵



SLIKA 4. Sintetizovane kiseline sa potencijalnim antikonvulzivnim dejstvom

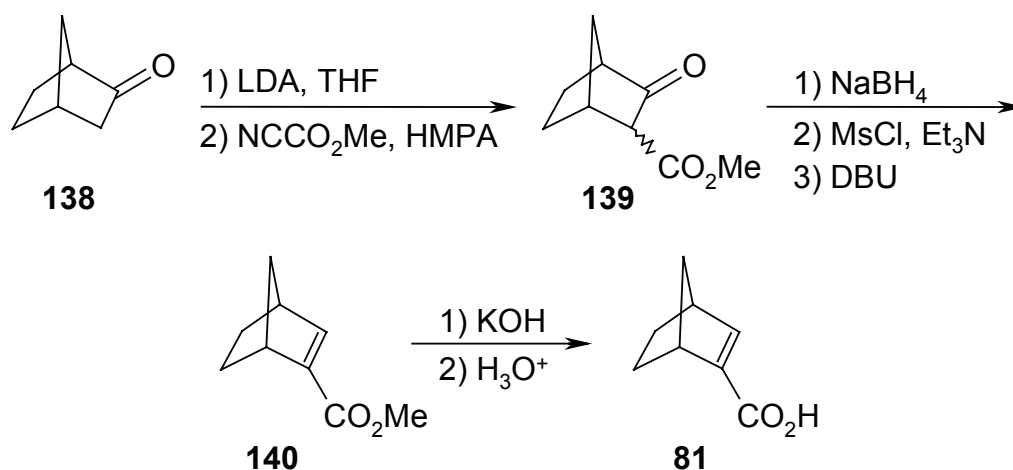
Sinteza (*E*)-2-alkil-2-pentenskih kiselina zasniva se na visoko stereo-selektivnoj adiciji dibutilboril-enolata na propanal. Ovi enolati dobijaju se iz *N*-acil-izopropil-oksazolidinona **133** (shema I-18).³⁶ Hidrolizom adukta **134** sa litijum hidroperoksidom³⁷ a zatim reakcijom sa diazometanom, dobijaju se metil-hidroksi estri **135**. Pošto je, usled sternih smetnji, hidroliza amida znatno otežana, to se izopropil- i ciklopentil-supstituvisani adukti dobijaju iz samog 2-oksazolidinona **132** (X = H). Dehidracija estara tipa **135** otežana je, zbog čega se upotrebljavaju po 4 ekvivalenta svih reagenasa, i to: Et₃N, metansulfonil-hlorida i DBU. Hidrolizom estara tipa **136** sa KOH, dobijene su α,β-nezasićene kiseline **137** u prinosima od 46-96%. U shemi I-19 prikazana je sinteza nezasićene kiseline norkamfora **81**. Ova kiselina sintetizovana je metoksikarbonilovanjem (±)-norkamfora **138**, koje je praćeno redukcijom sa NaBH₄, dehidracijom i hidrolizom estara.³⁸



HEMA I-18

Jedinjenja sa egzocikličnom dvostrukom vezom sintetizovana su reakcijom odgovarajućih polaznih ketona i ilida trietil-fosfonoacetata.³⁹ Kiseline su dobijene hidrolizom estara sa KOH.

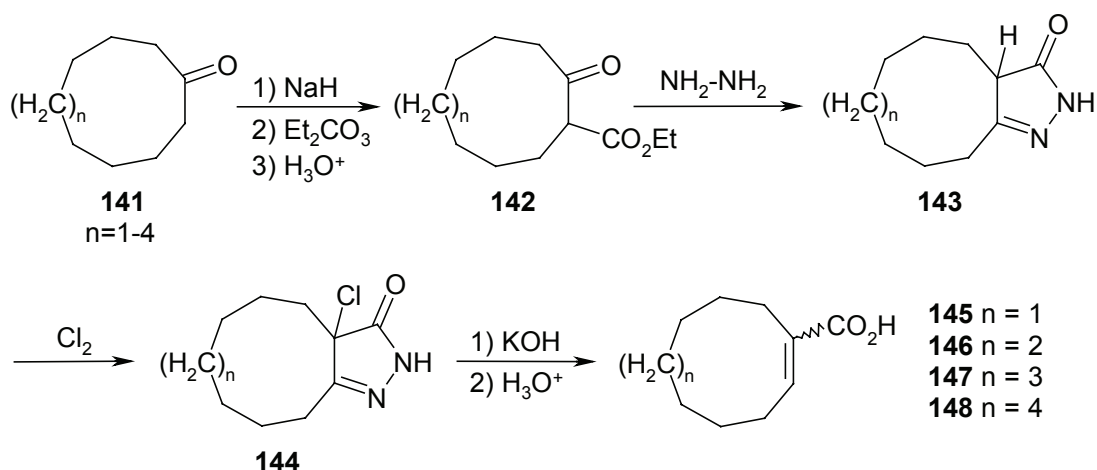
Inače, jačina antikonvulzivnog dejstva proporcionalno raste sa povećanjem alkil-ostatka u bočnom nizu (primer su kiseline **125-128**), kao i sa veličinom prstena u slučaju cikloalkilidenkarboksilnih kiselina (**24, 25** i **131**).



HEMA I-19

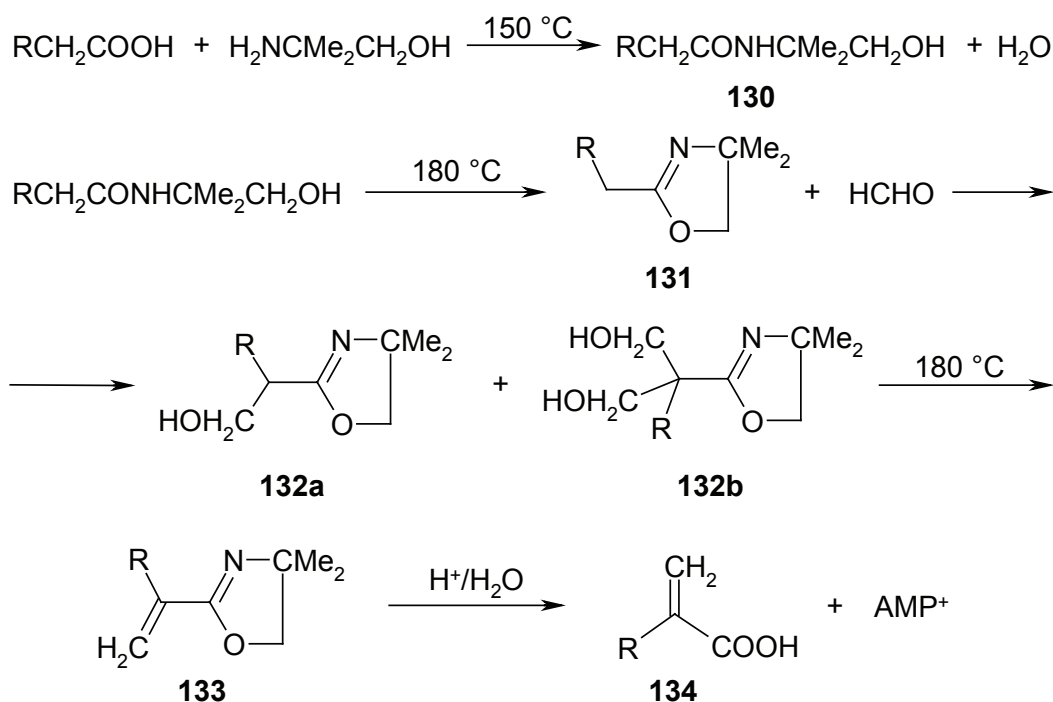
U shemi I-20 prikazana je sinteza 1-cikloalkenkarboksilnih kiselina **145-148** u četiri faze polazeći od odgovarajućih cikloalkanona **141** ($\text{C}_9\text{-C}_{12}$).⁴⁰ Ova metoda pogodna je za sintezu nestabilnih (*Z*)- α,β -cikloalkenkarboksilnih kiselina⁴¹, kao i (*E*)-izomera u cikličnoj seriji od $\text{C}_6\text{-C}_8$.⁴² 1-Ciklononenkarboksilna **145** i 1-ciklodecenkarboksilna kiselina **146** dobijene su kao (*E*)-izomeri. Kod 1-cikloundecenkarboksilne **147** i 1-ciklododecenkarboksilne kiseline **148** dobijene su smese izomera u relativnom odnosu (*Z*)/(*E*) 3:1 odnosno 4:1. Ispitivanjem stabilnosti utvrđeno je da je (*E*)-izomer 1-ciklodecenkarboksilne kiseline **146** stabilniji od njegovog (*Z*)-izomera. Soli 1-cikloalkenkarboksilnih kiselina koriste se u lečenju hepatovaskularnih bolesti, kao i lečenju hepatoinsuficijencije.⁴³

U prvoj fazi sinteze iz ketona **141** ($n = 1-4$) nastaje β -keto-estar **142** u reakciji sa NaH i dietil-karbonatom. Na β -keto-estar **142** adira se hidrazin-hidrat i dobijaju se odgovarajući 3,4-poli(metilen)-2-pirazolin-5-oni **143**. Hlorovanjem ovih jedinjenja dobijaju se 4-hlor-pirazoloni **144**, čijom se baznom hidrolizom i zakišeljavanjem dobijaju (*Z*)- i (*E*)-1-cikloalkenkarboksilne kiseline u prinosima od 52-67%.



HEMA I-20

U sintezi iz karboksilnih kiselina i oksazolina kao intermedijera, prikazanoj u shemi I-21,⁴⁴ dobijaju se odgovarajuće α -alkilakrilne kiseline. Oksazolin tipa **131** dobija se polazeći iz karboksilnih kiselina reakcijom sa 2-amino-2-metil propanolom (AMP),⁴⁵ preko amida **130**, kao intermedijera. Ciklizacija amida vrši se na atmosferskom pritisku i temperaturi od 180 °C. Oksazolin **131** sa paraformaldehidom daje monometilol **132a** i dimetilol **132b**. Dehidratacijom ovih intermedijera dobija se oksazolin tipa **133**, čijom kiselim hidrolizom nastaju kiseline **134**, u prinosu od 65-80%.

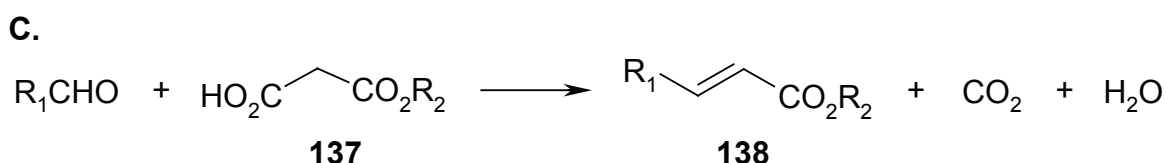
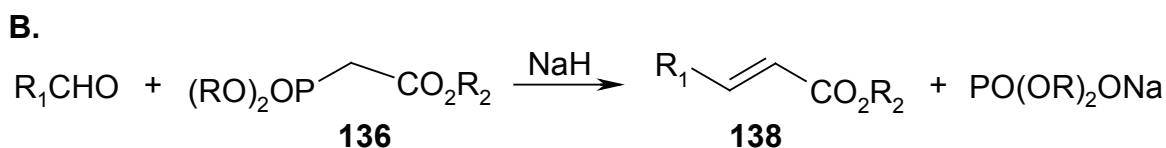
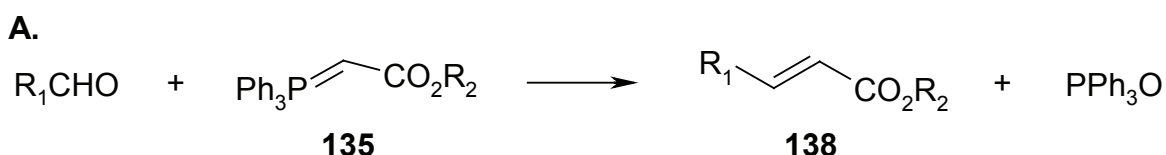


HEMA I-21

2.2. SINTEZA I PRIMENA α,β -NEZASIĆENIH ESTARA

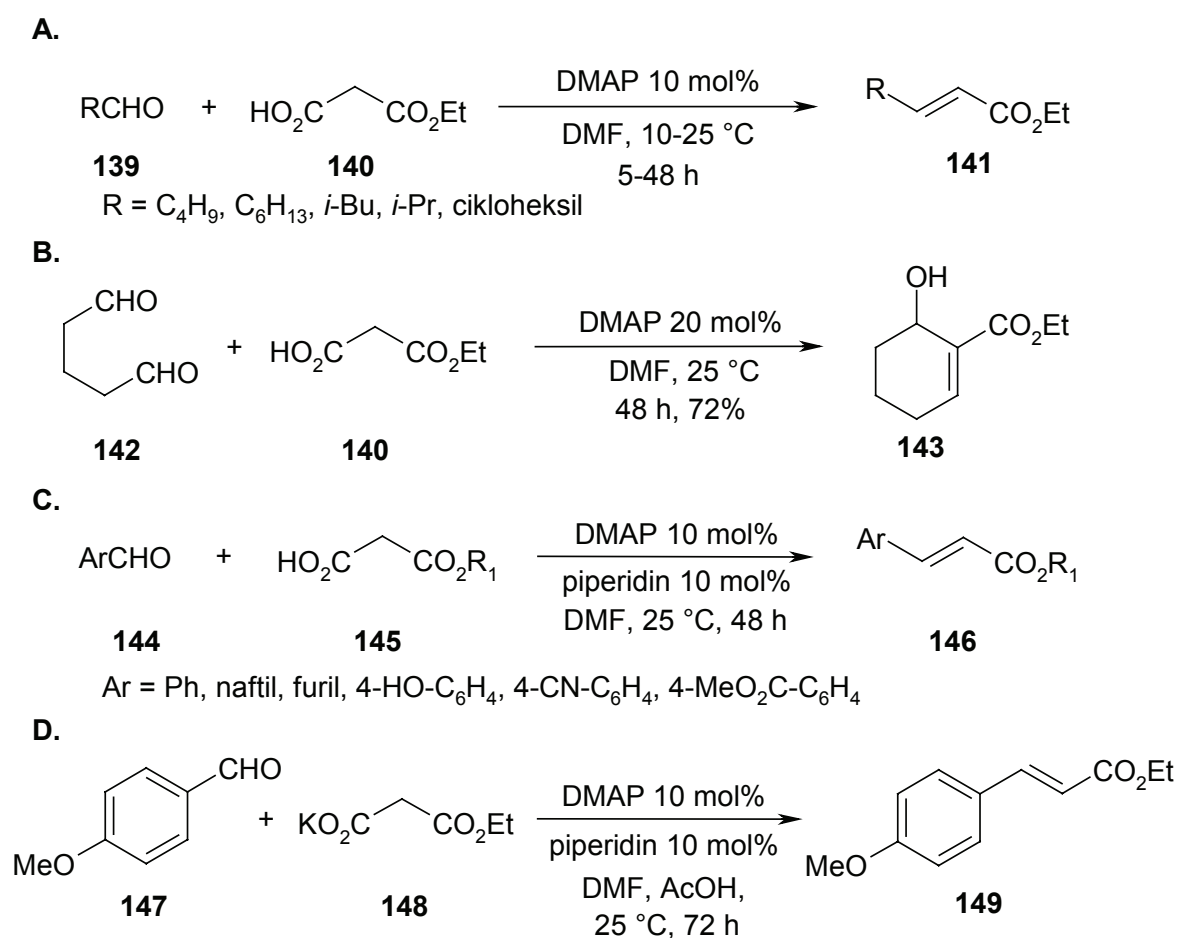
Poznato je da α,β -nezasićeni estri mogu biti prekursori u sintezama mnogih biološki aktivnih jedinjenja⁴⁶ i da se nalaze u mnogim prirodnim proizvodima od farmaceutskog interesa, kao što su terpeni, alkaloidi, peptidi, β -laktamski antibiotici. U ovom poglavlju biće prikazane sinteze α,β -nezasićenih estara, kao i reakcije adicije raznih jedinjenja (amina, tiola, litijum-amida, kao i dialkil-kuprata) na α,β -nezasićene estre.

Za razliku od klasične Claisen-ove kondenzacije, kod koje su potrebni neenolizabilni aldehidi, Wittig-ova reakcija sa karbalkoksimetilentrifenilfosforanima **135** daje isključivo α,β -nezasićene estre **138** (shema I-22, A). Za dobijanje ovih jedinjenja može se primeniti i Horner-Wadsworth-Emmons-ova reakcija sa trialkilfosfonoacetatima **136** (shema I-22, B) u kojoj se kao baza upotrebljava NaH. U Knoevenagel-ovoj sintezi upotrebljava se poluestar malonske kiseline **137** i dobijaju se α,β -nezasićeni estri **138** (shema I-22, C).



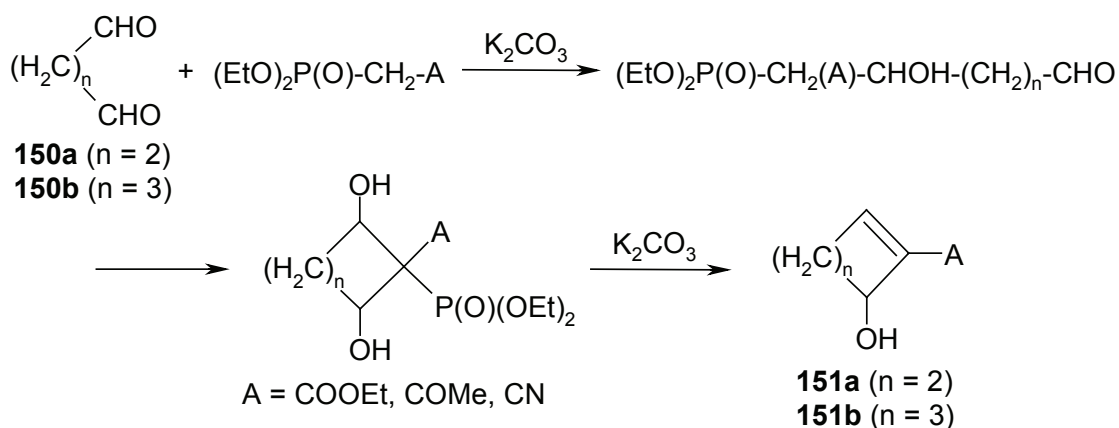
SHEMA I-22

U shemi I-23, A, prikazana je nova regio- i (*E*)-stereoselektivna sinteza α,β -nezasićenih estara iz alifatičnih aldehida **139**, a iz aromatičnih aldehida **144** i **147** (shema I-23, C i D), upotrebljavajući poluestar malonske kiseline, DMAP kao katalizator u DMF, na sobnoj temperaturi.⁴⁷ Prinosi sintetizovanih estara su iznad 90%. Kada se za sintezu upotrebi dialdehid **142**, dobijaju se hidroksiestri **143** kao proizvodi tandemske olefinacije i Morita-Baylis-Hilman-ove reakcije (shema I-23, B).



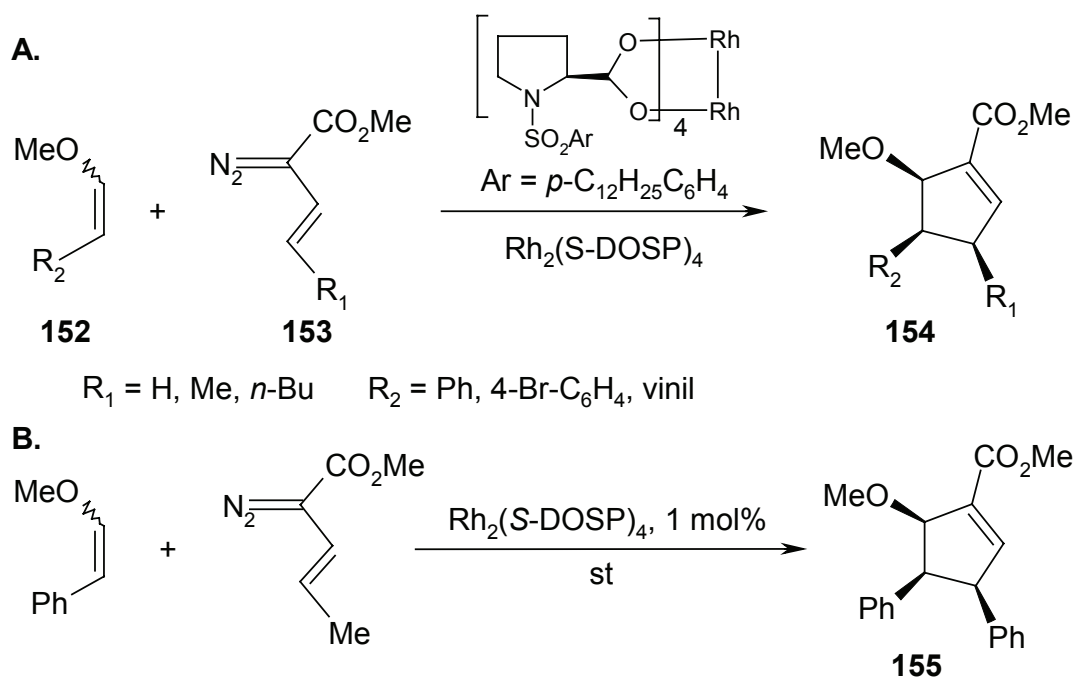
SHEMA I-23

U shemi I-24 prikazana je sinteza 1-funkcionalizovanih 5-ciklopentenola **151a** i 6-cikloheksenola **151b** iz sukcinlaldehida i glutaraldehida Wittig-Horner-ovom reakcijom. Reakcija se vrši na sobnoj temperaturi u vodenom rastvoru sa kalijum-karbonatom kao bazom.⁴⁸



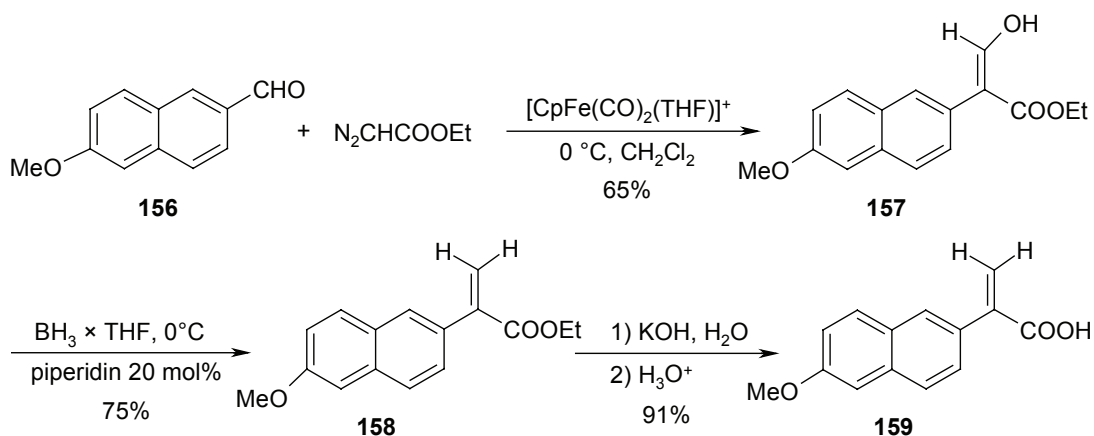
HEMA I-24

Sinteza metilciklopentenkarboksilata **154** [3+2] cikloadicijom prikazana je u shemi I-25, A.⁴⁹ U sintezi je primenjeno raspadanje vinil-diazokarbonilnih derivata **153** katalizovano metalima u prisustvu vinil-etara **152**. Katalizator je tetrakis[(*S*)-(-)-*N*-(*p*-dodecilfenilsulfonyl)prolinato]diodijum(II), Rh₂(S-DOSP)₄, koji je posebno efikasan za asimetrične transformacije aril- i vinil-diazo-acetata.⁵⁰ Sinteza jedinjenja **155** (prinos 79%), sa 98% optičke čistoće diastereoizomera kod koga su sva tri supstituenta međusobno u *cis*-rasporedu, prikazana je u shemi I-25, B. Konfiguracija dvostruke veze polaznih vinil-etara nije od važnosti.

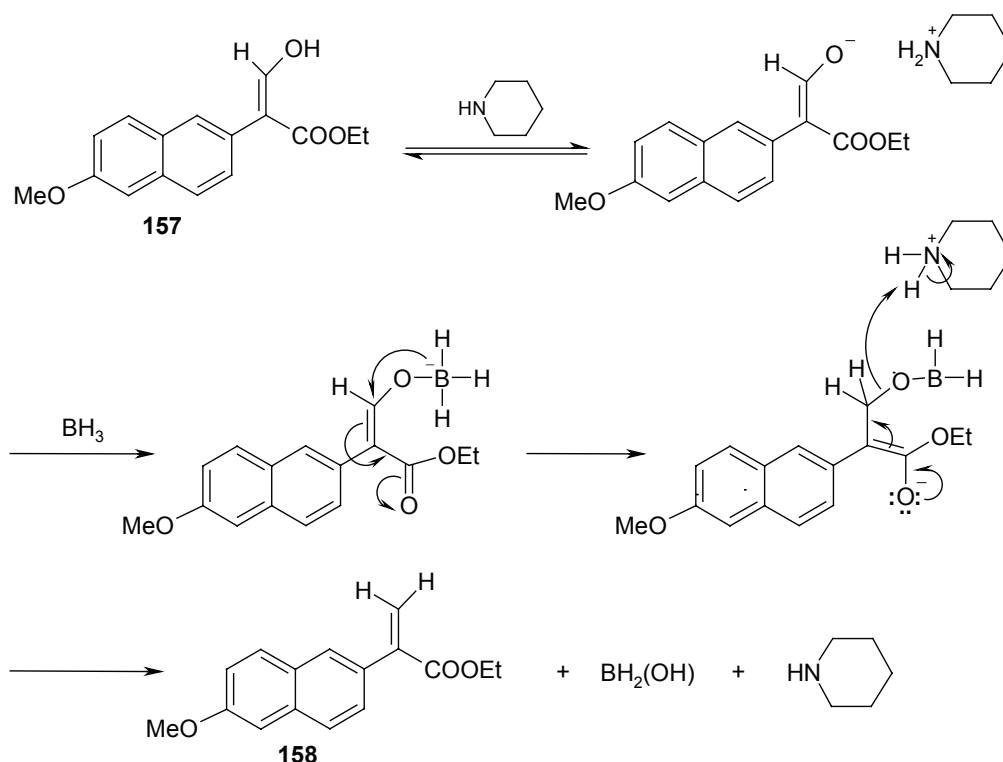


HEMA I-25

Prekursor Naproksena, 2-(6-metoksi-2-naftil)propenska kiselina **159**, sintetizovana je u tri faze (shema I-26) polazeći od komercijalnog 6-metoksi-naftaldehida.⁵¹ U prvoj fazi, aldehid **156** reaguje sa etil-diazoacetatom u prisustvu ciklopentadienildikarbonil gvožđa kao Lewis-ove kiseline i dobija se estar akrilne kiseline **157**, koji redukcijom sa diboranom u prisustvu 20 mol% piperidina daje estar **158**. Njegovom hidrolizom dobija se kiselina **159** u prinosu od 91%. U shemi I-27 prikazan je mehanizam redukcije jedinjenja **157** do jedinjenja **158**.



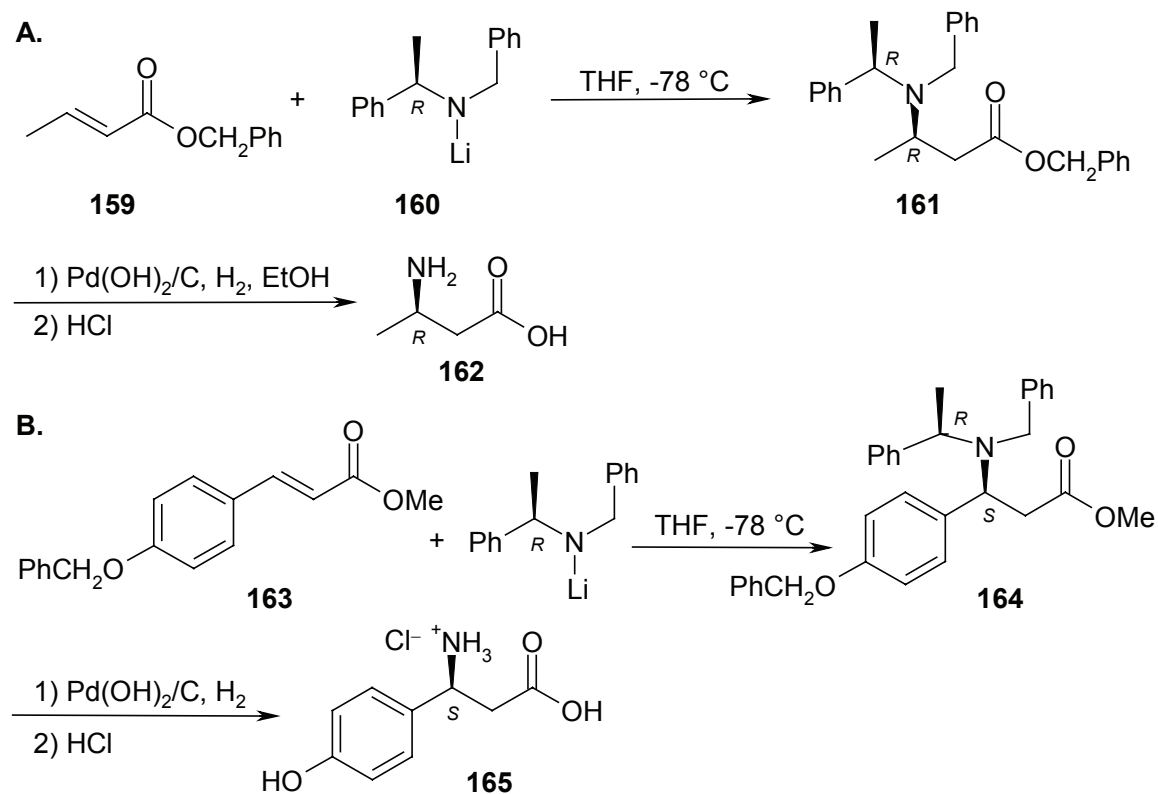
SHEMA I-26



SHEMA I-27

Michael-ova adicija litijum-amida, dobijenog iz (*R*)-*N*-(α -metilbenzil)-benzilamina **160**, na benzil-(*E*)-krotonoat **159**, gde se uz visoku stereoselektivnost

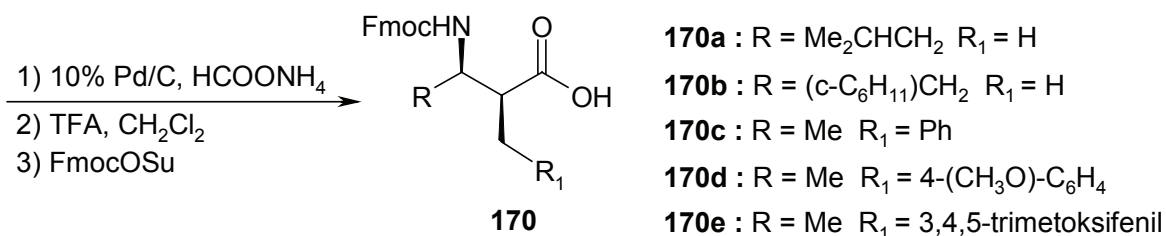
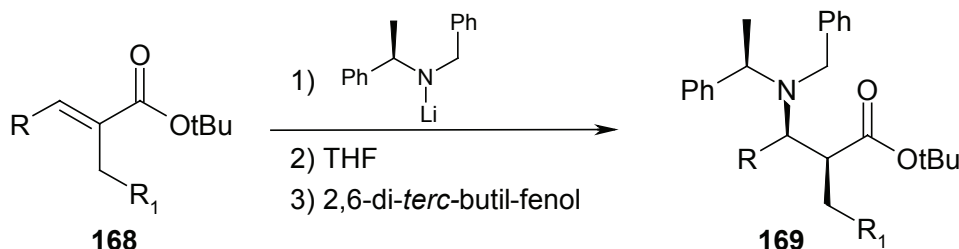
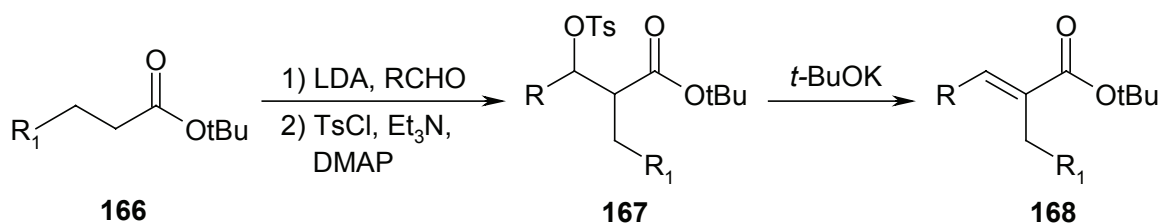
(95%) dobija (*R*)- β -aminobutanska kiselina **162**, prikazana je u shemi I-28, A. Sličnom adicijom na metil-(*E*)-(p-benziloksi)-cinamat **163** dobija se (*S*)- β -tirozin **165** u obliku soli sa HCl, posle debenzilovanja i kisele hidrolize (shema I-28, B).⁵²



HEMA I-28

Adicijom hiralnih litijum-amida na α,β -nezasićene *tert*-butil-estre po Davies-u⁵³ dobijaju se *sin*- α,β -dialkil β -aminokiseline koje su značajne jer se nalaze u mnogim biološki aktivnim jedinjenjima.⁵⁴

U shemi I-29 prikazana je sinteza α,β -nezasićenog estara **168**; *tert*-butil-estar **166** pretvoren je u litijum-enolat pomoću LDA, a odmah zatim dodat je aldehid. Nagrađeni aldol tozilovan je do tozil-estara tipa **167**, koji u reakciji sa kalijum-*tert*-butoksidom daju odgovarajuće α,β -nezasićene estre **168** (prinos 48-82%). Posle adicije (*R*)-*N*-benzil-(α -metilbenzil)litijum-amida dobijeni su amino-estri **169**, iz kojih su, nakon katalitičkog debenzilovanja, uklonjene obe benzil-grupe, a hidroliza estara izvršena je sa trifluorsirćetnom kiselinom. Nagrađene kiseline tretirane su sa 9-fluorenilmetoksikarbonil-*N*-hidroksisukcinimidom (Fmoc-OSu) i dobijene su *sin*- α,β -dialkil- β -aminokiseline **170a-e** visoke diastereoizomerne i enantiomerne optičke čistoće.

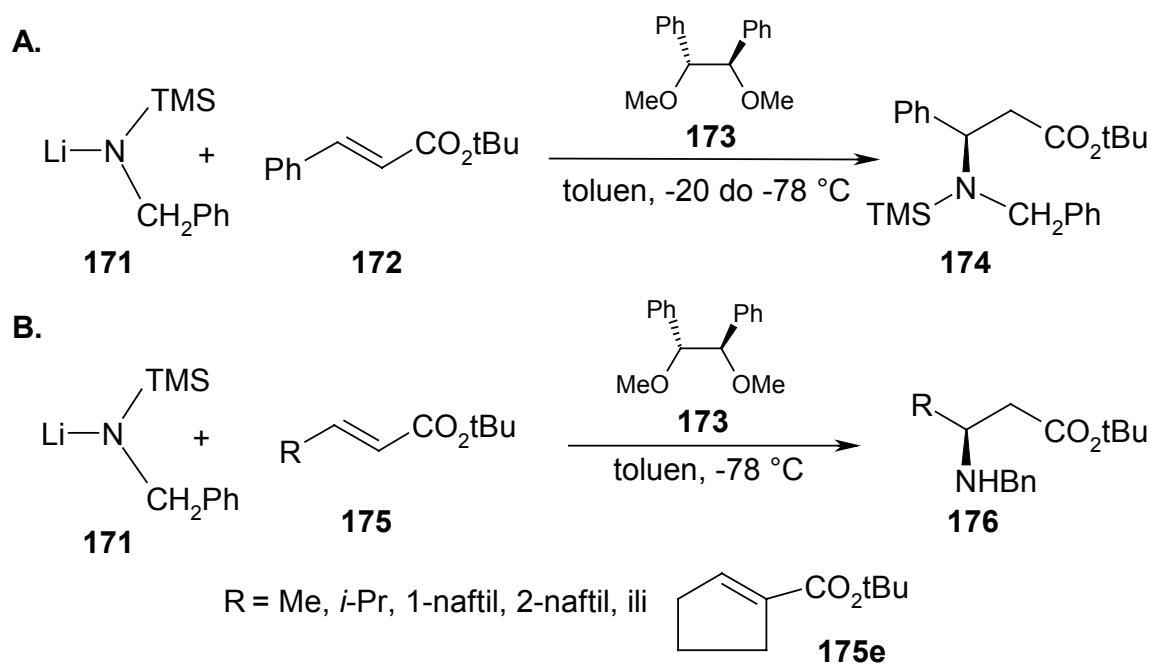


SHEMA I-29

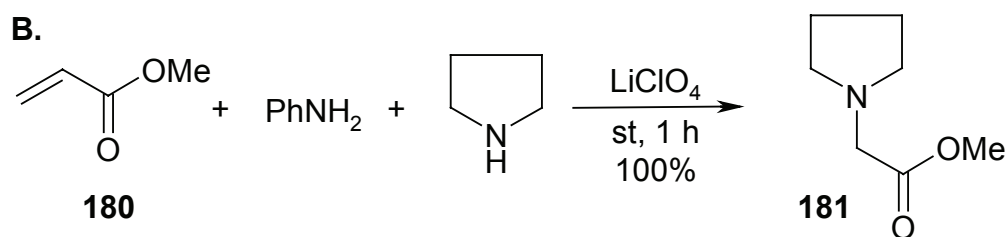
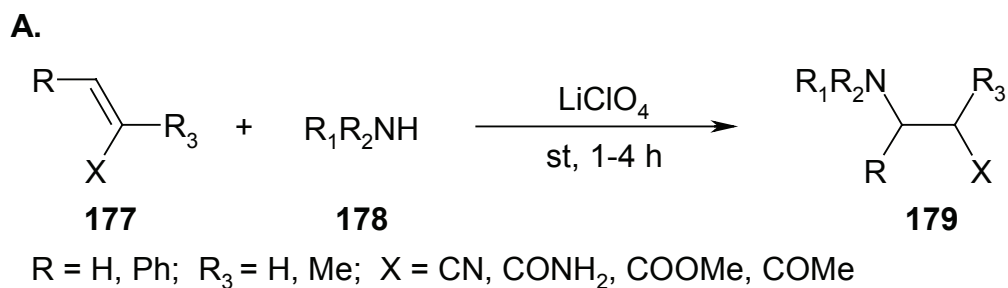
Asimetričnom konjugovanom adicijom azotovih nukleofila na alkenoate dobijaju se hiralne β -aminokiseline. Ovu adiciju mogu da kontrolišu hiralni amini,⁵⁵ hiralni akceptori⁵⁶ i hiralni katalizatori⁵⁷. U shemi I-30, A, prikazana je konjugovana adicija litijum *N*-benziltrimetilsilil-amida **171** na *tert*-butil-cinamat **172**, koja je katalizovana hiralnim ligandom **173**. Tako nastaje β -amino-estar **174** sa visokom enantioselektivnošću 68-97% (prinos 45-97%) u zavisnosti od reakcionih uslova. U shemi I-30, B., prikazana je adicija amida **171** na različite α,β -nezasićene estre **175 a-e**.⁵⁸

Shema I-31, A, prikazuje efikasniju Michael-ovu adiciju primarnih i sekundarnih amina na α,β -nezasićene estre **178** uz prisustvo čvrstog LiClO₄ bez rastvarača.⁵⁹ Od amina upotrebljeni su: pirolidin, piperidin, *n*-butilamin, dietilamin, benzilamin, *m*-metilfenilamin a od estara metil-akrilat, 2-metil-metakrilat i 3-fenil-metakrilat. Prinosi dobijenih β -aminoestara su visoki (80-90%). Poznato je da se β -aminoestri nalaze u mnogim biološki važnim molekulima,⁶⁰ a da funkcionalizovane β -aminokiseline ulaze u sastav taksola, najpoznatijeg antitumornog

agensa. Aromatični amini se ne adiraju pod ovim uslovima (shema I-31, B), čime je pokazana i hemoselektivnost Michael-ove adicije.



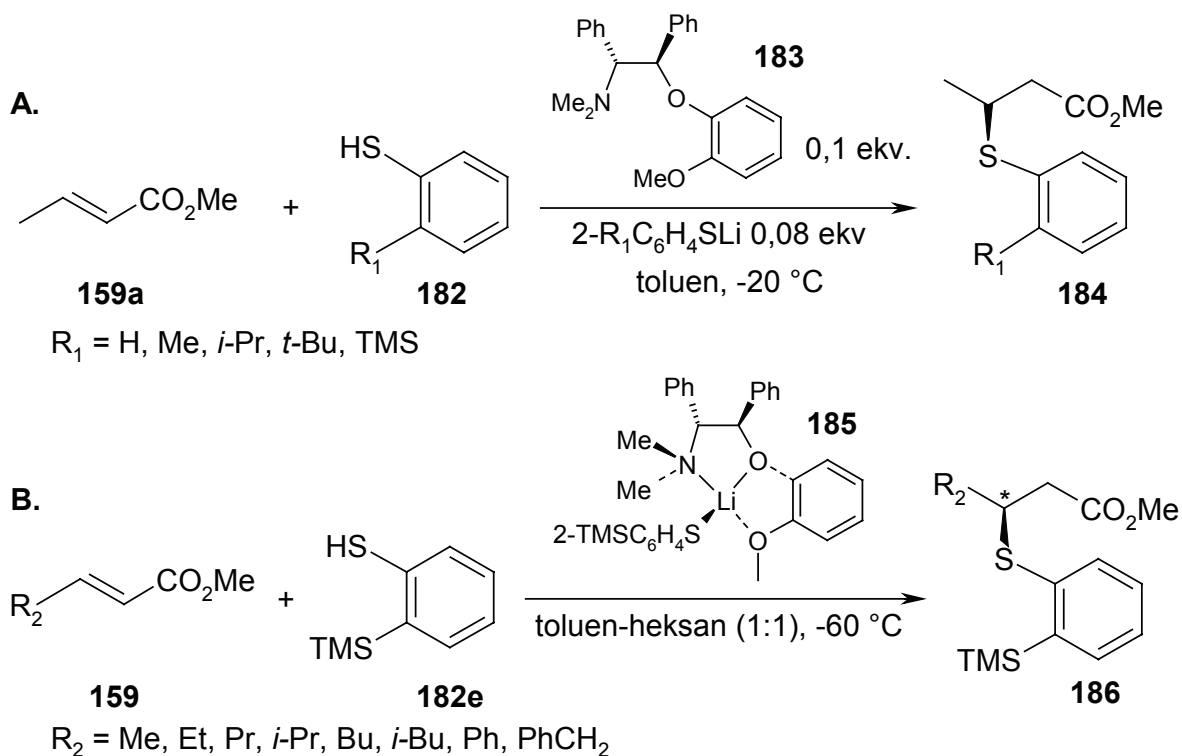
HEMA I-30



HEMA I-31

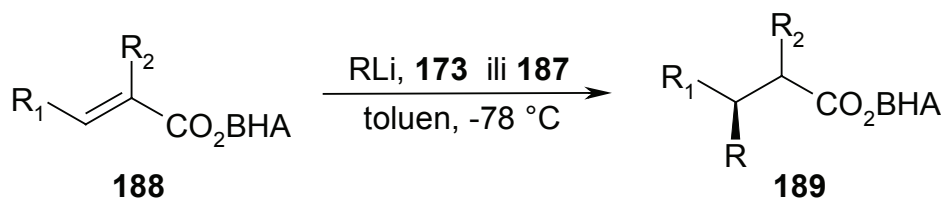
Enantioselektivnost pri asimetričnoj adiciji tiola na konjugovane estre postiže se upotrebom hiralnih amina kao katalizatora.⁶¹ Adicija litijum-tiofenolata **182** na metil-krotonat, katalizovana hiralnim ligandom **183**, kao i efekat

supstituenta u položaju 2 kod jedinjenja **182** na reaktivnosti i enantioselektivnost, prikazani su u shemi I-32, A. Prinosi se kreću od 93-97% a optička čistoća od 71-90%. U shemi I-32, B, prikazana je asimetrična adicija 2-(trimetilsilil)-tiofenola **182e** na razne (*E*)-metil-alkenoate **159** kao i na 1-metilciklopentenilkarboksilat i 1-metilcikloheksenilkarboksilat, uz hiralni ligand **185**. I pored sternih smetnji, adicija je izvršena u prinosu od 80-90%.⁶²

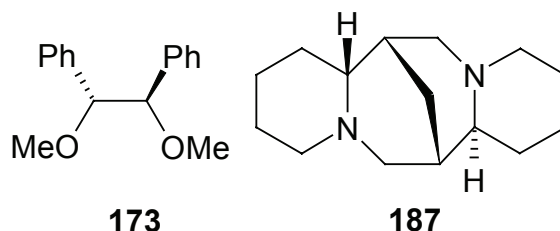


SHEMA I-32

Asimetrična konjugovana adicija organolitijumovih jedinjenja na BHA-krotonate, tj. 2,6-di-*terc*-butil-4-metoksifenil-krotonate (R₁ = Me; R₂ = H) **188**, može biti katalizovana hiralnim ligandima **173** ili **187** (shema I-33).⁶³ Posle adicije, protonovanja sa MeOH i tretiranja estara sa cerijum-amonijum-nitratom, dobijaju se odgovarajuće kiseline visoke optičke čistoće. Adiciju vinillitijuma i fenillitijuma još uspešnije katalizuje **173**, a adiciju etillitijuma i butillitijuma, katalizuje hiralni ligand **187** (91-99% ee).

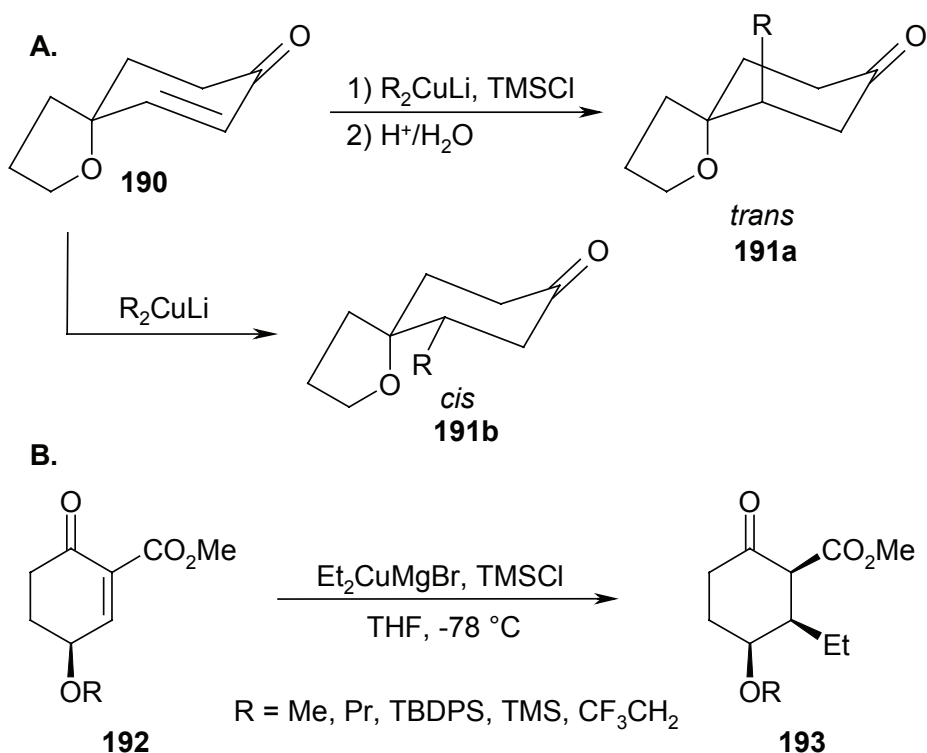


R = Et, Bu, Ph, vinil
 R₁ = Me, Et, Bu; R₂ = H
 R₁/R₂ = -[CH₂]₃-, -[CH₂]₄-



SHEMA I-33

Konjugovana adicija organokuprata na α,β -enone može se katalizovati trimetilsilil-hloridom (TMSCl).⁶⁴ U shemi I-34, A, prikazana je adicija organokuprata na α,β -enone koji poseduju zaštićeni γ -kiseonik.⁶⁵ Adicija se odvija na β -ugljenikovom atomu u *anti*-položaju u odnosu na heteroatom. Adicija organokuprata na α,β -nezasićene estre prikazana je u shemi I-34, B. I u ovom slučaju kao proizvod preovlađuje *cis*-izomer **193**.



SHEMA I-34

2.3. REAKCIJE ALDEHIDA I KETONA SA TRIHALOGENMETANIMA - DOBIJANJE α -TRIHALOGENMETILKARBINOLA I NJIHOVA UPOTREBA U SINTEZAMA

Trihalogenmetani sa aldehydima i ketonima u baznoj sredini daju α -trihalogenmetilkarbinole.⁶⁶ Ova jedinjenja su prekursori mnogih biološki aktivnih molekula kao što su α -metoksikiseline,⁶⁷ α -hidroksikiseline,⁶⁸ α -aminokiseline,⁶⁹ i mnogi drugi.

2.3.1. Dobijanje aril α -trihlormetilkarbinola

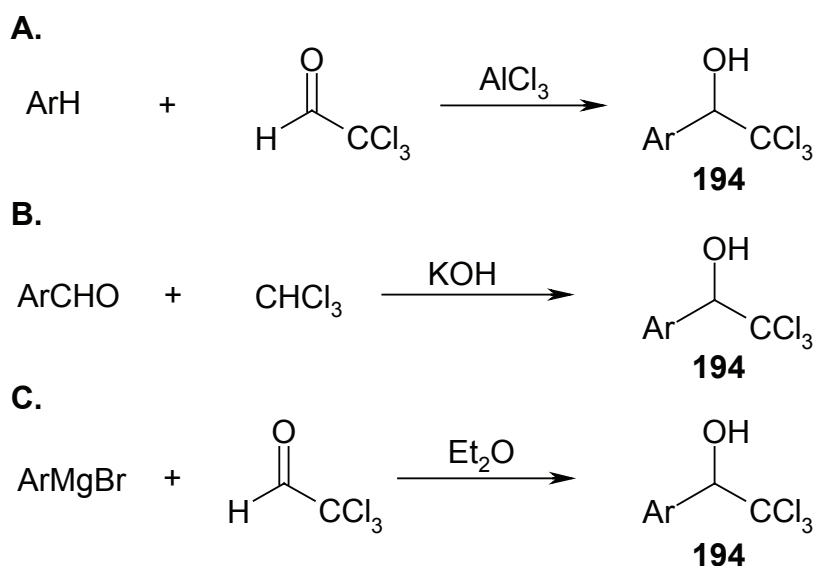
Aril-trihlormetilkarbinoli se lako sintetizuju. Veoma su reaktivni i reaguju sa velikim brojem nukleofila pod baznim uslovima. Intermedijer je dihloropoksid (2,2-dihloroksiran) a otvaranje epoksidnog prstena vrši se S_N2 -napadom nukleofila.⁷⁰

1) Reakcija aromatičnih ugljovodonika sa hloralom pod uslovima Friedel-Crafts-ove sinteze (shema I-35, A).⁷¹

2) Reakcija aromatičnih aldehyda sa hlороformom i KOH.⁷² U modifikaciji ove sinteze kao baza upotrebljava se *t*-BuOK u *tert*-butil-alkoholu a prinosi aril-trihlormetilkarbinola **194** iznose oko 75% (shema I-35, B).⁷³

Kondenzacija ketona sa $CHCl_3$ i KOH daje dialkil-trihlormetilkarbinole a kao rastvarači se upotrebljavaju acetali.⁷⁴ Pod ovim reakcionim uslovima alifatični aldehydi daju proizvode aldolne kondenzacije.

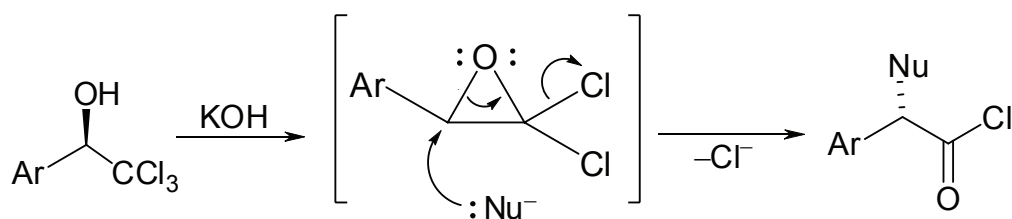
3) Reakcija arilmagnezijum-bromida sa hloralom (shema I-35, C).⁷⁵



SHEMA I-35

2.3.2. Reakcije aril α -trihlormetilkarbinola sa nukleofilima

Ove reakcije se vrše po mehanizmu predstavljenom u shemi I-36 i obuhvataju nastajanje dihlurepoksida kao intermedijera. Potvrda S_N2 mehanizma je reakcija L-(+)-feniltrihlormetil-karbinola sa kalijum-metoksidom u metanolu, kada se kao proizvod dobija D-(-)- α -metoksifenilsirćetna kiselina.

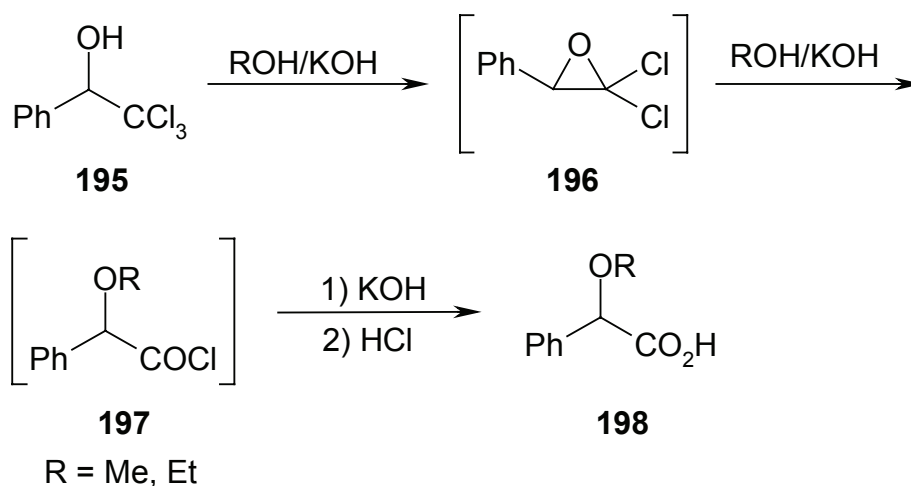


SHEMA I-36

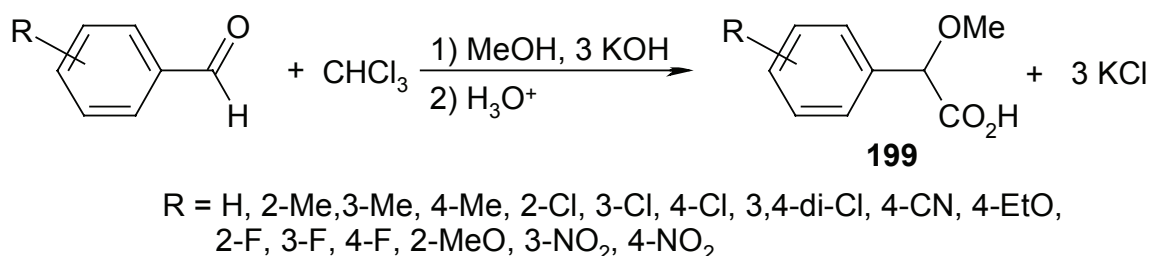
1) Dobijanje α -alkoksikiselina

α -Etoksifenilsirćetna kiselina može se dobiti tretiranjem karbinola sa etanolnim rastvorom KOH,⁷⁶ a α -metoksi-fenilsirćetna kiselina, sa metanolnim rastvorom KOH (shema I-37).⁶⁷

Direktna sinteza α -metoksi-arilsirćetnih kiselina **199** moguća je iz aromatičnih aldehida, trihlormetana i KOH u metanolu (shema I-38).⁷⁷



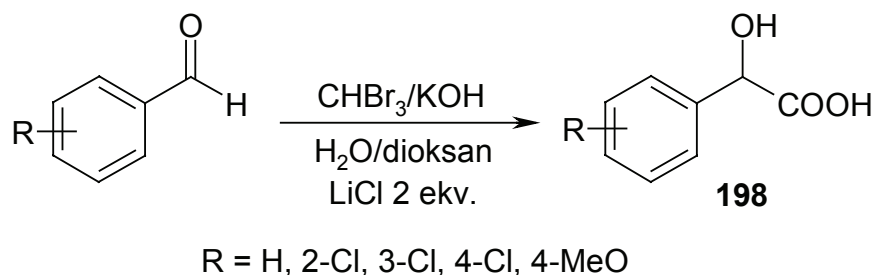
SHEMA I-37



SHEMA I-38

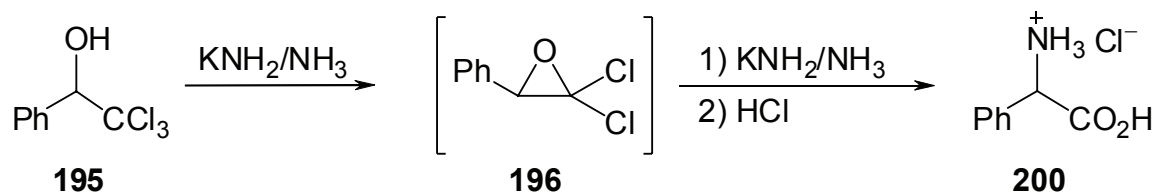
2) Sintaza α -hidroksifenilsirćetnih kiselina

Aromatični aldehidi u reakciji sa CHBr_3 i KOH u rastvaraču H_2O /dioksan (1:1), daju supstituisane α -hidroksiarilsirćetne kiseline **198**, kada se kao katalizator upotrebi čvrst litijum-hlorid (shema I-39).⁶⁸



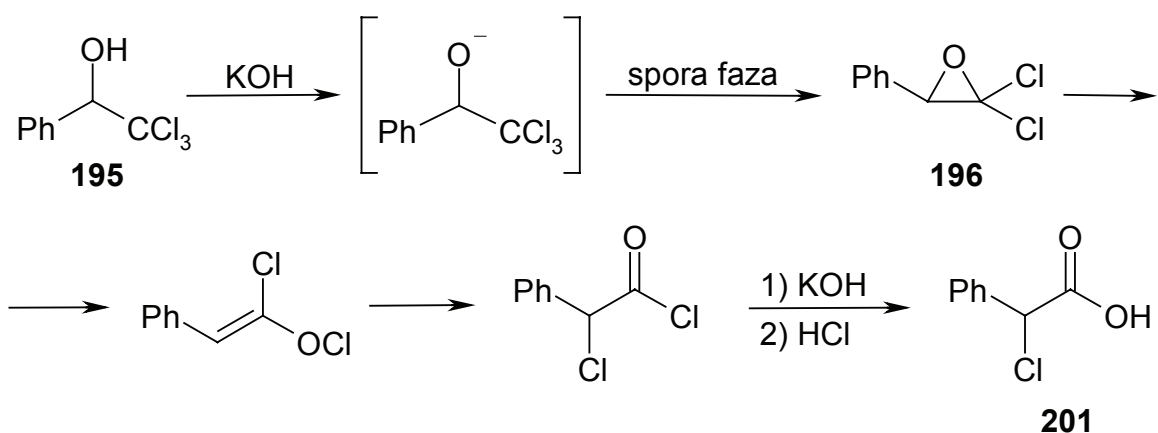
SHEMA I-39

3) Reakcijom α -trihlormetilkarbinola sa KNH_2 u tečnom amonijaku mogu se dobiti i α -aminokiseline **200** (shema I-40).⁷³



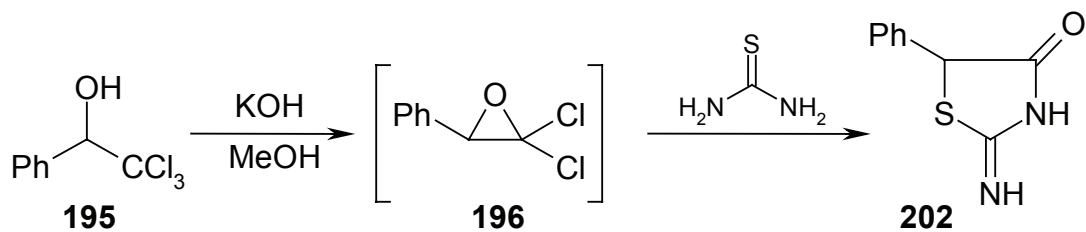
HEMA I-40

4) Poznato je da fenil- α -trihlormetilkarbinol sa KOH na nižim temperaturama (0 °C) daje α -hlorfenilsirćetnu kiselinu **201** (shema I-41).⁶⁶ Mehanizam verovatno obuhvata hipohlorit kao intermedijer.



HEMA I-41

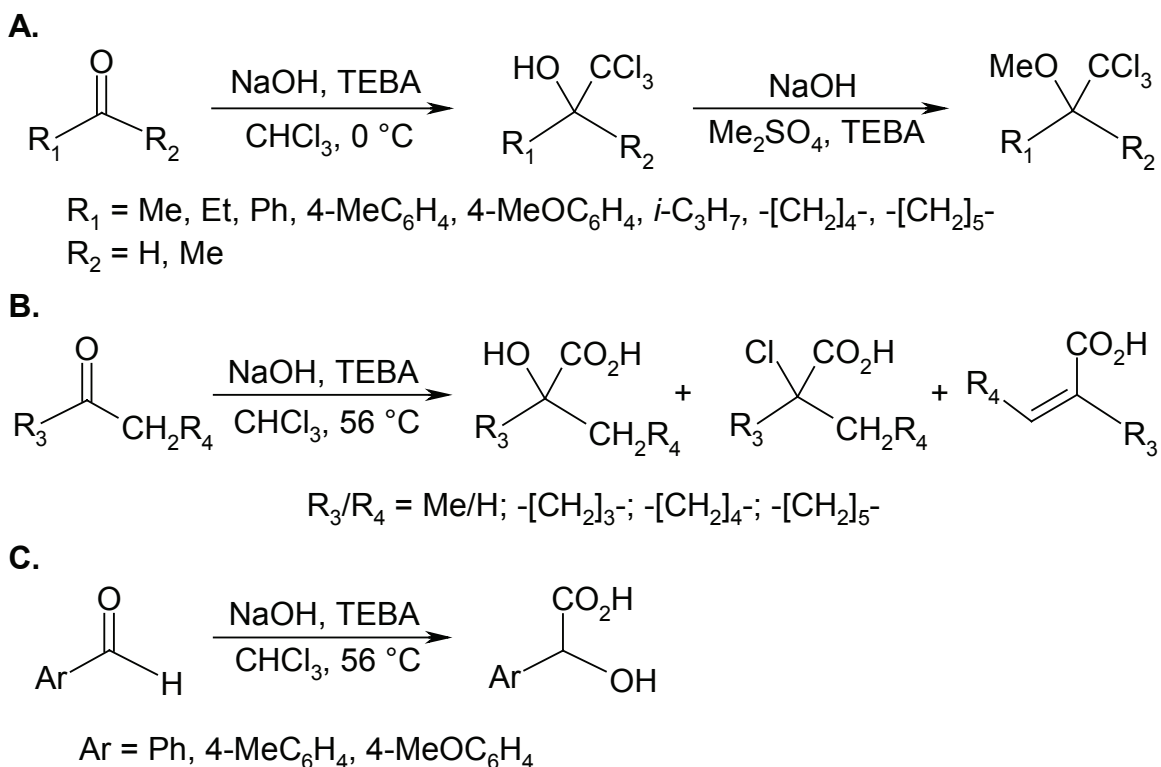
5) Kada se u jednoj S_N2 -reakciji sa fenil- α -trihlormetilkarbinolom **195** kao nukleofil upotrebi tiourea, dobija se 2-imino-5-fenil-1,3-tiazolidin-4-on **202** u (prinos 55%, shema I-42). Pod analognim uslovima, tioacetamid daje 4-hidroksi-2-metil-5-fenil-1,3-tiazol.⁷⁸



HEMA I-42

2.3.3. Novije sinteze α -trihalogenmetilkarbinola

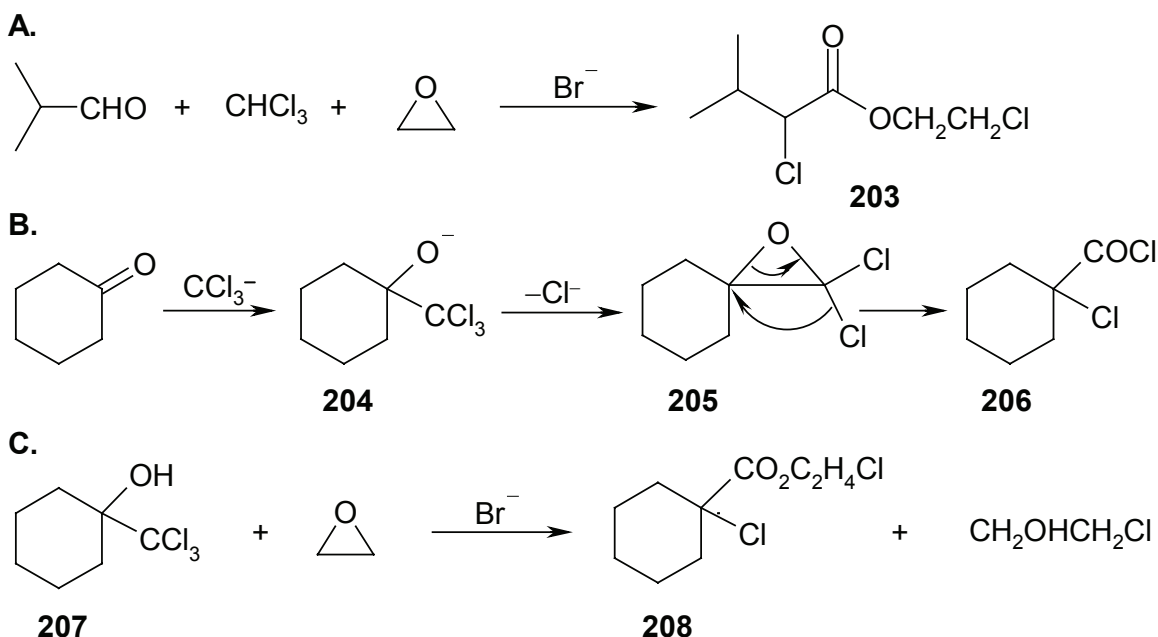
Reakcijom aldehida i ketona sa hloroformom i 50% vodenim rastvorom NaOH, uz fazni katalizator (TEBA) na 0 °C, dobijaju se α -trihlormetilkarbinoli. Ukoliko se reakcija vrši u prisustvu dimetil-sulfata, dobijaju se metil-etri. Na temperaturi višoj od 56 °C, nastaje smesa α -hidroksi-, α -hlor- i α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina. Pod ovim uslovima aromatični aldehidi daju isključivo α -hidroksikiseline (shema I-43).⁶⁶



SHEMA I-43

Izobutir-aldehid, aceton i cikloheksanon, sa hloroformom i etilen-oksikom u prisustvu baze, daju odgovarajuće α -hlor-(2-hloretil) estre **203** (shema I-44, A).⁷⁹ Reakcija se izvodi na 80 °C uz tetraetilamonijum-bromid. Pretpostavljeni mehanizam prikazan je u shemi I-44, B. Alkoholat **204** S_N1-mehanizmom daje 2,2-dihloro-3-cikloheksiloksiran **205**, koji se izomerizuje u hlorid α -hlorcikloheksan-

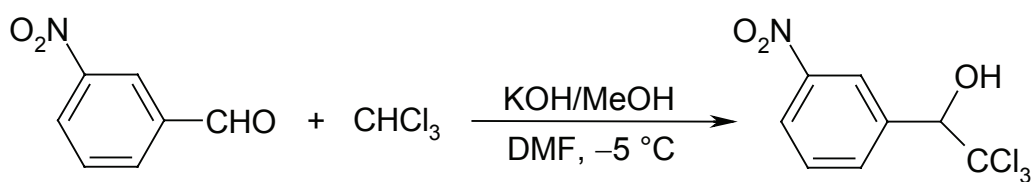
karboksilne kiseline **206**.⁸⁰ Sinteza α -hlor-(2-hloretil) estra **208** iz odgovarajućeg karbinola **207** prikazana je u shemi I-44, C.



SHEMA I-44

Dobri prinosi acetonhloroforma dobijeni su kondenzacijom acetona sa hloroformom u acetalima kao rastvaračima.⁸¹ Od ketona su u ovoj sintezi upotrebljeni 2-butanon i cikloheksanon, a od aldehida, α -supstituisani aldehidi i benzaldehid. Benzofenon ne reaguje pod ovim uslovima. Alifatični aldehidi daju proizvode aldolne kondenzacije.

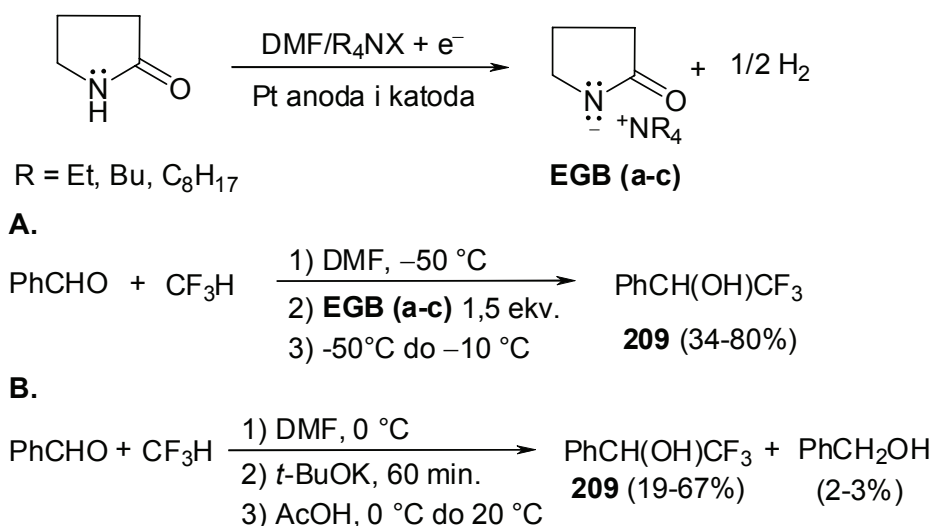
Pri dobijanju α -trihlormetilkarbinola iz aromatičnih aldehida često dolazi do neželjene Canizzaro-ve reakcije. U cilju njenog sprečavanja, razvijena je sinteza α -trihlormetilkarbinola iz aromatičnih aldehida koja se izvodi na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ u DMF kao rastvaraču i metanolom kao ko-rastvaračem.⁸² Sinteza α -trihlormetil-3-nitrobenzilalkohola prikazana je u shemi I-45. Od aldehida su upotrebljeni 3-nitrobenzaldehyd, benzaldehid i 4-metoksibenzaldehid.



SHEMA I-45

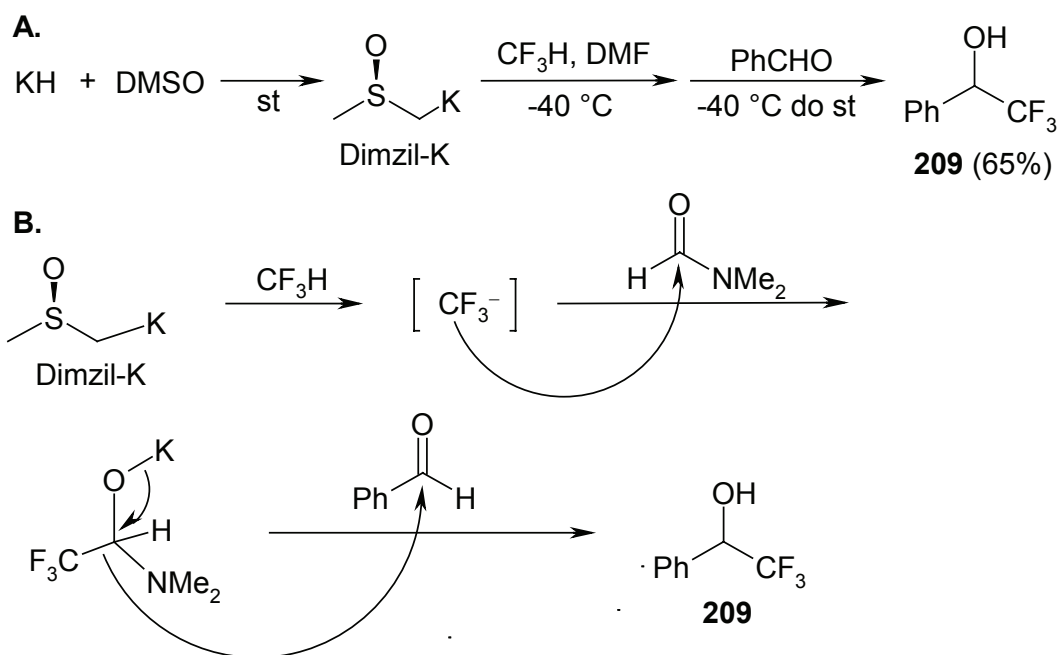
Iz ciklopentanona i cikloheksanona moguće je dobiti odgovarajuće α -trihlorometilkarbinole u reakciji ovih ketona sa hloroformom i sa litijum-dicikloheksilamidom, kao bazom, na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (prinos od 90%). Kada se kao rastvarač upotrebi dihlormetan, dobijaju se 1-(dihlormetil)-cikloheksanoli.⁸³

Nukleofilno trifluormetilovanje važna je sintetička reakcija za dobijanje trifluormetil-jedinjenja koja su biološki aktivna.⁸⁴ Iz 2-pirolidona, elektrohemijском redukcijom može se generisati baza (EGB – elektrogenerisana baza), koja deprotonuje CF_3H (shema I-46, A i B). Fenil-trifluormetilmetanol se može dobiti upotrebljavajući *t*-BuOK kao bazu i DMF kao rastvarač (shema I-46, B).⁸⁵



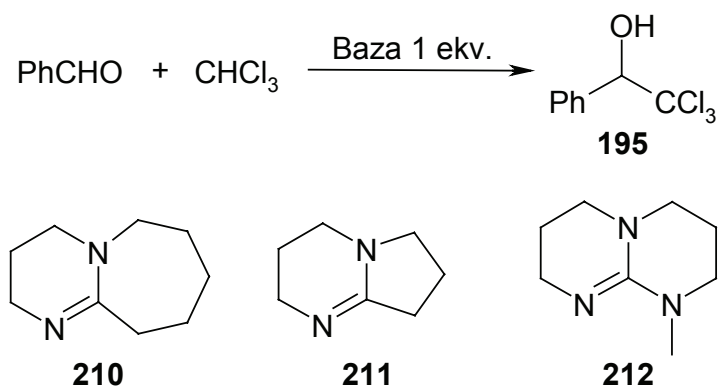
SHEMA I-46

Fenil-trifluormetilmetanol se može sintetizovati iz benzaldehida i trifluorometana upotrebljavajući KH u dimetil-sulfoksidu kao rastvaraču (shema I-47, A). Mehanizam ove reakcije prikazan je u shemi I-47, B.⁸⁶



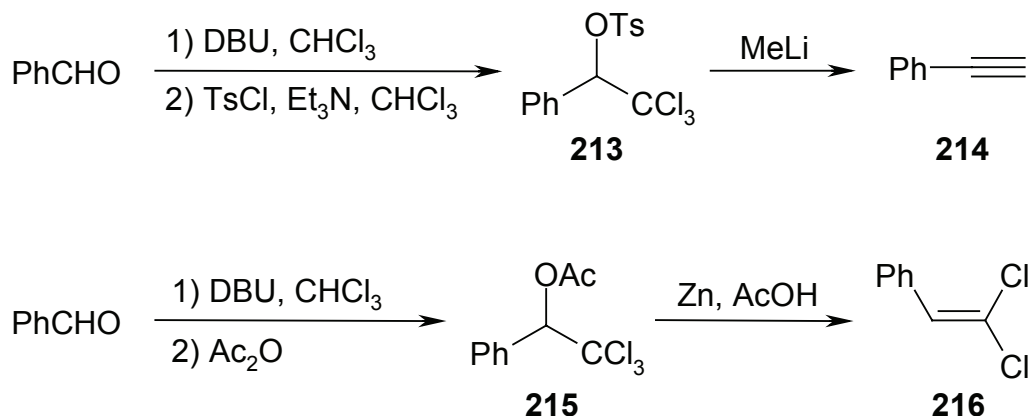
2.3.4. α -Trihalogenmetilkarbinoli kao reaktanti

Reakciju između CHCl_3 i benzaldehida katalizuju ciklični amidini kao baze (shema I-48).⁸⁷ Od baza se upotrebljavaju 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU) **210**, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN) **211** i 7-metil-1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en **212**. Optimalna količina baze je 1 ekvivalent. Reakcija se odvija bez prisustva rastvarača i nema proizvoda Canizzaro-ve reakcije. Karbinoli su dobijeni iz alifatičnih i aromatičnih aldehida, kao i iz ketona (aceton, cikloheksanon), u prinosima od 25-98%.



SHEMA I-48

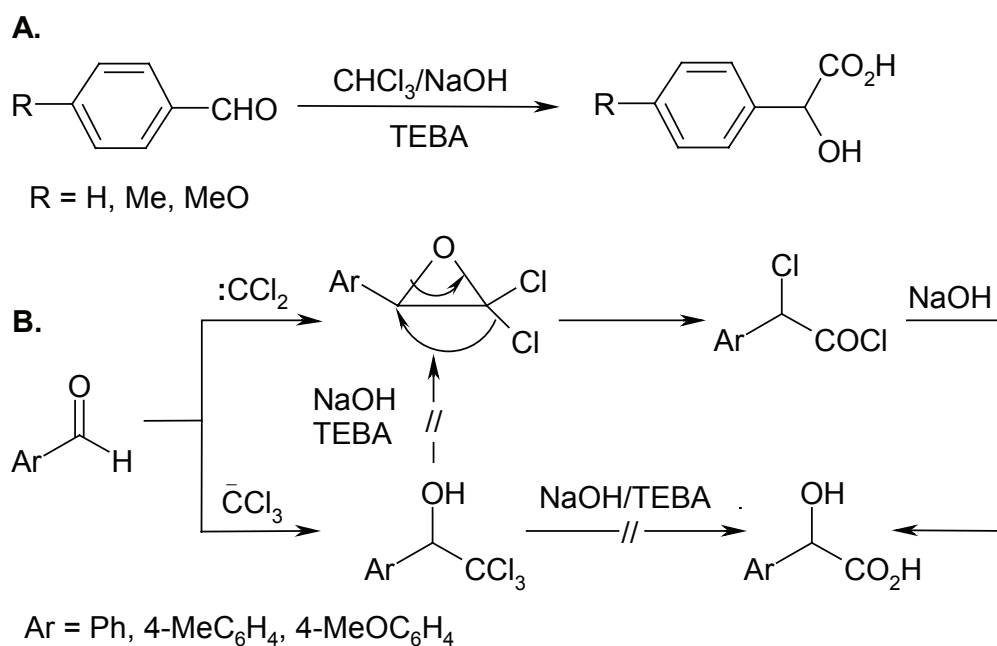
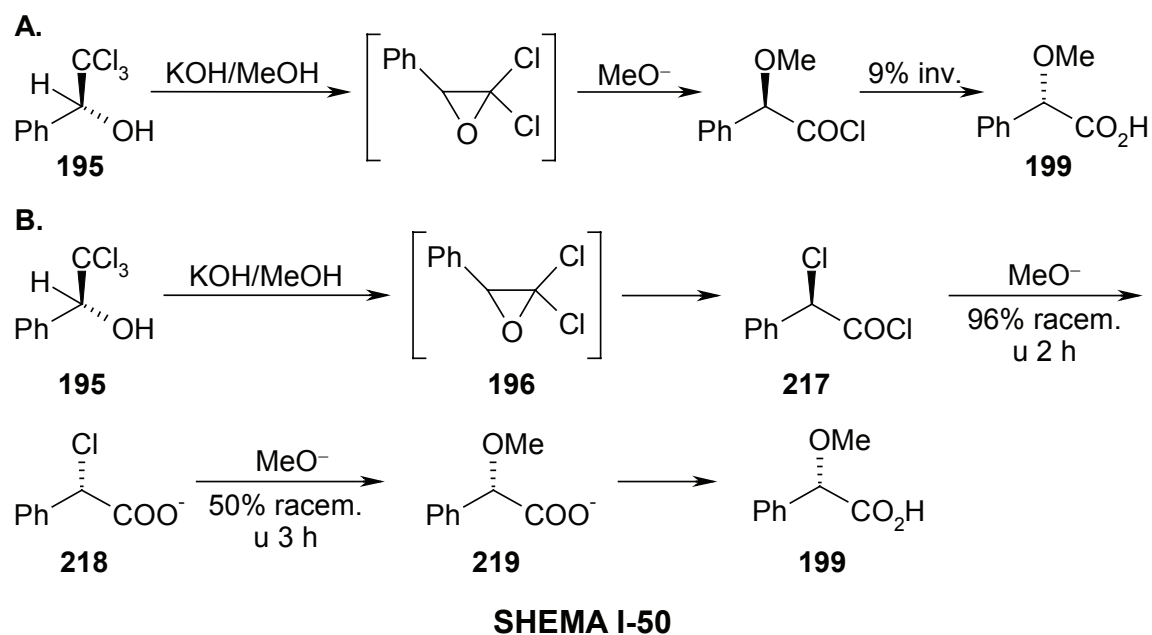
Sinteza tozilata **213** i acetata **215**, acetilena tipa **214** i vinil-dihlorida **216** iz njih, u reakciji aromatičnih aldehida i trihlormetana sa DBU kao bazom, prikazana je u shemi I-49.



SHEMA I-49

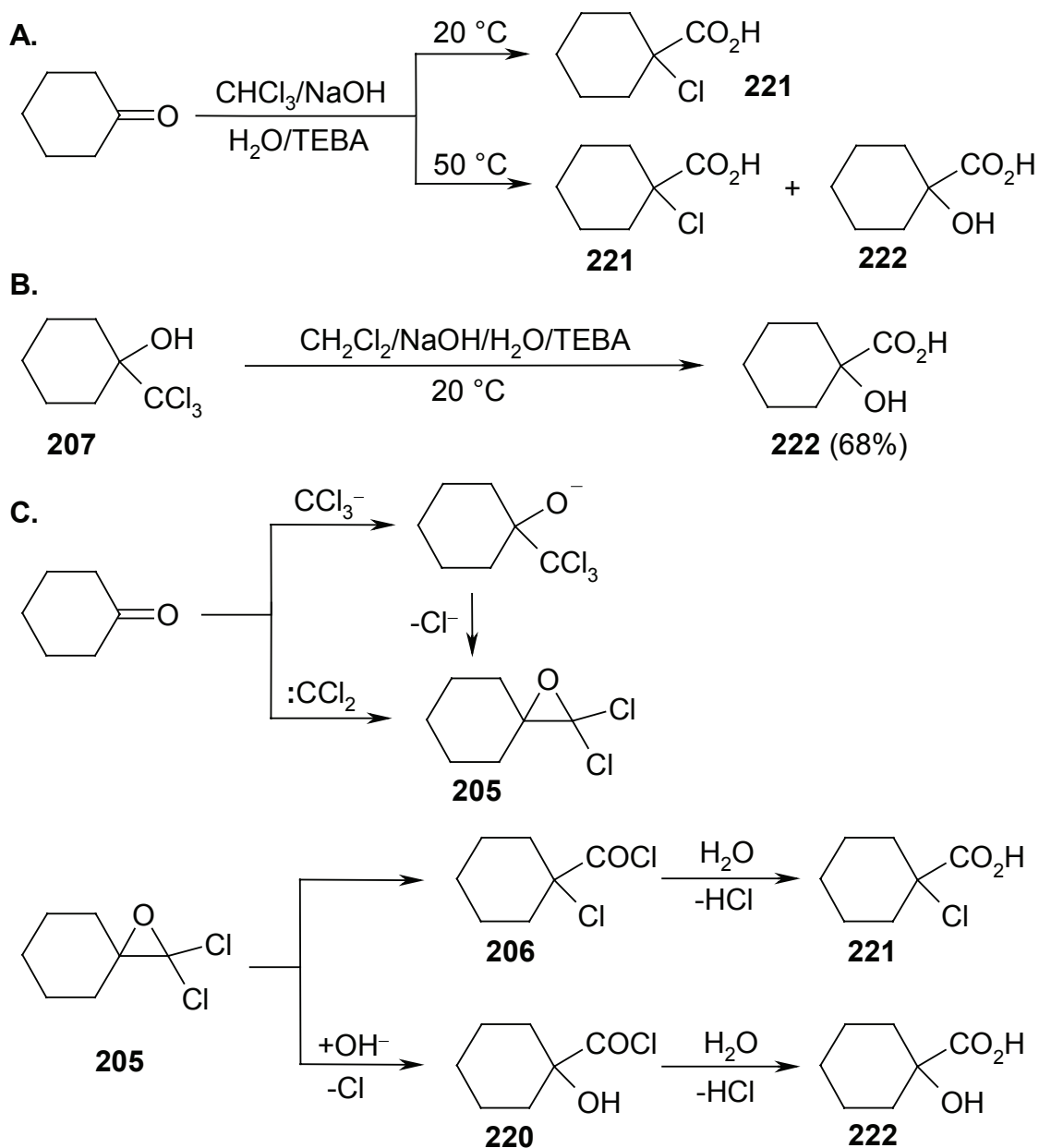
Dva reakciona puta prikazana jednačinama A i B predstavljaju mehanizam konverzije feniltrihlormetilkarbinola **195** u metanolu sa kalijum-metoksidom do α -metoksifeniletanske kiseline **199** (shema I-50).⁸⁸ U jednačini A, prikazan je mehanizam preko 2,2-dihlor-3-feniloksirana **196** kao intermedijera. Metoksidni jon u jednoj S_N2-reakciji napada epoksidni prsten i tako postaje α -metoksifeniletanska kiselina **199**, uz jednu stereochemijsku inverziju. U drugom reakcionom putu, u 2,2-dihloroksiranu dolazi do intramolekulskog premeštanja hloridnog jona i nastanka α -hlorfenilacetatnog jona **218** (jednačina B). Dobijanje acetatnog anjona **219** iz jedinjenja **217** uslovljava 96% racemizacije. Racemizacija molekula **218** dvostruko je brža od dobijanja jedinjenja **219**. Drugi reakcioni put objašnjava dobijanje α -hlorfeniletanske kiseline u ovoj sintezi.

Aromatični aldehidi i ketoni reaguju sa CHCl₃ i vodenim rastvorom NaOH u prisustvu faznog katalizatora (TEBA) i daju α -hidroksikiseline.⁸⁹ Pretpostavljeni mehanizam prikazan u shemi I-51, B, obuhvata napad dihlorkarbena, zatvaranje 2,2-dihloroksiranskog prstena, migraciju hloridnog jona i otvaranje oksiranskog prstena do hlorida α -hlorkiseline. Supstitucija hlora odvija se pomoću NaOH. Mehanizam u kome trihlormetilkarbanjon napada karbonilni ugljenik aldehidne grupe nije prihvatljiv, jer pod ovim uslovima iz karbinola nije moguće dobiti α -hidroksikiselinu.



SHEMA I-51

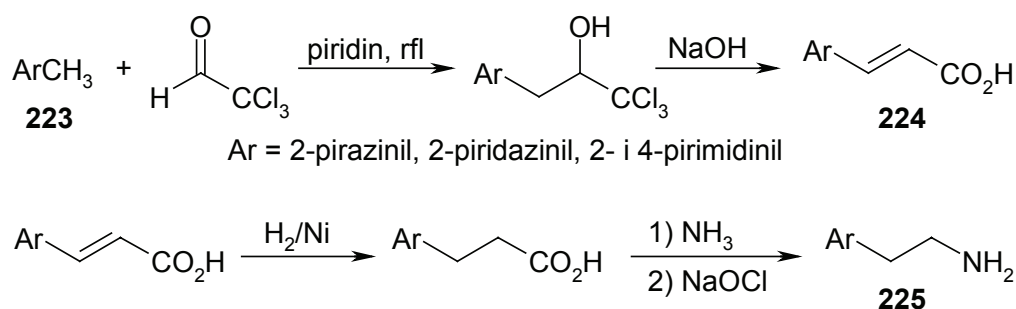
Iz cikloheksanona, hloroforma i NaOH, uz TEBU kao katalizator, na temperaturi od 20 °C, dobijena je 1-hlorcikloheksankarboksilna kiselina **221** u prinosu od 45% (shema I-52, A).⁹⁰ Međutim, na višoj temperaturi (50-55 °C) dobija se smesa 1-hlorcikloheksankarboksilne kiseline **221** (42%) i 1-hidroksicikloheksankarboksilne kiseline **222** (6-10%). Na 20 °C se iz 1-trihlormetilcikloheksanola **207** dobija 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina (prinos 68%) (shema I-52, B). Mehanizam ovih reakcije prikazan je u shemi I-52, C.



SHEMA I-52

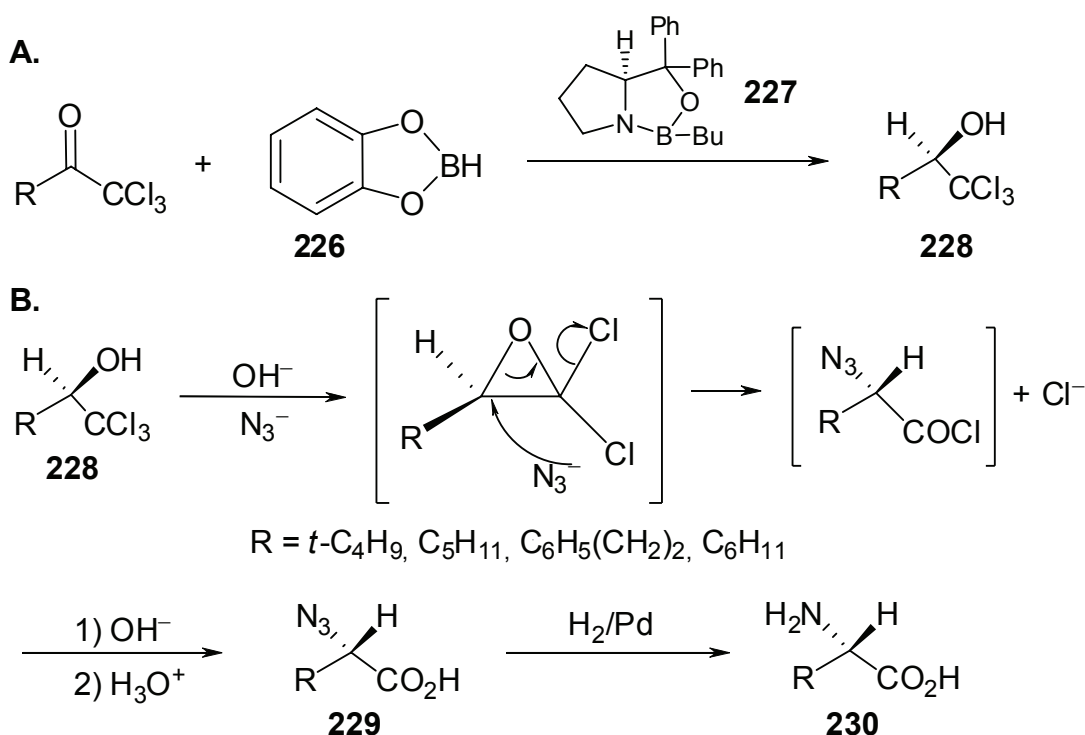
Neki β -aminoetildiazini **225** pokazuju aktivnost sličnu histaminima.⁹¹ Njihova sinteza počinje iz α -metildiazina **223** (2-metilpirazina, 2-metilpiridazina, 2- i 4-metilimidazina). Adicijom karbanjona iz **223** na hloral dobijaju se odgovarajući β -aril-trihlormetilkarbinoli koji u reakciji sa NaOH daju α,β -nezasićene kiseline **224**.⁹² Redukcijom ovih kiselina dobijaju se zasićene kiseline koje se esterifikuju, a

estri aminolizom daju amide (shema I-53). Hofmann-ovom degradacijom ovih amida dobijaju se amini **225**.



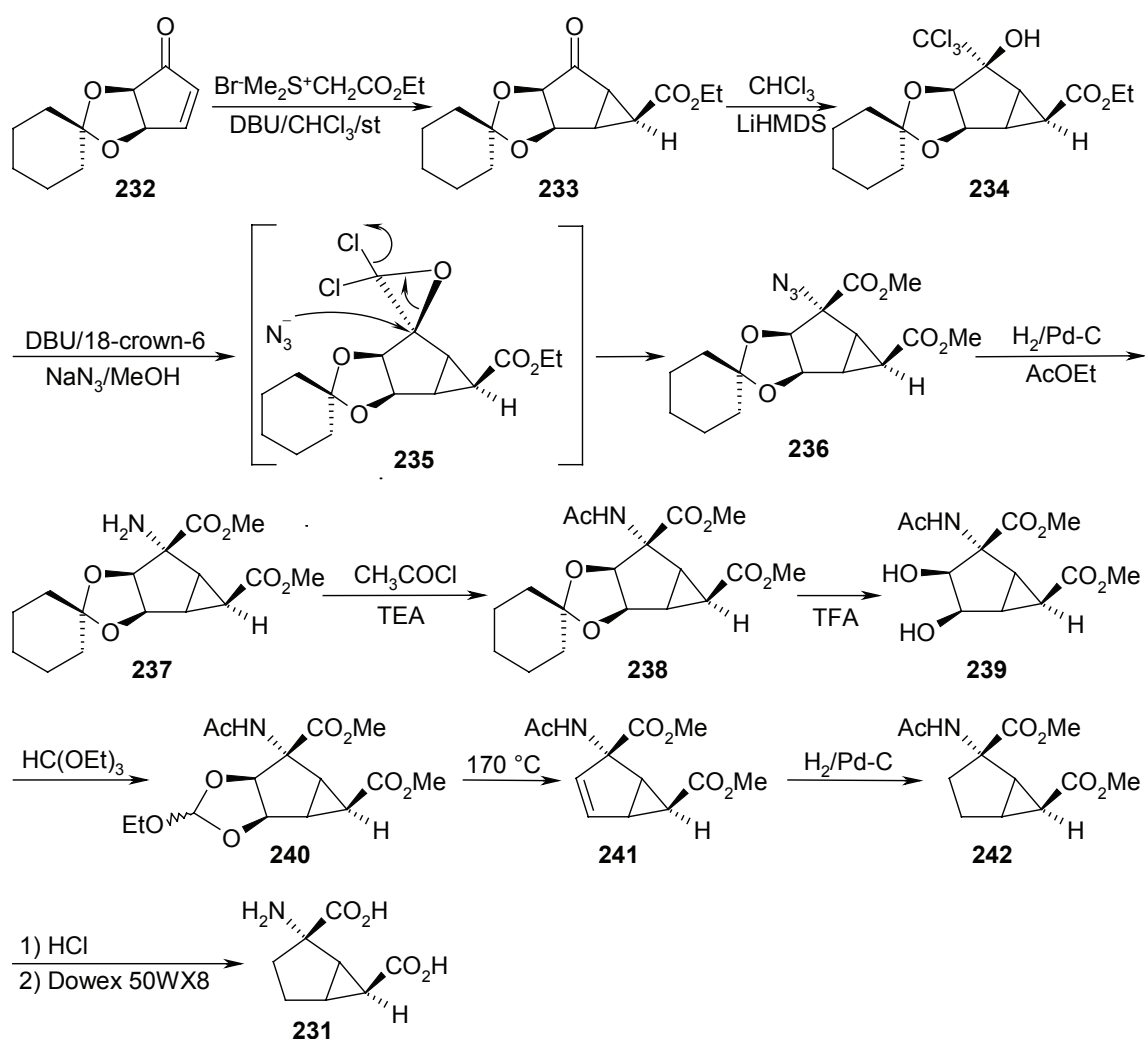
SHEMA I-53

Trihlorometilketoni se mogu dobiti iz aldehida i trihlorometidnih reagenasa,⁹³ posle oksidacije proizvoda adicije sa $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 i AcOH . Ovi ketoni mogu da se redukuju sa kateholboranima u prisustvu (S)-oksazaborolidinskog katalizatora **227** dajući (R)-sekundarne alkohole **228** (shema I-54, A). Tretiranjem trihlorometilkarbinola **228** sa NaOH i NaN_3 i redukcijom dobijenih azida **229**, sintetizovana je serija (S)- α -aminokiselina **230**.⁶⁹ Mehanizam sinteze prikazan je u shemi I-54, B.



SHEMA I-54

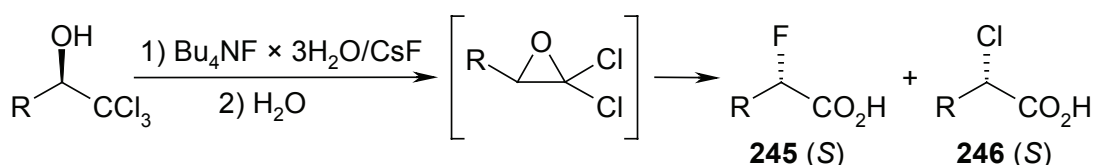
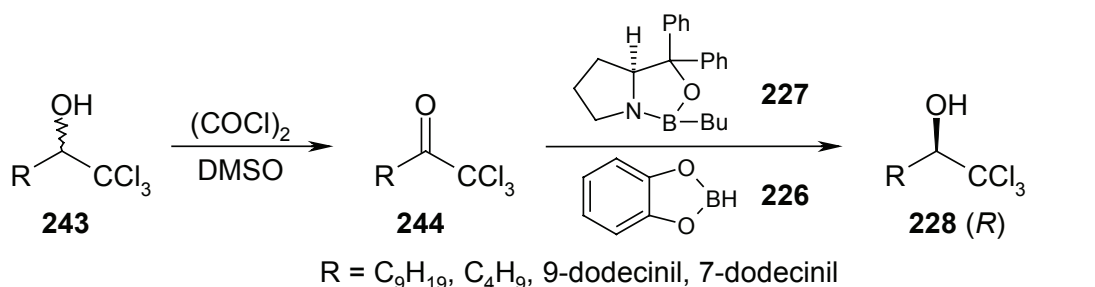
(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-Aminobiciklo[3.1.0]heksan-2,6-dikarboksilna kiselina **231** agonist je za receptore glutamata. Ovi receptori i njihovi agonisti uključeni su u mnoge bolesti centralnog nervnog sistema.⁹⁴ Sinteza jedinjenja **231** prikazana je u shemi I-55.⁹⁵ Ciklopropanovanjem zaštićenog dihidroksiciklopentenona **232** sa etil-(dimetilsulfuraniliden)-acetatom (EDSA) nastaje keton **233** koji sa LiHMDS i hloroformom u THF daje trihlormetilkarbinol **234**. Iz karbinola **234**, sa natrijum-azidom, DBU u anhidrovanom MeOH i 18-kruna-6 kao katalizatorom, nastaje dimetil-diestar **236**. Redukcijom azida nastaje aminodiestar **237**. Posle njegovog acetilovanja sa acetil-hloridom i hidrolize ketala sa trifluorsirćetnom kiselinom, nastaje diol **239**. Diol **239** sa trietil-ortoformijatom **240** daje ciklični ortoformijat koji, posle deoksigenacije, daje ciklopentenski derivat **241**. Redukcijom dvostruke veze u jedinjenju **241** sa vodonikom na Pd/C kao katalizatoru dobija se *N*-acetamido-diestar **242**, čijom se hidrolizom sa HCl dobija kiselina **231**.



SHEMA I-55

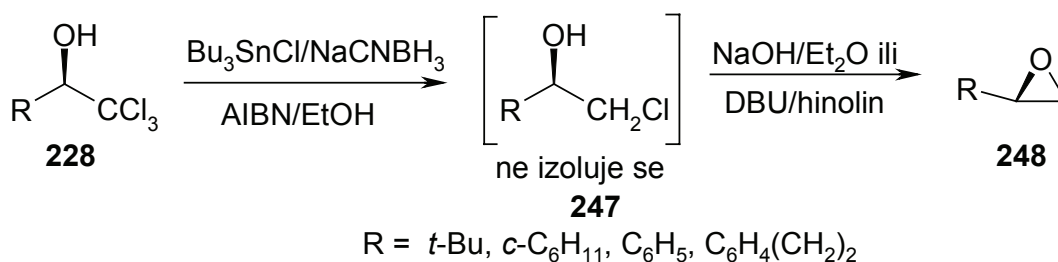
U shemi I-56 prikazana je hiralna sinteza 2-fluorkarboksilne kiseline **245** (ee $\geq 92\%$, prinos 50-60%) putem stereoselektivne konverzije enantiomera trihlormetilkarbinola **228**. Fluorkarboksilne kiseline se dobijaju iz trihlormetilkarbinola **228** sa tetrabutilamonijum-fluoridom.⁹⁶ Ove kiseline su poznate kao analozi feromona.⁹⁷

Racemski trihlormetil-alkohol **243** Swern-ovom oksidacijom daje keton **244**. Enantioselektivnom redukcijom ovog jedinjenja sa kateholboranom **226** i CBS, (*S*) ili (*R*) katalizatorom **227**, dobijaju se (*R*)- ili (*S*)-karbinoli. Tretiranjem (*R*)-**228** karbinola sa $\text{Bu}_4\text{NF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ u THF i sa cezijum-fluoridom dobija se smesa kiseline **245** i **246** u odnosu 2:1 (prinos 60%).



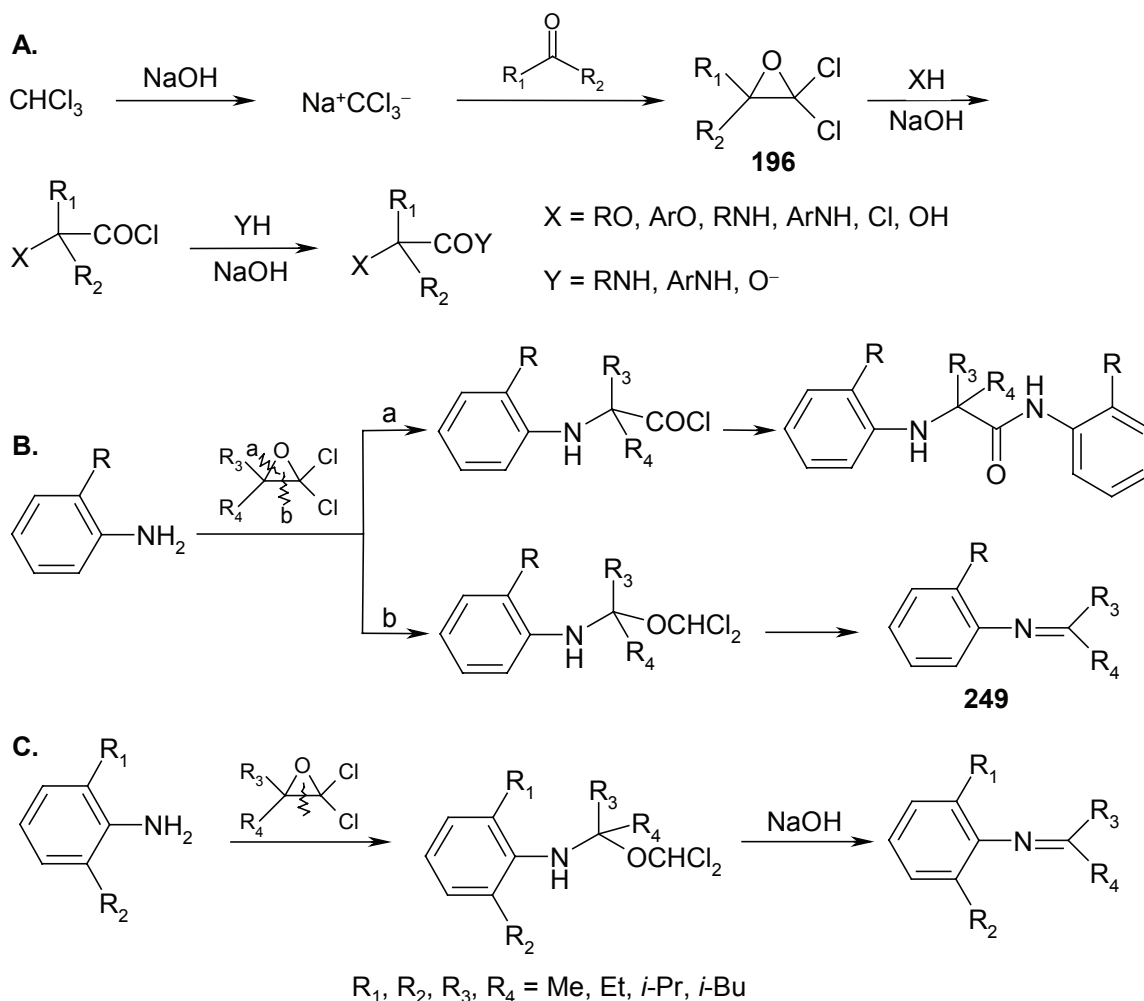
HEMA I-56

Iz karbinola **228** mogu se dobiti i hiralni terminalni epoksidi selektivnim deklorovanjem sa Bu_3SnH (dobijen iz Bu_3SnCl i NaCNBH_3) i AIBN kao inicijatorom (shema I-57).⁹⁸ Ovom reakcijom dobijaju se hiralni hlorthidriini **247** bez racemizacije, koji se ovom prilikom ne izoluju. Iz hlorthidrina **247**, oksirani **248** se dobijaju u reakciji sa NaOH u etru ili sa DBU u hinolinu, u prinosima 59-75% (ee 96%).



HEMA I-57

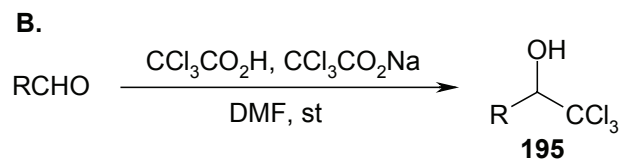
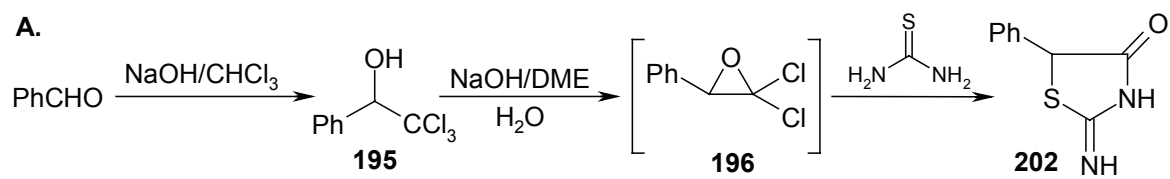
Imini se mogu sintetizovati iz ketona, hloroforma, NaOH i 2,6-dialkilanilina sa faznim-katalizatorom Alikvatom 336 (shema I-58, C).⁹⁹ Ovo je primer ketoformne reakcije u kojoj iz ketona, hloroforma i NaOH nastaju oksirani **196** (shema I-58, A). Uobičajeno ove oksirane otvaraju nukleofili raskidajući vezu C–O (put a); a alkilanilini raskidaju vezu C–C (put b) (shema I-58, B) i kao proizvodi nastaju isključivo imini **249**.



SHEMA I-58

Sinteza 2-imino-4-tiazolidinona **202** iz aldehida, hloroforma i tiouree, prikazana je u shemi I-59.¹⁰⁰ Ova jedinjenja imaju antiinflamatorno¹⁰¹ i antivirusno dejstvo.¹⁰² U shemi I-59, A, prikazana je sinteza **202** iz trihlormetilkarbinola, tiouree, NaOH kao baze u dimetoksietanu i H₂O kao rastvaraču. Trihlormetil-

karbinoli **195** mogu se dobiti i Corey-ovom metodom, iz aldehida, $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ i $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Na}$ u DMF (shema I-59, B).



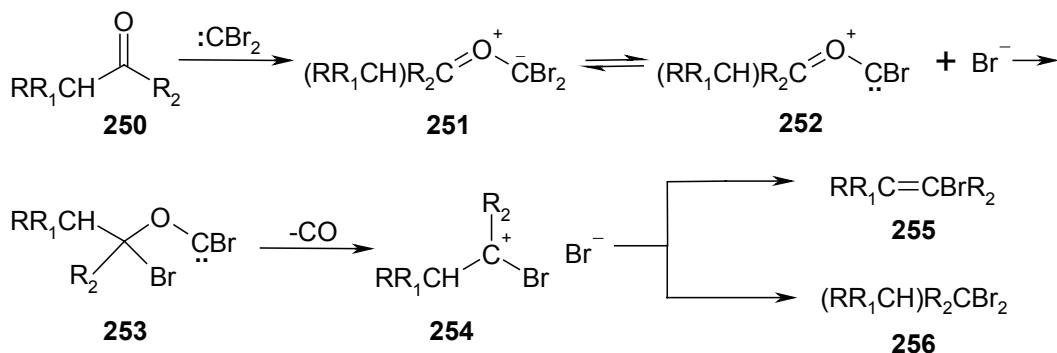
SHEMA I-59

2.4. TEORIJSKO PROUČAVANJE MEHANIZMA ADICIJE DIHALOGENKARBENA ILI TRIALOGENMETILKARBANJONA NA KARBONILNU GRUPU KETONA I NA ALKENE

U ovom poglavlju dat je pregled radova u kojima je objašnjen mehanizam reakcije ketona i aldehida sa trihalogenmetanima¹⁰³ preko nastajanja ilida iz karbonila i dihalogenkarbena, ili cikloadicijom ovih reagenasa.¹⁰⁴ Predstavljene su i radovi u kojima se ispituju reakcije dihalogenkarbena sa alkenima¹⁰⁵ i sa etrima.¹⁰⁶ Teorijsko proučavanje interakcije trihalogenmetana sa hidroksidnim jonom na MP2/6-31+G(d,p) nivou,¹⁰⁷ kao i proučavanje prenosa elektrona sa atoma kalijuma na trihalogenmetane,¹⁰⁸ deo su novih saznanja u ovoj oblasti.

2.4.1. Karbonilni ilidi kao intermedijeri u reakciji ketona i aldehida sa dihalogenkarbenima

Termičkim razlaganjem feniltribrommetilžive nastaje dibromkarben, koji u reakciji sa alifatičnim aldehydima i ketonima daje ilid **251**. U ilidu dolazi do premeštanja bromidnog jona preko jonskog para **252** i nastaje alkoksibromkarben **253**. Iz alkoksibromkarbena **253** nastaje dibromid **256** (shema I-60).¹⁰⁷

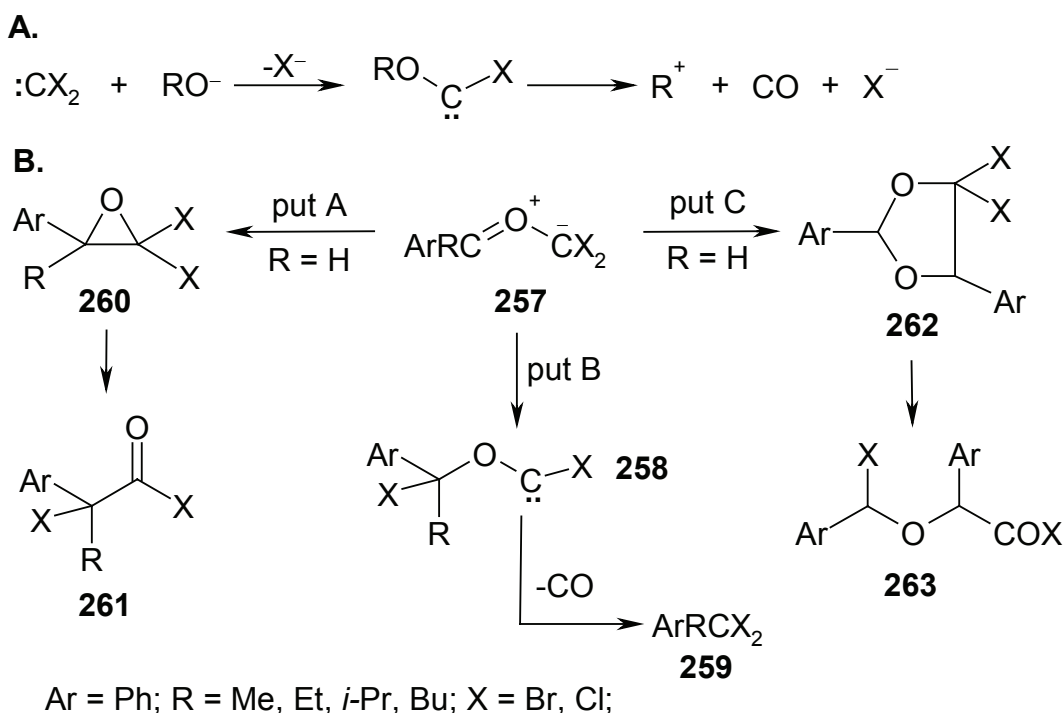


R, R₁, R₂ = Me, Et, Pr, PhCH₂, cikloheksil, ciklopentil

HEMA I-60

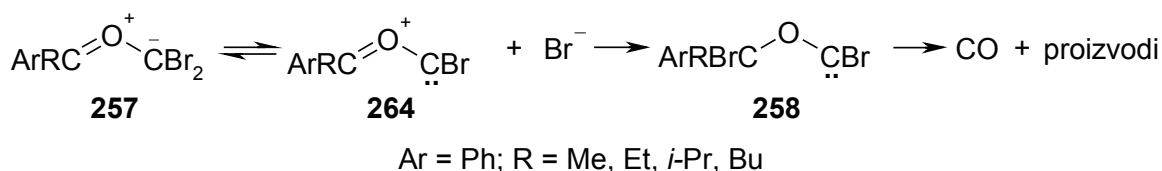
Poznato je da alkoholizom haloforma u baznoj sredini nastaje ugljenmonoksid (shema I-61, A).¹⁰⁹ Po analogiji, alkoksihalogenkarben **258** nastaje iz feniltrihalogenmetilžive sa benzofenonom ali i sa drugim alifatičnim i aromatičnim aldehidima i ketonima. Iz alkoksihalogenkarbena **258** nastaje CO.¹¹⁰

U shemi I-61, B, prikazani su proizvodi koji nastaju ovom reakcijom, kao i mehanizmi njihovog nastajanja. Za aromatične aldehide, podjednako su važni put A i put C, a proizvodi reakcije su **261** i **263**. Kod ketona (put B), glavni proizvod je **259** a ne gradi se proizvod **263**.



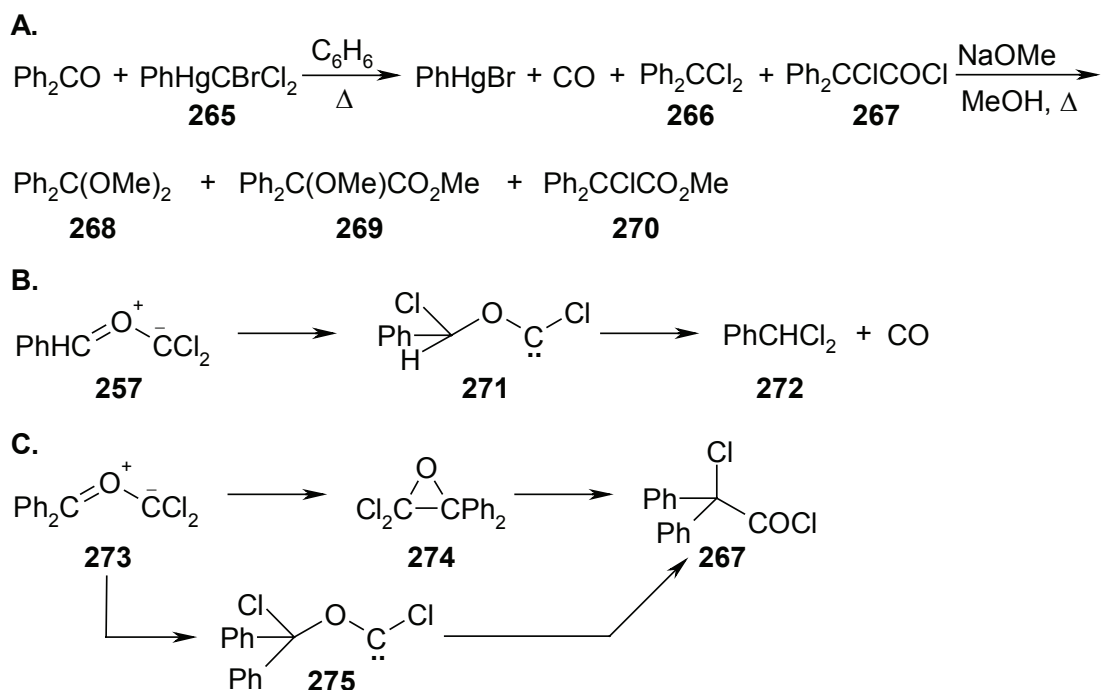
HEMA I-61

Mehanizam nastajanja CO sa karben-oksonijum jonom **264**, kao intermedijerom, prikazan je u shemi I-62.



HEMA I-62

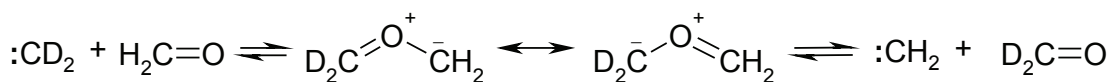
Termičkim razlaganjem fenilbromdihlormetilžive **265** u prisustvu benzo-fenona dobijaju se α -hlordifenilacetil-hlorid **267**, kao glavni proizvod, dihlordifenilmetan **266** i ugljen-monoksid (shema I-63, A).¹¹¹ Razlika u reakcijama benzaldehida (B) i diaril-ketona (C) objašnjava se nastankom ilida iz ketona, zbog *endo-endo* interakcija hlora i aromatičnog jezgra, kao i lakšeg nastajanja oksirana **274**. Iz oksirana **274**, premeštanjem nastaje hlorid **267**.



SHEMA I-63

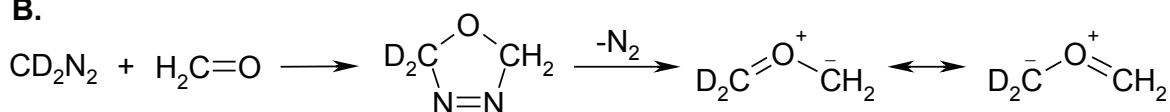
Postojanje karbonilnih ilida teorijski je dokazano.¹¹² Ilidi, kao intermedijeri u otvaranju oksiranskih prstenova, dokazani su u sintezi dideuteroformaldehida. Ukoliko se ozrači smesa dideutero diazometana i formaldehida u dimetil-etru, kao proizvod se dobija dideuteroformaldehid (shema I-64, A).¹¹³ Sintaza je izvedena i bez svetlosti i ponovo je dobijen dideuteroformaldehid u prinosu od svega 6%, ali oksiran nije nagrađen (shema I-64, B). Ovi rezultati mogu biti dokaz da formaldehid-O-metilid **276** nastaje u reakciji fotohemijskim ili termičkim putem (preko oksadiazolina **277**). Rezultati *ab initio*, MCSCF i CI proračuna ukazuju da su obe C–O veze iste dužine i da je ovaj molekul stabilizovan rezonancijom alilnog tipa.¹¹⁴

A.



276

B.



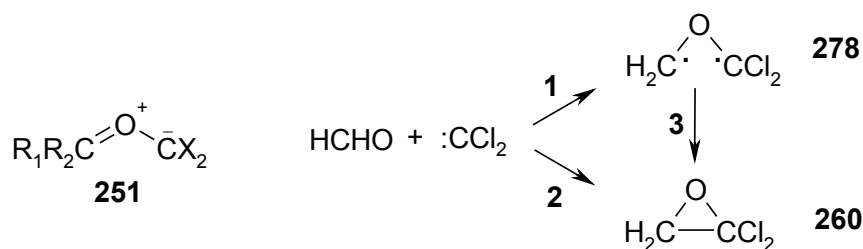
277



SHEMA I-64

2.4.2. Adicija dihlorkarbena na metanal

Karbeni su veoma važna klasa reakcionih intermedijera.¹¹⁵ Najpoznatija njihova reakcija je cikloadicija na C=C vezu.¹¹⁶ Za reakciju adicije karbena $:\text{CCl}_2$ na eten utvrđeno je da se odvija veoma brzo u jednom koraku i da ima negativnu aktivacionu energiju. Mehanizam adicije karbena na C=O vezu ispitivan je i obuhvata dva moguća intermedijera: ilid **251** i cikloadukt (dihloroksiran) **260** (shema I-65).¹¹⁷ Smatra se da ilid uvek nastaje interakcijom karbena sa heteroatomom koji ima nevezivni elektronski par.¹¹⁶

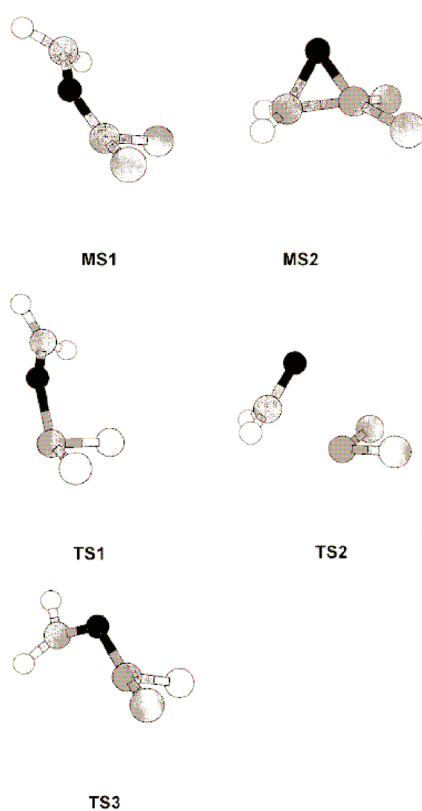


SHEMA I-65

Da bi se odredio mehanizam razgradnje $:\text{CCl}_2$ u bazno-vodenim uslovima izvršena su kvantnohemijska ispitivanja kompleksa $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{CCl}_2$ na MP2/3-21G nivou (second order Moller-Plesset perturbation theory - MP2) sa 3-21G baznim (osnovnim) setom i nađeno je da ilid ima $\text{R}(\text{C}-\text{O}) = 1,68 \text{ \AA}$ i energiju disocijacije 23 kcal/mol, dok MP2/DZP nivo ne nalazi stabilan ilid. Ovim ispitivanjima nađeno je da se u prvoj fazi vrši umetanje $:\text{CCl}_2$ u O-H vezu vode i da pri tome nastaje dihlormetanol CHCl_2OH .¹¹⁸

OPTIMIZACIJA GEOMETRIJE

U reakciji $\text{HCHO} + \text{:CCl}_2$, karbonilni ilid nije izolovan. Poznato je da je metilen, :CH_2 , najreaktivniji karben, zbog svojih slobodnih p -orbitala. U slučaju dihlorkarbena, :CCl_2 , hlor može dati elektrone iz svojih p -orbitala i smanjiti reaktivnost ovog karbena. Na slici 5 prikazani su minimumi (MS) i prelazna stanja (TS) za reakcije 1 i 2 koje su prikazane u shemi I-65. Može se smatrati da je $\text{CH}_2\text{-O-CCl}_2$ biradikal **278**, te se koristi CASSCF(2,2)/6-21G* talasna funkcija (complete active space self-consistent field with two electrons in two active orbitals). Posle optimizacije na CASSCF(2,2)/6-31G* nivou, gde su HOMO i LUMO u korelaciji, dobijena je MS1 struktura. Vidi se da molekul nije planaran, a ugljenikovi atomi su sp^3 -hibridizovani; postoji biradikal i popunjene orbitale su u obrnutom smeru. Analiza aktivnih orbitala pokazuje da se one nalaze na C-atomima a optimizacija na SCF nivou (self-consistent-field) sa 6-31G* osnovnim setom, vodi disocijaciji molekula na HCHO i :CCl_2 fragmente.



SLIKA 5 Reakcije dihlorkarbena sa metanalom¹¹⁹

ANALIZA REAKCIONIH PUTEVA

Za 6-31G* osnovni set, CASSCF proračun pokazuje da je ilid **251** stabilan i da ima aktivacionu energiju za zatvaranje prstena od 9,7 kcal/mol. Reakcije 1 i 2 su kompetitivne (shema I-65); reakcija 2, ima za 3 kcal/mol nižu energetska barijeru. Hartree-Fock-ov (HF) proračun ne pokazuje postojanje ilida. Rezultati teorijskih proračuna pokazuju da ilid **251** postoji kao intermedijer ali je brzina njegovog formiranja manja nego brzina cikloadicije.¹¹⁹ Aktivaciona energija za ciklizaciju ilida je 13,78 kcal/mol, a za fragmentaciju 14,49 kcal/mol, što znači da se 25% ilida fragmentuje. U proseku, ilid može da postoji 1 ms na sobnoj temperaturi.

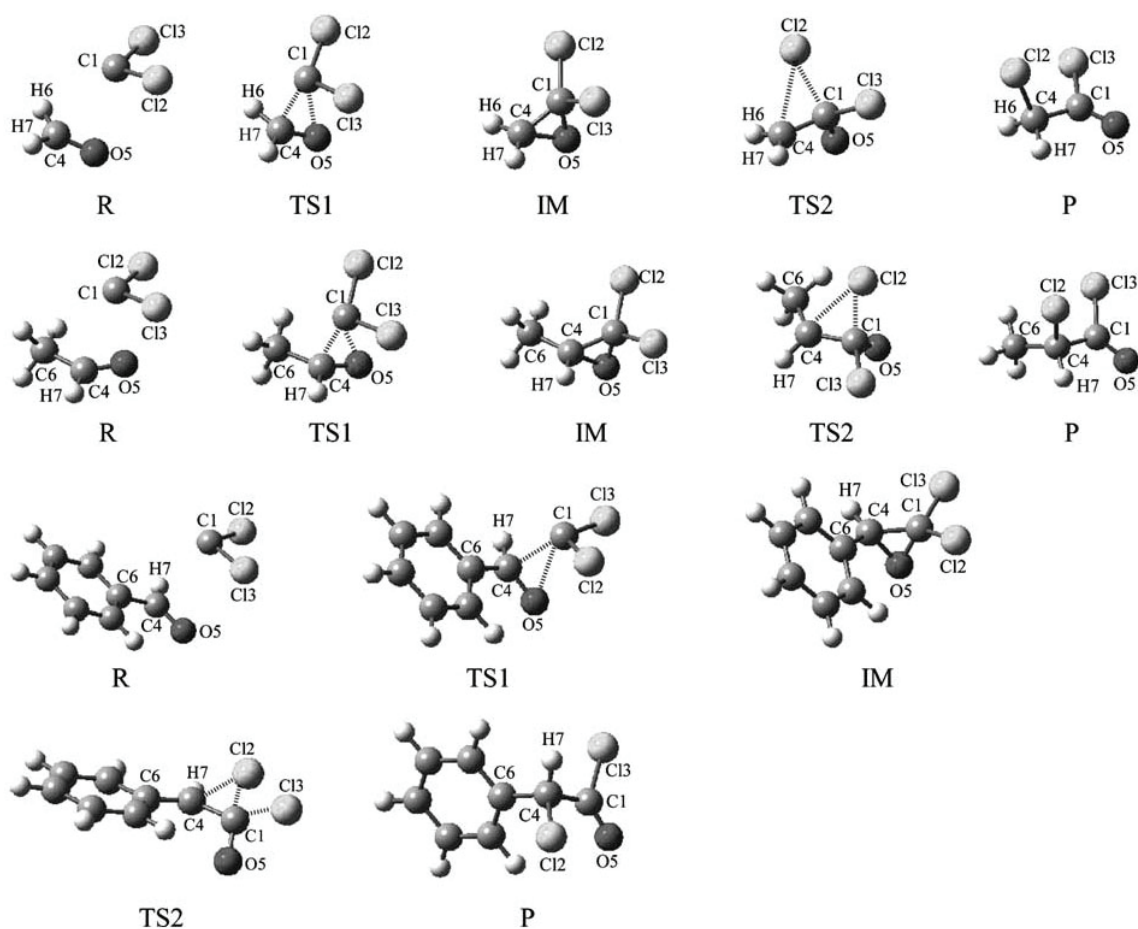
2.4.3. Adicija dihlorkarbena na metanal, etanal i benzaldehid

Ispitivanja reakcije adicije dihlorkarbena na HF nivou, ukazuju da se prvo formira kompleks, koji se, zatim, izomerizuje u dihloroksiran. Pošto elektronska korelacija nije uključena u HF, rezultati nisu kvantitativni.

Ukoliko se uključi teorija funkcionala elektronske gustine i primeni na cikloadicije :CCl_2 sa metanalom, etanalom i benzaldehidom, dobijaju se relevantnija objašnjenja ovog mehanizma.¹⁰³ Na slici 6 prikazani su modeli reaktanata i proizvoda, kao i prelaznih stanja TS1, TS2 i intermedijera IM. U prvom prelaznom stanju TS1, formiraju se parcijalno veze C(1)–C(4) i C(1)–O(5) (malo duža veza). Geometrija prelaznog stanja slična je geometriji reaktanata (Hammond-ov postulat).¹²⁰ U TS1 strukturi dolazi do preklapanja orbitala :CCl_2 sa H_2CO , prazna $2p$ -orbitala :CCl_2 (LUMO) preklapa se sa π -orbitalom C=O veze (HOMO-1); preklapaju se i σ (C) sa elektronskim parom iz :CCl_2 i π^* -orbitala C=O veze (LUMO). Račun B3LYP i MP2 pokazuje da je σ - π^* -interakcija orbitala dominantna. Račun HF/6-31G* daje za barijeru potencijalne energije 81,3 kJ/mol, a za cikloadiciju singleta :CCl_2 na HCHO, energiju od 14,1 kJ/mol.

Cikloadicijom se dobija intermedijer, 2,2-dihloroksiran, a posle premeštanja hlora dobija se hlorid hloretanske kiseline (P, na slici 6). Premeštanje Cl(2) sa C(1) na C(4) prati raskidanje C–O veze. Ova reakcija ima energetska barijeru od 165,5 kJ/mol.

Reakcije :CCl_2 sa etanalom i benzaldehidom odvijaju se po istom mehanizmu, uz određene razlike u geometriji molekula (slika 6). Razlike su sledeće: dužine veza C(1)–C(4) i C(1)–O(5) u TS1 su kraće, TS1 strukture su sličnije reaktantima, singlet :CCl_2 prilazi asimetrično C preko O atoma, barijere za TS1 su veće, 21,9 i 28,2 kJ/mol za reakcije dihlorkarbena sa CH_3CHO i $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$. Ova barijera je veća kod CH_3CHO , usled hiperkonjugacije σ (C–H, veze CH_3 grupe) sa π^* (C=O orbitalom), što smanjuje učešće $2p_z$ -orbitale C(4) u vezi sa karbenom (σ - π^*). Kod benzaldehida, barijera je veća usled konjugovane interakcije fenil-grupe i C=O grupe.



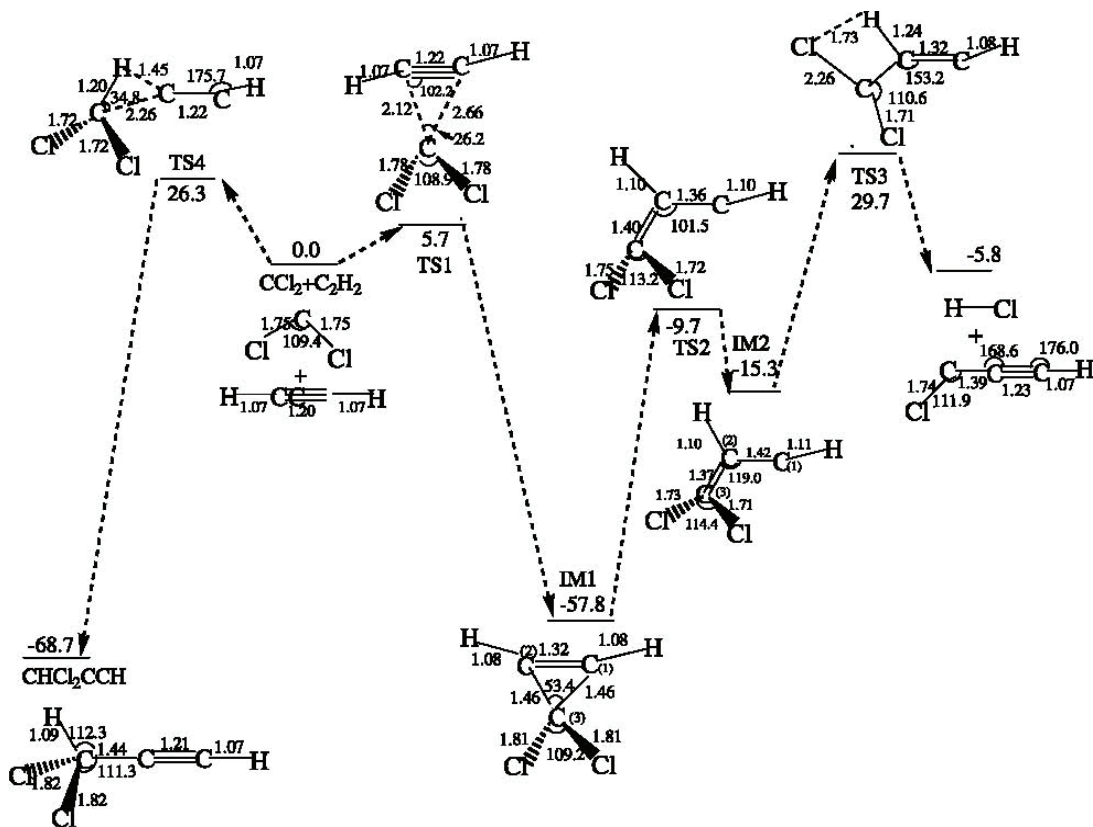
SLIKA 6. Reakcije dihlorkarbena sa metanalom, etanalom i benzaldehidom¹⁰³

Stabilnost intermedijera izražena je stabilizacionim energijama od 219,3 kJ/mol na B3LYP/6-31G* nivou, dok su cikloadicije :CCl_2 sa CH_3CHO i $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, egzotermne, sa 204,9 i 187,9 kJ/mol. Zbog toga, kod 2,2-dihlor-3-feniloksirana veoma lako dolazi do premeštanja hlora sa C(1) na C(4) na sobnoj temperaturi (barijere za premeštanje hlora su 165,5 kJ/mol, 138,8 kJ/mol i

88,6 kJ/mol za sva tri aldehida redom). Uticaj rastvarača najjači je u fazi premeštanja; dužine C(1)–Cl(2) i C(4)–O(5) povećane su pod ovim uticajem. Barijere za premeštanje hlora smanjene su na 6,5, 12,1 i 28,3 kJ/mol u reakciji sa HCHO, CH₃CHO, C₆H₅CHO (premeštanje u CHCl₃ vrši se veoma lako, čak i na sobnoj temperaturi).

2.4.4. Adicija dihlorkarbena na alkinе

Mehanizam adicije dihlorkarbena na alkinе može da se odvija cikloadicijom ili insercijom. Radikal :CCl₂ dobija se laserskom fotolizom iz CCl₄ na 213 nm. Eksperimentalni i teorijski proračun pokazuje da se ova reakcija adicije vrši brzinom $3,3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ molekula}^{-1} \text{ s}^{-1}$.¹⁰⁵ Na osnovu *ab initio* proučavanja može se zaključiti da mehanizam cikloadicije, sa barijerom od 5,7 kcal/mol, ima važnu ulogu u ovoj reakciji. Intermedijeri IM1 i IM2 (slika 7), dominantni su u ovom mehanizmu. Oni su stabilizovani sa trećim molekulom, pošto im je reakciona brzina drugog reda i zavisi od pritiska.



SLIKA 7 Mehanizam adicije dihlorkarbena na alkinе¹⁰⁵

Za reakciju $:\text{CCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$, konstanta brzine je $4,8 \times 10^{-14} \text{ cm}^3 \text{ molekula}^{-1} \text{ s}^{-1}$ i nije zavisna od pritiska. Ovaj mehanizam je insercioni i proizvodi su HCl i HCOCl, sa energetsom barijerom od 16,5 kcal/mol.

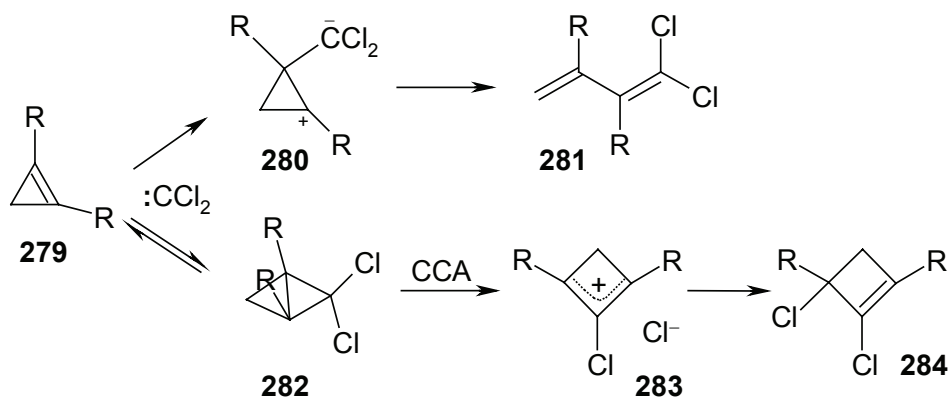
2.4.5. Adicija dihlorkarbena na ciklopropen

Dalja ispitivanja reakcije adicije $:\text{CCl}_2$ na disupstituisane ciklopropene **279** pokazuju da se kao intermedijer u ovoj reakciji javlja cviterjon **280** koji dovodi do nastajanja diena **281** (shema I-66).¹²¹ Put B u mehanizmu adicije vodi preko bicikličnog intermedijera **282** do dihlorciklobutena **284** nastalog nakon CCA, (cyclopropyl cationic allyl) ciklopropil-katjon alilnog premeštanja.

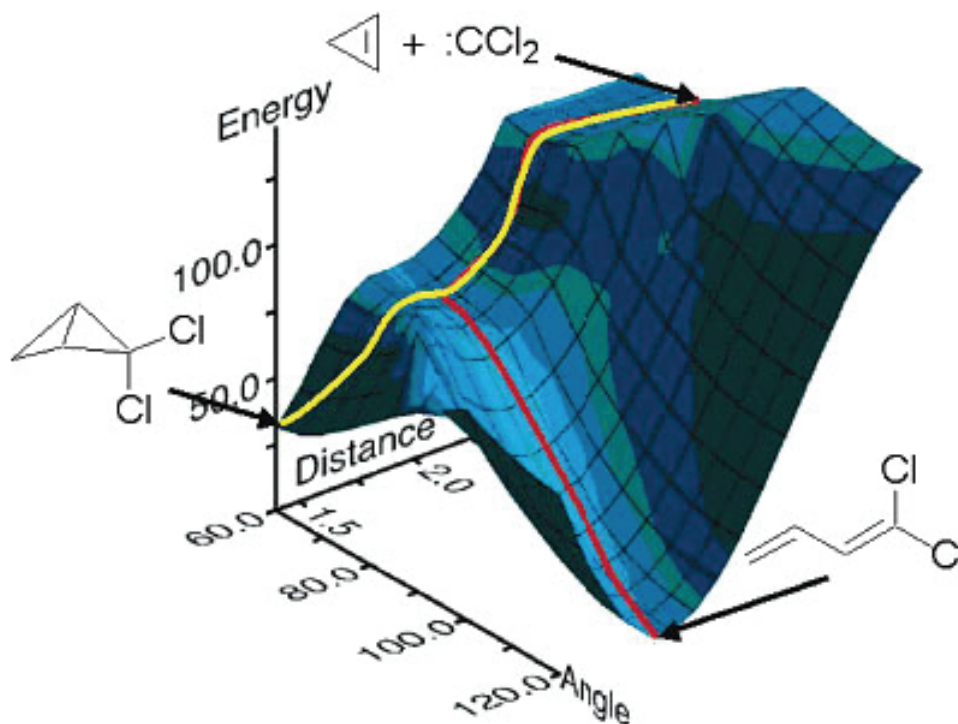
Butadien **281** jedini je proizvod kada se geometrija karben-ciklopropen sistema optimizuje smanjivanjem rastojanja između ova dva reaktanta, dok IRC (račun svojstvene reakcione koordinate) izračunavanja pokazuju da je to biciklobutan **282** (shema I-66). Tumačenjem površine potencijalne energije za nastajanje butadiena **281**, energija nastajanja je niža ali je linija strmija i bez intermedijera. Površina potencijalne energije za formiranje [1.1.0]-biciklobutanskog intermedijera **282** i njegovo premeštanje do **284** rađena je na B3LYP/6-31G* nivou u gasnoj fazi (slika 8). Rezultati pokazuju da iz biciklobutana **282** nastaje isključivo ciklobuten **284**, preko jonskog para **283** kao prelaznog stanja (ne intermedijera) i da je biciklobutan **282** stabilniji za 65-78 kcal/mol, od odvojenih čestica.¹²²

Mehanizam adicije $:\text{CCl}_2$ na 1,2-disupstituisane ciklopropene ispitivan je DFT (B3LYP/6-31G*) metodom. Reakcija se izvodi u gasnoj fazi i u rastvoru acetonitrila; dobijaju se 1,3-dieni ili ciklobuteni. Raspodela proizvoda zavisi od dinamike reakcije. Na sadašnjem nivou teorijskog proučavanja, nema minimuma na površini potencijalne energije koji odgovara dipolarnom intermedijeru. Proračun na B3LYP/6-31G* za svojstvenu reakcionu koordinatu (IRC), za adiciju $:\text{CCl}_2$ na propen i 1-buten pokazuje ravan deo na PPE-u (Potential Energy Surface - PES) na udaljenosti većoj od 2,6 Å za karben-alken.¹²³ Reakcija se dalje nastavlja kao cikloadicija.

Neka eksperimentalna proučavanja reakcije dihalogenkarbena sa nesupstituisanim ciklopropenom i ciklobutenom pokazuju da nastaju 2,3-dihalogenciklobuteni i ciklopenteni, dok biciklični intermedijeri nisu izolovani. Isto je i u slučaju benzociklopropena.



SHEMA I-66



SLIKA 8 PPE za reakciju adicije dihlorkarbena na ciklopropen¹²²

2.4.6. Reakcije karbena sa etrima

Uticaj etara na dihlorkarbene proučavan je računski na B3LYP, MP2 i MPWB1K nivou. Formiranje ilida vrši se samo sa reaktivnim elektrofilnim karbenima, kao što su ciklopentadieniliden-karben, dok se nukleofilniji karbeni, kao ciklopent-2-eniliden, povezuju interakcijom slobodnih elektronskih parova ugljenika iz karbena i kiseonika iz etara sa C–H vezom u etrima.¹⁰⁹ Formira se vrlo slab kompleks između elektrofilnog dihlorkarbena i elektronskog para kiseonika. Pretpostavku da dolazi do umetanja karbena u α -položaj prema kiseoniku, u sekundarnim bicikličnim etrima, potvrđuje ispitani mehanizam insercije. Kod metil-etara ne dolazi do insercije dihlorkarbena u C–H vezu metoksi-grupe, već u C–H vezu koja je susedna etarskom kiseoniku.

2.4.7. Mehanizam reakcije adicije $\text{CH}_{(4-n)}\text{Cl}_n$ sa hidroksidnim jonom

Reakciju $\text{CH}_{(4-n)}\text{Cl}_n$ za $n = 1-4$, sa OH^- jonom moguće je pratiti kroz dva mehanizma: $\text{S}_{\text{N}}2$ -nukleofilnu supstituciju, kao reakciju drugog reda, i migraciju protona (PT) na hidroksidni jon (proton transfer). Metode za ispitivanje ovih mehanizama su: MP2, MP3, MP4, kao i CCSD (coupled cluster theory with single, and double excitations).¹²⁴

Izračunata je energija kompleksa i prelaznih stanja, kompeticija između $\text{S}_{\text{N}}2$ i PT, kao i brzine hemijskih reakcija.¹²⁵ PT-Mehanizam je povoljniji kod CH_2Cl_2 i CHCl_3 nego kod CH_3Cl , (energije redom -62 kJ/mol, -137 kJ/mol, $+24$ kJ/mol). Za CH_2Cl_2 , relativna energija za $\text{S}_{\text{N}}2$ iznosi -61 kJ/mol („Saddle point“) i identična je energiji za PT proizvode. Brzine hemijske reakcija za PT-reakcije su mnogo manje nego za $\text{S}_{\text{N}}2$ -reakcije.

Interakcija CHX_3 ($X = \text{F}, \text{Cl}$) i hidroksidnog jona takođe je teorijski ispitivana na MP2/6-31+G(d,p) nivou. Proton-transfer kompleks $\text{CX}_3^- \cdots \text{H}_2\text{O}$ stabilniji je kod

CHF₃ za 1,1 kcal/mol, a kod CHCl₃ za 7,1 kcal/mol u odnosu na kompleks X₃CH...OH⁻. U X₃CH...OH⁻ kompleksu, koji je favorizovan u odnosu na polazne reaktante, nastaje jaka CH...OH⁻ vodonična veza, energije od 25,7 kcal/mol za CHF₃ i 31,8 kcal/mol za CHCl₃. Analiza orbitala pokazuje da se prenos elektrona vrši u nevezivnu σ* (CH) orbitalu. Kompleks CX₃⁻...H₂O ima nižu energiju od odvojenih čestica CX₃⁻ i H₂O za 17,3 kcal/mol.¹¹⁰

2.4.8. Mehanizam reakcije prenosa elektrona sa atoma K na trihalogenmetane

Hipertermički mlazevi kalijumovih atoma, prelazeći preko CHCl₃ i CHBr₃, predaju elektron i nastaju K⁺ i X⁻ joni (Cl⁻, Br⁻). Kao što se i može očekivati, sterne asimetrije CHCl₃ i CHBr₃ su male, tako da je halogenski deo („halogen end“) znatno reaktivniji.¹¹¹ U CHCl₃ i CHBr₃, σ*_{C-H} orbitala nije aktivirana. Elektronski transfer vrši se u σ*_{C-X} orbitalu, a pretpostavlja se da je to LUMO orbitala.¹²⁶ Na veoma niskim energijama stvara se so, KX. Pošto se prenos elektrona vrši u σ*_{C-X} „režnju“-u (ili σ*_{C-X} delu molekula), dolazi do raskidanja C-X veze. U CHBr₃, raskidanje C-Br veze može dovesti i do nastanka CBr₂H⁻ jona.

2.5. MOPAC-SEMIEMPIRIJSKI MOLEKULSKO-ORBITALNI PROGRAM

MOPAC je univerzalni, semiempirijski molekulsko-orbitalni program namenjen za proučavanje hemijskih struktura i reakcija koje mogu da uključuju molekule, jone i linearne polimere.¹²⁷ Program koristi semiempirijske Hamiltonijane MNDO, MINDO/32,¹²⁸ AM1, PM3 i PM6 u elektronskom delu proračuna za dobijanje molekulskih orbitala, energije nastajanja i vrednosti koje se mogu izvesti iz njih, uzimajući u obzir geometriju. Koristeći ove rezultate, MOPAC izračunava vibracione spektre, termodinamičke veličine, izotopske supstitucione efekte, konstante sila za molekule, jone, radikale i polimere. Unutar elektronskog dela proračuna moguće je računati molekulske i lokalizovane orbitale, ekscitovana stanja do seksteta, indekse hemijskih veza, šarže, itd. Moguće je računati i svojstvene i dinamičke reakcione koordinate. Za proučavanje hemijskih reakcija na raspolaganju su rutine za lokalizovanje prelaznog stanja i dve rutine za optimizaciju prelaznih stanja.

MOPAC je jedinstven program koji inkorporira mnogo odvojenih funkcija, od kojih je većina razvijena pre nego što je napisan MOPAC. Kao rezultat toga, iako je sadašnja formulacija napisana isključivo od strane J. J. P. Stewart-a, MOPAC u stvari predstavlja kumulativni napor velikog broja pojedinaca. Mada je napisan za upotrebu na VAX računarima, naknadno je prepravljen za upotrebu i na drugim računarima. Osnovni kod je napisan u FORTRANU-77.

MOPAC je "public domain" program, koji se zajedno sa izvornim kodom i dokumentacijom može dobiti od Quantum Chemistry Program Exchange.

2.5.1. Semiempirijske metode u MOPAC-u

U MOPAC-u su na raspolaganju četiri zasebne metode: MINDO/3, MNDO, AM1 i PM3. Sve su semiempirijske i približno iste strukture. Ove metode su na

bazi samosaglasnog polja (Self-Consistent Field, SCF) i uzimaju u obzir elektrostatičke odbojne sile i stabilizacionu razmenu, a vrednosti integrala se procenjuju upotrebom aproksimacija. Dalje, sve koriste minimalni osnovni set valentnih orbitala atoma i zanemaruju dvoatomske diferencijalne preklapanje (dvoelektronski integrali odbijanja) u sekularnim jednačinama. Ove aproksimacije znatno pojednostavljaju kvantnomehaničke proračune na ispitivanim sistemima. Kao rezultat toga, moguće je izučavati veće sisteme.

Sve četiri semiempirijske metode sadrže skupove parametara. Za MINDO/3 postoje atomski i diatomske parametri, dok MNDO, AM1 i PM3 upotrebljavaju samo jednoatomske parametre.

Elementi parametrizovani za MNDO nivo su:

H, Li, B, C, N, O, F, Na, Al, Si, P, S, Cl, K, Zn, Ge, Br, Rb, Sn, I, Hg i Pb;

za AM1 nivo:

H, B, C, N, O, F, Na, Al, Si, P, S, Cl, K, Zn, Ge, Br, Rb, Sn, I i Hg;

i za PM3 nivo:

H, Be, C, N, O, F, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Rb, Cd, In, Sn, Sb, Te, I, Hg, Tl, Pb i Bi.

Geometrija molekula se može definisati na dva načina. Najčešće se za definisanje upotrebljavaju interne koordinate u kojima je svaki atom definisan u odnosu na prethodni, preko dužina veza, uglova i torzionih uglova, kao i preko sheme vezivanja.

Drugi način je definisanje geometrije preko Kartezijanskih koordinata (pravougljih, Dekartovih) gde je svaki atom definisan sa tri Kartezijanske koordinate. To su x , y i z vrednosti položaja atoma u odnosu na neku referentnu tačku. Kartezijanske koordinate su nezavisne u odnosu na shemu vezivanja. Bez obzira na metodu definisanja geometrije, MOPAC u toku računa uobičajeno koristi interne koordinate.

Najčešća računarska operacija je optimizacija geometrije. Uobičajeno se koristi Davidon-Fletcher-Powell-ova metoda¹²⁹ za optimizaciju. Za sisteme kod kojih DFP metoda ne daje dobre geometrije, može se upotrebiti Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) metoda.¹³⁰ Najnovije verzije imaju kao osnovnu EF ('eigenvector following') metodu optimizacije. Ova metoda je brža i ređe daje pogrešne rezultate. Sve metode upotrebljavaju isti opšti pristup. Koristeći izvode

energije po koordinatama, geometrija se menja dokle god se smanjuje energija nastajanja. Optimizacija se zaustavlja kada dalje promene nisu u stanju da znatnije smanje energiju. Dobijena geometrija tada odgovara stacionarnoj tački na površini potencijalne energije. Izuzev za male sisteme, ovo će biti jedna od mnogih mogućih geometrija konformera ili izomera.

2.5.2. Mogućnosti MOPAC-a

MNDO, MINDO/3, AM1 i PM3 Hamiltonijani.

Restricted Hartree-Fock (RHF) i Unrestricted Hartree-Fock (UHF) metode.

Ekstenzivna konfiguracija interakcija:

100 konfiguracija:

Singletna, Dubletna, Tripletna, Kvartetna, Kvintetna, i Sekstetna ekscitovana stanja.

Geometrijska optimizacija, za specifično elektronsko stanje.

Jedan SCF ciklus proračuna.

Geometrijska optimizacija.

Gradijentna minimizacija.

Lociranje prelaznog stanja.

Izračunavanje koordinata prelaznog puta.

Izračunavanje konstanti sila.

Vibraciona analiza.

Izračunavanje prelaznog dipola.

Izračunavanje termodinamičkih osobina.

Lokalizovane orbitale.

Kovalentni red veza.

Analiza veza po σ - i π -doprinosa.

Jedno- i dvocentarski doprinosi ukupnoj energiji molekula.

Izračunavanje jednodimenzionih polimera.

Izračunavanje dinamičkih reakcionih koordinata.

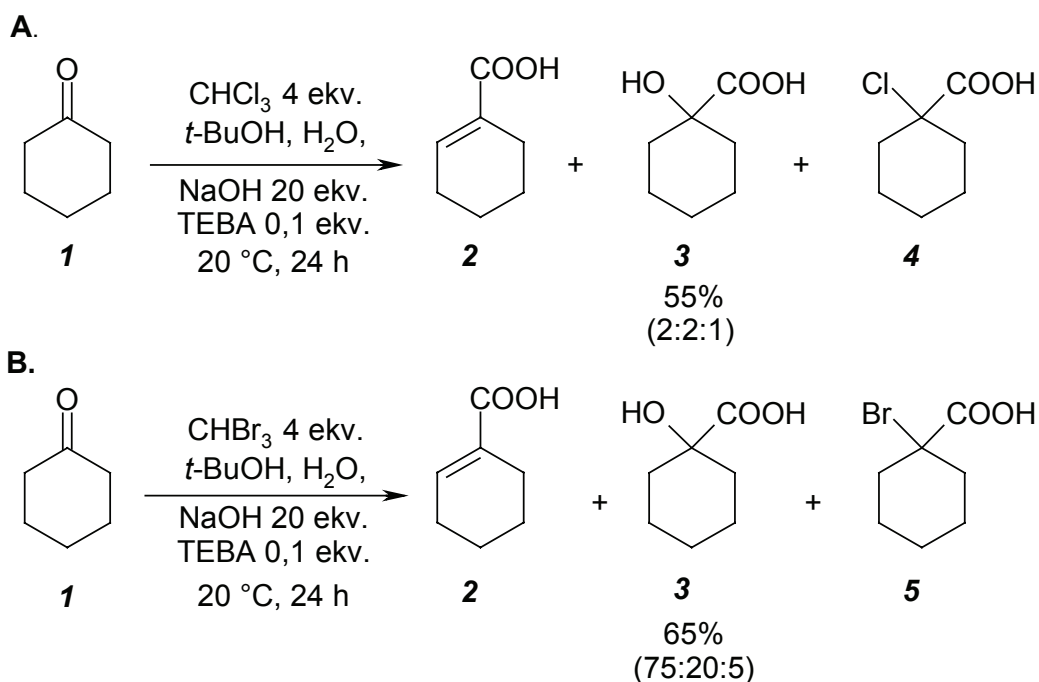
Izračunavanje svojstvenih reakcionih koordinata.

3. NAŠI RADOVI

3.1. EKSPERIMENTALNO PROUČAVANJE REAKCIJE KETONA SA BROMOFORMOM

Kao što je u Uvodu već napomenuto, α,β -nezasićene-, kao i α -supstituisane karboksilne kiseline, poznate su po svojoj biološkoj aktivnosti.^{2,8} Stoga je potreba za sintezom ovih jedinjenja još uvek predmet proučavanja organskih hemičara. Naši preliminarni rezultati dobijeni reakcijom cikloheksanona sa bromoformom, koja je predstavljala modifikaciju reakcije tog ketona sa hloroformom,⁹⁰ predstavljeni su u shemi II-1. Reakcijom cikloheksanona sa hloroformom dobijaju se: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2**, 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** i 1-hlorcikloheksankarboksilna kiselina **4** (shema II-1, A). Ukupan prinos reakcije je 55% (udeo kiselina redom je 2:2:1, odnos proizvoda reakcije određen je posle frakcione destilacije reakcione smese, kao i na osnovu NMR spektroskopskih podataka). Kada se umesto hloroforma upotrebi bromoformom, pod istim reakcionim uslovima, iz cikloheksanona se dobijaju sledeći proizvodi: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2**, 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5**, (shema II-1, B). Prinos reakcije je 65% (udeo kiselina **2**, **3** i **5** je 75:25:5, odnos proizvoda reakcije određen je posle frakcione destilacije reakcione smese, kao i na osnovu NMR spektroskopskih podataka).

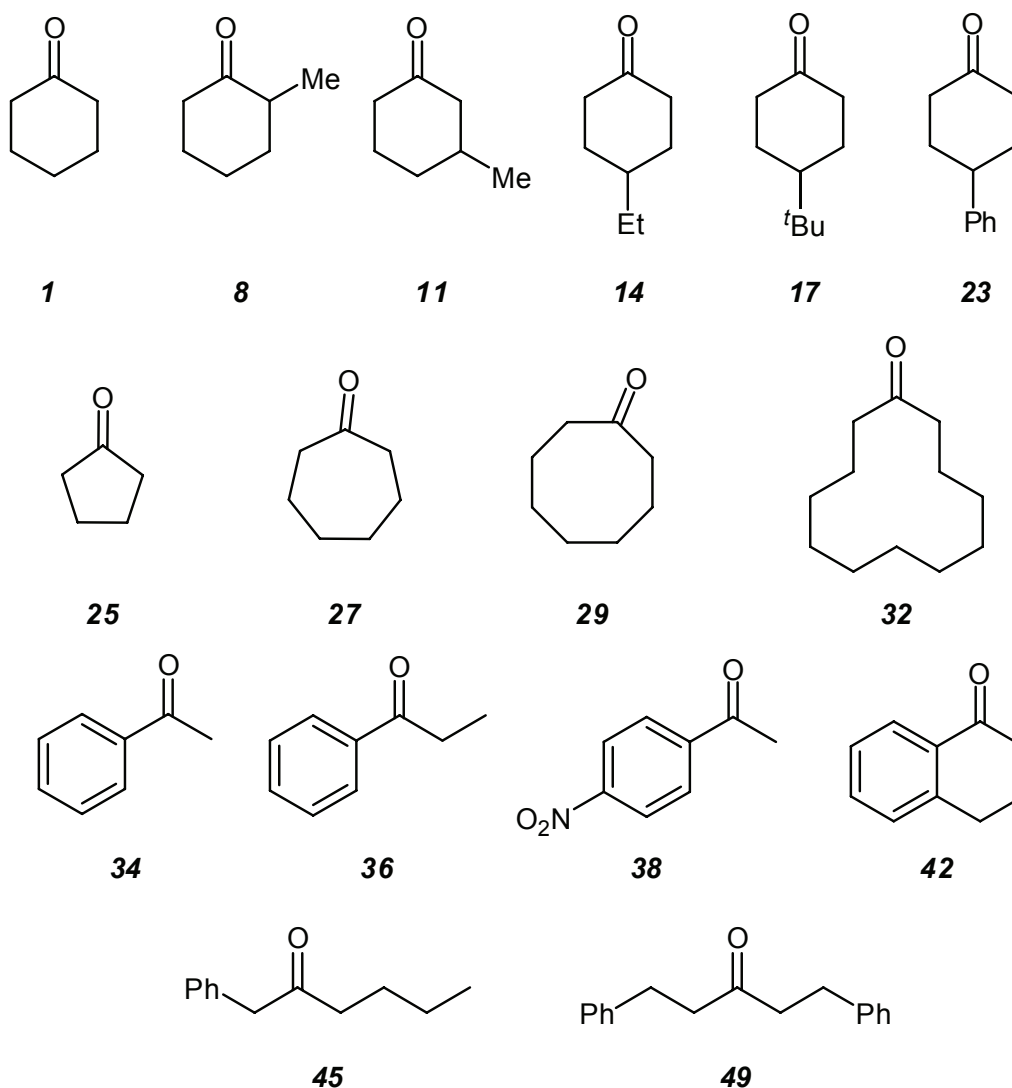
Ovi rezultati ukazivali su na mogućnost da se detaljnijim ispitivanjem njenog mehanističkog toka može doći do postupka koji je, u sintetičkom pogledu, znatno povoljniji u odnosu na postojeći, i da se, na osnovu dobijenih rezultata takvih istraživanja razvije i, po mogućstvu optimizuje, nova metoda za sintezu gore pomenutih karboksilnih kiselina.



SHEMA II-1

Stoga je cilj ovog rada bio da se mehanizam reakcije ketona sa bromoformom prouči ne samo eksperimentalnim, već i računarskim putem. Predmet ovih istraživanja bili su i drugi različito supstituisani cikloheksanoni, kao na primer, 2-metilcikloheksanon **8**, 3-metilcikloheksanon **11**, 4-etil- i 4-*terc*-butilcikloheksanon **14** i **17**, tetralon **42**, ali i ciklopentanon **25**, cikloheptanon **27**, ciklo-oktanon **29**, ciklododekanon **32**, 1-fenilpropanon **36**, 1-fenilheksan-2-on **45**, 1,5-difenilpentan-3-on **49**, acetofenon **34**, *p*-nitroacetofenon **38** i dr (slika 9). Kako se reakcija ketona sa bromoformom odvija u jako baznoj sredini, za ispitivanje mehanizma reakcije eksperimentalnim putem primenjene su različite baze i to: litijum-hidroksid, natrijum-hidroksid i kalijum-hidroksid, zatim 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) i kalijum-*terc*-butoksid u količini od 10-30 ekvivalenata u odnosu na cikloheksanon. Količina bromoforma u ovim reakcijama kretala se u opsegu od 2-20 ekvivalenata u odnosu na cikloheksanon. Reakcija je katalizovana trietilbenzilamonijum-hloridom (TEBA), tetrabutilamonijum-bromidom (TBAB), metiltrioktilamonijum-hloridom (Alikvat 336), kao i 18-kruna-6 etrom faznim katalizatorima, a od rastvarača su upotrebljavani smese toluen/voda, dimetil-sulfoksid/voda, dihlormetan/voda, izopropil-alkohol/voda, *terc*-butil-alkohol/voda, *terc*-pentil-alkohol/voda u različitim odnosima i drugi. Reakcije su izvođene u

temperaturskom opsegu od 0-85 °C a vreme reakcija praćeno je u intervalu od 6-48 časova. Pri svemu, mehanizam reakcije u svakom pojedinom slučaju mogao se odrediti praćenjem uticaja promene svih navedenih reakcionih uslova na brzinu hemijske reakcije, kao i na osnovu prinosa i strukture nagrađenih reakcionih proizvoda. Na osnovu jedne detaljne analize došlo se do zaključka da se reakcija može tako voditi da se, u većem broju slučajeva, prvenstveno gradi α,β -nezasićena karboksilna kiselina.¹³¹



SLIKA 9. Ketoni na kojima je ispitivan mehanizam reakcije

Strukture reakcionih proizvoda određene su na osnovu njihovih spektralnih podataka (IR, MS i NMR spektara), kao i upoređivanjem sa spektralnim podacima

autentičnih uzoraka. Tok reakcija praćen je tankoslojnom hromatografijom. Najdetaljnije je proučena reakcija cikloheksanona i bromoforma. S tim u vezi, na osnovu eksperimentalnih podataka dobivenih u ovom radu razvijena je i optimizovana nova metoda za sintezu α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina, pored već postojećih.

3.1.1. Uticaj baze na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

Od ranije je poznato da baza ima veliki uticaj na reakciju, prinos i raspodelu reakcionih proizvoda koji u njoj mogu nastati. Od jačine, ali i od koncentracije upotrebene baze, zavisi brzina prve faze reakcije u kojoj se bromoform deprotonuje i pri tome nastaje dibromepoksidni intermedijer. Nakon toga, nukleofilno otvaranje ovog intermedijera takođe zavisi od upotrebene baze.

Kako je već prethodno navedeno, u praćenju uticaja baza na mehanizam reakcije cikloheksanona sa bromoformom upotrebene su različite baze, i to: alkalni hidroksidi (NaOH, KOH, LiOH), DBU, kao i kalijum-*tert*-butoksid (*t*-BuOK). Naša preliminarna ispitivanja, koja su bila izvedena u skladu i sa već pomenutim literaturnim podacima, potvrdila su da optimalna količina baze iznosi 20 ekvivalenata u odnosu na cikloheksanon, ukoliko se kao baze upotrebljavaju alkalni hidroksidi. Sa manjom količinom baze (5-10 ekv.), snižava se prinos reakcije pošto oko 40% cikloheksanona ostaje neizreagovano. Upotrebom veće količine baze (30 molarnih ekvivalenata), prinos reakcije se takođe snižava jer nastaje kompleksna smesa sporednih proizvoda čija struktura nije određena. Kako pod ovim reakcionim uslovima cikloheksanon potpuno izreaguje, može se pretpostaviti da se u smesi neidentifikovanih jedinjenja nalaze proizvodi aldolne kondenzacije. Optimalna količina bromoforma iznosi 4 molarna ekvivalenta u odnosu na cikloheksanon. Manja količina bromoforma (2 mol-ekv.) dovodi do značajnog usporavanja brzine reakcije, što se moglo lako utvrditi posle obrade alikvota reakcione smese u kome je detektovana značajna količina neizreagovanog cikloheksanona. Takođe, upotrebom veće količine od 4 mol-

ekvivalenta bromoforma (6-8 ekv.), pored kiselina **2** i **3** gradi se i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5**, u prinosu od 10-20%. Ovim se potvrđuje mehanizam u kome se intermedijerni dibromepoksid otvara nukleofilnim napadom hidroksidnog ili bromidnog anjona a ne intramolekulskim premeštanjem broma na spiro-ugljenik.

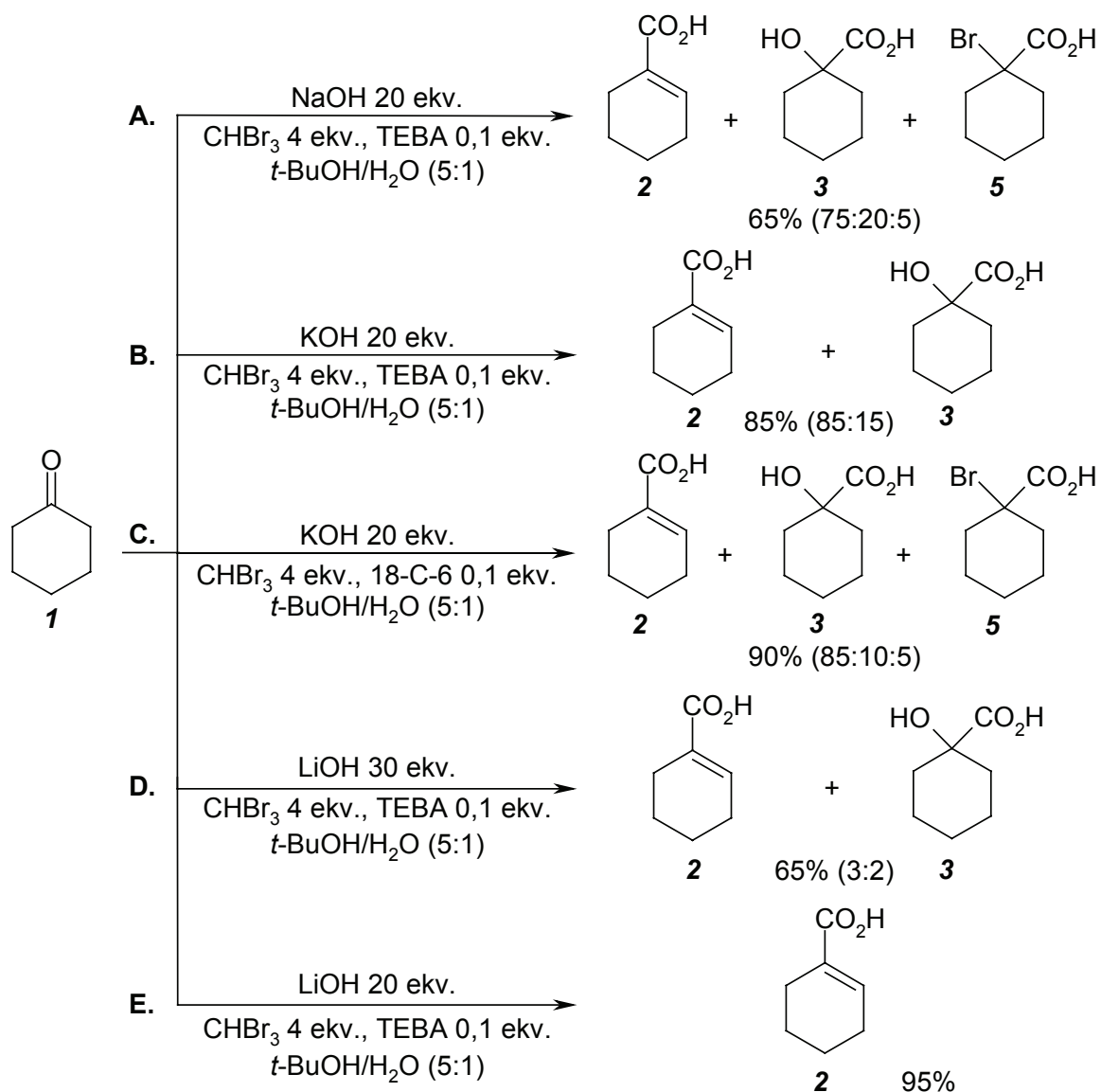
U reakciji cikloheksanona sa bromoformom i natrijum-hidroksidom (60-80% vodeni rastvor), dobija se smesa kiselina **2**, **3** i **5** u ukupnom prinosu od 65%. Odnos kiselina **2** i **3** je 75:20, a pored toga, nastaje i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5** u prinosu od 5% (shema II-2, A).

Kada se za reakciju cikloheksanona sa bromoformom kao baza upotrebi kalijum-hidroksid, a kao rastvarač *terc*-butil-alkohol/voda (5:1), kiseline **2** i **3** dobijaju se u ukupnom prinosu od 85% (reakcija se izvodi u toku 24 časa na sobnoj temperaturi). Ukoliko se u reakcionu smesu doda 0,1 ekvivalent trietilbenzilamonijum-hlorida (u odnosu na cikloheksanon), dobijaju se kiseline **2** i **3** u odnosu 85:15 (ukupan prinos 85%) (shema II-2, B). Upotrebom 0,1 ekvivalenta 18-kruna-6 etra kao katalizatora, dobijaju se kiseline **2**, **3** i **5** u odnosu 85:10:5 (ukupan prinos 90%) (shema II-2, C).

Na osnovu ovih ispitivanja može se zaključiti da se upotrebom kalijum-hidroksida kao baze, odgovarajuće karboksilne kiseline dobijaju u višem ukupnom prinosu, nego u slučaju kada se kao baza upotrebi natrijum-hidroksid (videti referencu¹³²).

Upotrebom litijum-hidroksida kao baze u reakciji cikloheksanona sa bromoformom, kao glavni i/ili jedini proizvod dobijena je 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** u najvišem prinosu. α -Supstituisane karboksilne kiseline dobijene su u prinosu od 5-10%.

Optimalna količina litijum-hidroksida u odnosu na cikloheksanon iznosi 20 ekvivalenta (shema II-8, E). Ukoliko se upotrebi manje baze (10 mol-ekv.), prinos reakcije, posle 24 časa na sobnoj temperaturi, iznosi 40-50% i, posle tog vremena, u reakcionoj smesi zaostaje značajna količina neizreagovanog cikloheksanona. Upotrebom veće količine litijum-hidroksida (30 mol-ekv.) dobijaju se kiseline **2** i **3** u ukupnom prinosu od 65% (odnos kiselina **2/3** = 3:2) (shema II-2, D).

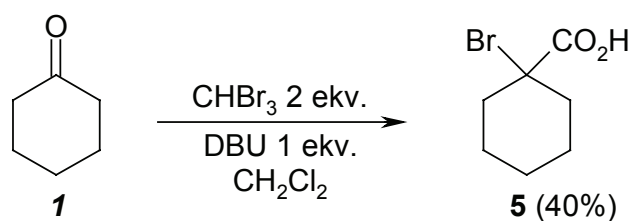


SHEMA II-2

Svi ovde prikazani eksperimenti izvedeni su na skali od 0,05 do 0,1 mola cikloheksanona. Na većoj skali (0,1 do 0,2 mola) ovog ketona, reakcija sa bromoformom je izvedena samo sa kalijum- i litijum-hidroksidom. Kada je kao baza upotrebljen kalijum-hidroksid, 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** dobijena je u prinosu od 70-80%, a kao reakcioni proizvod gradi se i 1-hidroksicikloheksan-karboksilna kiselina **3**. Ukoliko se eksperiment sa LiOH kao bazom izvodi na višoj skali, prinos α,β-nezasićene karboksilne kiseline **2** iznosi ~90%, što daje mogućnost da se ova reakcija može primeniti i u preparativne svrhe.

Pored alkalnih hidroksida, upotrebljen je i 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), kao jedna voluminozna baza. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom,

sa DBU kao bazom, odvija se pod blagim reakcionim uslovima, u dihlormetanu na sobnoj temperaturi, što sprečava moguće sporedne reakcije do kojih može doći kada se kao baza upotrebljava alkalni hidroksid. Iz cikloheksanona i bromoforma sa DBU kao bazom (1 molarni ekvivalent DBU na 1 mol-ekv. cikloheksanona) u dihlormetanu kao rastvaraču, dobija se 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5** u prinosu od 40% (shema II-3). Nedostatak ove sinteze je u tome što se mora upotrebiti 1 molarni ekvivalent baze u odnosu na cikloheksanon. Nastajanje kiseline **5** u ovoj reakciji može se objasniti intramolekulskim otvaranjem intermedijernog dibromepoksida koje se odvija napadom bromidnog anjona na spiro-ugljenik.



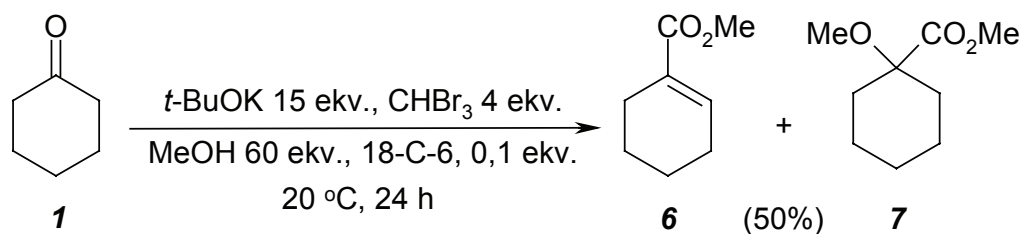
SHEMA II-3

Kalijum-*terc*-butoksid (*t*-BuOK) upotrebljen je kao baza u reakcijama cikloheksanona sa bromoformom u alkoholnim rastvaračima (u bezvodnoj sredini). Tako, na primer, u reakciji cikloheksanona sa bromoformom i kalijum-*terc*-butoksidom u metanolu (uz dodatak 18-kruna-6 etra, i to 0,1 ekv. u odnosu na keton), dobijaju se dva proizvoda: metil-estar 1-cikloheksenkarboksilne kiseline **6** i metil-estar α -metoksicikloheksankarboksilne kiseline **7** u ukupnom prinosu od 50% (shema II-4).

Mehanizam, prema kome metanol odnosno metoksidni jon, kao nukleofilna vrsta napada spiro-ugljenikov atom i tako dolazi do otvaranja dibromepoksida, ujedno i potvrđuje nastajanje ovog intermedijera. Nastajanje estra **7** odvija se istim mehanizmom kao i nastajanje 1-hidroksicikloheksenkarboksilne kiseline **3**, s tom razlikom što umesto metoksidnog jona nukleofilni napad na dibromepoksidni prsten vrši hidroksidni anjon. U bezvodnoj sredini smanjena je solvatacija nukleofila koji su prisutni u ovoj reakciji i time se povećava njihova jačina. Metanolni rastvor *t*-BuOK takva je reakciona sredina u kojoj se reakcija cikloheksanona sa bromoformom odvija u jednoj fazi, što je i kinetički veoma

povoljno. U slučaju dvofaznog sistema (rastvarač/voda) potrebno je da katalizator (TEBA) prenese hidroksidni anjon u organsku fazu da bi se u njoj izvršilo deprotonovanje bromoforma a zatim napad tribrommetilkarbanjona na karbonilni ugljenikov atom cikloheksanona. Ovo usporava prvu fazu reakcije u kojoj nastaje dibromepoksidni intermedijer. Posle obrade reakcione smese u ovoj reakciji nije primećen polazni keton ali se, pored estara, dobija i kompleksna smesa neidentifikovanih proizvoda.

Ova reakcija nije dalje ispitivana, mada se na ovaj način otvara mogućnost da se sinteza α,β -nezasićenih estara iz ketona izvede u jednom tzv. „one-pot“ postupku („u jednom balonu“).



SHEMA II-4

3.1.2. Uticaj rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

Naša ispitivanja reakcije cikloheksanona sa bromoformom mogu dati odgovor na pitanje zavisnosti mehanizma ove reakcije od polarnosti reakcione sredine. Od rastvarača su upotrebljeni toluen, dihlormetan, bromoform, dimetil-sulfoksid, kao i alkoholi (MeOH, *n*-PrOH, *t*-BuOH, *t*-PentOH).

Upotrebom nepolarnih rastvarača, prinosi kiselina kretali su se u opsegu od 60-80%, u zavisnosti i od ostalih reakcionih uslova. Cikloheksanon u reakciji sa bromoformom, litijum-hidroksidom i trietilbenzilamonijum-hloridom, u toluenu kao rastvaraču, daje kao glavni reakcioni proizvod 1-cikloheksenkarboksilnu kiselinu **2** u prinosu od 78% (tabela 5, br. 1).

U polarnim aprotičnim rastvaračima, ukupan prinos reakcionih proizvoda viši je nego u nepolarnim rastvaračima (sa izuzetkom bromoforma). Tako, kada se

reakcija izvodi u dihlormetanu, 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** nastaje u prinosu od 85% (tabela 5, br. 2).

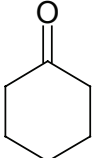
Napredovanje reakcije cikloheksanona sa bromoformom, u zavisnosti od prirode upotrebljenih rastvarača, određivano je praćenjem brzine nestajanja cikloheksanona (uzimanjem i obradom alikvota i tankoslojnom hromatografijom). Treba istaći da se i nakon 24 časa u reakcionoj smesi može utvrditi prisustvo polaznog ketona. U tom smislu, u pojedinim ogledima reakciono vreme je produžavano na 48 časova. Ukoliko se u reakcionu smesu bromoform doda u tolikoj količini da se može smatrati da ima i ulogu rastvarača, nastaju kiseline **2**, **3** i **5** u ukupnom prinosu od 40%, a u međusobnom odnosu 7:2:1 (tabela 5, br. 3). Reakcija je egzotermna i dolazi do tamnjenja reakcione smese.

U dimetil-sulfoksidu (DMSO) kao rastvaraču, prinosi kiselina kreću se u opsegu od 33-45%. Iz cikloheksanona i kalijum-hidroksida u dimetil-sulfoksidu, sa 18-kruna-6 etrom kao faznim katalizatorom, dobija se 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** u prinosu od svega 33% (tabela 5, br. 4). Sa litijum-hidroksidom i trietilbenzilamonijum-hloridom u dimetil-sulfoksidu, iz cikloheksanona nastaje konjugovana kiselina **2** u prinosu 45%, a dobija se i α -hidroksikiselina **3** (prinos 5-10%) (tabela 5, br. 5).

Upotrebom polarnih protičnih rastvarača tipa alkohola, znatno se pospešuje prinos konjugovane kiseline **2**. Odgovarajuće α -supstituisane kiseline dobijaju se u obliku primesa. Kada se kao rastvarači upotrebe niži alkoholi (MeOH i EtOH), pošto nisu sterno zaštićeni, oni kao nukleofili mogu da napadnu epoksidni intermedijer. U tom slučaju, glavni proizvod ove reakcije je odgovarajuća α -alkoksikiselina (videti Opšti deo str 37).⁷⁷ U našem radu, prilikom upotrebe metanola kao rastvarača, nije primećeno nastajanje α -metoksikiselina, ali su prinosi reakcije generalno niži nego pri upotrebi viših, sterno zaštićenih alkohola, kao što su *terc*-butil-alkohol ili *terc*-pentil-alkohol. Ovde treba napomenuti da identifikacija primesa, koje su konstatovane ¹H- i ¹³C-NMR spektroskopijom i tankoslojnom hromatografijom, nije izvršena. U polarnijim rastvaračima reakcija se ubrzava ali nastaje i određena količina α -supstituisanih kiselina. Dodavanjem vode kao ko-rastvarača u odgovarajućoj količini (odnos alkohol/voda = 5:1), konjugovana kiselina **2** postaje kao predominantni proizvod. Najviši prinosi reakcije postižu se upotrebom kombinacije alkoholnih rastvarača (*t*-BuOH ili *t*-PentOH) i

vode (tabela 5, br. 6). Ovo takođe potvrđuje mehanizam reakcije u kojoj nastaje neki polarni intermedijer.

TABELA 5. Uticaj rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

Br.	Keton	Uslovi	Rastvarač Ko-rastvarač	Proizvodi Prinosi (%)
1.	 1	LiOH 20 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. TEBA 0,1 ekv. 20 °C / 48 h ^a	Toluen/H ₂ O 5:1	2 78
2.	1	LiOH 20 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. TEBA 0,1 ekv. 20 °C / 48 h ^a	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O 5:1	2 85
3.	1	LiOH 20 ekv. CHBr ₃ 20 ekv. TEBA 0,1 ekv. 20 °C / 24 h	CHBr ₃ / H ₂ O 5:1	2 + 3 + 5 40 (7:2:1)
4.	1	KOH 20 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. 18-C-6 0,1 ekv. 20 °C / 24 h	DMSO / H ₂ O 5:1	2 33
5.	1	LiOH 20 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. TEBA 0,1 ekv. 20 °C / 24 h	DMSO / H ₂ O 5:1	2 + 3 45 (9:1)
6.	1	LiOH 20 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. TEBA 0,1 ekv. 20 °C / 24 h	<i>t</i> -BuOH / H ₂ O 5:1	2 95
7.	1	<i>t</i> -BuOK 15 ekv. CHBr ₃ 4 ekv. MeOH 60 ekv. 20 °C / 24 h	MeOH	6 + 7 50 (7:3)

^a Produženo reakciono vreme

U ovom radu ispitivan je i mehanizam reakcije u alkoholnim rastvaračima kojima nije dodata voda. Upotreba kalijum-*terc*-butoksida kao baze (15 mol-ekvivalenata u odnosu na cikloheksanon) u metil-alkoholu kao rastvaraču, prikazana je na shemi II-4. Ovde treba istaći da reakciju treba pažljivo izvoditi jer je veoma egzotermna. Alkoholi reaguju kao nukleofili sa epoksidnim inter-

medijerom, te se kao proizvodi dobijaju konjugovani estar **6**, kao i estar **7** u odnosu 7:3 (tabela 5, br. 7). Podatak da se konjugovani estar dobija u višku, objašnjava se postojanjem sternih smetnji prilazu nukleofila intermedijernom epoksidu. Deprotonovanje α -vodonika bazom i nastajanje konjugovanog estra **6** znatno je manje sterno sprečeno nego što je to prilaz i napad nukleofila na spiro-ugljenik kojim nastaje estar **7**.

Važnost ove reakcije u kojoj se iz cikloheksanona sa LiOH i bromoformom u alkoholnim rastvaračima i vodi kao ko-rastvaraču dobija jedna α,β -nezasićena kiselina, a u reakciji sa kalijum-*terc*-butoksidom u alkoholima bez dodatka vode kao ko-rastvarača, dobija odgovarajući α,β -nezasićeni estar, jeste u tome što bi ona mogla da ima i širi sintetički značaj.

Uticao količine vode kao ko-rastvarača na prinos i raspodelu proizvoda reakcije objašnjava se uticajem polarnosti reakcione sredine na mehanizam reakcije cikloheksanona sa bromoformom. Najdetaljnije je ispitivana reakcija cikloheksanona sa bromoformom u *terc*-pentil-alkoholu i vodi. Povećanjem udela vode kao ko-rastvarača povišava se prinos 1-hidroksicikloheksankarboksilne kiseline **3**. Upotreba polarnijih rastvarača, tj., polarnije reakcione sredine, pogoduje formiranju proizvoda **3** i **5**. Ovo takođe može da ukaže na to da je u formiranje proizvoda reakcije uključeno neko polarno prelazno stanje ili neki polarni intermedijer.

TABELA 6. Ispitivanje uticaja vode kao ko-rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

Reaktant/Baza	Rastvarač	Odnos proizvoda (%) ^a		
		2	3	5
CHBr ₃ 4 ekv. LiOH 20 ekv.	<i>t</i> -PentOH, 5 ml H ₂ O, 1 ml	100	–	–
CHBr ₃ 4 ekv. KOH 20 ekv.	<i>t</i> -PentOH, 9 ml H ₂ O, 1 ml	90	5	5
CHBr ₃ 4 ekv. KOH 20 ekv.	<i>t</i> -PentOH, 5 ml H ₂ O, 1 ml	85	10	5
CHBr ₃ 4 ekv. KOH 20 ekv.	<i>t</i> -PentOH, 1 ml H ₂ O, 1 ml	80	20	–

^aOdnos proizvoda reakcije određen je posle frakcione destilacije reakcione smese, kao i na osnovu NMR spektroskopskih podataka.

3.1.3. Uticaj temperature, reakcionog vremena i katalizatora na brzinu reakcije cikloheksanona sa bromoformom

Ukoliko se reakcija cikloheksanona sa bromoformom izvodi na nižim temperaturama, 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** gradi se u prinosu od 60%. Reakciona smesa se u početku hladi (6 časova) a zatim se odvija na sobnoj temperaturi daljih 18 časova (tabela 7, br. 1). Ukoliko se reakcija odvija na povišenoj temperaturi (refluks reakcione smese) prinos proizvoda se povećava na 85% (tabela 7, br. 3). Međutim u tom slučaju, povišenjem temperature reakcione smese kao proizvodi nastaju: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** i 1-hidroksi-cikloheksankarboksilna kiselina **3** u odnosu 9:1, kao i smesa neidentifikovanih proizvoda koji mogu biti proizvodi aldolne kondenzacije. Optimalna temperatura reakcije cikloheksanona sa bromoformom iznosi 20-25 °C. U ovom temperaturskom opsegu dobijena je kiselina **2** kao jedini proizvod u prinosu od 95% (tabela 7, br. 2).

TABELA 7. Uticaj temperature na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

Br.	Uslovi	Temperatura (C°)	Proizvodi	Prinos (%)
1.	CHBr ₃ 4 ekv. LiOH 20 ekv. <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (5:1) TEBA 0,1 ekv.	6 h na 10 °C a zatim još 18 h na 20 °C	2	60
2.	CHBr ₃ 4 ekv. LiOH 20 ekv. <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (5:1) TEBA 0,1 ekv.	20 °C, 24 h	2	95
3.	CHBr ₃ 4 ekv. LiOH 20 ekv. <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (5:1) TEBA 0,1 ekv.	6 h na 85 °C a zatim još 18 h na 20 °C	2 + 3	85 (9:1)

Utjecaj temperature na mehanizam ove reakcije kasnije je primenjen i na druge ketone. Utvrđeno je da povišena temperatura snižava prinos konjugovanih kiselina i povišava prinos odgovarajućih α -supstituisanih karboksilnih kiselina. Takođe se snižava i ukupan prinos reakcija (osim u slučaju cikloheksanona).

Optimalno vreme za reakciju cikloheksanona sa bromoformom u *tert*-butil-alkoholu iznosi 24 časa. Ukoliko se vreme reakcije smanji na 12 časova, prinosi svih reakcionih proizvoda ne prelaze granicu od 50-60%. Ostatak je pretežno neizreagovani cikloheksanon. Pri upotrebi slabo polarnih ili nepolarnih rastvarača, kao što je toluen, vreme reakcije je potrebno produžiti na 48 časova.

Količina i vrsta katalizatora takođe su važni za brzinu reakcije cikloheksanona sa bromoformom u baznoj sredini, kao i za prinose sintetizovanih kiselina. Poznato je da fazni katalizatori ubrzavaju mnoge reakcije.¹³³ Pojedine reakcije kao što su esterifikacija, amidacija, hidroliza estara, supstitucija, C-alkilovanje ili O-alkilovanje, kao i nastajanje karbena, ne vrše se ili im je reakciono vreme isuviše dugo ukoliko se ne upotrebe fazni katalizatori.

U reakciji cikloheksanona sa bromoformom (rastvarač *t*-BuOH/voda, 5:1) dvofazni sistem usporavao bi deprotonovanje bromoforma hidroksidnim jonom ukoliko se ne bi omogućio njegov prelazak u organsku fazu. Smatra se da delovanje kvaternarnih amonijumovih soli, kao što je TEBA, u mehanističkom pogledu, obuhvata vezivanje i prenos hidroksidnog jona iz vodene u organsku fazu. U organskoj fazi se iz bromoforma gradi tribrommetilkarbanjon, koji onda može da se adira na karbonilnu grupu ketona. Prema drugom prihvaćenom mehanizmu, pretpostavlja se da iz tribrommetilkarbanjona nastaje dibromkarben koji se adira na karbonilnu grupu ketona.⁶⁶

Kao što je već prethodno rečeno, u ovom radu upotrebljeni su katalizatori 18-C-6 (18-kruna-6) i TEBA (sa KOH kao bazom), kao i TEBA i Alikvat 336 (sa LiOH kao bazom). Optimalna količina katalizatora iznosi 0,1 ekvivalent u odnosu na cikloheksanon. Prinosi sintetizovanih kiselina ne menjaju se ukoliko se umesto trietilbenzilamonijum-hlorida upotrebi ista količina metiltrioktilamonijum-hlorida ili tetrabutylamonijum-bromida. Upotrebom 0,1 mol-ekv. 18-C-6 umesto iste količine

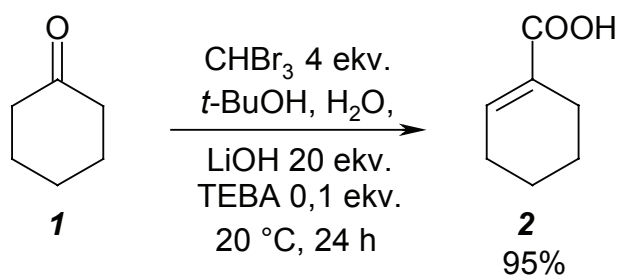
trietilbenzilamonijum-hlorida, prinos sintetizovanih α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina raste u proseku za 5%.

Bez faznih katalizatora reakcija je veoma spora ili do reakcije uopšte i ne dolazi. Smanjenjem količine katalizatora snižava se prinos konjugovane kiseline **2**, kao i prinos reakcije u celini.

Ukoliko se upotrebi nešto veća količina katalizatora (0,2-0,5 ekvivalenta u odnosu na keton), prinos reakcije se dalje ne povišava. Međutim, upotrebom većih količina katalizatora (preko 2 ekvivalenta) u polarnim rastvaračima, dobijaju se i veće količine α -halogenkarboksilnih kiselina kao proizvoda reakcije. Tako, na primer, upotrebom 2 ekvivalenta trietilbenzilamonijum-hlorida u odnosu na cikloheksanon, u reakciji nastaje smesa kiselina: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2**, 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** kao i 1-hlorcikloheksankarboksilna kiselina **4** (u prinosu od 5 %).

3.1.4. Ketoni kao reaktanti u reakciji sa bromoformom pod baznim uslovima

Reakcija cikloheksanona sa bromoformom odvija se preko intermedijernog 2,2-dibromoksirana. Ispitujući uticaj reakcionih uslova na brzinu nastajanja ovog intermedijera, kao i na načine njegovog otvaranja, utvrđeno je da se najviši prinos 1-cikloheksenkarboksilne kiseline **2** dobija ukoliko se kao rastvarač upotrebi smesa *t*-BuOH/H₂O (5:1) i TEBA kao fazni katalizator (sa litijum-hidroksidom kao bazom). Optimalni uslovi za reakciju cikloheksanona **1** prikazani su u shemi II-5.



SHEMA II-5

Kao što je poznato iz literature,⁶⁶ u reakciji sa hloroformom i kalijum-hidroksidom aromatični aldehidi daju aril- α -trihlormetilkarbinole. Iz ovih karbinola moguće je dobiti α -supstituisane aril-kiseline kao jedini reakcioni proizvod (vidi Opšti deo, str. 37.). U ovom radu nije ispitan mehanizam reakcije sa aldehydima već samo sa ketonima, jer za njih ima manje literaturnih podataka. Sa aromatičnim aldehydima pod ovim reakcionim uslovima uobičajeno dolazi do Canizzaro-ve reakcije kao sporedne reakcije, a kod ketona može doći do aldolne kondenzacije.¹³⁴

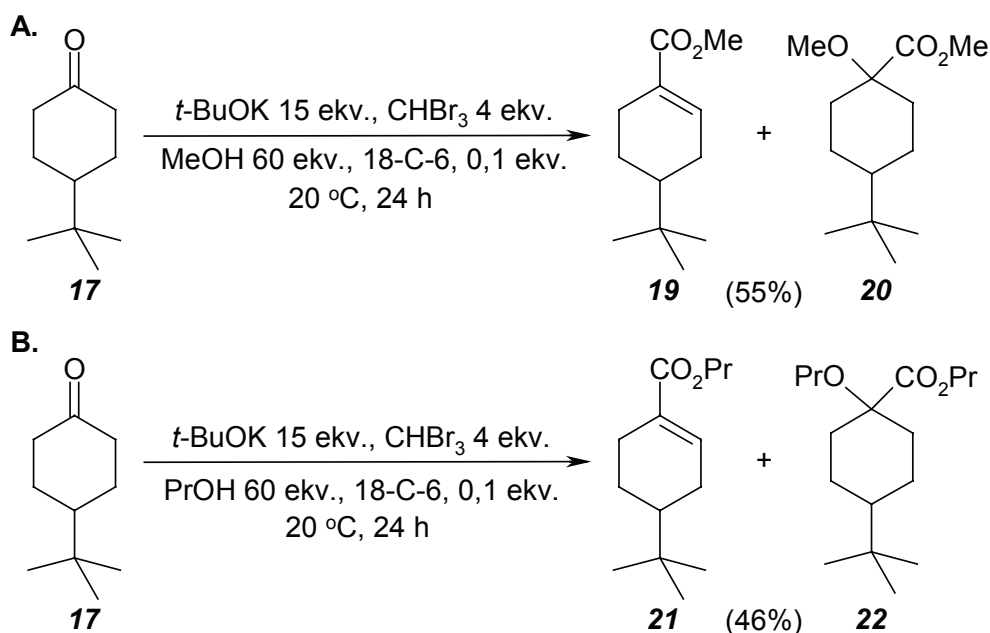
Da bi se ispitaio uticaj supstituenata na mehanizam reakcije, ispitivana je reaktivnost 2-, 3- i 4-supstituisanih cikloheksanona koji pod ovim uslovima daju uglavnom konjugovanu kiselinu u visokom prinosu od oko 90% (tabela 8, br. 1, 3, 4, 5 i 6.), sa izuzetkom 2-metilcikloheksanona. To ukazuje da kod C-3 i C-4-supstituisanih cikloheksanona supstituenti zbog svoje udaljenosti od karbonilne grupe nemaju uticaja na brzinu nastajanja dibromepoksida.

Kod 3-metilcikloheksanona dobijena je konjugovana kiselina **12** ali i njen regioizomer 5-metilcikloheksenkarboksilna kiselina **13** u ukupnom prinosu od 95%. U intermedijerno nagrađenom epoksidu hidroksidni jon može da izvrši deprotonovanje sa oba α -ugljenika te se tako dobija i kiselina **13**. Odnos ove dve kiseline je 3:2 (prema NMR podacima).

Kod 4-*terc*-butilcikloheksanona **17**, iako voluminozna, *terc*-butil-grupa zauzima ekvatorijalan položaj u konformaciji stolice cikloheksanonovog prstena, i dovoljno je udaljena od reakcionog centra da bi na njega vršila sterna uticaj. Usled simetričnosti molekula nastaje samo jedan proizvod, konjugovana kiselina **18** u prinosu od 90%. Reakcija sa ketonom **17** izvedena je i u bezvodnoj sredini upotrebljavajući metil-alkohol i *n*-propil-alkohol kao rastvarače a kalijum-*terc*-butoksid kao bazu da bi se ispitaio uticaj supstituenta na otvaranje epoksidnog intermedijera (shema II-6). Iz 4-*terc*-butilcikloheksanona **17**, pod ovim uslovima se u metil-alkoholu dobijaju metil-estri **19** i **20**, a u *n*-propil-alkoholu, estri **21** i **22** (shema II-6, A i B).

Kada se 2-metilcikloheksanon **8** upotrebi kao polazni keton, dobija se smeša konjugovane kiseline **9** i α -hidroksikarboksilne kiseline **10** u ukupnom prinosu od svega 10% (tabela 8, br. 2). Ovaj podatak ukazuje da nastajanje

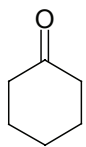
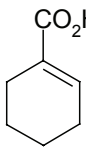
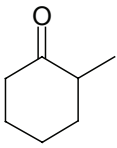
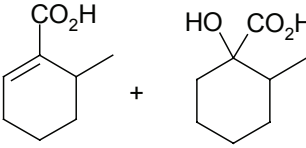
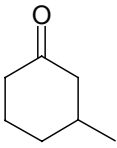
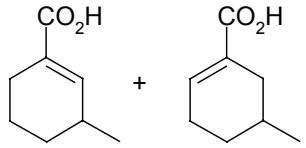
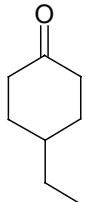
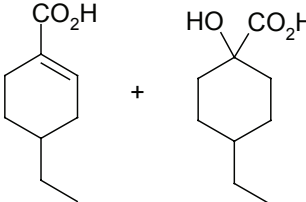
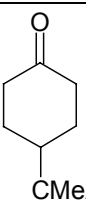
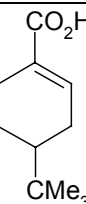
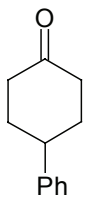
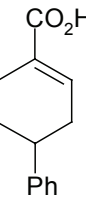
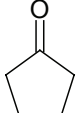
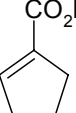
dibromepoksida očigledno zavisi od sternih faktora. Usled postojanja metil-grupe na C-2 položaju sprečeno je i formiranje ali i otvaranje ovog intermedijera. Sa drugim 2-supstituisanim cikloheksanonima ispitivanja mehanizma ove reakcije nisu rađena, osim sa tetralonom **42**.

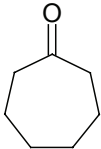
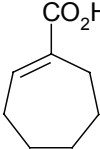
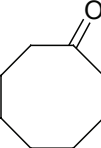
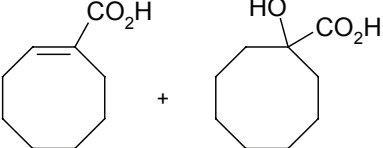
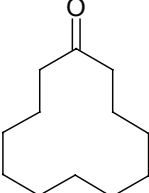
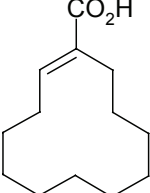
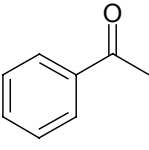
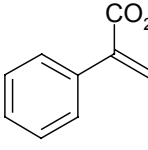
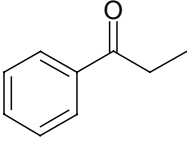
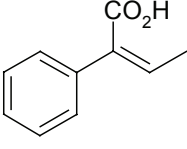
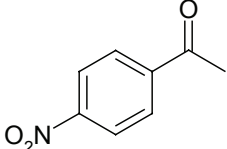
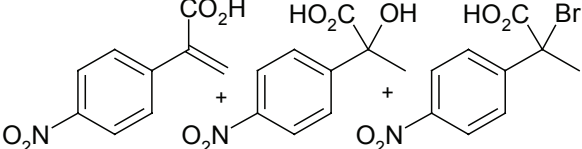
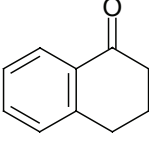
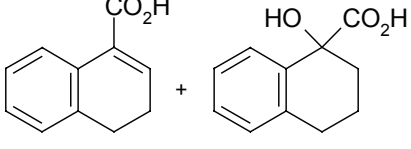
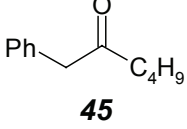
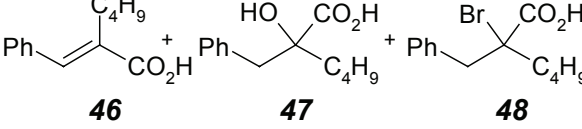


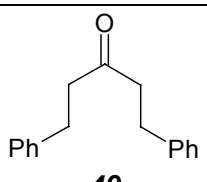
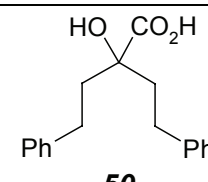
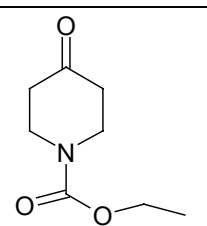
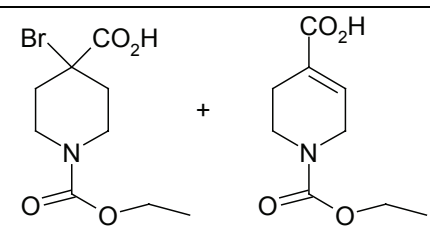
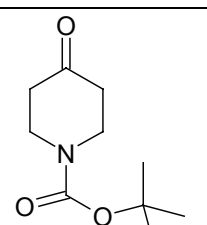
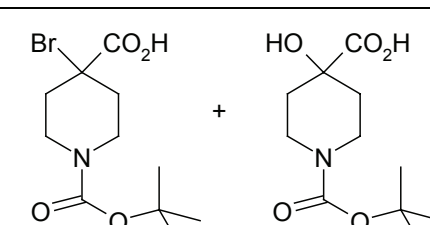
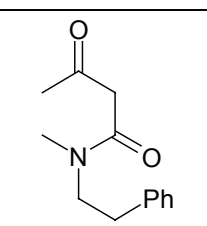
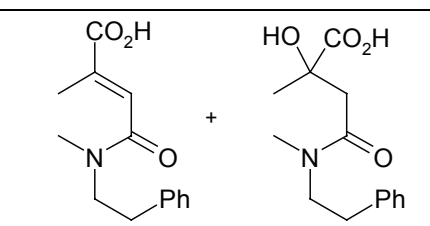
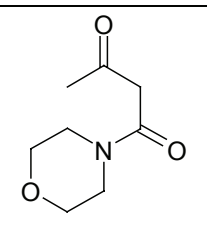
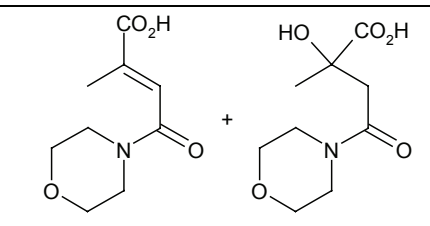
SHEMA II-6

Da bi se ispitaio uticaj veličine prstena na mehanizam reakcije ketona sa bromoformom izvedeni su analogni eksperimenti sa ciklopentanonom **25**, cikloheptanonom **27**, ciklooktanonom **29**, kao i ciklododekanonom **32**. Iz ciklopentanona **25** se dobija konjugovana kiselina **26** kao jedini proizvod u prinosu od 75% (tabela 8, br. 7). Cikloheptanon **27** i ciklododekanon **32** daju niže prinose konjugovanih kiselina (tabela 8, br. 8 i 10) usled sternih smetnji koje su uslovljene veličinom prstena. Utvrđeno je da iz ketona **27** nastaje kiselina **28** u prinosu od 43%, pod reakcionim uslovima koji su analogni onima primenjenim za cikloheksanon **1** (shema II-5). Kod ciklododekanona **32** bilo je potrebno da se reakciono vreme produži sa 24 h na 48 h. Produžavanje reakcionog vremena na 72-96 h nije smanjivalo količinu polaznog ketona, iz čega se može zaključiti da sterne smetnje ne dozvoljavaju nastajanje epoksidnog intermedijera.

TABELA 8. Kiseline sintetizovane u novoj „one-pot“ sintezi, iz ketona i bromoforma

Br.	Keton	Kiseline	Prinos %
1.	 1	 2	95
2.	 8	 9 + 10	10
3.	 11	 12 + 13	95
4.	 14	 15 + 16	90
5.	 17	 18	90
6.	 23	 24	95
7.	 25	 26	75

Br.	Keton	Kiseline	Prinos %
8.	 27	 28	43
9.	 29	 30 + 31	25
10.	 32	 33	35 ^b
11.	 34	 35	50
12.	 36	 37	54
13.	 38	 39 + 40 + 41	40
14.	 42	 43 + 44	15
15.	 45	 46 + 47 + 48	25

Br.	Keton	Kiseline	Prinos %
16.	 <p style="text-align: center;">49</p>	 <p style="text-align: center;">50</p>	85
17.	 <p style="text-align: center;">53</p>	 <p style="text-align: center;">54 + 55</p>	85
18.	 <p style="text-align: center;">56</p>	 <p style="text-align: center;">57 + 58</p>	70
19.	 <p style="text-align: center;">61</p>	 <p style="text-align: center;">62 + 63</p>	30
20.	 <p style="text-align: center;">65</p>	 <p style="text-align: center;">66 + 67</p>	35

Ciklooktanon **29** jedini je primer cikličnog ketona od koga se pod uslovima optimizovane sinteze, dobijaju smese kiselina (**30** i **31**) u prinosu od 25% (tabela 8, br. 9). Ove smese kiselina se zbog svoje polarosti veoma teško razdvajaju hromatografijom na koloni. Pokušana je dehidratacija estara koji su dobijeni nakon esterifikacije nastale smese kiselina. Takođe, pokušaj dehidratacije sa tionil-hloridom u piridinu, prema već poznatom postupku u literaturi¹³⁵ nije bio uspешan (prema NMR spektroskopskim podacima). Ovde treba napomenuti da su α -hidroksikarboksilne kiseline veoma stabilna jedinjenja. U literaturi postoje

mnogobrojni pokušaji dehidratacije ovih kiselina sa H_2SO_4 ,¹³⁶ KHSO_4 ¹³⁷ ili $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCl}$,¹³⁸ ali su često potrebni drastični uslovi, refluks ili čak njihova piroliza.

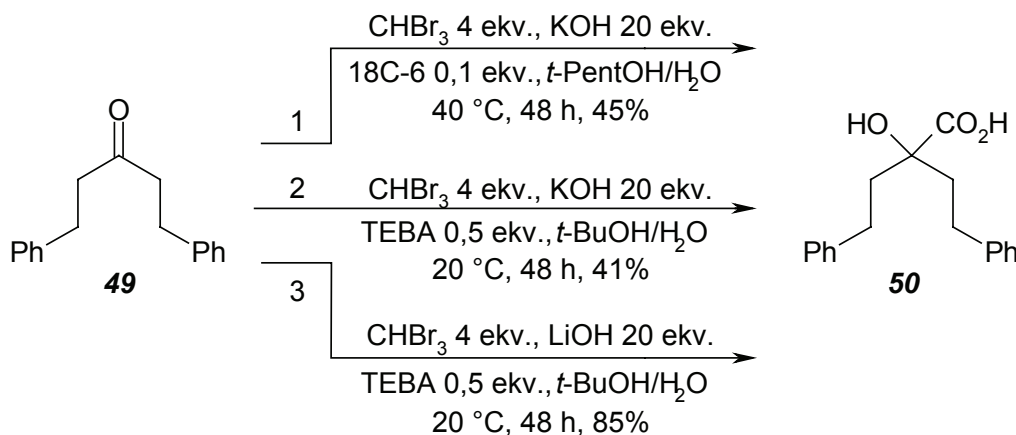
Od aromatičnih ketona izvedena su ispitivanja sa propiofenonom i acetofenonom. Iz acetofenona **34** i propiofenona **36** dobijaju se odgovarajuće konjugovane kiseline **35** i **37** u relativno dobrim prinosima (50 i 54%). Kao aromatičan keton upotrebljen je i *p*-nitroacetofenon **38** u reakciji sa bromoformom (tabela 8, br. 13). Iako su prinosi sinteze sa acetofenonom i propiofenonom nešto niži (~50%) potrebno je ispitati i optimizovati ovu sintezu sa supstituisanim aril-etanonima. Iz *p*-nitroacetofenona nastaju odgovarajuća konjugovana kiselina **39**, α -hidroksi-kiselina **40** i α -brom-kiselina **41** u ukupnom prinosu od 20-40%. Smanjivanjem količine baze (LiOH), prinos konjugovane kiseline je nešto viši (prema $^1\text{H-NMR}$ spektroskopiji) ali je ukupan prinos proizvoda i dalje bio nizak (40%). Ukoliko se kao baza upotrebi KOH, povećava se količina dobijenih kiselina **40** i **41**. Hlađenjem reakcione smese, kao ni produžavanjem reakcionog vremena na 96 časova, prinos se ne povišava i zato dalja ispitivanja ove sinteze nisu nastavljena. Kod *p*-nitroacetofenona **38** dolazi do raspadanja reakcione smese (tamnjenje i usmoljavanje) ukoliko se reakcija izvodi na povišenoj temperaturi.

Ispitivanje mehanizma reakcije aromatičnih ketona sa bromoformom izvedeno je i sa tetralonom (3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on) **42**. Iz tetralona **42** dobijena je smesa 3,4-dihidronaftalen-1-karboksilne kiseline **43** i 1-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-karboksilne kiseline **44** u prinosu od svega 15% (tabela 8, br. 14) čime se može objasniti uticaj sternih smetnji na mehanizam reakcije.

Ispitivanje mehanizma reakcije ketona sa bromoformom, izvedeno je i sa alifatičnim ketonima: benzil-butyl-ke-tonom (1-fenilheksan-2-on) **45** i 1,5-difenil-pentan-3-on **49** (tabela 8, br. 15 i 16). Iz ketona **45** dobijene su (*E*)-2-benzilidenheksenska kiselina **46**, 2-benzil-2-hidroksiheksanska kiselina **47** i 2-benzil-2-bromheksanska kiselina **48**. Prinos smese dobijenih kiselina iznosi 25%.

1,5-Difenil-pentan-3-on **49**, jedini je keton iz koga je pod različitim reakcionim uslovima, dobijena odgovarajuća α -hidroksikarboksilna kiselina **50** kao jedini reakcioni proizvod (tabela 8, br. 13). Kiselina **50** se dobija u svim reakcijama ketona **49**, bez obzira na promene reakcionih uslova. Reakcija ovog ketona sa bromoformom izvedena je upotrebljavajući *tert*-butil-alkohol, kao i *tert*-pentil-alkohol kao rastvarače i vodu kao ko-rastvarač, a od baza su upotrebljeni kalijum-

i litijum-hidroksid (shema II-7). Vreme reakcije produženo je od 12 do 96 časova zbog toga što je nakon 24 časa reakcije primećena određena količina neizreagovanog polaznog ketona **49**. U svim sintezama nastaje jedino α -hidroksikarboksilna kiselina **50** u prinosu od 40-85%. Razlog tome su najverovatnije sterni faktori (dva fenil-jezgra), koji utiču na geometriju intermedijera koji nastaje u ovoj reakciji.

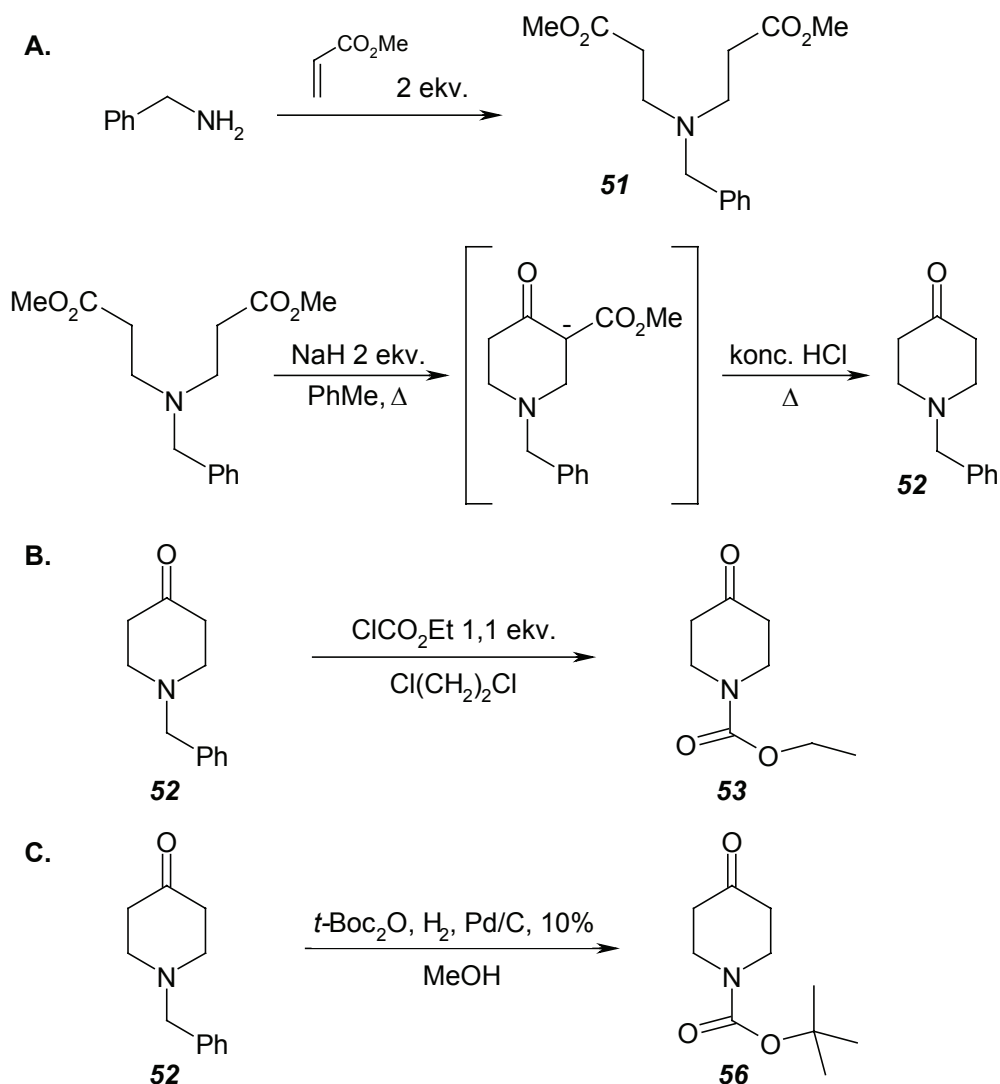


SHEMA II-7

Treba napomenuti da su reakcije praćene tankoslojnom hromatografijom (SiO_2), ali su zbog male razlike u R_f -vrednostima konjugovanih i α -supstituisanih kiselina ($\Delta R_f < 0,1$), takođe korišćena i IR- i NMR-spektroskopija. Zbog niskih prinosa (tabela 8, br. 2, 9, 13, 14, 15, 19 i 20), pojedini proizvodi nisu izolovani i okarakterisani. Pošto se u toku optimizacije, produženim reakcionim vremenom i/ili povećanjem količine reaktanata, ukupni prinosi reakcija ne povišavaju, objašnjenje se može naći u sternim smetnjama pri nastajanju intermedijera.

Piperidoni kao polazni reaktanti upotrebljeni su da bi se ispitao mehanizam reakcije ovih jedinjenja sa bromoformom, pod baznim uslovima, kao i mogućnost uticaja karbamatne grupe na geometriju intermedijera. Sa sintetičkog aspekta, konjugovane kiseline i α -supstituisane kiseline nastale iz ovih piperidona bile bi zanimljive kao prekursori bicikličnih analoga fentanila, poznatog analgetika.¹³⁹

U shemi II-8 prikazana je sinteza upotrebljenih piperidona. Upotrebljeni su samo oni piperidoni kod kojih postoji karbamatna grupa, jer od *N*-benzilpiperidona i *N*-fenetilpiperidona u reakciji nastaju aminokiseline, a poznato je iz naših prethodnih radova da je ove aminokiseline teško izolovati.¹⁴⁰

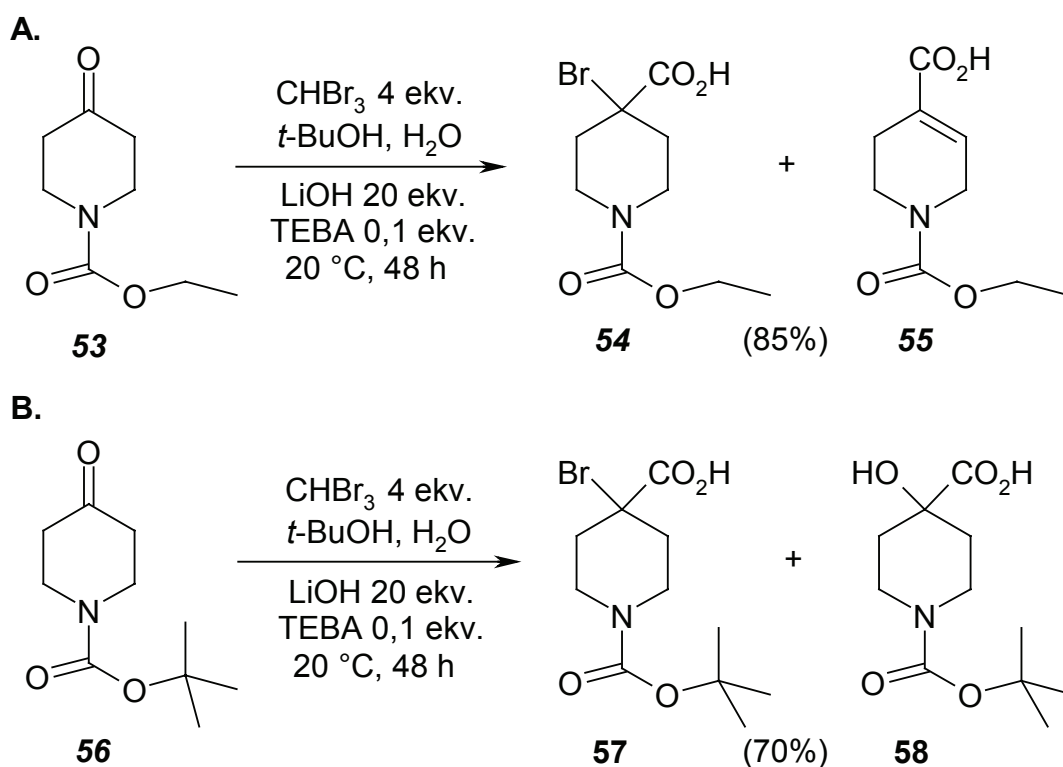


SHEMA II-8

Sinteza *N*-etoksikarbonilpiperidona **53** (etil-4-oksopiperidin-1-karboksilata) započinje iz *N*-benzilpiperidona **52**. Ovo jedinjenje sintetizovano je prema postupku koji je detaljno razrađen.¹⁴⁰ Kondenzacijom benzilamina sa metil-akrilatom (2 ekvivalenta u odnosu na amin) nastaje diestar **51** (shema II-8, A). Iz diestra **51** pod uslovima Dieckmann-ove reakcije dobija se *N*-benzilpiperidon. Iz *N*-benzilpiperidona **52** u reakciji sa etil-hlorformijatom (u višku, 1,1 ekvivalenta u odnosu na *N*-benzilpiperidon) nastaje odgovarajući *N*-etoksikarbonilpiperidon **53** u prinosu od 85% (shema II-8, B).

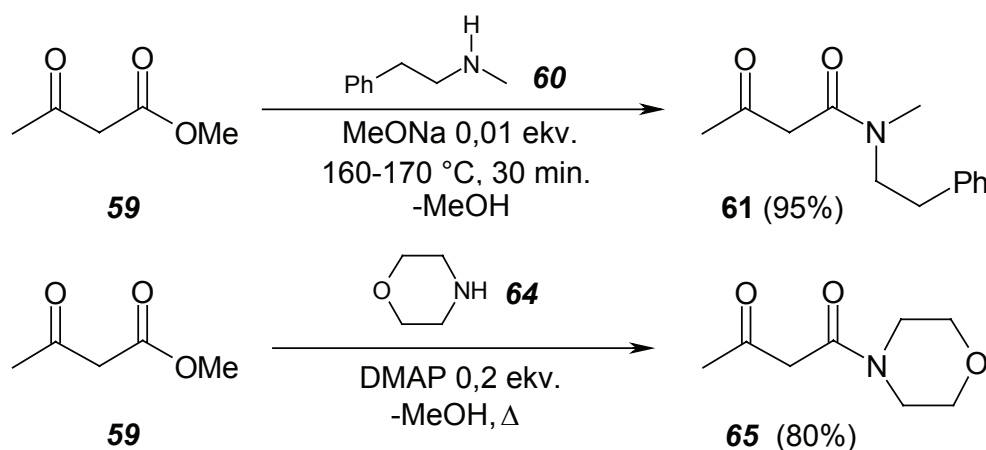
Sinteza *tert*-butil-4-oksopiperidin-1-karboksilata **56** iz *N*-benzilpiperidona prikazana je u shemi II-8, C. Sinteza je izvršena u Paar-ovoj aparaturi, pod pritiskom vodonika od 5 atmosfera, sa di-*tert*-butil-dikarbonatom, *t*-Boc₂O, uz katalizator Pd/C, 10%. Karbamat **56** dobijen je u prinosu od 78%.

Kao što je i prikazano u tabeli 8, br. 17 i 18, u reakciji piperidona **53** nastaje α -bromkiselina **54**, 4-brom-1-(etoksikarbonil)-piperidin-4-karboksilna kiselina, a odgovarajuća konjugovana kiselina nastaje kao primesa (shema II-9, A). Treba napomenuti da je ukupan prinos sinteze 85%. Reakcija *N-tert*-butoksikarbonil-4-piperidona **56** sa bromoformom pod uslovima optimizovane sinteze, sa LiOH u *tert*-butil-alkoholu prikazana je u shemi II-9, B. U sintezama jedinjenja **54** i **57** reakciono vreme je produženo sa 24 časa na 48 časova, zbog pretpostavke da mogu postojati sterne smetnje u intermedijernom epoksidu, što je prethodnom probom i dokazano. Zanimljivo je da se i iz piperidona **56** dobija α -bromkarboksilna kiselina **57** kao glavni proizvod, a primesa je odgovarajuća α -hidroksikarboksilna kiselina. Ukupan prinos ove sinteze je 70%. 4-Brom-1-(etoksikarbonil)-piperidin-4-karboksilna kiselina **54** i 4-brom-1-(*tert*-butoksikarbonil) piperidin-4-karboksilna kiselina **57** prečišćene su kristalizacijom iz toluena.



SHEMA II-9

U cilju ispitivanja mehanizma ove reakcije, kao reaktanti upotrebljeni su keto-amidi **61** i **65** (tabela 8, br. 19 i 20). Sinteze keto-amida **61** i **65** prikazane su u shemi II-10.



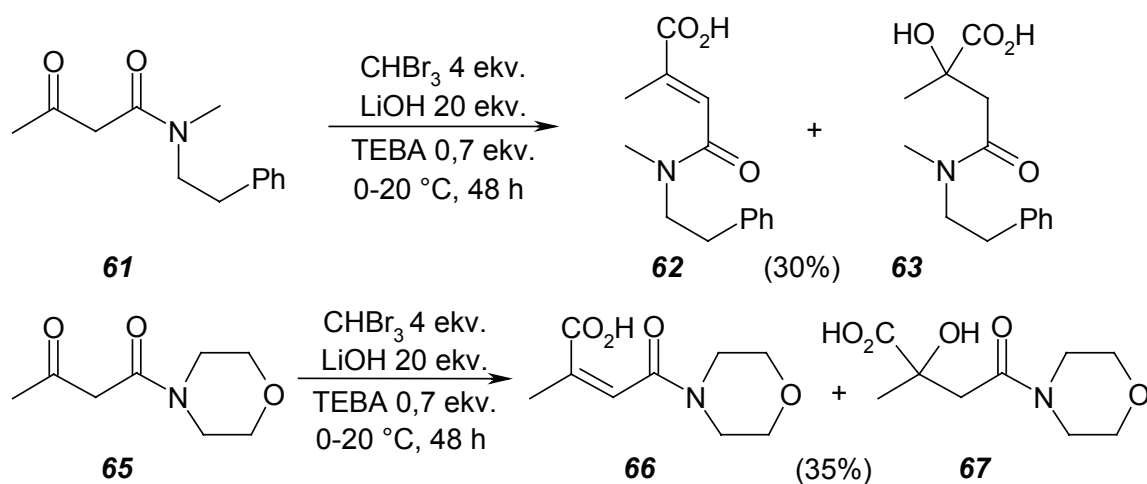
SHEMA II-10

Polazni keto-amid **61** dobija se aminolizom metil-acetoacetata **59** sa *N*-metil-2-feniletanaminom na 150 °C.^{141,142} Poznato je da estri malonske kiseline i β-keto-estri podležu aminolizi lakše nego drugi estri, bilo termički ili katalitički upotrebom DMAP (4-*N,N*-dimetilaminopiridin).¹⁴³ Na nižim temperaturama (20-100 °C), β-keto-estri radije formiraju stabilne enamine, posebno u prisustvu kiselih katalizatora.¹⁴⁴ Nasuprot ovome, ukoliko se aminoliza β-keto-estara (2 ekvivalenta u odnosu na amin) sa *N*-metil-2-feniletanaminom vrši bez prisustva rastvarača na temperaturama višim od 150 °C dobijaju se amidi u visokom prinosu. Reakcija se dodatno ubrzava uklanjajući metanol koji nastaje iz reakcione smese. Ukoliko se upotrebi i bazni katalizator, u ovom slučaju MeONa (0,01 ekv.), reakcija se ubrzava 2-3 puta i nastaje keto-amid **61** u toku 30 minuta u prinosu od 95%.

Keto-amid **65** se dobija iz morfolina i metil-acetoacetata. Prema literaturnim podacima,¹⁴⁵ pokušana je sinteza pod veoma blagim uslovima, uz DMAP kao katalizator, ali nisu dobijeni odgovarajući rezultati. Prinos sintetizovanog keto-amida **65** iznosio je samo 20%. Stoga je pokušana sinteza ovog keto-amida iz metil-acetoacetata **59** i morfolina upotrebom raznih baza kao što su: natrijum-hidrid i kalijum-*tert*-butoksid, ali u oba slučaja u smesi zaostaje i polazni β-keto-estar. Sinteza je uspešna ukoliko se izvrši bez baze, uz reflux i uz katalitičke količine DMAP (0,2 ekvivalenta u odnosu na polazni keto-estar). Keto-amid **65** se dobija u prinosu od 80%.

Keto-amid **61** u reakciji sa bromoformom i litijum-hidroksidom daje konjugovanu kiselinu **62** i α-hidroksikiselinu **63** u ukupnom prinosu od 30%

(shema II-11). Prinos sinteze sa keto-amidom **65** iznosi 35%. Iz keto-amida nastaje smesa kiselina: konjugovana kiselina **66** i α -hidroksi kiselina **67**, u odnosu 9:1. U ovim sintezama treba upotrebiti 0,7-0,8 ekvivalenata trietilbenzilamonijum-hlorida, u odnosu na polazni keto-amid. Sa manjom količinom katalizatora prinosi reakcije su 20% i zaostaje velika količina polaznog β -keto-estra. Takođe je potrebno duže reakciono vreme (48 časova). Sve ovo se može objasniti sternim faktorom koji utiče na sintezu intermedijernog epoksida.



SHEMA II-11

3.2. ISPITIVANJE REAKCIONIH PUTEVA REAKCIJE KETONA SA BROMOFORMOM NA MOLEKULSKO-ORBITALNOM NIVOU

U cilju objašnjenja mehanizma reakcije ketona sa bromoformom u baznoj sredini urađeno je i računarsko ispitivanje ovog mehanizma. Ovim mehanizmom objašnjava se uticaj otvaranja 2,2-dibromepoksidnog (2,2-dibromoksiranskog) prstena kao intermedijera na nastajanje odgovarajućih proizvoda.

3.2.1. Model cikloheksanon-bromoform i mehanizmi otvaranja epoksidnog intermedijera

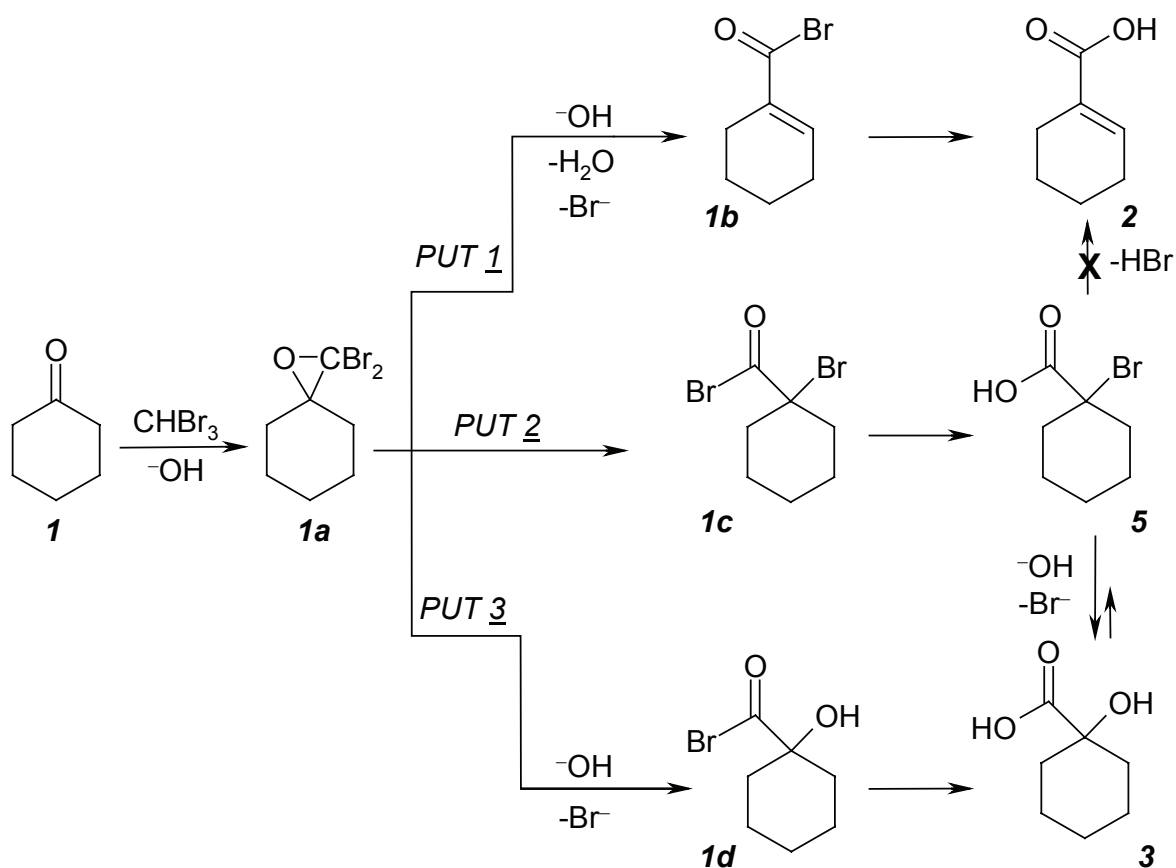
Da bi se objasnio način otvaranja epoksidnog prstena, nukleofilna reakcija dibromepoksida, vršeni su proračuni na modelu cikloheksanon-bromoform. U ovoj reakciji nastajanje dibromepoksida smatra se ključnim korakom koji određuje distribuciju i stereohemiju proizvoda. U shemi II-12 prikazani su pretpostavljeni mehanizmi (putevi 1-3) otvaranja dibromepoksidnog intermedijera. Iz ove sheme vidi se da svaki reakcioni mehanizam sadrži epoksid **1a** kao ključni intermedijer.

Tri glavna proizvoda **2**, **3** i **5**, mogu se dobiti, u principu, putem tri konkurentna mehanizma. Proračun pokazuje da su sva tri mehanistička puta egzotermna.

Reakcioni put 1 je najverovatniji i on ne obuhvata intermedijer. Njegova energija ne zavisi mnogo od polarnosti rastvarača.

U reakcionim putevima 2 i 3 proračun pokazuje postojanje intermedijera, koji imaju veliki udeo karbokatjenskog karaktera na ugljeniku koji je zajednički za

oba prstena (u daljem tekstu označen kao spiro-ugljenik). Faza mehanizma u kojoj ovaj intermedijer (karbokatjonski) nastaje, određuje brzinu reakcije. Zbog polarosti intermedijera u mehanističkim putevima 2 i 3, koncentracija baze kao i polarnost rastvarača određuju ravnotežu reakcionih puteva i prinos proizvoda.



SHEMA II-12

Otvaranje dihalogenepoksidnog prstena nukleofilima veoma je važno zato što veliki broj biološki aktivnih jedinjenja imaju upravo ovu fazu reakcije u svojim sintezama.^{146,147,148,149,150,151,152}

„One-pot“ reakcija aldehida i ketona sa hloroformom, bromoformom i jodoformom posebno je interesantna zbog mehanizma, Opšti deo, str. 37.^{69,77} U ovoj reakciji intermedijerni dihalogenepoksid nije mogao biti izolovan ali se smatra uzročnikom nastajanja određenih proizvoda.

Formiranje intermedijernog epoksida prvi je pretpostavio i ispitivao Jacobs 1940. godine¹⁵³ a njegov pretpostavljeni mehanizam je široko prihvaćen među drugim naučnicima.^{69,70,77}

Bilo da je reakcija slobodnoradikalska, sa karbenskimi intermedijerom ili jonska u kojoj nastaje trihlormetilkarbinol, formiranje dihalogenepoksida najvažniji je deo mehanizma same reakcije i on određuje, kvantitativno i kvalitativno, njene proizvode.

Mnogi naučnici ispitivali su reakciju aldehida i ketona sa trihalogenmetanima, eksperimentalno ili teorijski tj. računarski.^{103,104,111,119} Ove studije baziraju se uglavnom na formiranju dihalogenepoksida. Merz i Tomahogh objavili su da u ovoj reakciji nastaju tri različita proizvoda (kiselina) iz dihalogenepoksidnog intermedijera.⁶⁶ Naši eksperimentalni podaci ovo potvrđuju. Nasuprot tome postoje eksperimentalni podaci za reakciju u kojoj nastaje samo jedan proizvod, npr. α -alkoksi karboksilna kiselina.⁸⁸

Proračun je rađen na modelu cikloheksanon-bromoform zato što je optimizacija reakcije ketona sa bromoformom intenzivno ispitivana upravo sa ovim reaktantom. Drugi razlog je relativno jednostavan molekul sa malim brojem konformera. Optimizacijom reakcionih uslova, moguće je dobiti, kao što je već napomenuto, samo jedan proizvod.

3.2.2. Diskusija rezultata

U shemi II-12 prikazana su tri različita mehanistička puta i tri proizvoda **2**, **3**, **5** koji nastaju u ovoj reakciji. Generalno, svaka reakciona shema sadrži epoksid kao ključni intermedijer.

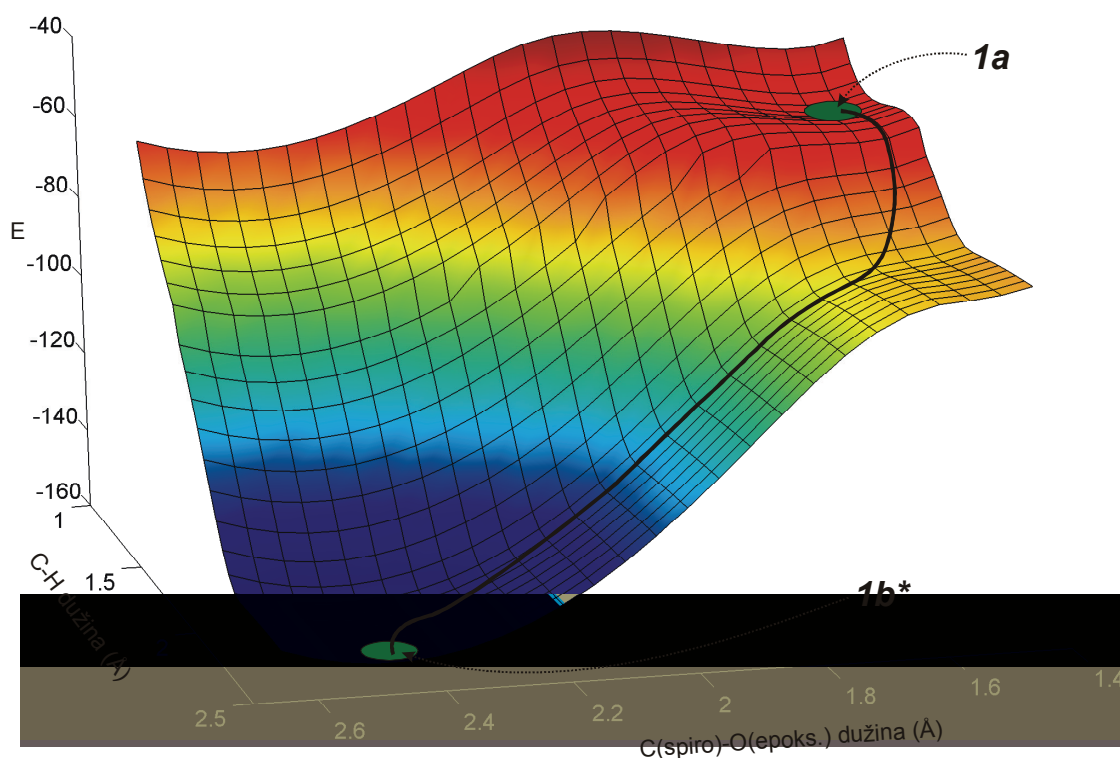
U principu svaka veza u tricikličnom prstenu može biti raskinuta. Jedna veza može biti raskinuta u elektrocikličnom procesu, a druge dve veze u procesu nukleofilne supstitucije/eliminacije.

Proračun pokazuje da se raskidanje veze C-C ne dešava. Elektrociklično otvaranje epoksidnog prstena dešava se samo onda kada je nukleofilna reakcija tj. nukleofilni napad sprečen sternim razlozima.⁹⁹

Računski su razmatrana i ispitivana raskidanja obe C-O veze. Naš proračun pokazuje da raskidanje C-O veze prema $-CBr_2$ grupi zahteva veoma visoku aktivacionu energiju (preko 100 kcal/mol). Raskidanje druge C-O veze, veze prema cikloheksil supstituentu, vrši se mnogo lakše, zato će u ovom radu i biti predmet daljih ispitivanja.¹⁵⁴

Pošto za dehidrobromovanje **5**→**2** nema eksperimentalnih dokaza, da predstavlja konkurentnu reakciju eliminaciji **1a**→**1b**→**2** na sobnoj temperaturi, ova transformacija i nije bila predmet kompjuterskog proračuna. Reakcije hidrolize acilbromida **1b**, **1c** i **1d** su trivijalne i takođe nisu bile predmet ovog proračuna.

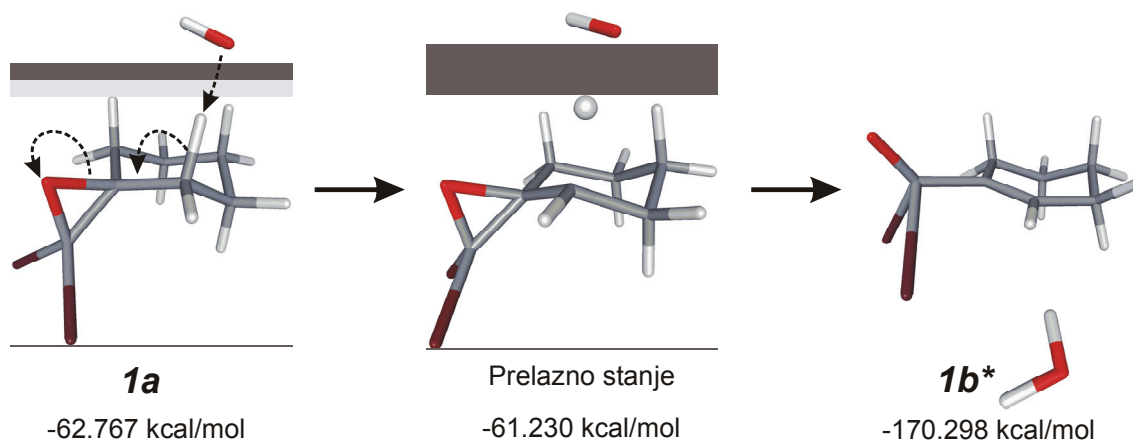
Transformacija **1a** do intermedijera **1b** vrši se bez nekih drugih intermedijera. Površina potencijalne energije (PPE) za ovu reakciju, slika 10, dobijena je sistematskom varijacijom dužina dveju veza: jedne koja je dužina C(spiro)-O veze i druge C-H veze susedne epoksidnom prstenu. Pozicija tj. položaj hidroksidnog jona, tj. vode, u sledećoj fazi reakcije, je delimično ograničena. Ovim ograničenjem se postiže izbegavanje lutanja hidroksidnog jona među različitim susednim vodonikovim atomima.



SLIKA 10. PPE za reakcioni put 1

Napomena: **1b***, **1c*** i **1d*** predstavljaju ilustracije geometrija dobijenih izračunavanjima gde se odlazeći brom još uvek nalazi u blizini acilbromidne grupe. Dodatnim udaljavanjem bromidnog jona nastaju jedinjenja **1b**, **1c** i **1d**.

Strukture koje odgovaraju kritičnim tačkama na PPE dijagramu predstavljene su na slici 11. Odgovarajuće promene energija predstavljene su u tabeli 9.



SLIKA 11. Struktura kritičnih tačaka na PPE-u za reakcioni put 1

TABELA 9. Reakcione entalpije $\Delta\Delta H^0$, (kcal/mol) i aktivacione energije, E_a (kcal/mol), za različite reakcije puteve izračunate semiempirijskom MNDO-PM3 metodom

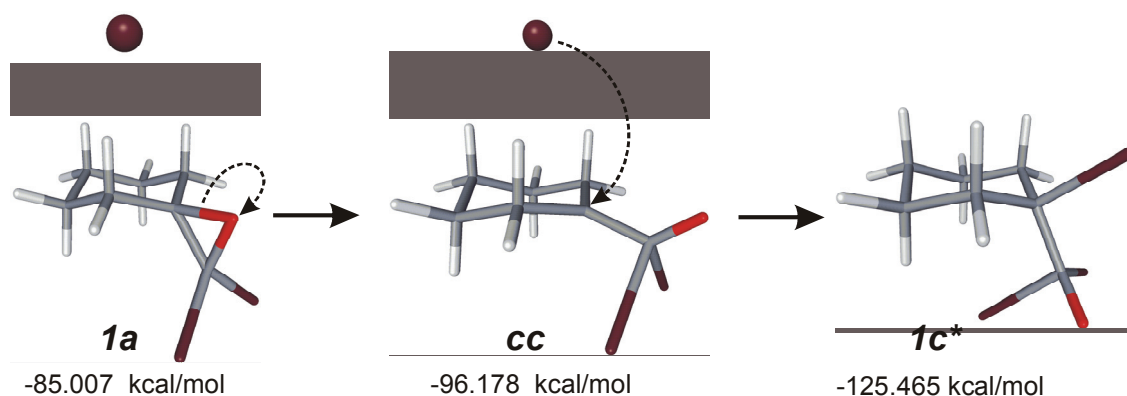
	$\Delta\Delta H$ (kcal/mol)		$\Delta\Delta H^0$ (kcal/mol)	E_a (kcal/mol)	
	STEP 1	STEP 2		STEP 1	STEP 2
Put <u>1</u>	109,069		109,069	1,537	
Put <u>2</u>	11,172	29,287	40,458	10,506	4,270
Put <u>3</u>	25,388	74,339	99,728	4,559	5,561
Alternativni Put <u>2</u>	43,037		43,037	21,803	
Alternativni Put <u>3</u>	11,352	108,271	119,623	8,488	7,519

Za strukture prelaznih stanja, vibracionom analizom je dokazano da pokazuju samo jednu negativnu (imaginarnu) frekvenciju. Ova reakcija ima „rano“ prelazno stanje sa niskom aktivacionom energijom (prelazno stanje koje liči na reaktante).¹⁵⁵ Ovo se slaže sa eksperimentalnim podacima koji su dati u shemi II-2. Iz ove sheme se vidi da je jedinjenje **2** glavni proizvod u svim reakcijama

cikloheksanona i bromoforma. Proračun pokazuje da se na ugljeniku sa kog bi trebalo da se vrši oduzimanje vodonika, deprotonovanje, razvija umereno negativno naelektrisanje.

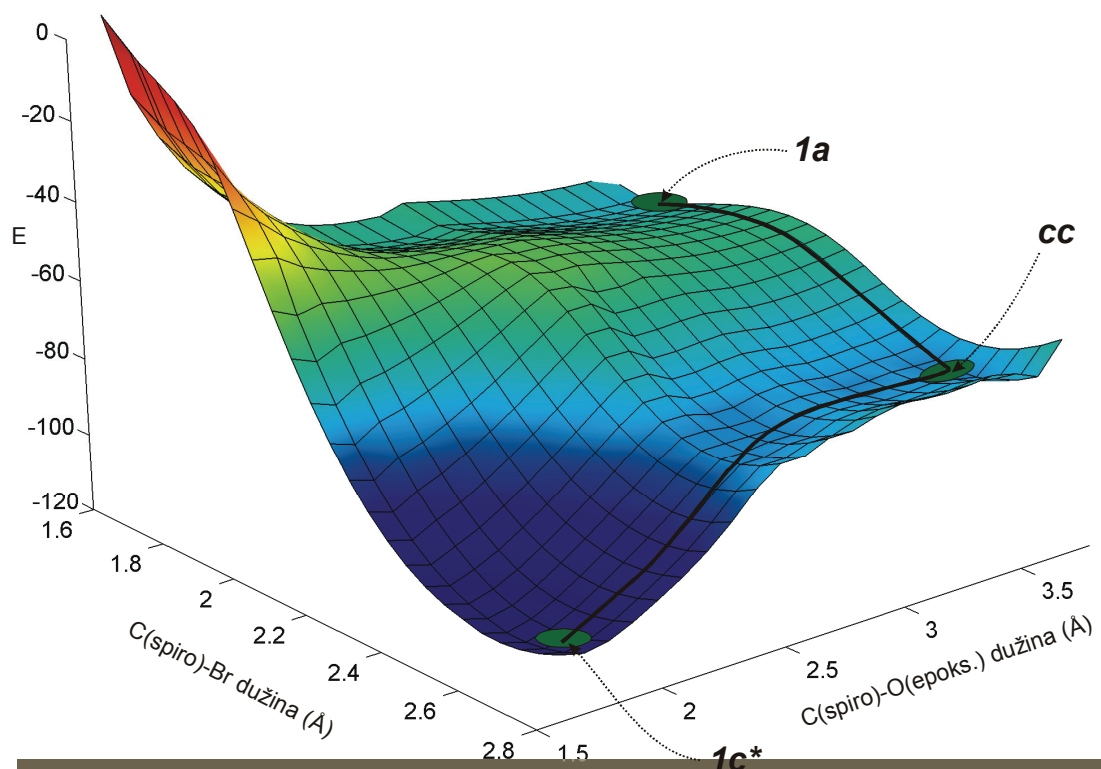
Kao što je prikazano u tabeli 6, raspodela proizvoda umnogome zavisi od upotrebljenog rastvarača, količine ko-rastvarača i upotrebljene baze. Eksperimenti pokazuju da postoji konkurentnost između mehanističkog puta 1 i mehanističkih puteva 2 i 3. Jasno se vidi da upotreba polarnijih rastvarača tj. polarnije reakcione sredine pogoduje nastanku proizvoda **3** i **5**. Ovo takođe ukazuje da je u nastanak ovih proizvoda uključeno polarno prelazno stanje ili neki polarni intermedijer.

Kompjuterska analiza puta 2, koja obuhvata sistematsko variranje dužine C(spiro)-O veze i dužine između spiro-centra i bromidnog jona koji ga napada prikazana je na slici 12. Ovaj mehanistički put predstavlja nastajanje proizvoda 1-bromcikloheksankarboksilne kiseline **5** (tj. bromida ove kiseline **1c**) iz intermedijera **1a**.



SLIKA 12. Struktura kritičnih tačaka na PPE-u za reakcioni put 2

Površina potencijalne energije (PPE), za ovaj reakcioni put 2 prikazana je na slici 13. Pronađen je nestabilni intermedijer, koji je označen kao **cc**. Analiza raspodele naelektrisanja pokazuje da se u ovom intermedijeru razvija pozitivno naelektrisanje na ugljeniku koji vezuje brom, kao što je i pretpostavljeno. Sveukupno negativno naelektrisanje ove čestice **cc** potiče od dva negativna naelektrisanja lokalizovana uglavnom na bromidnom jonu koji napada i na epoksidnom kiseoniku.

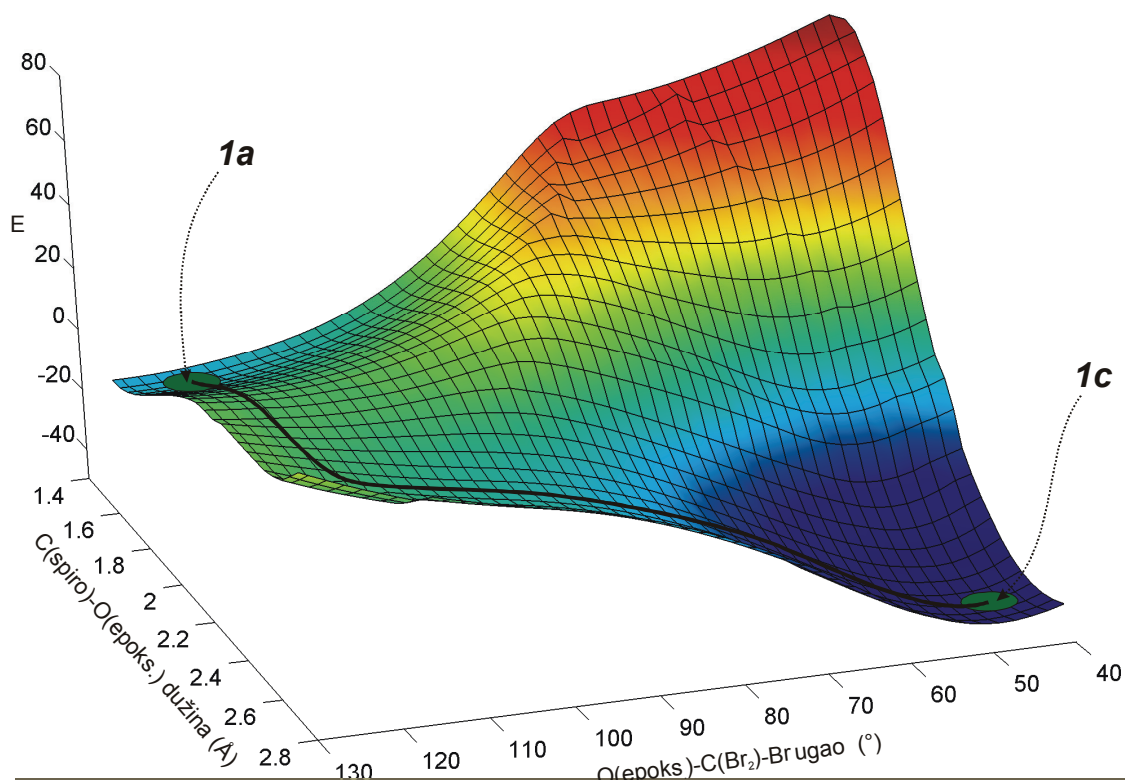


SLIKA 13. PPE za reakcioni put 2

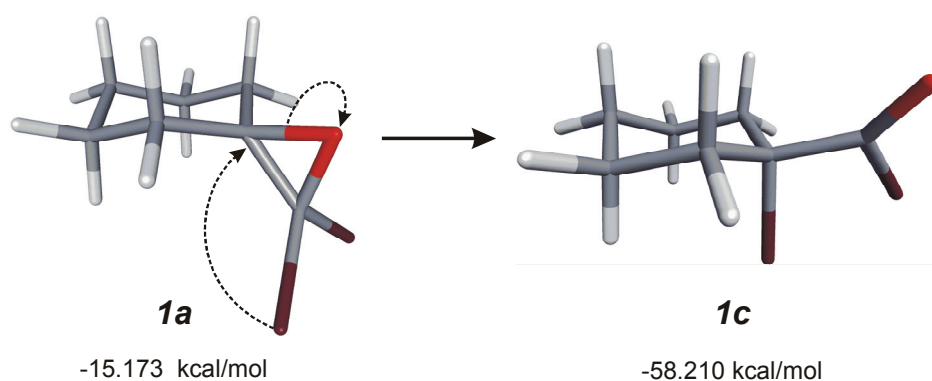
Iz tabele 9 može se videti da je aktivaciona energija (E_a) za mehanistički put 2 mnogo viša nego za mehanistički put 1. Ovaj put, zbog toga, ne može da se smatra glavnim mehanistički putem. Nasuprot tome, reakcioni intermedijer **cc** je veoma (kvadru)polaran. Ovaj intermedijer ima otvoren epoksidni prsten i u njemu veza prema nukleofilu još nije oformljena. Da bi se proverila polarnost ovog intermedijera urađen je „single-point“ proračun odgovarajuće strukture, bez obzira da li je nukleofil hidroksidni jon ili bromidni jon. Proračunom je dobijen dipolni moment blizu 10 D što ukazuje da ovaj intermedijer može biti dodatno stabilizovan solvatacijom u polarnim rastvaračima. U skladu sa Hammond-ovim principom aktivaciona energija može biti smanjena u polarnoj sredini, što čini da ovaj put može biti konkurentan mehanističkom putu 1.

Alternativna varijanta mehanističkom putu 2 je intramolekulsko premeštanje broma i prikazana je na slici 15. 1,2 Premeštanja broma u epoksidu **1a**, do α -bromacilbromida **1c**, praćeno je otvaranjem epoksidnog prstena. PPE za alternativni mehanistički put 2, slika 14, ne pokazuje postojanje bilo kakvog intermedijera.

Alternativni mehanistički put 2 ima najveću aktivacionu energiju od svih mehanističkih puteva koji su proučavani. Ovo intramolekulsko premeštanje ne može, stoga, da objasni način postanka 1-bromcikloheksankarboksilne kiseline **5**.



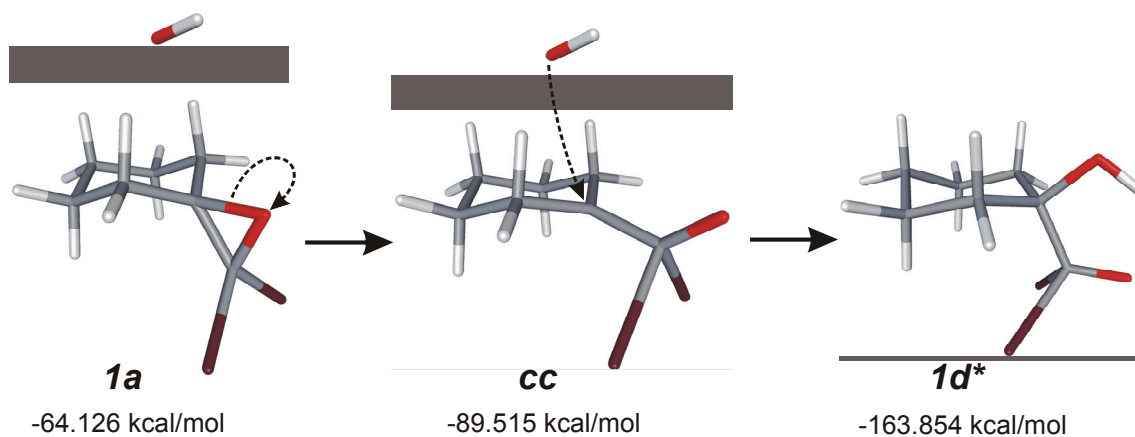
SLIKA 14. PPE za alternativni put 2



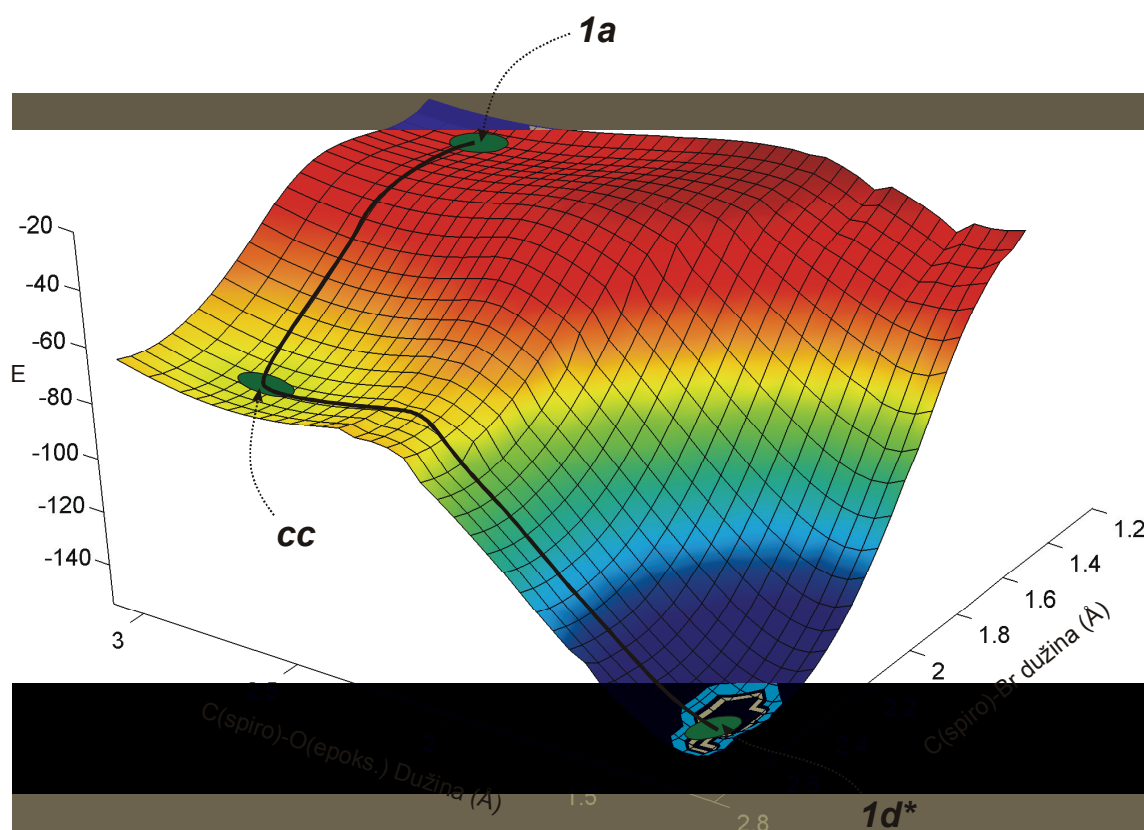
SLIKA 15. Alternativni put 2. Premeštanje 2,2-dibrom-epoksida **1a** u α -brom-acil-bromid **1c**

U proučavanoj reakciji postoje dva veoma jaka nukleofila, hidroksidni i bromidni jon, što podrazumeva i postojanje mehanističkog puta 3. Postoji potpuna analogija između mehanističkih puteva 2 i 3. Jedina razlika je u nukleofilu koji napada epoksidni prsten tj. spiro-ugljenik, hidroksidni jon vrši napad u mehanističkom putu 3, a bromidni jon u mehanističkom putu 2. Postoji i nađen je veoma sličan (kvadru)polaran intermedijer, **cc** prikazan na slikama 12 i 16. Treba naglasiti da bi i ovaj intermedijer, takođe, mogao biti dodatno stabilizovan u

polarnim rastvaračima, čineći mehanistički put 3 više verovatnim. Na slici 16 prikazane su kritične tačke za mehanistički put 3, a na slici 17 prikazan je PPE dijagram za ovaj reakcioni put.

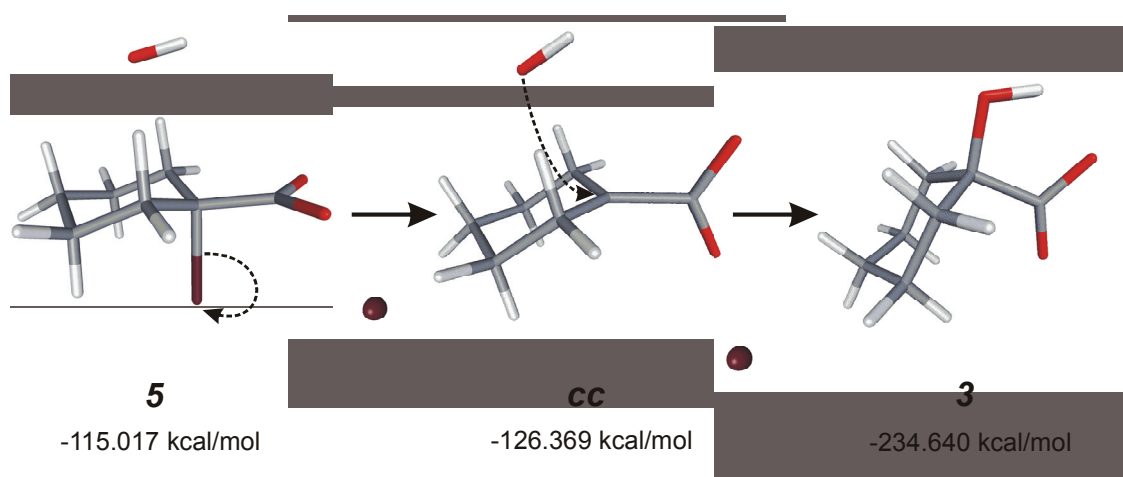


SLIKA 16. Mehanistički put 3, identičan mehanističkom putu 2, ali je nukleofil HO⁻ jon umesto Br⁻ jona, nastaje α-hidroksi acil bromid **1d**.



SLIKA 17. PPE za mehanistički put 3

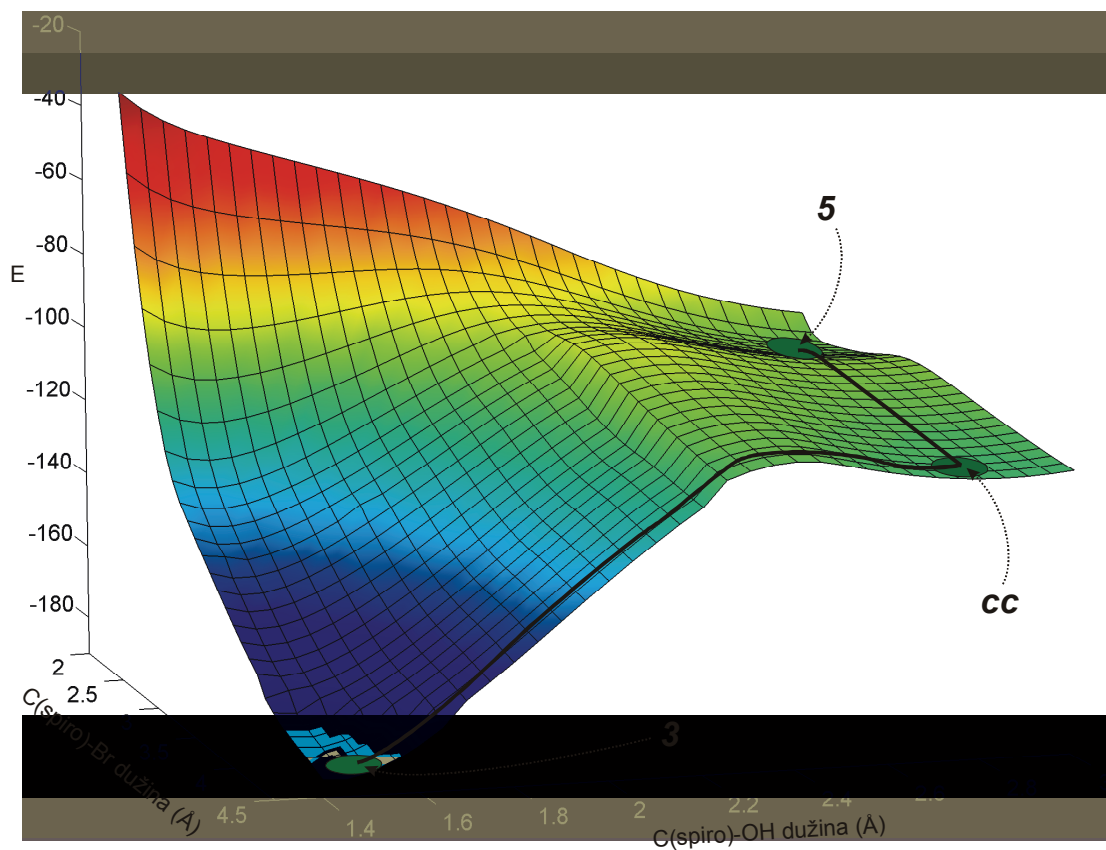
Kompjuterska simulacija supstitucione reakcije jedinjenja **5** sa hidroksidnim jonom, kojom bi se iz 1-bromcikloheksankarboksilne kiseline **5** dobila 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3**, ide sa umerenom aktivacionom energijom (alternativni mehanistički put 3) (slika 18).



SLIKA 18. Alternativni mehanistički put 3. Dobijanje 1-hidroksicikloheksankarboksilne kiseline **3** iz 1-bromcikloheksankarboksilne kiseline **5** reakcijom supstitucije sa HO⁻ jonom

Alternativni mehanistički put 3 uključuje nastajanje intermedijera koji ima povećan karbokatjonski karakter na supstitucionom centru. U polarnim rastvaračima taj intermedijer mogao bi biti stabilizovan takođe, čineći ovaj mehanistički proces mogućim. Na slici 19 prikazan je PPE za alternativni mehanistički put 3.

Iz svega iznetog može se zaključiti da je mehanistički put 1 favorizovan, sa najmanjom energijom aktivacije i bez intermedijera. Mehanizmi nukleofilnog otvaranja epoksida (mehanistički putevi 2 i 3) takođe su verovatni, sa promenama entalpija redom za bromidni jon i hidroksidni jon: 40,458 kcal/mol i 99,728 kcal/mol. Poređenja radi promena entalpije za reakcioni put 1 je 109,069 kcal/mol.



SLIKA 19. PPE za alternativni mehanistički put 3

3.3. ISPITIVANJE ANTIPROLIFERATIVNE AKTIVNOSTI SINTETIZOVANIH KISELINA

Ispitivana je *in vitro* antiproliferativna aktivnost kiselina sintetizovanih u reakciji ketona sa bromoformom, pod baznim uslovima. Antiproliferativna aktivnost je ispitana prema HeLa ćelijskoj liniji, tj. ćelijama kancera grlića materice. Podaci se nalaze u tabeli 10.

Humane maligne ćelije su gajene u hranljivoj podlozi RPMI-1640 sa L-glutaminom sa dodatkom 10% termički inaktivisanog FBS. Ćelije su rasle na 37 °C u vlažnoj atmosferi sa 5% CO₂. Testirane supstance su rastvarane u DMSO i razblaživane hranljivom podlogom do željene koncentracije i dodavane u ćelijske kulture. Vrednosti IC₅₀ određivane su spektrofotometrijski nakon 72 sata kontinualnog dejstva agensa, MTT testom, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolijum-bromid. Vrednosti IC₅₀ su definisane kao koncentracije pri kojima je inhibirano preživljavanje 50% ispitivanih ćelija u odnosu na kontrolni uzorak.

Ispitivana je citotoksičnost odabranih jedinjenja prema nestimulisanim zdravim ćelijama limfocita (PBMC) i ćelijama PBMC stimulisanim na umnožavanje fitohemaglutininom (PHA).

Kao što se iz tabele 10 može videti najveći broj sintetizovanih kiselina pokazuje slabo antiproliferativno dejstvo prema malignim HeLa ćelijama. Vrednosti IC₅₀ kreću se od 122,20 do 192 μM. Najaktivnija je 1-ciklododecenkarboksilna kiselina **33**, koja ima aktivnost 122 μM.

Pošto sve kiseline utiču na preživljavanje HeLa ćelija, vršeni su testovi proliferacije na ćelije limfocita, poznate kao PBMC – **p**eripheral **b**lood **m**ononuclear **c**ells, kao i testovi sa PBMC+PHA, ćelijama PBMC stimulisanim na umnožavanje fitohemaglutininom (PHA). Kao što se može videti, ispitivane kiseline ne dovode do proliferacije ćelija limfocita, imaju IC₅₀>200 μM.

TABELA 10. Vrednosti *in vitro* citotoksičnosti kiselina prema HeLa ćelijskoj liniji, nestimulisanim i stimulisanim ćelijama PBMC

Br.	Jedinjenje	HeLa IC ₅₀ (μM) 72 h	Citotoksičnost prema IC ₅₀ (μM) 72 h	
			PBMC	PBMC +PHA ^a
1.	2	>190	186,15	>190
2.	12	169,1	/	193,29
3.	15	>190	/	/
4.	18	>190	/	/
5.	24	181,1	/	>190
6.	26	>190	/	/
7.	28	190,9	/	>190
8.	33	122,1	/	>190
9.	35	192,2	/	>190
10.	37	>190	/	/
11.	54	180,82	/	>190

^a Srednje vrednosti inhibicije merene na uzorcima tri zdrave osobe čije su PBMC stimulisane sa PHA

Može se izvesti zaključak da iako sintetizovane kiseline pokazuju slabo antiproliferativno dejstvo prema HeLa liniji, zbog svoje netoksičnosti prema ćelijama limfocita, mogu biti upotrebljene kao lekovi u druge svrhe.

4. EKSPERIMENTALNI DEO

Sve korišćene hemikalije su analitičkog stepena čistoće, od proizvođača Aldrich, Fluka ili Merck i korišćene su bez daljeg prečišćavanja.

NMR Spektri su snimani na Varian Gemini-200 (^1H -NMR na 200 MHz, ^{13}C -NMR na 50 MHz) kao i na Bruker Avance 500 spektrometru (^1H -NMR na 500 MHz, ^{13}C -NMR na 125 MHz), u deuterisanom hloroformu kao rastvaraču, uz TMS kao interni standard. Hemijska pomeranja izražena su u ppm, a konstante kuplovanja (J) u Hz. IR Spektri su snimani na Perkin-Elmer FT-IR 1725X spektrofotometru kao i na Nicolet 6700 FT. Maseni spektri visoke rezolucije (HRMS) snimani su metodom elektron-sprej jonizacije (ESI). Maseni spektri snimani su na Agilent Technologies 6210 TOF (LC/MS) spektrometru (LC, serija 1200). Tačke topljenja određivane su na Boetius PMHK aparatu i nisu korigovane. Mikroanalize su rađene na Elmer-Vario EL III opremi. Za dry-flash hromatografiju korišćen je SiO_2 12-26, ICN Pharmaceuticals. Za tankoslojnu hromatografiju korišćen je neutralni SiO_2 , HF_{254} , Merck, Darmstadt.

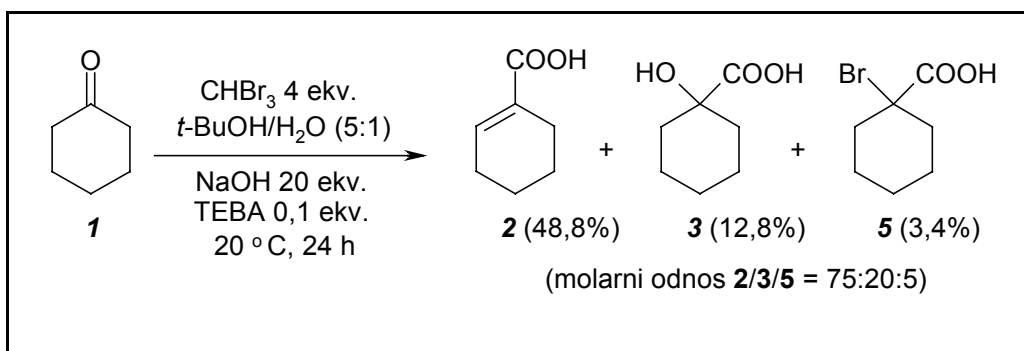
4.1. Uticaj baza na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

4.1.1. Uticaj natrijum-hidroksida

1-Cikloheksenkarboksilna kiselina **2**

1-Hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3**

1-Bromcikloheksankarboksilna kiselina **5**



U vodeni rastvor NaOH (80,0 g; 2 mol u 60 mL vode) dodati su sukcesivno *t*-BuOH (200 mL), cikloheksanon (10,0 g; 0,1 mol) i TEBA (2,3 g; 0,01 mol) a zatim rastvor bromoforma (103 g; 0,4 mol) u *terc*-butil-alkoholu (100 mL) u toku 30 minuta. Reakcija je egzotermna i temperaturu smese treba održavati ispod 50 °C (reakcioni sud se spolja hladi vodom). Sa mešanjem se nastavi još 24 h na sobnoj temperaturi.

Nakon toga u reakcionu smesu dodati 100 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj ekstrahovati dihlormetanom (2 × 70 mL) a zatim zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Pri tome se izdvaja uljasti sloj. Sve se ekstrahuje dihlormetanom (3 × 70 mL) i ekstrakt se osuši nad anh. MgSO₄. Posle ceđenja od sušila i isparavanja rastvarača na rotacionom vakuum isparivaču dobijeno je 9,0 g smese proizvoda koja je odmah podvrgnuta frakcionoj destilaciji.

Prva frakcija, koja destiluje na 108-110 °C/20 Torr sadrži 1-hidroksicikloheksankarboksilnu kiselinu **3** (1,88 g, 12,8%) (lit.¹⁵⁶ t.k. = 102 °C/14 Torr). ¹H-NMR

(CDCl₃, 200 MHz; δ ppm, *J* Hz): 11,6 (s, 1H), 2,2 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,2 (m, 2H).
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 181 (CO), 78,8 (C), 32,7 (CH₂), 23,6 (CH₂), 21,7 (CH₂).

Druga frakcija sakupljena je na 145 °C/20 Torr. Dobijeno je 6,24 g (48,8%) 1-cikloheksenkarboksilne kiseline **2** (lit.¹⁵⁷ t.k. = 146-150 °C/20 Torr), t.t. = 36-38 °C (lit.¹⁵⁸ t.t. = 37 °C). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz; δ ppm, *J* Hz): 11,65 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,27 (m, 1H), 0,88 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 173,2 (CO), 142,4(CH), 129,6 (C), 25,8 (CH₂), 23,5 (CH₂), 21,8 (CH₂), 21,1 (CH₂). IR (film): 3056, 2936, 2645, 1691, 1424, 1282, 1085 cm⁻¹; HRMS-ESI: izračunato za C₇H₁₀O₂ = 126,0681; izračunato za [M+H]⁺ 127,0753, nađeno 127,0751.

Treća frakcija sakupljena je na 162-165 °C/20 Torr. Dobijeno je 0,7 g (3,4%) 1-bromcikloheksankarboksilne kiseline **5** (lit.¹⁵⁹ t.k. = 160-162 °C/18 Torr), t.t. = 57-58 °C (lit.¹⁵⁹ t.t. = 59-60 °C). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz; δ ppm): 9,6 (s, 1H), 2,6 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,52 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 183,3 (CO), 76,38 (C), 38,76 (CH₂), 29,59 (CH₂), 22,54 (CH₂). IR (KBr): 3161, 2922, 2851, 1713, 1457, 1331, 1185, 1063 cm⁻¹.

Kiseline **2**, **3** i **5** dobijene su u ukupnom prinosu od ~65% (molarni odnos **2/3/5** = 75:20:5).

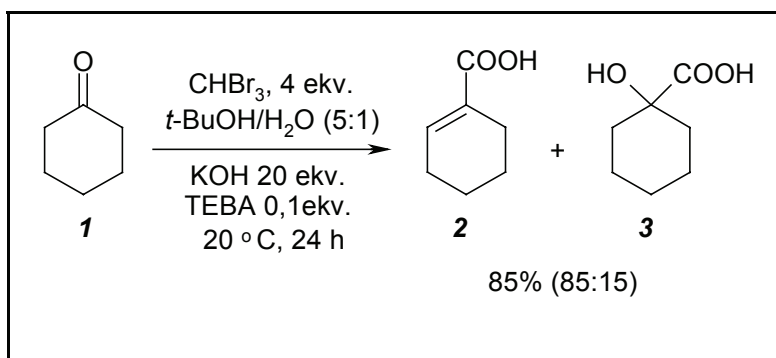
Prema opisanom postupku u odeljku 4.1.1., kada se umesto bromoforma upotrebi hloroform (48,0 g; 0,4 mol), dobija se 7,9 g smese kiselina **2**, **3** i **4**. Frakcionom destilacijom dobijene su: 1-hidroks cikloheksankarboksilna kiselina **3** (3,2 g, 22%), 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** (2,9 g, 22%). Iz ostatka nakon destilacije vršena je kristalizacija 1-hlorcikloheksankarboksilne kiseline **4**, iz toluena, koja je dobijena u prinosu od 1,8 g (11%); t.t. = 55 °C (lit.¹⁶⁰ t.t. = 51-53 °C). ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz; δ ppm): 9,8 (s, 1H), 2,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 1,6 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): 183,35 (CO), 59,5 (C), 28,78 (CH₂), 25,97 (CH₂), 24,5 (CH₂).

Kiseline **2**, **3** i **4** dobijene su u ukupnom prinosu od ~55% (molarni odnos kiselina **2/3/4** = 2:2:1).

4.1.2. Uticaj kalijum-hidroksida

1-Cikloheksenkarboksilna kiselina **2**

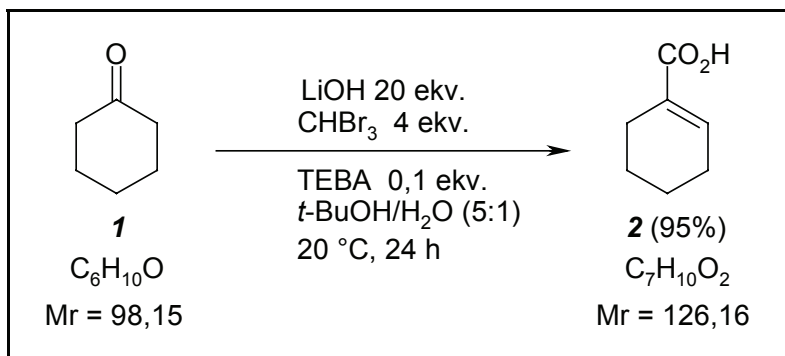
1-Hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3**



Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., u reakciji cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,2 mol) sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol) u rastvoru koji sadrži KOH (22,8 g; 0,4 mol i 20 mL vode), a kome su još dodati TEBA (0,45 g; 0,002 mola) i $t\text{-BuOH}$ (100 mL), dobijeno je 2,22 g smese kiselina **2** i **3** u ukupnom prinosu od 85% i molarnom odnosu **2/3** od 85:15 (iz $^1\text{H-NMR}$ podataka).

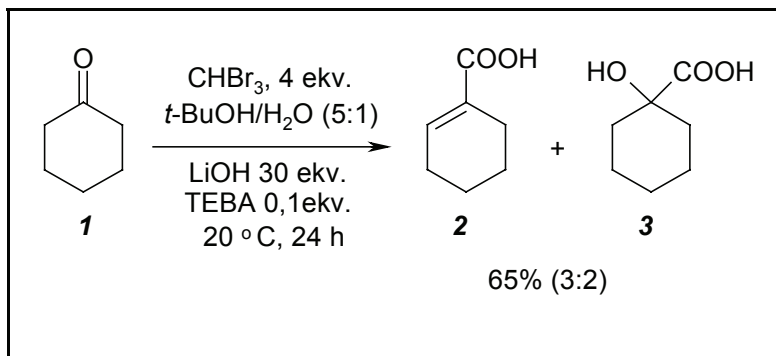
4.1.3. Uticaj litijum-hidroksida

1-Cikloheksenkarboksilna kiselina **2**



Prema opštem postupku opisanom u odeljku 4.1.1., u reakciji cikloheksanona **1** (5,0 g; 0,05 mol) sa bromoformom (52,0 g; 0,2 mol) u rastvoru koji sadrži LiOH (43,0 g; 1,05 mol u 40 mL vode), TEBA (1,14 g, 0,005 mol) i *t*-BuOH (200 mL), posle obrade reakcione smese i frakcione destilacije kiselih komponenti pod sniženim pritiskom (sa kratkom Vigreovom kolonom), dobijeno je 6,1 g (95%) 1-cikloheksenkarboksilne kiseline **2** u obliku bezbojne uljaste tečnosti koja posle stajanja očvršćava; t.t. = 36-38 °C (lit.¹⁵⁸ t.t. = 37 °C).

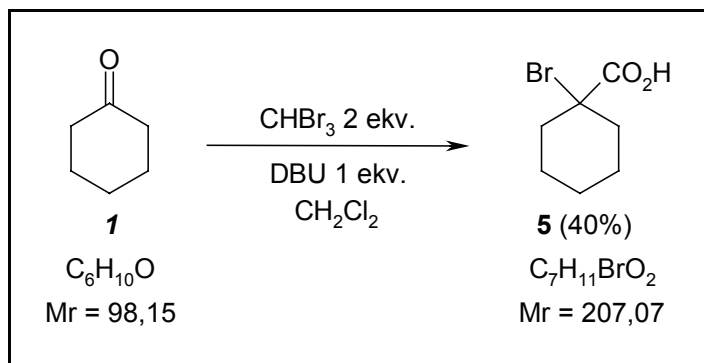
1-Cikloheksenkarboksilna kiselina **2**
1-Hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3**



Prema opštem postupku opisanom u odeljku 4.1.1., u reakciji cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,02 mol) sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol) u rastvoru koji sadrži LiOH (26,0 g; 0,6 mol u 25 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mola) i $t\text{-BuOH}$ (125 mL), posle obrade, dobijeno je 1,75 g smese kiselina **2** i **3** u ukupnom prinosu od 65% (molarni odnos **2/3** = 3:2 izračunat je na osnovu $^1\text{H-NMR}$ podataka).

4.1.4. Uticaj DBU

1-Bromcikloheksankarboksilna kiselina **5**



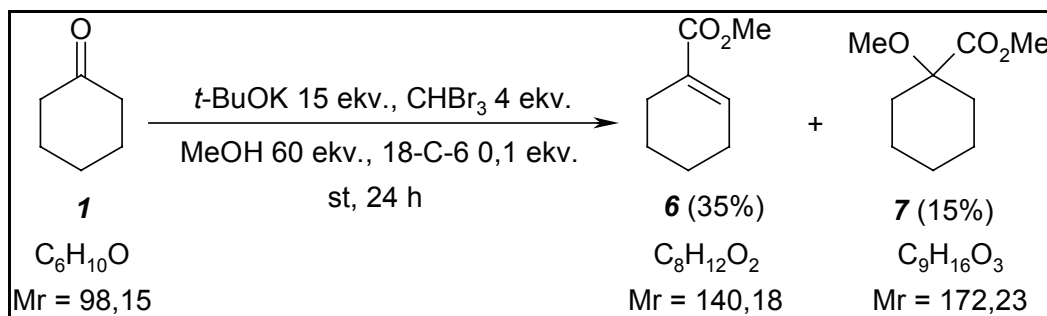
Rastvoru cikloheksanona (1,0 g; 0,01 mol) u dihlormetanu (40 mL) dodati DBU (1,5 g; 0,01 mol). Smesa se meša intenzivno dok se ukapava rastvor bromoforma (5,0 g, 0,02 mol) u dihlormetanu (20 mL). Smesu hladiti vodenim kupatilom. Ukapavati rastvor bromoforma lagano u toku jednog sata. Nakon toga nastaviti mešanje još 24 časa.

Prilikom obrade reakcionoj smesi dodati vodeni rastvor HCl (20%) do pH ~ 1. Ekstrakciju vršiti dihlormetanom (2 × 30 mL). Spojiti dihlormetanske ekstrakte i dodati im vodeni rastvor K_2CO_3 . Nakon toga odvojiti vodeni sloj i zakiseliti ga dodavanjem HCl (20%) do pH ~ 1. Ekstrakciju vršiti dihlormetanom (3 × 30 mL), rastvor osušiti (anh. MgSO_4) i posle ceđenja od sušila ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kiselina **5** kristališe iz rastvora toluena posle stajanja (12 h) na temperaturi od +4 °C u frižideru. Prinos 0,85 g (40%); t.t. = 57-58 °C (lit.¹⁵⁹ t.t. = 59-60 °C).

4.1.5. Uticaj *t*-BuOK

Metil cikloheks-1-enkarboksilat **6**

Metil 1-metoksicikloheksankarboksilat **7**



Pomešati metanolni rastvor cikloheksanona (2,0 g; 0,02 mol u 32 mL metanola) i 18-kruna-6 etar (0,52 g; 0,002 mol). U toku 30 minuta, reakcionoj smesi dodavati suvi kalijum-*terc*-butoksid u malim porcijama (34,2 g; 0,3 mol) a zatim ukapavati metanolni rastvor bromoforma (20,0 g; 0,08 mol u 16,8 mL metanola).

Nakon mešanja na sobnoj temperaturi (24 h), reakcionoj smesi dodati vodeni rastvor limunske kiseline do kiselog pH (lakmus). Ekstrakciju vršiti dihlormetanom. Organski sloj isprati vodenim rastvorom $NaHCO_3$, osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 1,52 g smese proizvoda.

Kristalizacijom iz toluena dobijeno je 1 g (35%) estara **6**; t.k. = 90 °C/20 Torr (lit. ¹⁶¹ t.k. = 88 °C/15 Torr); 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 6,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (m, 4H), 1,62 (m, 4H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 167,98 (CO), 139,66 (CH), 130 (C), 51,3 (CH_3), 25,6 (CH_2), 23,98 (CH_2), 21,9 (CH_2), 21,28 (CH_2); IR (KBr): 2939, 1715, 1649, 1437, 1245, 1086 cm^{-1} .

Iz filtrata je izolovano još 0,52 g (15%) sirovog estara **7**. 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 3,72 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,19 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,3 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 172 (CO), 78,7 (C), 51,3 (CH_3), 50,08 (CH_3), 31,24 (CH_2), 25,22 (CH_2), 21,6 (CH_2).

Molarni odnos estara **6** i **7** je 7:3 (ukupni prinos estara je 50%).

4.2. Uticaj rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

4.2.1. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u toluenu

Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol), vodenim rastvorom LiOH (17,0 g, 0,4 mol u 15 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mol) u toluenu (75 mL) dobija se 2 g kiseline **2** (78%).

4.2.2. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u dihlormetanu

Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa vodenim rastvorom LiOH (17,0 g; 0,4 mol u 15 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mol) i bromoformom (20,0 g; 0,08 mol) u dihlormetanu (75 mL) dobija se 2,2 g kiseline **2** (86%).

4.2.3. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom koji ima ulogu i rastvarača

Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (5,0 g; 0,05 mol) u reakciji sa vodenim rastvorom LiOH (42,0 g; 1 mol u 20 mL vode), TEBA (1,14 g; 0,005 mol) i bromoformom (252,7 g; 1,1 mol) dobija se 2,9 g smese kiselina **2**, **3** i **5**. Nakon frakcione destilacije dobijene su: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** (1,8 g, 28%), 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** (0,59 g, 8%) i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5** (0,42 g, 4%). Ukupan prinos kiselina je 40% (molarni odnos kiselina **2/3/5** = 7:2:1)

4.2.4. Reakcija cikloheksanona sa bromoformom u dimetil-sulfoksidu

Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz ketona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol), vodenim rastvorom KOH (22,8 g; 0,4 mol u 15 mL vode), 18-C-6 (0,53 g; 0,002 mol) u dimetil-sulfoksidu (75 mL) dobija se 0,85 g kiseline **2** (33%).

Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz ketona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol), vodenim rastvorom LiOH (17,0 g; 0,4 mol u 15 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mol) u dimetil-sulfoksidu (75 mL) dobija se 1,1 g smese kiselina **2** i **3**. Odnos kiselina **2/3** je 9:1 (iz ¹H-NMR podataka), prinos kiselina je 45%.

4.3. Uticaj vode kao ko-rastvarača na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz ketona **1** (1,0 g; 0,01 mol) u reakciji sa bromoformom (10,0 g; 0,04 mol), vodenim rastvorom LiOH (8,4 g; 0,2 mol u 5 mL vode), TEBA (0,22 g; 0,001 mol) i u *terc*-pentil-alkoholu (25 mL) dobija se 1,2 g (93,7%) kiseline **2**.

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz ketona **1** (5,0 g; 0,05 mol) u reakciji sa bromoformom (50,0 g; 0,2 mol), vodenim rastvorom KOH (56,0 g; 1 mol u 30 mL vode), TEBA (1,1 g; 0,005 mol) u *terc*-pentil-alkoholu (270 mL) dobija se 5,85 g smese proizvoda. Posle frakcione destilacije dobijene su: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** (5,0 g, 78%), 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** (0,3 g, 4%) i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5** (0,45 g, 4%). Kiseline **2,3** i **5** dobijene su u molarnom odnosu 90:5:5, prinos kiselina je 86%.

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (5,0 g; 0,05 mol) u reakciji sa bromoformom (50,0 g; 0,2 mol), vodenim rastvorom KOH (56,0 g; 1 mol u 30 mL vode), TEBA (1,1 g; 0,005 mol) u *terc*-pentil-alkoholu (150 mL) dobija se 6 g smese proizvoda. Nakon frakcione destilacije dobijene su: 1-cikloheksenkarboksilna kiselina **2** (4,86 g, 76%), 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** (0,6 g, 8%) i 1-bromcikloheksankarboksilna kiselina **5** (0,47 g, 4%). Kiseline **2,3** i **5** dobijene su u molarnom odnosu 85:10:5. Ukupan prinos kiselina **2,3** i **5** je 88%.

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz ketona **1** (5,0 g; 0,05 mol) u reakciji sa bromoformom (50,0 g; 0,2 mol), vodenim rastvorom KOH (56,0 g; 1 mol u 30 mL vode), TEBA (1,1 g; 0,005 mol) u *terc*-pentil-alkoholu (30 mL) dobija se 5,7 g smese kiselina **2** i **3**. Kiseline **2** i **3** dobijene su u molarnom odnosu 80:20 (iz ¹H-NMR spektroskopskih podataka). Ukupan prinos kiselina **2** i **3** iznosi 86%.

4.4. Uticaj temperature i dužine reakcionog vremena na reakciju cikloheksanona sa bromoformom

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol), vodenim rastvorom LiOH (17,0 g; 0,4 mol u 10 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mol) u *terc*-butil-alkoholu (50 mL) dobija se 1,54 g (60%) kiseline **2**. Reakcija se odvija uz hlađenje reakcione smese u toku 6 h (led-voda) a zatim još 18 h (na sobnoj temperaturi) sve dok ne izreaguje cikloheksanon u potpunosti.

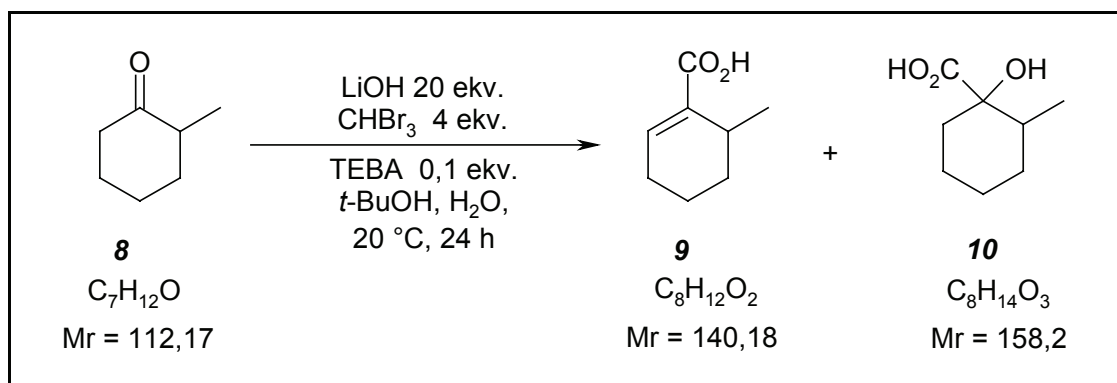
- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (5,0 g; 0,05 mol) u reakciji sa bromoformom (50,0 g; 0,2 mol), vodenim rastvorom LiOH (42,0 g; 1 mol u 30 mL vode), TEBA (1,1 g; 0,005 mol) u *terc*-butil-alkoholu (150 mL) dobija se 5,5 g smese proizvoda. Reakciona smesa se u početku zagreva i odvija uz refluks tokom 6 h a zatim još 18 h na sobnoj temperaturi uz mešanje. Posle frakcione destilacije proizvoda dobijene su: 1-cikloheksen-karboksilna kiselina **2** (4,9 g, 77%) i 1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **3** (0,6 g, 8%) kao i smesa neidentifikovanih proizvoda. Kiseline **2** i **3** su dobijene u molarnom odnosu 9:1.

- Prema postupku opisanom u odeljku 4.1.1., iz cikloheksanona **1** (2,0 g; 0,02 mol) u reakciji sa bromoformom (20,0 g; 0,08 mol), vodenim rastvorom LiOH (17,0 g; 0,4 mol u 10 mL vode), TEBA (0,45 g; 0,002 mol) u *terc*-butil-alkoholu (50 mL) dobija se 1,5 g (60%) kiseline **2**. Ova reakcija je izvođena tokom 12 časova pri čemu je praćen uticaj dužine reakcionog vremena na prinos i proizvode reakcije. Posle tog vremena izolovano je oko 30% polaznog cikloheksanona **1**, kao i višak bromoforma, ali drugi proizvodi reakcije nisu primećeni.

4.5. Reakcije ketona sa bromoformom u baznoj sredini

6-Metil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **9**

1-Hidroksi-2-metilcikloheksankarboksilna kiselina **10**



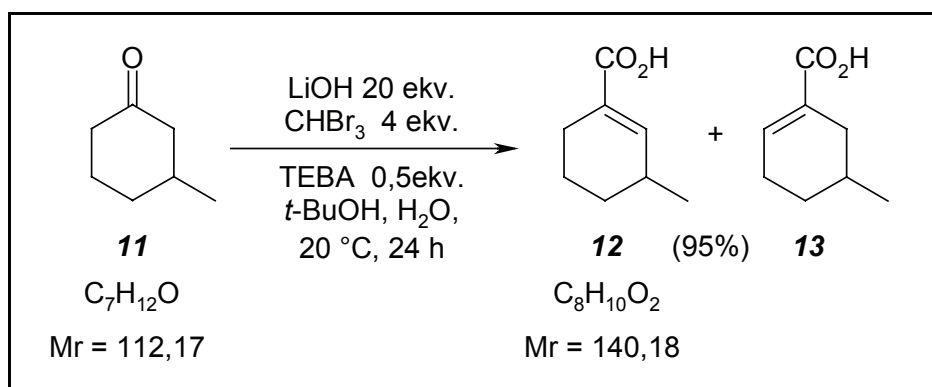
U rastvor ketona **8** (1,0 g; 0,009 mol) u 20 mL *tert*-butil-alkohola dodati TEBA (0,2 g; 0,0009 mol) i rastvor LiOH (7,6 g; 0,018 mol u 8 mL vode). Uz mešanje dodati rastvor bromoforma (9,0 g; 0,036 mol u 20 mL *tert*-butil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj ekstrahovati dihlormetanom (2 × 50 mL), a zatim zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju kiselog vodenog sloja dihlormetanom (3 × 20 mL) i osušiti dihlormetanski sloj sa anhidrovanim MgSO₄. Posle ceđenja od sušila ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 0,12 g smeše kiselina **9** i **10** (molarni odnos 83:17, iz ¹H-NMR podataka). Prinos kiselina je 10%.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 11,2 (s, 2H), 7,12 (t, *J* = 5Hz, 1H), 4,4 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,16 (d, 3H), 0,98 (d, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 179,3 (CO), 172,5 (CO), 142,7 (CH), 133 (C), 82,8 (C), 38 (CH), 34,4 (CH₂), 30,2 (CH₂), 29,8 (CH₂), 27,3 (CH), 26 (CH₂), 24,2 (CH₂), 22,9 (CH₂), 22 (CH₂), 17,8 (CH₃), 14,2 (CH₃); IR (KBr): 2937, 2867, 1712, 1448, 1242, 1070 cm⁻¹.

3-Metil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **12**

5-Metil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **13**



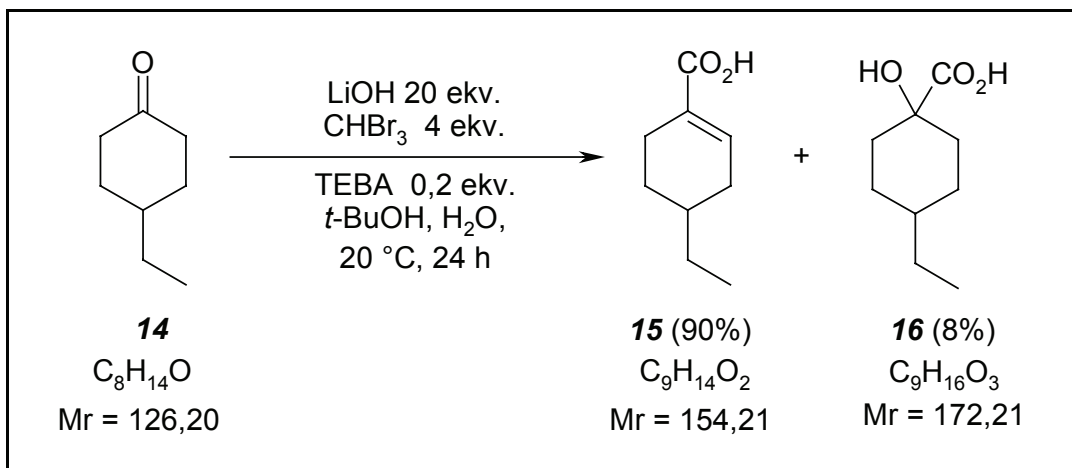
U rastvor 3-metilcikloheksanona **11** (2,0 g; 0,018 mol) u *terc*-butil-alkoholu (30 mL) dodati rastvor LiOH u vodi (15,0 g; 0,36 mol u 10 mL vode) i TEBA (2,0 g; 0,009 mol). Dodati rastvor bromoforma (18,2 g; 0,072 mol u 20 mL *t*-BuOH). Reakcionu smesu mešati 24 časa na sobnoj temperaturi. Dodati 50 mL vode. Organski sloj odbaciti. Vodeni sloj zakiseliti dodavanjem HCl (20%) do pH ~ 1 i ekstrahovati ga toluenom (3 × 40 mL). Osušiti toluenski rastvor kiselina i udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču.

Kiseline **12** i **13** dobijene su u odnosu 3:2 (prema ^1H NMR spektroskopskim podacima). Prinos kiselina **12** i **13** je 2,37 g (95%); t.t: $26\text{ }^\circ\text{C}$ (lit. ¹⁶² 26-27 $^\circ\text{C}$).

^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 11 (s, 2H), 7,16 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 7,05 (d, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 173,5 (CO), 173,3 (CO), 148,9 (CH), 142,5 (CH), 129,6 (C), 128,4 (C), 32,2 (CH), 31,3 (CH), 30,2 (CH_2), 29,7 (CH_2), 28,3 (CH_2), 26,3 (CH_2), 24 (CH_2), 21,7 (CH_2), 21,1 (CH_3), 20,7 (CH_3); IR (KBr) : 3409, 2927, 1709, 1459, 1236 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_8H_{12}O_2$ =140,0837; izračunato za $[M-H]^-$ 139,0764, nađeno 139,0762.

4-Etil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **15**

4-Etil-1-hidroksicikloheksankarboksilna kiselina **16**



U rastvor 4-etilcikloheksanona **14** (1,0 g; 0,008 mol) u *t*-BuOH (30 mL) dodati vodeni rastvor litijum-hidroksida (6,7 g; 0,16 mol u 8 mL vode) i TEBA (0,36 g; 0,0016 mol) a zatim dodavati rastvor bromoforma (8,0 g; 0,032 mol u 10 mL *t*-BuOH) u toku 30 minuta. Nastaviti mešanje 24 časa na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode. Odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 20 mL), a zatim smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vodeni rastvor ekstrahovati dihlormetanom (3 × 30 mL). Ekstrakte osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i posle ceđenja, rastvarač ispariti na rotacionom vakuum isparivaču.

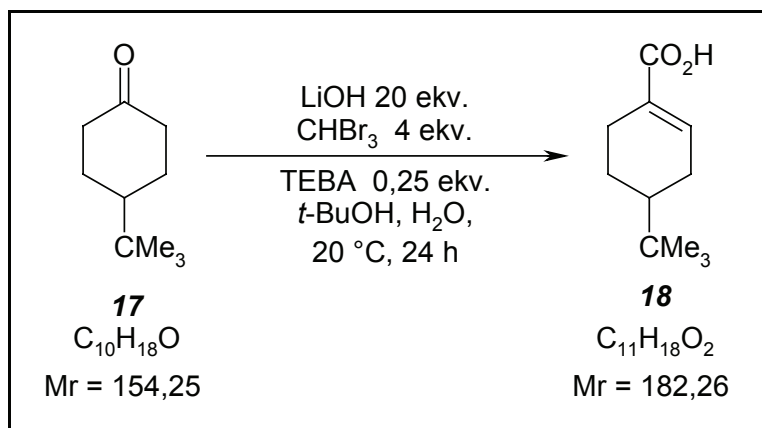
Izvedena je 'dry-flash' hromatografija smese proizvoda na silika-gelu 12-26, ICN Pharmaceuticals. Eluent za kiselinu **15** je smesa *n*-heksan/etil-acetat/mravljia kiselina (90:8:2). Izolovano je 1,1 g (90%) kiseline **15**, t.t. = 81-82 °C.

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 11 (s, 2H), 7,1 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 172,23 (CO), 142,17 (CH), 129,53 (C), 34,22 (CH), 32,28 (CH_2), 28,7 (CH_2), 27, 9 (CH_2), 23,8 (CH_2), 11,4 (CH_3); IR (KBr): 3411, 2961, 1708, 1446, 1298, 1227 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_9H_{14}O_2 = 154,0993$; izračunato za $[M+H]^+ 155,1067$ nađeno 155,1066.

Eluent za kiselinu **16** je smesa *n*-heksan/etil-acetat/mravljja kiselina (80:15:5). Prinos 4-etil-1-hidroksicikloheksankarboksilne kiseline **16** iznosi 0,1 g (8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 9 (s, 1H), 4,2 (s, 1H), 1,8-1,3 (m, 7H), 0,9 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 181,23 (CO), 74 (C), 35,85 (CH), 32,8 (CH_2), 32,6 (CH_2), 26,75 (CH_2), 11,3 (CH_3).

4-*tert*-Butil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **18**



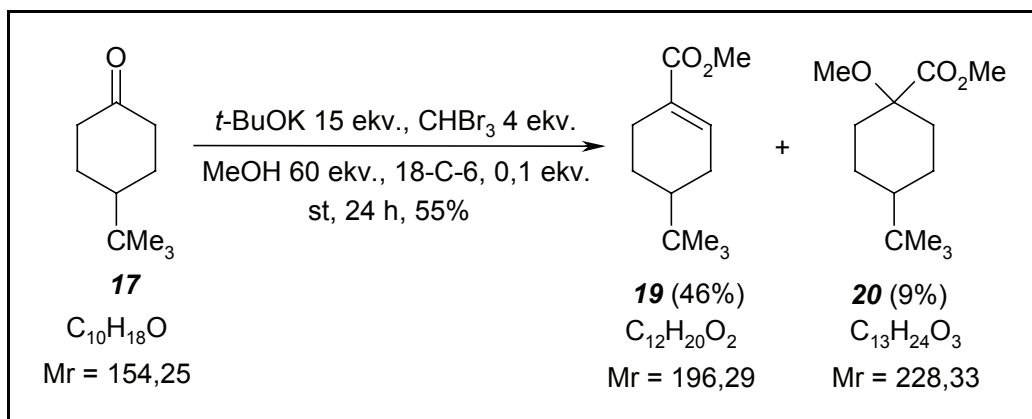
U rastvor ketona **17** (1,0g; 0,065 mol) u *t*-BuOH (30 mL), koji se meša, dodati rastvor LiOH (5,46 g, 0,13 mol u 10 mL vode) i TEBA (0,37 g; 0,0016 mol) a zatim dodati rastvor bromoforma (6,6 g; 0,026 mol u 20 mL *t*-BuOH). Nastaviti mešanje na sobnoj temperaturi u toku 24 h.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode. Organski sloj odbaciti. Vodeni sloj zakiseliti dodavanjem HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju toluenom (3 × 30 mL). Osušiti toluenski rastvor kiseline sa anh. MgSO₄, procediti od sušila i ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kristalizacijom iz *n*-heksana, kiselina **18** dobijena je u obliku belih kristala. Prinos je 1,05 g (90%); t.t. = 182 °C (lit.¹⁶³ t.t. = 182-183 °C).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 11,6 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,89 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 172,1 (CO), 142,9 (CH), 129,5 (C), 43,1 (C), 32,12 (CH), 27,7 (CH₂), 27,1 (CH₂), 25,2 (CH₂), 23,47 (CH₃); IR (KBr): 3297, 3415, 2958, 1681, 1644, 1276, 1177, 1085 cm⁻¹; HRMS-ESI: izračunato za C₁₁H₁₈O₂ = 182,1306; izračunato za [M+H]⁺ 183,1379, nađeno 183,1385.

Metil 4-*tert*-butilcikloheks-1-enkarboksilat **19**

Metil 4-*tert*-butil-1-metoksicikloheksankarboksilat **20**



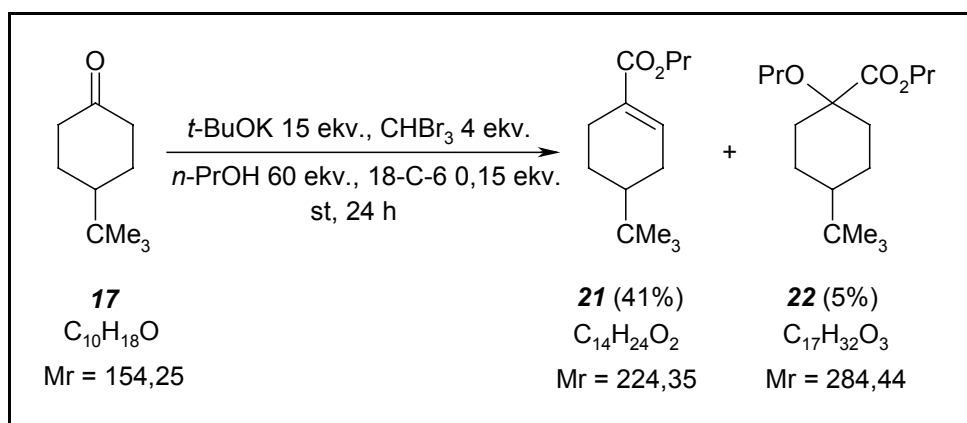
Napomena: Ovu reakciju treba izvoditi vrlo pažljivo jer je egzotermna i veoma burna. U metanolni rastvor ketona **17** (1,0 g; 0,0064 mol 8 mL metanola) i 18-kruna-6 etra (0,17 g; 0,00064 mol), dodavati suvi kalijum-*tert*-butoksid u malim porcijama (10,9 g; 0,098 mol). Zatim ukapavati metanolni rastvor bromoforma (6,6 g; 0,026 mol u 8 mL metanola). Posle 24 časa mešanja na sobnoj temperaturi, reakcionoj smesi dodati vodeni rastvor limunske kiseline do kiselog pH. Ekstrakciju vršiti etrom (2 × 30 mL). Etarske ekstrakte isprati vodenim rastvorom NaHCO_3 , osušiti nad anh. MgSO_4 i posle ceđenja, rastvarač ispariti na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 0,72 g smese proizvoda. Kristalizacijom iz toluena dobijeno je 0,6 g (46%) estera **19**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 6,94 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,2 (m, 1H), 0,9 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 167,8 (CO), 140,1 (CH), 129,9 (C), 51,3 (CH_3), 43,1 (CH), 32,2 (C), 27,3 (CH_2), 26,9 (CH_3), 25,4 (CH_2), 23,4 (CH_2); IR (KBr): 1720, 1710, 1675, 1640, 1420, 1346, 1268, 1086, 924 cm^{-1} .

Iz matičnog luga posle kristalizacije estera **19** preostaje još 0,12 g sirovog estera **20** (9%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3,72 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 1,4 (m, 1H), 0,88 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 177,1 (CO), 80,4 (C), 51,5 (CH_3), 51,4 (CH_3), 47,2 (CH), 33,4 (C), 32 (CH_2), 27,54 (CH_3), 25,6 (CH_2).

Molarni odnos estara **19** i **20** je 84:16, a ukupan prinos iznosi 55%.

Propil 4-*terc*-butilcikloheks-1-enkarboksilat **21**

Propil 4-*terc*-butil-1-propoksicikloheksankarboksilat **22**



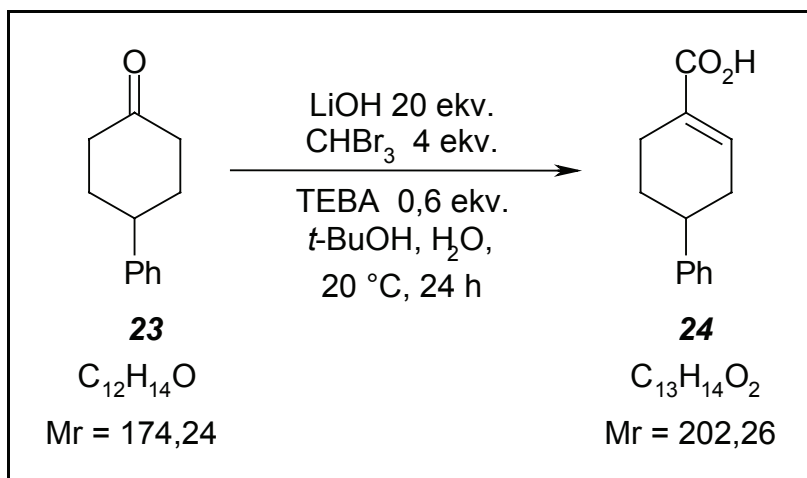
U rastvor ketona **17** (1,0 g; 0,0064 mol) u *n*-propil-alkoholu (10 mL) dodati 18-C-6 etra (0,25 g; 0,0009 mol). Reakcionoj smesi dodati suvi kalijum-*terc*-butoksid (10,9 g; 0,09 mol), a zatim i rastvor bromoforma (6,6 g; 0,026 mol) u *n*-propil-alkoholu (12 mL). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi. Reakcionoj smesi dodati vodeni rastvor limunske kiseline do kiselog pH i ekstrahovati etrom (3 × 40 mL). Etarski rastvor osušiti (anh. MgSO₄) i posle ceđenja ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 0,69 g smese proizvoda.

Kristalizacijom iz *n*-heksana dobijeno je 0,6 g (41%) estara **21**. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 6,98 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 4,1 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,2 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,86 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 167,7 (CO), 139,9 (CH), 130,3 (C), 65,7 (CH₂), 43,2 (CH), 32,2 (C), 27,5 (CH₃), 27,05 (CH₂), 25,5 (CH₂), 24,3 (CH₂), 22 (CH₂), 10,4 (CH₃); IR (KBr): 1730, 1674, 1640, 1420, 1363, 1268, 1085, 925 cm⁻¹.

Iz matičnog luga posle kristalizacije estara **21** dobijeno je 0,09 g (5%) sirovog estara **22**. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 4,15 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,2 (m, 4H), 2 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 0,98 (m, 6H), 0,94 (m, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 177,3 (CO), 80,2 (C), 72,2 (CH₂), 69,2 (CH₂), 43 (C), 33 (CH₂), 32 (CH), 28 (CH₃), 26 (CH₂), 24,2 (CH₃), 22,4 (CH₂), 10,1 (CH₃), 9,8 (CH₃);

Molarni odnos estara (**21/22**) je 89:11 (ukupan prinos estara je 46%).

4-Fenil-1-cikloheksenkarboksilna kiselina **24**

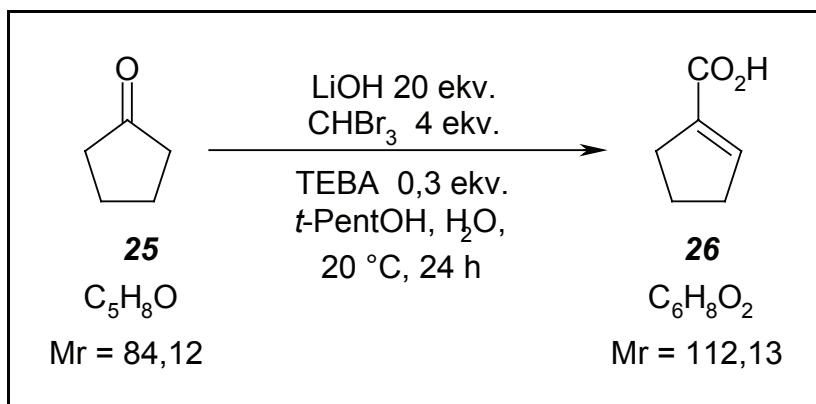


U rastvor 4-fenilcikloheksanona **23** (1,0 g; 0,0057 mol) u $t\text{-BuOH}$ (20 mL), dodati TEBA (0,78 g; 0,0034 mol) i vodeni rastvor LiOH (4,83 g; 0,11 mol u 5 mL vode). Dodati rastvor bromoforma (5,8 g; 0,023 mol u 5 mL $t\text{-BuOH}$). Mešanje nastaviti 24 h na sobnoj temperaturi.

U reakcionu smesu dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 30 mL) i zakiseliti ga sa HCl (20%) do pH ~ 1. Izdvojeno ulje ekstrahovati dihlormetanom (3 × 30 mL), osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i posle ceđenja ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kiselina **24** kristališe iz toluena u obliku belih kristala. Dobijeno je 1,1 g (95%), t.t. = 196-199 °C

$^1H\text{-NMR}$ ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 11 (s, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,78 (m, 1H); $^{13}C\text{-NMR}$ ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 171,5 (CO), 146,03 (CH), 141,2 (C), 129,7 (C), 128,77 (CH), 127,01 (CH), 126,6 (CH), 39,24 (CH), 34,12 (CH_2), 29,5 (CH_2), 24,73 (CH_2); IR (KBr): 3409, 2927, 1709, 1459, 1236 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_{13}H_{14}O_2 = 202,0993$; izračunato za $[M+H]^+ 203,1066$ nađeno 203,1057.

1-Ciklopentenkarboksilna kiselina **26**



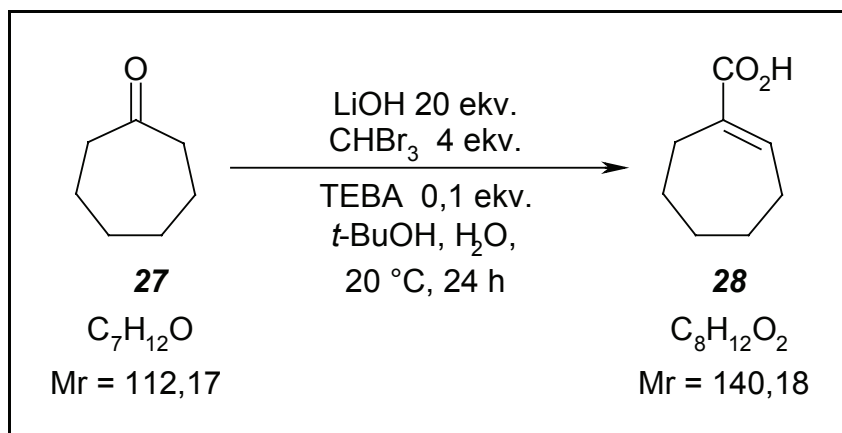
U rastvor ciklopentanona **25** (1,0 g; 0,012 mol u 30 mL *terc*-pentil-alkohola) dodati TEBA (0,8 g; 0,0036 mol) i rastvor LiOH (10 g; 0,24 mol u 10 mL vode). Uz mešanje u ovu smesu dodati rastvor bromoforma (12,5 g; 0,048 mol u 20 mL *terc*-pentil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode. Odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2×20 mL), a zatim smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1 . Vodeni rastvor ekstrahovati dihlormetanom (3×30 mL), ekstrakte osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i posle ceđenja ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču.

Posle kristalizacije iz toluena dobijeno je 1,0 g (75%) kiseline **26**; t.t. = $120\text{-}121\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁹ t.t. = $121\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 11 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 2,56 (m, 4H), 1,98 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 169,16 (CO), 146,66 (CH), 135,77 (C), 33,61 (CH_2), 31,05 (CH_2), 23,14 (CH_2); IR (KBr) 2971, 2627, 1674, 1430, 1291 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_6H_8O_2 = 112,0524$; izračunato za $[M+H]^+$ 113,0597, nađeno 113,0597.

1-Cikloheptenkarboksilna kiselina **28**



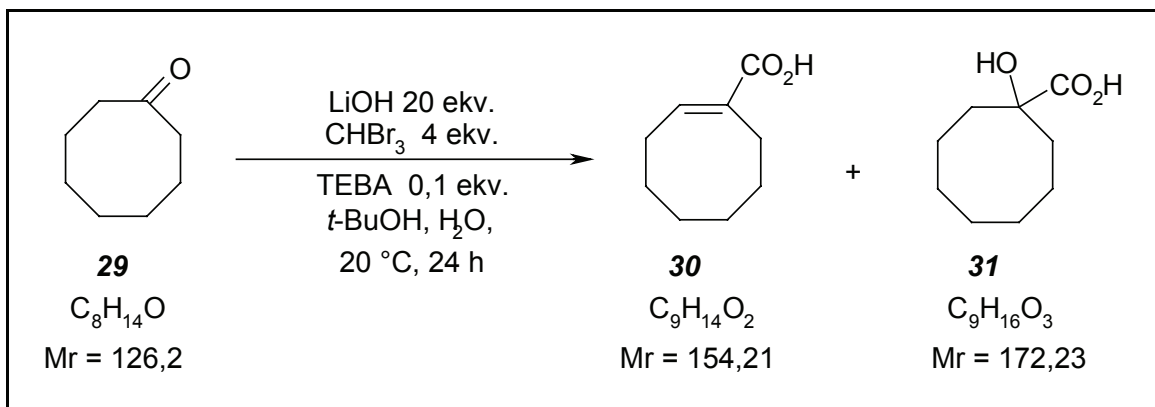
U rastvor cikloheptanona **27** (1,0 g; 0,009 mol) u 20 mL *tert*-butil-alkohola dodati TEBA (0,2 g; 0,0009 mol) i rastvor LiOH (7,6 g; 0,039 mol u 8 mL vode). Uz mešanje dodati rastvor bromoforma (9,0 g; 0,036 mol u 20 mL *tert*-butil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati toluenom (2 × 20 mL), a nakon toga smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 30 mL), osušiti rastvor kiseline nad anhidrovanim $MgSO_4$ i udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kiselina **28** je prekrystalisana iz toluena. Nakon obrade primećena je i određena količina neizreagovanog cikloheptanona, produženo vreme reakcije ne dovodi do smanjenja ove količine cikloheptanona, pa se i nakon 48 h može primetiti određena količina polaznog ketona. Dobijeno je 0,53 g kiseline **28** (43%); t.t. = 51 °C (lit.⁹ t.t. = 51 °C).

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 11 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,52 (m, 4H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 173,3 (CO), 147,39 (CH), 135,78 (C), 31,97 (CH_2), 29 (CH_2), 26,95 (CH_2), 26,12 (CH_2), 25,6 (CH_2); IR (KBr): 2926, 2854, 1680, 1468, 1290 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_8H_{12}O_2 = 140,0837$; izračunato za $[M-H]^-$ 139,0764; nađeno 139,0760.

1-Ciklooktenkarboksilna kiselina **30**

1-Hidroksiciklooktankarboksilna kiselina **31**

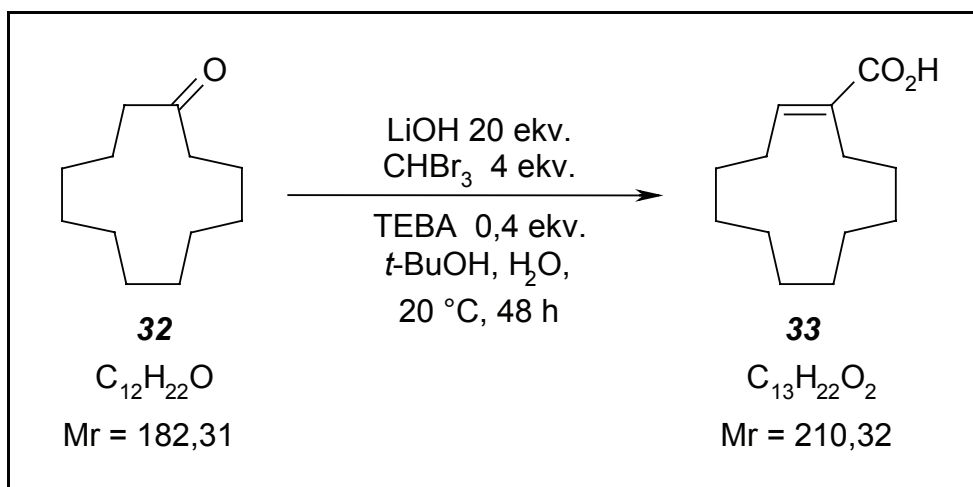


U rastvor ciklooktanona **29** (1,0 g; 0,008 mol) u 20 mL *terc*-butil-alkohola dodati TEBA (0,17 g; 0,0008 mol) i rastvor LiOH (6,7 g; 0,016 mol u 8 mL vode). Ukapavati rastvor bromoforma (8,2 g; 0,032 mol u 20 mL *terc*-butil-alkohola) u toku 30 minuta i nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj (pretežno neizreagovani ciklooktanon). Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 50 mL), a zatim smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 30 mL), ekstrakte osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i posle ceđenja ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 0,3 g (~25%) smese kiselina **30** i **31**.

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 11 (s, 2H), 7,2 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 14H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 183,6 (CO), 173,2 (CO), 145,4 (CH), 132,7 (C), 85 (C), 44,8 (CH_2), 30,5 (CH_2), 28,9 (CH_2), 28,8 (CH_2), 28,3 (CH_2), 27,3 (CH_2), 26,4 (CH_2), 26,2 (CH_2), 25,9 (CH_2), 24,3 (CH_2); IR (film): 2920, 2859, 1702, 1489, 1286, 1224, 882 cm^{-1} .

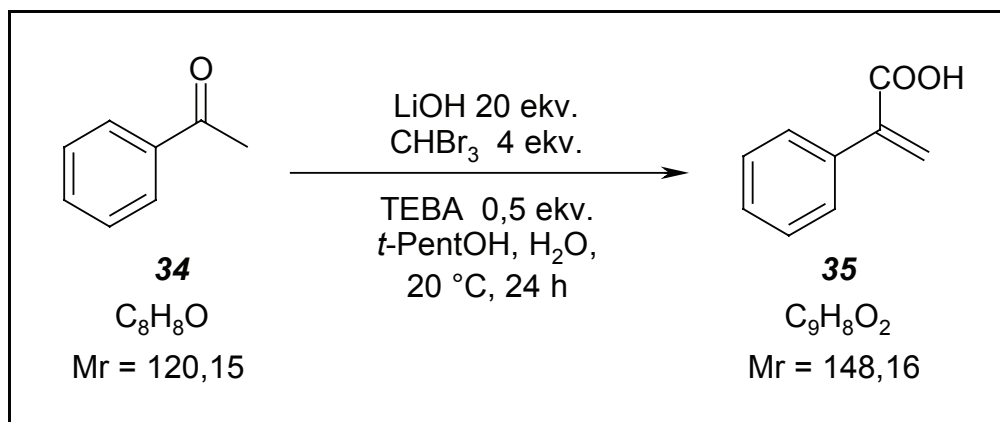
1-Ciklododecenkarboksilna kiselina **33**



U rastvor ciklododekanona **32** (1,0 g; 0,0055 mol u 30 mL *tert*-butilalkohola) i TEBA (0,5 g; 0,002 mol) dodati rastvor LiOH (4,6 g; 0,011 mol u 10 mL vode). Uz mešanje dodati rastvor bromoforma (5,6 g; 0,022 mol, u 20 mL *tert*-butilalkohola). Nastaviti mešanje 48 h na sobnoj temperaturi. Nakon toga u reakcionu smesu dodati 50 mL vode, organski sloj odbaciti. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 20 mL) i smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1, ekstrahovati dihlormetanom (2 × 40 mL). Osušiti organske ekstrakte (anh. MgSO₄) i udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kiselina **33** kristališe iz toluena u obliku smese (*E*)- i (*Z*)-izomera (9:1). Dobiveno je 0,4 g, (35%) kiseline **33**, t.t. = 120-122 °C (lit.⁴⁰ t.t. = 120-123 °C).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 9,76 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 8 Hz, 1H) za (*E*)-izomer, 6,28 (t, *J* = 8 Hz, 1H) za (*Z*)-izomer, 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,5 (m, 36H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) δ: 173,86 (CO), 148,64 (CH), 146,1 (CH), 131,4 (C), 129,4 (C), 42,62 (CH₂), 33,65 (CH₂), 32,59 (CH₂), 29,74 (CH₂), 28,7 (CH₂), 27,2 (CH₂), 26,55 (CH₂), 26,27 (CH₂), 26,18 (CH₂), 26 (CH₂), 22-28 (6 CH₂), 22,5 (CH₂), 22,14 (CH₂), 21,99 (CH₂), 19,23 (CH₂); IR (KBr) : 2927, 2855, 1682, 1468, 1289 cm⁻¹; HRMS-ESI: izračunato za C₁₃H₂₂O₂ = 210,1620; izračunato za [M+H]⁺ 211,1693; nađeno 211,1683.

2-Fenilakrilna kiselina **35**

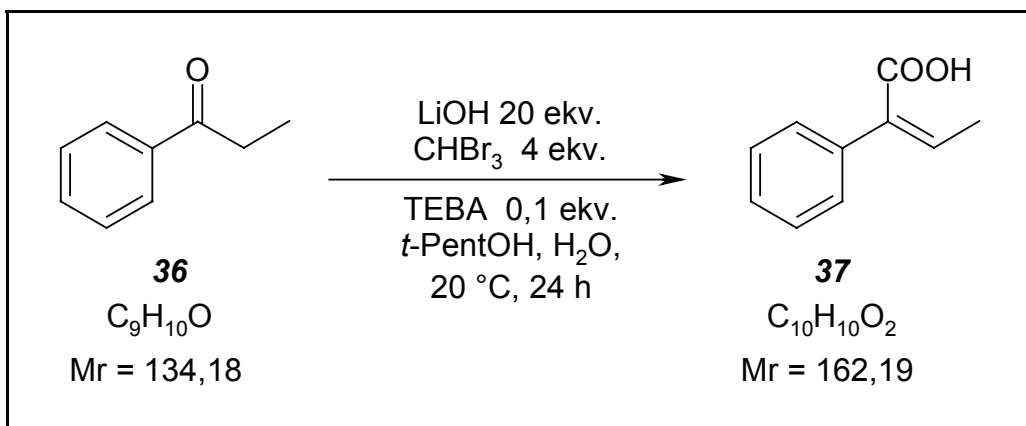


U rastvor 1-feniletanona **34** (1,0 g; 0,008 mol), u 20 mL *terc*-pentil-alkohola, dodati TEBA (0,9 g; 0,004 mol) i vodeni rastvor litijum-hidroksida (7,0 g; 0,17 mol u 8 mL vode). Reakcionoj smesi dodati rastvor bromoforma (8,0 g; 0,032 mol) u 20 mL *terc*-pentil-alkohola. Nastaviti mešanje 24 časa na sobnoj temperaturi.

Smesu koncentrovati na rotacionom vakuum isparivaču. Dodati joj vodeni rastvor 20% HCl (50 mL). Nakon toga vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 30 mL). Dihlormetanskom rastvoru dodati vodeni rastvor kalijum-karbonata do baznog pH. Pošto se u dihlormetanskom sloju nalazi ostatak bromoforma njega odbaciti, a vodenom sloju dodati ponovo HCl (20%) do pH ~ 1. Dihlormetanom vršiti ekstrakciju kiseline **35**. Posle sušenja ovog rastvora kiseline (anh. $MgSO_4$), ispariti rastvarač, a kiselinu prekrystalisati iz *n*-heksana. Dobijeno je 0,62 g (50%) kiseline **35**; t.t. = 101-102 °C (lit. ¹⁶⁴ t.t. = 101-103 °C).

¹H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H); ¹³C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 171,18 (CO), 140,5 (CH_2), 136,11 (C), 129,36 (C), 128,43 (CH), 128,37 (CH), 128,15 (CH); IR (KBr) 3060, 1691, 1493, 1431, 1223, 1073 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_9H_8O_2$ = 148,0524; izračunato za $[M+H]^+$ 149,0597 nađeno 149,0589.

2-Fenil-2-butenska kiselina **37**



U rastvor 1-fenil-1-propanona **36** (1,0 g; 0,0075 mol u 20 mL *terc*-pentil-alkohola), koji se meša, dodati TEBA (0,34 g; 0,0115 mol) i vodeni rastvor litijum-hidroksida (5,6 g; 0,13 mol u 8 mL vode). Zatim dodati rastvor bromoforma (7,5 g; 0,03 mol) u *terc*-pentil-alkoholu (20 mL). Nastaviti mešanje smese 24 h na sobnoj temperaturi.

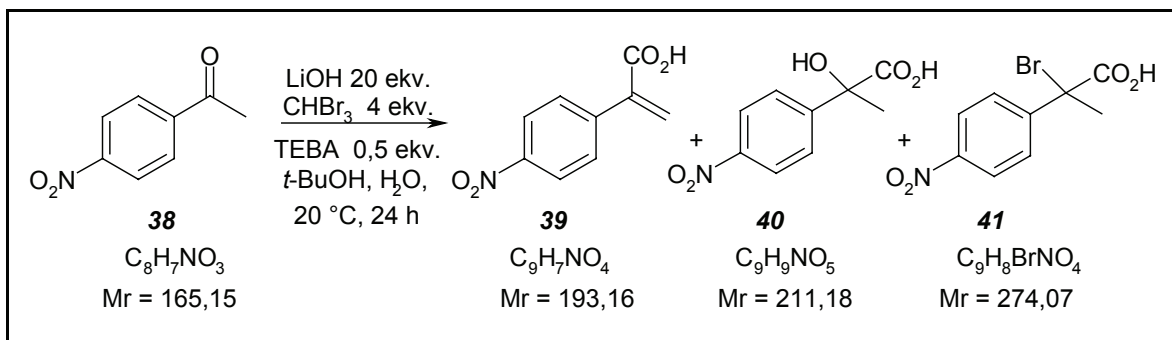
Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 20 mL), a smesu zatim zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vodeni rastvor ekstrahovati dihlormetanom (3 × 20 mL). Ekstrakte spojiti i osušiti anhidrovanim $MgSO_4$ a zatim udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Kiselina **37** kristališe iz toluena u obliku belih kristala. Dobijeno je 0,65 g (54%), t.t. = 138-139 °C (lit. ¹⁶⁵ t.t. = 132-137 °C).

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7,33 (m, 5H), 6,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 171,18 (CO), 140,27 (CH), 138,2 (C), 134,13 (C), 128,34 (CH), 127,88 (CH), 127,63 (CH), 16,41 (CH_3); IR (KBr): 3520, 2977, 2940, 1694, 1602, 1113 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_{10}H_{10}O_2 = 162,0681$; izračunato za $[M+H]^+ 163,0754$ nađeno 163,0748.

2-(4-Nitrofenil)akrilna kiselina **39**

2-Hidroksi-2-(4-nitrofenil)propanska kiselina **40**

2-Brom-2-(4-nitrofenil)propanska kiselina **41**



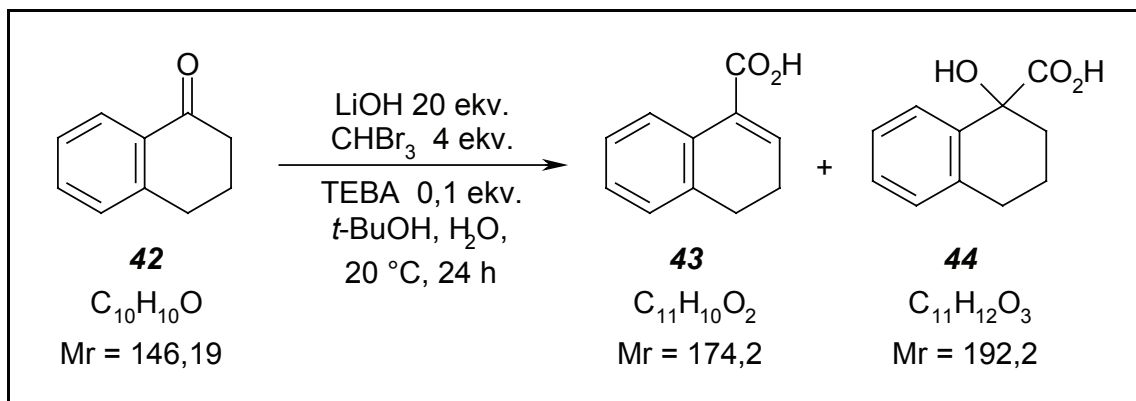
U rastvor ketona **38** (1,0 g; 0,006 mol) u 20 mL *tert*-butil-alkohola, dodati TEBA (0,67 g; 0,003 mol) i rastvor LiOH (5,0 g; 0,012 mol u 8 mL vode). Dodati rastvor bromoforma (5,5 g; 0,024 mol u 20 mL *tert*-butil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 50 mL), a smesu zatim zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 30 mL). Ekstrakte spojiti i osušiti nad anhidrovanim MgSO₄, a zatim, posle ceđenja, udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Posle obrade reakcione smese nije primećen polazni keton ali je primećena smesa neidentifikovanih proizvoda. Dobijena je smesa kiselina **39**, **40** i **41** u prinosu od 0,47 g (~40%).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 9,8 (s, 3H), 8,2 (m, 6H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 177,4 (CO), 176,8 (CO), 167,8 (CO), 149,7 (C), 147,3 (C), 135,2 (C), 131 (C), 129,8 (C), 129,3 (C), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 128 (CH), 127,1 (CH), 126,8 (CH), 126,6 (CH), 123,4 (CH), 122 (C), 77,6 (C), 67,7 (C), 27 (CH₃), 25 (CH₃); IR (film): 3478, 3113, 2986, 1715, 1602, 1520, 1348, 856 cm⁻¹.

3,4-Dihidronaftalen-1-karboksilna kiselina **43**

1-Hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-karboksilna kiselina **44**



U rastvor ketona **42** (0,5 g; 0,003 mol u 10 mL *tert*-butil-alkohola) dodati TEBA (0,08 g; 0,0003 mol) i rastvor LiOH (2,8 g; 0,068 mol u 4 mL vode). Nakon toga dodati rastvor bromoforma (6,0 g; 0,024 mol u 10 mL *tert*-butil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

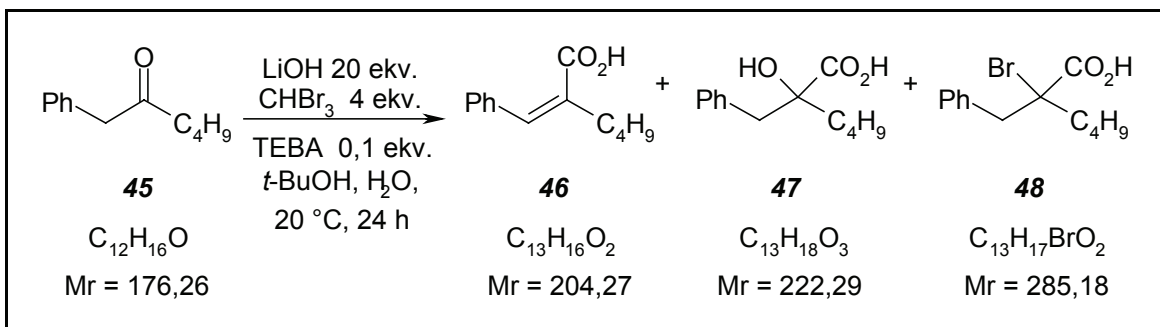
Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 30 mL), i smesu zatim zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 20 mL), osušiti rastvor proizvoda nad anhidrovanim MgSO₄ i posle ceđenja ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijena je smesa kiselina **43** i **44** u prinosu od 0,1 g (~ 15%).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 11 (s, 2H), 8,2-7 (m, 8H), 7,2 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,96 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,7 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,12 (t, *J* = 4 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 156 (CO), 152 (CO), 135 (CH), 133 (C), 129,5 (C), 128,8 (C), 128,5 (C), 127,6 (C), 127,2 (CH), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 126,1 (CH), 125,7 (CH), 124,4 (CH), 122,3 (CH), 121,3 (CH), 39 (C), 32 (CH₂), 29,6 (CH₂), 23,2 (CH₂), 18 (CH₂), 16 (CH₂); IR (KBr): 3442, 2924, 1720, 1630, 1375, 1071, 866 cm⁻¹.

(E)-2-Benzilidenheksenska kiselina **46**

2-Benzil-2-hidroksiheksanska kiselina **47**

2-Benzil-2-bromheksanska kiselina **48**



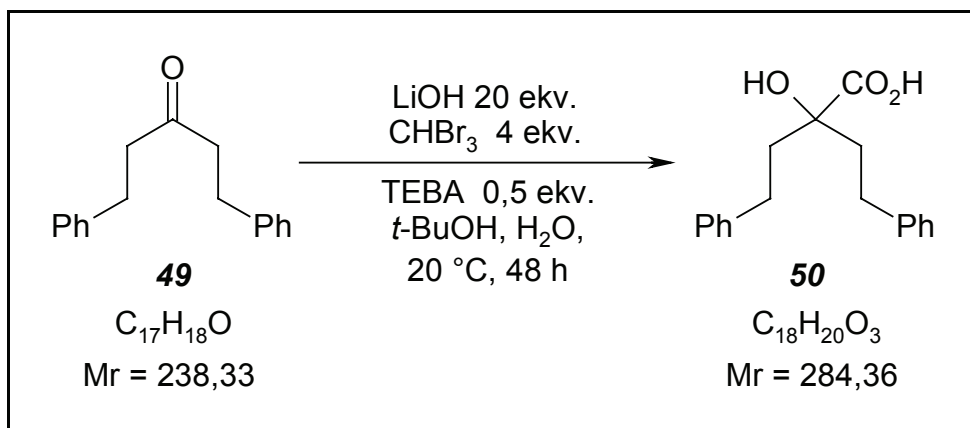
U rastvor ketona **45** (1,0 g; 0,0056 mol u 20 mL *tert*-butil-alkohola), dodati TEBA (0,12 g; 0,00056 mol) i rastvor LiOH (4,8 g; 0,011 mol u 8 mL vode). Ukapati rastvor bromoforma (5,6 g; 0,022 mol u 20 mL *tert*-butil-alkohola). Nastaviti mešanje još 24 h na sobnoj temperaturi.

Pri obradi dodati 50 mL vode i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 50 mL), a zatim smesu zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Vršiti ekstrakciju dihlormetanom (3 × 30 mL), osušiti rastvor kiselina nad anhidrovanim MgSO₄ i udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču.

Dobijeno je 0,29 g smese kiselina **46**, **47** i **48** u prinosu od ~25%.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 11 (s, 3H), 7,8-7,22 (m, 15H), 7,2 (s, 1H), 3 (s, 2H), 2,4 (s, 2H), 2-1,8 (m, 6H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,4-1,3 (m, 6H), 1-0,8 (m, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 182,5 (CO), 181,3 (CO), 172,3 (CO), 139 (CH), 135,5 (C), 133,7 (C), 130,1 (C), 129,3 (C), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 128,1 (CH), 126,9 (CH), 126,3 (CH), 78 (C), 47,4 (C), 45,5 (C), 38,6 (CH₂), 38 (CH₂), 33,8 (CH₂), 33,7 (CH₂), 31,4 (CH₂), 29,2 (CH₂), 26,6 (CH₂), 25,6 (CH₂), 22,7 (CH₂), 22,4 (CH₂), 22 (CH₂), 20 (CH₂), 13,8 (CH₂), 13,6 (CH₂); IR (film): 3063, 2959, 2932, 2872, 1702, 1452, 1283 cm⁻¹.

2-Hidroksi-2-fenetil-4-fenilbutanska kiselina **50**

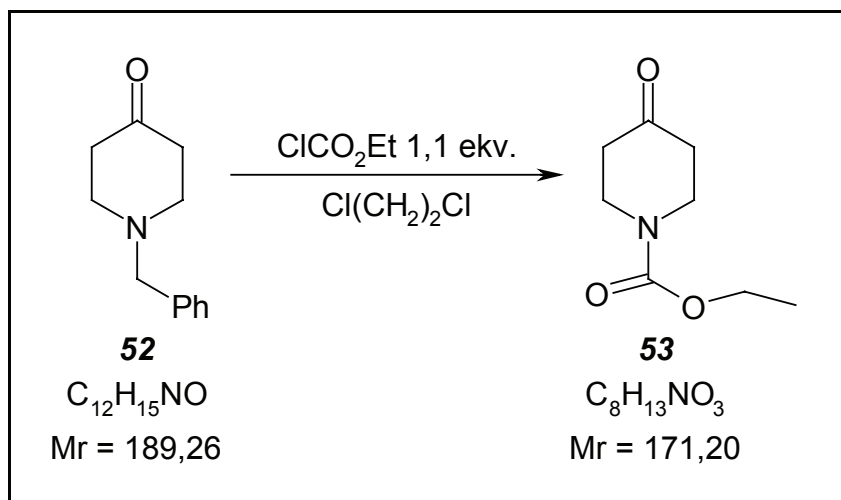


U rastvor 1,5-difenil-pentan-3-ona **49** (1,0 g; 0,004 mol) u 15 mL *tert*-butil-alkohola, dodati katalizator TEBA (0,5 g; 0,002 mol) i vodeni rastvor litijum-hidroksida (3,52 g; 0,08 mol u 5 mL vode). Nakon toga dodati rastvor bromoforma (4,1 g; 0,016 mol) u *tert*-butil-alkoholu (10 mL) u toku 30 minuta. Nastaviti mešanje još 48 h na sobnoj temperaturi.

Prilikom obrade dodati 50 mL vode. Organski sloj odbaciti. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 30 mL). Vodeni sloj zatim zakiseliti dodavanjem HCl (20%) do pH ~ 1. Ekstrakciju vršiti dihlormetanom (2 × 30 mL). Dihlormetanski rastvor osušiti (anh. MgSO₄), ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Posle obrade reakcione smese nije primećen polazni keton. Kiselina **50** kristališe iz rastvora toluena (nerastvorna je u *n*-heksanu), posle 12 h stajanja na temperaturi od +4 °C. Prinos kiseline **50** je 1,05 g (85%), t.t. = 161-162 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 10 (s, 1H), 7,35 (m, 10H), 2,8 (m, 4H), 2,1 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 181,5 (CO), 141,1 (C), 128,47 (CH), 128,43 (CH), 126,1 (CH), 77,63 (C), 40,95 (CH₂), 29,9 (CH₂); IR (KBr): 3445, 2959, 1723, 1455, 1273, 1112 cm⁻¹; HRMS-ESI: izračunato za C₁₈H₂₀O₃ = 284,1412; izračunato za [M-H]⁻ 283,1340; nađeno [M-H]⁻ 283,1338. Mikroanaliza za (C₁₈H₂₀O₃): izračunato C, 76,01; H, 7,09; nađeno: C, 75,86; H, 7,08.

Etil-4-oksopiperidin-1-karboksilat **53**



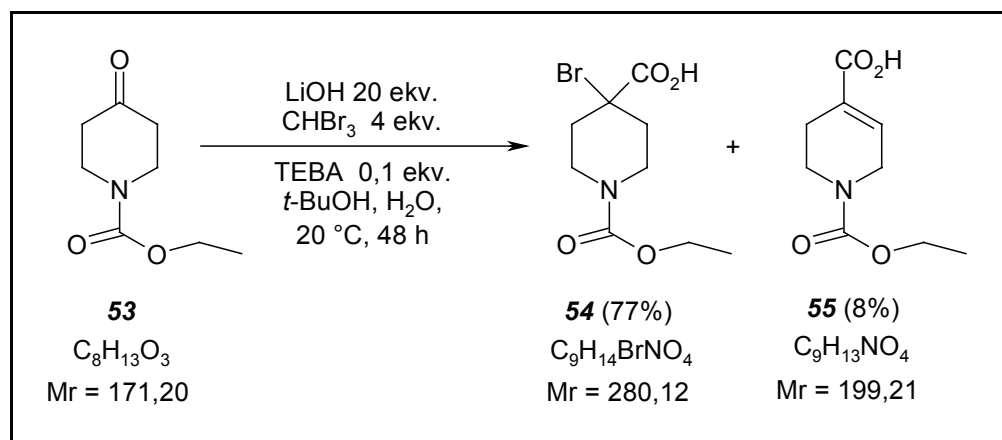
Rastvor *N*-benzilpiperidona **52** (15,0 g; 0,079 mol) u 20 mL 1,2-dihloretana zagrijati do ključanja. Dodati hloretil-formijat (9,4 g; 0,087 mol). Nakon što je cela količina estra dodata, nastaviti refluks reakcione smese još 6 h.

Smesu nakon refluksa ohladiti i dodati joj vodeni rastvor kalijum-karbonata do baznog pH. Odvojiti slojeve. Vodeni sloj odbaciti, a organski sloj osušiti (anh. $MgSO_4$) i ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Pošto se pored karbamata nalazi i benzil-hlorid, potrebno je izvršiti frakcionu destilaciju. Karbamat **53** destiluje na 93 °C/1 Torr, (lit. ¹⁶⁶ t.k. = 93-94 °C/1 Torr). Prinos 11,53 g (85%).

¹H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz; δ ppm): 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 8$ Hz, 3H);

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 50 MHz, δ ppm): 205 (CO), 154,16 (CO), 61,4 (CH_2), 42,6 (CH_2), 40,7 (CH_2), 14,3 (CH_3).

4-Bromo-1-(etoksikarbonil)piperidin-4-karboksilna kiselina **54**



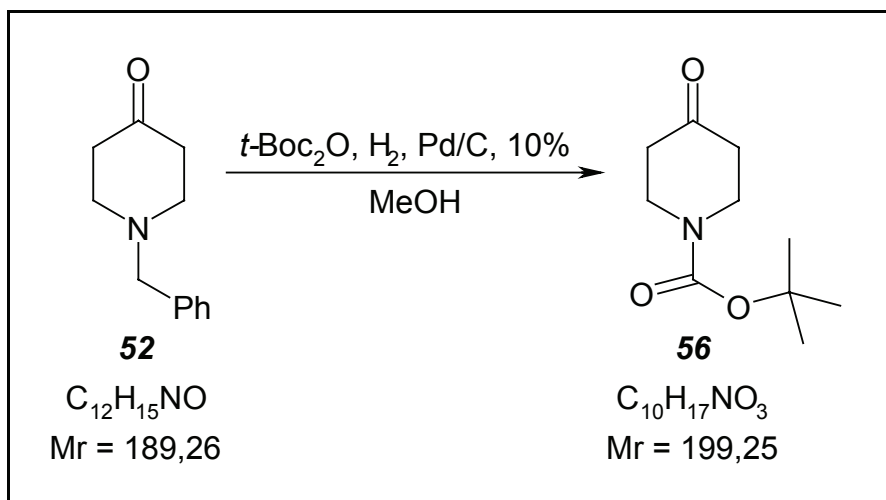
U balon se sukcesivno dodaju LiOH \times H_2O (9,8 g; 0,23 mol), *t*-BuOH (50 mL), voda (10 mL), etil-4-oksopiperidin-1-karboksilat **53** (2,0 g; 0,011 mol), TEBA (0,23 g; 0,001 mol) i bromoform (11,0 g; 0,04 mol). Smesa se intenzivno meša na sobnoj temperaturi u toku 48 h. Smesa se zatim izlije u vodu (100 mL). Ekstrahovati etrom (3 \times 30 mL) i odbaciti organski sloj. Vodeni sloj zakiseliti sa HCl (20%) do pH \sim 1. Izdvojene kiseline ekstrahovati etrom (3 \times 50 mL). Etarske ekstrakte spojiti, osušiti (anh. $MgSO_4$) i udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 2,7 g smese proizvoda.

Kristalizacijom iz toluena dobijeno je 2,5 g (77%) kiseline **54**; t.t. = 108 °C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8,7 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 174,65 (CO), 155,76 (CO), 62,1 (C), 59,8 (CH_2), 41 (CH_2), 36,3 (CH_2), 14,8 (CH_3); IR (KBr): 2983, 1732, 1647, 1446, 1280, 1245, 1132 cm^{-1} ; HRMS-ESI: izračunato za $C_9H_{14}BrNO_4$ = 279,0106; izračunato za $[M-H]^-$ 280,0179; nađeno 280,0169; Mikroanaliza za ($C_9H_{14}BrNO_4$): izračunato C, 38,59; H, 5,04; N, 5,00; nađeno C, 38,57; H, 4,99; N, 5,03.

Posle kristalizacije kiseline **54** (iz toluena) dobijeno je i 0,2 g (8%) sirove kiseline **55**; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 8,4 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,6 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,3 (m, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 170,6 (CO), 155,6 (CO), 137,3 (CH), 128,2 (C), 60 (CH_2), 43,6 (CH_2), 40,8 (CH_2), 23,9 (CH_2), 14,5 (CH_3);

Molarni odnos kiselina je 9:1, a ukupni prinos kiselina iznosi 85%.

tert-Butil-4-oksopiperidin-1-karboksilat **56**

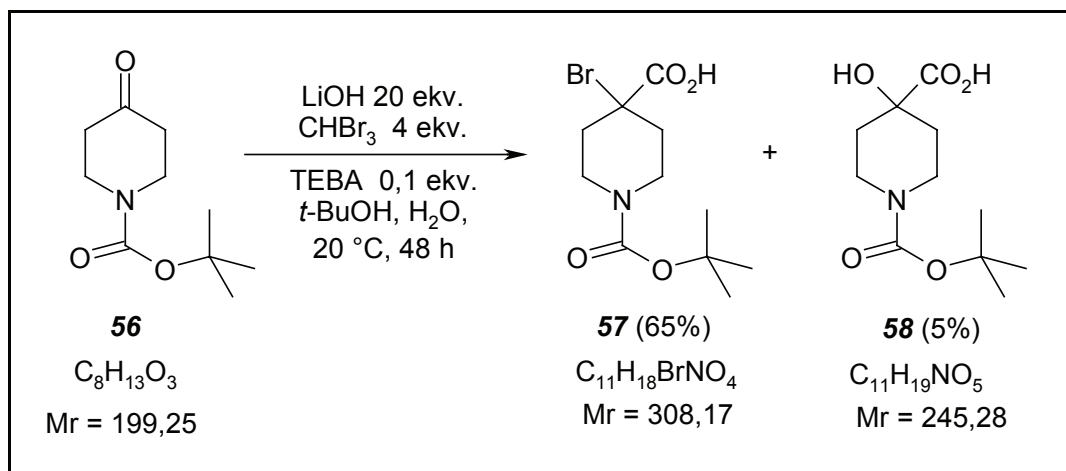


Rastvoru 1-benzilpiperidon-4-ona **52** (6,0 g; 0,032 mol) u metanolu (30 mL), dodati di-*tert*-butil-dikarbonat (7,0 g; 0,032 mol) i 10% Pd/C (1,5 g), a zatim tako dobivenu smesu u Paar-ovoj aparaturi pod pritiskom vodonika (5 atmosfera), mućkati preko noći na sobnoj temperaturi.

Reakcionu smesu procediti preko troslojnog filter papira, ili preko sloja SiO_2 koji je natopljen metanolom, da bi se uklonili ostaci finih čestica aktivnog uglja. Rastvarač ispariti na rotacionom vakuum isparivaču. Dodati vodeni rastvor amonijaka (25 mL). Vodeni amonijačni rastvor ekstrahovati toluenom (3×30 mL). Toluenske ekstrakte spojiti, isprati vodenim rastvorom limunske kiseline, osušiti nad anhidrovanim $MgSO_4$ i posle ceđenja udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Karbamat **56** kristališe iz pentana u obliku belih kristala. Prinos je 4,9 g (78%), t.t. = 72 °C, (lit. ¹⁶⁷ t.t. = 70-73 °C).

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 3,72 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 207,9 (CO), 152 (CO), 80,44 (C), 42,93 (CH_2), 41,15 (CH_2), 28,33 (CH_3); IR (KBr): 3421, 2974, 1717, 1687, 1432, 1173 cm^{-1} .

4-Bromo-1-(*tert*-butoksikarbonil)piperidin-4-karboksilna kiselina **57**



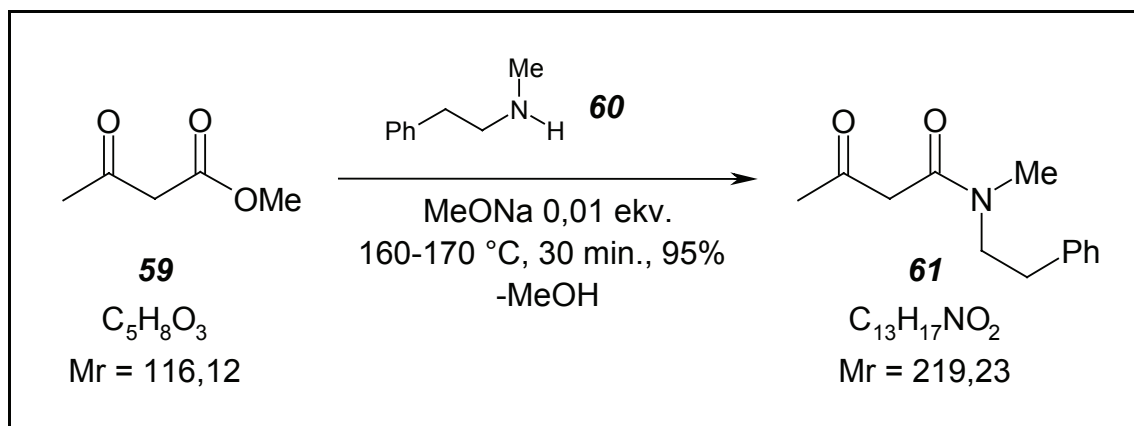
U rastvor LiOH × H₂O (8,4 g; 0,2 mol u 10 mL vode) dodati *t*-BuOH (50 mL), *tert*-butil-4-oksopiperidin-1-karboksilat **56** (2,0 g; 0,01 mol), TEBA (0,23 g; 0,001 mol) i bromoform (10,2 g; 0,04 mol). Smesu mešati na sobnoj temperaturi u toku 48 h. Smesu zatim izliti u vodu (100 mL) i ekstrahovati dihlormetanom (3 × 30 mL). Odbaciti organski sloj. Vodeni sloj zakiseliti sa HCl (20%) do pH ~ 1. Izdvojene kiseline ekstrahovati etrom (3 × 30 mL). Etarske ekstrakte spojiti, osušiti (anh. MgSO₄) i ispariti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 2,13 g smese proizvoda.

Kristalizacijom iz toluena dobijeno je 2,0 g (65%) kiseline **57**, t.t. = 146 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 9,45 (s, 1H), 3,4 (m, 4H), 2,2 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125MHz) δ: 174,71 (CO), 154,9 (CO), 80,68 (C), 60,2 (C), 41 (CH₂), 36,4 (CH₂), 28,6 (CH₃); IR (KBr): 2978, 1737, 1648, 1441, 1243, 1166, 1076, 1050 cm⁻¹; HRMS-ESI: izračunato za C₁₁H₁₈BrNO₄ = 307,0419; izračunato za [M-H]⁻ 306,0346; nađeno 306,0280. Mikroanaliza za (C₁₁H₁₈BrNO₄): izračunato C, 42,99; H, 5,9; N, 4,56; nađeno: C, 43,25; H, 5,70; N, 4,59.

Nakon kristalizacije kiseline **57** (iz toluena) dobijeno je i 0,13 g (5%) sirove kiseline **58**. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 10 (s, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 2,4 (m, 4H), 1,2 (s, 9H); ¹³C-NMR smese (CDCl₃, 50 MHz) δ: 170,5 (CO), 154,7 (CO), 80,4(C), 80,2 (C), 40,9 (CH₂), 36 (CH₂), 28,2 (CH₃);

Kiseline **57** i **58** su dobijene u ukupnom prinosu 70% (molarni odnos 92:8).

N-Metil-3-okso-N-fenetilbutanamid **61**

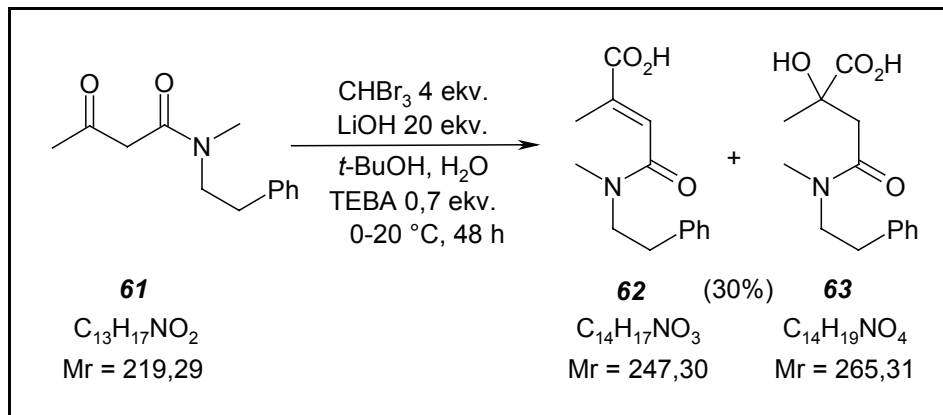


Posle ispiranja aparature argonom, u metilacetoacetat (10,0 g; 0,085 mol) dodati natrijum-metoksid (0,05 g; 0,0085 mol). Zagrejati reakcionu smesu do 160 °C (uljano kupatilo) i uz mešanje ukapavati metilfenetilamin (5,8 g; 0,04 mol) u toku 15 minuta. Nakon prestanka destilacije metanola, reakcionu smesu ohladiti (20 °C) i neutralisati je dodavanjem amonijum-hlorida. Ekstrakciju vršiti toluenom. Toluenske ekstrakte spojiti i ispariti. Višak metilacetoacetata ukloniti destilacijom (20 Torr). Amid **61** se izdvaja kao žuto viskozno ulje. Zbog poznate rotamerije kod keto-amida svi signali u NMR spektrima duplirani su i razlikuju se od 0,5-2,0 ppm.

Prinos amida **61** iznosi 18,0 g (95%), t.k. = 120-123 °C/0,1 Torr, (lit.¹⁴² t.k. = 120-125 °C/0,1 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,4 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 202,55 (CO), 202,29 (CO), 166,57 (CO), 166,37 (CO), 138,68 (C), 137,84 (C), 128,67 (CH), 128,36 (CH), 126,74 (CH), 126,23 (CH), 51,98 (CH₂), 50,12 (CH₂), 49,65 (CH₂), 49,1 (CH₂), 36,36 (CH₃), 34,3 (CH₃), 33,23 (CH₂), 29,93 (CH₂), 21,78 (CH₃); IR (film): 3060, 3020, 2940, 1722, 1642, 750 cm⁻¹.

(Z)-2-Metil-4-(metil(fenetil)amino)-4-oksobut-2-enska kiselina **62**
 2-Hidroksi-2-metil-4-(metil(fenetil)amino)-4-oksobutanska kiselina **63**

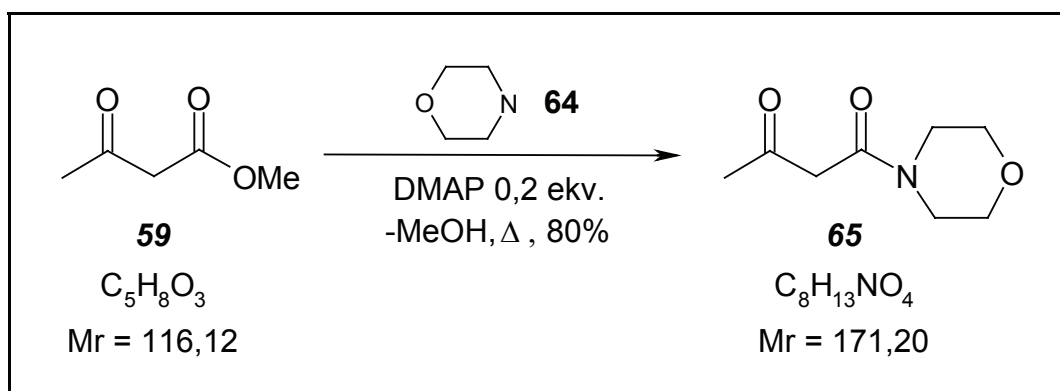


U rastvor *N*-metil-3-okso-*N*-fenetilbutanamida **61** (1,0 g; 0,0045 mol) u *tert*-butil-alkoholu (20 mL), dodati LiOH (3,8 g; 0,09 mol), TEBA (0,7 g; 0,003 mol) i vodu (8 mL). Nakon toga reakcionu smesu hladiti i dodavati rastvor bromoforma (6,0 g, 0,018 mol u 20 mL *t*-BuOH). Nastaviti mešanje 48 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 50 mL vode, odbaciti organski sloj, vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 20 mL). Vodeni sloj zakiseliti dodavanjem HCl (20%) da bi višak keto-amida prešao u neutralno jedinjenje iz jonskog oblika. Dodati vodeni rastvor kalijum-karbonata (do pH ~ 9) i dihlormetanom vršiti ekstrakciju amida. Vodenom sloju dodati HCl (20%) do pH ~ 1. Ekstrakciju kiselina vršiti dihlormetanom (3 × 30 mL). Dihlormetanski rastvor osušiti (anh. MgSO₄) i posle ceđenja upariti na rotacionom vakuum isparivaču. Dobija se 0,33 g (~30%) smese kiselina **62** i **63**.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 7,6 (s, 2H), 7,4 (m, 10H), 6,17 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,6 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H), 2,3 (s, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,4 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 178 (CO), 171,7 (CO), 166,8 (CO), 166,6 (CO), 138,6 (CH), 137,8 (C), 137,5 (C), 136,3 (C), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 126,8 (CH), 126,3 (CH), 125 (CH), 72,8 (C), 52 (CH₂), 51 (CH₂), 49 (CH₂), 36,4 (CH₂), 36 (CH₂), 34 (CH₂), 33 (CH₂), 25 (CH₃), 21 (CH₃); IR (film): 3414, 3060, 2935, 1719, 1633, 1493, 1120 cm⁻¹.

1-Morfolinobutan-1,3-dion **65**

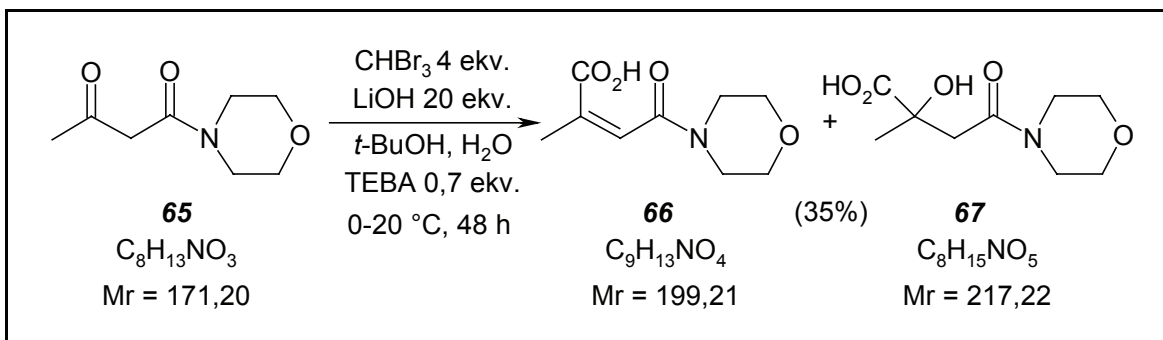


Pomešati metilacetoacetat (10,0 g; 0,086 mol) i 4-*N,N*-dimetilaminopiridin (2,1 g; 0,017 mol). Reakcionu smesu zagreјjati do temperature od 130 °C i ukapavati morfolin (3,75 g; 0,04 mol) u toku 30 minuta. Počinje izdvajanje metanola. Kada prestane izdvajanje metanola, reakcionu smesu ohladiti na 20 °C. Dodati vodenu HCl (20%) i toluenom ekstrahovati keto-amid **65**. Toluenski rastvor osušiti (anh. MgSO₄) i rastvarač ispariti na rotacionom vakuum isparivaču. Višak metilacetoacetata ukloniti destilacijom (20 Torr). Keto-amid **65** je dobijen u prinosu od 11,8 g, 80%, t.k. = 120-123 °C/1 Torr, (lit. ¹⁶⁸ t.k. = 124-127 °C/1,5 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3,72 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,27 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 202,06 (CO), 200,44 (CO), 167,36 (CO), 164,95 (CO), 66,37 (CH₂), 66,26 (CH₂), 52 (CH₂), 50,6 (CH₂), 49,5 (CH₂), 49,4 (CH₂), 29,9 (CH₂), 29,8 (CH₂); IR (KBr): 3421, 3061, 3027, 2932, 1719, 1636, 1493, 1404, 1119, 750 cm⁻¹.

(Z)-2-Metil-4-morfolino-4-oksobut-2-enska kiselina **66**

2-Hidroksi-2-metil-4-morfolino-4-oksobutanska kiselina **67**



U rastvor 1-morfolinobutan-1,3-diona **65** (1,0 g; 0,0058 mol) u *tert*-butil-alkoholu (20 mL) dodati TEBA (0,9 g; 0,004 mol) i rastvor LiOH (4,9 g; 0,12 mol u 8 mL vode). Reakcionu smesu zatim ohladiti i dodavati rastvor bromoforma (5,9 g; 0,023 mol u 20 mL *t*-BuOH). Nastaviti mešanje još 48 h na sobnoj temperaturi.

Reakcionoj smesi dodati 100 mL vode. Odbaciti organski sloj. Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 30 mL). Vodeni sloj zakiseliti dodavanjem HCl (20%) da bi višak keto-amida prešao iz jonskog oblika u neutralno jedinjenje. Dodati vodeni rastvor kalijum-karbonata (do pH ~ 9). Ekstrakciju viška keto-amida vršiti dihlormetanom (3 × 30 mL). Vodeni sloj isprati dihlormetanom (2 × 20 mL). Nakon toga vodeni sloj zakiseliti dodavanjem HCl (20%) do pH ~ 1. Ekstrakciju kiselina vršiti dihlormetanom (3 × 30 mL). Dihlormetanski rastvor osušiti (anh. $MgSO_4$) i posle ceđenja udaljiti rastvarač na rotacionom vakuum isparivaču. Dobijeno je 0,4 g (~ 35%) smese kiselina **66** i **67**.

1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 8,6 (s, 2H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (m, 8H), 3,65 (m, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,6 (m, 8H), 1,22 (s, 3H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 188,1 (CO), 168,4 (CO), 166 (CO), 163,27 (CO), 148,62 (CH), 148,3 (CH), 136,2 (C), 128,5 (C), 109,5 (C), 104,3 (C), 66,67 (CH_2), 66,3 (CH_2), 52,5 (CH_2), 51,8 (CH_2), 43,63 (CH_2), 27,9 (CH_3), 20,6 (CH_3); IR (film): 2956, 1719, 1639, 1438, 1260, 1095, 802 cm^{-1} .

Određivanje antiproliferativne aktivnosti i citotoksičnosti

Ispitivanja *in vitro* citotoksične aktivnosti vršena su u Onkološkom institutu u Beogradu, prema modifikacijama MTT testa koje su razvili Ohno i Abe¹⁶⁹, a prethodno opisao Mossman.¹⁷⁰

Materijali i metode. Rastvor ispitivane supstance je pripreman u DMSO do koncentracije 8 mM, i potom razblaživan hranljivom podlogom [RPMI-1640 sa L-glutaminom (3 mM), streptomycinom (100 µg/mL) i penicilinom (100 IU/mL), dezaktiviran 10% toplotom, FBS i 25 mM Hepes, na pH 7,2 (bikarbonatni pufer)] do različitih koncentracija. MTT je rastvoren do koncentracije 5 mg/mL u fosfatnom puferu pH 7,2 i pre upotrebe proceđen je kroz Millipore filter (0,22 µm). RPMI 1640 i FBS su nabavljeni od Sigma Chemicals.

Ćelijske kulture. HeLa ćelije karcinoma grlića materice rasle su u monosloju u navedenoj hranljivoj podlozi. Ćelije su rasle na 37 °C u vlažnoj atmosferi sa 5% CO₂.

Tretman HeLa ćelija. Ciljne ćelije su posejane u triplikatu, (2000 ćelija po probi) u mikrolitarskim posudama sa 96 oglednih mesta i nakon 24 h ispitivana jedinjenja su dodavana u pet različitih koncentracija. U kontrolnu posudu sa ćelijama je dodavan hranljivi medijum. Sve analize su rađene u triplikatu. Hranljivi medijum, sa rastvorima supstanci odgovarajuće koncentracije, ali bez ćelija, korišćen je kao slepa proba, takođe u triplikatu.

Određivanje preživelih HeLa ćelija. Preživele ćelije su određivane MTT testom 72 h nakon dodavanja supstanci, onako kako je opisano u literaturi.¹⁷¹ Ukratko, 20 µl rastvora MTT (5 mg/ml PBS) je dodavano u svaku eksperimentalnu posudu. Uzorci su inkubirani naredna 4 h na 37 °C u vlažnoj atmosferi sa 5% CO₂. Potom, 100 µL 10% SDS u 0,01 M HCl je dodavano u posude. Narednog dana je merena optička gustina (OD) na 570 nm. Procenat preživelih ćelija dobijen je deljenjem vrednosti optičke gustine uzorka ćelija sa ispitivanim supstancama (OD) sa kontrolnom optičkom gustinom (ODC) i količnik je množen sa 100. Vrednost

OD uzoraka ćelija sa ispitivanim supstancama dobijana je kao razlika vrednosti OD uzorka i vrednosti OD slepe probe. Dobijeni rezultati obradjeni grafickim putem daju IC_{50} vrednosti koje su definisane kao koncentracije pri kojima je inhibirano preživljavanje 50% ispitivanih ćelija u odnosu na kontrolni uzorak.

Priprema mononuklearnih ćelija krvi (PBMC). PBMC su razdvojene iz pune krvi sa heparinom i dobijene su od tri zdrava dobrovoljna davaoca gradijentnim centrifugiranjem (Lymphoprep™; Oslo, Norveška). Ćelije su tri puta oprane hranljivim medijumom, prebrojane i ponovo suspendovane u hranljivom medijumu. Potom je 100 000 PBMC posejano u 100 μ L hranljivog medijuma sa ili bez fitohemaglutinina (PHA) i nakon 2 časa dodavano je 50 μ L rastvora ispitivanih supstanci, različitih koncentracija. U kontrolnom uzorku u kulturi PBMC dodavan je samo hranljivi medijum. Konačna koncentracija PHA u hranljivom medijumu je bila 5 μ g/mL. Određivanje preživelih PBMC i IC_{50} je vršeno na isti način kao i u slučaju HeLa ćelija.

Kompjuterski detalji

U ovom radu upotrebljena je MNDO-PM3 metoda koja je poznata kao veoma pouzdana za ispitivanja osobina molekula, jona i cviterjona. Korišćen je MOPAC programski paket, verzija 7.01. Početne strukture generisane su sa PC MODEL-om, verzija 4.0 (Serrene Software Box, Bloomington, IN, USA), koji sadrži MMX polje sila i sačuvane su kao MOPAC ulazni fajlovi („input file“), za MNDO-PM3 semiempirijski proračun.^{172,173} Geometrije za sve molekulske vrste, koje odgovaraju energetskim minimumima u vakuumu, optimizovane su sa PM3 metodom. Za te geometrije dokazano je vibracionim analizama da imaju sve pozitivne frekvencije. Prelazna stanja za sve reakcije su određena upotrebljavajući odgovarajuće MOPAC-ove funkcije (TS, SADDLE).

5. ZAKLJUČAK

U ovoj doktorskoj disertaciji ispitan je, i eksperimentalno i računarski, mehanizam reakcije ketona sa bromoformom. Pri tome su dobijeni sledeći rezultati:

- Eksperimentalno ispitujući ovaj mehanizam razvijena je i optimizovana nova „one-pot“ metoda za sintezu α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina.
- Metoda obuhvata reakciju ketona sa bromoformom i litijum-hidroksidom u alkoholnim rastvaračima i vodom kao ko-rastvaračem koja je katalizovana faznim katalizatorima (TEBA, 18-C-6). Reakcija se izvodi na sobnoj temperaturi u toku 24 časa.
- Konjugovane kiseline (**2**, **12**, **15**, **18**, **24**, **26**, **28**, **33**, **37**) nastaju iz cikličnih i aromatičnih ketona, dok α -bromkiselina (**54** i **57**) nastaju iz etil-4-okso-piperidin-1-karboksilata (**53**) i *tert*-butil-4-oksopiperidin-1-karboksilata (**56**).
- Proračuni su rađeni na sistemu cikloheksanon-bromoform, da bi se objasnilo otvaranje epoksidnog prstena nukleofilnom reakcijom dihalogen-epoksida.
- U ovoj reakciji, nastajanje dibromepoksida (**1a**) je ključna faza koja određuje udeo i stereohemiju proizvoda. Svaka reakciona shema sadrži epoksid (**1a**) kao ključni intermedijer. Pretpostavljena su i proučavana tri reakciona mehanizma kojim nastaju proizvodi (**2**, **3** i **5**). Proračuni pokazuju da su sva tri reakciona puta egzotermna.
- Reakcioni put 1 (kojim nastaje **2**) je najverovatniji i ne uključuje intermedijer. Zbog ranog prelaznog stanja dolazi do umerene polarizacije veza i njihova energija ne zavisi mnogo od polarnosti rastvarača. Izračunata aktivaciona energija za ovaj reakcioni put iznosi 1,537 kcal/mol.
- Proračuni za mehanističke puteve 2 i 3 pokazuju da intermedijeri, na spiro-ugljenikovom atomu, imaju povećani karbokatjonski karakter. Oba koraka u reakcionim mehanizmima 2 i 3 su veoma egzotermna, što reakciju čini ireverzibilnom. Ovo potvrđuje da formiranje karbokatjenskog intermedijera određuje brzinu reakcije.
- Zbog polarnosti intermedijera u reakcionim putevima 2 i 3, koncentracija baze i polarnost rastvarača određuju i udeo ovih reakcionih puteva, kao i udeo proizvoda reakcije.

- Alternativni put 2 objašnjava mogućnost nastajanja kiseline **5** u manje polarnim rastvaračima, dok alternativni reakcioni put 3 objašnjava nizak prinos kiseline **5** u vodenim rastvaračima.
- Svim sintetizovanim kiselinama određena je *in vitro* antiproliferativna aktivnost prema HeLa ćelijskim linijama. U nameri da se odredi i nepoželjna citotoksičnost ovih jedinjenja, određena je citotoksična aktivnost prema nestimulisanim i stimulisanim ćelijama PBMC. Većina sintetizovanih kiselina pokazuje slabo antiproliferativno dejstvo i imaju IC₅₀ od 122,2 do 192 μM. Ispitivane kiseline pokazuju takođe veoma slabu aktivnost prema ćelijama limfocita (PBMC i PBMC+PHA) sa IC₅₀ > 200 μM.

6. CONCLUSION

In this Thesis, the mechanism of reaction of bromoform with ketones was examined by experimental and computing. The results can be summarized as follows:

- A new one-pot reaction for synthesis of α,β -unsaturated carboxylic acids was developed.
- Phase-transfer catalyzed (PTC) reactions of ketones with bromoform and aqueous lithium hydroxide in alcoholic solvent with TEBA or 18-C-6 as catalyst, result in the formation of α,β -unsaturated carboxylic acids. The reaction was performed at room temperature for 24 h.
- Corresponding conjugated acids (**2**, **12**, **15**, **18**, **24**, **26**, **28**, **33**, **37**) were obtained from cyclic or aromatic ketones, while bromo acids (**54** and **57**) were obtained from 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (**53**) and 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (**56**).
- To elucidate the ring opening nucleophilic reactions of dihaloepoxides the extensive calculations were done on a model system cyclohexanone - bromoform.
- In this reaction the formation of dibromoepoxide (**1a**) is postulated as a key step determining distribution and stereochemistry of products. Every reaction scheme involves epoxide (**1a**) as a key intermediate. Three major products (**2**, **3**, and **5**) could be obtained by three different competing reaction pathways. Calculations showed that all pathways are exothermic.
- Reaction pathway 1 is most convenient, and does not include any intermediate. Because of the early transition state, a moderate polarization of bonds occur and its energy is not much affected by the polarity of medium. E_a for this reaction pathway is 1.537 kcal/mol.
- In pathways 2 and 3, calculations showed the intermediates having largely carbocationic character on the (initially) spiro junction carbon atom.
- Both steps in reaction pathways 2 and 3 are highly exothermic, which makes the reaction practically irreversible. This justifies the statement that the formation of carbocationic intermediates determines the reaction rate.
- Because of the polarity of intermediates in pathways 2 and 3, the base concentration and polarity of solvent determine the balance of reaction pathways and the products yield.

- The alternative pathway 2 may enable the forming of species **5** in less polar solvents, and the alternative pathway 3 shows the reason why the species **5** is isolated in lower yields in aqueous medium.
- The antiproliferative activity of obtained acids toward malignant cell lines was evaluated in this work, too. With the aim to determine the undesirable cytotoxic effect of investigated compounds on immune competent cells the normal peripheral blood mononuclear cells were used as target cells, too. The majority of synthesized conjugated acids exert moderate antiproliferative activity *in vitro* toward HeLa, having IC₅₀ values from 122.20 to 192 μM. The most active compound is cyclododec-1-enecarboxylic acid, (IC₅₀=122 μM toward HeLa cells). All examined compounds did not affect proliferation of healthy human blood peripheral mononuclear cells (PBMC and PBMC+PHA), IC₅₀ > 200 μM.

7. LITERATURA

-
1. Ganem, B.; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 3353.
 2. Itoh, K.; Miura, M.; Nomura, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5369.
 3. Badham, N. F.; Chen, Jian-Hao; Cummings, P. G.; Dell'Orco, P. C.; Diederich, A. M.; Eldridge, A. M.; Mendelson, W. L.; Mills, R. J.; Novack, V. J.; Olsen, M. A.; Rustum, Abu M.; Webb, K.S.; Yang, S.; *Organic Process Research & Development*, **2003**, 7, 101.
 4. Giembycz, M. A.; *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2001**, 10, 1361.
 5. Christensen, S. B.; Guider, A.; Forster, C. J.; Gleason, J. G.; Bender, P. E.; Karpinski, J. M.; DeWolf, W. E., Jr.; Barnette, M. S.; Underwood, D. C.; Griswold, D. E.; Cieslinski, L. B.; Burman, M.; Bochnowicz, S.; Osborn, R. R.; Manning, C. D.; Grous, M.; Hillegas, L. M.; O'Leary Bartus, J.; Ryan, M. D.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Torphy, T. J.; *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 821.
 6. Ochiai, H.; Ohtani, T.; Ishida, A.; Kusumi, K.; Kato, M.; Kohno, H.; Kishikawa, K.; Obata, T.; Nakai, H.; Toda, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 207.
 7. Shibasaki, M.; Ueda, J.; Ikegami, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 433.
 8. Ochiai H. Odagaki, Y.; Ohtani, T.; Ishida, A.; Kusumi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, S.; Takeda, H.; Obata, T.; Kobayashi, K.; Nakai, H.; Toda, M.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 5063.
 9. Wheeler, O. H.; Lerner, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 63.
 10. Barton, .D.H.R. ; Cookson, R. C. ; Klyne, W.; Shoppee, C.W.; *Chemistry & Industry*, **1954**, 21.
 11. Pawlak, J. L.; Berchtold, G. A.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4063.
 12. Kamekawa, H.; Senboku, H.; Tokuda, M.; *Electrochimica Acta*, **1997**, 42, 2117.
 13. Kamekawa, H.; Kudoh, H.; Senboku, H.; Tokuda, M.; *Chemistry Lett.*, **1997**, 26, 917.
 14. Jutand, A.; Negri, S.; *Synlett*, **1997**, 719.
 15. Ali, E. B.; Vasapollo, G.; Alper, H.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4739.
 16. Elsheimer, S.; Michael, M.; Landavazo, A.; Slattery, D.K.; Weeks, J.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 6151.
 17. Elsheimer, S.; Slattery, D. K.; Michael, M.; Weeks, J.; Topoleski, K.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3992.
 18. Burton, D. J.; Kehoe, L. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 5163.
 19. Tobler, E.; Foster, D. J.; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2839.
 20. Rieu, J.-P.; Boucherle, A.; Cousse, H.; Mouzin, G.; *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4095.
 21. Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3174.

-
22. Levin, I. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6211.
 23. Haslam, E.; *Shicimic acid: Metabolism and Metabolites*; John Wiley; Chichester, **1993**.
 24. Campbell, M. M.; Sainsbury, M.; Searle, P. A.; *Synthesis*, **1993**, 179.
 25. Bestmann, H. J.; Heid, H. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 336.
 26. Mirza, S.; Harvey, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4111.
 27. Jiang, S.; Mekki, B.; Singh, G.; Wightman, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5505.
 28. Lange, G. L.; Otulakowski, J. A.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5093.
 29. Ried, W.; Keller, H.; *Chemische Berichte*, **1956**, 89, 2578.
 30. Miller, W.; Spady, J.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 3402.
 31. Tullock, C.W.; McElvain, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 961.
 32. Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; McLaughlin, K. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3539.
 33. Rall, T. W.; Schleifer, L. S.; *Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies*, Pergamon Press: New York, **1990**, 436.
 34. Loscher, W.; *Pharm. Weekblad. Sci.*, **1992**, 14, 139.
 35. Palaty, J.; Abbott, F. S.; *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3398.
 36. Evans, D. A.; Sjogren, E. B.; Bartroli, J.; Dow, R. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4957.
 37. Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6141.
 38. Mander, L. N.; Sethi, S. P.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5425.
 39. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D.; *Organic Syntheses, Wiley: New York*, **1973**, Collect. Vol. V, 547.
 40. Silveira, A. Jr.; Mehra, Y. R.; Atwell, W. A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3892.
 41. a) Carpino, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 601.
b) Kocienski, P. J., Ansell, J. M.; Ostrow, R. W.; *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3625.
 42. Carpino, L. A.; Rundberg, E. G. S.; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1717.
 43. Lafont P.; Bonnrtt Y.; *German Patent* 1 145 169, **1963**
 44. Serota, S.; Simon, J. R.; Murray, E. B.; Linfield, W. M.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4147.
 45. Meyers, A. I.; Temple, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6644.
 46. Sonawane, H. R.; Bellur, N. S.; Ahuja, J. R.; Kulkarni, D. G.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 163.

-
47. List, B.; Doehring, A.; Fonseca, M. T. H.; Job, A.; Torres, R. R.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 476.
 48. Graff, M.; Dilaimi, A.; Segueineau, P. M.; Rambaud, M.; Vilieras, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1577.
 49. Davies, H. M. L.; Xiang, B.; Kong, N.; Stafford, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7461.
 50. Davies, H. M. L.; *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2459.
 51. Mahmood, S. J.; Brennan, C.; Hossain, M. M.; *Synthesis*, **2002**, 13, 1807.
 52. Davies, S. G.; Ishihara, O.; *Tetrahedron :Asymmetry*, **1991**, 2, 183.
 53. Davies, S. G.; Ishihara, O.; Walters, I. A. S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1994**, 9, 1141.
 54. Lengenhan, J. M.; Gellman, S. H.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6440.
 55. Davis, S. G.; Ichihara, O.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 183.
 56. Shimano, M.; Meijers, A. I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6437.
 57. Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Lin, M.; Jasperse, C. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6615.
 58. Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2886.
 59. Azizi, N.; Saidi, M. R.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 383.
 60. Liu, M.; Sibi, M. P.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7991.
 61. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1994**.
 62. Nishimura, K.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12974.
 63. Asano, Y.; Iida, A.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8973.
 64. Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1047.
 65. Jameleddine, K.; Yakhdan, K.; Jamil, K.; Bechir, B. H.; Denis, G.; *Synth. Comm.*, **2002**, 32, 2719.
 66. Merz, A.; Tomahogh, R.; *Chem. Ber.* **1977**, 110, 96.
 67. Weizmann, C.; Sulzbacher, M.; Bergmann, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1153.
 68. Compere, Jr. E. L.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2565.
 69. Corey, E. J.; Link, O.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1906.
 70. Reeve, W.; *Synthesis*, **1971**, 131.
 71. Reeve, W.; Hoffsommer, J. C.; Aluotta, P. F.; *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 2233.
 72. Jocicz, Z.; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*; **1897**, 29, 97.

-
73. Reeve, W.; Fine, L.W.; *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 1148.
 74. Weizmann, C.; Bergmann, E.; Sulzbacher, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1189.
 75. Jocicz, Z.; *Russ. J. Phys. Chem. Soc.*, **1902**, 34, 96.
 76. Hebert, P.; *Bull. Soc. Chim. France*, **1920**, 27, 50.
 77. Reeve, W.; Woods, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4062.
 78. Reeve, W.; Nees, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 647.
 79. Nerdel, F.; Buddrus, J.; Klamann, D.; *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 1299.
 80. Gustus, E. L.; Stevens, Ph. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 378.
 81. Weizmann, C.; Bergmann, E.; Sulzbacher, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1189.
 82. Wyratt, J. M.; Hazen, G. G., Weinstock, L. M.; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 944.
 83. Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3010.
 84. McClinton, M. A.; McClinton, D. A.; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6555.
 85. Russell, J.; Roques, N.; *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13771.
 86. Folleas, B.; Marek, I.; Normant, J.F.; Saint-Jalmes, L.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 275.
 87. Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7211.
 88. Reeve, W.; Bianchi, R. J.; McKee, J. R.; *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 339.
 89. Merz, A.; *Synthesis*, **1974**, 724.
 90. Kuhl, P.; Muhlstadt, M.; Graeff, J; *Synthesis*, **1976**, 825.
 91. Jones, R. G.; *J. Pharmacol.*, **95**, 71, 1949.
 92. Jones, R. G.; Kornfeld, E. C.; McLaughlin, K. C.; *J. Org. Chem.*, **1950**, 72, 3539.
 93. Gallina, C.; Giordano, C.; *Synthesis*, **1989**, 466.
 94. Lodge, D. in "Excitatory Amino Acids in Health and Disease", *John Wiley & Sons, Inc.*: New York, **1988**.
 95. Dominguez, C.; Ezquerra, J.; Baker, S. R.; Borrelly, S.; Prieto, L.; Espada, M.; Pedregal, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9305.
 96. Khrimian, A. P.; Oliver, J. E.; Waters, R. M.; Panicker, S.; Nicholson, J. M.; Klun, J. A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 37.
 97. Oliver, J. E.; Waters, R. M.; Lusby, W. R.; *Synthesis*, **1994**, 273.
 98. Corey, E. J.; Helal, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5227.
 99. Lai, J. T.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1965.
 100. Blanchet, J.; Zhu, J.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4449.
 101. Johnson, A. R.; Marletta, M. A.; Dyer, R. D.; *Biochemistry*, **2001**, 40, 7736.

-
102. Harnden, M. R.; Bailey, S.; Boyd, M. R.; Taylor, D. R.; Wright, N. D.; *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 82.
 103. Peng, L.; Li, Q. S.; Fang, W. H.; Fu, C. J.; Zhang, J.; *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, 382, 126.
 104. Huan, Z.; Landgrebe, J.; Peterson, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2829.
 105. Liu, Y.; Zhang, Z.; Pei, L.; Chen, Y.; Chen, C.; *Chem. Phys.*, **2004**, 303, 255.
 106. Mieusset, J-L; Brinker, U. H.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3363.
 107. Kryachko, E. S.; Zeegers-Huyskens, T.; *J. Mol. Struct.*, **2002**, 615, 251.
 108. Jia, B. Laib, J.; Lobo, R. F. M.; Brooks, P. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13896.
 109. Robinson, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 1663.
 110. Huan, Z.; Landgrebe, J. A.; Peterson, K.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4519.
 111. Martin, C. W.; Gill, H. S.; Landgrebe, J. A.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1898.
 112. Volatron, F.; Anh, N. T.; Jean, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2359.
 113. Surya Prakash, G.; Ellis, R. W.; Felberg, J. D.; Olah, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1341.
 114. Feller, D.; Davidson, E. E.; Borden, W. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2513.
 115. Evanseck, J. D.; Houk, K. N.; *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, 5518.
 116. Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Moss, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1770.
 117. LaVilla, J.; Goodman, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2623.
 118. Pliego, J. R.; De Almeida, W.B.; *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 12410.
 119. Pliego, J.; De Almeida, W.; *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 3582.
 120. Hammond, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 334.
 121. Weber, J.; Xu, L.; Brinker, U. H.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4537.
 122. Merrer, D. C.; Rablen, P. R. ; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1630.
 123. Keating, A. E.; Merrigan, S. R.; Singleton, D. A.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3933.
 124. Purvis, G.; Bartlett, R.; *J. Chem. Phys.*, **1982**, 76, 1910.
 125. Borisov, Y. A.; Arcia, E. E.; Mielke, S. L.; Garrett, B. G.; Dunning, T. H. Jr.; *J. Phys. Chem.*, **2001**, 105, 7724.
 126. Ying, J.; Leung, K.; *Phys. Rev. A.*, **1996**, 53, 1476.
 127. Stewart, J. J. P.; *J. Comp. Aid. Mol. Design.*, **1990**, 4, 1.
 128. Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1294.
 129. Fletcher, R.; Powell, M. J. D.; *Comput. J.*, **1966**, 6, 163; Fletcher, R.; *Comput. J.* **1965**, 8, 33; Davidon, W.; *Comput. J.*, **1968**, 10, 163.

-
130. Broyden, C. G. *Journal Inst. Mathem. Appl.*, **1970**, 6, 222.
131. Vitnik, V. D.; Ivanović, M. D.; Vitnik, Ž. J.; Đorđević, J. B.; Žižak, Ž. S.; Juranić, Z. D.; Juranić, I. O.; *Synthetic Comm.*, **2009**, 39, 1457.
132. McKenzie, A.; Walker, N.; *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 356
133. Dockx, J.; *Synthesis*, **1973**, 441.
134. Smith, M. B.; March, J.; *Advanced Organic Chemistry*. New York: Wiley Interscience., 5th edition, **2001**, 1218.
135. Bianco, A.; Brufani, M.; Manna, F.; Melhioni, C.; *Carbohydrate Research*, **2001**, 332, 23.
136. Bruce, W. F.; *Organic Synthesis*, **1937**, 17, 1.
137. Van Dam, Mathieu, J. D.; *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1964**, 83, 31.
138. El-Ashry, El Sayed H., Amer, Adel, Labib, George H., Abdel Rahman, Mohamed M., El-Massry, Abdel M.; *J. Heter. Chem.*, **1987**, 24, 63.
139. Janssen, P. A.; U. S. Patent **1964**, no. 3141823.
140. Kiricojević, V. D.; Magistarska teza: „Sinteza 4,4-disupstutuisanih piperidina sa mogućim farmakološkim dejstvom“, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, **2000**.
141. Kiricojević, V. D.; Diplomski rad „Sinteza seco-Fentanila“, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu, **1990**.
142. Ivanović, M.; Mićović, I.; Vučković, S.; Prostran, M.; Todorović, Z.; Ivanović, E.; Kiricojević, V.; Đorđević, J.; Došen-Mićović, Lj.; *J. Serb. Chem. Soc.*, **2004**, 69, 955.
143. Meyer, C.; Piva, O.; Jean-Pierre, P.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4479.
144. Gravel, D.; Labelle, M.; *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 1874.
145. Cossy, J.; Thellend, A.; *Synthesis*, **1989**, 753.
146. Mitchell, J.; Preston, W. H. , Jr.; *Science*, **1953**, 118, 518.
147. Preston, W. H. Jr.; Mitchell, J.; Reeve, W.; *Science*, **1954**, 119, 437.
148. Reeve, W.; Pickert, P.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1932.
149. Linder, P.; Craig, J.; Walton, T.; *Plant Physiol.*, **1957**, 32, 572.
150. Mitchell, J.; Smale, B.; Preston, W. H. Jr.; *J. Agr. Food Chem.*, **1959**, 7, 841.
151. Barthel, W.; Leon, J.; Hall, S.; *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 485.
152. Leon, J.; Barthel, W.; Hall, S.; *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 490.
153. Jacobs, R.; *Bull.Soc. Chim.*, **1940**, 7, 581.
154. Vitnik, Ž. J.; Kiricojević, V. D.; Ivanović, M. D.; Juranić, I. O.; *International Journal of Quantum Chemistry*, **2006**, 106, 1323.
155. Hammond, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 334.

-
156. Rouzaud, J.; Cauquil, G. L.; *Bull. Chem. Soc. France*, **1964**, 11, 2908.
 157. Outurquin, F.; Paulmier, C.; *Synthesis*, **1989**, 690.
 158. MacPeck, D. L.; Starcher, P. S.; Philips, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 680.
 159. Smissmann, E. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5805.
 160. Jason, E. F.; Fields, E. K.; U. S. Patent **1962**, no. 19591106.
 161. Myrbah, B.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 5327.
 162. Boorman, E. J.; Linstead, R. P.; *J. Chem. Soc.*, **1935**, 258.
 163. Mander, L. N.; Turner, J. V.; *Aust. J. Chem.*, **1980**, 33, 1559.
 164. Chang, J.; Xie, W.; Wang, L.; Ma, N.; Cheng, S.; Xie, J.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 397.
 165. Saegebarth, K.; *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2212.
 166. Morosawa, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1960**, 33, 1113.
 167. Obase, H.; Nakamizo, N.; Takai, H.; Teranishi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2853.
 168. Beger, J.; Thielemann, C.; *J. Prakt. Chem. (Leipzig)*, **1981**, 323, 337.
 169. Ohno, M; Abe, T.; *J. Immunol. Methods*, **1991**, 145, 199.
 170. Mosmann, T.; *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55.
 171. Juranić, Z.; Radulović, S.; Joksimović, J.; Juranić, I.; *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **1998**, 17, 269.
 172. Stewart, J. J. P.; *J. Comp. Chem.*, **1989**, 10, 209.
 173. Stewart, J. J. P.; *J. Comp. Chem.*, **1989**, 10, 221.

8. BIOGRAFIJA

Vesna D. Vitnik (Kiricojević) rođena je 17. 04. 1967. godine u Kladovu, od oca Dimitrija i majke Ljiljane Kiricojević.

Osnovnu i srednju školu završila je u Negotinu. Prirodno-matematički fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1986. i diplomirala na istom 1990. sa prosekom ocena 9,37 (student-generacije PMF za školsku 1989/1990. godinu). Diplomski rad pod naslovom: "Sinteza *seco*-Fentanila", (Galenikina nagrada za najbolje urađen diplomski rad za 1990. godinu), odbranila je na Katedri za organsku hemiju.

Godine 1990. upisala je poslediplomske studije na Katedri za organsku hemiju, Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Magistarski rad pod naslovom: "Sinteza 4,4-disupstituisanih piperidina sa mogućim farmakološkim dejstvom" odbranila je 1. 02. 2000. na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Zaposlena je u Institutu za Hemiju, Tehnologiju i Metalurgiju, Centar za hemiju, od 1990. godine

Прилог

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Потписани/а

Изјављујем да је електронска верзија моје докторске дисертације

Експериментално и рачунарско проучавање механизма реакције кетона са
бромоформом

коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума
Универзитета у Београду** истоветна штампаној верзији која се налази у фонду
Универзитетске библиотеке „Светозар Марковић“.

Потпис

У Београду, 23.04.2014.



Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Витник Весна Д.

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Експериментално и рачунарско проучавање механизма реакције кетона са бромформом

- 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

У Београду, _____ 15.04.2014. _____

V. Vitnik

Прилог 2.

Изјава о коришћењу

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

Експериментално и рачунарско проучавање механизма реакције кетона са бромформом

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

У Београду, _____ 15.04.2014. _____

V. Vitnik