

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Mr Zdravko Džambaski

**2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDIN-S-
OKSIDI: SINTEZA, STRUKTURA I
HEMIJSKE TRANSFORMACIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Zdravko Džambaski, M.Sc.

**2-ALKYLIDENE-4-OXOTHIAZOLIDINE
S-OXIDES: SYNTHESIS, STRUCTURE
AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015

Mentor:

Dr Marija Baranac-Stojanović, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Dr Dragana Milić, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Vlatka Vajs, naučni savetnik
Centar za hemiju IHTM-a, Univerzitet u Beogradu

Datum odbrane: _____

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

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

Zahvaljujem se dr Dragani Milić, vanrednom profesoru Hemijskog fakulteta, i dr Vlatki Vajs, naučnom savetniku Centra za hemiju IHTM-a, na korisnim savetima i sugestijama u toku pisanja rada.

Posebno se zahvaljujem kolegama iz laboratorije 531 dr Milovanu Stojanoviću, dr Jovani Aleksić, dr Bojanu Bondžiću i dr Aleksandru Rašoviću na prijateljskoj pomoći i podršci u toku izrade ovog rada.

Dugujem zahvalnost i saradnicima Odeljenja za instrumentalnu analizu Centra za hemiju IHTM-a, gde su snimljeni spektri i urađene mikroanalize.

Svojoj porodici se zahvaljujem za neizmernu podršku i razumevanje.

2-Alkiliden-4-oksotiazolidin-S-oksidi: sinteza, struktura i hemijske transformacije

Rezime:

Sulfoksidna funkcionalna grupa je česta u farmakološki značajnim jedinjenjima, a literaturni podaci ukazuju na to da uvođenje ove funkcionalne grupe u tiazolidinski prsten može da poveća biološku aktivnost molekula koji sadrže ovaj strukturni fragment. Iako je sinteza, hemijsko ponašanje i biološka aktivnost 4-oksotiazolidinskih S-oksida predmet interesovanja velikog broja hemičara, podaci o stereohemijskom nivou strukture često nedostaju ili su nedovoljno jasno predstavljeni. S tim u vezi, detaljno ispitivanje reakcije oksidacije sumpora kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina, kao i stereohemijska karakterizacija proizvoda od značaja su za utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti pri oksidaciji različitih cikličnih i acikličnih organskih sulfida koji poseduju stereogeni centar u susedstvu atoma sumpora.

U skladu sa postavljenim ciljevima, nakon optimizacije reakcionih uslova sintetizovana je serija 4-oksotiazolidinskih S-oksida oksidacijom atoma sumpora kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina koji se razlikuju po supstituentima vezanim za egzocikličnu dvostruku vezu, atom azota i C(5) položaj prstena. Oksidacijom pomoću *m*-CPBA 5-supstituisani 4-oksotiazolidinski sulfoksidi dobijeni su kao smese dva diastereomera uz umerenu diastereoselektivnost koja varira od 57-74% diastereomernog viška.

Relativna konfiguracija 5-supstituisanih sulfoksida određena je korelacijom eksperimentalno i teorijski dobijenih NMR podataka. Strukture polaznih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina i sintetizovanih tiazolidinonskih S-oksida optimizovane su na DFT nivou, korišćenjem B3LYP funkcije i 6-31G* baznog seta, u gasnoj fazi. NMR hemijska pomeranja izračunata su primenom GIAO metode, na istom nivou teorije, u gasnoj fazi i u prisustvu rastvarača.

Na osnovu eksperimentalnih i računski dobijenih rezultata utvrđeno je da je proces oksidacije 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina kinetički kontrolisan, pri čemu lakšim prilaskom reagensa (*m*-CPBA) sa sterno manje zaštićene strane u većoj količini nastaje manje stabilan *anti*-izomer. U toku obrade reakcione smese dolazi do uravnotežavanja pa se kao krajni proizvod dobijaju smese obogaćene termodinamički favorizovanim *sin*-izomerom. Veća stabilnost *sin*-izomera posledica je intramolekulskog C(5')H...OS 1,5-vodoničnog vezivanja i jače $\sigma_{C(5)-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ hiperkonjugacione interakcije nasuprot slabijoj $\sigma_{C(5)-C(5')} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ interakciji kod *anti*-izomera.

Specifična reaktivnost β -keto-sulfoksidnog i vinil-sulfoksidnog fragmenta 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida omogućava novi pristup za dalju regioselektivnu funkcionalizaciju proučavanih tiazolidinonskih derivata. U tom smislu, drugi tematski deo ove doktorske teze odnosi se na proučavanje elektrofilima inicirane transformacije sintetizovanih sulfoksida.

Reakcijom 5-nesupstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida sa različitim aktivatorima Pummerer-ove reakcije (Ac_2O , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{CO}$, SOCl_2 , SOBr_2), uz variranje eksperimentalnih uslova regioselektivno su dobijene dve vrste proizvoda: C(5) funkcionalizovani proizvodi i proizvodi supstitucije vinilnog vodonikovog atoma hlorom. Na osnovu detaljne analize eksperimentalnih rezultata, a u skladu sa poznatim literaturnim podacima, nastajanje 5-supstituisanih proizvoda objašnjeno je mehanizmom reakcije koji je predložen za klasično Pummerer-ovo premeštanje. Kako bi se objasnilo uvođenje atoma hlora u vinilni položaj predložen je i eksperimentalno dokazan mehanizam reakcije prema kome vinil-hloridi nastaju elektrofilnim hlorovanjem elektronima bogatog β -ugljenikovog atoma egzociklične dvostruke veze. Izvor hloronijum-jona je hlorsulfonijumova so koja nastaje napadom hloridnog jona na atom sumpora aktiviranog tiazolidinonskog sulfoksida.

Na osnovu našeg proučavanja literature, do sada je bio poznat samo jedan primer dobijanja vinil-hlorida pod uslovima Pummerer-ove reakcije, koji je objašnjen nukleofilnim napadom hloridnog anjona na dvostruku vezu aktiviranog vinil-sulfoksida. Pored toga, ispitivanje regioselektivnosti Pummerer-ovog premeštanja na alkil-alkenil-sulfoksidima nije rađeno i može biti od značaja za planiranje sinteza koje uključuju slične sisteme kao intermedijere.

Ključne reči: 2-alkiliden-4-oksotiazolidinski *S*-oksidi, stereochemija sulfoksida Pummerer-ova reakcija, hlorsulfonijum-jon, DFT izračunavanja, regioselektivnost, diastereoselektivnost, $\text{CH}\cdots\text{O}$ vodonična veza

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

UDK: 547

2-Alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides: synthesis, structure and chemical transformations

Resume:

The sulfoxide functional group is common in pharmaceutically important compounds and many sulfoxides are known to have high biological activity. Sulfur oxidation of 4-oxothiazolidine may result in more potent compounds. Although synthesis, chemical behavior, and biological activity of 4-oxothiazolidine S-oxides have been frequently investigated, no information concerning their diastereomeric purity or stereochemical structure has been given usually. Having this in mind, detailed investigation of 2-alkylidene-4-oxothiazolidine oxidation reaction and stereochemical characterization of sulfoxide products should be of interest for further investigations of sulfur oxidation in acyclic and cyclic sulfides having stereogenic center adjacent to sulfur atom.

In accordance with the aims of this thesis, after initial screening of different oxidizing agents, a series of 5-substituted and 5-unsubstituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides were synthesized by the sulfur-oxidation of the parent sulfides with *m*-CPBA. The products were obtained in good yields, 51-95%, and with moderate diastereoselectivity in case of 5-substituted derivatives (de 54-74%).

The relative configuration of 5-substituted sulfoxides was determined by means of NMR spectroscopy and DFT theoretical calculations. The structures of starting 2-alkylidene-4-oxothiazolidines and sulfoxides were optimized in the gas phase at the B3LYP/6-31G* level. NMR chemical shifts were calculated by using the GIAO method, at the same level of theory in the gas phase and with inclusion of solvent.

On the basis of experimental and computational results it was found that the stereochemistry of the oxidation step was kinetically controlled by the reagent (*m*-CPBA) approach from the sterically less hindered side. Less stable *anti*-isomer was initially formed, but it underwent epimerization to the mixture enriched in the more stable *syn*-isomer, during the work-up process. The higher stability of *syn*-isomers was ascribed to the stronger hyperconjugative $\sigma_{C(5)-H} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$ interaction versus the weaker $\sigma_{C(5)-C(5')} \rightarrow \sigma_{S-O}^*$ delocalization in their *anti*-counterparts and to the existence of intramolecular 1,5-C(5')H...O hydrogen bonds.

Specific reactivity of β -keto sulfoxide and vinyl sulfoxide fragments present in 2-alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides offer a possibility for further regioselective functionalization of the studied thiazolidinone derivatives. Another important issue of this

thesis was related to thorough study of the electrophile-initiated reactions of the obtained sulfoxides.

The reactions of 5-unsubstituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidine *S*-oxides with Ac₂O, TFAA, SOCl₂ and SOBr₂ proceeded with absolute regioselectivity leading to α -substituted sulfides or vinyl-chloro derivatives. On the basis of detailed examination of experimental results and literature data, the formation of 5-substituted products was rationalized by the mechanism proposed for classical Pummerer rearrangement. The mechanism for the formation of vinyl chlorides was postulated. According to proposed mechanism the sulfur of activated sulfoxide was attacked by the chloride anion forming, after elimination of SO₂ and Cl⁻, the chlorosulfonium salt, which act as a chloronium ion source. The β -vinylic carbon was attacked intramolecularly by an electrophilic chlorine, followed by proton loss to afford vinyl chlorides. The intermediacy of the chlorosulfonium salt and electrophilic chlorine transfer from the sulfur to the β -vinylic carbon atom were confirmed experimentally.

To the best of our knowledge, the formation of a vinyl chloride under Pummerer reaction conditions has only one precedent and was rationalized by an intramolecular chloride transfer to the β -vinylic carbon of the activated sulfoxide. In addition, for the first time observed and defined regioselectivity should be of interest for further synthetic application of Pummerer-type reactions on this and similar systems, containing pharmacologically important thiazolidine ring.

Keywords: 2-alkylidene-4-oxothiazolidine *S*-oxides, sulfoxide stereochemistry, Pummerer reaction, chlorosulfonium ion, DFT calculations, regioselectivity, diastereoselectivity, CH \cdots O hydrogen bond

Academic Expertise: Chemistry

Field of Academic Expertise: Organic chemistry

UDK: 547

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	4
2.1. SULFOKSIDI	4
2.1.1. Priroda sumpor-kiseonik veze i geometrija sulfoksida	4
2.1.2. Značaj sulfoksida	5
2.1.3. Određivanje konfiguracije sulfoksida	9
2.1.4. Sinteza sulfoksida	10
2.1.4.1. Diastereoselektivne oksidacije sulfida	12
2.2. REAKCIJE PUMMERER-OVOG TIPA	23
2.2.1. Istorijat Pummerer-ove reakcije	23
2.2.2. Varijante Pummerer-ove reakcije	24
2.2.2.1. Klasična Pummerer-ova reakcija	24
2.2.2.2. Pummerer-ova fragmentacija	25
2.2.2.3. Prekinuta Pummerer-ova reakcija	27
2.2.2.4. Vinilogna Pummerer-ova reakcija	27
2.2.2.5. Aditivna Pummerer-ova reakcija	28
2.2.2.6. Konektivna Pummerer-ova reakcija	29
2.2.3. Generisanje tionijum-jona	29
2.2.4. Tionil-hlorid kao aktivator reakcija Pummerer-ovog tipa	34
2.3. HLORSULFONIJUM-SOLI KAO IZVOR POZITIVNOG HLORA	41
3. NAŠI RADOVI	46
3.1. SINTEZA I KARAKTERIZACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.1-3.3	49
3.2. SINTEZA I KARAKTERIZACIJA N-SUPSTITUISANIH 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.17-3.19	52
3.3. OKSIDACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.17-3.19	61
3.4. FUNKCIONALIZACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH S-OKSIDA: ISPITIVANJE REAKCIJA PUMMERER-OVOG TIPA	88
3.4.1. Mehanizam reakcije 4-oksotiazolidinskih S-oksida 3.20 sa tionil-hloridom	98

4. EKSPERIMENTALNI DEO	104
4.1. OPŠTE NAPOMENE	104
4.2. SINTEZA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1-3.3	105
4.2.1. Sinteza 5-nesupstituisanih-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.1a-e	105
4.2.1.1. (Z)-Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.1a)	105
4.2.1.2. (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.1b)	105
4.2.1.3. (Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.1c)	106
4.2.1.4. (Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.1d)	106
4.2.1.5. (4-Oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.1e)	107
4.2.2. Sinteza 5-metil-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.2a-d	108
4.2.2.1. (Z)-Etil-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.2a)	108
4.2.2.2. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.2b)	108
4.2.2.3. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.2c)	109
4.2.2.4. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.2d)	109
4.2.3. Sinteza 5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.3a-c	110
4.2.3.1. (Z)-Etil-(5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.3a)	110
4.2.3.2. (Z)-(5-Etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.3b)	111
4.2.3.3. (Z)-(5-Etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.3c)	111
4.3. N-ALKILOVANJE 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1-3.3	112
4.3.1. N-alkilovanje 5-nesupstituisanih 4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.1	112
4.3.1.1. (Z)-Etil-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17a)	112
4.3.1.2. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.17b)	113
4.3.1.3. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.17c)	114
4.3.1.4. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.17d)	115
4.3.1.5. (4-Oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)proanamid (3.28a)	116
4.3.1.6. (3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.17e)	116
4.3.1.7. (Z)-Etil-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17f)	117
4.3.1.8. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.17g)	118
4.3.1.9. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.17h)	119
4.3.1.10. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.17i)	120
4.3.1.11. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.17j)	121
4.3.1.12. (Z)-Etil-(3-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17k)	122
4.3.1.13. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17l)	122

4.3.2. N-alkilovanje 5-metil-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.2	123
4.3.2.1. (Z)-Etil-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18a)	123
4.3.2.2. (Z)-(3,5-Dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.18b)	124
4.3.2.3. (Z)-(3,5-Dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.18c)	125
4.3.2.4. (Z)-(3,5-Dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletetil)etanamid (3.18d)	126
4.3.2.5. (E)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletetil)proanamid (3.28b)	127
4.3.2.6. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletetil)proanamid (3.28b)	127
4.3.2.7. (Z)-Etil-(3-benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18e)	128
4.3.2.8. (Z)-(3-Benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.18f)	129
4.3.2.9. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-3,N-difeniletetilproanamid (3.28c)	130
4.3.2.10. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18g)	130
4.3.3. N-alkilovanje 5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.3	131
4.3.3.1. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.19a)	131
4.3.3.2. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.19b)	132
4.4. OKSIDACIJA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.17-3.19	133
4.4.1. Sinteza 5-nesupstituisanih 1,4-dioksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.20	133
4.4.1.1. (Z)-Etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20a)	133
4.4.1.2. (Z)-Etil-(3-metil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.30a)	134
4.4.1.3. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.20b)	134
4.4.1.4. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.20c)	135
4.4.1.5. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletetil)etanamid (3.20d)	136
4.4.1.6. (Z)-Etil-(3-benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20e)	137
4.4.1.7. (Z)-Etil-(3-benzil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.30e)	138
4.4.1.8. (Z)-(3-Benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.20f)	139
4.4.1.9. (Z)-(3-Benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.20g)	140
4.4.1.10. (Z)-Etil-(3-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20h)	140
4.4.1.11. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20i)	141
4.4.1.12. (Z)-Etil-(1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20j)	142
4.4.2. Sinteza 5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.21	143
4.4.2.1. (Z)-Etil-(3,5-dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21a)	143

4.4.2.2. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.21b)	144
4.4.2.3. (Z)-(3,5-Dimetil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.31b)	145
4.4.2.4. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid (3.21c)	146
4.4.2.5. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid (3.21d)	147
4.4.2.6. (Z)-(3,5-Dimetil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid (3.31d)	148
4.4.2.7. (Z)-Etil-(3-benzil-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21e)	149
4.4.2.8. (Z)-(3-Benzil-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid (3.21f)	150
4.4.2.9. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21g)	151
4.4.3. Sinteza 5-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.22	152
4.4.3.1. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.22a)	152
4.4.3.2. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -feniletanamid (3.22b)	154
4.5. REAKCIJA 5-NESUPSTITUISANIH 1,4-DIOKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.20 SA INICIJATORIMA PUMMERER-OVE REAKCIJE	155
4.5.1. Sinteza 5-acetoksi-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.36	155
4.5.1.1. (Z)-Etil-(5-acetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.36a)	155
4.5.1.2. (Z)-(5-Acetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.36b)	156
4.5.2. Sinteza 5-hidroksi-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.37	157
4.5.2.1. (Z)-Etil-(5-hidroksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.37a)	157
4.5.2.2. (Z)-Etil-(5-trifluoracetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.43a)	158
4.5.3. Sinteza 5-brom-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.38	158
4.5.3.1. (Z)-Etil-(5-brom-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.38a)	158
4.5.3.2. (Z)-Etil-(5,5-dibrom-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.53a)	159
4.5.4. Sinteza 5-hlor-4-oksotiazolidin-2-alkiliden derivata 3.39	159
4.5.4.1. (Z)-Etil-(5-hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.39a)	159
4.5.4.2. (Z)-(5-Hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.39b)	160
4.5.4.3. (Z)-(5-Hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)- <i>N</i> -(2-feniletil)etanamid (3.39c)	160
4.5.5. Sinteza 4-oksotiazolidin-2-alkiliden vinil-hlorida 3.40	161
4.5.5.1. (<i>E</i>)-Etil-2-hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40a)	161

4.5.5.2. (Z)- i (E)-2-Hlor-2-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)- 1-feniletanon (3.40b)	162
4.5.5.3. (E)-2-Hlor-2-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.40c)	163
4.5.5.4. (E)-Hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.40d)	164
4.5.5.5. (E)-Etil-2-hlor-2-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40e)	164
4.5.5.6. (Z)-Etil-2-hlor-2-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40f)	165
4.5.5.7. (E)-Etil-2-hlor-2-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40f)	166
5. ZAKLJUČAK	167
6. CONCLUSION	171
7. LITERATURA	172
8. BIOGRAFIJA	187

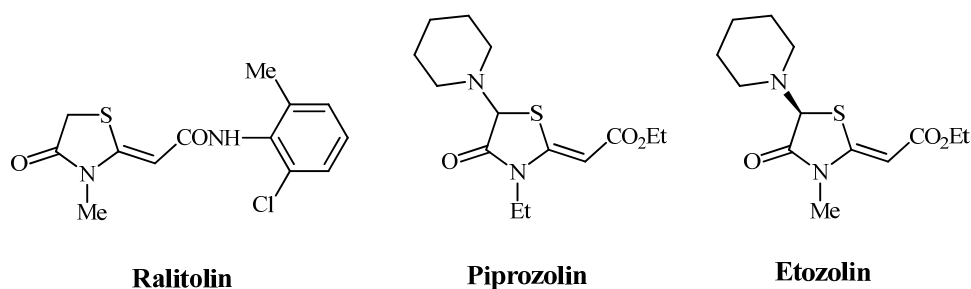
1. UVOD

Jedinjenja koja sadrže 4-oksotiazolidinski prsten **1.1** pokazala su se kao korisni prekursori za sintezu raznovrsnih heterocikličnih jedinjenja.¹⁻⁴ Pored toga, iz prirodnog materijala izolovana i sintetički dobijena jedinjenja koja sadrže navedeni strukturni fragment, pokazuju širok opseg biološkog dejstva.⁵⁻⁸



Slika 1.1. 4-Oksotiazolidinski prsten (**1.1**) i 2-alkiliden-4-oksotiazolidin (**1.2**)

Posebnu pažnju hemičara privlače 4-oksotiazolidini **1.2**, koji na atomu ugljenika C(2) sadrže egzocikličnu ugljenik-ugljenik dvostruku vezu sa elektron-akceptorskom grupom na C(2') ugljenikovom atomu (Slika 1.1).⁹ Pored raznolike hemijske reaktivnosti, neka od jedinjenja 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskog tipa registrovana su kao netoksične aktivne supstance u tretmanu neuroloških bolesti (Ralitolin – antiepileptik),¹⁰⁻¹² bolesti jetre (Piprozolin – holeretik),¹³ i visokog krvnog pritiska (Etozolin – antihipertenziv i diuretik) (Slika 1.2).¹⁴⁻¹⁷

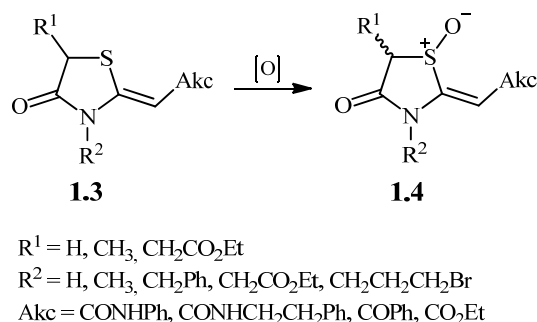


Slika 1.2. Aktivne supstance odobrenih lekova koje sadrže 2-alkiliden-4-oksotiazolidinski fragment

Sulfoksidna funkcionalna grupa je česta u farmakološki značajnim jedinjenjima, a literaturni podaci ukazuju na to da se aktivnost jedinjenja koja poseduju 4-oksotiazolidinski prsten može povećati oksidacijom atoma sumpora.^{18,19} Hemijski

ponašanje i biološka aktivnost 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida predmet su interesovanja velikog broja hemičara i zbog činjenice da metabolička oksidativna transformacija heterocikličnih jedinjenja koja sadrže 4-oksotiazolidinski fragment podrazumeva oksidaciju atoma sumpora.^{20,21} Iako prostorna organizacija molekula značajno utiče na biološku aktivnost jedinjenja, kod tiazolidinskih *S*-oksida stereohemijski podaci često nedostaju ili su nedovoljno jasno predstavljeni. U mnogim slučajevima spektroskopski podaci poslužili su samo za identifikaciju sintetisanih jedinjenja, odnosno potvrdu strukturne promene, dok je malo pažnje poklonjeno odnosima koji postoje između NMR podataka i konfiguracije tiazolidinonskih *S*-oksida.

Naša prethodna istraživanja odnosila su se na sintezu i karakterizaciju novih stereodefinisanih (*Z*)-2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih derivata **1.3** i proučavanje njihove strukture i reaktivnosti. Imajući u vidu napred navedeno, u ovoj doktorskoj disertaciji postavljen je zadatak da se sistematski ispita reakcija oksidacije sumpora do sulfoksida u seriji 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **1.3**, koji se razlikuju po supstituentima vezanim za egzocikličnu dvostruku vezu, atom azota i C(5) položaj prstena (Shema 1.1). Stereohemijska karakterizacija 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida **1.4** od značaja je za utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti pri oksidaciji različitih cikličnih i acikličnih organskih sulfida koji poseduju stereogeni centar u susedstvu atoma sumpora.



Shema 1.1

Specifična reaktivnost β -keto-sulfoksidnog i vinil-sulfoksidnog fragmenta 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida **1.4** omogućava novi pristup za dalju funkcionalizaciju proučavanih tiazolidinonskih derivata. U tom smislu, drugi tematski deo ove doktorske teze odnosi se na proučavanje elektrofilima inicirane transformacije sulfoksida **1.4**, odnosno ispitivanje reakcija Pummerer-ovog tipa koje mogu voditi daljoj funkcionalizaciji tiazolidinonskog prstena. Na osnovu našeg proučavanja

literature, ispitivanje regioselektivnosti Pummerer-ovog premeštanja na alkil-alkenil-sulfoksidima nije rađeno i može biti od značaja za planiranje sinteza koje uključuju slične sisteme kao intermedijere.

U *Opštem delu* ove disertacije prikazane su karakteristike sulfinilne funkcionalne grupe i dat kratak pregled postupaka za dobijanje sulfoksida. Odabranim primerima iz literature ilustrovani su faktori koji utiču na stereochemijski ishod oksidacije sulfida primenom ahiralnih oksidacionih sredstava, kao i metode koje se koriste za određivanje konfiguracije stereogenog atoma sumpora sulfinilne funkcionalne grupe. Opisane su reakcije Pummerer-ovog tipa, sa osvrtom na mehanizam, karakteristike supstrata i inicijatora, kao i sintetički značaj ove transformacije. Posebna pažnja posvećena je reakcijama sulfoksida koje su inicirane tionil-hloridom, kao i hemiji hlorsulfonijum-jona koja je značajna za naša istraživanja.

Rezultati naših proučavanja detaljno su prikazani i diskutovani u *Našim radovima*. Prvi i drugi deo ovog poglavlja opisuje sintezu polaznih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina i regioselektivnu funkcionalizaciju azotovog atoma tiazolidinonskog prstena. Treći deo ovog poglavlja odnosi se na sintezu 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih S-oksida. Opisan je postupak za stereochemijsku karakterizaciju 5-supstituisanih derivata kombinovanjem eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih NMR podataka. Posebna pažnja posvećena je eksperimentalnim i strukturnim činionicima koji utiču na diastereoselektivnost proučavane reakcije. U četvrtom delu razmatra se reakcija dobijenih sulfoksida sa aktivatorima kao što su: anhidrid sirćetne kiseline, anhidrid trifluorsirćetne kiseline, tionil-hlorid i tionil-bromid. Diskutuje se mehanizam reakcije i uticaj eksperimentalnih uslova na regioselektivnost reakcije proučavanih tiazolidinonskih S-oksida pod Pummerer-ovim reakcionim uslovima.

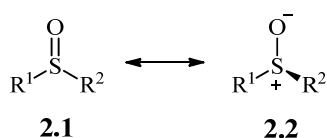
U *Eksperimentalnom delu* su dati detaljni sintetički postupci, kao i spektralna karakterizacija svih dobijenih jedinjenja. Sastavni delovi disertacije su i *Zaključak* na srpskom i engleskom jeziku, *Literatura* i kratka *Biografija*.

2. OPŠTI DEO

2.1. SULFOKSIDI

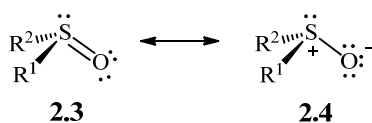
2.1.1. Priroda sumpor-kiseonik veze i geometrija sulfoksida

Sulfoksidi su hemijska jedinjenja koja sadrže sulfinilnu funkcionalnu grupu vezanu za dva atoma ugljenika. Obično se prikazuju Lewis-ovim formulama **2.1** i **2.2** (Shema 2.1), gde su R^1 i R^2 organske grupe, pri čemu se, prividnom analogijom sa karbonilnom funkcionalnom grupom, zanemaruje stereohemijski aspekt, odnosno stvaran prostorni raspored atoma u molekulu.



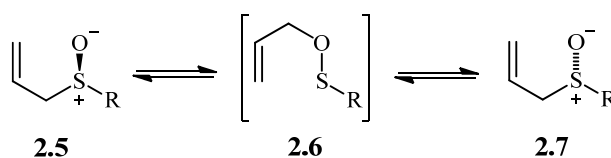
Shema 2.1

Dvostruka veza između atoma sumpora i kiseonika se razlikuje od dvostruke veze između ugljenika i kiseonika (na primer u ketonima) koja uslovljava planarnu geometriju molekula. Za razliku od ugljenika, sumpor ne gradi tipičnu p - p π vezu sa kiseonikom, već se smatra da kiseonik donira elektrone nedeljenog elektronskog para iz $2p$ orbitale u praznu $3d$ orbitalu atoma sumpora,^{22,23} gradeći d_{π} - p_{π} vezu.²⁴ Preklapanje d orbitale sumpora i p orbitale kiseonika omogućava tetraedarsku sp^3 hibridizaciju atoma sumpora. Kao element šesnaeste grupe periodnog sistema, sumpor ima šest valencionih elektrona, što kod sulfoksida, nakon građenja veza sa dva ugljenična supstituenta i kiseonikom, ostavlja slobodan elektronski par na atomu sumpora. Prema VSEPR modelu (Valence-Shell Electron-Pair Repulsion) za određivanje geometrije molekula, molekuli sulfoksida imaju trigonalno-piramidalnu geometriju (strukture **2.3** i **2.4**, Shema 2.2) sa tetraedarskim rasporedom elektronskih domena, budući da atom sumpora ima četiri elektronska domena.²⁵



Shema 2.2

Važna odlika sulfoksida je njihova konfiguraciona stabilnost na sobnoj temperaturi. Energetska barijera za inverziju dovoljno je visoka da omogućava postojanje i izolovanje dva enantiomera ($R^1 \neq R^2$). Visina ove barijere kod alkil- i aril-sulfoksida nalazi se u opsegu 35-43 kcal/mol i predstavlja energetska razliku između piramidalne strukture i planarnog prelaznog stanja.^{26,27} Racemizacija piramidalnom inverzijom kod alkil- i aril-sulfoksida vrši se merljivom brzinom samo na temperaturama višim od 200 °C,²⁸ a kod benzilnih sulfoksida pri temperaturi 135-155 °C.²⁹ Izuzetak su alilni sulfoksidi čija se racemizacija objašnjava uzastopnim [2,3] sigmatropnim premeštanjem preko ahiralnog intermedijera **2.6** (Shema 2.3). Na primer, energetska barijera za racemizaciju alil-*p*-tolilsulfoksida iznosi samo 24,7 kcal/mol.²⁸



Shema 2.3

Sulfinilnu grupu je najbolje opisati kao visoko polarizovanu grupu sa parcijalno negativno naelektrisanim kiseonikom i parcijalno pozitivno naelektrisanim sumporom, sa sumpor-kiseonik vezom koja je po svojoj prirodi između jednostruke i dvostruke veze.^{24,30} Ovakav opis u skladu je sa hemijskim ponašanjem sulfoksida.

2.1.2. Značaj sulfoksida

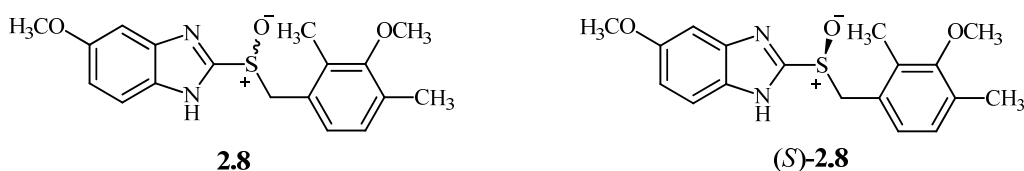
Velika sterna i stereoelektronska razlika između slobodnog elektronskog para, kiseonikovog atoma i dve alkil- ili aril-grupe, supstituenata vezanih za stereogeni atom sumpora, kreira visoko definisano hiralno okruženje oko sulfinilnog atoma sumpora, čineći da je sulfoksidni fragment efikasan nosilac stereoheimijske informacije.^{31,32,33} Pored toga, navedena polarizovanost S–O veze i prisustvo nedeljenog elektronskog para na sumporu, omogućava koordinaciju i kiseonikovog atoma i atoma sumpora sa Lewis-ovim kiselinama i prelaznim metalima, pri čemu nastaju konformaciono stabilni kompleksi. Na ovaj način moguće je ostvariti prenošenje hiralne informacije ne samo u α - i β -položaj, već i na udaljene reakcione centre.³⁴

Pored navedene konfiguracione stabilnosti sulfinilnog fragmenta i efikasnosti u prenošenju stereoheimijske informacije, treća odlika sulfoksida, koja je doprinela

njihovoj širokoj primeni u sintezi velikog broja različitih sintetički korisnih jedinjenja i biološki aktivnih molekula, jeste dostupnost oba enantiomerna oblika. Od kada je Andersen 1962. godine izvršio prvu uspešnu sintezu hiralnih sulfoksida, ova oblast privlači pažnju velikog broja naučnika. Danas su poznati brojni postupci za dobijanje neracemskih sulfoksida koji su detaljno opisani u brojnim revijalnim radovima u poslednjih dvadesetak godina.³⁵⁻⁴⁰ Nove metode, koje obuhvataju optičko razdvajanje sulfoksida (kinetičku rezoluciju), asimetričnu oksidaciju nesimetričnih sulfida i nukleofinu supstituciju na stereogenom atomu sumpora, omogućile su dobijanje oba enantiomerna oblika velikog broja sulfoksida koji poseduju različite sterne i stereoelektronske osobine.

Konfiguraciona stabilnost, efikasno prenošenje stereohemijske informacije i dostupnost oba enantiomerna oblika, čine sulfinilnu funkcionalnu grupu jednim od najefikasnijih i najčešće primenjivanih hiralnih induktora pri građenju ugljenik-ugljenik i ugljenik-heteroatom veza. Primena enantiomerno čistih sulfoksida u asimetričnoj sintezi je oblast hemije koja privlači pažnju velikog broja istraživača, o čemu svedoči broj revijalnih radova koji pokrivaju ovu oblast, a koji su publikovani u poslednjih deset godina.^{38,41-45}

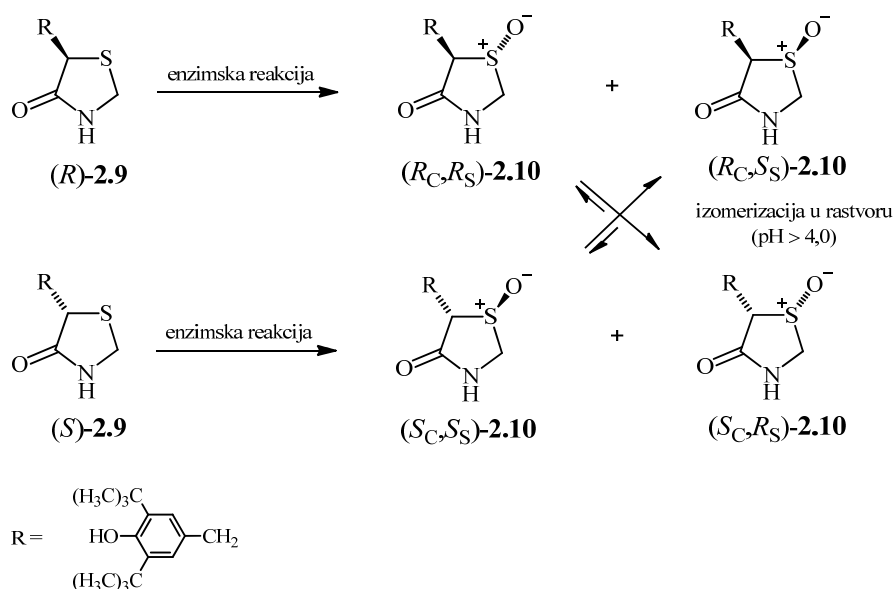
Pored široke upotrebe sulfoksida kao prekursora pri različitim hemijskim transformacijama, bitno je istaći da veliki broj biološki značajnih molekula sadrže stereogeni sulfinilni atom sumpora. Sulfoksidi spadaju u jedinjenja koja imaju važnu ulogu u medicinskoj hemiji i farmakologiji, a primer koji se ističe su sulfinilnomgrupom supstituisani benzimidazoli (Slika 2.1). Ovi molekuli, kao inhibitori protonске pumpe, danas su najpotentniji dostupni lekovi koji se koriste za suzbijanje sekrecije želudačne kiseline. Iako je omeprazol (**2.8**), godinama bio vodeće jedinjenje za suprimiranje produkcije kiseline indukovano različitim poremećajima, danas je enantiomerno čist oblik esomeprazol ((*S*)-**2.8**), trgovački poznat kao Neksijum[®], jedan od najprodavanijih farmaceutskih proizvoda u svetu.^{40,46,47}



Slika 2.1. Omeprazol (**2.8**) i esomeprazol ((*S*)-**2.8**)

Potrebno je istaći da su sulfoksidi proizvodi biološke transformacije velikog broja jedinjenja koja sadrže sumpor.^{24,48,49} Važan metabolički put lekova koji sadrže sulfidnu funkcionalnu grupu jeste njihova oksidativna transformacija, pri čemu se *S*-oksidovani metaboliti mogu izlučiti iz organizma,^{50,51} mogu biti terapijski aktivni,^{52,53} toksični,⁵⁴ ili imaju smanjenu aktivnost u poređenju sa originalnim supstratom.⁵⁵⁻⁵⁷

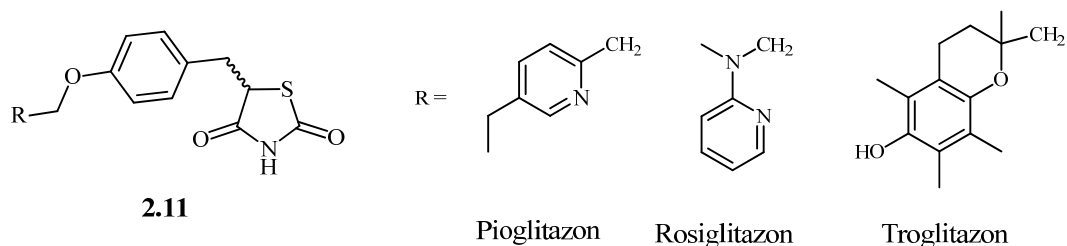
Glavni metaboliti *in vivo* enzimske transformacije tazofelona **2.9**, leka koji se primenjuje pri upalnim procesima probavnog trakta, su diastereomerni *cis*-**2.10** i *trans*-**2.10** sulfoksidi.⁵⁸ U cilju ispitivanja aktivnosti enantiomera tazofelona, s obzirom da se oksidativna biološka transformacija mnogih jedinjenja koja sadrže sumpor vrši stereoselektivno, utvrđeno je da je metabolička promena (*R*)-enantiomera znatno brža, a diastereomerni tazofelon-*S*-oksidi su izolovani u odnosu 3:1 (*cis/trans*) bez obzira od kog se enantiomera polazi (Shema 2.4).⁵⁹



Shema 2.4

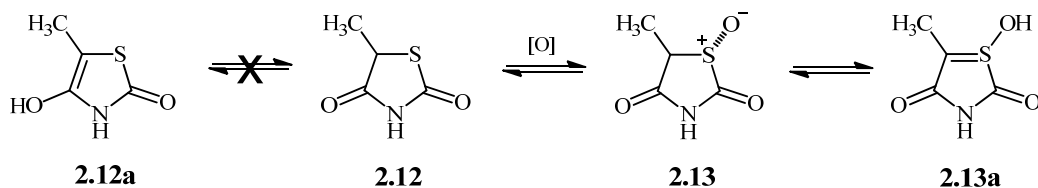
In vitro proučavanjem, utvrđeno je da proizvodi podlezu izomerizaciji u rastvoru pri pH vredostima većim od 4,0, što je posledica bazno-katalizovane epimerizacije hiralnog C-5 ugljenikovog atoma. Slična izomerizacija uočena je kod drugih 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida i drugih α -supstituisanih cikličnih sulfoksida.^{60,61,62}

Proučavanjem glitazona **2.11** (Slika 2.2), klase lekova koja se primenjuje u lečenju dijabetesa tipa 2, utvrđeno je da *S*-enantiomer ima izraženiju biološku aktivnost u odnosu na *R*-enantiomer, ali da terapijska upotreba samo jednog enantiomera nema smisla jer pod fiziološkim uslovima dolazi do brze racemizacije.⁶³



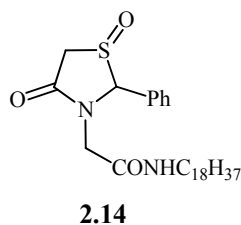
Slika 2.2. Odobreni lekovi koji sadrže glitazonski fragment

Racemizacija je posledica reverzibilne *in vivo* enzimske oksidacije do odgovarajućih sulfoksida koji zbog povećane kiselosti hiralnog centra pod fiziološkim uslovima podležu brzom izomerizaciji. Značaj oksidacije sumpora pri racemizaciji tiazolidindiona potvrđena je teorijskim proučavanjem izomerizacije model jedinjenja 5-metiltiazolidindiona **2.12**.^{63,64} Izračunavanjem stabilnosti enola i sulfoksida, kao i energija prelaznih stanja za **2.12** ⇌ **2.12a** i **2.13** ⇌ **2.13a** procese, odbačena je mogućnost racemizacije preko enolnog oblika pod fiziološkim uslovima (Shema 2.5).



Shema 2.5

Jedinjenja koja poseduju 4-oksotiazolidinski fragment često pokazuju izmenjenu biološku aktivnost pri oksidaciji do odgovarajućih *S*-oksida. Proučavajući antiproliferativno dejstvo 2-aril-4-oksotiazolidin-3-il-amida na pet linija kancera ljudske prostate, Gududuru je uočio da se aktivnost ispitivanih jedinjenja značajno povećava oksidacijom atoma sumpora. Najveće povećanje aktivnosti u poređenju sa referentnim lekovima pokazao je sulfoksid **2.14** (Slika 2.3).¹⁸

Slika 2.3 *N*-oktadecil-2-(2-fenil-1,4-dioksotiazolidin-3-il)acetamid

2.1.3. Određivanje konfiguracije sulfoksida

Imajući u vidu navedeni značaj sulfoksida u organskoj sintezi i biološkim procesima, ne začuđuju mnogobrojni pokušaji da se pronade jednostavna i široko primenljiva metoda za određivanje apsolutne i relativne konfiguracije stereogenog atoma sumpora sulfinilne funkcionalne grupe. Pored kristalografske analize koja omogućava ne samo određivanje apsolutne konfiguracije, već upućuje na specifične inter- i intramolekulske interakcije koje utiču na prostorni raspored atoma u molekulu, instrumentalne metode koje se najčešće koriste za stereoemijsku karakterizaciju jedinjenja jesu optička rotaciona disperzija (ORD), cirkularni dihiroizam (CD) i NMR spektroskopija. Upotreba kristalografske analize ograničena je na jedinjenja koja se mogu dobiti kao dobro definisani monokristali, dok hiroptičke metode (ORD i CD) zahtevaju prisustvo pogodnih hromofora u molekulu i postojanje strukturno sličnih model jedinjenja poznate konfiguracije i optičke aktivnosti.

NMR parametri koji se koriste za određivanje konfiguracije stereogenih centara su NOE korelacije između prostorno bliskih vodonikovih atoma i određene spin-spin konstante kuplovanja koje su zavisne od prostornog rasporeda veza u molekulu. S obzirom da konstante kuplovanja sa kiseonikovim atomom, koje su neophodne za određivanje O–S–C–H ili O–S–C–C torzionih uglova, kao i NOE korelacije za kiseonikov atom, nisu dostupni iz NMR spektara, određivanje konfiguracije sulfoksida direktno iz NMR podataka nije moguće. Na osnovu odnosa koji postoje između konfiguracije sulfinilne grupe i hemijskih pomeranja susednih vodonikovih atoma, predloženo je da sulfinilna grupa utiče na hemijska pomeranja susednih atoma anizotropnim efektom acetilenskog tipa.^{65,66} Određivanje konfiguracije zasnovano na ovom efektu nije pouzdano (generalno primenljivo). Veza između sumpora i kiseonika ima parcijalni karakter jednostruke veze, zbog čega je anizotropni efekat slab,⁶⁷ a položaj hemijskih pomeranja zavisi i od električnih polja i sternih efekata drugih grupa prisutnih u molekulu. Zbog toga se uočene pravilnosti u položaju signala mogu iskoristiti za stereoemijsku karakterizaciju sulfoksida samo u okviru serija strukturno sličnih jedinjenja.

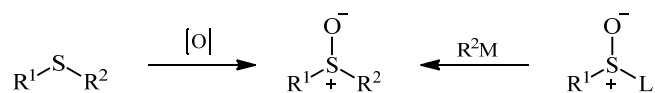
Postoje primeri određivanja konfiguracije sulfoksida ¹H NMR spektroskopijom uz dodatak hiralnih reagenasa hemijskog pomeranja, koji mogu nagraditi komplekse vodoničnim vezivanjem kiselih hidroksilnih grupa i kiseonikovog atoma sulfinilne grupe,^{68,69} ili se kovalentno vezati za stereogeni atom sumpora.⁷⁰ Uspešnost ove metode zavisi od stabilnosti nagrađenih kompleksa, a razlike u veličini indukovanih hemijskih pomeranja diastereomera su obično veoma male ili nesistematične. Pored toga,

predloženi modeli za određivanje konfiguracije sulfinilne grupe nisu našli primenu kod polifunkcionalnih jedinjenja.

S napretkom računarske tehnologije i razvojem softvera za molekularno modelovanje, razvijeno je nekoliko postupaka za određivanje konfiguracije sulfinilne funkcionalne grupe korelacijom eksperimentalno i teorijski dobijenih podataka. Ovi postupci navedeni su u sledećem poglavlju, zajedno sa primerima koji ilustruju stereohemijski ishod pri oksidaciji sulfida pomoću ahiralnih oksidacionih sredstava.

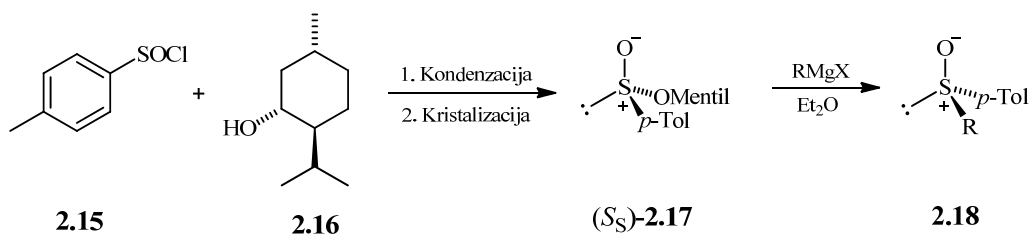
2.1.4. Sinteza sulfoksida

Dva najčešće korišćena sintetička pristupa za dobijanje sulfoksida jesu građenje sumpor–kiseonik veze oksidacijom sulfida i građenje sumpor–ugljenik veze nukleofilnom supstitucijom na atomu sumpora (Shema 2.6). Pored nestereoselektivnih, razvijen je i veliki broj diastereoselektivnih i enantioselektivnih postupaka za sintezu stereodefinisanih sulfoksida.



Shema 2.6

Nukleofilna supstitucija na stereogenom atomu sumpora je metoda koja se najčešće primenjuje za dobijanje enantiomerno čistih sulfoksida. Prvu uspešnu sintezu hiralnih sulfoksida izvršio je Andersen 1962. godine.⁷¹ Njegova metoda zasnovana je na kondenzaciji toluensulfinil-hlorida **2.15** sa optički čistim (-)-mentolom **2.16** pri čemu se dobija sulfinatni estar kao smesa diastereomera koje je moguće razdvojiti višestukom kristalizacijom (Shema 2.7). Supstitucija na atomu sumpora, reakcijom enantiomerno čistog (*S_S*)-mentil-*p*-toluensulfinata **2.17** sa Grignard-ovim reagensom vrši se uz potpunu inverziju konfiguracije.⁷²



Shema 2.7

Prikazani pristup, koji je danas poznat kao Andersenov sintetički model, podstakao je razvoj većeg broja postupaka za sintezu sulfoksida supstitucijom različitih odlazećih grupa. Pored sinteze iz sulfinatnih estara, nukleofilnom supstitucijom alkoksi-grupe, reakcijom sa Grignard-ovim reagensom ili drugim organometalnim reagensima, optički aktivni sulfoksidi dobijeni su i iz sulfinamida, supstitucijom amino grupe,^{73,74} iz sulfoksida, supstitucijom aril grupe ili metilendialkylfosfonatne grupe,⁷⁵⁻⁷⁷ i iz sulfinatnih tioestara, supstitucijom tiolatne grupe (Shema 2.8).^{78,79}

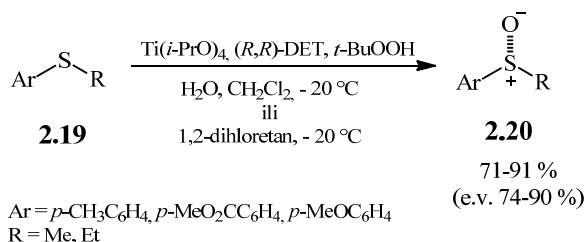


L = OR, NHR, Ar, SR, CH₂PO₃Et₂

Organometalni reagens: R²MgX, R²CuLi, R²Li, R²Na

Shema 2.8

Alternativno, hiralni neracemski sulfoksidi mogu se dobiti oksidacijom prohiralnih sulfida biotransformacijom,^{38,48,49} hiralnim oksidacionim agensima kao što su oksaziridini i peroksidi,^{80,81,82} ili upotrebom ahiralnih organskih oksidanata u kombinaciji sa hiralnim kompleksima prelaznih metala. Najviše istražen i najčešće primenjivan postupak za enantioselektivnu oksidaciju sulfida razvili su nezavisno jedan od drugog Kagan i Modena 1984. godine,^{83,84} modifikujući Sharpless-ov postupak za asimetričnu epoksidaciju katalizovanu titanijumovim kompleksom (Shema 2.9).



Shema 2.9

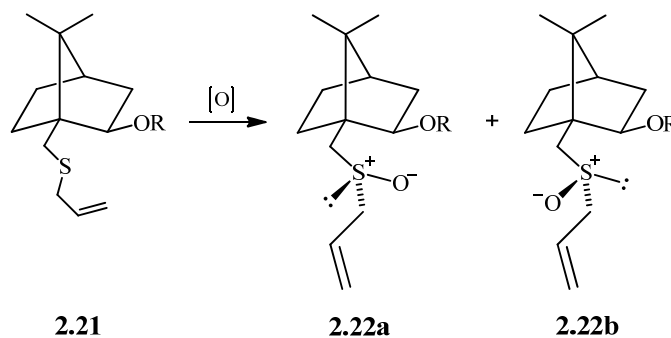
Uspešnost ovoga postupka usmerila je potragu za novim oksidacionim reagensima i helatnim ligandima u kombinaciji sa različitim *d*⁰-jonima prelaznih metala što je dovelo do povećanja prinosa i enantioselektivnosti pri sintezi različitih optički aktivnih sulfoksida.³⁶⁻⁴⁰

2.1.4.1. Diastereoselektivne oksidacije sulfida

Diastereomerno čisti sulfoksidi mogu se dobiti generisanjem novog stereogenog centra diastereoselektivnim reakcijama hirlnih sulfoksida. Drugi sintetički pristup, koji se znatno češće koristi, uključuje diastereoselektivne oksidacije hirlnih sulfida. Zahvaljujući asimetričnoj indukciji, usled prisustva stereogenog elementa u blizini prohiralnog atoma sumpora, omogućeno je dominantno građenje proizvoda određene konfiguracije čak i primenom ahiralnih oksidacionih sredstava pod jednostavnim eksperimentalnim uslovima. Najčešće se koriste peroksikarboksilne kiseline, vodonik-peroksid, Oxone[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), natrijum-perborat, magnezijum-monoperoksifalat, molekularni hlor i brom, kao i jedinjenja u kojima su halogeni elementi u višem oksidacionom stanju (hipohloriti, hloriti i bromiti, bromati, perjodati, jedinjenja hipervalentnog joda, *N*-haloamidi). Iako su reagensi koji se mogu upotrebiti za oksidaciju sulfida brojni, mnogi od njih dovode do dalje oksidacije sulfoksida u sulfone. Zato je potrebno voditi računa o eksperimentalnim uslovima, odnosno kontrolisati relativanu količinu oksidacionog sredstva, temperaturu i reakciono vreme. Visok stepen diastereoselektivnosti, koji je opažen u mnogim primerima, objašnjava se učešćem susedne grupe ili sternim efektima.⁸⁵

Bez namere da se sveobuhvatno prikažu mnogobrojne sintetičke metode za dobijanje sulfoksida, kao i ogromna primena sulfoksida kao sintetički korisnih prekursora, prikazani su odabrani primeri iz literature kojima su ilustrovani faktori koji utiču na stereohemijski ishod oksidacije sulfida pomoću *meta*-hlorperoksibenzojeve kiseline (*m*-CPBA), kao i metode koje su upotrebljene za određivanje konfiguracije nagrađenog stereogenog centra.

Na diastereoselektivnost pri oksidaciji sulfida pomoću peroksikiselina značajno utiče hidroksilna grupa koja se nalazi u pogodnom položaju u molekulu supstrata. Tako se oksidacija hidroksibornil derivata **2.21** (R = H), pomoću *m*-CPBA na niskoj temperaturi vrši uz apsolutnu diastereoselektivnost, pri čemu se u visokom prinosu dobija proizvod **2.22a** (*R_S*)-kofiguracije. S druge strane, oksidacijom pomoću natrijum-perjodata, na sobnoj temperaturi dobijena je smesa diastereomera (Shema 2.10).⁸⁶

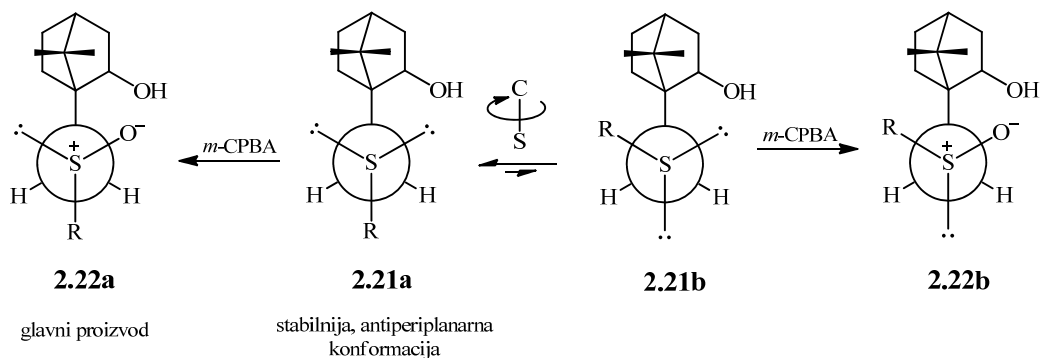


R = H; *m*-CPBA, CH₂Cl₂ (ili CH₃OH), - 78 °C, 15 min, **2.22a:2.22b** = 100:0
 R = H; NaIO₄, CH₃OH, H₂O, s.t., 24 h, **2.22a:2.22b** = 66:34
 R = COMe; *m*-CPBA, CH₂Cl₂, - 78 °C, 15 min, **2.22a:2.22b** = 65:35

Shema 2.10

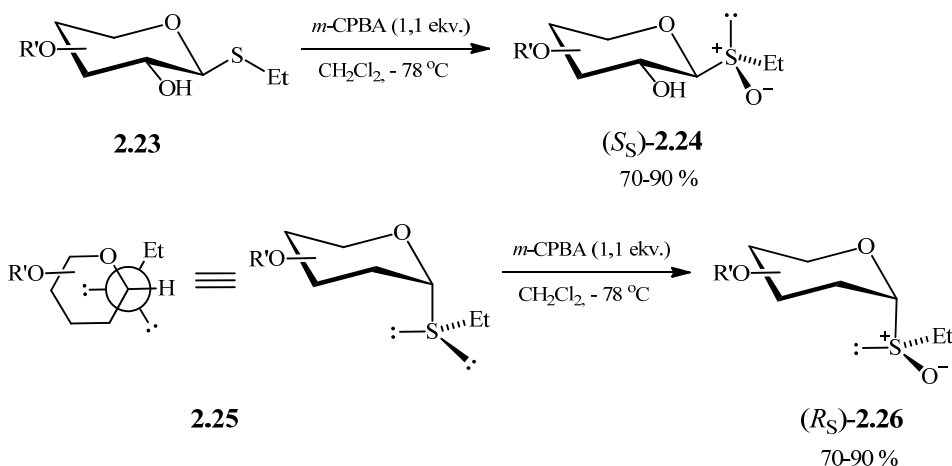
Opaženi rezultat može se tumačiti ili stereoselektivnom oksidacijom na niskoj temperaturi ili uravnotežavanjem epimernih sulfoksida **2.22a** i **2.22b** u toku obrade reakcione smese. Kao što je napred navedeno, za alilne sulfoksidge karakteristična je olakšana racemizacija [2,3] sigmatrofnim premeštanjem koje vodi termodinamički stabilnijem proizvodu.²⁹ Praćenjem reakcije ¹H NMR spektroskopijom na niskoj temperaturi, utvrđeno je prisustvo samo diastereomera **2.22a** (*R_S*)-kofiguracije, a proučavanjem konfiguracione stabilnosti izolovanih sulfoksidge pri zagrevanju, u čvrstom stanju i u rastvaraču, utvrđeno je da se racemizacija vrši tek pri temperaturama višim od 90 °C, dajući uravnoteženu smesu **2.22a** i **2.22b** u odnosu 92:8, bez obzira od kojeg se diastereomera polazi. S obzirom da uravnotežavanje na temperaturi obrade reakcione smese nije verovatno, zaključeno je da opaženu stereoselektivnost pri oksidaciji određuje isključivo struktura terpenoidnog fragmenta.

Ključni faktor koji u ovom primeru određuje diastereoselektivnost pri oksidaciji pomoću *m*-CPBA jeste direkcioni efekat hidroksilne-grupe,^{87,88,89} što je potvrđeno oksidacijom acetoksi derivata (R = COMe), koja se vrši uz značajno smanjenu diastereoselektivnost (**2.22a:2.22b** = 65:35). Pravac prilaska oksidacionog sredstva određen je početnim vodoničnim vezivanjem između hidroksilne grupe supstrata i peroksikarboksilne kiseline, a distribuciju proizvoda određuje konformaciona stabilnost supstrata (Shema 2.11).⁹⁰



Shema 2.11

Proučavanjem oksidacije različitih tioglikozida pomoću *m*-CPBA pokazano je da diastereoselektivnost, koja varira od 0-100% diastereomernog viška, prvenstveno zavisi od stereochemije anomernog ugljenikovog atoma (α ili β) i prirode supstituenta u položaju C-2 kod β -anomera (Shema 2.12).⁹¹

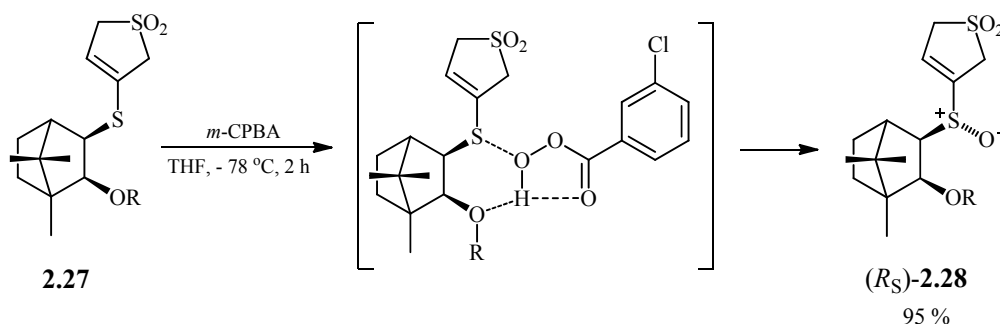


Shema 2.12

Visoka diastereoselektivnost opažena pri sintezi β -sulfinil glikozida **2.24**, sa slobodnom hidroksilnom grupom u položaju C-2, objašnjava se inicijalnim građenjem vodonične veze između hidroksilne grupe supstrata i peroksikiseline i *egzo*-anomernim efektom koji favorizuje *sin-klinalnu* konformaciju O–C–S–Et fragmenta kod polaznog tioglikozida **2.23**.⁹² Kod izomera dobijenog u višku sulfinilni kiseonikov atom nalazi sa iste strane kao i slobodna hidroksilna grupa. Na taj način, poznavajući konfiguraciju polaznog tioglikozida može se odrediti apsolutna konfiguracija sulfinilne grupe poređenjem ¹H i ¹³C NMR podataka u seriji sintetizovanih jedinjenja. Ova pretpostavka je potvrđena kristalografskom analizom jednog od dobijenih sulfoksida. Apsolutna diastereoselektivnost opažena pri oksidaciji α -tioglikozida **2.25**, takođe se objašnjava

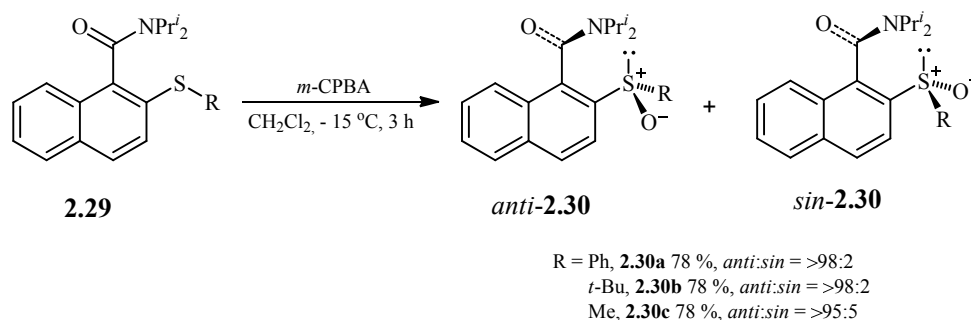
egzo-anomernim efektom. U favorizovanoj konformaciji supstrata, usled sternih smetnji, samo je *pro-R* nedeljeni elektronski par sulfida dostupan za napad oksidacionog sredstva, pa se dobijaju isključivo (*R_S*)-sulfinil tioglikozidi.⁹³

Uticaj početnog vodoničnog vezivanja između supstrata i peroksikiseline ilustrovan je i oksidacijom 4-merkpto-3-sulfolena **2.27** (Shema 2.13).⁹⁴ U visokom prinosu dobijen je samo (*R_S*)-4-sulfinil-3-sulfolen **2.28**, što je u skladu sa diastereoselektivnošću koja je opažena pri oksidaciji strukturno sličnih 3-akriltio- i 3-benzilidenaminotio-2-alkoksikamfora.^{95,96}



Shema 2.13

U cilju proučavanja relativne stabilnosti atropizomernih sulfoksida **2.30**, sulfidi **2.29** su oksidovani, pod blagim reakcionim uslovima, pomoću *m*-CPBA.⁹⁷ Posle obrade reakcione smese na sobnoj temperaturi, izolovan ja samo jedan diastereomer (Shema 2.14), čija je stereochemija potvrđena kristalografskom analizom proizvoda *anti*-**2.30a**.

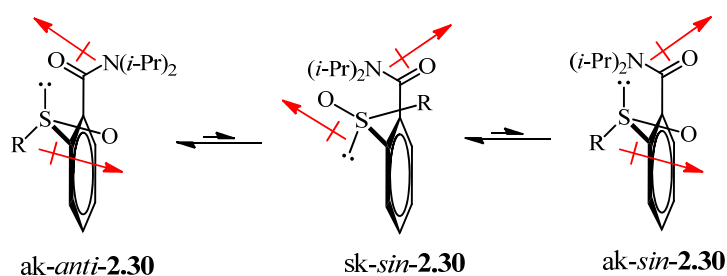


Shema 2.14

Smatra se da uočena atroposelektivnost pri oksidaciji jedinjenja **2.29** nije posledica kinetičke stereoselektivnosti, već da se termodinamički stabilniji sulfoksid dobija brzim uravnotežavanjem smese proizvoda rotacijom oko Ar–CO veze.^{98,99} Ova pretpostavka dokazana je praćenjem oksidacije supstrata **2.29c** pomoću ¹H NMR spektroskopije, pod uslovima koji su identični primenjenim pri preparativnom postupku.

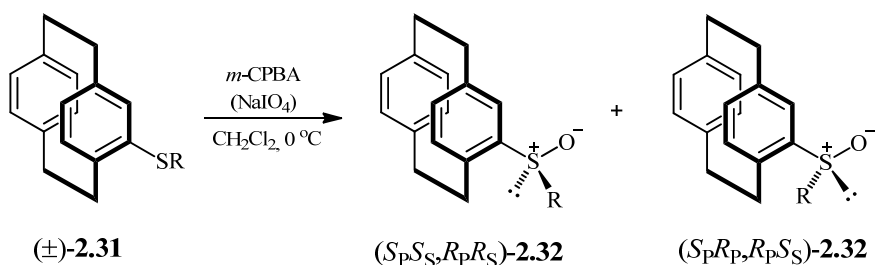
Neposredno po dodavanju *m*-CPBA, formira se smesa *anti*- i *sin*-izomera u odnosu 75:25, koja se zatim uravnoteži do odnosa 99:1 i to za 2 časa ako se temperatura održava na 0 °C, a za 1 minut pri zagrevanju na 20 °C.

Uzrok veće stabilnosti *anti*- u odnosu na *sin*-diastereomer objašnjen je na osnovu teorijskih proračuna i kristalografske analize jedinjenja *anti*-**2.30a**. Utvrđeno je da je nedeljeni elektronski par na atomu sumpora u eklipsnom položaju u odnosu na Ar-CO vezu, dok se mali, elektronima bogat, sulfinilni koseonikov atom nalazi sa jedne, a velika, nepolarana R-grupa sa druge strane naftalenskog prstena. Kod stabilnijeg diastereomera, amidna grupa je postavljena tako da se NR₂ grupa nalazi u *anti* položaju u odnosu na sterno zahtevnu R-grupu, a C=O dipol je orijentisan *anti* u odnosu na polarizovanu S-O vezu (Slika 2.4).



Slika 2.4. Konformeri sulfoksida **2.30**

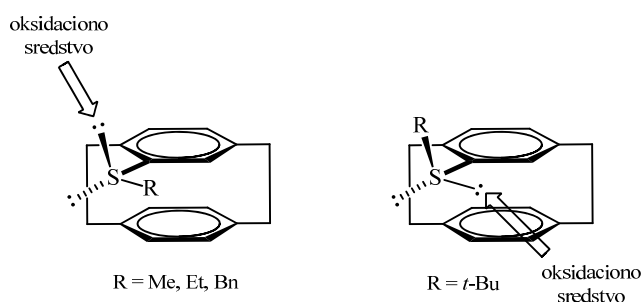
U cilju sintetizovanja 4,5-disupstituisanih [2.2]paraciklofana, čija je stereochemija određena sulfinilnom funkcionalnom grupom, proučavana je oksidacije racemskih 4-alkilsulfinil-dervata **2.31** pomoću NaIO₄ i *m*-CPBA.¹⁰⁰ Dok se pri oksidaciji metil-, etil- i benzil-derivata dobijaju diastereomerne smese, *tert*-butil-sulfoksid (*S_pS_S,R_pR_S*)-**2.32** je dobijen kao jedini diastereomer (Shema 2.15 - prikazani su diastereomerni sulfoksidi dobijeni oksidacijom sulfida **2.31** *S_p*-konfiguracije).^{100,101}



Shema 2.15

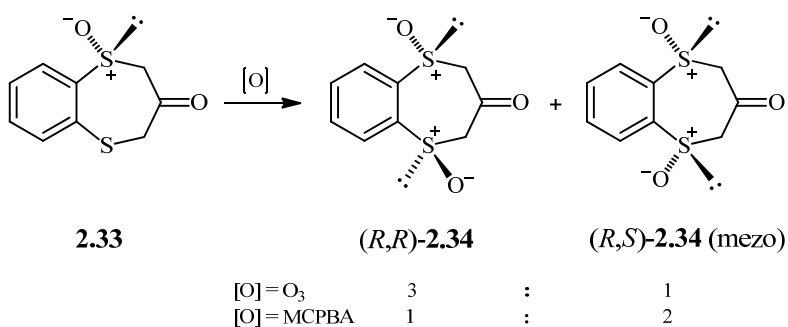
Diastereoselektivnost je objašnjena konformacionom stabilnošću supstrata i sternim efektima koji utiču na prilaz oksidacionog sredstva (Slika 2.5). Kada je R metil-

, etil- ili benzil-grupa, najstabilnija je konformacija u kojoj se alkil-grupa nalazi u ravni aromatičnog prstena i udaljena je od etilenskog mosta. Reakcija se tada selektivno vrši prilaskom oksidacionog sredstva *egzo*-orjentisanom slobodnom elektronskom paru atoma sumpora, dajući dominantno ($S_P R_S, R_P S_S$)-diastereomer. S druge strane, obrnuta diastereoselektivnost pri oksidaciji *tert*-butil derivata posledica je eklipsnih interakcija koje primoravaju sterno zahtevnu *tert*-butil-grupu da zauzme *egzo*-orijentaciju, pri čemu etilenski most blokira prilaz oksidacionog sredstva jednom slobodnom elektronskom paru atoma sumpora.



Slika 2.5. Konformacije koje određuju stereochemijski ishod pri oksidaciji sulfida **2.31**

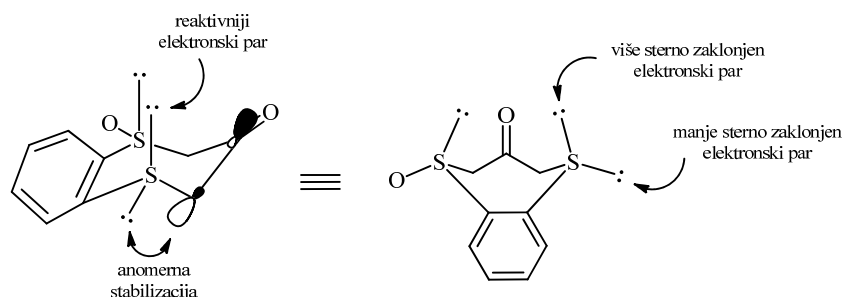
Diastereoselektivnost pri sintezi bis-sulfoksida **2.34** određena je veličinom i elektrofilnošću oksidacionog sredstva. Upotrebom *m*-CPBA, kao glavni proizvod dobija se *mezo*-izomer, dok je pri oksidaciji sulfoksida **2.33** pomoću ozona kao glavni proizvod dobijen optički aktivan *trans*-izomer (Shema 2.16).¹⁰²



Shema 2.16

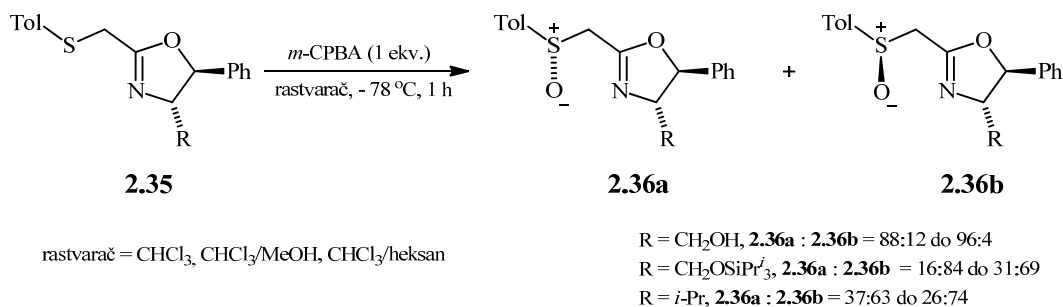
Obrnuta stereoselektivnost može se objasniti sternim i elektronskim faktorima koji utiču na dostupnost, odnosno reaktivnost (nukleofilnost) elektronskih parova na prostereogenom atomu sumpora kod konformaciono najstabilnije strukture cikličnog prekursora (Slika 2.6). Elektrofilni napad voluminoznog oksidacionog sredstva, kakva je *m*-CPBA, prvenstveno se vrši na ekvatorijalno orjentisan sloboni elektronski par. S druge strane, ozon je mali, visoko elektrofilan oksidacioni agens čija je reaktivnost

prvenstveno odeđena nukleofilnošću reakcionog centra, dok je uticaj sternih faktora zanemarljiv.¹⁰³ Pošto je ekvatorijalni slobodni elektronski par na atomu sumpora stabilizovan anomernim efektom koji potiče od $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-C(O)}$ interakcije, reakcija oksidacije pomoću ozona prvenstveno se vrši na reaktivnijem aksijalno orjentisanom elektronskom paru. Apsolutna konfiguracija atoma sumpora i konformacija sedmočlanog prstena određeni su kristalografskom analizom.

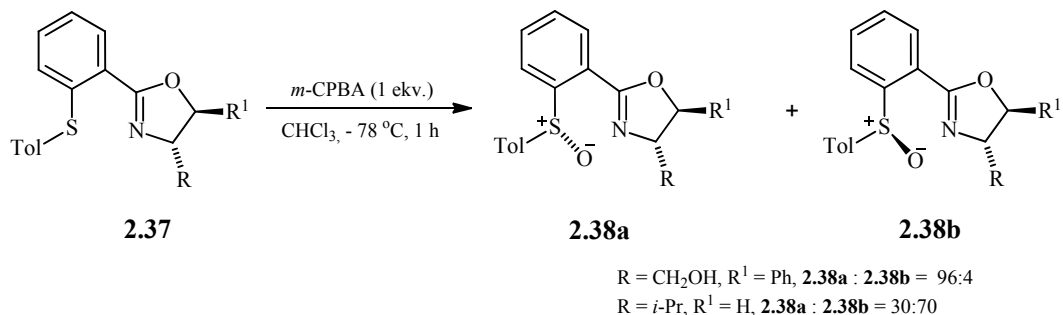


Slika 2.6. Faktori koji određuju diatereoselektivnost pri oksidaciji sulfida **2.33**

Stereohemijski ishod pri oksidaciji enantiomerno čistih sulfida **2.35** i **2.37** do odgovarajućih sulfoksida određen je strukturom 2,4-dihidrooksazolskog fragmenta. Kada je na oksazolinskom prstenu prisutan 4-hidroksimetil-supstituent ($R = CH_2OH$), pri oksidaciji pomoću *m*-CPBA postiže se visok stepen diatereoselektivnosti 1,5-, odnosno 1,6-asimetričnom indukcijom (Sheme 2.17 i 2.18).^{104,105}

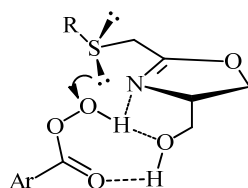


Shema 2.17



Shema 2.18

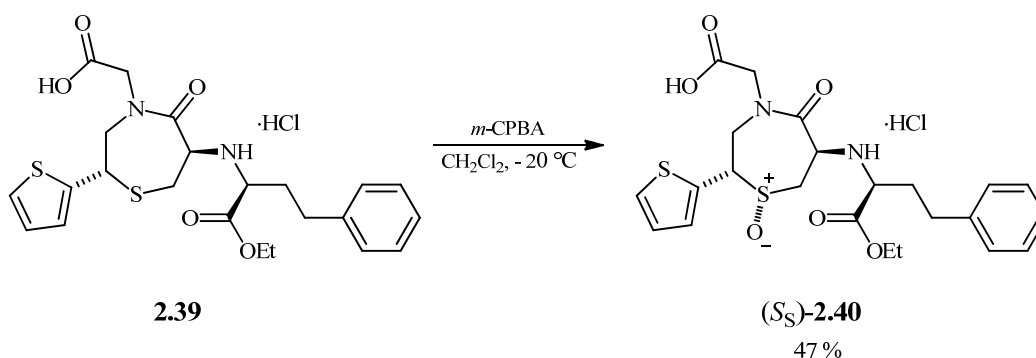
Izraženija diastereoselektivnost pri oksidaciji hidroksimetil-derivata, objašnjena je direkcionim efektom hidroksilne grupe, odnosno inicijalnim građenjem vodoničnih veza između peroksikiseline i supstrata (Slika 2.7). Na značaj inermolekulskog vodoničnog vezivanja ukazuje uticaj prirode rastvarača, s obzirom da diastereoselektivnost opada primenom polarnih protičnih rastvarača koji narušavaju vodonično vezivanje između supstrata i oksidacionog sredstva. Oksidacija silil-etara, kod kojih je hidroksilna grupa maskirana, vrši se uz umerenu i obrnutu diastereoselektivnost, što takođe govori o uticaju hidroksilne grupe na stereochemijski tok reakcije pri oksidaciji sa peroksikarboksilnim kiselinama.



Slika 2.7. Uticaj vodoničnog vezivanja na stereochemijski ishod pri oksidaciji sulfida **2.35**

Odnos diastereomera određen je ^1H NMR spektroskopijom, a apsolutna konfiguracija sulfinilne grupe određena je kristalografskom analizom diastereomerno čistih sulfoksida **2.36** i **2.38**, koji su dobijeni nezavisnom sintezom, sekvencom stereodefinisanih reakcija primenom Andersenov-og sintetičkog modela.¹⁰⁵

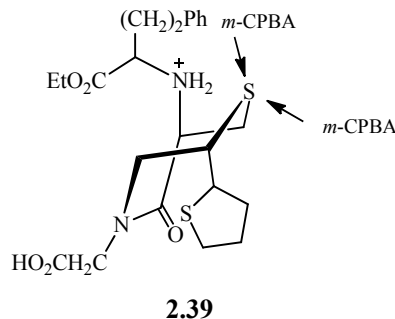
Oksidacijom temokapril-hidrohlorida **2.39**, aktivne supstance leka Acecol[®] koji se koristi za snižavanje krvnog pritiska, pomoću *m*-CPBA dobijen je *S*-oksid (*S_S*)-**2.40** kao jedini stereoizomer (Shema 2.19).¹⁰⁶



Shema 2.19

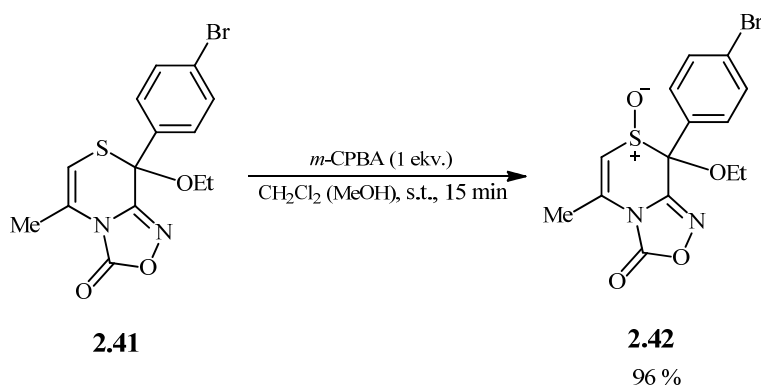
Apsolutna konfiguracija sulfinilne grupe izolovanog proizvoda **2.40** određena je kristalografskom analizom, a uočena apsolutna diastereoselektivnost pri oksidaciji

objašnjena je sternim faktorima. Uprkos mogućnosti građenja vodonične veze sa amonijum-jonom, sterne smetnje onemogućavaju prilazak voluminozne peroksikiseline atomu sumpora sa aksijalne strane sedmočlanog prstena (Slika 2.8).



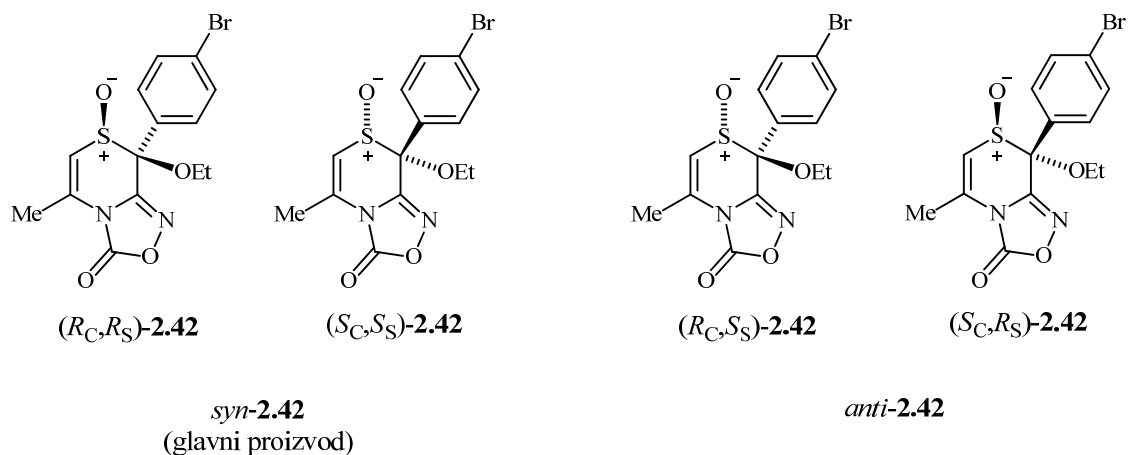
Slika 2.8. Uticaj sternih faktora na stereohemijski ishod pri oksidaciji sulfida **2.39**

Proučavanjem strukturnih promena koje mogu da utiču na farmakološko dejstvo jedinjenja **2.41**, koje poseduje pogodno supstituisan stabilan stereogeni centar u susedstvu prostereogenog atoma sumpora 1,4-tiazinskog prstena, oksidacijom pomoću *m*-CPBA, u dihlormetanu ili metanolu, na sobnoj temperaturi dobijen je odgovarajući sulfoksid **2.42**, uz visok stepen diastereoselektivnosti (*sin:anti* = 9:1) (Shema 2.20).¹⁰⁷



Shema 2.20

Pošto se polazi od racemskog prekursora dobijaju se dva enantiomerna para koji su na osnovu relativnog položaja sulfinilnog kiseonikovog atoma i etoksi-grupe označeni kao *sin*- i *anti*- (Slika 2.9). Kako bi se odredila stereohemija proizvoda, diastereomeri su razdvojeni hromatografski, a zatim su odgovarajuće racemske smese razdvojene HPLC-om uz korišćenje hiralne stacionarne faze. Apsolutna i relativna konfiguracija izolovanih jedinjenja određena je kvantno-mehaničkom simulacijom ECD spektara, odnosno poređenjem izmerenih i računskim putem dobijenih ECD spektara enantiomerno čistih sulfoksida.



Slika 2.9. Enantiomerni parovi sulfoksida 2.42

Računskom analizom reakcionog mehanizma, kreiranjem energetskog profila u zavisnosti od strukture prelaznih stanja, došlo se do objašnjenja za uočenu diastereoselektivnost. Prilaz oksidacionog sredstva određen je π - π interakcijama između benzenovih prstenova supstrata i reagensa, a stabilnost kompleksa nagrađenih u prelaznom stanju određuje broj i jačina nagrađenih vodoničnih veza.

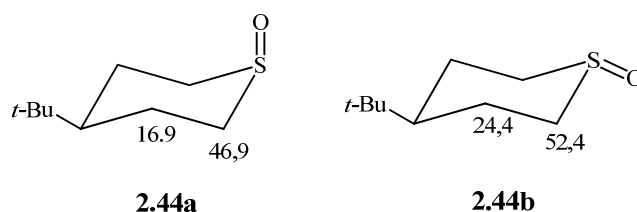
Poslednji primer u ovom poglavlju ilustruje određivanje relativne konfiguracije diastereomernih sulfoksida kombinovanjem eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih NMR podataka. Budešinskiy je sa saradnicima proučavao oksidaciju većeg broja petočlanih i šestočlanih cikličnih sulfida pomoću *m*-CPBA.^{108,109} Eksperimenti su izvedeni u NMR kivetu, korišćenjem CDCl₃ kao rastvarača, a reakcija oksidacije do odgovarajućih sulfoksida i sulfona praćena je ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom. Najbolje slaganje između izračunatih i eksperimentalnih podataka dobijeno je za promene u ¹³C NMR hemijskim pomeranjima koje su indukovane oksidacijom sulfida do sulfoksida i sulfona ($\Delta\delta$ vrednosti). Karakteristične razlike u izračunatim $\Delta\delta$ vrednostima i dobro slaganje sa eksperimentalnim vrednostima za ugljenikove atome u α - i β -položaju u odnosu na atom sumpora omogućile su uspešno određivanje relativne konfiguracije sulfoksida.

Razlikovanje diastereomernih sulfoksida ilustrovano je eksperimentalnim (crno) i teorijskim (crveno) $\Delta\delta$ vrednostima za odabrani ciklični dipeptid 2.43 (Slika 2.10). Prikazane su najstabilnije konformacije dobijene računskom optimizacijom koje su poslužile kao osnova za izračunavanje NMR hemijskih pomeranja. Određivanje najstabilnije konformacije je uslov za dalja izračunavanja, a dobra usklađenost izračunatih i eksperimentalno dobijenih NMR parametara potvrđuje da su teorijski dobijene strukture korektne, kao i da su teorijski nivo i bazni set ispravno odabrani.



Slika 2.10. Opažene i teorijski određene promene u ^{13}C NMR hemijskim pomeranjima koje su indukovane oksidacijom atoma sumpora

Veća zaštita β -ugljenikovih atoma kod sulfoksida **2.43b**, sa aksijalno orjentisanom sumpor-kiseonik vezom, objašnjena je γ -goš interakcijom β -ugljenikovog atoma sa kiseonikovim atomom sulfinilne grupe. γ -Goš efekat aksijalnog kiseonikovog atoma zapažen je i kod drugih sulfoksida sa sa fiksiranom konformacijom stolice tetrahidrotiopiiranskog prstena. Ovo je ilustrovano hemijskim pomeranjima diastereomernih 4-(*tert*-butil)tetrahidrotiopiiran-1-oksida **2.44a** i **2.44b** (Slika 2.11).¹¹⁰



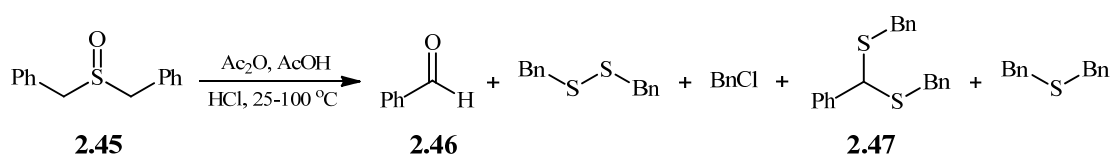
Slika 2.11. Uticaj γ -goš efekta na ^{13}C NMR hemijska pomeranja

Budući da pri oksidaciji sulfida do sulfoksida dolazi do dijamagnetnog pomeranja signala β -ugljenikovih atoma bez obzira na orijentaciju sulfinilne grupe,^{60,62,111} γ -goš efekat se može koristiti kao kriterijum za određivanje relativne konfiguracije samo ukoliko postoje spektroskopski podaci za oba diastereomera.

2.2. REAKCIJE PUMMERER-OVOG TIPA

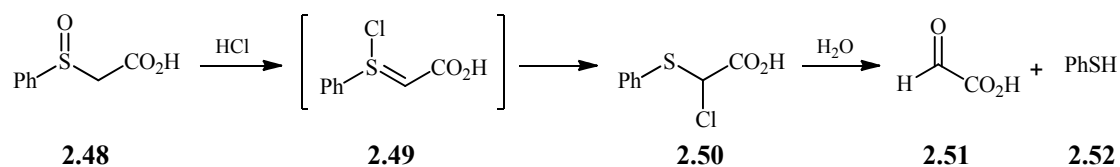
2.2.1. Istorijat Pummerer-ove reakcije

Hemijsku transformaciju koja je danas poznata kao Pummerer-ova reakcija prvi put je zapazio John Armstrong Smythe 1909. godine, proučavajući ponašanje dibenzilsulfoksida **2.45** pri reakciji sa suvim hlorovodonikom pod različitim reakcionim uslovima (Shema 2.21).¹¹² Iako su pri ovoj transformaciji izolovani tipični proizvodi Pummerer-ovog premeštanja, benzaldehid **2.46** i tioacetal **2.47**, nije dato adekvatno mehanističko objašnjenje za uočene transformacije i distribuciju proizvoda.



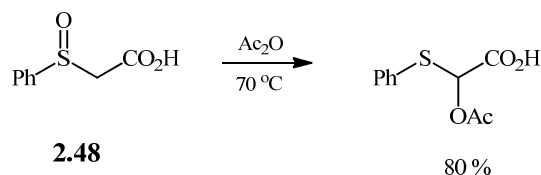
Shema 2.21

Kasnije, iste godine, Rudolph Pummerer objavljuje rezultate svojih istraživanja o reakciji 2-(fenilsulfinil)sirćetne kiseline **2.48** sa hlorovodonikom.¹¹³ U ovome radu precizno je opisana distribucija proizvoda, a formalna osidacija α -ugljenikovog atoma objašnjena je formiranjem sulfuril-hlorida **2.49** kao intermedijera (Shema 2.22). Prema Pummerer-ovom predlogu formiranje ovoga intermedijera praćeno je 1,2-premeštanjem hlora pri čemu nastaje α -hlorsupstituisani sulfid **2.50**, koji podleže hidrolizi dajući glioksalnu kiselinu **2.51** i tiofenol **2.52**. Potrebno je istaći sličnost predoženog sulfuril-hlorida sa danas prihvaćenim tionijum-jonskim intermedijerom, $\text{R}-\text{S}^+=\text{CH}-$, stoga što ova pretpostavka po prvi put pruža racionalan mehanistički pristup diskusiji hemije premeštanja i razlaganja sulfoksida.



Shema 2.22

Pummerer je 1910. godine objavio još jedan rad u kome je opisana reakcija sulfoksida **2.48** sa anhidridom sirćetne kiseline (Shema 2.23).¹¹⁴ Ovo je prvi primer za hemijsku transformaciju sulfoksida pod reakcionim uslovima koji se danas imenuju kao klasično Pummerer-ova premeštanje (poglavlje 2.2.2.1.).



Shema 2.23

U sledećih pedeset godina gotovo da nije postojalo interesovanje za transformacije sulfoksida inicirane elektrofilima. Tek nakon što su 1960. godine Horner i Kaiser,^{115,116} reakciju sulfoksida sa anhidridima kiselina imenovali kao Pummerer-ovu reakciju, podstaknuto je interesovanje za sistematična istraživanja u ovoj oblasti koje traje do danas. Dok su se početna istraživanja uglavnom fokusirala na mehanističke detalje, prekretnice u razvoju sintetičke primene reakcija Pummerer-ovog tipa su prva primena u sintezi prirodnog proizvoda (1968. godina),¹¹⁷ prvi primer stvaranja C-C veze (1971. godina),¹¹⁸ i prva asimetrična sinteza iz hiralnog sulfoksida (1974. godina).¹¹⁹ Mehanistička razmatranja i sintetička primena reakcija Pummerer-ovog tipa detaljno su opisani u brojnim revijalnim radovima poslednjih godina, što svedoči o aktuelnosti ove reakcije.¹²⁰⁻¹²⁴

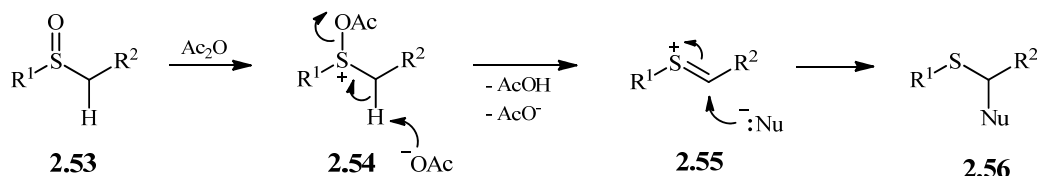
2.2.2. Varijante Pummerer-ove reakcije

Mehanistička slika Pummerer-ove reakcije formirana je sumiranjem rezultata dobijenih pomoću eksperimenata sa ²H- i ¹⁸O-izotopski obeleženim supstratima, kinetičkom analizom i primenom različitih instrumentalnih metoda za određivanje strukture proizvoda.¹²⁵⁻¹³¹ Zavisno od prirode supstituenta u β-položaju prema sulfinilnoj funkcionalnoj grupi, Pummerer-ova reakcija se može usmeriti ka raskidanju C_α-H veze (premeštanje), C_α-C_β veze (fragmentacija) ili S-C_α veze (prekinuta Pummerer-ova reakcija). Kada se kao supstrati koriste α,β-nezasićeni sulfoksidi reaktivnost je proširena duž skeleta supstrata čime je otvorena i mogućnost funkcionalizacije β- i γ-položaja (aditivna i vinilna Pummerer-ova reakcija).

2.2.2.1. Klasična Pummerer-ova reakcija

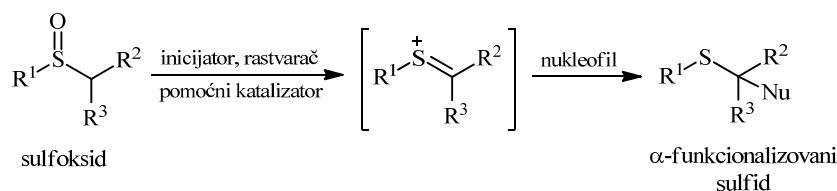
Jedinjenja koja podležu klasičnom Pummerer-ovom premeštanju su alkil-sulfoksidi **2.53** koji poseduju najmanje jedan α-vodonikov atom. Aktivacija sulfinilnog kiseonikovog atoma, odnosno generisanje dobre odlazeće grupe, najčešće se vrši dodavanjem stehiometrijske količine anhidrida sirćetne ili trifluorsirćetne kiseline pri čemu se stvara oksisulfonijum intermedijer **2.54** (Shema 2.24). Eliminacijom, koja se

vrši istovremenim raskidanjem S–O i C_α–H veze, formira se tionijum-jon **2.55** koji, kao elektrofilna vrsta, reaguje sa acetatnim jonom ili drugim prisutnim nukleofilima. Izbor nukleofila je ograničen na arene, alkene, amide i fenole, koji su dovoljno nereaktivni prema elektrofilu koji se koristi za aktivaciju sulfoksida. Klasičnom Pummererovom reakcijom dobijaju se α-funkcionalizovani sulfidi **2.56**, po pravilu u dobrim prinosima.



Shema 2.24

Sintetička primena Pummerer-ovog premeštanja proširena je upotrebom kiselina ili baza kao pomoćnih katalizatora (eng. co-catalysts), kao i primenom blagih i selektivnih inicijatora (Shema 2.25).¹²² Na ovaj način omogućena je α-funkcionalizacija različitim heteronukleofilima.



R¹: alkil, aril; R², R³: H, alkil, aril

inicijator: HCl, H₂SO₄, TsOH, I₂/MeOH, TFAA, *t*-BuBr, Me₃SiX, PCl₃, PCl₅, Sn(OTf)₂

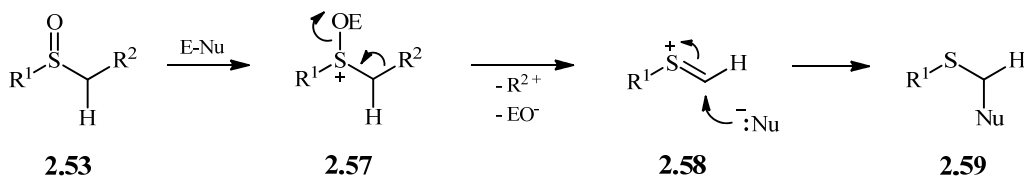
Nu: OH, *O*-alkil, *O*-aril, O₂CR, F, Cl, Br, SR, NR₂

pomoćni katalizator: AcOH, TsOH, TFAA, NaOAc

Shema 2.25

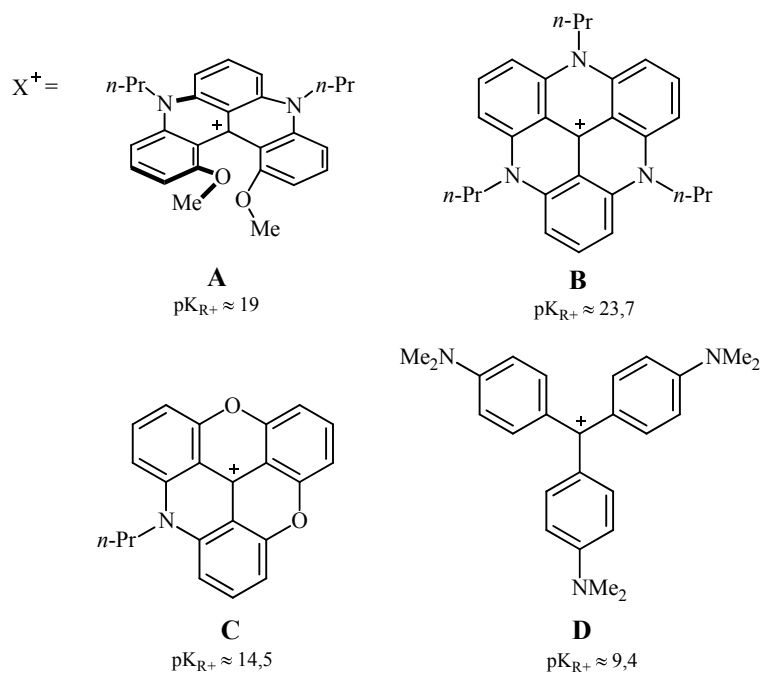
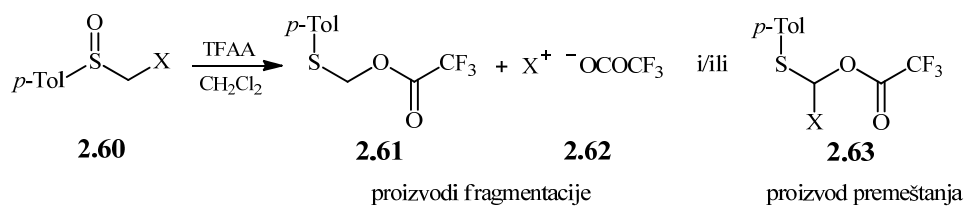
2.2.2.2. Pummerer-ova fragmentacija

U zavisnosti od prirode supstituenta u β-položaju sulfoksida **2.53**, tionijum-jon se može generisati raskidanjem C_α–H veze, što je slučaj kod klasične Pummerer-ove reakcije (Shema 2.24), ili raskidanjem C_α–C_β veze, što je reakcioni put koji karakteriše Pummerer-ovu fragmentaciju (Shema 2.26). Odlaskom R² grupe iz aktiviranog sulfoksida **2.57** formira se tionijum-jon **2.58**, koji podleže nukleofilnom napadu pri čemu se dobija α-supstituisani sulfid **2.59**. Visoka hemijska stabilnost R²⁺ jona, odnosno u kvantitativnom smislu visoka pK_{R⁺} vrednost, vučna je sila koja vodi reakciju u smeru fragmentacije.



Shema 2.26

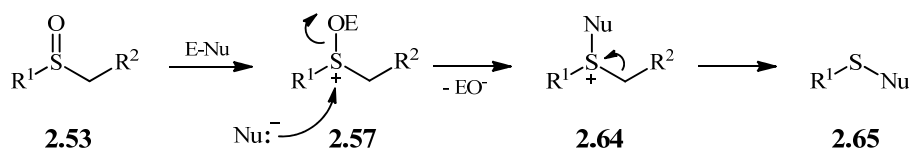
Koristeći diastereomerne sulfokside **2.60** za razdvajanje hiralnih katjonskih [4]heterohelicenijumskih boja tipa **A** (Shema 2.27), Lacour je sa saradnicima precizno odredio uslove potrebne za kontrolisanje smera Pummerer-ove reakcije.^{132,133} Sulfoksidi kod kojih raskidanjem $C_\alpha-C_\beta$ veze nastaju karbenijum-joni čija je pK_{R^+} vrednost viša od 14,5 podležu isključivo fragmentacionoj reakciji dajući proizvode **2.61** i **2.62**, dok smanjenje stabilnosti R^{2+} jona ($pK_{R^+} < 14,5$) favorizuje klasično premeštanje koje vodi nastajanju proizvoda **2.63**. Tako, na primer, sulfoksidi **2.60A** i **2.60B** daju samo proizvod Pummerer-ove fragmentacije, sulfoksid **2.60D** samo proizvod premeštanja, dok je u slučaju sulfoksida **2.60C** dobijena smesa proizvoda **2.62C** i **2.63C**.



Shema 2.27

2.2.2.3. Prekinuta Pummerer-ova reakcija

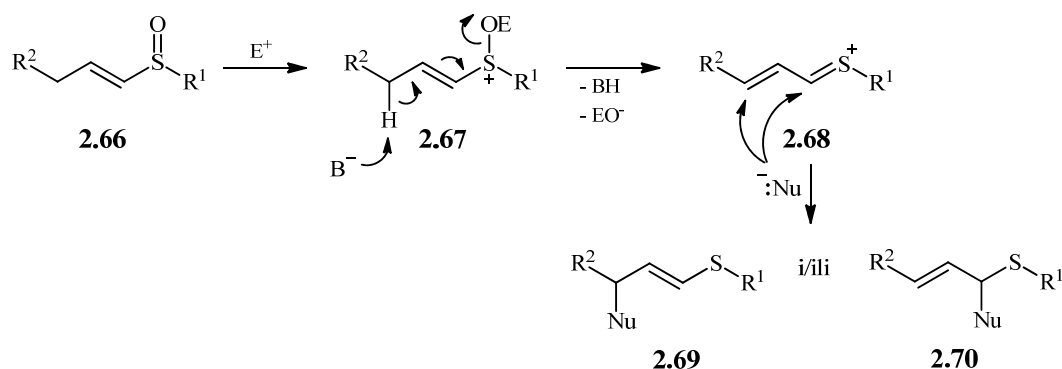
Uobičajen reakcioni tok Pummerer-ove reakcije može biti radikalno izmenjen napadom jakih nukleofila na atom sumpora aktiviranog sulfoksida **2.57** uz istovremeno raskidanje S–O veze (Shema 2.28). Napad nukleofila na trikoordinovani atom sumpora takođe je ključni korak kod mnogih sintetički korisnih reakcija kao što su Swern-ova,¹³⁴ Pfitzner-Moffatt-ova,¹³⁵ i Corey-Kim-ova^{136,137} oksidacija alkohola. Supstitucija na atomu sumpora, kojom pod Pummerer-ovim reakcionim uslovima nastaje intermedijer **2.64**, može biti praćena raskidanjem S–C_α veze i nastajanjem sulfida **2.65**. Smanjenje kiselosti α-vodonikovog atoma,^{138,139} i upotreba pogodnog aktivatora (videti primer na strani 40, Shema 2.50),¹⁴⁰ u kombinaciji sa nukleofilima bogatijim elektronima, favorizuje ovaj proces koji se poznat kao prekinuta Pummerer-ova reakcija.¹³⁸



Shema 2.28

2.2.2.4. Viniloga Pummerer-ova reakcija

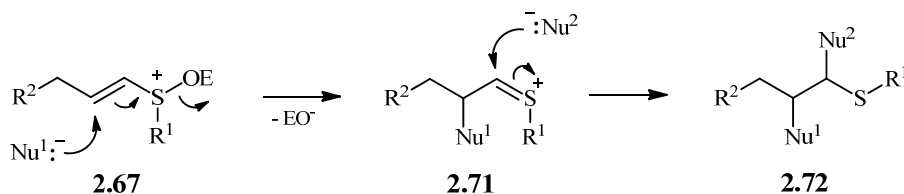
Kada sulfoksid u susedstvu ima nezasićenje, elektrofilnost intermedijernog tionijum-jona može se proširiti duž skeleta supstrata, što dovodi do pojave višestruke reaktivnosti, odnosno omogućava uvođenje jednog ili dva (ista ili različita) nukleofila u molekul. Ovakva reaktivnost alkenil- i aril-sulfoksida podrazumeva mogućnost regio- i stereoselektivnog formiranja veza.¹⁴¹⁻¹⁴⁵ Aktivacijom α,β-nezasićenih sulfoksida **2.66**, formira se oksisulfonijumova so **2.67**, koja u mehanističkom smislu predstavlja tačku grananja (Sheme 2.29 i 2.30). Ukoliko sulfonijum-jon **2.67** poseduje γ-vodonikov atom i ukoliko se molekul može naći u konformaciji koja omogućava preklapanje C(γ)–H veze sa π-sistemom, može doći do eliminacije E2-tipa – apstrakcija γ-vodonikovog atoma i raskidanje S–O veze vrše se istovremeno. Proizvod ove eliminacije je nezasićeni elektrofilni tionijum-jon **2.68**, koji podleže napadu nukleofila na α- ili γ-ugljenikov atom što vodi nastajanju proizvoda **2.69** i/ili **2.70** (Shema 2.29). Ova varijanta premeštanja, koja je imenovana kao viniloga Pummerer-ove reakcija,¹⁴⁶ podseća na reakcije S_N1-tipa, budući da visoko energetski elektrofilni intermedijer nastaje pre adicije nukleofila.



Shema 2.29

2.2.2.5. Aditivna Pummerer-ova reakcija

Uporedo sa prikazanim vinilognim premeštanjem (Shema 2.29) može se vršiti tzv. aditivna Pummerer-ova reakcija (Shema 2.30).¹⁴⁷ Nukleofilnim napadom na elektrofilni β -ugljenikov atom *O*-aktiviranog supstrata **2.67** dobija se zasićena β -funktionalizovana tionijum-jonska vrsta **2.71**. Nastali tionijum-jon **2.71** reaguje sa prisutnim nukleofilima dajući proizvod dvostruke adicije **2.72**. U zavisnosti od primenjenih reakcionih uslova nukleofili mogu biti isti ili različiti.

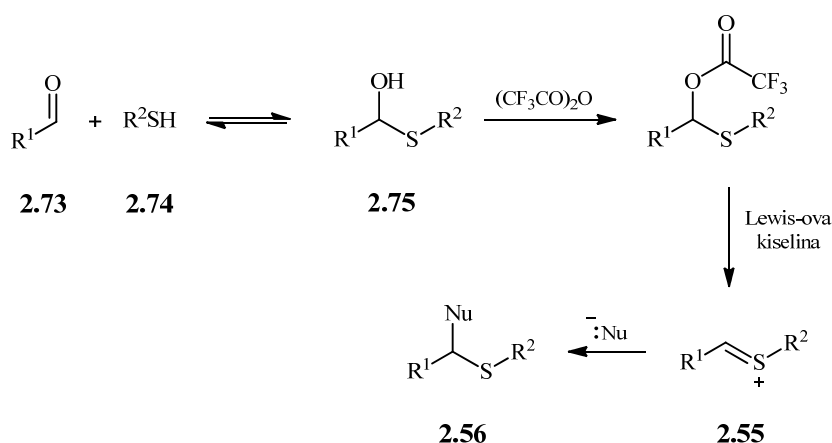


Shema 2.30

Aditivna i vinilogna Pummerer-ova reakcija primarno se razlikuju po vremenu u kom se odlazeća grupa otpušta sa atoma sumpora. Nasuprot vinilognoj reakciji, aditivni reakcioni put ima karakter reakcija S_N2' -tipa, s obzirom na to da se napad prvog nukleofila vrši istovremeno sa otpuštanjem odlazeće grupe. Ova razlika u aditivnom i vinilognom mehanizmu ima značajnu ulogu u sintezi, jer se pri aditivnoj reakciji može preneti stereohemijska informacija prilikom formiranja C–Nu¹ veze, što ovaj proces čini korisnim za asimetrične sinteze. S druge strane, ako se reakcija odvija po vinilognom mehanizmu, sa formiranjem ahiralnog intermedijera **2.68**, eliminiše se mogućnost transfera hiralnosti sa hiralnog sulfoksidnog fragmenta.

2.2.2.6. Konektivna Pummerer-ova reakcija

Alternativna metoda za generisanje tionijum-jona, kada se kao polazna jedinjenja koriste aldehid **2.73** i tiol **2.74**, podrazumeva *in situ* generisanje hemitioacetala **2.75** kao reakcionog intermedijera. Aktivacijom hemitioacetala **2.75** acilovanjem pomoću anhidrida trifluorsirćetne kiseline, a zatim tretiranjem pogodnom Lewis-ovom kiselinom, nastaje tionijum-jon **2.55** koji reaguje sa nukleofilom dajući α -funkcionalizovani sulfid **2.56** (Shema 2.31).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

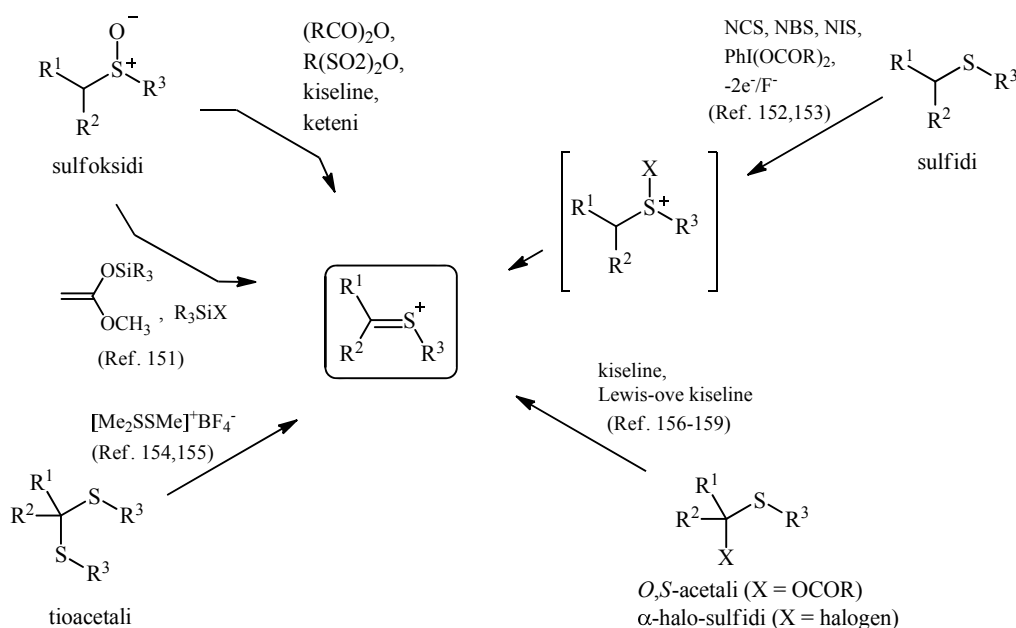


Shema 2.31

Na ovaj način povećan je stepen efikasnosti pri dobijanju kompleksnih organskih jedinjenja. Naime, pored toga što je izbegnuta je multi-stepena sinteza koja zahteva sintetizovanje i oksidaciju sulfida, konektivna Pummerer-ova reakcija omogućava da se strukturni motivi lako dostupnih polaznih jedinjenja (aldehid, tiol i nukleofil) inkorporiraju u želejni molekul visokoeffikasnom konvergentnom sintezom.

2.2.3. Generisanje tionijum-jona

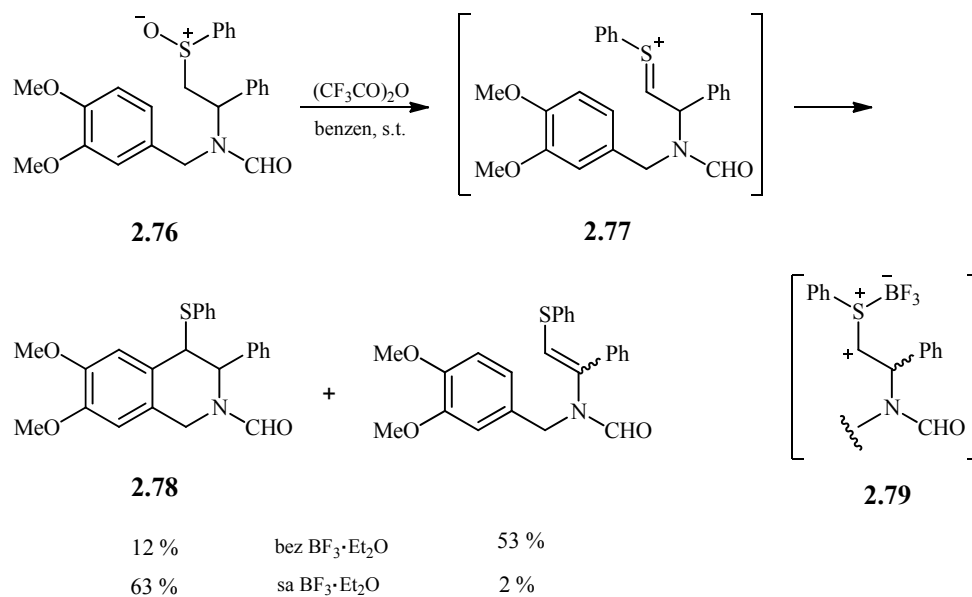
Pored uobučajenog postupka za iniciranje Pummerer-ove reakcije, aktivacijom sulfoksida acilovanjem, razvijen je veliki broj različitih metoda koje se koriste za dobijanje tionijum-jonskih prekursora, čime je značajno proširena sintetička primena ove reakcije. Pregled sintetički najznačajnijih metoda za generisanje tionijum-jona iz odgovarajućih supstrata predstavljen je Shemom 2.32.



Shema 2.32

Nagli razvoj hemije tionijum-jona i široka primena u organskoj sintezi, u prvom redu su vezani za primenu blagih i selektivnih inicijatora Pummerer-ove reakcije. Razvijen je veliki broj različitih metoda koje se koriste za aktivaciju sulfoksida kao i za dobijanje tionijum-jonskih prekursora direktno iz sulfida.

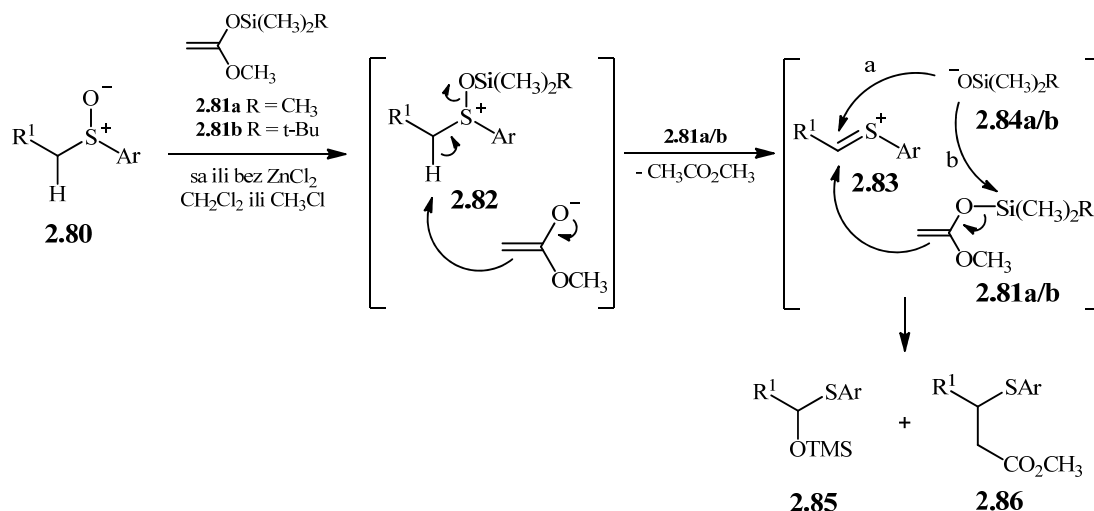
Klasičan Pummerer-ov metod za iniciranje reakcije, tretiranje sulfoksida agensima kao što su anhidrid sirćetne i anhidrid trifluorsirćetne kiseline, dovodi kod određenih supstrata do formiranja tionijum-jona niske elektrofilnosti (slabo elektrofilnih tionijum-jona). Pored toga što je u ovom slučaju ograničen izbor ugljeničnih π -nukleofila, reakcija može krenuti neželjenim tokom dajući prvenstveno proizvode deprotonovanja ili dealkilovanja.¹⁶⁰⁻¹⁶² Ovo ograničenje, nastalo usled rezonancione stabilizacije tionijum-jona, ilustrovano je prevođenjem sulfoksida **2.76** u željeni tetrahidroizohinolinski proizvod **2.78** (Shema 2.33).¹⁶⁰ Problematičan korak, spor nukleofilni napad aromatičnog prstena na nedovoljno elektrofilan tionijum-jon, Sano i saradnici su rešili dodavanjem u reakcionu smesu kiselih aktivatora, kao što su CF_3SO_3H i $BF_3 \cdot Et_2O$ (bortrifluorid-dietileterat), u cilju indukovanja aromatične ciklizacije. Tretiranjem sulfoksida **2.76** anhidridom trifluorsirćetne kiseline (5 min), a zatim bortrifluorid-dietileteratom (3 h) vodi znatno višem prinosu ciklizacionog proizvoda **2.78**. Favorizovanje ciklizacione reakcije objašnjeno je formiranjem elektrofilnog dikatjonskog sulfonijum-karbenijum intermedijera **2.79**. Alternativno objašnjenje je da se dodatkom kiseline neutrališe slaba baza/nukleofil (CF_3COO^-) i da se na taj način „životni vek” tionijum-jonskog intermedijera **2.77** produžava dovoljno da reaguje sa aril-nukleofilom.



Shema 2.33

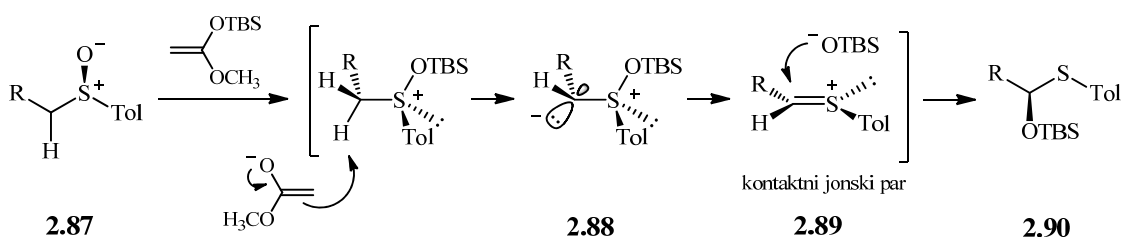
Jedan od prvih primera za odstupanje od klasične aktivacije sulfoksida acetilovanjem jeste primena silil-ketenskih acetala **2.81a** i **2.81b** kao inicijatora Pummerer-ove reakcije.^{151,163} Ovim su podstaknuta dalja istraživanja pa se danas kao sintetički korisni silil-inicijatori koriste i TMSCl(I) ,^{164,165} TMSOTf ,¹⁶⁶ TBSOTf ,¹⁶⁷ i $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{SiCl}_3$.¹⁶⁸ Ove reaktivne silil-katjonske donore karakteriše brza i hemoselektivna adicija trialkilsilil-grupe na kiseonikov atom sulfoksidne funkcionalne grupe pod neutralnim reakcionim uslovima. Reakcije ne zahtevaju dodavanje kiseline ili baze, ali se prinosi mogu poboljšati dodatkom ZnX_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$) u katalitičkoj količini.

Iako slični po građi, silil ketenski acetali **2.81a** i **2.81b** mogu dati različite proizvode, što je ilistrovano sledećim primerom (Shema 2.34). Transferom trialkilsilil-grupe na sulfinilni kiseonikov atom sulfoksida **2.80** formira se aktivirani intermedijer **2.82** i bazni acetatni enolat koji apstrahuje α -vodonikov atom pri čemu nastaje tionijum-jonski intermedijer **2.83**. U reakcionoj smesi je pored silanoksidnog nukleofila **2.84** prisutan i u višku dodan silil-ketenski acetal **2.81**, pa u sledećoj fazi reakcije dolazio do izražaja razlika u strukturi inicijatora. Manje voluminozna TMS vrsta **2.81a** ($\text{R} = \text{CH}_3$) podložnija je nukleofilnom napadu silanoksida **2.84a**, što dovodi do aktivacije silil-ketenskog acetala. Rezultat nukleofilnog napada na tionijum-jon jeste formiranje nove C–C veze, odnosno dobijanje adicionog proizvoda **2.86**. Zbog sternih smetnji silil-ketenski acetal **2.81b** ($\text{R} = t\text{-Bu}$) ne podleže aktivaciji, već se silanoksidni nukleofil **2.84b** direktno adira na tionijum-jon dajući α -sililoksisulfid **2.85**.



Shema 2.34

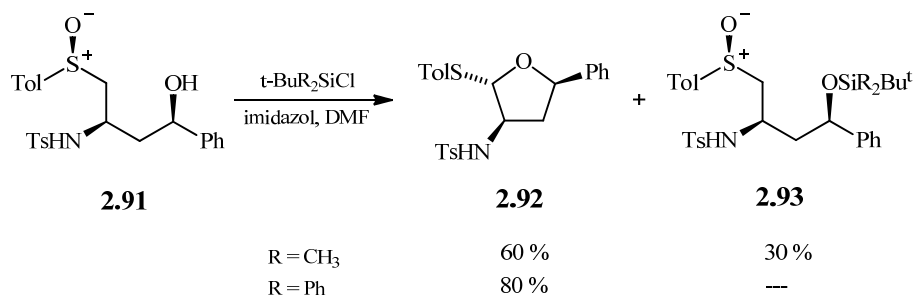
Potrebno je istaći primenu silil-ketenskih inicijatora u asimetričnoj sintezi, s obzirom na to da prevođenje hiralnih sulfoksida u hiralne α -aciloksisulfide nije moguće ostvariti uz visok stepen enantioselektivnosti standardnom aktivacijom acetilujućim agensima. Polazeći od hiralnih sulfoksida **2.87**, Kita i saradnici su sintetizovali α -sililoksisulfide **2.90** visoke enantiomerne čistoće (ee 80-99 %), što je objašnjeno formiranjem sulfonijum-ilida **2.88** sa antiperiplanarnom orijentacijom slobodnog elektronskog para i S–O veze (Shema 2.35).¹⁶⁹ Pretpostavljena geometrijska orijentacija omogućava brzu eliminaciju silanoksida i stvaranje tionijum-jona **2.89** u obliku bliskog (kontaktnog) jonskog para sa eliminisanom silanoksidnom grupom. Proizvod **2.90** nastaje prilaskom siloksidnog anjona na α -ugljenikov atom sa iste strane ravnih dvostruke veze.



Shema 2.35

Nameravajući da izvrše sililovanje hidroksilne grupe jedinjenja **2.91** pomoću *tert*-butildimetilsilil-hlorida, Raghavan i saradnici su, kao glavni proizvod, izolovali tetrahidrofuranski derivat **2.92** (Shema 2.36).¹⁷⁰ Pošto je sulfoksidna grupa znatno reaktivnija prema *tert*-butildimetilsilil-hloridu, nastajanje ciklizacionog proizvoda rezultat je intramolekulskog napada hidroksilne grupe na tionijum-jon nastao

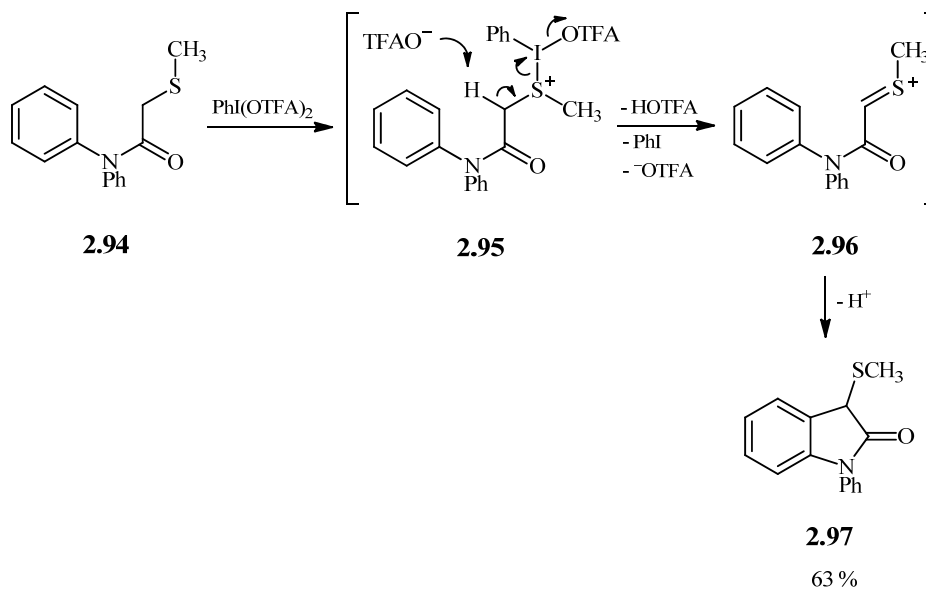
aktivacijom sulfoksidnog fragmenta. Upotrebom sterno zahtevnijeg aktivatora (*t*-BuPh₂SiCl) potpuno je suzbijeno nastajanje *O*-sililovanog proizvoda **2.93** i kao jedini proizvod dobijen je proizvod ciklizacije **2.92**. Uočena regioselektivnost istakla je mogućnost izvođenja Pummerer-ove reakcije bez prethodne zaštite hidroksilne funkcionalne grupe.



Shema 2.36

Jedna od prekretnica u strategiji iniciranja reakcija Pummerer-ovog tipa jeste upotreba jedinjenja hipervalentnog joda. S obzirom da se u ovom slučaju polazi od sulfida, a ne od sulfoksida, primena ove familije inicijatora omogućava da se spoje koraci oksidacije sulfida i premeštanja nagrađene sulfonijum-soli. Posledica spajanja dva koraka je povećanje efikasnosti pri sintezi, ali i mogućnost neželjene oksidacije proizvoda reakcije. Dalja oksidacija proizvoda se retko uočava što se pripisuje razlici u sternom i elektronskom okruženju atoma sumpora kod polaznog i dobijenog sulfida. Naime, Pummerer-ovom transformacijom α -vodonikov atom se zamenjuje grupom koja, s jedne strane, usled voluminoznosti otežava prilazak reagensa, a s druge, dezaktivira proizvod svojim negativnim induktivnim efektom.

Do sada je za iniciranje Pummerer-ove reakcije ispitana primena tri reagensa hipervalentnog joda: $\text{PhI}(\text{OTFA})_2$,^{152,171} $\text{PhI}(\text{CN})\text{OTf}$,^{172,173} i Tol-IF_2 .¹⁷⁴ Upotrebom prva dva reagensa, nakon aktivacije i građenja tionijum-jona, nastaje slabo nukleofilan anjon (CF_3CO_2^-) pa je stoga favorizovana reakcija sa dodatim ili intramolekulski prisutnim nukleofilima. Primena reagensa hipervalentnog joda ilustrovana je oksidativnom ciklizacijom sulfida **2.94** uoksiindolski derivat **2.97** (Shema 2.37).¹⁵² Tiofilni karakter mekog jodonijum-reagensa favorizuje reakciju na sulfidnoj grupi, a formiranje ciklizacionog proizvoda objašnjava se, kao i kod konvencionalnog Pummerer-ovog mehanizma, nastajanjem sulfonijum-soli **2.95** i tionijum-jona **2.96**. U istom radu opisana je funkcionalizacija niza α -acilsulfida inter- i intramolekulskim nukleofilima, pri čemu nije opažena konkurentna reakcija tionijum-jonskog intermedijera sa CF_3CO_2^- anjonom koji potiče iz molekula aktivatora.

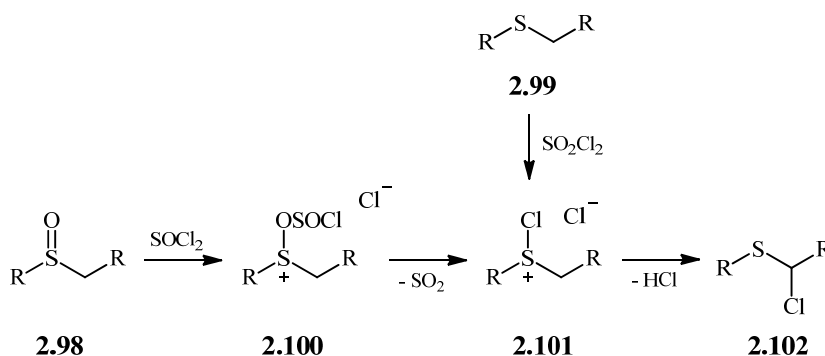


Shema 2.37

2.2.4. Tionil-hlorid kao aktivator reakcija Pummerer-ovog tipa

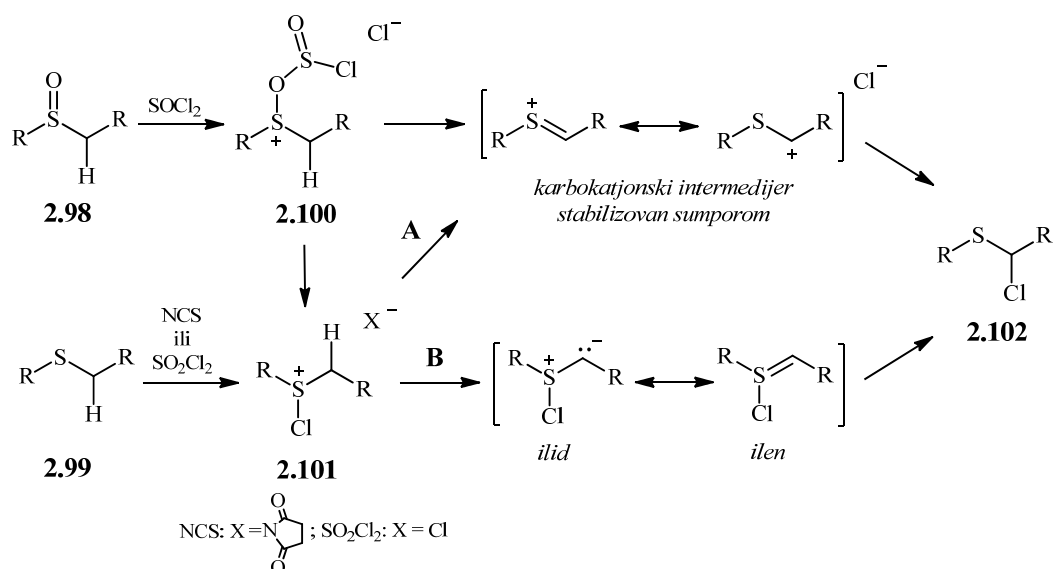
Tionil-hlorid se kao aktivator Pummerer-ove reakcije najčešće koristi za uvođenje atoma hlora u α -, β - ili γ -položaj prema atomu sumpora, pri čemu su regioselektivnost i tip reakcije određeni prirodom supstituenata vezanih za atom sumpora, odnosno sulfoksidnu grupu supstrata.

Prvi rad u kome je detaljno opisana reakcija sulfoksida sa tionil-hloridom objavili su Bordwell i Pitt 1955. godine.¹⁷⁵ Značaj ovog rada ogleda se u tome što su autori, razmatrajući mehanizam nastajanja α -hlorsulfida **2.102** iz sulfoksida **2.98** i sulfida **2.99**, prvi predložili postojanje hlorsulfonijumskog intermedijera **2.101**, koji u slučaju reakcije sulfoksida sa tionil-hloridom nastaje nukleofilnim napadom hlornog jona na atom sumpora aktiviranog sulfoksida **2.100** (Shema 2.38).



Shema 2.38

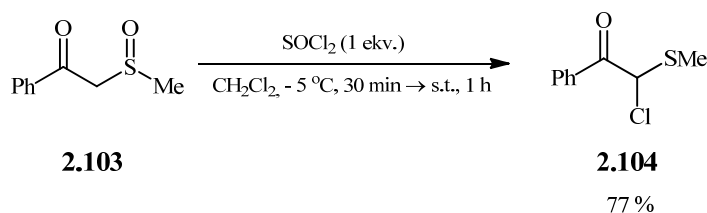
Iako je poslednja faza ove reakcije, transfer hlora sa sumpora na α -ugljenikov atom ostala nerazjašnjena - Bordwell i Pitt su slikovito opisali da se posle apstrakcije protona hloridnim jonom „hloronijum-jon spušta sa sumpora na ugljenik na elektronskom oblaku” (eng. “chloronium ion rides downhill from sulfur to carbon on an electron cloud”), rezultati prikazani u ovom radu značajno su doprineli razvoju hemije hlorsulfonijum-jona (poglavlje 2.3.). Danas je prihvaćeno da se ova transformacija vrši prema jednom od mehanizama prikazanih na shemi 2.39 (put A i put B). Koji će reakcioni put biti favorizovan zavisi u prvom redu od strukturnih odlika supstrata, kao što su kiselost α -vodonikovog atoma i mogućnost za hiperkonjugacionu stabilizaciju karbokatjenskog centra (Shema 2.39, put A), što su istovremeno i faktori koji određuju regioselektivnost pri funkcionalizaciji nesimetričnih sulfida i sulfoksida.^{176,177}



Shema 2.39

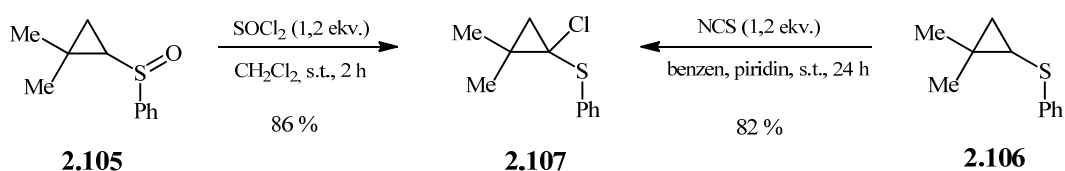
Postoji veći broj literaturnih primera za Pummerer-ovu reakciju iniciranu tionil-hloridom čiji je rezultat uvođenje atoma hlora u α -položaj prema atomu sumpora,¹⁷⁸⁻¹⁸⁶ pri čemu je kod nesimetričnih sulfoksida koji u α - i α' -položajima imaju bar po jedan H-atom selektivno monohlorovanje samo jednog α -položaja moguće samo ukoliko postoji značajna razlika u kiselosti α -vodonikovih atoma.^{178,179}

Tretiranjem 2-(metilsulfinil)-1-feniletanona **2.103** tionil-hloridom dobijen je α -hlorderivat **2.104** kao jedini proizvod (Shema 2.40).¹⁷⁸ Opažena regioselektivnost u skladu je sa izraženom reaktivnošću β -ketosulfoksidnog fragmenta koja je opažena pri transformaciji sulfoksida različitim aktivatorima Pummerer-ove reakcije.^{121,187}



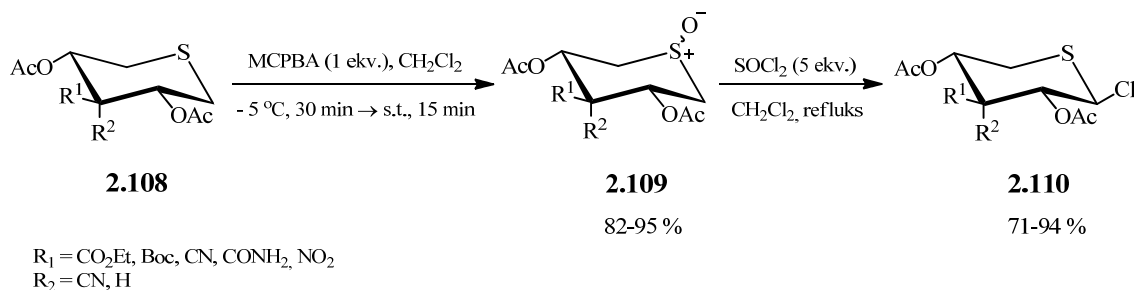
Shema 2.40

1-Hlor-1-(feniltio)ciklopropan **2.107** sintetizovan je u dobrom prinosu hlorovanjem fenilsulfinilciklopropana **2.105** tionil-hloridom, odnosno feniltio-ciklopropana **2.106** *N*-hlorsukcinimidom (Shema 2.41).^{180,181} Pri reakciji ne dolazi do nastajanja proizvoda otvaranja ciklopropanskog prstena, koji se očekuju ukoliko bi kao intermedijer nastao ciklopropil-karbokatjon,^{188,189} što ukazuje da se u ovom slučaju reakcija, nakon početnog građenja hlorsulfonijum-soli, vrši preko *ilid-ilen* intermedijera (Shema 2.39, put B).



Shema 2.41

Oksidacijom šestočlanih cikličnih sulfida **2.108** pomoću *m*-CPBA sintetizovani su diastereomerni tetrahidrotiopiranski sulfoksidi **2.109** koje je bilo moguće razdvojiti na koloni od silika-gela (Shema 2.42).¹⁸² Iniciranjem Pummerer-ove reakcije tionil-hloridom, bez obzira na konfiguraciju sulfinilne grupe sulfoksida **2.109**, u visokom prinosu dobijeni su α -hlorsulfidi **2.110** kao čisti β -anomeri.

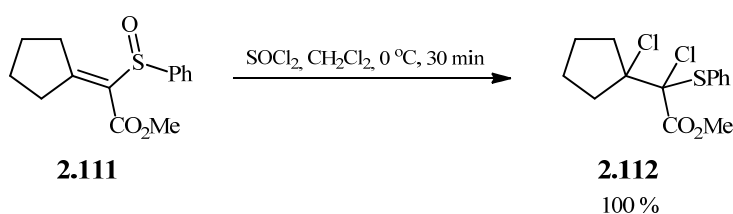


Shema 2.42

Opažena stereoselektivnost isključuje mogućnost da u poslednjoj fazi Pummerer-ovog premeštanja dolazi do intramolekulskog transfera hlora sa sumpora na

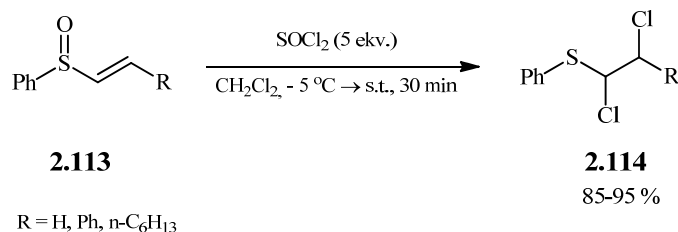
susedni C-atom, već da se reakcija verovatno vrši preko sumporom stabilizovanog karbokatjenskog intermedijera (Shema 2.39, put A), intermolekulskim napadom hlornog jona na α -ugljenikov atom sa sterno manje zaštićene strane.

Ukoliko u susedstvu sulfinilne grupe postoji nezasićenje i ukoliko sulfoksid ne poseduje α -vodonikove atome vezane za sp^3 -ugljenikov atom, reakcijom sa tionil-hloridom se u visokom prinosu dobijaju proizvodi aditivne ili vinilodne Pummerer-ove reakcije. Jedan od prvih primera aditivne Pummerer-ove transformacije jeste reakcija metil-2-ciklopentiliden-2-(fenilsulfinil)acetata **2.111** sa tionil-hloridom pri kojoj je u kvantitativnom prinosu dobijen dihlorovani proizvod **2.112** (Shema 2.43).¹⁴⁷



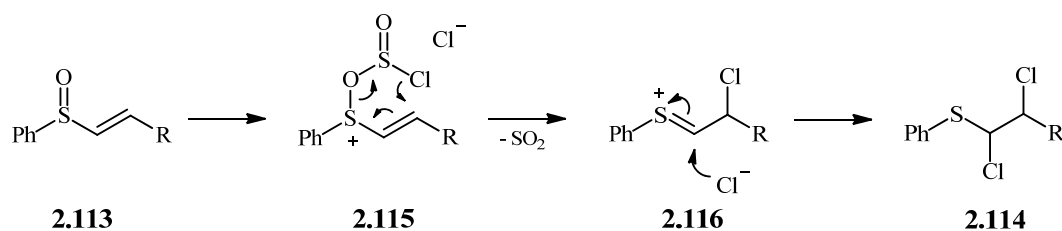
Shema 2.43

Reakcijom arilvinil-sulfoksida **2.113** sa tionil-hloridom, pod blagim reakcionim uslovima dobijeni su α,β -dihlorsulfidi **2.114** u visokom prinosu (Shema 2.44).^{190,191}



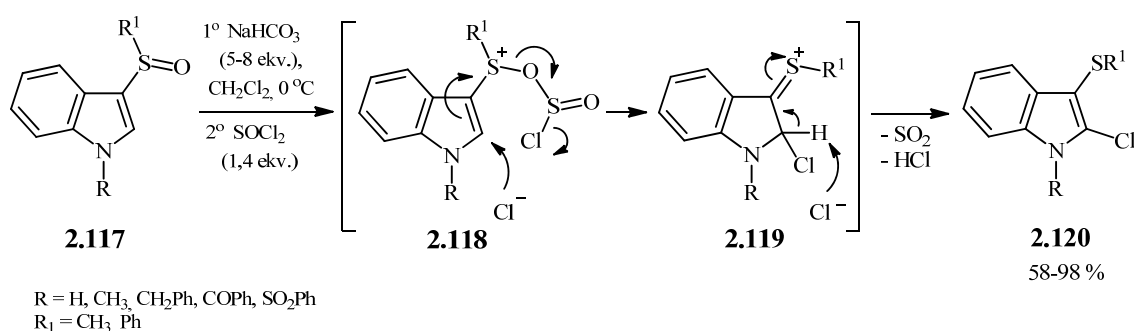
Shema 2.44

Prema predloženom mehanizmu, aktivacijom α,β -nezasićenog sulfoksida **2.113** tionil-hloridom formira se hloroksisulfonijum-so **2.115**, a zatim se, intramolekulskim nukleofilnim napadom, odnosno [3,3]-sigmatropnim premeštanjem uz eliminaciju sumpor-dioksida, stvara tionijum-jon **2.116** (Shema 2.45). U sledećoj fazi hlornog jona napada α -ugljenikov atom i gradi se proizvod, α,β -dihlorsulfid **2.114**.



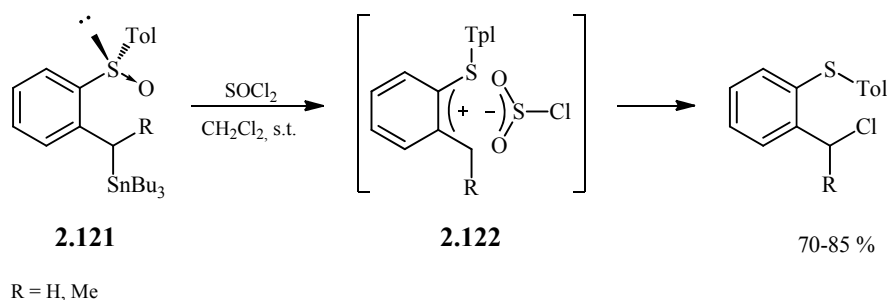
Shema 2.45

Regioselektivnim hlorovanjem 3-indolilsulfoksida **2.117**, reakcijom koja je analogna aditivnoj Pummerer-ovoj reakciji vinil-sulfoksida, ostvarena je sinteza 2-hlor-3-sulfida **2.120** (Shema 2.46).¹⁴³ Reakcija započinje aktivacijom sulfinilne funkcionalne grupe, a zatim dolazi do napada hloridnog-jona na elektrofilni β -ugljenikov atom intermedijera **2.118**, što je reakcioni tok karakterističan za aditivnu Pummerer-ovu reakciju. U ovom slučaju je uobičajena sekvenca koja vodi nastajanju α,β -disupstituisanog proizvoda, prekinuta preuzimanjem protona iz β -položaja tionijum-jona **2.119** i nastajem monosupstituisanog proizvoda **2.120**.



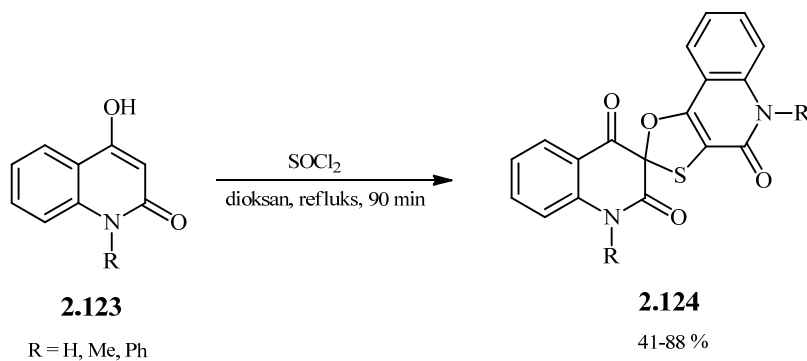
Shema 2.46

Aktivacija sulfoksida **2.121** tionil-hloridom ilustruje vinilognu Pummerer-ovu reakciju, kod koje je građenje konjugovanog tionijum-jona **2.122** omogućeno prisustvom tributilstanil-grupe u γ -položaju u odnosu na sulfinilnu grupu supstrata (Shema 2.47).¹⁴⁴



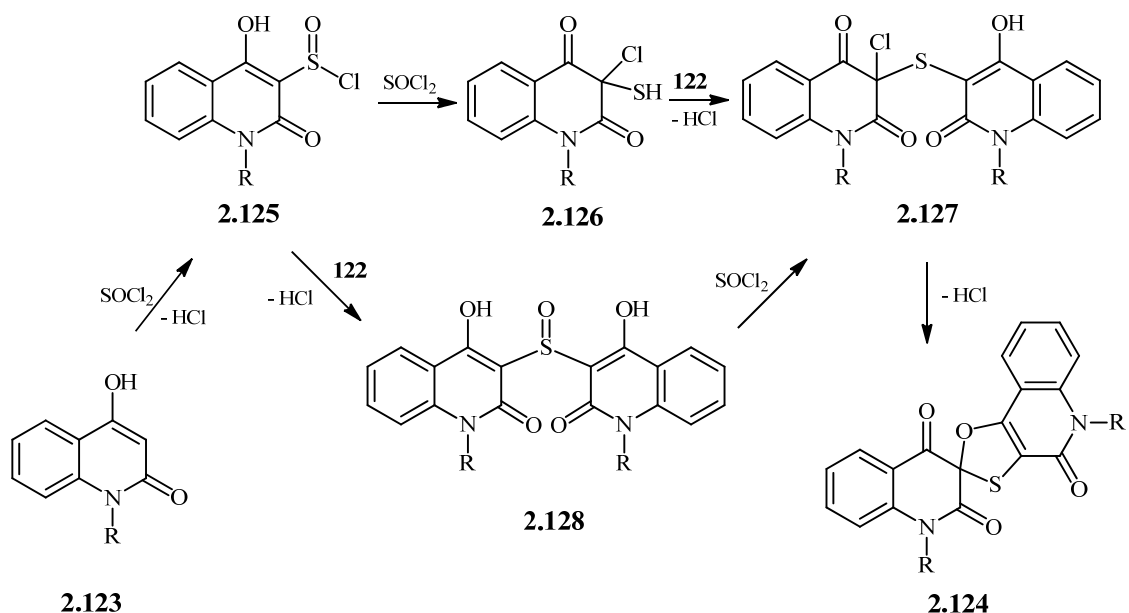
Shema 2.47

Pummerer-ova reakcija ima značajnu ulogu u sintezi različitih heterocikličnih jedinjenja.¹²¹ Tionil-hloridom inicirana hererociklizacija ilustrovana je sintezom spirobenzo[1,3]oksatiola **2.124** (Shema 2.48).¹⁹²



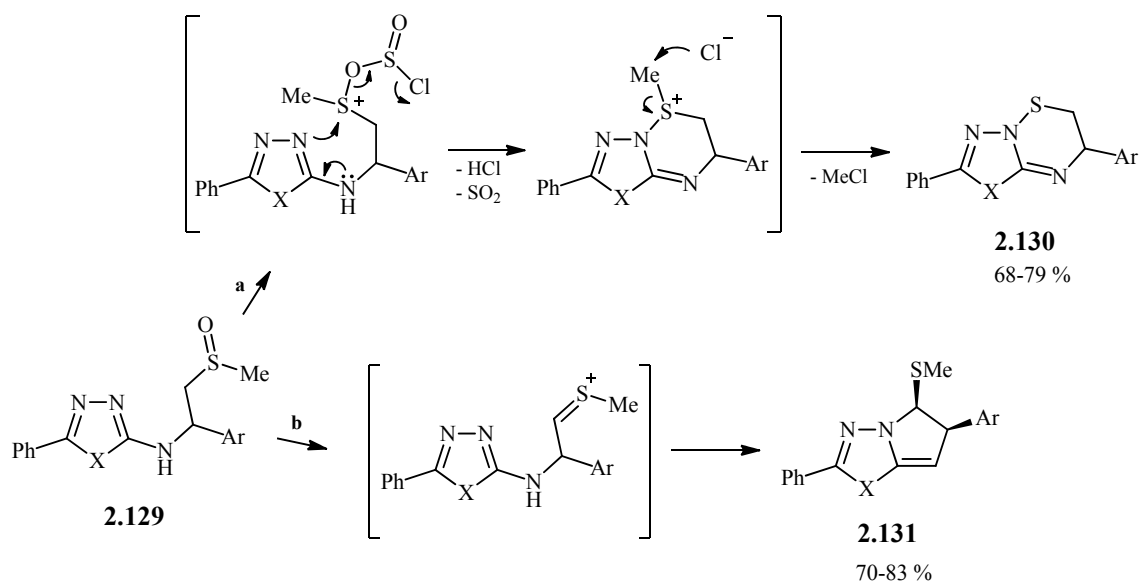
Shema 2.48

U prvoj fazi pretpostavljenog mehanizma, reakcijom 4-hidroksi-2-hinolona **2.123** sa tionil-hloridom, nastaje intermedijer **2.125** koji se može dalje transformisati na dva načina (Shema 2.49). Pummerer-ovom reakcijom, a zatim adicijom intermedijera **2.126** na polazno jedinjenja dobija se intermedijer **2.127** koji ciklizuje do proizvoda **2.124**. Nastajanje intermedijera **2.127** može se tumačiti i reakcijom intermedijera **2.125** sa polaznim jedinjenjem pri čemu nastaje bis(4-hidroksi-2-hinolon-3-il)sulfoksid **2.128** koji zatim podleže Pummerer-ovoj reakciji sa tionil-hloridom.



Shema 2.49

Kao što je ranije istaknuto (poglavlje 2.2.2.3), izbor aktivatora je često ključni faktor koji odrađuje tok Pummerer-ove reakcije. Dobijanje tiadiazina **2.130**, tretiranjem sulfoksida **2.129** tionil-hloridom objašnjeno je prekinutom Pummerer-ovom reakcijom, odnosno intramolekulskim nukleofilnim napadom na atom sumpora aktiviranog sulfoksida (Shema 2.50, put a). S druge strane, iniciranjem reakcije sirčetnom kiselinom, uobičajenim Pummerer-ovim premeštanjem dobijaju se isključivo imidazolini **2.131** (Shema 2.50, put b).¹⁴⁰



a: SOCl_2 , piridin, refluks; **b:** glac. AcOH, s.t. (30 min) \rightarrow refluks (1 h)

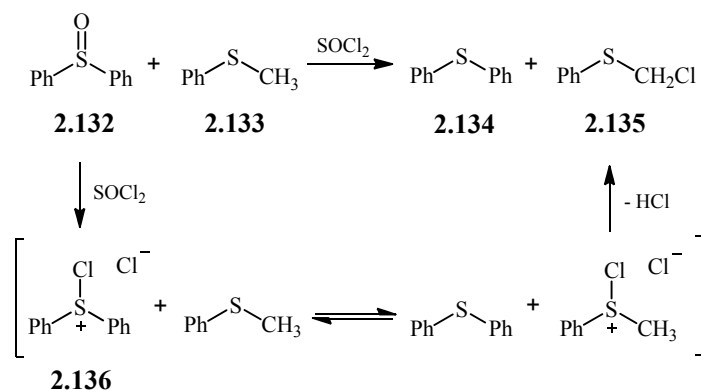
Ar = Ph, 4- ClC_6H_4

X = O, S

Shema 2.50

2.3. HLORSULFONIJUM-SOLI KAO IZVOR POZITIVNOG HLORA

Kao što je u prethodnom poglavju navedeno, Bordwell i Pitt su predložili postojanje hlorsulfonijumskog intermedijera u reakciji sulfoksida sa tionil-hloridom (strana 34, Shema 2.38), a značaj njihovih istraživanja ogleda se i u tome što su postulirali i dokazali da hlorsulfonijumove soli mogu biti izvor pozitivnog hlora. Naime, autori su opazili da tretiranjem smese difenilsulfoksida **2.132** i fenilmetilsulfida **2.133** tionil-hloridom nastaju difenilsulfid **2.134** i hlormetilfenilsulfid **2.135** i zaključili da je ovakav ishod moguć jedino ukoliko dolazi do razmene hloronijum-jona između hlorsulfonijum-soli **2.136** i sulfida **2.133** (Shema 2.51).¹⁷⁵



Shema 2.51

Pored toga što su ovim eksperimentom potvrdili učešće hlorsulfonijum-jona u reakciji sulfoksida sa tionil-hloridom, inicirana je sintetička primena hlorsulfonijum-jona kao izvora pozitivnog hlora (Cl^+).

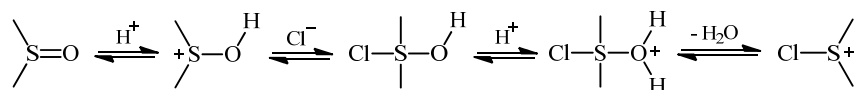
Izmena hloronijum-jona između atoma sumpora ima ključnu ulogu i pri razmeni kiseonikovog atoma između sulfoksida i sulfida koja je katalizovana hlorovodoničnom kiselinom (Shema 2.52).¹⁹³



Shema 2.52

Kinetičkim proučavanjima dokazano je da pri ovoj reakciji, kao i pri drugim transformacijama sulfoksida koje su inicirane hloridnim-jonom u kiseloj sredini, kao što

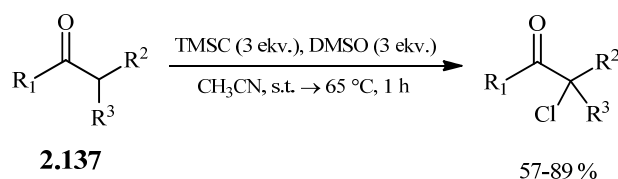
su racemizacija, redukcija, i izmena sulfinilnog kiseonikovog atoma sa vodom, hlorsulfonijum-jon nastaje prema sledećem mehanizmu (Shema 2.53).¹⁹⁴



Shema 2.53

Primeri koji slede ilustruju sintetički korisne transformacije pri kojima dolazi do transfera pozitivnog hlora sa hlorsulfonijum-jona na različite nukleofilne centre. Imajući u vidu reaktivnost hlorsulfonijumovih soli, kao i to da se razlažu na temperaturama iznad 0 °C, one se gotovo uvek sintetišu *in situ*, pri čemu se reakcije se izvode na sniženoj temperaturi.

Smesa trimetilhlorsilan/dimetil-sulfoksid predstavlja reagens pogodan za hlorovanje nekonjugovanih karbonilnih jedinjenja **2.137** na više supstituisanom α -ugljenikovom atomu (Shema 2.54).¹⁹⁵

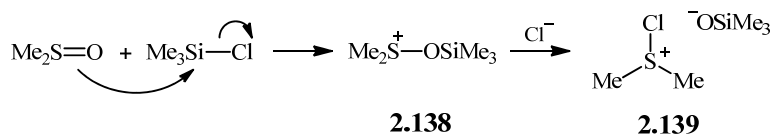


R¹ = CH₃, H

R² = CH₃, (CH₂)₄CH₃, Ph, CH₂Ph, R³ = H; R², R³ = (CH₂)₅

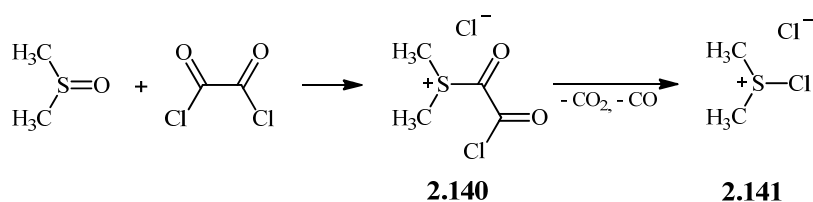
Shema 2.54

Pretpostavljeno je da u ovoj reakciji prvo dolazi do stvaranja trimetilsilil-oksisulfonijum-soli **2.138**, koja podleže nukleofilnom napadu hlornog jona što vodi formiranju hlordimetilsulfonijum-soli **2.139** (Shema 5.55). Oba intermedijera **2.138** i **2.139** mogu izvršiti α -funkcionalizaciju aldehida i ketona, ali je u slučaju proučavanih nekonjugovanih karbonilnih jedinjenja opaženo hemoselektivno halogenovanje koje se vrši transferom hlornog jona (Cl⁺) sa hlordimetilsulfonijum-jona na α -ugljenikov atom enolnog oblika karbonilnog jedinjenja **2.137**.



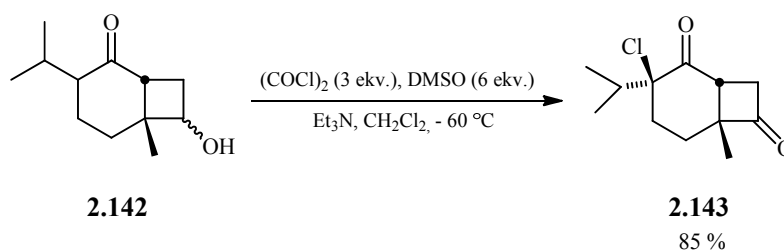
Shema 2.55

Dimetil-sulfoksid/oksalil-hlorid, smesa poznata kao Swern-ov reagens, oksiduje primarne i sekundarne alkohole do aldehida i ketona u visokom ili kvantitativnom prinosu. Ove reakcije se izvode u metilen-hloridu kao rastvaraču u prisustvu trietilamina, na temperaturi od $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mehanizam, koji je predložen za ovu transformaciju, obuhvata stvaranje intermedijera **2.140** iz dimetil-sulfoksida i oksalil-hlorida (Shema 2.56). Eliminacijom CO_2 i CO stvara se hlordimetilsulfonijum-hlorid **2.141**. Oba intermedijera **2.140** i **2.141** mogu učestvovati u oksidaciji alkohola.¹⁹⁶

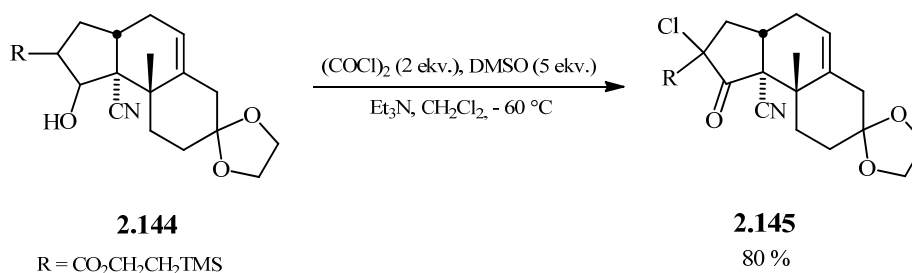


Shema 2.56

Imajući u vidu da hlordimetilsulfonijum-jon može dejstvovati kao izvor pozitivnog hlora, koji reaguje sa enolnim oblikom ketona,¹⁹⁵ očekivano je da se pod uslovima Swern-ove oksidacije kao sporedni proizvodi dobijaju α -hlorketoni. Smith i Leenay su eksperimentalno pokazali da se tretiranjem hidroksi-ketona **2.142** (Shema 2.57) i β -hidroksi-estra **2.144** (Shema 2.58), reakcijom oksidacionih proizvoda sa viškom $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2$ reagensa, kao jedini proizvodi, u visokom prinosu dobijaju α -hlorketoni **2.143** i **2.145**.¹⁹⁷



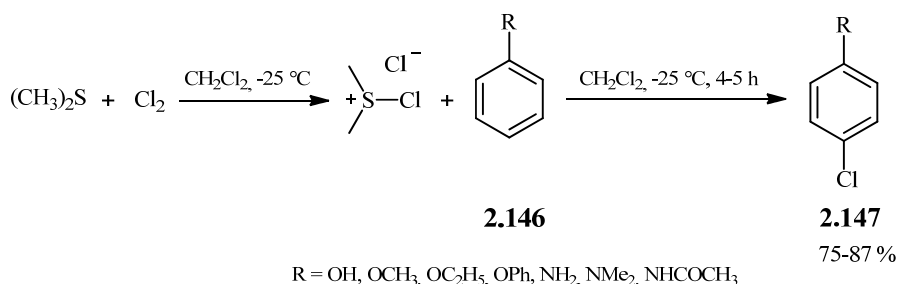
Shema 2.57



Shema 2.58

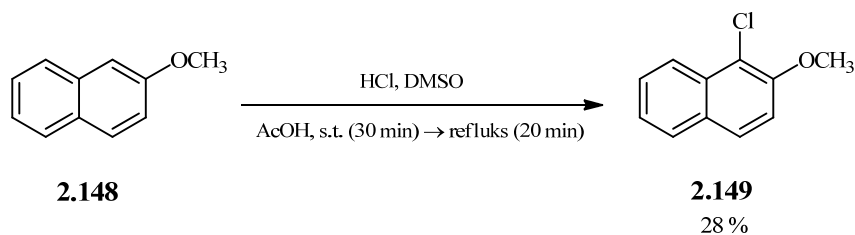
Uvođenje atoma hlora u α -položaj prema karbonilnoj grupi pri Swern-ovoj oksidaciji alkohola može se izbeći ili upotrebom stehiomertijske količine DMSO/(COCl)₂ reagensa ili primenom DMSO/(CF₃CO)₂O,¹⁹⁸ ili DMSO/Ac₂O sistema.¹⁹⁹

S obzirom na to da se aktivirani aromatični sistemi lako halogenuju, u prisustvu molekuskog hlora ili broma često dolazi do višestrukog halogenovanja i bez prisustva katalizatora. Pri tome se obično dobijaju smese proizvoda nastale *orto*- i *para*-supstitucijom u odnosu na aktivirajuću grupu, a njihov odnos veoma zavisi od reakcionih uslova.²⁰⁰ Regioselektivno halogenovanje *para*-položaja aktiviranih aromatičnih jedinjenja **2.146**, kao što su fenoli, fenolni etri i anilini, moguće je ostvariti pomoću halodimetilsulfonijum-halogenida. Tako se pomoću hlordimetilsulfonijum-hlorida, koji je generisan *in situ* reakcijom dimetil-sulfida i molekuskog hlora, pod blagim reakcionim uslovima u visokom prinosu dobijaju odgovarajući *p*-hlor-derivati **2.147** (Shema 2.59).²⁰¹ Elektrofилni napad se dominantno vrši u manje zaštićenom položaju, a razlog za to su veličina halosulfonijum-jona i kasno prelazno stanje pri formiranju arenijum-jona.



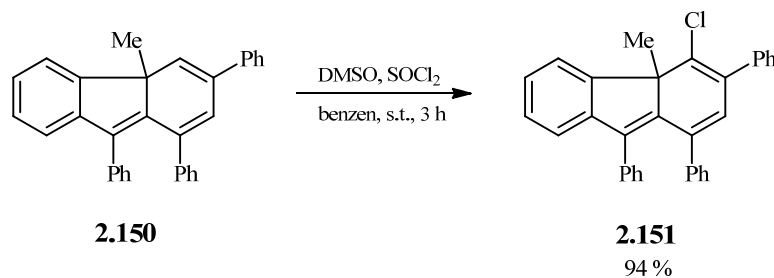
Shema 2.59

Ukoliko je *para*-položaj blokiran supstitucija se vrši u *orto*-položaju, pri čemu je efikasnost postupka značajno niža nego kod *para*-nesupstituisanih aromata. Tako je, bez obzira na prisustvo aktivirajuće metoksi-grupe u supstratu **2.148**, 1-hlor-2-metoksinaftalen **2.149** dobijen u niskom prinosu, i to tek kada su primenjeni energični reakcioni uslovi (Shema 2.60).²⁰²



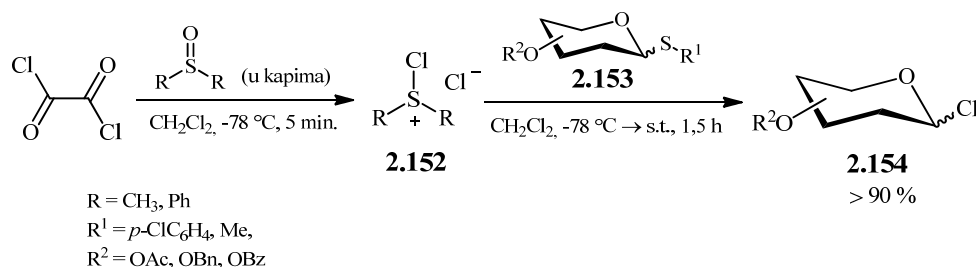
Shema 2.60

Izražena nukleofilnost C-4 ugljenikovog atoma 4a-metil-4aH-fluorenskog derivata **2.150** omogućava regioselektivnu funkcionalizaciju različitim elektrofilnim reagensima.^{203,204} *In situ* generisanjem hlordimetilsulfonijum-hlorida, dodavanjem tionil-hlorida u rastvor dimetil-sulfoksida i jedinjenja **2.150** u benzenu, dobijen je proizvod regioselektivnog hlorovanja **2.151** u gotovo kvantitativnom prinosu (Shema 2.61).²⁰⁴



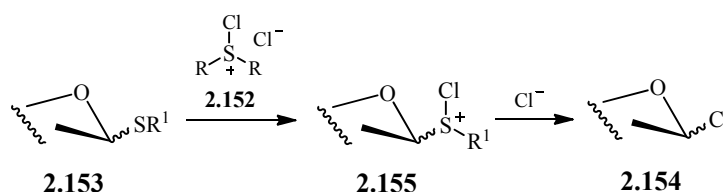
Shema 2.61

Sugiyama i Diarkur su pronašli pogodnu metodu za sintezu glikozil-hlorida **2.154** reakcijom tioglikozida **2.153** sa *in situ* generisanim hlorsulfonijum-hloridnim reagensima **2.152** (Shema 2.62).²⁰⁵



Shema 2.62

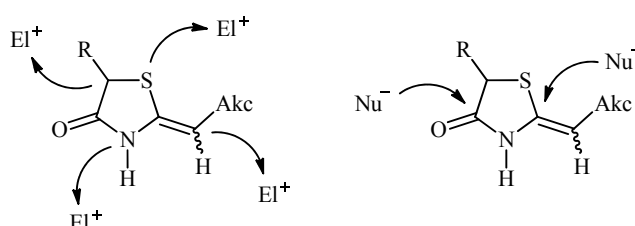
Smatra se da je ključna faza u ovoj reakciji formiranje glikozilhlorsulfonijumove soli **2.155**, razmenom hloronijum-jona između hlorsulfonijum-soli **2.152** i tioglikozida **2.153**, iz koje zatim supstitucijom hlorldnim-jonom nastje glikozil-hlorid **2.154** (Shema 2.63).



Shema 2.63

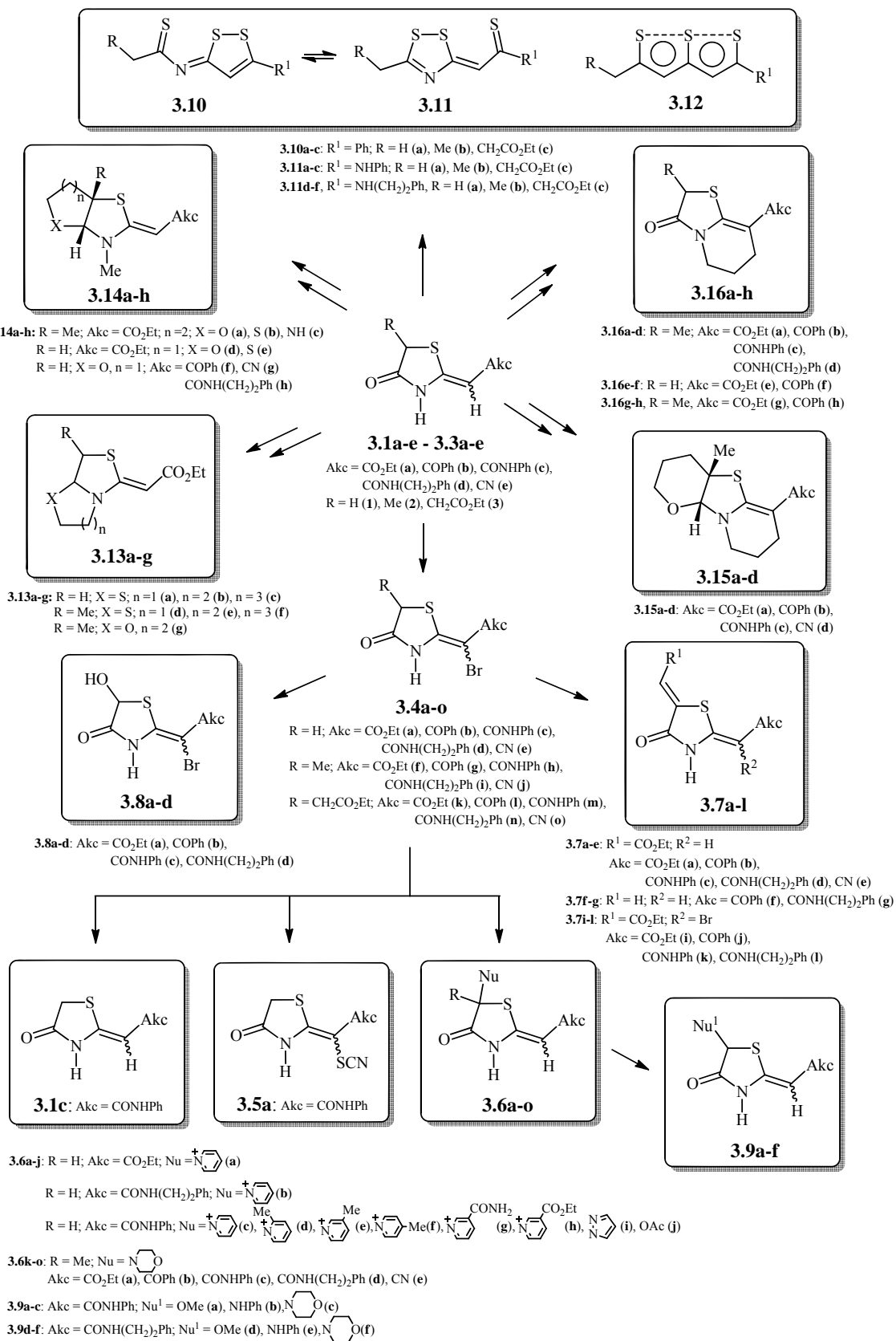
3. NAŠI RADOVI

Ovaj doktorski rad predstavlja nastavak istraživanja koja se odnose na sintezu, hemijske transformacije i funkcionalizaciju 5-nesupstituisanih i 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.1-3.3** (Shema 3.1). Ova jedinjenja karakteriše ambidentna nukleofilnost i ambidentna elektrofilnost (Slika 3.1), što omogućava njihovu višestruku funkcionalizaciju i čini ih pogodnim supstratima za sintezu različitih mono- i poliheterocikličnih jedinjenja, pri čemu postojanje većeg broja reakcionih centara zahteva pažljiv odabir reagenasa i eksperimentalnih uslova.



Slika 3.1. Nukleofilni i elektrofilni centri kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.1-3.3**

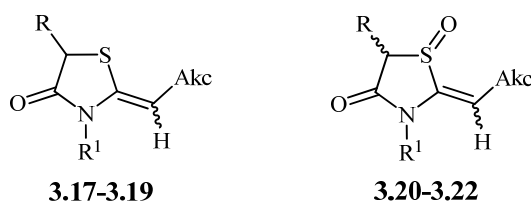
Rezultati naših ranijih istraživanja, koji nisu deo ove doktorske disertacije, a značajni su za razumevanje hemijskog ponašanja ispitivanih jedinjenja prikazani su u shemi 3.1. Tako se, na primer, reakcijom 4-oksotiazolidina **3.1a-e** - **3.3a-e** sa molekulskim bromom dobija isključivo proizvod supstitucije vinilnog vodonikovog atoma bromom, odnosno vinil-bromidi **3.4a-o** (Shema 3.1).²⁰⁶⁻²⁰⁹ Reaktivnost 4-oksotiazolidinskih vinil-bromida **3.4**, zasnovana na lakoći heterolitičkog raskidanja ugljenik-brom veze, omogućava niz hemijskih transformacija čiji ishod zavisi od strukture vinil-bromida, reakcionih uslova i tipa aktivatora za heterolitičko raskidanje C–Br veze. U reakciji vinil-bromida **3.4** sa različitim anjonskim i neutralnim nukleofilima, kao i različitim organskim bazama dobijene su tri vrste proizvoda: proizvod reduktivnog debromovanja dvostruke veze **3.1c**,²⁰⁹ proizvod supstitucije broma **3.5a**,²⁰⁹ i C(5)-funkcionalizovani proizvodi **3.6a-o** i **3.7a-g**.²⁰⁸⁻²¹¹ Funkcionalizacija C(5) položaja tiazolidinskog prstena rezultat je kaskadnog procesa *halofilna reakcija/transfer broma/supstitucija*. Zagrevanjem vinil-bromida **3.4a-e** (R = H) i **3.4k-o** (R = CH₂CO₂Et) u dimetil-sulfoksidu inicirana je slična kaskadna reakcija koja omogućava dobijanje C(5)-funkcionalizovanih vinil-bromida **3.8a-d**, odnosno **3.7i-l**.²¹² Reakcijom piridiniumovih soli **3.6a-c** (Nu = Py⁺, R = H) sa neutralnim azotovim i kiseoničnim nukleofilima izvršena je dalja funkcionalizacija položaja C(5) tiazolidinonskog prstena, odnosno dobijeni su novi 5-amino- i 5-alkoksi-4-oksotiazolidini **3.9a-f**.²⁰⁸⁻²¹¹



Shema 3.1

Tionovanjem pomoću Lawesson-ovog reagensa inicirano je premeštanje 4-oksotiazolidina **3.1b-d**, **3.2b-d** i **3.3b-d** u funkcionalizovane 1,2-ditiole **3.10a-c** i 1,2,4-ditiazole **3.11a-f**.²¹³⁻²¹⁵ Spektralne karakteristike i kristalografska analiza proizvoda, kao i teorijska izračunavanja, ukazuju da strukture 1,2-ditiola **3.10** i 1,2,4-ditiazola **3.11** moraju biti razmatrane zajedno sa kondenzovanim 10π -elektronskim aromatičnim $3,3a\lambda^4,4$ -tritia-1-azapentalenskim bicikličnim rezonancionim oblikom **3.12**.²¹⁶ Regioselektivna funkcionalizacija azotovog i C(5) ugljenikovog atoma 4-oksotiazolidinskog prstena omogućila je dobijanje raznovrsnih kondenzovanih heterocikličnih jedinjenja. Ključni intermedijeri u sintezi heterocikličnih jedinjenja **3.13a-g**, **3.14a-h** i **3.15a-d** jesu vinilogni *N*-aciliminijum-joni, koji podležu intramolekulskoj nukleofilnoj adiciji heteroatoma vezanih za 4-oksotiazolidinsko jezgro u položajima N(3) i C(5) preko $(CH_2)_{2-4}$ niza.²¹⁷⁻²²¹ U prisustvu biselektrofilnih reagenasa 2-alkiliden-4-oksotiazolidini podležu reakciji anelacije preko azotovog atoma iz tiazolidinonskog prstena i egzocikličnog ugljenikovog atoma dvostruke veze, što je omogućilo dobijanje heterocikličnih jedinjenja **3.15a-d** i **3.16a-h**.²²²

Kao što je u *Uvodu* istaknuto, cilj ovog rada bio je ispitivanje reakcije oksidacije sumpora u seriji 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19**, koji se razlikuju po supstituentima na egzocikličnoj dvostrukoj vezi, atomu azota i C(5)-položaju u prstenu, potpuna stereochemijska karakterizacija 5-supstituisanih 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida, kao i utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti reakcije oksidacije koja se očekuje u slučaju 5-supstituisanih derivata.



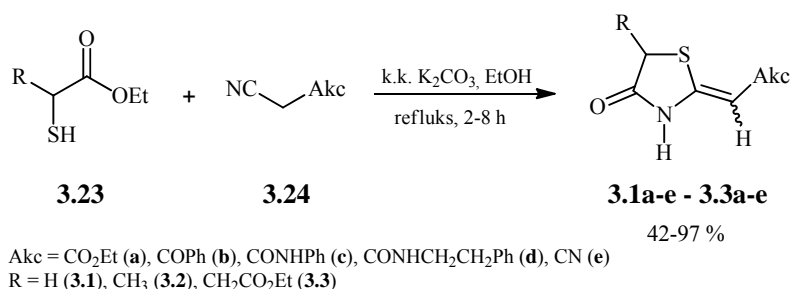
- 3.17a-e:** R = H; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d), CN (e)
3.17f-j: R = H; R¹ = Bn; Akc = CO₂Et (f), CPh (g), CONHPh (h), CONH(CH₂)₂Ph (i), CN (j)
3.17k-l: R = H; Akc = CO₂Et; R¹ = CH₂CO₂Et (k); R¹ = (CH₂)₃Br (l)
3.18a-e: R = Me; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)
3.18e-f: R = Me; R¹ = Bn; Akc = CO₂Et (e), CONHPh (f)
3.18g: R = Me, R¹ = (CH₂)₃Br, Akc = CO₂Et
3.19a-b: R = CH₂CO₂Et; R¹ = Bn; Akc = CPh (a), CONHPh (b)
3.20a-d: R = H; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)
3.20e-g: R = H; R¹ = Bn; Akc = CO₂Et (e), CPh (f), CONHPh (g)
3.20h-i: R = H; Akc = CO₂Et; R¹ = CH₂CO₂Et (h); R¹ = (CH₂)₃Br (i)
3.21a-d: R = Me; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)
3.21e-f: R = Me; R¹ = Bn; Akc = CO₂Et (e), CONHPh (f)
3.21g: R = Me, R¹ = (CH₂)₃Br, Akc = CO₂Et
3.22a-b: R = CH₂CO₂Et; R¹ = Bn; Akc = CPh (a), CONHPh (b)

Specifična reaktivnost β -keto-sulfoksidnog i vinil-sulfoksidnog fragmenta 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida **3.20-3.22** omogućava novi pristup za dalju

funkcionalizaciju proučavanih tiazolidinonskih derivata. U tom smislu, predmet ovog rada bilo je i proučavanje dalje hemijske transformacije dobijenih sulfoksida ispitivanjem reakcija Pummerer-ovog tipa sa aktivatorima kao što su: anhidrid sirćetne kiseline, anhidrid trifluorsirćetne kiseline, tionil-hlorid i tionil-bromid.

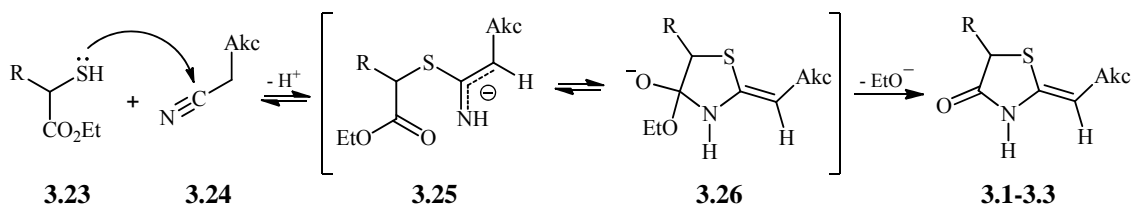
3.1. SINTEZA I KARAKTERIZACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.1-3.3

U našoj istraživačkoj grupi, u toku ranijih istraživanja, sintetizovan je veći broj 4-oksotiazolidinskih derivata **3.1-3.3** regioselektivnom bazno katalizovanom reakcijom α -merkptoestara **3.23** i aktiviranih α -supstituisanih nitrila **3.24** (Shema 3.2).^{223,224} Reakcije su izvedene u apsolutnom etanolu u prisustvu katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata, na temperaturi ključanja rastvarača. Upotreba viška merkpto-estra u odnosu na nitril omogućava jednostavnije izolovanje i viši prinos proizvoda, u poređenju sa prinosima kada se upotrebljavaju ekvimolarne količine reaktanata.^{225,226}



Shema 3.2

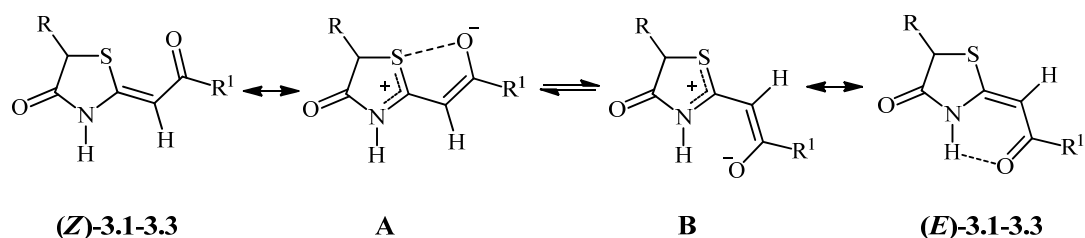
Prema predloženom mehanizmu, a koji je u skladu sa teorijskim proračunima dobijenim primenom MNDO-PM3 metode,²²⁷ 4-oksotiazolidinski derivati **3.1-3.3** nastaju ciklizacijom anjonskog intermedijera **3.25**, koji se stvara nukleofilnom adicijom merkpto-grupe estra α -merkpto kiseline **3.23** na cijano-grupu aktiviranog nitrila **3.24** (Shema 3.3).



Shema 3.3

Pošto intermedijer **3.25** sadrži dva nukleofilna centra (azotov i ugljenikov atom enamidnog fragmenta) i jedan (za R = H, CH₃) ili dva (za R = CH₂CO₂Et) karbonilna elektrofilna centra, intramolekulskom ciklizacijom može nastati više heterocikličnih proizvoda. Pod datim reakcionim uslovima opaženo je građenje isključivo 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih derivata **3.1-3.3**, a dokaz za opaženu regioselektivnost čine spektroskopski (IR, ¹H, ¹³C, MS, UV) i eksperimentalni podaci, uključujući i kristalografsku analizu jedinjenja **3.3a** (R = CH₂CO₂Et, Akc = CO₂Et).

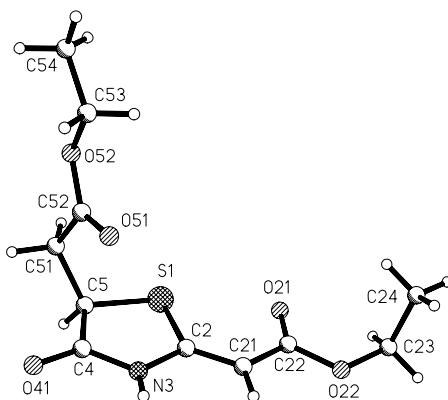
Proizvodi sa amidnom, keto i estarskom grupom na egzocikličnoj dvostrukoj vezi su, posle izolovanja ili ponovljene kristalizacije iz etanola, dobijeni isključivo kao *Z*-diastereomeri, dok su tiazolidinoni sa cijanidnom grupom na egzocikličnoj dvostrukoj vezi dobijeni kao smesa diastereomera. Stereochemija dobijenih proizvoda u skladu je sa *push-pull* karakterom ovih jedinjenja i uticajem prirode rastvarača na građenje intra- i intermolekulskih vodoničnih veza, koje imaju presudan uticaj na stereochemiju egzociklične dvostruke veze.²²⁸⁻²³⁰ Naime, 2-alkiliden-4-oksotiazolidini **3.1-3.3** koji sadrže egzocikličnu ugljenik-ugljenik dvostruku vezu između dve elektron-donske grupe (–NH– i –S–) i jedne elektron-akceptorske grupe (COR, odnosno CN) pokazuju proširenu *n,π*-konjugaciju. Posledica delokalizacije naelektrisanja jeste smanjenje *π*-karaktera C=C veze, čime je olakšana *Z/E* izomerizacija (Shema 3.4).



Shema 3.4

Rastvarači visoke polarnosti (EtOH, Me₂CO, DMSO) povećavaju stabilnost *Z*-konfiguracionog izomera intermolekulskim vodoničnim vezama i jakim dipol-dipol interakcijama. Pored toga, konfiguraciona stabilnost *Z*-izomera može se pripisati i elektrostatičkim kiseonik-sumpor interakcijama (Shema 4, struktura A). Postojanje privlačne kiseonik-sumpor interakcije 1,5-tipa unutar –S–C=C–C=O fragmenta potvrđena je kristalografskom analizom tiazolidinskog derivata **3.3a** (Slika 3.2).²²⁶ Na osnovu kristalografske analize utvrđeno je da je tiazolidinski prsten planaran (srednje odstupanje od planarnosti je 0,014 Å, a maksimalno odstupanje 0,023 Å), dok je pakovanje molekula kontrolisano intermolekulskim vodoničnim vezama između NH-grupe i kiseonikovog atoma karbonilne grupe u položaju C-4 u prstenu. Elektron-

privlačna estarska grupa na egzocikličnoj dvostrukoj vezi je koplanarna sa petočlanim prstenom, a rastojanje između atoma kiseonika (O21) i sumpora (S1) iznosi 2,873 Å. Ovo rastojanje je manje od sume van der Waals-ovih poluprečnika (3.22 Å), što ukazuje na postojanje nevezivnih S...O interakcija u *Z*-izomeru.



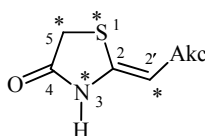
Slika 3.2. Struktura 4-oksotiazolidina (*Z*)-**3.3a** dobijena kristalografskom analizom

Jako intermolekulsko vodonično vezivanje, prisutno kod *Z*-izomera, u čvrstom stanju i polarnim rastvaračima, suzbijeno je u nepolarnim rastvaračima. Ovo indukuje promenu konfiguracije na dvostrukoj vezi i građenje *E*-izomera. U odsustvu intermolekulskih vodoničnih veza i dipol-dipol interakcija sa rastvaračem, u slabo polarnim rastvaračima, kao što je hloroform, dominantan je *E*-izomer, stabilizovan intramolekulskom NH...O=C vodoničnom vezom (Shema 4, struktura (*E*)-**3.1-3.3**).

Izomerizacijom sintetizovanih 4-oksotiazolidinskih derivata *Z*-konfiguracije, u toku hromatografskog prečišćavanja sirovih proizvoda na koloni od silika-gela, kao i pri karakterizaciji dobijenih jedinjenja NMR spektroskopijom kada se kao rastvarač upotrebljava deuterisani hloroform, dobijene su tokom uravnotežavanja smese koje sadrže oba konfiguraciona izomera. Pored toga što je dostupnost oba izomera omogućila njihovo spektralno upoređivanje i stereohemijsku karakterizaciju dvostruke veze, došlo se i do važnih podataka o kinetici *Z-E* procesa i energetske barijeri za rotaciju oko egzociklične dvostruke veze.²³¹⁻²³³

3.2. SINTEZA I KARAKTERIZACIJA N-SUPSTITUISANIH 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.17-3.19

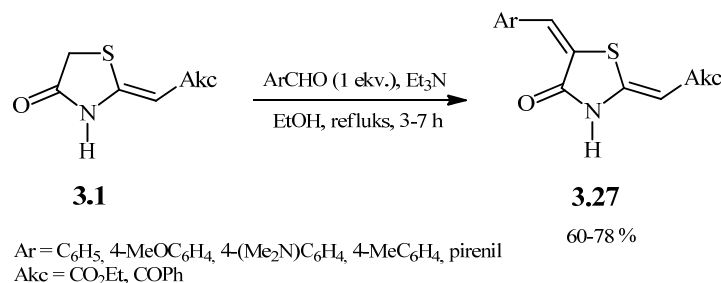
4-Oksotiazolidine **3.1**, sa egzocikličnom dvostrukom vezom u položaju C(2) i elektron-privlačnom grupom Akc na na C(2') ugljenikovom atomu karakteriše ambidentna nukleofilnost. Postoje četiri reaktivna centra pogodna za napad elektrofila. Pored očekivane nukleofilne reaktivnosti enolizabilnog položaja C(5), azotovog atoma N(3) i atoma sumpora S(1) tiazolidinonskog prstena, zahvaljujući izraženoj elektronskoj interakciji donorskih grupa (–NH–, –S–) i akceptorske grupe (Akc) značajno je povećana elektronska gustina na egzocikličnom ugljenikovom atomu C(2') dvostruke veze.



3.1

Regioselektivnost pri reakciji 4-oksotiazolidina **3.1** sa različitim elektrofilima određena je prirodom elektrofilne vrste i reakcionim uslovima, što je ilustrovano sa nekoliko karakterističnih literaturnih primera.

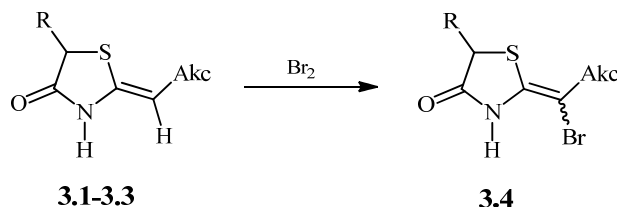
Reakcija sa aldehydima i ketonima omogućava uvođenje egzociklične ugljenik-ugljenik dvostruke veze u položaj C(5) 4-oksotiazolidinskog prstena.²³⁴⁻²³⁷ Tako se kondenzacijom sa aromatičnim aldehydima, u prisustvu katalitičke ili stehiometrijske količine trietilamina, regioselektivno dobijaju 5-ariliden derivati **3.27** (Shema 3.5).^{238,239} Funkcionalizaciju položaja C(5) 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.1** moguće je ostvariti i sa drugim elektrofilnim agensima (PhNCS, CS₂, ArN₂⁺Cl⁻, ^tBuOCH(NMe₂)₂), ali samo kod 3-supstituisanih derivata.^{235,240-242}



Shema 3.5

4-Oksotiazolidini **3.1-3.3**, koji imaju trisupstituisanu dvostruku vezu, a nemaju supstituent na azotovom atomu u prstenu, bromuju se regioselektivno dajući samo

proizvod supstitucije vinilnog vodonikovog atoma bromom, odnosno vinil-bromide **3.4** (Shema 3.6),^{207,209} dok *N*-supstituisani derivati daju isključivo 5-brom-derivate.^{13,234,243} Ovakav reakcioni tok objašnjava se povećanim nukleofilnim karakterom egzocikličnog ugljenikovog atoma dvostruke veze zbog njenog *push-pull* karaktera i odsustvom sternih interakcija koje potiču od supstituenta sa azota (1,3-alilni napon).



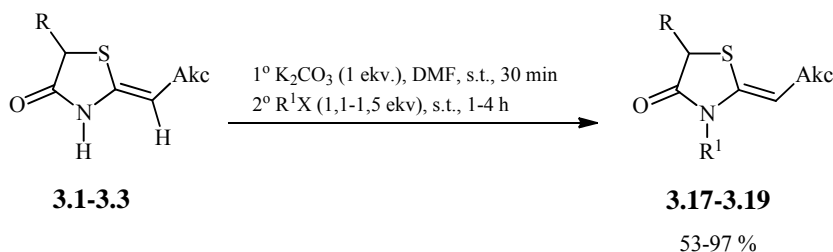
Akc = CONHPh, CONHCH₂CH₂Ph,
COPh, CO₂Et, CN

R = H (3.1); CHCl ₃ , Δ	65–91 %
R = CH ₃ (3.2); aps. EtOH, -10 do -5 °C	54–84 %
R = CH ₂ CO ₂ Et (3.3); EtOH, s.t.	53–85 %

Shema 3.6

Azotov atom tiazolidinonskog prstena lako podleže reakcijama alkilovanja sa dialkil-sulfatima, dialkilaminoalkil-halogenidima i alkil-halogenidima. *N*-alkilovanje 4-oksotiazolidina sa egzocikličnom *push-pull* dvostrukom vezom se najčešće vrši u vodenom rastvoru etanola u prisustvu karbonata ili hidroksida, ili u suvim polarnim rastvaračima (DMF, aceton) kada se kao baza koriste anhidrovani kalijum-karbonat ili čvrst hidroksid.^{13,234,244}

U cilju proučavanja reakcije oksidacije atoma sumpora 4-oksotiazolidina **3.1-3.3** i ispitivanja diastereoselektivnosti pri reakciji oksidacije 5-supstituisanih derivata, a kako bi bilo olakšano izolovanje i karakterizacija proizvoda, odnosno kako bi se izbegle komplikacije usled izomerizacije na egzocikličnoj dvostrukoj vezi, izvršena je sinteza *N*-supstituisanih derivata **3.17-3.19** (Shema 3.7).



Akc = CONHPh, CONHCH₂CH₂Ph, COPh, CO₂Et, CN
R = H (**3.1**, **3.17**), CH₃ (**3.2**, **3.18**), CH₂CO₂Et (**3.3**, **3.19**)
R¹X = CH₃I, BnBr, Br(CH₂)₂Br, BrCH₂CO₂Et

Shema 3.7.

Pod blagim reakcionim uslovima, upotrebom jednog ekvivalenta kalijum-karbonata, ostvareno je regioselektivno *N*-alkilovanje 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.1-3.3**. Reakcije su izvedene u suvom dimetil-formamidu uz upotrebu 10-50%-tnog viška alkilujućeg reagensa.^{220,221,245}

Sintetizovani *N*-alkilovani derivati **3.17-3.19** okarakterisani su na osnovu spektralnih podataka (IR, ¹H NMR, ¹³C NMR) (Tabele 1, 2, 3, 4, 5 i 6), i elementarne analize i/ili masene spektrometrije visoke rezolucije.

Tabela 1. Odabrani ¹H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.17a-l**

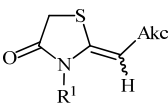
		Rastvarač	NCH ₃ /CH ₂	CH ₂ (C5)	=CH (C2')
(<i>Z</i>)- 3.17a	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,08	3,85	5,57
(<i>Z</i>)- 3.17a	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,17	3,72	5,49
(<i>Z</i>)- 3.17b	Akc = CPh, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,25	3,85	6,92
(<i>Z</i>)- 3.17b	Akc = CPh, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,30	3,70	6,68
(<i>Z</i>)- 3.17c	Akc = CONHPh, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,09	3,78	5,79
(<i>Z</i>)- 3.17d	Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,02	3,72	5,59
(<i>Z</i>)- 3.17d	Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,11	3,66	5,31
(<i>Z</i>)- 3.17e	Akc = CN, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,15	3,92	4,76
(<i>E</i>)- 3.17e	Akc = CN, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,58	3,87	4,56
(<i>Z</i>)- 3.17f	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₂ Ph	DMSO- <i>d</i> ₆	4,90	4,01	5,47
(<i>Z</i>)- 3.17f	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₂ Ph	CDCl ₃	4,88	3,81	5,47
(<i>Z</i>)- 3.17g	Akc = CPh, R ¹ = CH ₂ Ph	DMSO- <i>d</i> ₆	5,11	4,02	6,90
(<i>Z</i>)- 3.17g	Akc = CPh, R ¹ = CH ₂ Ph	CDCl ₃	5,01	3,81	6,67
(<i>Z</i>)- 3.17h	Akc = CONHPh, R ¹ = CH ₂ Ph	DMSO- <i>d</i> ₆	4,85	3,92	5,78
(<i>Z</i>)- 3.17i	Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₂ Ph	CDCl ₃	4,84	3,74	5,26
(<i>Z</i>)- 3.17j	Akc = CN, R ¹ = CH ₂ Ph	CDCl ₃	4,82	3,99	4,71
(<i>Z</i>)- 3.17k	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₂ CO ₂ Et	CDCl ₃	4,40	3,79	5,33
(<i>Z</i>)- 3.17l	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = (CH ₂) ₃ Br	CDCl ₃	3,83	3,72	5,58

Tabela 2. Odabrani ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.17a-l**

Jedinjenje	Rastvarač	NCH ₃ /CH ₂	CH ₂ (C5)	=CH (C2')	=C (C2)	$\Delta\delta_{\text{C2C2'}}$	CO (C4)
(Z)- 3.17a	DMSO- <i>d</i> ₆	29,90	31,56	89,61	159,69	70,08	172,70
(Z)- 3.17a	CDCl ₃	29,88	31,77	90,71	158,57	67,86	172,26
(Z)- 3.17b	DMSO- <i>d</i> ₆	30,30	31,51	95,52	162,68	67,16	172,22
(Z)- 3.17b	CDCl ₃	30,19	31,70	95,70	161,79	66,09	172,72
(Z)- 3.17c	DMSO- <i>d</i> ₆	29,87	31,45	93,74	155,32	61,58	172,54
(Z)- 3.17d	DMSO- <i>d</i> ₆	29,69	31,29	93,56	152,88	59,32	172,40
(Z)- 3.17d	CDCl ₃	29,84	31,79	92,71	155,18	62,47	172,41
(Z)- 3.17e	CDCl ₃	29,44	32,45	68,30	160,13	91,83	171,00
(E)- 3.17e	CDCl ₃	31,32	31,97	66,24	157,77	91,53	171,39
(Z)- 3.17f	DMSO- <i>d</i> ₆	45,80	31,43	90,32	158,65	68,33	173,06
(Z)- 3.17f	CDCl ₃	46,85	31,26	91,75	157,49	65,74	172,64
(Z)- 3.17g	DMSO- <i>d</i> ₆	46,04	31,40	96,14	161,66	65,52	173,71
(Z)- 3.17g	CDCl ₃	47,25	31,61	97,05	160,57	63,52	173,06
(Z)- 3.17h	DMSO- <i>d</i> ₆	46,31	31,36	94,36	154,54	60,18	173,20
(Z)- 3.17i	CDCl ₃	46,70	31,63	93,84	153,96	60,12	172,72
(Z)- 3.17j	CDCl ₃	46,76	32,32	69,84	158,99	89,15	171,40
(Z)- 3.17k	CDCl ₃	44,17	31,44	90,71	157,33	66,62	172,06
(Z)- 3.17l	CDCl ₃	42,19	31,63	90,62	157,60	66,98	172,48

Položaj alkil-grupe utvrđen je na osnovu odsustva singleta laktamskog vodonikovog atoma u ^1H NMR spektrima jedinjenja **3.17a-l**, a postojanjem singleta (2H) na 3,66-3,99 ppm koji potiče od protona metilenske grupe u položaju C(5), kao i postojanjem karakterističnog singleta na 5,31-6,92 ppm koji potiče od vinilnog vodonikovog atoma (Tabela 1). U ^{13}C NMR spektrima (Tabela 2) su hemijska

pomeranja ugljenikovog atoma u položaju C(5) prstena, kao i ugljenikovitih atoma egzociklične dvostruke veze gotovo na istim vrednostima kao i kod polaznih tiazolidinonskih derivata **3.1**, što takođe ukazuje da je do alkilovanja došlo na azotovom atomu tiazolidinonskog prstena. Pored toga, u ^1H i ^{13}C NMR spektrima se javljaju novi signali čiji je položaj i multiplicitet u skladu sa prikazanim strukturama supstituenata uvedenih na azotov atom tiazolidinonskog prstena.

Tabela 3. Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinonskih derivata **3.18a-g**

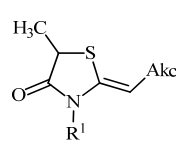
Jedinjenje	Rastvarač	CH ₃ (C5')	NCH ₃ /CH ₂	CH (C5)	=CH (C2')	Struktura i podaci	
						3.18a: Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₃	3.18e: Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₂ Ph
						3.18b: Akc = COPh, R ¹ = CH ₃	3.18f: Akc = CONHPh, R ¹ = CH ₂ Ph
						3.18c: Akc = CONHPh, R ¹ = CH ₃	3.18g: Akc = CO ₂ Et, R ¹ = (CH ₂) ₃ Br
						3.18d: Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	

Jedinjenje	Rastvarač	CH ₃ (C5')	NCH ₃ /CH ₂	CH (C5)	=CH (C2')
(Z)- 3.18a	DMSO- <i>d</i> ₆	1,47	3,10	4,10	5,58
(Z)- 3.18a	CDCl ₃	1,61	3,17	3,90	5,47
(Z)- 3.18b	DMSO- <i>d</i> ₆	1,49	3,27	4,08	6,93
(Z)- 3.18b	CDCl ₃	1,63	3,31	3,88	6,67
(Z)- 3.18c	DMSO- <i>d</i> ₆	1,46	3,11	4,02	5,80
(Z)- 3.18d	DMSO- <i>d</i> ₆	1,42	3,03	3,94	5,59
(Z)- 3.18d	CDCl ₃	1,58	3,10	3,83	5,32
(Z)- 3.18e	DMSO- <i>d</i> ₆	1,54	4,91	4,27	5,86
(Z)- 3.18e	CDCl ₃	1,68	4,85 i 4,90 ^a	4,00	5,44
(Z)- 3.18f	DMSO- <i>d</i> ₆	1,52	4,86	4,17	5,77
(Z)- 3.18g	CDCl ₃	1,61	3,82 ^b	3,89	5,55

^a Signali se javljaju kao AB-kvartet sa konstantom spreznja 15,8 Hz

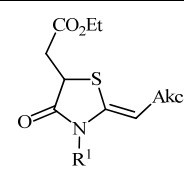
^b Multiplet

Prisustvo signala AX₃ spinskog sistema, koji odgovara CH–CH₃ grupi i signala vinilnog vodonikovog atoma, a odsustvo signala laktamskog vodonikovog atoma u ^1H NMR spektrima jedinjenja **3.18a-g** ukazuje na zamenu ovog atoma alkil-grupom (Tabela 3). Kao i kod 5-nesupstituisanih 4-oksotiazolidina **3.17a-l**, uvođenje alkil-grupe na azotov atom tiazolidinonskog prstena nema značajan uticaj na ^{13}C NMR hemijska pomeranja ugljenikovog atoma u položaju C(5) prstena i ugljenikovitih atoma dvostruke veze (Tabela 4).

Tabela 4. Odabrani ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.18a-g**


3.18a: Akc = CO₂Et, R¹ = CH₃ **3.18e:** Akc = CO₂Et, R¹ = CH₂Ph
3.18b: Akc = COPh, R¹ = CH₃ **3.18f:** Akc = CONHPh, R¹ = CH₂Ph
3.18c: Akc = CONHPh, R¹ = CH₃ **3.18g:** Akc = CO₂Et, R¹ = (CH₂)₃Br
3.18d: Akc = CONH(CH₂)₂Ph, R¹ = CH₃

Jedinjenje	Rastvarač	CH ₃ (C5')	NCH _n	CH (C5)	=CH (C2')	=C (C2)	Δδ _{C2,C2'}	CO (C4)
(Z)- 3.18a	DMSO- <i>d</i> ₆	18,72	30,07	40,14	89,50	157,92	68,42	175,46
(Z)- 3.18a	CDCl ₃	19,00	30,03	40,58	90,27	157,24	66,97	175,47
(Z)- 3.18b	DMSO- <i>d</i> ₆	18,38	30,50	39,79	95,40	160,87	65,47	176,06
(Z)- 3.18b	CDCl ₃	18,57	30,29	40,18	95,28	160,41	65,13	176,03
(Z)- 3.18c	DMSO- <i>d</i> ₆	18,92	29,56	39,76	93,54	153,52	59,98	175,22
(Z)- 3.18d	DMSO- <i>d</i> ₆	19,09	29,83	40,23	93,41	151,19	57,78	175,17
(Z)- 3.18d	CDCl ₃	19,01	29,88	40,46	92,29	153,65	61,36	175,54
(Z)- 3.18e	DMSO- <i>d</i> ₆	19,02	45,93	40,10	90,34	156,85	66,51	176,10
(Z)- 3.18e	CDCl ₃	19,34	46,85	40,37	91,35	156,18	64,83	175,94
(Z)- 3.18f	DMSO- <i>d</i> ₆	19,14	46,16	39,54	94,07	152,55	58,48	175,84
(Z)- 3.18g	CDCl ₃	19,05	42,22	40,33	90,18	156,29	66,11	175,74

^a n = 2,3**Tabela 5.** Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.19a-b**


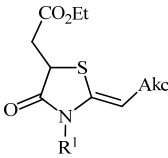
(Z)-3.19a: Akc = COPh, R¹ = CH₂Ph
(Z)-3.19b: Akc = CONHPh, R¹ = CH₂Ph

Jedinjenje	Rastvarač	CH ₂ (C5')	CH (C5)	NCH ₃ /CH ₂	=CH (C2')
(Z)- 3.19a	CDCl ₃	3,02 i 3,21	4,26	5,03	6,66
(Z)- 3.19b	DMSO- <i>d</i> ₆	3,02 i 3,14	4,42	4,87	5,75

Struktura jedinjenja **3.19a** i **3.19b** dokazana je prisustvom signala ABX spinskog sistema u ^1H NMR spektrima, koji potiče od CHSCH₂COOEt dela molekula, kao i signala vinilnog vodonikovog atoma, a odsustvom signala laktamskog vodonikovog

atoma (Tabela 5). U ^{13}C spektrima ovih jedinjenja (Tabela 6) takođe ne dolazi do značajne promene u položaju signala ugljenikovog atoma u položaju C(5) prstena, kao i ugljenikovih atoma egzociklične dvostruke veze, u odnosu na hemijska pomeranja ovih atoma kod polaznih tiazolidinonskih derivata **3.3**.

Tabela 6. Odabrani ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.19a-b**



(*Z*)-**3.19a**: Akc = CPh, R¹ = CH₂Ph
 (*Z*)-**3.19b**: Akc = CONHPh, R¹ = CH₂Ph

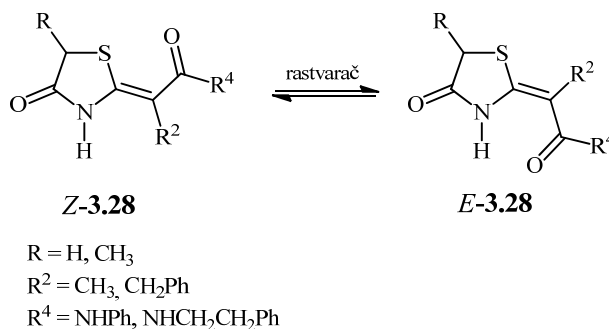
Jedinjenje	Rastvarač	CH ₂ (C5')	NCH _n	CH (C5)	=CH (C2')	=C (C2)	$\Delta\delta_{\text{C2,C2'}}$	CO (C4)
(<i>Z</i>)- 3.19a	CDCl ₃	37,25	47,43	41,33	96,99	159,33	62,34	174,70
(<i>Z</i>)- 3.19b	DMSO- <i>d</i> ₆	36,75	46,49	40,94	94,27	153,17	58,90	174,24

Sintetizovani *N*-supstituisani 2-alkiliden-4-oksotiazolidini **3.17-3.19** izolovani su kao *Z*-izomeri i, za razliku od *N*-nesupstituisanih polaznih jedinjenja, ne podležu *Z/E* izomerizaciji u rastvaračima niske polarnosti. Fiksirana *Z*-stereochemija egzociklične dvostruke veze objašnjava se nepovoljnim sternim interakcijama između elektron-akceptorske grupe na dvostrukoj vezi i supstituenta vezanog za azotov atom, koja bi postojala kod odgovarajućeg diastereomera *E*-konfiguracije. Izuzetak je jedinjenje **3.17e** (Akc = CN) koje je izolovano kao smesa diastereomera. Ovo se objašnjava linearnom strukturom cijano-grupe usled čega ne postoje nepovoljne sterne inrerakcije sa *N*-metil grupom kod diastereomera *E*-konfiguracije.

Stereochemija egzociklične ugljenik-ugljenik dvostruke veze kod *N*-supstituisanih derivata **3.17-3.19** utvrđena je na osnovu ^1H i ^{13}C NMR spektralnih podataka, poređenjem sa spektralnim podacima polaznih jedinjenja **3.1-3.3**, čija je stereodinamička priroda detaljno diskutovana u našim ranijim radovima.^{229,230} *Z*-Konfiguracija dvostruke veze potvrđena je na osnovu NOE eksperimenata. Informacije dobijene iz NOESY spektara u skladu su sa prostornom blizinom vinilnog vodonikovog atoma i metil, odnosno metilenskih vodonikovih atoma supstituenta u položaju N(3) tiazolidinonskog prstena.

Potrebno je napomenuti da se i pod reakcionim uslovima koji obezbeđuju maksimalne prinose *N*-supstituisanih derivata, reakcija alkilovanja ne vrši uz apsolutnu regioselektivnost. U pojedinim slučajevima, kada je vršeno hromatografsko prečišćavanje sirovih proizvoda, kao sporedni proizvodi pri reakciji izolovani su C(2')-alkilovani derivati **3.28** u prinosu 1-8 %. 4-Oksotiazolidini **3.28** sa tetrasupstituisanom

dvostrukom vezom podležu konfiguracionoj izomerizaciji u rastvaračima različite polarnosti, pri čemu se stvara ravnotežno stanje obogaćeno jednim od izomera (Shema 3.8). Kao i kod polaznih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.1-3.3**, o čemu je diskutovano u prethodnom poglavlju, odnos *Z*- i *E*-izomera, kao i smer izomerizacije zavise od polarnosti rastvarača, pri čemu je ključni faktor koji kontroliše odnos konfiguracionih izomera jačina inter- i intramolekulskih vodoničnih veza.



Shema 3.8.

Tabela 7. Odabrani ^1H NMR i ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.28a-c**

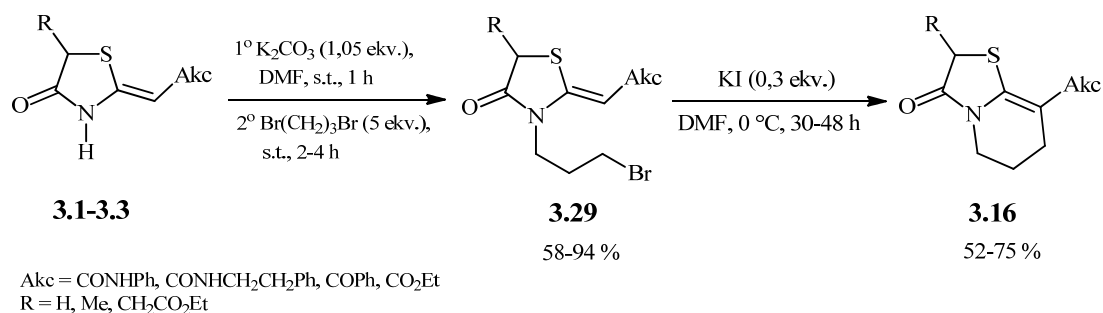
Jedinjenje	^1H NMR			^{13}C NMR			
	$\text{C}2'\text{CH}_n$ (n = 2,3)	$\text{CH}_n(\text{C}5)$ (n = 1,2)	NH	$\text{C}2'\text{CH}_n$ (n = 2,3)	$=\text{CR}^1$ (C2')	$=\text{C}$ (C2)	$\Delta\delta_{\text{C}2, \text{C}2'}$
(<i>Z</i>)- 3.28a	1,84	3,58	10,69	- ^a	-	-	-
(<i>E</i>)- 3.28a	1,72	3,87	11,83	-	-	-	-
(<i>Z</i>)- 3.28b	1,84	3,82	10,66	12,87	98,28	143,91	45,63
(<i>E</i>)- 3.28b	1,72	4,19	11,82	13,52	96,47	145,45	48,98
(<i>Z</i>)- 3.28c	3,80	4,25	11,58	33,24	101,55	149,84	48,29

^a Zbog male količine izolovanog proizvoda **3.28a** nije bilo moguće dobiti ^{13}C NMR spektre zadovoljavajućeg kvaliteta

Odsustvo singleta vinilnog vodonikovog atoma u ^1H NMR spektrima tiazolidinonskih derivata **3.28**, a postojanje karakterističnog singleta na 10,6-11,8 ppm koji potiče od laktamskog vodonikovog atoma, kao i gotovo nepromenjen položaj i

zadržan multiplicitet signala protona u položaju C(5) prstena, dokaz su da je došlo do alkilovanja egzocikličnog ugljenikovog atoma dvostruke veze.

Važno je napomenuti da zbog svoje podeljene nukleofilnosti 2-alkiliden-4-oksotiazolidini u prisustvu biselektrofilnih reagenasa podležu reakciji anelacije preko azotovog atoma iz tiazolidinonskog prstena i egzocikličnog ugljenikovog atoma dvostruke veze, što omogućava dobijanje raznovrsnih kondenzovanih heterocikličnih jedinjenja.^{238,246-249} Alkilovanjem azotovog atoma 4-oksotiazolidina **3.1-3.3** 1,3-dibrompropanom, a zatim ciklizacijom u kojoj učestvuje egzociklična push-pull dvostruka veza, u nasoj istraživačkoj grupi uspešno je izvršena sinteza bicikličnih derivata **3.16** (Shema 3.9).²²²



Shema 3.9

3.3. OKSIDACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH DERIVATA 3.17-3.19

Kao što je u *Opštem delu* istaknuto, sulfoksidna funkcionalna grupa je česta u farmakološki značajnim jedinjenjima, a literaturni podaci ukazuju na to da uvođenje ove funkcionalne grupe u tiazolidinski prsten može znatno da izmeni biološku aktivnost molekula koji sadrže ovaj strukturni fragment.^{18,19,250,251} Iako je sinteza, hemijsko ponašanje i biološka aktivnost 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida predmet interesovanja velikog broja hemičara, podaci o stereohemijskom nivou strukture često nedostaju ili su nedovoljno jasno predstavljeni. U mnogim slučajevima spektroskopski podaci poslužili su samo za identifikaciju sintetisanih jedinjenja (potvrdu strukturne promene), dok je malo pažnje poklonjeno odnosima koji postoje između NMR podataka i konfiguracije tiazolidinonskih *S*-oksida.^{60,62} Detaljno ispitivanje reakcije oksidacije sumpora kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19**, kao i stereohemijska karakterizacija proizvoda od značaja su za utvrđivanje stepena i uzroka diastereoselektivnosti pri oksidaciji različitih cikličnih i acikličnih organskih sulfida koji poseduju stereogeni centar u susedstvu atoma sumpora. Pored toga, specifična reaktivnost β -keto-sulfoksidnog i vinil-sulfoksidnog fragmenta 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida omogućava novi pristup za dalju funkcionalizaciju proučavanih tiazolidinonskih derivata.

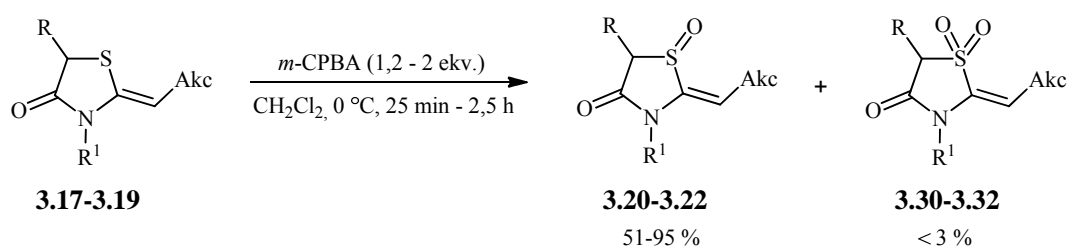
Za oksidaciju atoma sumpora kod jedinjenja koja sadrže 4-oksotiazolidinski fragment najčešće se primenjuju vodonik-peroksid,^{18,60,252} peroksisirćetna kiselina,²⁵³⁻²⁵⁶ *meta*-hlorperoksibenzojeva kiselina (*m*-CPBA),^{60,257-263} natrijum-perjodat,^{264,265} Oxone® (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄),^{60,258,266-268} i kalijum-permanganat.^{18,265,269,270} Kada se kao oksidaciono sredstvo koristi kalijum-permanganat dobijeni sulfoksidi gotovo uvek podležu daljoj oksidaciji pa se ovaj reagens prvenstveno koristi za sintezu sulfona. Primenom blažih oksidacionih agenasa u kontrolisanoj količini, izvođenjem reakcija na sniženoj temperaturi uz ograničeno trajanje, dobijaju se prvenstveno sulfoksidi. Imajući ovo u vidu, naša istraživanja su započela ispitivanjem uslova za sintezu željenih tiazolidinskih *S*-oksida, primenom različitih oksidacionih sredstava u odgovarajućim rastvaračima. Kao polazni supstrat za optimizaciju reakcionih uslova izabran je (*Z*)-etil-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (**3.17a**), a njegov izbor je, pored dostupnosti i povoljne cene jedinjenja potrebnih za njegovu sintezu, odredila ranije uočena dobra rastvorljivosti 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih derivata sa etoksikarbonil-grupom na egzocikličnom ugljenikovom atomu dvostruke veze, u velikom broju polarnih i nepolarnih organskih rastvarača. Najbolji rezultat postignut je primenom *m*-CPBA u 12,5 %-tnom višku (Tabela 8), izvođenjem reakcije u metilen-hloridu na 0 °C.

Tabela 8. Oksidacija 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskog derivata **3.17a** pod različitim reakcionim uslovima.

Oksidaciono sredstvo	Rastvarač	Temperatura (°C)	Vreme (h)	Prinos (%) ^a	
				3.20a	3.30a
H ₂ O ₂ (7,5 ekv.)	CHCl ₃ /MeOH, 2:1 (v/v)	0	1	0	0
H ₂ O ₂ (7,5 ekv.)	CHCl ₃ /MeOH, 2:1 (v/v)	25	20	0	0
H ₂ O ₂ (7,5 ekv.)	CHCl ₃ /MeOH, 2:1 (v/v)	refluks	6	0	0
NaIO ₄ (1,2 ekv.)	MeOH/H ₂ O, 3:1 (v/v)	25	72	21	0
Oxone (1,2 ekv.)	MeOH/H ₂ O, 1:1 (v/v)	0	1	27	19
<i>m</i> -CPBA (1,125 ekv.)	CH ₂ Cl ₂	0	1	80	1
<i>m</i> -CPBA (2,0 ekv.)	CH ₂ Cl ₂	0	0,75	66	5

^a Prinos hromatografski izolovanih, analitički čistih, proizvoda.

Pod optimalnim reakcionim uslovima, variranjem molskog odnosa tiazolidinona **3.17-3.19** i *m*-CPBA u reakcionoj smesi od 1:1,5 do 1:2, sintetizovana je serija 5-nesubstituisanih i 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20-3.22** u prinosu 51-95 % (Shema 3.10).²⁴⁵



- | | |
|--|--|
| <p>3.17a-d: R = H; R¹ = Me;
Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)</p> <p>3.17f-h: R = H; R¹ = Bn;
Akc = CO₂Et (f), CPh (g), CONHPh (h)</p> <p>3.17k-l: R = H; Akc = CO₂Et;
R¹ = CH₂CO₂Et (k); R¹ = (CH₂)₃Br (l)</p> <p>3.18a-e: R = Me; R¹ = Me;
Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)</p> <p>3.18e-f: R = Me; R¹ = Bn;
Akc = CO₂Et (e), CONHPh (f)</p> <p>3.18g: R = Me, R¹ = (CH₂)₃Br, Akc = CO₂Et</p> <p>3.19a-b: R = CH₂CO₂Et; R¹ = Bn;
Akc = CPh (a), CONHPh (b)</p> | <p>3.20a-d: R = H; R¹ = Me;
Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)</p> <p>3.20e-g: R = H; R¹ = Bn;
Akc = CO₂Et (e), CPh (f), CONHPh (g)</p> <p>3.20h-i: R = H; Akc = CO₂Et;
R¹ = CH₂CO₂Et (h); R¹ = (CH₂)₃Br (i)</p> <p>3.21a-d: R = Me; R¹ = Me;
Akc = CO₂Et (a), CPh (b), CONHPh (c), CONH(CH₂)₂Ph (d)</p> <p>3.21e-f: R = Me; R¹ = Bn;
Akc = CO₂Et (e), CONHPh (f)</p> <p>3.21g: R = Me, R¹ = (CH₂)₃Br, Akc = CO₂Et</p> <p>3.22a-b: R = CH₂CO₂Et; R¹ = Bn;
Akc = CPh (a), CONHPh (b)</p> |
|--|--|

Shema 3.10

Karakterizacija izolovanih proizvoda urađena je na osnovu spektralnih podataka (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) (Tabele 9, 10, 11, 12 i 13), i elementarne analize i/ili masene spektrometrije visoke rezolucije.

Tabela 9. Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.20a-j**

Jedinjenje	Rastvarač	=CH	C(5) $\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$	C(5) $\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$	$\Delta\delta$ $\text{H}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}^{\text{a}}$	NCH ₃ /CH _a H _b	$\Delta\delta$ $\text{H}_{\text{a}}\text{H}_{\text{b}}^{\text{a}}$
			3.20a: R = OEt, R ¹ = CH ₃	3.20f: R = Ph, R ¹ = CH ₂ Ph			
			3.20b: R = Ph, R ¹ = CH ₃	3.20g: R = NHPh, R ¹ = CH ₂ Ph			
			3.20c: R = NHPh, R ¹ = CH ₃	3.20h: R = OEt, R ¹ = CH ₂ CO ₂ Et			
			3.20d: R = NHCH ₂ CH ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	3.20i: R = OEt, R ¹ = (CH ₂) ₃ Br			
			3.20e: R = OEt, R ¹ = CH ₂ Ph	3.20j: R = OEt, R ¹ = H			
3.20a	DMSO- <i>d</i> ₆	5,87	3,54	4,12	0,58	3,09	–
3.20a	CDCl ₃	5,72	3,60	3,86	0,26	3,19	–
3.20b	DMSO- <i>d</i> ₆	7,09	3,56	4,17	0,61	3,35	–
3.20b	CDCl ₃	6,81	3,66	3,87	0,21	3,31	–
3.20c	DMSO- <i>d</i> ₆	6,04	3,49	4,09	0,60	3,11	–
3.20d	DMSO- <i>d</i> ₆	5,87	3,41	4,02	0,61	3,03	–
3.20e	DMSO- <i>d</i> ₆	5,77	3,67	4,28	0,61	4,89 i 4,95	0,06
3.20e	CDCl ₃	5,67	3,67	3,87	0,20	4,84 i 4,90	0,06
3.20f	CDCl ₃	6,75	3,71	3,93	0,22	4,94 i 5,06	0,12
3.20g	DMSO- <i>d</i> ₆	6,00	3,61	4,26	0,65	4,83 i 4,91	0,08
3.20h	CDCl ₃	5,58	3,65	3,91	0,26	4,12 i 4,72	0,60
3.20i	CDCl ₃	5,84	3,61	3,80	0,19	3,80 i 3,90 ^b	0,01
3.20i	CDCl ₃	5,84	3,61	3,80	0,19	3,80 i 3,90 ^b	0,01
3.20j	DMSO- <i>d</i> ₆	5,63	3,41	4,07	0,66	–	–

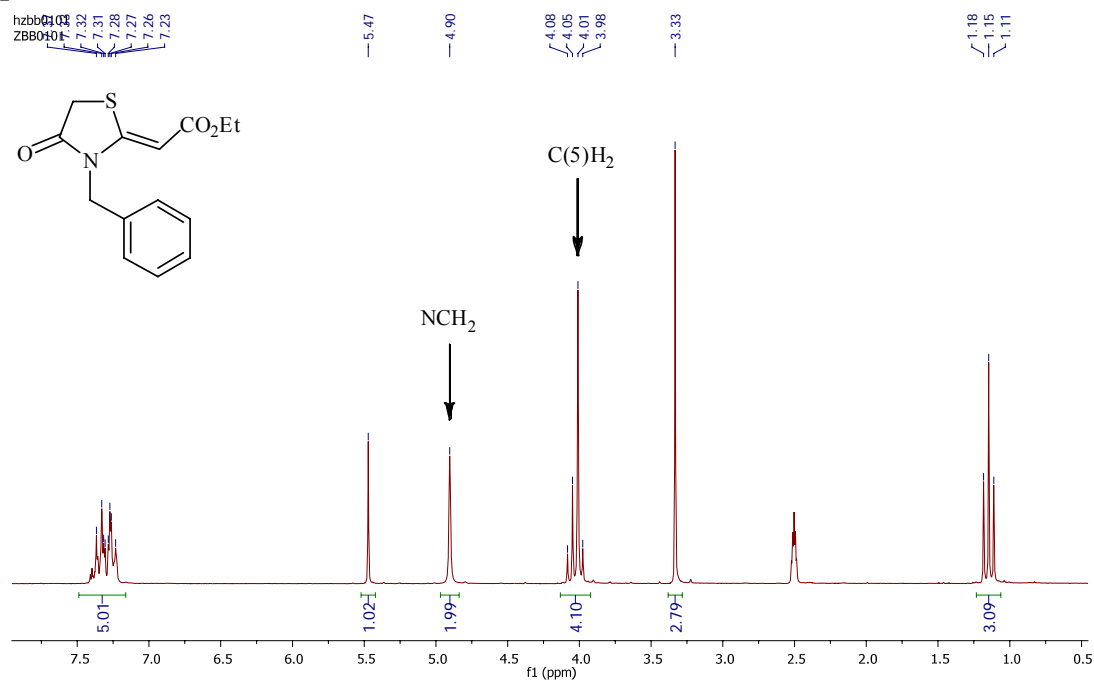
^a Razlika hemijskih pomeranja diastereotopnih vodonikovih atoma.

^b Hemijska pomeranja su uzeta kao centri multiplleta.

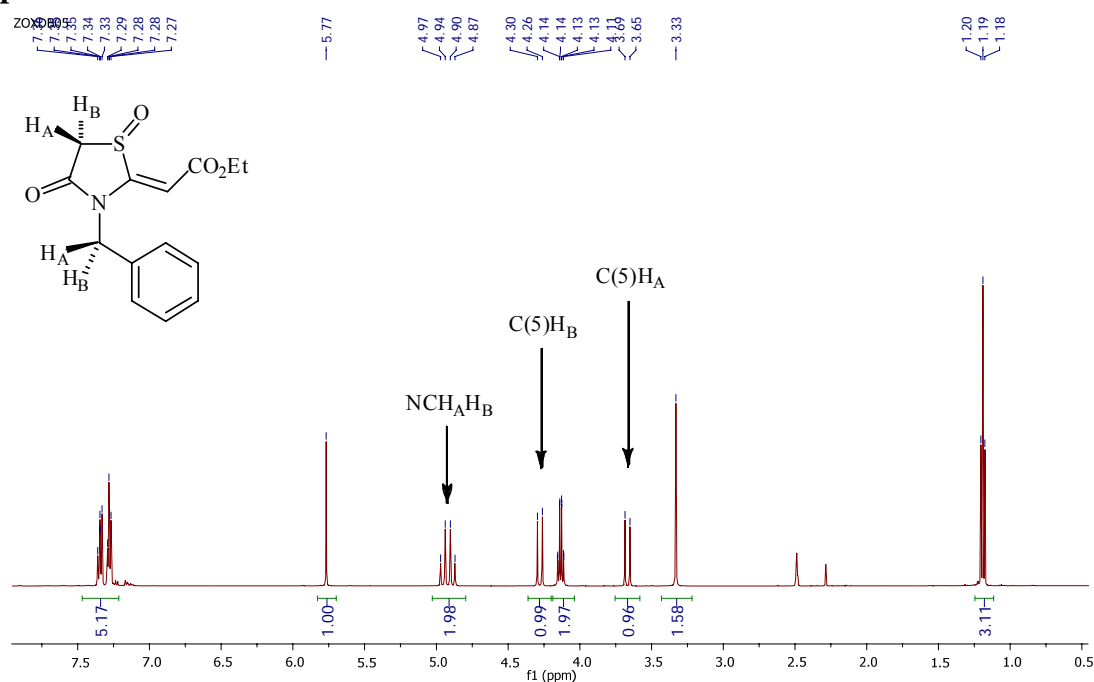
Uvođenjem sulfinilne grupe u 5-nesupstituisane 4-oksotiazolidine **3.17** vodonikovi atomi metilenskih grupa postaju hemijski neekvivalentni, pri čemu razliku u magnetnoj okolini najjače osećaju diastereotopni protoni metilenske grupe direktno vezane za stereogeni centar.^{67,108,109} Tako se u ^1H NMR spektrima sintetizovanih 5-nesupstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih *S*-oksida uočavaju dva dubleta koji potiču od međusobno spregnutih vodonikovih atoma metilenske-grupe u položaju C(5)

tiazolidinonskog prstena. Pri tome jedan proton apsorbuje na višem, a drugi na nižem polju u odnosu na neoksidovana polazna jedinjenja (Tabele 1 i 9). Promene u položaju signala koje su indukovane oksidacijom, ilustrovane su spektrima jedinjenja **3.17f** i **3.20e** (Slika 3.3).

Spetar I



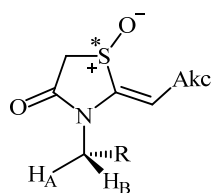
Spetar II



Slika 3.3. ¹H NMR spektri jedinjenja **3.17f** (spektar I) i **3.20e** (spektar II) snimljeni u DMSO-*d*₆.

Geminalna konstanta sprezanja ${}^2J_{C(5)H_AH_B}$ je oko 17,5 Hz, a veličina dijamagnetnog, odnosno paramagnetnog pomeranja zavisi od upotrebljenog rastvarača. U deuterisnom dimetil-sulfoksidu razlika u položaju signala ovih geminalnih protona ($\Delta\delta_{H_AH_B}$) iznosi 0,58-0,66 ppm, a u deuterohloroformu 0,19-0,26 ppm (Tabela 9). Iako su različita hemijska pomeranja očigledno posledica razlike u prostornoj orijentaciji ovih protona prema sumpor-kiseonik vezi, uočeni položaji signala ne uklapaju se u postojeće modele za pripisivanje signala protonima koji su pod uticajem indukovano magnetnog polja sulfinilne grupe. Kao što je u *Opštem delu* navedeno (poglavlje 2.1.3.), određivanje konfiguracije određenih cikličnih sulfoksida i pripisivanje NMR signala protonima koji se nalaze u susedstvu sulfinilne grupe zasnovano je na pretpostavci da sulfinilna grupa utiče na hemijsku okolinu susednih protona magnetnim anizotropnim efektom.^{65,66,271} Predloženi anizotropni efekat acetilenskog tipa, prema kome bi oba protona u položaju C(5) tiazolidinonskog prstena trebala da se nalaze u zoni povećane zaštite, u suprotnosti je sa dobijenim eksperimentalnim rezultatima, što ukazuje i na druge uticaje. Pored magnetnog anizotropnog efekta, sulfinilna grupa utiče na magnetnu okolinu susednih jezgara električnim poljem $S^{\delta+}-O^{\delta-}$ dipola, elektrostatičkim interakcijama i sternim interakcijama van der Waals-ovog tipa.^{67,272} Razlika u hemijskim pomeranjima dubleta koji sačinavaju AB-kvartet koji potiče od vodonikovih atoma metilenske-grupe u položaju C(5) tiazolidinonskog prstena, isuviše je mala da bi se mogla objasniti navedenim efektima sulfinilne grupe i da bi se mogla korelisati sa teorijski određenim vrednostima, pa stoga nije moguće sa sigurnošću pripisati signale ovim diastereotopnim protonima.

Metilenski protoni benzil-grupe jedinjenja **3.20e-g**, etoksikarbonilmetil-grupe jedinjenja **3.20h** i C(1) metilenski protoni 3-brompropil-grupe jedinjenja **3.20i** čine još jedan spinski sistem od dva neekvivalentna geminalna protona (Slika 3.4).

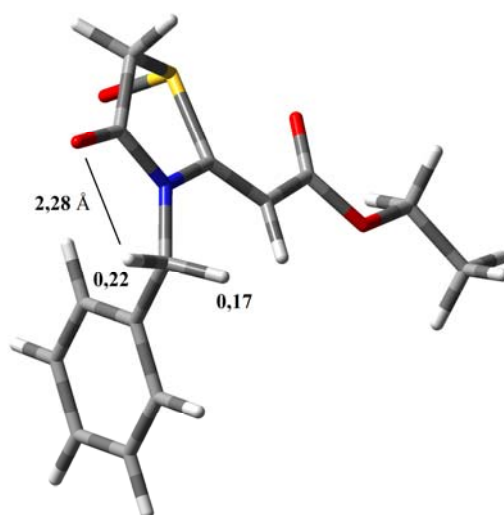


- 3.20e:** Akc = CO₂Et, R = Ph
3.20f: Akc = C(=O)Ph, R = Ph
3.20g: Akc = CONHPh, R = Ph
3.20h: Akc = CO₂Et, R = CO₂Et
3.20i: Akc = CO₂Et, R = (CH₂)₂Br

Slika 3.4

Iako udaljeni od stereogenog centra signali ovih protona se u ¹H NMR spektrima jedinjenja **3.20e-g** i **3.20h** javljaju kao jasno definisan AB kvartet sa

geminanlnim konstantama spreznja 15,7-17,2 Hz, što je ilustrovano spektrom jedinjenja **3.20e** (Slika 3.3, spektar II). Izražena neekvivalentnost ovih protona, koja je uočena i kod drugih *N*-supstituisanih tiazolidinona sa jednim ili više stereogenih centara,^{266,273-275} posledica je interakcije jednog α -vodonikovog atoma supstituenta na azotu sa kiseonikovim atomom laktamske karbonilne grupe. U cilju definisanja geometrije sintetizovanih jedinjenja izračunate su konformacije sa minimumom energije primenom DFT (engl. *Density Functional Theory*) računa sa B3LYP funkcijom i 6-31G* baznim setom.^{276,277} Izračunati O=C–N–C i C–N–C–H torzioni uglovi ukazuju da se H–C α –N₃–C₄=O atomi nalaze u istoj ravni, pri čemu je rastojanje između α -vodonikovog atoma supstituenta na azotu i kiseonikovog atoma karbonilne grupe manje od sume van der Waals-ovih poluprečnika (2,72 Å). Na slici 3.5 prikazana je optimizovana struktura jedinjenja **3.20e**, kod kojeg navedeno međuatomsko rastojanje iznosi 2,28 Å. Izračunata parcijalna pozitivna naelektrisanja benzilnih vodonikovih atoma se razlikuju i iznose 0,22e i 0,17e (1e = $1,602 \times 10^{-19}$ C). Ovo ukazuje na postojanje C=O \cdots H–C vodonične veze, što je u skladu sa ispitivanjem *N*-supstituisanih 4-tiazolidinona od strane drugih autora.^{79,80} Postojeća interakcija smanjuje brzinu rotacije oko N(3)–C veze u dovoljnoj meri da hemijska neekvivalentnost ovih protona postaje uočljiva na vremenskoj skali NMR-a.

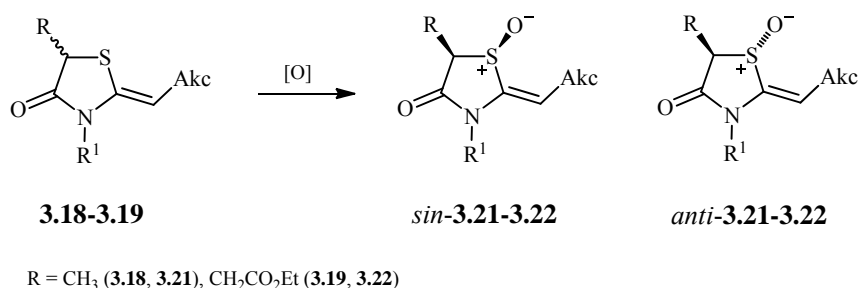


Slika 3.5. Optimizovana struktura jedinjenja **3.20e**

Signali vinilnih vodonikovih atoma se kod sintetizovanih tiazolidinskih *S*-oksida **3.20** nalaze na nešto višem hemijskom pomeranju ($\Delta\delta = + 0,13-0,30$ ppm) u odnosu na odgovarajuće signale polaznih jedinjenja što je posledica smanjene elektronske gustine na egzocikličnom ugljenikovom atomu dvostruke veze (Videti diskusiju na strani 80),

i 10). Posebno je zanimljiv uticaj oksidacije na hemijska pomeranja dva ugljenikova atoma dvostruke veze. Hemijska pomeranja signala ugljenikovih atoma u položaju C(2) su na približno istim vrednostima kao i kod polaznih tiazolidinonskih derivata ($\pm 0,16-2,05$ ppm), dok su signali C(2') ugljenikovih atoma paramagnetno pomereni za 6,42-9,52 ppm, što ukazuje da uočena hemijska pomeranja ovih ugljenikovih atoma nisu rezultat samo delovanja induktivnog efekta S=O grupe, već treba razmotriti i druge elektronske efekte koji određuju ukupnu zaštitnu konstantu ovih atoma (Videti diskusiju na stranama 80-81).

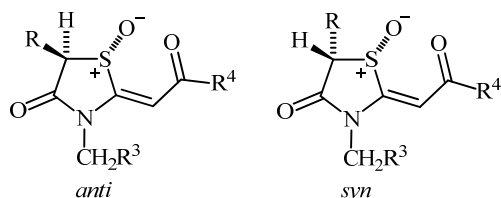
Oksidacijom 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.18** i **3.19**, pri čemu se formira novi stereogeni centar koji je susedan postojećem u polaznom jedinjenju, očekuje se nastajanje dva diastereomerna proizvoda, koji su označeni kao *sin*- i *anti*-, uzimajući kao kriterijum relativni položaj sulfinilnog kiseonikovog atoma i supstituenta vezanog za C(5) ugljenikov atom tiazolidinonskog prstena (Shema 3.11).



Shema 3.11

Praćenjem toka reakcije oksidacije pomoću tankoslojne hromatografije, uočen je utrošak polaznih jedinjenja i nastajanje proizvoda koji daje jednu mrlju na hromatogramu. Takođe, prilikom provere čistoće proizvoda, dobijenog posle hromatografskog prečišćavanja na koloni od silika-gela, na tankoslojnom hromatogramu se uočava samo jedna jasno definisana mrlja, što može značiti da se reakcija vrši uz apsolutnu diastereoselektivnost. Međutim, analizom ¹H NMR i ¹³C NMR spektra izolovanih proizvoda **3.21a-g** i **3.22a-b** uočena su dva seta signala koji ukazuju na smesu *sin*- i *anti*-izomera, pri čemu je odnos diastereomera, određen integracijom signala odgovarajućih protona, u opsegu ~87/13 (za R = CH₃) do ~79/21 (za R = CH₂CO₂Et), i ne zavisi značajno od prirode elektron-akceptorske grupe, niti od prirode supstituenta vezanog za azotov atom tiazolidinonskog prstena. Odabrani ¹H i ¹³C NMR spektralni podaci 5-supstituisanih 4-oksotiazolidinskih derivata **3.21-3.22** dati su u tabelama 11, 12 i 13 i biće diskutovani kasnije.

Tabela 11. Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.21a-g** i **3.22a-b**



- 3.21a:** R = Me, R³ = H, R⁴ = OEt
3.21b: R = Me, R³ = H, R⁴ = Ph
3.21c: R = Me, R³ = H, R⁴ = NHPh
3.21d: R = Me, R³ = H, R⁴ = NH(CH₂)₂Ph
3.21e: R = Me, R³ = Ph, R⁴ = OEt
3.21f: R = Me, R³ = Ph, R⁴ = NHPh
3.21g: R = Me, R³ = (CH₂)₂Br, R⁴ = OEt
3.22a: R = CH₂CO₂Et, R³ = Ph, R⁴ = Ph
3.22b: R = CH₂CO₂Et, R³ = Ph, R⁴ = NHPh

Jedinjenje	Rastvarač	CH ₃ (C5')	$\Delta\delta_{\text{C}(5')}$ <i>sin/anti</i>	C(5)H	$\Delta\delta_{\text{C}(5)}$ <i>sin/anti</i>	NCH ₃ /CH ₂	=CH
<i>sin</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	1,36	+0,08	3,95	-0,21	3,10	5,93
<i>anti</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	1,44		3,74		3,10	5,94
<i>sin</i> - 3.21a	CDCl ₃	1,63	-0,07	3,42	+0,21	3,18	5,73
<i>anti</i> - 3.21a	CDCl ₃	1,56		3,63		3,18	5,76
<i>sin</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	1,38	+0,10	3,98	-0,20	3,27	7,15
<i>anti</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	1,48		3,78		3,25	7,14
<i>sin</i> - 3.21b	CDCl ₃	1,65	-0,06	3,44	+0,23	3,28	6,80
<i>anti</i> - 3.21b	CDCl ₃	1,59		3,67		3,30	6,84
<i>sin</i> - 3.21c	DMSO- <i>d</i> ₆	1,36	+0,04	3,89	-0,24	3,12	6,11
<i>anti</i> - 3.21c	DMSO- <i>d</i> ₆	1,40		3,65		3,12	6,13
<i>sin</i> - 3.21d	DMSO- <i>d</i> ₆	1,33	+0,02	3,82	-0,26	3,04	5,93
<i>anti</i> - 3.21d	DMSO- <i>d</i> ₆	1,35		3,56		3,04	5,96
<i>sin</i> - 3.21d	CDCl ₃	1,57	-0,08	3,31	+0,19	3,11	5,76
<i>anti</i> - 3.21d	CDCl ₃	1,49		3,50		3,11	5,78
<i>sin</i> - 3.21e	DMSO- <i>d</i> ₆	1,42	+0,06	4,16	-0,26	4,92 i 4,94 ^a	5,85
<i>anti</i> - 3.21e	DMSO- <i>d</i> ₆	1,48		3,90		4,82 i 4,99 ^a	5,88
<i>sin</i> - 3.21e	CDCl ₃	1,67	-0,09	3,48	+0,23	4,79 i 4,94 ^a	5,67
<i>anti</i> - 3.21e	CDCl ₃	1,58		3,71		4,81 i 4,91 ^a	5,70
<i>sin</i> - 3.21f	DMSO- <i>d</i> ₆	1,42	+0,04	4,11	-0,31	4,84 i 4,90 ^a	6,07
<i>anti</i> - 3.21f	DMSO- <i>d</i> ₆	1,46		3,80		4,76 i 4,96 ^a	6,12

Jedinjenje	Rastvarač	CH ₂ (C5')	$\Delta\delta_{C(5')}$ <i>sin/anti</i>	C(5)H	$\Delta\delta_{C(5)}$ <i>sin/anti</i>	NCH ₂	=CH
<i>sin</i> - 3.21g	CDCl ₃	1,62	-0,08	3,39	+0,24	3,79 i 3,88 ^b	5,85
<i>anti</i> - 3.21g	CDCl ₃	1,54		3,63		3,79 i 3,88 ^b	5,88
<i>sin</i> - 3.22a	DMSO- <i>d</i> ₆	2,95 i 3,10	- ^c	4,48	-0,51	5,10	7,10
<i>anti</i> - 3.22a	DMSO- <i>d</i> ₆	- ^c		3,97		- ^c	7,10
<i>sin</i> - 3.22a	CDCl ₃	3,23 i 3,27	-0,26	4,01	-0,26	4,86 i 5,11	6,78
<i>anti</i> - 3.22a	CDCl ₃	3,41 i 3,44		3,75		4,90 i 5,16	6,75
<i>sin</i> - 3.22b	DMSO- <i>d</i> ₆	2,94 i 3,09	-0,54	4,47	-0,54	4,86 i 4,90	6,08
<i>anti</i> - 3.22b	DMSO- <i>d</i> ₆	3,23 i 3,54		3,93		- ^d	6,08

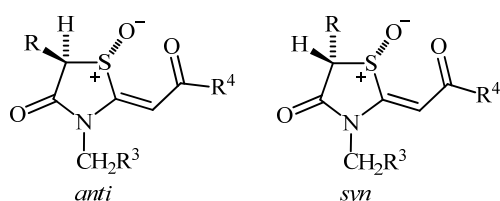
^a AB kvartet

^b Hemijska pomeranja su uzeta kao centri multipleta

^c Zbog slabog intenziteta nije moguće sa sigurnosti odrediti položaj signala

^d Signali su prekriveni signalima metilenske grupe *sin*-izomera

Tabela 12. ¹³C NMR hemijska pomeranja i oksidacijom indukovana promena hemijskih pomeranja C(5) i C(5') ugljenikovih atoma 4-okso-tiazolidinskih derivata **3.21a-g** i **3.22a-b**



3.21a: R = Me, R³ = H, R⁴ = OEt

3.21b: R = Me, R³ = H, R⁴ = Ph

3.21c: R = Me, R³ = H, R⁴ = NHPh

3.21d: R = Me, R³ = H, R⁴ = NH(CH₂)₂Ph

3.21e: R = Me, R³ = Ph, R⁴ = OEt

3.21f: R = Me, R³ = Ph, R⁴ = NHPh

3.21g: R = Me, R³ = (CH₂)₂Br, R⁴ = OEt

3.22a: R = CH₂CO₂Et, R³ = Ph, R⁴ = Ph

3.22b: R = CH₂CO₂Et, R³ = Ph, R⁴ = NHPh

Jedinjenje	Rastvarač	C(5')		C(5)		$\Delta\delta$ C(5') ^a		$\Delta\delta$ C(5) ^a	
		Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.
<i>sin</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	6,60	8,43	52,50	57,40	-12,12	-11,65	+12,36	+12,28
<i>anti</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	11,49	14,63	59,92	63,54	-7,23	-5,45	+19,78	+18,42
<i>sin</i> - 3.21a	CDCl ₃	6,69	8,43	53,33	57,40	-12,31	-11,65	+12,75	+12,28
<i>anti</i> - 3.21a	CDCl ₃	12,29	14,63	59,89	63,54	-6,71	-5,45	+19,31	+18,42
<i>sin</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	6,80	8,56	52,13	57,01	-11,58	-11,13	+12,34	+12,40
<i>anti</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	11,51	14,56	59,67	62,94	-6,87	-5,13	+19,88	+18,33

Jedinjenje	Rastvarač	C(5')		C(5)		$\Delta\delta$ C(5') ^a		$\Delta\delta$ C(5) ^a	
		Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.	Eksp.	Izrač.
<i>sin-3.21b</i>	CDCl ₃	6,95	8,56	53,12	57,01	-11,62	-11,13	+12,94	+12,40
<i>anti-3.21b</i>	CDCl ₃	12,38	14,56	59,67	62,94	-6,19	-5,13	+19,49	+18,33
<i>sin-3.21c</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	6,61	8,55	52,46	57,14	-12,31	-11,41	+12,70	+12,46
<i>anti-3.21c</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	11,71	14,45	59,47	62,95	-7,21	-5,51	+19,71	+18,27
<i>sin-3.21d</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	6,54	8,57	52,52	56,93	-12,55	-11,63	+12,29	+12,34
<i>anti-3.21d</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	11,72	13,60	59,34	65,52	-7,37	-6,60	+19,11	+20,93
<i>sin-3.21d</i>	CDCl ₃	6,77	8,57	53,20	56,93	-12,24	-11,63	+12,74	+12,34
<i>anti-3.21d</i>	CDCl ₃	12,43	13,60	59,65	65,52	-6,58	-6,60	+19,19	+20,93
<i>sin-3.21e</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	6,57	8,53	52,66	58,44	-12,45	-12,04	+12,56	+13,69
<i>anti-3.21e</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	11,50	13,22	59,63	63,49	-7,52	-7,35	+19,53	+18,74
<i>sin-3.21e</i>	CDCl ₃	6,70	8,53	53,54	58,44	-12,64	-12,04	+13,17	+13,69
<i>anti-3.21e</i>	CDCl ₃	12,36	13,22	59,59	63,49	-6,98	-7,35	+19,22	+18,74
<i>sin-3.21f</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	6,61	8,68	52,56	57,96	-12,53	-11,83	+13,02	+13,70
<i>anti-3.21f</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	11,74	13,27	59,18	63,10	-7,40	-7,24	+19,64	+18,84
<i>sin-3.21g</i>	CDCl ₃	6,62	8,52	53,48	57,56	-12,43	-11,79	+13,15	+12,86
<i>anti-3.21g</i>	CDCl ₃	12,24	14,30	59,60	63,08	-6,81	-5,74	+19,27	+18,38
<i>sin-3.22a</i>	CDCl ₃	27,33	27,61	54,63	59,45	-9,92	-12,47	+13,30	+13,42
<i>anti-3.22a</i>	CDCl ₃	32,27	32,80	62,15	66,55	-4,98	-7,28	+20,77	+20,52
<i>sin-3.22b</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	27,40	27,50	53,79	59,52	-9,35	-12,75	+12,85	+13,64
<i>anti-3.22b</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	31,84	33,49	61,55	66,58	-4,91	-6,76	+20,61	+20,70

^a Oksidacijom indukovana promena hemijskih pomeranja C(5) i C(5') atoma.

Tabela 13. ^{13}C NMR hemijska pomeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze i oksidacijom indukovana promena hemijskih pomeranja jedinjenja **3.20-3.22**

	3.20a: R = H, R ³ = H, R ⁴ = OEt	3.21a: R = Me, R ³ = H, R ⁴ = OEt
	3.20b: R = H, R ³ = H, R ⁴ = Ph	3.21b: R = Me, R ³ = H, R ⁴ = Ph
	3.20c: R = H, R ³ = H, R ⁴ = NHPH	3.21c: R = Me, R ³ = H, R ⁴ = NHPH
	3.20d: R = H, R ³ = H, R ⁴ = NH(CH ₂) ₂ Ph	3.31d: R = Me, R ³ = H, R ⁴ = NH(CH ₂) ₂ Ph
	3.20e: R = H, R ³ = Ph, R ⁴ = OEt	3.21e: R = Me, R ³ = Ph, R ⁴ = OEt
	3.20f: R = H, R ³ = Ph, R ⁴ = Ph	3.21f: R = Me, R ³ = Ph, R ⁴ = NHPH
	3.20g: R = H, R ³ = Ph, R ⁴ = NHPH	3.21g: R = Me, R ³ = (CH ₂) ₂ Br, R ⁴ = OEt
	3.20h: R = H, R ³ = CO ₂ Et, R ⁴ = OEt	3.22a: R = CH ₂ CO ₂ Et, R ³ = Ph, R ⁴ = Ph
	3.20i: R = H, R ³ = (CH ₂) ₂ Br, R ⁴ = OEt	3.22b: R = CH ₂ CO ₂ Et, R ³ = Ph, R ⁴ = NHPH

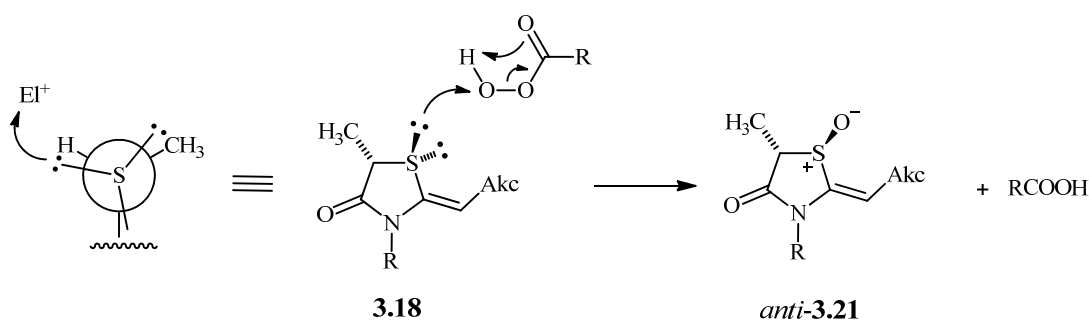
Jedinjenje	Rastvarač	=CH (C2')		=C (C2)		$\Delta\delta_{\text{C2C2}'}$ ^a	$\Delta\Delta\delta^{\text{b}}$
		δ	$\Delta\delta^{\text{b}}$	δ	$\Delta\delta^{\text{b}}$		
3.20a	DMSO- <i>d</i> ₆	98,29	+8,67	160,60	+0,91	62,31	-7,77
3.20a	CDCl ₃	100,23	+9,52	158,44	-0,13	58,21	-9,65
3.20b	DMSO- <i>d</i> ₆	101,94	+6,42	161,06	-1,62	59,12	-8,04
3.20b	CDCl ₃	102,73	+7,03	159,22	-2,57	56,49	-9,60
3.20c	DMSO- <i>d</i> ₆	102,41	+8,67	156,51	+1,19	54,10	-7,48
3.20d	DMSO- <i>d</i> ₆	102,59	+9,03	154,93	+2,05	52,34	-6,98
3.20e	DMSO- <i>d</i> ₆	98,72	+8,40	159,18	+0,53	60,46	-7,87
3.20e	CDCl ₃	101,25	+9,50	157,33	-0,16	56,08	-9,66
3.20f	CDCl ₃	104,31	+7,26	157,71	-2,86	53,40	-10,12
3.20g	DMSO- <i>d</i> ₆	102,81	+8,45	155,70	+1,16	52,89	-7,29
3.20h	CDCl ₃	100,71	+10,00	157,18	-0,15	56,47	-10,15
3.20i	CDCl ₃	100,47	+9,85	157,47	-0,13	57,00	-9,98
<i>sin</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	98,88	+9,38	158,41	+0,49	59,53	-8,89
<i>anti</i> - 3.21a	DMSO- <i>d</i> ₆	99,34	+9,84	158,61	+0,69	59,27	-9,15
<i>sin</i> - 3.21a	CDCl ₃	100,60	+10,33	157,08	-0,16	56,48	-10,49
<i>anti</i> - 3.21a	CDCl ₃	100,92	+10,65	157,08	-0,16	56,16	-10,81
<i>sin</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	102,58	+7,18	158,75	-2,12	56,17	-9,30
<i>anti</i> - 3.21b	DMSO- <i>d</i> ₆	102,91	+7,51	159,38	-1,49	56,47	-9,00

Jedinjenje	Rastvarač	=CH (C2')		=C (C2)		$\Delta\delta_{C2C2'}$ ^a	$\Delta\Delta\delta$ ^b
		δ	$\Delta\delta^b$	δ	$\Delta\delta^b$		
<i>sin-3.21b</i>	CDCl ₃	103,14	+7,86	157,84	-2,57	54,70	-10,43
<i>anti-3.21b</i>	CDCl ₃	103,31	+8,03	158,04	-2,37	54,73	-10,40
<i>sin-3.21c</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	103,22	+9,68	154,68	+1,16	51,46	-8,52
<i>anti-3.21c</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	103,80	+10,26	154,68	+1,16	50,83	-9,15
<i>sin-3.21d</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	103,39	+9,98	153,15	+1,96	49,76	-8,02
<i>anti-3.21d</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	104,13	+10,99	153,15	+1,96	49,02	-8,76
<i>sin-3.21d</i>	CDCl ₃	103,85	+11,56	153,47	-0,18	49,62	-11,74
<i>anti-3.21d</i>	CDCl ₃	104,10	+11,81	153,47	-0,18	49,37	-11,99
<i>sin-3.21e</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	99,60	+9,26	157,18	+0,33	57,58	-8,93
<i>anti-3.21e</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	100,27	+9,93	157,34	+0,49	57,07	-9,44
<i>sin-3.21e</i>	CDCl ₃	101,71	+10,36	155,90	-0,28	54,19	-10,64
<i>anti-3.21e</i>	CDCl ₃	102,09	+10,74	155,98	-0,20	53,89	-10,94
<i>sin-3.21f</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	103,76	+9,69	153,77	+1,22	50,01	-8,47
<i>anti-3.21f</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	104,61	+10,54	153,77	+1,22	49,16	-9,32
<i>sin-3.21g</i>	CDCl ₃	100,82	+10,64	156,06	-0,23	55,24	-10,87
<i>anti-3.21g</i>	CDCl ₃	101,09	+10,91	156,06	-0,23	54,97	-11,14
<i>sin-3.22a</i>	CDCl ₃	105,39	+8,40	156,35	-2,98	50,96	-11,38
<i>anti-3.22a</i>	CDCl ₃	103,31	+6,32	157,61	-1,72	54,30	-8,04
<i>sin-3.22b</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	103,93	+9,66	154,24	+1,07	50,31	-8,59
<i>anti-3.22b</i>	DMSO- <i>d</i> ₆	102,84	+8,57	154,85	+1,68	52,01	-6,89

^a Razlika hemijskih pomeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze.

^b Oksidacijom indukovana promena hemijskih pomeranja.

Postoje tri faktora koja mogu oderediti diastereoselektivnost pri oksidaciji organskih sulfoksida. Prvo, stereoselektivno građenje jedinjenja određene konfiguracije na novom asimetričnom atomu, može se objasniti favorizovanim napadom reagensa na reaktivni centar supstrata sa sterno manje zaštićene strane. Opšteprihvaćen mehanizam oksidacije organskih sulfida peroksi-reagensima uključuje nukleofilni napad sumpora na elektrofilni kiseonikov atom.²⁷⁹ U skladu sa *kontrolom sternog prilaza*, očekuje se da glavni proizvod oksidacije 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina sterno zahtevnom *m*-CPBA bude *anti*-izomer (Shema 3.12).



Shema 3.12

Drugo, inicijalno nagrađeni proizvodi se, pod primenjenim eksperimentalnim uslovima, mogu uravnotežavati tako da je konačni odnos diastereomera određen *termodinamičkom stabilnošću proizvoda*. S obzirom na izraženu kiselost vodonikovih atoma β -ketosulfoksidnog fragmenta, velika je verovatnoća da uočena stereoselektivnost pri oksidaciji 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.18-3.19** nije posledica kinetičke kontrole, već da se termodinamički stabilniji sulfoksid dobija brzim uravnotežavanjem smese proizvoda. Ovo je u skladu sa bazno katalizovanom izomerizacijom koja je uočena kod drugih 5-monosupstituisanih tiazolidinonskih S-oksida i drugih α -supstituisanih cikličnih sulfoksida koji poseduju vodonikov atom u α -položaju prema sulfinilnoj grupi.^{59,60,62}

Treća mogućnost je da činioci koji utiču na stabilnost nagrađenih jedinjenja utiču i na stabilnost aktiviranog kompleksa u prelaznom stanju. Ovaj termodinamički faktor, nazvan *kontrola razvijanja proizvoda* (eng. *product development control*), podrazumeva da je odnos proizvoda određen energetskim faktorima i da se jednom nagrađeni proizvodi naknadno ne uravnotežavaju.

Da bismo odgovorili na pitanje da li je uočeni odnos diastereomera u skladu sa kontrolom sternog prilaza ili je određen termodinamičkom stabilnošću proizvoda, prvo je potrebno odrediti konfiguraciju dobijenih jedinjenja. Kao što je istaknuto u *Opštem*

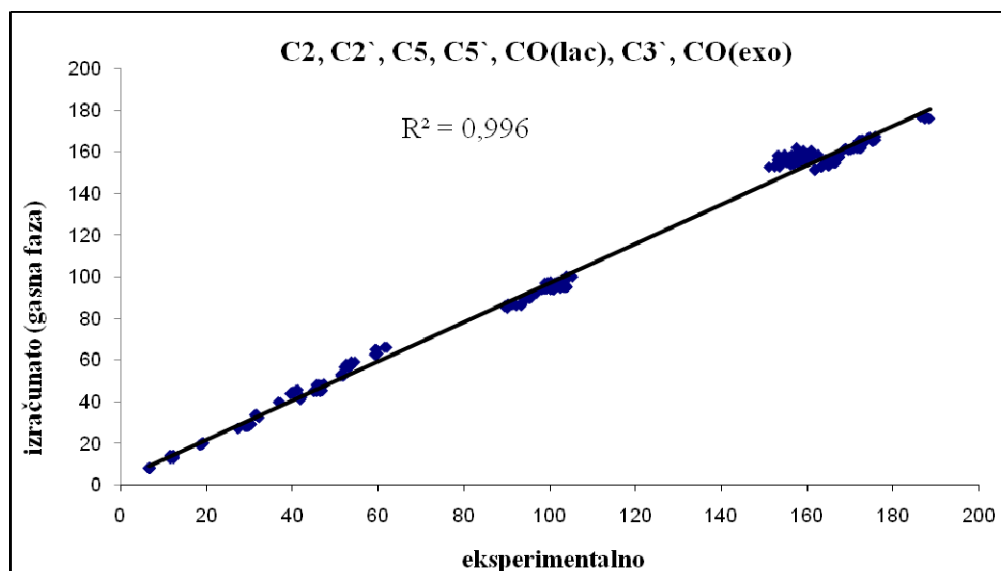
delu (poglavlje 2.1.3.), pored kristalografske analize ne postoje pouzdane i opšte primenljive instrumentalne metode za određivanje konfiguracije sulfoksida. Pri pokušajima da se diastereomerni tiazolidinonski *S*-oksidi **3.21-3.22** razdvoje frakcionom kristalizacijom i na taj način dobiju kristali pogodni za kristalografsku analizu, dobijene su smese sa neznatno izmenjenim odnosom diastereomera. Pored toga, u drugim slučajevima uočenu vezu koja postoji između orijentacije S–O veze i hemijskih pomeranja vodonikovih atoma u α - i β -položaju u odnosu na sulfinilnu grupu, a koja se objašnjava anizotropnim efektom S=O veze, nije moguće primeniti na sintetizovane sulfokside. Razlike u ^1H NMR hemijskim pomeranjima protona u položaju C(5) i protona metil-grupe, odnosno metilenske-grupe, supstituenta u položaju C(5) kod nagrađenih diastereomera su isuviše male da bi se mogle iskoristiti za određivanje konfiguracije.

S obzirom na to da konfiguraciju ispitivanih jedinjenja nije moguće direktno odrediti iz dostupnih eksperimentalnih podataka, ispitali smo mogućnost da postavljeni problem pokušamo da rešimo pomoću računarske hemije. Teorijske metode danas se često koriste za rešavanje različitih stereochemijskih problema koji se ne mogu rešiti eksperimentalnim metodama, a konfiguracija jedinjenja koja sadrže sulfinilnu funkcionalnu grupu može se odrediti poređenjem teorijski dobijenih i eksperimentalno određenih podataka na osnovu korelacije ^1H , ^{13}C , ^{17}O NMR parametara,^{67,108,109,280-282} kao i simulacijom ECD spektara.^{107,283-285} Upotrebom kvantno mehaničkih metoda izračunavanja moguće je veoma precizno predvideti NMR parametre,²⁸⁶ što omogućava razlikovanje stereoizomera poređenjem eksperimentalnih i izračunatih vrednosti za hemijska pomeranja i konstante sprežanja.

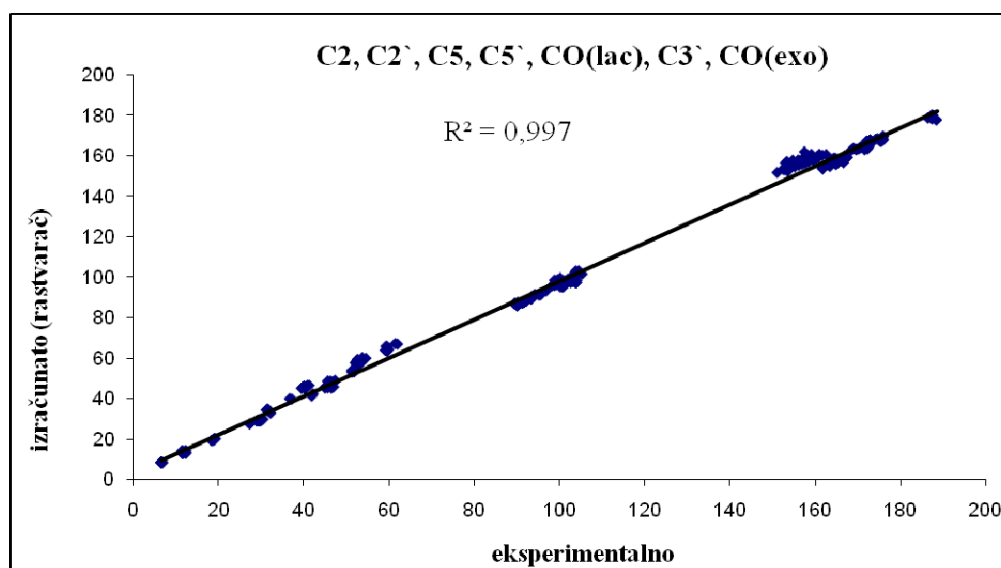
Strukture polaznih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19** i sintetizovanih tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20-3.22** su optimizovane na DFT nivou,^{276,277} korišćenjem B3LYP funkcije i 6-31G* baznog seta, u gasnoj fazi. NMR hemijska pomeranja izračunata su primenom GIAO (engl. *Gauge-Including Atomic Orbital*) metode,^{287,288} na istom nivou teorije, u gasnoj fazi i u prisustvu rastvarača, a zatim je urađeno poređenje sa eksperimentalno dobijenim podacima. Odlično slaganje izračunatih i eksperimentalno dobijenih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja za relevantne ugljenikove atome (C(2), C(2'), C(3'), C(5), C(5'), CO_(laktam) i CO_(egzo)), prikazano na slici 3.6, potvrđuje da su teorijski dobijene strukture korektne, kao i da su teorijski nivo i bazni set ispravno odabrani.

Kako bi se dobio uticaj rastvarača na magnetnu okolinu jezgara, pored gasne faze, izračunavanja su urađena i za dimetil-sulfoksid ($\epsilon = 46,7$) i hloroform ($\epsilon = 4,8$) kao rastvarače u kojima su snimljeni NMR spektri. Za simulaciju uticaja rastvarača na teorijski određene NMR parametre primenjen je IEF-PCM model (engl. *Integral*

Equation Formalism Polarizable Continuum Model),^{289,290} pri čemu su za ova izračunavanja korišćene strukture optimizovane u gasnoj fazi. Uključivanje rastvarača u izračunavanje gotovo da nema uticaja na korelaciju eksperimentalnih i teorijskih podataka (Slike 3.6 i 3.7), pa su za dalju analizu korišćeni samo podaci dobijeni izračunavanjem u gasnoj fazi.



Slika 3.6. Korelacija između eksperimentalnih i izračunatih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja na B3LYP/6-31G* nivou teorije u gasnoj fazi.



Slika 3.7. Korelacija između eksperimentalnih i izračunatih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja na B3LYP/6-31G* nivou teorije u rastvaračima (DMSO i CHCl_3).

Dobra podudarnost izračunatih i eksperimentalno dobijenih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja omogućila je stereochemijsku karakterizaciju 5-supstituisanih tiazolidininskih *S*-oksida **3.21-3.22**: posle obrade reakcione smese i hromatografskog prečišćavanja proizvoda, dobijene su smese diastereomernih 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida u kojima prevladava izomer kod koga se supstituent u položaju C(5) i kiseonikov atom sulfinilne grupe nalaze se sa iste strane tiazolidinonskog prstena, *sin*-izomer.

Najznačajniji signali za određivanje relativne konfiguracije sulfoksida potiču od ugljenikovih atoma u α - i β -položaju prema sulfinilnoj grupi. Kod oba diastereomera 5-supstituisanih 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida **3.21-3.22** signal ugljenikovog atoma u položaju C(5) nalazi se na višem hemijskom pomeranju, a signal ugljenikovog atoma u položaju C(5') na nižem hemijskom pomeranju u odnosu na pomeranja odgovarajućih ugljenikovih atoma kod neoksidovanih jedinjenja, pri čemu intenzitet promene zavisi od konfiguracije izomera (Tabela 12). Paramagnetno pomeranje signala C(5) atoma veće je kod *anti*-izomera, dok je dijamagnetno pomeranje signala C(5') atoma veće kod *sin*-izomera. Promene u ^{13}C NMR hemijskim pomeranjima ovih ugljenikovih atoma koje su indukovane oksidacijom, karakteristične razlike u izračunatim $\Delta\delta$ vrednostima i dobro slaganje sa eksperimentalnim vrednostima omogućile su uspešno određivanje relativne konfiguracije sintetizovanih sulfoksida (Tabela 14).

Tabela 14. Uticaj oksidacije atoma sumpora na hemijska pomeranja C(5) i C(5') atoma

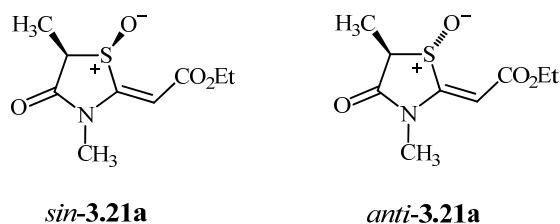
		Paramagnetno pomeranje signala C(5) atoma ($\Delta\delta$, ppm)	Dijamagnetno pomeranje signala C(5') atoma ($\Delta\delta$, ppm)
<i>sin</i> -izomer	eksperimentalno	+ 12,3-12,9	- 11,6-12,6
	izračunato	+ 12,3-13,5	- 11,1-11,6
<i>anti</i> -izomer	eksperimentalno	+19,1-19,9	- 5,2-7,2
	izračunato	+ 18,3-20,9	- 5,1-6,6

Veće dijamagnetno pomeranje ugljenikovog atoma u položaju C(5'), opaženo kod *sin*-izomera, objašnjava se γ -goš efektom.^{291,292} Ovaj efekat posledica je sternih interakcija koje dovode do preraspodele elektrona u C-H vezama posmatranog γ -

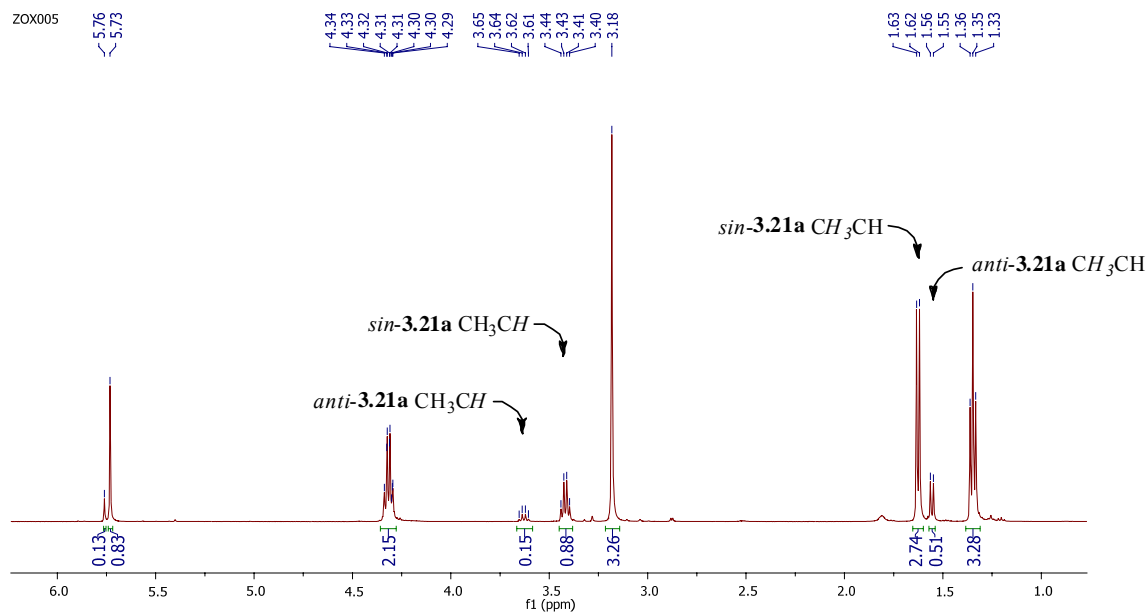
ugljenika.²⁹³ Usled sterne kompresije dolazi do pomeranja elektrona od vodonika ka γ -ugljeniku i na taj način do ekspanzije njegovih 2p-orbitala. Posledica je smanjena apsolutna vrednost paramagnetne zaštitne konstante (σ^{para}), odnosno povećanje ukupne zaštite posmatranog ugljenikovog atoma. U skladu sa ovim tumačenjem opaženo je smanjenje γ -goš efekta kod tiazolidinonskih S-oksida *sin*-**3.22a** i *sin*-**3.22b** sa etoksikarbonilmetil-grupom u položaju C(5) (– 9,35-9,92 ppm) u poređenu sa 5-metil derivatima (– 11,58-12,64 ppm).

Analizom ¹H NMR spektara smesa diastereomernih 5-supstituisanih 4-oksotiazolidinskih S-oksida **3.21-3.22** (Tabela 11) uočeno je da relativan položaj signala vodonikovog atoma u položaju C(5) tiazolidinonskog prstena u dva konfiguraciona izomera zavisi od polarnosti upotrebljenog rastvarača. Uticaj rastvarača na hemijska pomeranja navedenog protona ilustruju spektri jedinjenja **3.21a** (*sin/anti* = 86:14), izolovanog posle obrade reakcione smese i hromatografskog prečišćavanja, snimljeni u deuterisanom hloroformu i deuterisanom dimetil-sulfoksidu (Slika 3.8). Za oba diastereomera, bez obzira na upotrebljeni rastvarač, signali protona u položaju C(5) nalaze se na nižem hemijskom pomeranju ($\Delta\delta = -0,10$ do $-0,52$ ppm) u odnosu na pomeranje odgovarajućeg signala kod neoksidovanih tiazolidinona **3.18-3.19** (Tabele 3, 5 i 11). Pri tome veličinu dijamagnetnog pomeranja određuje priroda rastvarača u kome je snimljen NMR spektar. U DMSO-*d*₆ signal protona orijentisanog *sin* prema sulfinilnom kiseonikovom atomu (*anti*-izomer) je na nižem hemijskom pomeranju u odnosu na signal protona orijentisanog *anti* prema sulfinilnom kiseonikovom atomu (*sin*-izomer) (Slika 3.8, Spektar II), dok je deuterisanom hloroformu obrnuto (Slika 3.8, Spektar I).

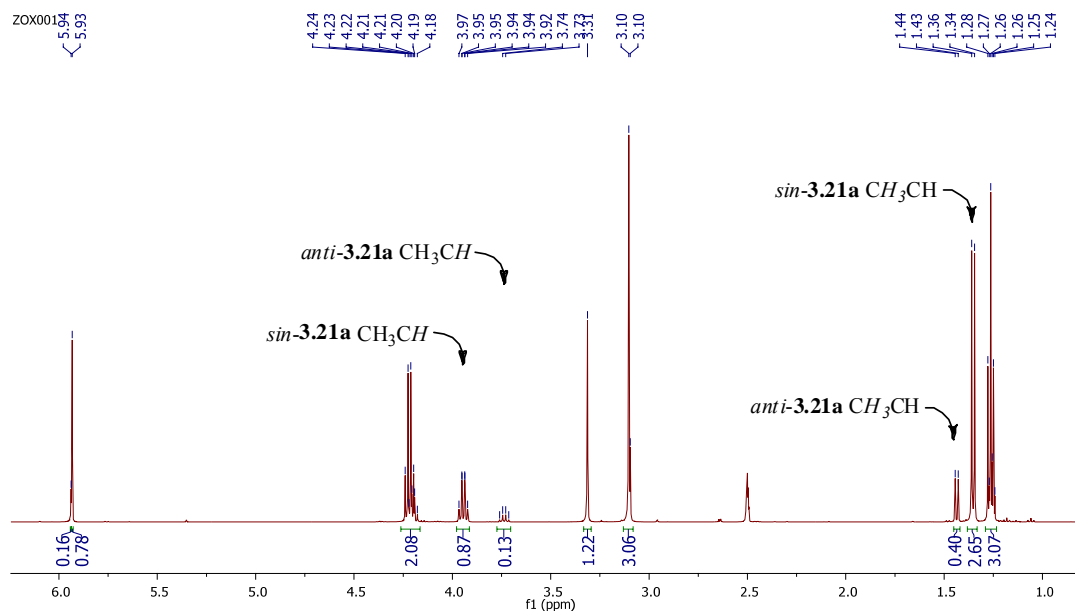
Vodonikovi atomi metil-, odnosno metilenske-grupe, supstituenta na C(5) atomu, koji se nalaze u β -položaju u odnosu na atom sumpora osećaju manju promenu u magnetnoj okolini. Položaj signala ovih protona nije značajno promenjen u odnosu na odgovarajuća pomeranja kod neoksidovanih tiazolidinona **3.18-3.19** ($\Delta\delta = +0,05$ do $-0,11$ ppm) i ne postoji pravilnost u smislu dijamagnetnog, odnosno paramagnetnog pomeranja. Kao i u slučaju vodonikovog atoma u položaju C(5) uočava se izmena relativnog položaja signala u dva konfiguraciona izomera pri promeni rastvarača. U DMSO-*d*₆ signal protona CH₃, odnosno CH₂ grupe, orijentisane *sin* prema sulfinilnom kiseonikovom atomu nalazi se na nižem hemijskom pomeranju u odnosu na odgovarajući signal kod *anti*-izomera (Slika 3.8, Spektar II), dok je deuterisanom hloroformu obrnuto (Slika 3.8, Spektar I).



Spektar I

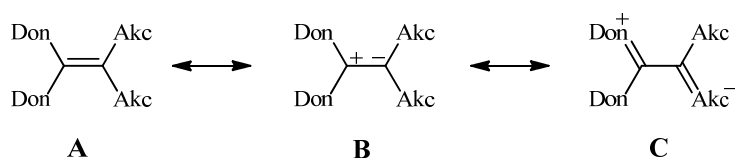


Spektar II



Slika 3.8. ¹H NMR spektri jedinjenja **3.21a** snimljeni u CDCl₃ (spektar I) i DMSO-*d*₆ (spektar II)

Slično 5-nesupstituisanim derivatima, kod 5-supstituisanih tiazolidinonskih S-oksida **3.21-3.22**, hemijska pomeranja signala ugljenikovog atoma u položaju C(2) su na približno istim vrednostima kao i kod polaznih, neoksidovanih, tiazolidinona **3.18-3.19** (Tabela 13). Gotovo neizmenjen položaj signala može se objasniti uticajem dva činioca koji imaju suprotan efekat na hemijsko pomeranje ugljenika ^{13}C : paramagnetno pomeranje pod uticajem elektron-privlačnog ($-I$) efekta sulfoksidne-grupe i dijamagnetno pomeranje koje je posledica smanjenja *push-pull* karaktera ugljenik-ugljenik dvostruke veze. Smanjenjem *push-pull* karaktera dvostruke veze objašnjava se i paramagnetno pomeranje signala egzocikličnog ugljenikovog atoma dvostruke veze ($\Delta\delta = 6,32-11,81$ ppm). Ukupan rezultat je smanjenje razlike ^{13}C NMR hemijskih pomeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze, $\Delta\delta_{\text{C=C}}$, kod oksidovanih proizvoda (Tabela 13, $\Delta\Delta\delta$ vrednosti). Kao što je istaknuto (*Naši radovi*, poglavlje 3.1.), 4-oksotiazolidini sa egzocikličnom dvostrukom vezom u položaju C(2) i elektron-privlačnom grupom vezanom za egzociklični ugljenikov atom dvostruke veze (na C(2') ugljenikovom atomu) spadaju u grupu takozvanih *push-pull* alkena, koji sadrže jednu ili dve elektron-donorske grupe na jednom kraju dvostruke veze i jednu ili dve elektron-akceptorske grupe na drugom kraju dvostruke veze (Shema 3.13). Usled izražene elektronske interakcije između donorskih i akceptorskih grupa putem centralne dvostruke veze, ova jedinjenja odlikuju se smanjenjem π -karaktera C=C veze što značajno utiče na dinamičko ponašanje molekula i hemijsku reaktivnost ove klase jedinjenja.



Shema 3.13

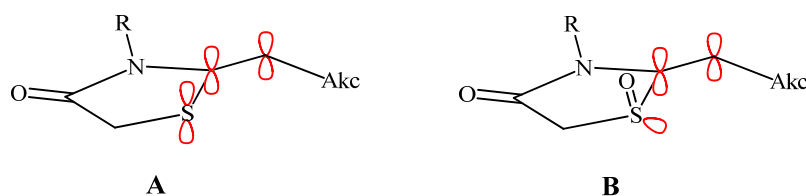
Pored barijere za rotaciju oko C=C dvostruke veze,²⁹⁴⁻²⁹⁸ dužine C=C dvostruke veze,²⁹⁹ i količnika brojeva popunjenosti π -antivezivne i π -vezivne orbitale C=C veze, π^*/π ,^{297,300-302} parametar koji se koristi kao mera jačine *push-pull* efekta jeste razlika ^{13}C NMR hemijskih pomeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze, $\Delta\delta_{\text{C=C}}$.^{295,300,303-309} Ova razlika je posledica izraženog dipolarnog karaktera dvostruke veze (struktura B, Shema 13) i povećava se sa povećanjem njene polarizacije.

Opaženo smanjenje *push-pull* karaktera pri oksidaciji 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19** je posledica zamene dobrog elektron-donora, atoma sumpora,

slabijim elektron-donorom, sulfinilnom grupom. Stabilizacija molekula, ostvarena n, π -konjugacijom, odnosno prenosom elektronske gustine iz orbitale sa slobodnim elektronskim parom atoma sumpora u π^* -antivezivnu orbitalu dvostruke veze, drastično se smanjuje posle oksidacije. Energija stabilizacije koja potiče od ove interakcije određena je računskim putem, na osnovu podataka dobijenih analizom Fock matriksa NBO baze primenom perturbacione teorije drugog reda.^{310,311} Na primer, za jedinjenje **3.17a** ona iznosi 24,4 kcal/mol, a za oksidovani analog **3.20a** samo 0,7 kcal/mol. Iako je doprinos ukupnoj stabilizaciji molekula značajno smanjen, iz literature je poznato da kod sulfoksida postoji navedena $n_S \rightarrow \pi^*_{C=C}$ elektronska interakcija i da sulfinilna grupa može donirati elektronsku gustinu.³¹²

Pored toga što je sposobnost sumpora da donira elektronsku gustinu ugljenik-ugljenik dvostrukoj vezi smanjena usled zamene jednog elektronskog para atoma sumpora elektronegativnim kiseonikovim atomom, važnu ulogu imaju i stereoelektronski faktori. Kod jedinjenja **3.1-3.3** i **3.17-3.19**, jedan od slobodnih (nedeljenih) elektronskih parova atoma sumpora nalazi se u p -orbitali koja je u ravni sa π^* -orbitalom egzociklične dvostruke veze, pri čemu je ostvareno maksimalno bočno preklapanje orbitala koje omogućava značajnu $n_S \rightarrow \pi^*_{C=C}$ delokalizaciju naelektrisanja (Slika 3.9, struktura **A**). S druge strane, kod sulfoksida **3.20-3.22**, nedeljeni elektronski par se nalazi u sp^3 -hibridnoj orbitali (*Opšti deo*, poglavlje 2.1.1.) Tetraedarski raspored elektronskih domena na atomu sumpora i fiksirana, gotovo planarna, konformacija tiazolidinonskog prstena otežavaju prenos elektronske gustine u antivezivnu $\pi^*_{C=C}$ orbitalu (Slika 3.9, struktura **B**).

Iako različit intenzitet $n_S \rightarrow \pi^*_{C=C}$ interakcije kod tiazolidinona **3.17-3.19** i tiazolidinonskih S -oksida **3.20-3.22** objašnjava promenu u *push-pull* karakteru egzociklične ugljenik-ugljenik dvostruke veze, treba imati u vidu da je sulfinilna grupa prvenstveno elektron privlačna, pa je stoga ukupan efekat oksidacije smanjenje elektronske gustine u egzocikličnoj dvostrukoj vezi sulfoksida **3.20-3.22** poredeći sa neoksidivanim tiazolidinonima **3.17-3.19**. Tako na primer, energija stabilizacije koja potiče od $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ interakcije kod jedinjenja **3.20a** iznosi 2,6 kcal/mol.



Slika 3.9. Orijehtacija n_S i $\pi^*_{C=C}$ orbitala kod 4-oksotiazolidina **3.17-3.19** (A) i 4-oksotiazolidinskih S -oksida **3.20-3.22** (B)

Potrebno je napomenuti da su razlike u $\Delta\delta_{C=C}$ vrednostima *sin*- i *anti*-izomera isuviše male i nesistematične da bi se mogle iskoristiti za stereohemijsku karakterizaciju sintetizovanih 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida.

Kao što je navedeno, stereohemija 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida **3.21-3.22** utvrđena je poređenjem eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih ^{13}C NMR hemijskih pomeranja C(5) i C(5') ugljenikovih atoma, dok je odnos diastereomera određen integracijom signala odgovarajućih protona (C(5)H i C(5')H₃) u ^1H NMR spektrima. Utvrđeno je da se u višku dobija diastereomer sa *sin*-orientacijom sulfinilnog kiseonikovog atoma i supstituenta (CH₃, CH₂CO₂Et) u položaju C(5) tiazolidinonskog prstena. Kako bismo objasnili eksperimentalne rezultate prvo smo izvršili procenu termodinamičke stabilnosti diastereomera. U tabeli 15 date su energije *sin*- i *anti*-izomera jedinjenja **3.21a-g** i **3.22a-b** dobijene DFT izračunavanjima primenom B3LYP funkcije i 6-31G* baznog seta, kao i eksperimentalno opaženi i teorijski izračunati odnosi izomera. Kao što se može uočiti *sin*-izomeri su stabilniji od *anti*-izomera ($\Delta E = 0,87\text{-}1,60$ kcal/mol), što ukazuje da je odnos diastereomera nakon izolovanja proizvoda određen njihovom termodinamičkom stabilnošću.

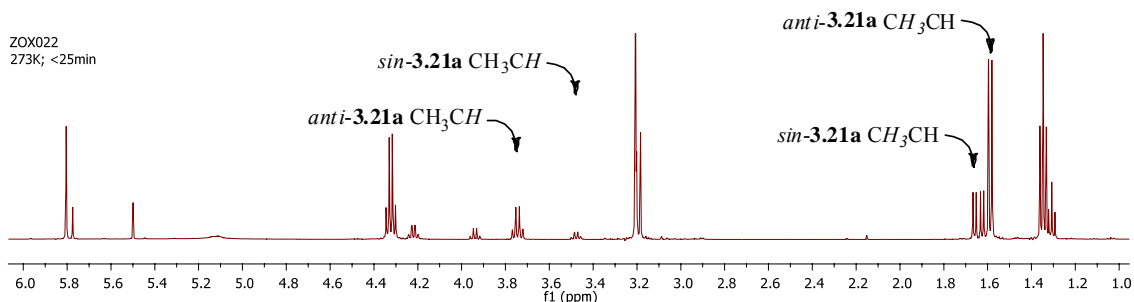
Tabela 15. Energije *sin*- i *anti*-izomera, njihove razlike,^a i eksperimentalno opaženi i teorijski izračunati odnosi izomera 4-oksotiazolidinonskih *S*-oksida **3.21-3.22**

Jedinjenje	E (kcal/mol)		ΔE (kcal/mol)	<i>sin/anti</i> odnos	
	<i>sin</i> -	<i>anti</i> -		eksperimentalni	izračunati
3.21a	-693029,84	-693028,83	1,01	86/14	85/15
3.21b	-741454,88	-741453,75	1,13	85/15	87/13
3.21c	-776189,67	-776188,52	1,15	85/15	87/13
3.21d	-825495,58	-825494,71	0,87	86/14	81/19
3.21e	-837969,45	-837968,04	1,41	86/14	91/9
3.21f	-921129,69	-921128,11	1,58	87/13	93/7
3.21g	-2355736,06	-2355735,13	0,93	87/13	83/17
3.22a	-1054021,63	-1054020,36	1,27	77/23 ^b	90/10
3.22b	-1088756,37	-1088754,77	1,60	79/21 ^b	94/6

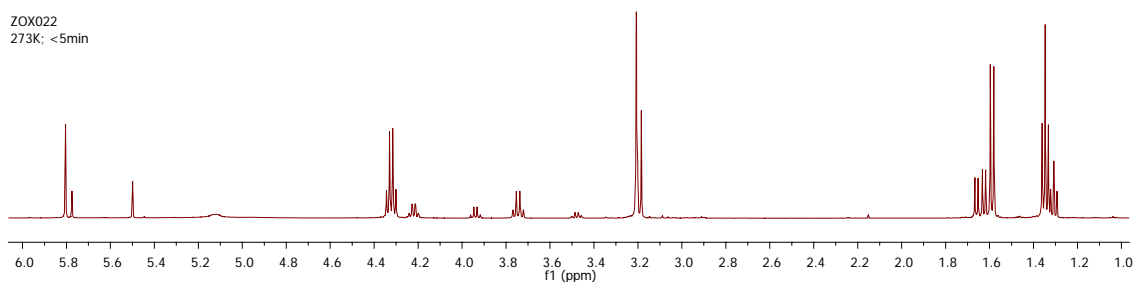
^a Energije dobijene na B3LYP/6-31G* nivou teorije.

^b Nije potpuno uravnoteženo.

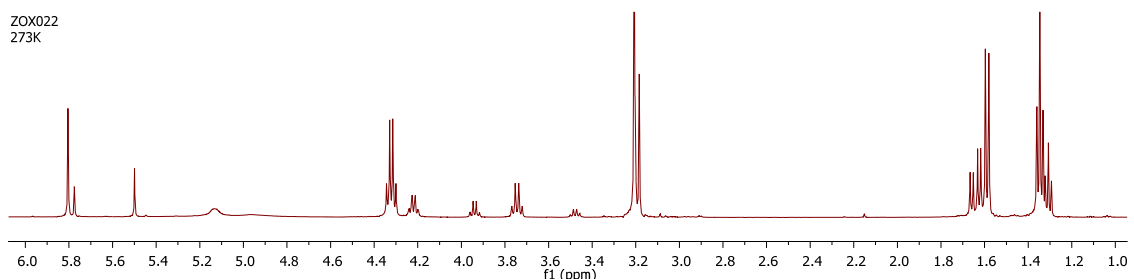
Da bismo utvrdili da li je oksidativna transformacija proučavanih 5-supstituisanih tiazolidinona termodinamički kontrolisana, na šta ukazuje uočena diastereoselektivnost i relativni energetski sadržaj diastereomera, pratili smo oksidaciju supstrata **3.18a** ^1H NMR spektroskopijom u CDCl_3 pod preparativno primenjenim uslovima (Slika 3.10).



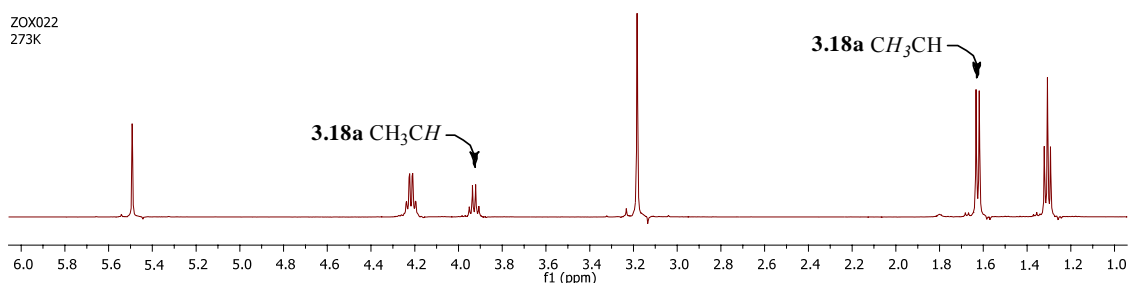
Spektar IV: **35 min**; *sin/anti*-**3.21a**: 22/78; **3.18a/3.21a**: 17/83



Spektar III: **10 min**; *sin/anti*-**3.21a**: 22/78; **3.18a/3.21a**: 20/80



Spektar II: **5 min**; *sin/anti*-**3.21a**: 22/78; **3.18a/3.21a**: 24/76



Spektar I: **0 min**

Slika 3.10. Praćenje toka oksidacije tiazolidinona **3.18a** sa *m*-CPBA u CDCl_3 na 0°C pomoću ^1H NMR spektroskopije.

Neposredno po dodavanju *m*-CPBA, formira se smesa *sin*- i *anti*-**3.21a** izomera u odnosu 22:78 (Slika 3.10, spektar I). Stajanjem uzorka u matičnom rastvoru odnos izomera se ne menja (Slika 3.10, spektri II i III). Na osnovu ovoga eksperimenta, kao i činjenice da u baznoj sredini dolazi do izomerizacije sulfoksida koji poseduju vodonikov atom u α -položaju prema sulfinilnoj grupi,^{59,60,62} može se zaključiti da je proces oksidacije kinetički kontrolisan, pri čemu lakšim prilaskom reagensa sa sterno manje zaštićene strane u većoj količini nastaje manje stabilan *anti*-izomer, a da u toku obrade reakcione smese dolazi do uravnotežavanja pa se kao krajni proizvod dobijaju smese obogaćene termodinamički favorizovanim *sin*-izomerom.

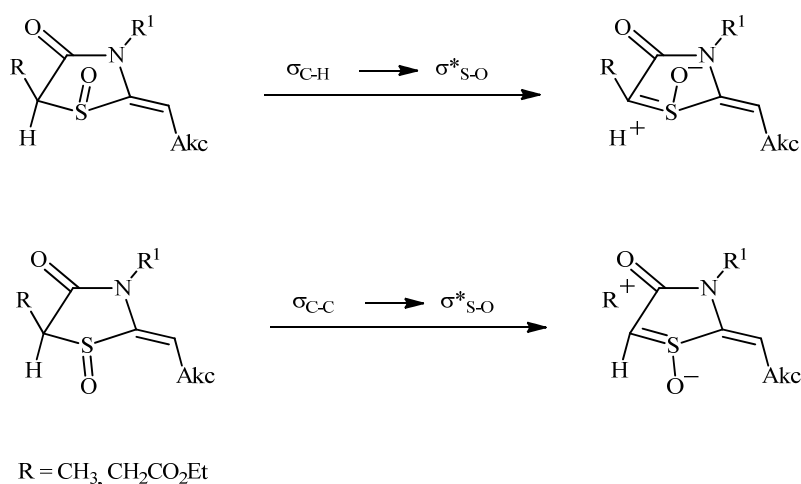
Kako bismo objasnili uzrok veće stabilnosti *sin*-izomera u odnosu na *anti*-izomer pažnju smo usmerili na orbitalne donorsko-akceptorske interakcije koje doprinose smanjenju ukupne energije molekula. Analizom računski dobijenih podataka uočili smo da razlici u energiji diastereomera najviše doprinosi stabilizacija koja potiče od delimičnog prenosa elektrona iz popunjene orbitale egzociklične sigma veze u položaju C(5) (σ_{C5-H} i $\sigma_{C5-C5'}$ orbitale) u praznu, antivezivnu orbitalu sumpor–kiseonik veze (σ^*_{S-O} orbitala) (Tabela 16 i Slika 3.11).

Tabela 16. Izračunati torzioni uglovi i energije (E2)^a $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ i $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ interakcija *sin*-i *anti*-izomera 4-oksotiazolidinskih S-oksida **3.21-3.22**

Jedinjenje	<i>sin</i> -izomer		<i>anti</i> -izomer	
	$\tau_{H-C5-S-O}$ (°)	$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ (kcal/mol)	$\tau_{C-C5-S-O}$ (°)	$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ (kcal/mol)
3.21a	-161,3	1,56	-141,4	0,63
3.21b	-161,4	1,55	-143,6	0,65
3.21c	-161,6	1,56	-145,1	0,67
3.21d	-161,2	1,55	-109,5	-
3.21e	-167,4	1,60	-157,5	0,79
3.21f	-167,7	1,55	-158,2	0,79
3.21g	-162,2	1,57	-144,1	0,67
3.22a	-162,7	1,42	-113,3	-
3.22b	-163,4	1,44	-119,4	-

^a Energije dobijene analizom Fock matriksa NBO baze primenom perturbacione teorije drugog reda.

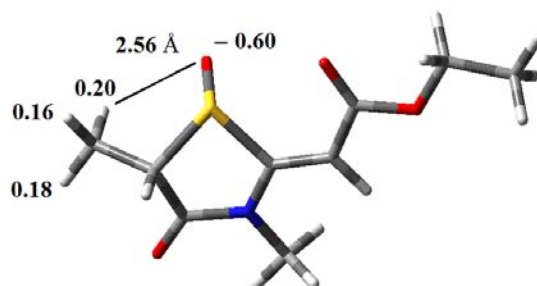
Energija stabilizacije koja potiče od $\sigma_{C5-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ orbitalne interakcije prisutne kod *sin*-izomera iznosi 1,42-1,60 kcal/mol, dok energija stabilizacije koja potiče od $\sigma_{C5-C5'} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ orbitalne interakcije prisutne kod *anti*-izomera iznosi 0,63-0,79 kcal/mol. Opaženi rezultati u skladu su sa činjenicom da stabilizacija hiperkonjugacionim predavanjem elektrona iz susednih sigma veza zavisi od prostorne orijentacije orbitala, kao i vrste atoma vezanih sigma vezom iz koje se vrši donacija elektronske gustine. Pored toga što je C–H veza bolji donor elektrona od C–C veze,^{313,314} prostorna orijentacija popunjene σ_{C-H} i nepopunjene σ^*_{S-O} orbitale povoljnija je kod *sin*-izomera, što se vidi iz izračunatih torzionih uglova $\tau_{H-C5-S-O}$ i $\tau_{C-C5-S-O}$ (Tabela 16). Sve ovo omogućava znatno efikasniju $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ orbitalnu interakciju.



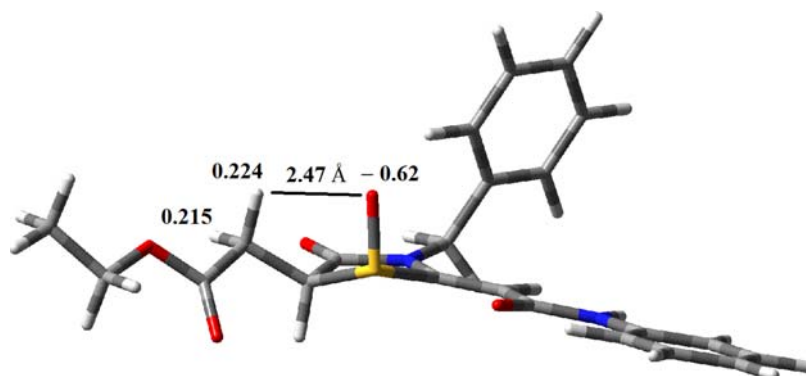
Slika 3.11. Hiperkonjugacione interakcije kod *sin*- i *anti*-sulfoksida **3.21-3.22**

Veća stabilnost *sin*-izomera može se objasniti i elektrostatičkim interakcijama između parcijalno pozitivno naelektrisanih vodonikovih atoma metil-, odnosno metilenske-grupe supstituenta u položaju C(5) i negativno naelektrisanog kiseonikovog atoma sulfinilne-grupe. U literaturi postoje mnogobrojni dokazi da CH \cdots O vodonično vezivanje značajno utiče na strukturu i fizičko-hemijske osobine različitih organskih jedinjenja u čvrstom stanju i u rastvoru.³¹⁵⁻³²⁰ Postojanje slabih, nekovalentnih interakcija ovoga tipa, i njihov uticaj na strukturu sintetizovanih 5-supstituisanih S-oksida potvrđen je analizom računski dobijenih podataka. Izračunato parcijalno pozitivno naelektrisanje vodonikovog atoma metil-grupe u položaju C(5), koji je usmeren prema sulfinilnom kiseonikovom atomu za jedinjenje *sin*-**3.21a** iznosi 0,20e (1e = 1,602 $\times 10^{-19}$ C) i veće je od naelektrisanja druga dva vodonikovih atoma metil-grupe (0,16 i 0,18e) (Slika 3.12). Kod jedinjenja *sin*-**3.22b** izračunata parcijalna naelektrisanja vodonikovih atoma metilenske-grupe etoksikarbonilmetil-supstituenta su

bliska i iznose 0,224, odnosno 0,215e (slika 3.13). Ovo se može objasniti postojanjem elektrostatičke interakcije sa kiseonikovim atomom laktamske karbonilne grupe. Na postojanje intramolekulske CH \cdots O vodonične veze ukazuju i rastojanja između vodonikovog atoma sa najvećim parcijalnim pozitivnim naelektrisanjem i kiseonikovog atoma sulfinilne grupe. Kod *sin*-**3.21a** ovo rastojanje je 2,56 Å, a kod *sin*-**3.22b** 2,47 Å, što je manje od sume van der Waals-ovih poluprečnika (2,72 Å).



Slika 3.12. Optimizovana struktura *sin*-**3.21a** izomera i parcijalna naelektrisanja sulfinilnog kiseonika i vodonikovih atoma metil-grupe



Slika 3.13. Optimizovana struktura *sin*-**3.22b** izomera i parcijalna naelektrisanja sulfinilnog kiseonika i vodonikovih atoma metilenske-grupe

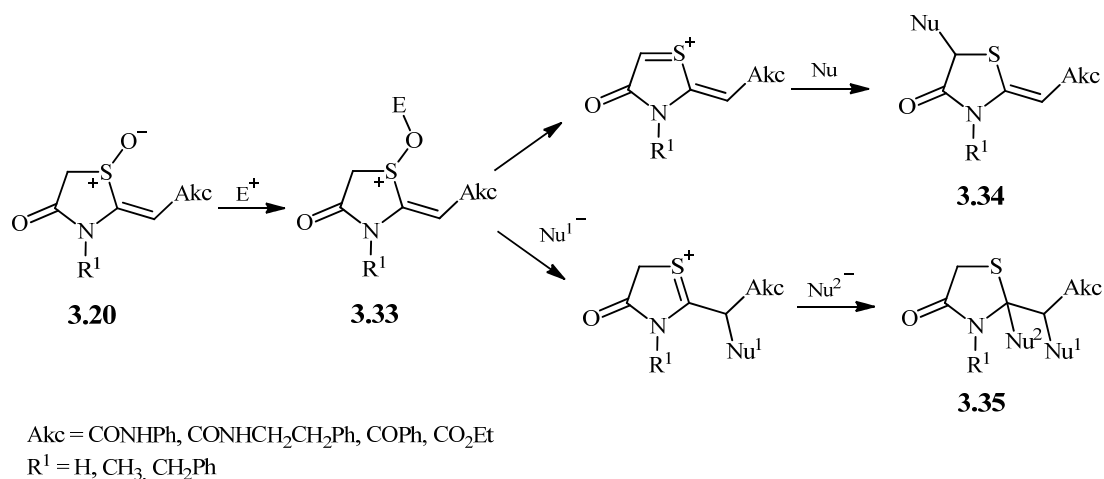
Imajući u vidu postojanje intramolekulske CH \cdots O vodonične veze kod *sin*-izomera, sada se može objasniti prethodno navedena (str. 78-79) izmena u položaju signala protona vezanih za C(5) i C(5') ugljenikove atome, do koje dolazi pri promeni u polarnosti rastvarača (DMSO- d_6 i CDCl $_3$). Ključni faktor koji određuje položaj signala vodonikovih atoma vezanih za ugljenikove atome u α - i β -položaju prema sulfinilnoj grupi kod 5-supstituisanih tiazolidinona **3.21-3.22** jeste jačina i priroda vodoničnih veza (inter- i intramolekulskih), koja zavisi od polarnosti sredine. U deuterisanom hloroformu, rastvaraču niske polarnosti, intramolekulsko CH \cdots OS vodonično vezivanje

helatnog tipa, koje postoji kod zastupljenijeg *sin*-izomera, dovodi do paramagnetnog pomeranja signala vodonikovih atoma vezanih za C(5') ugljenikov atom, pa se njihovi signali nalaze na višem hemijskom pomeranju u odnosu na signale odgovarajućih protona *anti*-izomera. U DMSO-*d*₆, rastvaraču koji ima izraženu sposobnost građenja vodoničnih veza, intermolekulsko vodonično vezivanje rastvarača sa protonima metilgrupe u položaju C(5) jače je kod *anti*-izomera, zbog čega se njihovi signali nalaze na višem hemijskom pomeranju u odnosu na signale odgovarajućih protona *sin*-izomera. Paramagnetno pomeranje signala CH protona koji učestvuju u građenju vodonične veze uočeno je i kod drugih jedinjenja.^{318,321-323} Inter- i intramolekulskim vodoničnim vezivanjem može se objasniti i izmena položaja signala koji potiču od vodonikovog atoma u položaju C(5) dva diastereomera pri promeni rastvarača. U deuterisanom hloroformu signal intramolekulski vodonično vezanog vodonikovog atoma u položaju C(5) *anti*-izomera nalazi se na većem hemijskom pomeranju. Ova vodonična veza je slabija u poređenju sa onom koja se ostvaruje između protona CH₃, odnosno CH₂ grupe i sulfinilnog kiseonikovog atoma. U DMSO-*d*₆, u kome nadvladavaju intermolekulske vodonične veze, na većem hemijskom pomeranju nalazi se signal vodonikovog atoma u položaju C(5) *sin*-izomera.

3.4. FUNKCIONALIZACIJA 2-ALKILIDEN-4-OKSOTIAZOLIDINSKIH S-OKSIDA: ISPITIVANJE REAKCIJA PUMMERER-OVOG TIPA

Ispitivanje strukturnih karakteristika supstrata i reagenasa koji utiču na regioselektivnost hemijskih reakcija veoma je značajno za planiranje sintetičkog puta i dobijanje jedinjenja željene strukture. Iako se detaljnom analizom literaturnih podataka mogu ostvariti pouzdana predviđanja, poznate hemijske transformacije primenjene na nove sisteme često daju naizgled iznenađujuće rezultate. U tom slučaju je za sagledavanja uticaja strukturnih faktora na reaktivnost ispitivanih molekula ključno dobro poznavanje mehanizma reakcije.

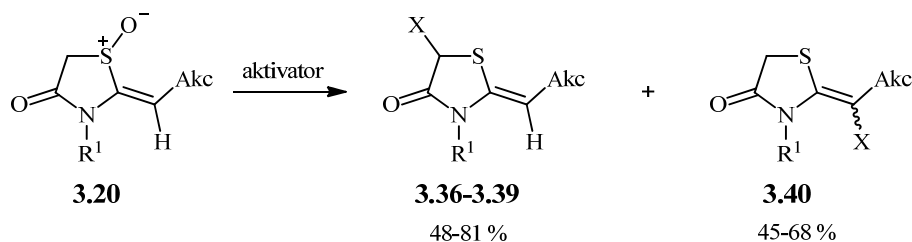
Imajući u vidu strukturu tiazolidinonskih S-oksida **3.20**, kao i reaktivnost β -ketosulfoksida i α,β -nezasićenih sulfoksida pod Pummererovim reakcionim uslovima (*Opšti deo*, poglavlje 2.2.), očekuje se da sulfonijum-jon **3.33**, nastao aktivacijom sulfoksida, može reagovati na dva načina: klasičnom Pummerer-ovom reakcijom, pri čemu se stvara α -supstituisani proizvod **3.34**, ili aditivnom Pummerer-ovom reakcijom, koja je karakteristična za α,β -nezasićene sulfokside koji u γ -položaju nemaju vodonikov atom, pri čemu nastaje adicioni proizvod **3.35** (Shema 3.14). Na osnovu našeg proučavanja literature, ispitivanje regioselektivnosti Pummerer-ovog premeštanja na alkil-alkenil-sulfosidima nije rađeno i može biti od značaja za planiranje sinteza koje uključuju slične sisteme kao intermedijere.



Shema 3.14

U ovom radu ispitane su reakcije tiazolidinonskih S-oksida **3.20** sa različitim aktivatorima Pummerer-ove reakcije. Cilj je da se ispita da li korišćenje različitih aktivatora (Ac₂O, (CF₃CO)₂CO, SOCl₂, SOBr₂), uz variranje eksperimentalnih uslova, utiče na regioselektivnost ove reakcije. Upotrebljeni aktivatori reagovali su na dva

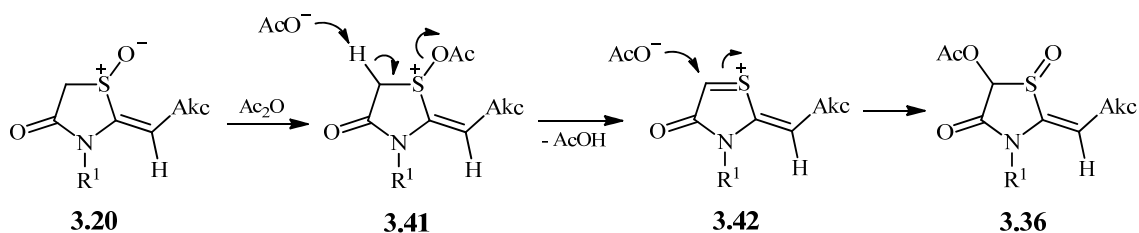
načina, odnosno regioselektivno su dobijene dve vrste proizvoda: *i)* C-5 funkcionalizovani proizvodi **3.36-3.39** i *ii)* proizvodi supstitucije vinilnog vodonikovog atoma hlorom, odnosno vinil-hloridi **3.40** (Shema 3.15 i Tabela 17).³²⁴ Jedini izuzetak bila je reakcija sulfoksida **3.20a** sa tionil-hloridom u refluktujućem toluenu, kada je dobijena smesa regioizomera **3.39a** i **3.40a** (Tabela 17, odrednica 12). Razmatranje reakcionog mehanizma je ključno za objašnjenje eksperimentalno dobijenih rezultata.



- 3.36a-b:** X = AcO; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (**a**), CPh (**b**)
3.37a: X = OH, R¹ = Me, Akc = CO₂Et
3.38a: X = Br, R¹ = Me, Akc = CO₂Et
3.39a-c: X = Cl; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (**a**), CPh (**b**), CONH(CH₂)₂Ph (**c**)
3.40a-d: X = Cl; R¹ = Me; Akc = CO₂Et (**a**), CPh (**b**), CONHPh (**c**) CONH(CH₂)₂Ph (**d**)
3.40e: X = Cl, R¹ = Bn, Akc = CO₂Et
3.40f: X = Cl, R¹ = H, Akc = CO₂Et

Shema 3.15

Kada se tiazolidinonski S-oksidi **3.20a** i **3.20b** tretiraju standardnim aktivatorom Pummerer-ove reakcije, anhidridom sirćetne kiseline, do reakcije dolazi samo na povišenoj temperaturi kada se aktivator istovremeno koristi i kao rastvarač (Tabela 17, odrednice 1, 2 i 3). Reakcija se vrši uz apsolutnu regioselektivnost i dobijaju se α -supstituisani sulfidi **3.36a** i **3.36b**. Nastajanje 5-acetoksi derivata može se objasniti mehanizmom koji je predložen za klasično Pummerer-ovo premeštanje (*Opšti deo*, poglavlje 2.2.2.1.). Reakcija započinje aktivacijom sulfonilnog kiseonikovog atoma pri čemu se stvara aciloksisulfonijum-intermedijer **3.41**. Eliminacijom, koja se vrši sa istovremenim raskidanjem S–O i C _{α} –H veze, formira se tionijum-jon **3.42** koji, kao elektrofilna vrsta, reaguje sa acetatnim-jonom pri čemu nastaje α -supstituisani sulfid **3.36** (Shema 3.16).



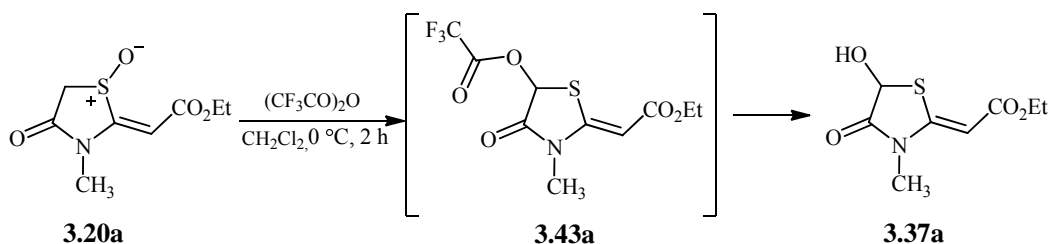
Shema 3.16

Tabela 17. Reakcija tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20** sa Pummerer-ovim aktivatorima

Supstrat	Akc	R ¹	Reakcioni uslovi	Proizvod 3.36-3.39	Prinos (%) ^a	Proizvod 3.40	Prinos (%) ^a
1	3.20a	CO ₂ Et	Me	Ac ₂ O, CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.			0
2	3.20a	CO ₂ Et	Me	Ac ₂ O, 100 °C	3.36a X = OAc	65	0
3	3.20b	COPh	Me	Ac ₂ O, 100 °C	3.36b X = OAc	65	0
4	3.20a	CO ₂ Et	Me	(CF ₃ CO) ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	3.37a X = OH	72	0
5	3.20a	CO ₂ Et	Me	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40a X = Cl	59
6	3.20b	COPh	Me	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40b X = Cl	68
7	3.20c	CONHPh	Me	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40c X = Cl	58
8	3.20d	CONH(CH ₂) ₂ Ph	Me	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40d X = Cl	54
9	3.20e	CO ₂ Et	Bn	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40e X = Cl	58
10	3.20j	CO ₂ Et	H	SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.		3.40f X = Cl	45
11	3.20a	CO ₂ Et	Me	SOBr ₂ , CH ₂ Cl ₂ - 10 °C → s.t.	3.38a X = Br	64	0
12	3.20a	CO ₂ Et	Me	SOCl ₂ , toluen 110 °C	3.39a X = Cl	51	3.40a X = Cl 24
13	3.20b	COPh	Me	SOCl ₂ , toluen 110 °C	3.39b X = Cl	81	0
14	3.20d	CONH(CH ₂) ₂ Ph	Me	SOCl ₂ , toluen 110 °C	3.39c X = Cl	48	0

^a Prinosi izolovanih, hromatografski prečišćenih proizvoda.

Elektrofilniji anhidrid trifluorsirćetne kiseline inicira Pummerer-ovu reakciju tiazolidinonskog *S*-oksida **3.20a** pod znatno blažim reakcionim uslovima (CH_2Cl_2 , 0°C), pri čemu je kao proizvod, izolovan posle hromatografskog prečišćavanja, dobijen 5-hidroksi-derivat **3.37a** (Tabela 17, odrednica 4 i Shema 3.17). Očekivani proizvod Pummerer-ovog premeštanja, 5-trifluoracetoksi derivat **3.43a**, može se detektovati jedino pomoću ^1H i ^{13}C NMR spektroskopije sirove reakcione smese (*Eksperimentalni deo*, str. 158). Položaj i multiplicitet signala u skladu je sa stukturom **3.43a**. U poređenju sa 5-acetoksi-tiazolidinonom **3.36a**, posledica izraženijeg elektron-privlačnog dejstva trifluoracetoksi-grupe su nešto veće hemijsko pomeranje signala protona u položaju C(5) tiazolidinskog prstena i dodatno smanjenje *push-pull* karaktera egzociklične dvostruke veze (Tabela 19, $\Delta\delta_{\text{C}2\text{C}2'}$ vrednosti). Pored toga, u ^{13}C NMR spektru sirovog proizvoda uočavaju se dva kvarteta, na 113,90 ($^1J_{\text{C-F}} = 286$ Hz) i 156,33 ($^2J_{\text{C-F}} = 44$ Hz) ppm, koja su posledica heteronuklearnog sprežanja ugljenikovih atoma trifluoracetoksi-grupe sa spin-aktivnim jezgroma ^{19}F ($I = 1/2$). Proizvod Pummerer-ovog premeštanja **3.43a** potpuno hidrolizuje u toku hromatografskog prečišćavanja na koloni od silika-gela dajući ciklični hemitioacetal, odnosno 5-hidroksitiazolidinon **3.37a**.

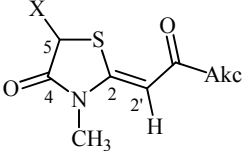


Shema 3.17

Reakcija sulfoksida **3.20a-j** sa tionil-hloridom pod sličnim reakcionim uslovima, imala je drugačiji tok: atom hlora je uveden na egzocikličnu dvostruku vezu, odnosno kao jedini proizvodi izolovani su vinil-hloridi **3.40** (Tabela 17, odrednice 5-10). Pod istim reakcionim uslovima, kada se kao aktivator upotrebi tionil-bromid, hemijska transformacija sulfoksida **3.20a** sledi put klasičnog Pummerer-ovog premeštanja, dajući kao jedini proizvod α -bromsulfid **3.38a** (Tabela 17, odrednica 11). Pod energičnijim uslovima, u toluenu na 110°C , menja se pravac hemijske reakcije tiazolidinonskih *S*-oksida sa tionil-hloridom, i regioselektivno se dobijaju 5-hlor-derivati (α -hlorsulfidi) **3.39** (Tabela 17, odrednice 12-14).

Karakterizacija izolovanih proizvoda urađena je na osnovu spektralnih podataka (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) (Tabele 18, 19, 20, 21 i 22), i elementarne analize i/ili masene spektrometrije visoke rezolucije.

Tabela 18. Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.36-3.39** i **3.43a**



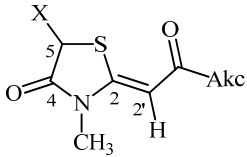
Jedinjenje	Rastvarač	NCH ₃	C(5)H	=C(2')H
(Z)- 3.36a Akc = CO ₂ Et, X = OAc	DMSO- <i>d</i> ₆	3,17	6,30	5,76
(Z)- 3.36a Akc = CO ₂ Et, X = OAc	CDCl ₃	3,24	6,16	5,58
(Z)- 3.36b Akc = CPh, X = OAc	DMSO- <i>d</i> ₆	^a	6,31	7,06
(Z)- 3.36b Akc = CPh, X = OAc	CDCl ₃	3,37	6,16	6,74
(Z)- 3.43a Akc = CO ₂ Et, X = OCOCF ₃	CDCl ₃	3,27	6,38	5,67
(Z)- 3.37a Akc = CO ₂ Et, X = OH	DMSO- <i>d</i> ₆	3,10	5,73	5,64
(Z)- 3.38a Akc = CO ₂ Et, X = Br	CDCl ₃	3,25	5,74	5,62
(Z)- 3.39a Akc = CO ₂ Et, X = Cl	CDCl ₃	3,25	5,67	5,61
(Z)- 3.39b Akc = CPh, X = Cl	CDCl ₃	3,38	5,62	6,77
(Z)- 3.39c Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, X = Cl	CDCl ₃	3,16	5,57	5,48

^a signal NCH₃ protona je prekriven signalom vode

Prisustvo signala vinilnog vodonikovog atoma u ^1H NMR spektrima jedinjenja **3.36-3.39** i **3.43a**, kao i postojanje singleta na 5,62-6,38 ppm koji potiče od jednog vodonikovog atoma (izuzetak je jedinjenje **3.37a** u čijem ^1H NMR spektru postoji dublet usled kuplovanja sa hidroksilnim protonom) ukazuje na uvođenje supstituenta u položaj C-5 tiazolidinonskog prstena. Elektron-privlačne grupe u položaju C-5 tiazolidinonskog prstena u istom smeru ali u različitom stepenu menjaju raspored elektronske gustine u molekulu, što se odražava na hemijska pomeranja vodonikovih i ugljenikovih atoma u NMR spektrima ovih jedinjenja. Signali protona vezanog za C-5 ugljenikov atom nalaze se na većem hemijskom pomeranju u odnosu na položaj signala odgovarajućih protona u 5-nesupstituisanim jedinjenjima **3.17** za 1,9-2,7 ppm, pri čemu veličina paramagnetnog pomeranja zavisi od jačine elektron-privlačnog dejstva supstituenta. Hemijska pomeranja signala C-5 ugljenika u ^{13}C NMR spektrima viša su

za oko 10-40 ppm u odnosu na pomeranja signala istih atoma kod tiazolidinona **3.17** (tabele 2 i 19). Najmanja promena u položaju signala uočava se kod 5-brom derivata **3.38a** ($\Delta\delta = +10,0$ ppm). U ovom slučaju manje paramagnetno pomeranje posledica je efekta teškog atoma koji deluje suprotno induktivnom (-I) efektu halogena i dovodi do povećanja ukupne zaštitne konstante C-5 ugljenika. Hemijska pomeranja C-2 atoma su kod sintetizovanih 5-supstituisanih jedinjenja niža za 3,8-5,8 ppm, a C-2' atoma viša za 1,0-3,4 ppm. Ukupan rezultat je smanjenje razlike ^{13}C NMR hemijskih pomeranja ugljenikovih atoma dvostruke veze, $\Delta\delta_{\text{C}2=\text{C}2'} = -4,8$ do $-9,2$ ppm, što znači da uvođenje elektron-privlačnih grupa u položaj C-5 tiazolidinonskog prstena smanjuje *push-pull* karakter dvostruke veze, najverovatnije induktivnim efektom.

Tabela 19. Odabrani ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih derivata **3.36-3.39** i **3.43a**

Jedinjenje	Rastvarač							
		NCH ₃	C(5)H	=C(2')H	=C(2)	$\Delta\delta_{\text{C}2\text{C}2'}$	C(4)O	CO _{egzo}
(Z)- 3.36a	DMSO- <i>d</i> ₆	30,20	72,49	92,14	155,08	62,94	^a	166,83
(Z)- 3.36a	CDCl ₃	30,02	72,12	92,84	154,47	61,63	^b	166,89
(Z)- 3.36b	DMSO- <i>d</i> ₆	30,42	72,16	97,02	157,51	60,49	^c	188,08
(Z)- 3.36b	CDCl ₃	30,37	72,01	97,01	157,64	60,63	^d	188,81
(Z)- 3.43a	CDCl ₃	30,32	72,92	94,10	152,73	58,63	166,57 i 166,86	
(Z)- 3.37a	DMSO- <i>d</i> ₆	29,84	73,29	90,61	155,92	65,31	172,40	166,50
(Z)- 3.38a	CDCl ₃	30,36	41,79	93,10	153,87	60,77	169,70	167,00
(Z)- 3.39a	CDCl ₃	30,57	55,79	93,03	153,59	60,56	169,12	166,95
(Z)- 3.39b	CDCl ₃	30,88	55,30	97,12	156,73	59,61	169,69	188,87
(Z)- 3.39c	CDCl ₃	30,50	56,24	95,05	150,24	55,19	169,11	166,04

^a 168,85 ili 170,12

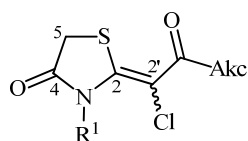
^b 168,56 ili 169,62

^c 169,12 ili 169,86

^d 169,40 ili 169,62

Zbog bliskosti signala nije moguće utvrditi koji signal potiče od karbonilnog ugljenika iz prstena, a koji od karbonilnog ugljenika acetoksi-grupe.

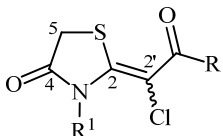
Tabela 20. Odabrani ^1H NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih vinil-hlorida **3.40a-f**



	Jedinjenje	Rastvarač	N-H/CH ₂ /CH ₃	C(5)H ₂
(<i>E</i>)- 3.40a	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,65	3,70
(<i>E</i>)- 3.40a	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,49	3,86
(<i>Z</i>)- 3.40b	Akc = C(=O)Ph, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,07	3,91
(<i>E</i>)- 3.40b	Akc = C(=O)Ph, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,76	3,77
(<i>Z</i>)- 3.40b	Akc = C(=O)Ph, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	2,83	4,09
(<i>E</i>)- 3.40b	Akc = C(=O)Ph, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,56	3,90
(<i>E</i>)- 3.40c	Akc = CONHPh, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,52	3,79
(<i>E</i>)- 3.40d	Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	CDCl ₃	3,59	3,64
(<i>E</i>)- 3.40d	Akc = CONH(CH ₂) ₂ Ph, R ¹ = CH ₃	DMSO- <i>d</i> ₆	3,46	3,72
(<i>E</i>)- 3.40e	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = CH ₂ Ph	CDCl ₃	5,54	3,80
(<i>Z</i>)- 3.40f	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = H	CDCl ₃	10,42	3,78
(<i>Z</i>)- 3.40f	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = H	DMSO- <i>d</i> ₆	10,70	4,00
(<i>E</i>)- 3.40f	Akc = CO ₂ Et, R ¹ = H	DMSO- <i>d</i> ₆	11,48	3,91

Položaj atoma hlora u jedinjenjima **3.40a-f** utvrđen je na osnovu odsustva singleta vinilnog vodonikovog atoma u ^1H NMR spektrima, a postojanjem singleta (2H) na 3,64-4,09 ppm koji potiče od protona metilenske grupe u položaju C(5) tiazolidinonskog prstena. U NMR spektrima izolovanih vinil-hlorida **3.40a-f** uočava se samo jedan set signala što ukazuje da se uvođenje hlora u vinilni položaj vrši stereoselektivno, imajući u vidu konfiguraciju egzociklične dvostruke veze. Jedini izuzetak je jedinjenje **3.40b**, sa benzoil-grupom na egzocikličnoj dvostrukoj vezi, koje je izolovano kao smesa diastereomera. Odnos diastereomera, određen integracijom odgovarajućih signala u ^1H NMR spektru izolovanog vinil-hlorida **3.40b**, iznosi 60:40.

Tabela 21. Odabrani ^{13}C NMR spektralni podaci 4-oksotiazolidinskih vinil-hlorida **3.40a-f**



3.40a: R = CO₂Et, R¹ = CH₃

3.40b: R = COPh, R¹ = CH₃

3.40c: R = CONHPh, R¹ = CH₃

3.40d: R = CONH(CH₂)₂Ph, R¹ = CH₃

3.40e: R = CO₂Et, R¹ = CH₂Ph

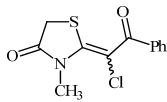
3.40f: R = CO₂Et, R¹ = H

Jedinjenje	Rastvarač	C(5)H ₂	NCH ₃ /CH ₂	=CCl	=C(2)	$\Delta\delta_{\text{C}2\text{C}2'}$	C(4)O	CO _{egzo}
(<i>E</i>)- 3.40a	CDCl ₃	31,81	34,70	93,02	153,49	60,47	173,80	165,14
(<i>E</i>)- 3.40a	DMSO- <i>d</i> ₆	31,73	34,64	90,60	155,63	65,03	174,53	164,62
(<i>Z</i>)- 3.40b	CDCl ₃	32,21	34,07	102,47	149,01	46,54	172,65	187,78
(<i>E</i>)- 3.40b	CDCl ₃	31,64	34,77	100,19	155,58	55,39	173,93	192,30
(<i>Z</i>)- 3.40b	DMSO- <i>d</i> ₆	32,29	33,93	100,57	151,49	50,92	173,41	187,28
(<i>E</i>)- 3.40b	DMSO- <i>d</i> ₆	31,35	34,43	98,27	157,29	59,02	174,39	191,31
(<i>E</i>)- 3.40c	DMSO- <i>d</i> ₆	31,45	34,32	92,56	151,48	58,92	174,15	162,88
(<i>E</i>)- 3.40d	CDCl ₃	31,96	34,52	93,98	150,09	56,11	173,94	164,30
(<i>E</i>)- 3.40d	DMSO- <i>d</i> ₆	31,34	34,20	93,00	149,59	56,59	174,13	163,85
(<i>E</i>)- 3.40e	CDCl ₃	31,69	48,74	93,42	152,25	58,83	174,19	165,09
(<i>Z</i>)- 3.40f	CDCl ₃	32,90	-	94,66	153,72	59,06	172,41	163,68
(<i>Z</i>)- 3.40f	DMSO- <i>d</i> ₆	33,34	-	92,90	155,76	62,86	173,98	162,18
(<i>E</i>)- 3.40f	DMSO- <i>d</i> ₆	33,96	-	89,64	154,63	64,99	174,57	163,73

Pošto kod sintetizovanih vinil-hlorida ne postoje protoni čiji bi se signali mogli iskoristiti za korelaciju primenom NOE eksperimenata, stereoemiju egzociklične dvostruke veze nije moguće odrediti direktno iz NMR podataka. Ipak, postojanje NMR podataka za oba konfiguraciona izomera jedinjenja **3.40b** omogućava stereoemijsku karakterizaciju primenom računskih metoda. Kao što je već istaknuto, upotrebom kvantno mehaničkih metoda izračunavanja moguće je veoma precizno predvideti NMR hemijska pomeranja,²⁸⁶ što omogućava razlikovanje stereoizomera poređenjem eksperimentalnih i izračunatih vrednosti. U tom smislu, strukture dva konfiguraciona izomera jedinjenja **3.40b** optimizovane su DFT izračunavanjem primenom B3LYP

funkcije i 6-31G** baznog seta,^{276,277} a zatim su NMR hemijska pomeranja izračunata primenom GIAO metode,^{287,288} na istom nivou teorije. Uticaj rastvarača na teorijski određene parametre uključen je u račun korišćenjem IEF-PCM metode,^{289,290} pri čemu su za ova izračunavanja korišćene strukture optimizovane u gasnoj fazi. Eksperimentalno dobijena i izračunata ¹H i ¹³C NMR hemijska pomeranja, kao i razlike u hemijskim pomeranjima, *Z*- i *E*-izomera jedinjenja **3.40b** značajni za određivanje konfiguracije egzociklične C=C dvostruke veze data su u Tabeli 22.

Tabela 22. Eksperimentalni i teorijski ¹H NMR i ¹³C NMR spektralni podaci vinil-hlorida **3.40b** značajni za određivanje konfiguracije egzociklične C=C dvostruke veze

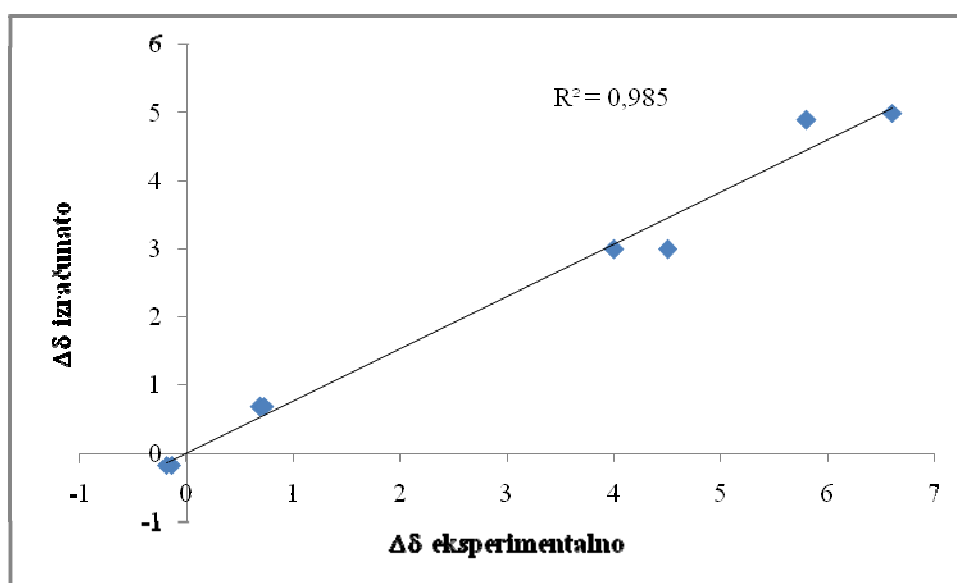
3.40b		¹ H NMR (ppm)				¹³ C NMR (ppm)			
		NCH ₃	Δδ ^a	CH ₂ S	Δδ ^a	=C(2)	Δδ ^a	CO _{egzo}	Δδ ^a
(<i>Z</i>)-	Eksperimentalno (CDCl ₃)	3,07	0,69	3,91	-0,14	149,0	6,6	187,8	4,5
(<i>E</i>)-		3,76		3,77		155,6		192,3	
(<i>Z</i>)-	Izračunato (CDCl ₃)	3,05	0,68	3,75	-0,17	159,0	5,0	185,7	3,0
(<i>E</i>)-		3,73		3,58		164,0		188,7	
(<i>Z</i>)-	Eksperimentalno (DMSO- <i>d</i> ₆)	2,83	0,73	4,09	-0,19	151,5	5,8	187,3	4,0
(<i>E</i>)-		3,56		3,90		157,3		191,3	
(<i>Z</i>)-	Izračunato (DMSO- <i>d</i> ₆)	3,05	0,69	3,84	-0,17	160,4	4,9	186,7	3,0
(<i>E</i>)-		3,74		3,67		165,3		189,7	

^a Razlika hemijskih pomeranja *Z*- i *E*-izomera.

Odlična korelacija izračunatih i eksperimentalnih vrednosti za razlike u hemijskim pomeranjima dva konfiguraciona izomera, prikazana na slici 3.14, omogućila je stereohemijsku karakterizaciju vinil-hlorida **3.40b**. Pripisivanjem ¹H NMR i ¹³C NMR signala izomerima jedinjenja **3.40b** utvrđeno je da u izolovanoj smesi prevladava izomer sa *Z*-konfiguracijom dvostruke veze. Računski je utvrđeno da razlika u energiji između *Z*- i *E*-izomera iznosi 0,79 kcal/mol (Tabela 23), što znači da je opaženi diastereomerni odnos u skladu sa procenjenom termodinamičkom stabilnošću izomera.

Vinil-hloridima **3.40a** i **3.40c-e**, koji su izolovani kao jedan stereoisomer, pripisana je *E*-konfiguracija dvostruke veze, na osnovu poređenja hemijskih pomeranja NCH₃ i CH₂S protona sa hemijskim pomeranjima istih protona kod jedinjenja **3.40b**. Ispravnost ovog postupka potvrđuju i izračunate relativne energije *Z*- i *E*-izomera

sintetizovanih vinil-hlorida prikazane u tabeli 23. Kao što se može uočiti, *E*-izomeri su stabilniji od *Z*-izomera, a značajna razlika u energiji u skladu je sa stereosektivnim nastajanjem samo jednog izomera. U slučaju jedinjenja **3.40f**, rezonancijom potpomognuto intramolekulsko N–H···O=C vodonično vezivanje helatnog tipa, energetski favorizuje nastajanje *Z*-izomera.



Slika 3.14. Korelacija između eksperimentalnih i izračunatih vrednosti razlika odabranih NMR hemijskih pomeranja (Tabela 22, $\Delta\delta$) *Z*- i *E*-izomera jedinjenja **3.40b**

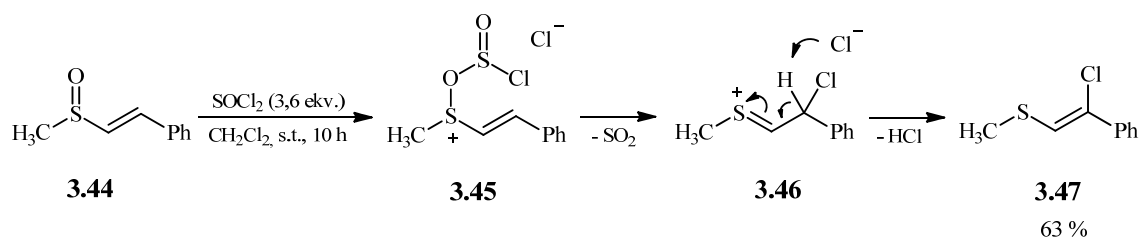
Tabela 23. Izračunate relativne energije,^a i eksperimentalno opaženi odnosi *Z*- i *E*-izomera 4-oksotiazolidinskih vinil-hlorida **3.40**

Jedinjenje	ΔE Z/E (kcal/mol)	Z/E odnos (%)
3.40a	1,34/0	0:100
3.40b	0/0,79	60:40
3.40c	1,24/0	0:100
3.40d	1,42/0	0:100
3.40e	0,78/0	0:100
3.40f	0/2,47	100:0

^a Energije dobijene na B3LYP/6-31G** nivou teorije.

3.4.1. Mehanizam reakcije 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida 3.20 sa tionil-hloridom

Na osnovu našeg proučavanja literature, nastajanje vinil-hlorida pod Pummerer-ovim reakcionim uslovima opaženo je samo u jednom slučaju (Shema 3.18).³²⁵ Prema predloženom mehanizmu, reakcija alkenil-sulfoksida **3.44** sa tionil-hloridom započinje građenjem sulfonijum-soli **3.45**, a zatim intramolekulskim premeštanjem, pri kojem dolazi do prenosa hloridnog jona na β -ugljenikov atom aktiviranog sulfoksida, nastaje β -supstituisan tionijum-jon **3.46**. Vodonikov atom u benzilnom položaju sada postaje još kiseliji zbog induktivnog efekta hlora, te dolazi do deprotonovanja, čime se prekida aditivna Pummerer-ova transformacija. Ne dolazi do uobičajenog uvođenja supstituenta u α -položaj, već apstrakcija protona i delokalizacija naelektrisanja rezultuje formiranjem β -hlorvinil-sulfida **3.47**. Sličnim reakcionim mehanizmom objašnjeno je regioselektivno uvođenje hlora u položaj dva 3-indolil- i 3-pirolilsulfoksida (*Opšti deo*, poglavlje 2.2.4.).¹⁴³

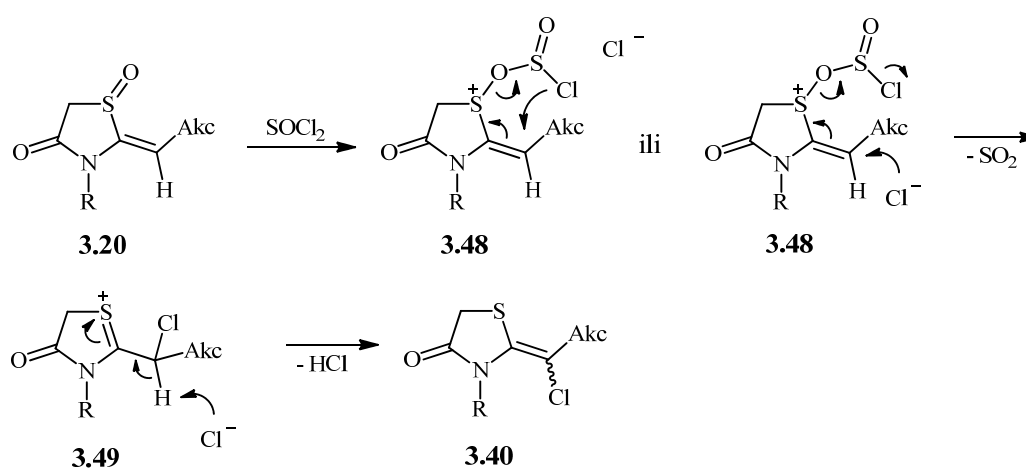


Shema 3.18

Po analogiji sa mehanizmom prevođenja sulfoksida elektrofilnim reagensima u α -supstituisane sulfide, transformacija tiazolidinskih *S*-oksida **3.20** u prisustvu tionil-hlorida započinje aktivacijom sulfoksida nukleofilnim napadom kiseonikovog atoma sulfinilne grupe na atom sumpora tionil-hlorida i pri tome nastaje sulfonijum-katjon **3.48** i hloridni-jon. Rukovodeći se gore navedenim literaturnim primerom, nastajanje vinil-hlorida **3.40**, može se tumačiti prekinutim aditivnim mehanizmom Pummerer-ove reakcije (Shema 3.19). Posle aktivacije sulfoksida dolazi do intra- ili intermolekulskog napada hloridnog jona na vinilni β -ugljenikov atom sulfonijum-jonskog intermedijera **3.48**, pri čemu se posle eliminacije sumpor-dioksida, stvara tionijum jon **3.49**. Preuzimanje protona vodi nastajanju vinil-hlorida **3.40**.

Međutim, ono što je potrebno objasniti jeste zašto je transformacija tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20** samo u prisustvu tionil-hlorida, pod blagim reakcionim uslovima, išla drugačijim reakcionim tokom. Na osnovu eksperimentalnih činjenica, imajući u vidu apsolutnu regioselektivnost pri nastajanju α -supstituisanih sulfida **3.36-3.39**, na osnovu raspodele elektronske gustine u proučavanim 2-alkiliden-4-

oksotiazolidinima, kao i na osnovu podataka iz literature koji se odnose na razliku u reaktivnosti α -aktiviranih i neaktiviranih sulfoksida,^{121,187} smatramo da je veća verovatnoća da će doći do uvođenja nukleofila u C(5) položaj tiazolidinonskog prstena, nego da će se izvršiti nukleofilni napad na egzociklični ugljenikov atom dvostruke veze. Favorizovanost α -funkcionalizacije β -keto-sulfoksidnog fragmenta pod Pummerer-ovim reakcionim uslovima, navodi na pomisao da se formiranje vinil-hlorida **3.40** ne vrši prema mehanizmu koji je predstavljen Shemom 3.19, već da je za opaženi eksperimentalni rezultat potrebno potražiti drugo mehanističko objašnjenje.

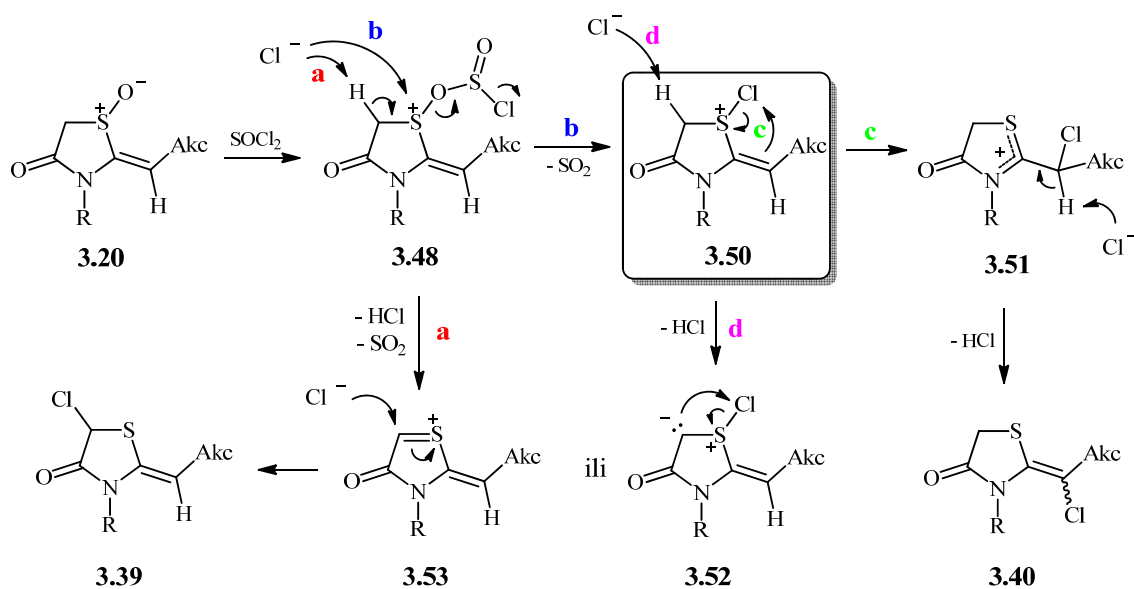


Shema 3.19

Pretpostavljeno je da je ključni intermedijer kojim se može objasniti zapaženi rezultat hlorsulfonijum-so **3.50**, koja može nastati nukleofilnim napadom hloridnog-jona na atom sumpora u aktiviranom sulfoksidu **3.48**, posle čega dolazi do eliminacije sumpor-dioksida i hloridnog-jona (Shema 3.20, put **b**). Nastajanje hlorsulfonijumskog intermedijera, u reakciji sulfoksida sa tionil-hloridom, postulirano je i dokazano od strane drugih autora (*Opšti deo*, poglavlje 2.3.).^{175,180,181,204,326,327}

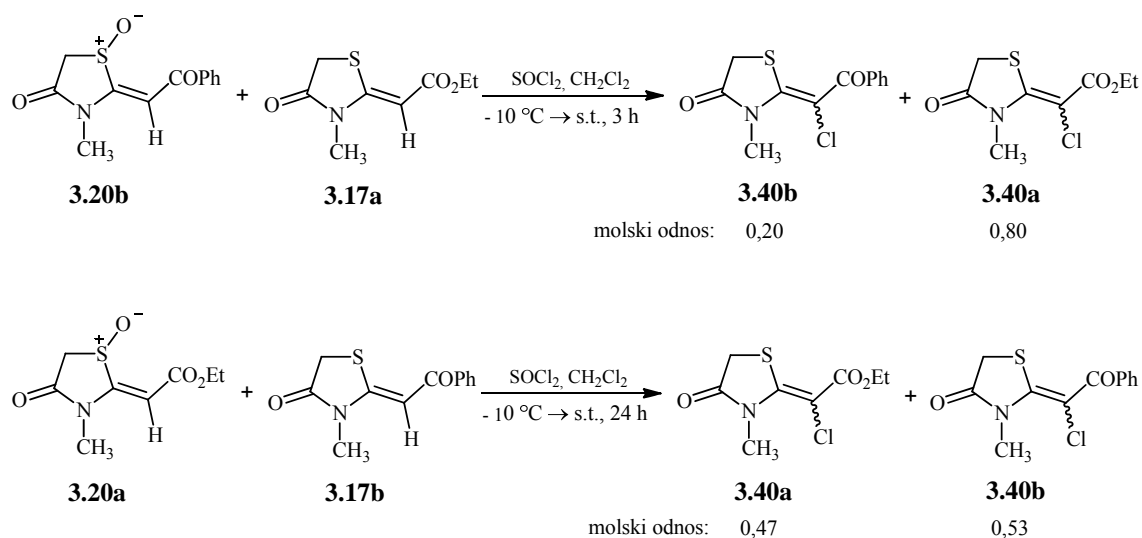
Poznato je da se hlorsulfonijum-soli mogu ponašati kao izvor pozitivnog hlora i da se njihovim *in situ* generisanjem može ostvariti elektrofilno hlorovanje različitih nukleofilnih centara u organskim molekulima.^{175,195,197,201,202,204,205,328} Imajući u vidu da je egzociklični ugljenikov atom dvostruke veze ispitivanih jedinjenja bogat elektronima, može se pretpostaviti da dolazi do intramolekulskog transfera elektrofilnog hlora sa sumpora na ugljenik, pri čemu nastaje rezonanciono stabilizovan katjonski intermedijer **3.51** (Shema 3.20, put **c**). Preuzimanjem protona dobija se vinil-hlorid **3.40**. Ono što favorizuje prekinutu aditivnu Pummerer-ovu reakciju jeste stvaranje stabilnog konjugovanog sistema. Mogućnost da se vrši intermolekulski transfer hlora, nastaje zbog stvaranja stabilnog konjugovanog sistema. Mogućnost da se vrši intermolekulski transfer hlora, nastaje zbog stvaranja stabilnog konjugovanog sistema.

odnosno elektrofilni napad na egzociklični ugljenikov atom dvostruke veze sulfoksida, odbačen je na osnovu činjenice da proučavani tiazolidninski *S*-oksidi ne reaguju sa *N*-hlorsukcinimidom, poznatim izvorom elektrofilnog hlora, pod sličnim reakcionim uslovima (CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$).



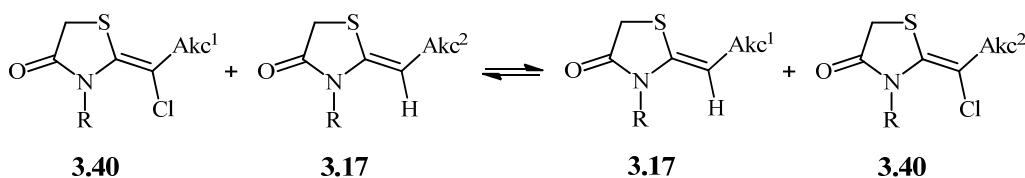
Kako bi se dokazalo da pri reakciji tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20** sa tionil-hloridom zaista nastaje hlorsulfonijum-jon **3.50**, kao i da ovaj intermedijer može biti izvor pozitivnog hlora, izvršeni su eksperimenti u kojima je smesa tiazolidinona i tiazolidinskog *S*-oksida koji imaju različite elektron-akceptorske grupe tretirana tionil-hloridom pod istim eksperimentalnim uslovima kao i pri preparativnom postupku (CH_2Cl_2 , $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{s.t.}$). U prvom ukrštenom eksperimentu pošlo se od ekvimolarne smese sulfoksida **3.20b** i tiazolidinona **3.17a**, dok je u drugom ukrštenom eksperimentu upotrebljena ekvimolarna smesa sulfoksida **3.20a** i tiazolidinona **3.17b** (Shema 3.21). U oba slučaja dolazi do reakcije čiji je rezultat nastajanje dva vinil-hlorida, **3.40a** i **3.40b**.

Kraće reakciono vreme i veća količina proizvoda dobijenog hlorovanjem tiazolidinona **3.17a**, ukazuje na to da je hlorsulfonijum-so **3.50**, nagrađena iz sulfoksida **3.20b**, znatno efikasniji donor pozitivnog hlora, a to je u skladu sa različitom elektron-akceptorskom sposobnošću benzoil- i etoksikarbonil-grupe. Kao jači elektron akceptor benzoil-grupa više destabilizuje hlorsulfonijum-so **3.50** čineći je reaktivnijom vrstom, odnosno boljim izvorom hloronijum-jona. Dokaz da pri ukrštenim eksperimentima dolazi do intermolekulskog transfera hlora sa jednog na drugi tiazolidinonski molekul potiče od činjenice da tiazolidinoni **3.17a** i **3.17b** ne reaguju sa tionil-hloridom.



Shema 3.21

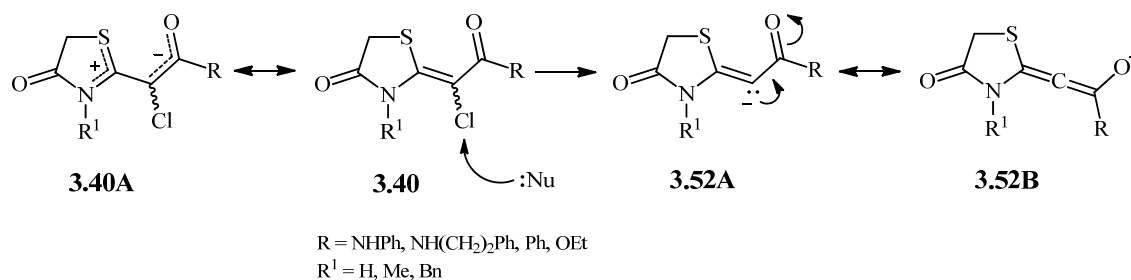
Rezultati dobijeni ukrštenim eksperimentima podržavaju intermolekulski penos hlora, ali još uvek ne isključuju mehanizam prikazan u shemi 3.19: vinil-hloridi **3.40b** (Shema 3.21, prvi eksperiment) i **3.40a** (Shema 3.21, drugi eksperiment) mogu nastati intramolekulskim napadom hloridnog jona na vinilni β -ugljenikov atom sulfonijum-jonskog intermedijera **3.48**. Tako formirani vinil-hloridi **3.40a** i **3.40b** mogli bi izvršiti elektrofilno hlorovanje elektronima bogate dvostruke veze drugog tiazolidinonskog molekula **3.17** (Shema 3.22), što bi takođe dovelo do nastajanja smese dva vinil-hlorida.



Shema 3.22

Na osnovu rezultata naših ranijih istraživanja o reaktivnosti 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih vinil-bromida, tačnije na osnovu opširnog proučavanja halofilnih reakcija ovih molekula sa različitim neutralnim i anjonskim nukleofilima,^{208-212,329} ne treba odbaciti mogućnost da i sami vinil-hloridi **3.40** mogu biti izvor pozitivnog hlora. *Push-pull* karakter egzociklične C=C dvostruke veze slabi $n_X \rightarrow \pi^*_{C=C}$ (X = Cl, Br) elektronsku interakciju,³³⁰ karakterističnu za klasične vinil-halogenide, što zajedno sa stabilizacijom nastalog vinilnog karbanjona **3.52A**, delokalizacijom elektrona u smeru

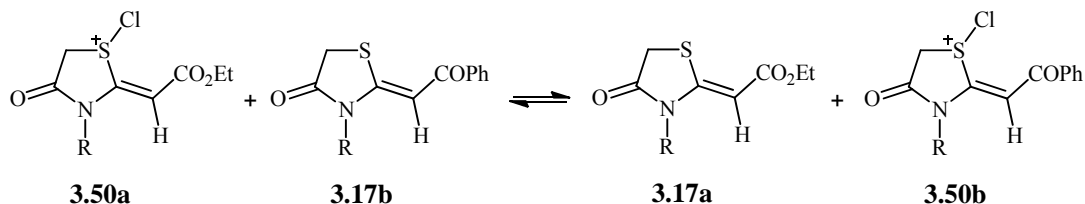
elektron-akceptorske grupe (struktura **3.52B**), ima za posledicu povećanje mogućnosti za apstrakciju atoma halogena nukleofilnim reagensima (Shema 3.23).



Shema 3.23

Kako bi odbacili ovu mogućnost i time dokazali da je hlorsulfonijum-jon **3.50** intermedijer koji ima ulogu prenosioca hloronijum-jona, smesa vinil-hlorida **3.40b**, tiazolidinona **3.17a** i tionil-hlorida podvrgnuta je reakcionim uslovima koji su identični primenjenim pri ukrštenim eksperimentima (Shema 3.21). Analizom reakcione smese NMR spektroskopijom utvrđeno je da ne dolazi do nastajanja vinil-hlorida **3.40a**, što ukazuje da se ne vrši intermolekulski transfer hlora između vinilnih položaja dva tiazolidinonska molekula.

Iako se činilo da su izvedeni eksperimenti dali konačan dokaz za mehanizam elektrofilnog hlorovanja dvostruke veze, ipak je postojala još jedna mogućnost koja bi išla u prilog klasičnom mehanizmu prekinute Pummerer-ove reakcije (Shema 3.19), a koji uključuje nukleofilni napad hlorida na aktiviranu dvostruku vezu intermedijera **3.48** ili **3.50** (Shema 3.20). Naime, u literaturi je opisana razmena hloronijum-jona između hlorsulfonijum-soli i sulfida (*Opšti deo*, poglavlje 2.3.).^{175,193,194,331} Primenjeno na izvedene ukrštene eksperimente, ovo bi vodilo stvaranju smese hlorsulfonijum-soli **3.50a** i **3.50b** (Shema 3.24).



Shema 3.24

Nukleofilni napad hlorida na β -vinilni ugljenik dao bi istu smesu vinil-hlorida koja je dobijena u ukrštenim eksperimentima prikazanim u Shemi 3.21. Međutim, ovakav mehanizam se ne čini mnogo verovatnim, jer rezonanciona interakcija sumpora i

azota sa dvostrukom vezom čini da je β -ugljenik nukleofilniji od sumpora, što ide u prilog direktnom transferu hloronijum-jona sa atoma sumpora jednog na dvostruku vezu drugog tiazolidina. Ovu pretpostavku potkrepljuje i činjenica da u reakciji proučavanih tiazolidinona **3.17a** i **3.17b** sa izvorom elektrofilnog hlora, *N*-hlorskcinimidom, dolazi isključivo do supstitucije vinilnog vodonika atomom hlora.

Pod reakcionim uslovima pod kojima u reakciji tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20a-f** sa tionil-hloridom nastaju vinil-hloridi **3.40a-f**, reakcijom sulfoksida **3.20a** sa tionil-bromidom dobija se samo 5-brom-derivat **3.38a** (Tabela 17, odrednica 11). Iako je veza između atoma sumpora i broma znatno polarizabilnija od veze između sumpora i hlora, zbog čega bromsulfonijumove soli imaju širu sintetičku primenu u reakcijama elektrofilnog halogenovanja u odnosu na hlorsulfonijum soli,³³² naša istraživanja,²⁰⁹ kao i radovi drugih autora na sličnim sistemima,^{13,234,243,333} navode na zaključak da interakcije sterno zahtevnijeg atoma broma i supstituenta na azotovom atomu u prstenu onemogućavaju uvođenje broma u vinilni položaj *N*-supstituisanih tiazolidinona. Usled toga, hemijska transformacija sulfoksida **3.20a** sledi put klasičnog Pummerer-ovog premeštanja, dajući kao jedini proizvod α -bromsulfid **3.38a**.

Ukoliko se reakcija sa tionil-hloridom izvodi na značajno višoj temperaturi (toluen, 110 °C), menja se pravac hemijske transformacije ispitivanih tiazolidinonskih *S*-oksida. Promena reakcionih uslova omogućila je regioselektivno dobijanje 5-hlor-derivata **3.39a-c** (Tabela 17, odrednice 12-14). Pretpostavljeno je da se pod ovim uslovima reakcija vrši klasičnim Pummerer-ovim premeštanjem. Posle preuzimanja protona iz položaja C(5) hlorsulfonijum-jona **3.50** (Shema 3.20, put d), nastali ilid **3.52** može intramolekulski apstrahovati hloronijum-jon, ili dolazi do reakcije eliminacije, posle čega proizvod **3.39** nastaje nukleofilnim napadom hloridnog anjona na elektrofilni C(5) ugljenikov atom tionijum-jonskog intermedijera **3.53**. Alternativno, tionijum-jonski intermedijer **3.53** može nastati preuzimanjem protona iz α -položaja sulfonijum-katjona **3.48** uz eliminaciju sumpor-dioksida i hloridnog anjona (Shema 3.20, put a).

Da bi se utvrdilo da li promena reakcionih uslova u potpunosti menja tok reakcije, ili su proizvodi **3.39a-c** rezultat termodinamički kontrolisane reakcije, vinil-hloridi **3.40a** i **3.40b** zagrevani su sa tionil-hloridom u toluenu, pri čemu nije došlo ni do kakve promene. To znači da povišenje reakcione temperature usmerava reakciju supstrata **3.20a-c** ka klasičnoj Pummerer-ovoj reakciji, odnosno stvaranju α -supstituisanih sulfida (5-funkcionalizovanih tiazolidinona u datom slučaju). Dakle, pažljivim izborom reakcionih uslova može se kontrolisati regioselektivnost reakcije sulfoksida **3.20** sa tionil-hloridom. Pored toga, ukršteni eksperimenti su pokazali da pod energičnijim uslovima, pri kojima se stvaraju α -hlor derivati **3.39**, ne dolazi do intermolekulskog transfera hlora sa jednog na drugi tiazolidinonski molekul.

4. EKSPERIMENTALNI DEO

4.1. OPŠTE NAPOMENE

Tačke topljenja određene su na aparatu marke Stuart, model SMP10, i nisu korigovane.

Infracrveni spektri snimljeni su na Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometru 1725X, i vrednosti su date kao talasni brojevi (cm^{-1}). Uzorci su pripremljeni u obliku KBr-pilule ili kapilarnog filma.

NMR spektri snimljeni su na Varian Gemini 2000 spektrometru na 200 MHz (^1H) i 50,3 MHz (^{13}C), i na Bruker Ultrashield Advance III spektrometru na 500 MHz (^1H) i 125,8 MHz (^{13}C). Hemijska pomeranja su data u δ jedinicama (ppm), a konstante kuplovanja (J) u hercima (Hz). Kao interni standard korišćen je tetrametilsilan, a uz svaki spektar naveden je rastvarač u kome je sniman.

ESI-MS (HRMS) maseni spektri sintetizovanih jedinjenja snimljeni su na Agilent Technologies 1200 instrumentu koji je opremljen sa Zorbax Eclipse Plus C18 (100 mm \times 2,1 mm i.d. 1,8 μm) kolonom i DAD detektorom (190-450 nm) u kombinaciji sa 6210 TOF LC/MS detektorom u pozitivnom modu. Odgovarajuće vrednosti su: kapilarni napon 4 V, temperatura gasa 350 $^{\circ}\text{C}$, protok gasa za isparavanje 12 L/min, pritisak raspršivača 45 psig, napon fragmentora 70 V.

Elementarna analiza urađena je u Laboratoriji za mikroanalizu Centra za hemiju IHTM, na Hemijskom fakultetu u Beogradu.

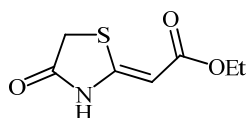
Za hromatografiju na tankom sloju upotrebljen je silika-gel G (10-13% gipsa) nanesen na mikroskopske staklene pločice, a detekcija je vršena parama joda ili prskanjem sa 50% sumpornom kiselinom, a zatim zagrevanjem,

Teorijska izračunavanja urađena su korišćenjem programa *Gaussian* 03,³³⁴ i *Gaussian* 09.³³⁵ Strukture ispitivanih jedinjenja optimizovane su na DFT nivou, korišćenjem B3LYP funkcije i 6-31G* i 6-31G** baznog seta, u gasnoj fazi.^{276,277} Izračunavanjem vibracionih frekvencija, na istom teorijskom nivou, dobijeni su termohemijski parametri i potvrđena je priroda stacionarnih tačaka. Hemijska pomeranja, kao relativne vredosti u odnosu na tetrametilsilan, izračunata su primenom GIAO metode,^{287,288} na istom teorijskom nivou, u gasnoj fazi i u prisustvu rastvarača. Za simulaciju uticaja rastvarača na teorijski određene NMR parametre primenjen je IEF-PCM model.^{289,290}

4.2. SINTEZA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1-3.3

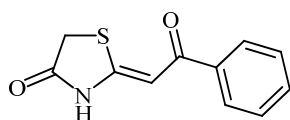
4.2.1. SINTEZA 5-NESUPSTITUISANIH 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1a-e

4.2.1.1. (Z)-Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.1a)



Smesa od 4,00 g (3,76 mL; 35,40 mmola) etil-cijanoacetata (**3.24a**), 7,31 g (6,67 mL, 60,89 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,2653 g; 1,92 mmola) u 70 mL etanola zagrevana je da refluktuje 5 časova, ohlađena do sobne temperature, a zatim stavljena u friz. Formirani kristali su procedeni i isprani etanolom, a iz filtrata je izdvojena dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 4,44 g (67%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. 158-161 °C (lit. 154-155 °C²³⁴). IR (KBr): $\nu = 3246, 1722, 1660, 1566, 1451, 1385, 1294, 1253, 1151, 871, 798, 749 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz), 3,78 (s, 2H, CH₂S), 4,06 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7,1 Hz), 5,44 (s, 1H, =CH), 11,58 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,56 (CH₃), 32,58 (CH₂S), 59,24 (CH₂O), 88,64 (=CH(C2')), 159,24 (=C(C2)), 167,27 (CO_{est}ar), 174,46 (CO_{lakt}am). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,28 (t, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz), 3,74 (s, 2H, CH₂S), 4,20 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7,1 Hz), 5,60 (s, 1H, =CH), 9,22 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 14,33 (CH₃), 32,61 (CH₂S), 60,16 (CH₂O), 91,53 (=CH(C2')), 155,62 (=C(C2)), 167,82 (CO_{est}ar), 174,43 (CO_{lakt}am).

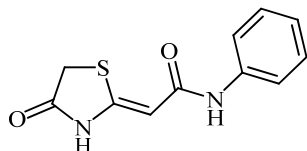
4.2.1.2. (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.1b)



Smesa od 2,95 g (20,32 mmola) cijanoacetofenona (**3.24b**), 4,70 g (4,41 mL, 35,02 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,158 g; 1,15 mmola) u 32 mL etanola zagrevana je da refluktuje 7 časova, a zatim ohlađena do sobne temperature. Talog, koji je nastajao još u toku zagrevanja, proceden je i ispran etanolom. Dobijeno je 3,68 g (78%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. 225-227 °C (lit. 215-216 °C²³⁴). IR (KBr): $\nu = 3205, 3082, 1726, 1609, 1574, 1507,$

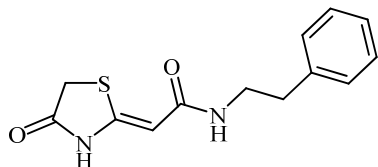
1461, 1311, 1252, 1189, 810, 779, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,82 (s, 2H, CH_2), 6,82 (s, 1H, =CH), 7,43-7,63 (m, 3H, *m*- i *p*-fenil), 7,82-7,86 (m, 2H, *o*-fenil), 11,88 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 32,51 (CH_2), 94,50 (=CH($\text{C}2'$)), 127,22 (*o*-fenil), 128,98 (*m*-fenil), 132,26 (*p*-fenil), 138,45 (C1-fenil), 162,65 (=C($\text{C}2$)), 174,99 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$), 187,39 (CO_{keton}).

4.2.1.3. (Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid (3.1c)



Smesa od 4,00 g (25 mmola) cijano-*N*-feniletanamida (**3.24c**), 5,15 g (4,70 mL, 42,92 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,1870 g; 1,36 mmola) u 50 mL etanola zagrevana je da refluktuje 0,5 časa. Posle dodatka još 10 mL etanola refluktovanje je nastavljeno još 6,5 časova, posle čega je smesa ohlađena do sobne temperature. Talog, koji je nastajao još u toku zagrevanja, proceden je i ispran etanolom. Dobijeno je 5,65 g (97%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. 287-289 °C. IR (KBr): ν = 3291, 3250, 3200, 3138, 3084, 1707, 1666, 1618, 1583, 1550, 1319, 1246, 1155, 836, 814, 780, 752, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,70 (s, 2H, CH_2), 5,80 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *p*-fenil, J = 7,6 Hz), 7,26 (t, 2H, *m*-fenil, J = 7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, *o*-fenil, J = 7,6 Hz), 9,82 (s, 1H, NH_{amid}), 11,54 (širok s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 32,26 (CH_2), 92,75 (=CH($\text{C}2'$)), 118,78 (*o*-fenil), 122,65 (*p*-fenil), 128,88 (*m*-fenil), 140,08 (C1-fenil), 154,67 (=C($\text{C}2$)), 165,59 (CO_{amid}), 174,49 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); CIMS: m/z . 235 ($M + 1$); UV (DMSO): λ_{max} (ϵ) 307,3 nm (27800); Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 56,39; H, 4,30; N, 11,96; S, 13,69; nađeno: C, 56,17; H, 4,38; N, 11,92; S, 13,65.

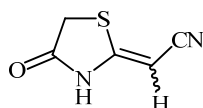
4.2.1.4. (Z)-(4-Oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamid (3.1d)



Smesa od 3,94 g (20,96 mmol) cijano-*N*-(2-feniletil)etanamida (**3.24d**), 4,33 g (3,95 mL, 36,06 mmola) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,1571 g; 1,14 mmola) u 42 mL etanola zagrevana je da refluktuje 5

časova, a zatim ohlađena do sobne temperature. Talog, koji je nastajao još u toku zagrevanja, proceden je i ispran etanolom. Dobijeno je 4,53 g (85%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. (100 °C promena) 205-206 °C. IR (KBr): $\nu = 3312, 3166, 3055, 1699, 1640, 1565, 1497, 1463, 1311, 1267, 1184, 886, 818, 787, 729, 692 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,71 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,25-3,35 (m, 2H, NCH₂), 3,63 (s, 2H, CH₂S), 5,59 (s, 1H, =CH), 7,15-7,33 (m, 5H, Ph), 7,83 (t, 1H, NH_{amid}, $J = 5,4 \text{ Hz}$), 11,27 (s, 1H, NH_{laktam}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 32,13 (CH₂S), 35,66 (CH₂Ph), 40,28 (NCH₂), 92,74 (=CH(C2')), 126,29 (*p*-fenil), 128,57 (*o*-fenil), 128,88 (*m*-fenil), 139,87 (C1-fenil), 151,92 (=C(C2)), 166,78 (CO_{amid}), 174,28 (CO_{laktam}); CIMS: m/z 263 (M + 1); UV (DMSO): λ_{max} (ϵ) 283,2 nm (23150); Elementarna analiza, izračunato za C₁₃H₁₄N₂O₂S: C, 59,52; H, 5,38; N, 10,68; S, 12,22; nađeno: C, 59,47; H, 5,38; N, 10,61; S, 12,51.

4.2.1.5. (4-Oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.1e)

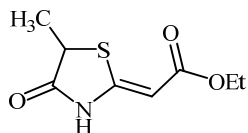


Smesa od 3,99 g (60,41 mmol) malononitrila (**3.24e**), 7,25 g (6,61 mL, 60,41 mmol) etil-merkptoacetata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,4530 g; 3,28 mmola) u 70 mL etanola zagrevana je da refluktuje 2 časa, ohlađena do sobne temperature, a zatim stavljena u friz. Formirani talog, braonkaste boje, proceden je i ispran etanolom. Dobijeno je 6,01 g (71%) proizvoda, kao smesa izomera, t.t. 179-181 °C (lit. 187 °C²³⁴). IR (KBr): $\nu = 3153, 3102, 2220, 2185, 1724, 1617, 1503, 1426, 1280, 1150, 795, 765, 715 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): (*Z*-izomer) δ 3,99 (s, 2H, CH₂), 4,90 (s, 1H, =CH), 7,54 (jako širok signal, NH), (*E*-izomer) δ 3,86 (s, 2H, CH₂), 4,54 (s, 1H, =CH), 7,54 (jako širok signal, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): (*Z*-izomer) δ 34,29 (CH₂), 66,08 (=CH(C2')), 118,46 (CN), 162,27 (=C(C2)), 174,99 (CO), (*E*-izomer) δ 35,00 (CH₂), 62,77 (=CH(C2')), 118,46 (CN), 162,27 (=C(C2)), 174,99 (CO).

4.2.2. SINTEZA 5-METIL-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA

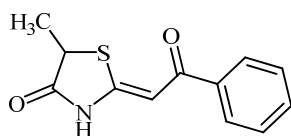
3.2a-e

4.2.2.1. (Z)-Etil-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.2a)



Smesa od 0,49 g (0,46 mL; 4,33 mmola) etil-cijanoacetata (**3.24a**), 1,00 g (0,94 mL, 7,48 mmola) etil-2-merkaptopropanoata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,0335 g; 0,24 mmola) u 6,9 mL etanola zagrevana je da refluktuje 6 časova, ohlađena do sobne temperature, a zatim stavljena u friz. Formirani kristali su procedeni i isprani etanolom, a iz filtrata je izdvojena dodatna količina proizvoda, koji je ispran smesom etanol/voda 1:2 (v/v). Dobijeno je 0,37 g (42%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. 117-118 °C (lit. 123 °C²³⁴). IR (KBr): $\nu = 3156, 3080, 1726, 1657, 1603, 1453, 1372, 1301, 1251, 1164, 882, 806, 769 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,46 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,06 (q, 3H, CH_2O i CHS, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 5,44 (s, 1H, =CH), 11,51 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,54 (CH_3CH_2), 18,67 (CH_3CH), 41,38 (CHS), 59,25 (CH_2O), 88,68 (=CH(C2')), 157,26 (=C(C2)), 167,13 (CO_{estar}), 177,14 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

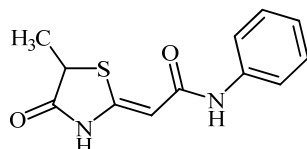
4.2.2.2. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.2b)



Smesa od 0,59 g (4,09 mmola) cijanoacetofenona (**3.24b**), 0,94 g (0,88 mL, 7,03 mmola) etil-2-merkaptopropanoata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,0316 g; 0,23 mmola) u 6,5 mL etanola zagrevana je da refluktuje 5 časova. Kristali, koji su nastali posle hlađenja reakcione smese do sobne temperature, procedeni su i isprani etanolom. Dobijeno je 0,60 g (63%) proizvoda, supstance bele boje, t.t. (80-82 °C, 90-95 °C promene) 209-211 °C. IR (KBr): $\nu = 3254, 3082, 1708, 1627, 1598, 1576, 1522, 1453, 1370, 1309, 1250, 1181, 813, 780, 748, 698 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,50 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,08 (q, 1H, CHS, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 6,80 (s, 1H, =CH), 7,48-7,63 (m, 3H, *m*- i *p*-fenil), 7,83-7,87 (m, 2H, *o*-fenil), 11,80 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 18,31 (CH_3CH), 41,03 (CHS), 94,54 (=CH(C2')), 127,26 (*o*-fenil), 129,00 (*m*-fenil), 132,30 (*p*-fenil), 138,51 (C1-fenil),

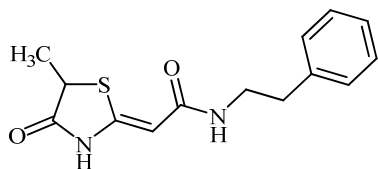
160,59 (=C(C2)), 177,72 (CO_{laktam}), 187,46 (CO_{keton}); CIMS: m/z 234 (M + 1); UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 334,9 nm (23300); Elementarna analiza, izračunato za C₁₂H₁₁NO₂S: C, 61,78; H, 4,75; N, 6,00; S, 13,75; nađeno: C, 61,60; H, 4,70; N, 6,03; S, 13,97.

4.2.2.3. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.2c)



Smesa od 6,00 g (37,50 mmola) cijano-*N*-feniletanamida (**3.24c**), 8,64 g (8,10 mL, 64,50 mmola) etil-2-merkaptopropanoata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,2900 g; 2,10 mmola) u 60 mL etanola zagrevana je da refluktuje 6,5 časova. Talog, koji se izdvojio u toku poslednjeg časa zagrevanja i u toku hlađenja reakcione smese do sobne temperature, proceden je i ispran etanolom, a iz filtrata je izdvojena dodatna količina proizvoda, tako da je ukupno dobijeno 8,36 g (90%) proizvoda, jedinjenja bele boje, t.t. 208 °C. IR (KBr): ν = 3312, 3198, 3173, 3125, 3054, 1707, 1646, 1599, 1560, 1534, 1497, 1372, 1313, 1278, 1246, 1157, 841, 806, 748, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,45 (d, 3H, CH₃CH, J = 7,2 Hz), 3,98 (q, 1H, CHS, J = 7,2 Hz), 5,80 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *p*-fenil, J = 7,3 Hz), 7,27 (t, 2H, *m*-fenil, J = 7,8 Hz), 7,60 (d, 2H, *o*-fenil, J = 7,8 Hz), 9,85 (s, 1H, NH_{amid}), 11,52 (s, 1H, NH_{laktam}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 18,89 (CH₃CH), 40,99 (CHS), 92,79 (=CH(C2')), 118,82 (*o*-fenil), 122,68 (*p*-fenil), 128,89 (*m*-fenil), 140,07 (C1-fenil), 152,65 (=C(C2)), 165,47 (CO_{amid}), 177,12 (CO_{laktam}); EIMS: m/z (rel. intenzitet) 248 (33, M⁺), 156 (21), 128 (11), 93 (100), 77 (6); UV (DMSO): λ_{\max} (ϵ) 305,5 nm (34400); Elementarna analiza, izračunato za C₁₂H₁₂N₂O₂S: C, 58,05; H, 4,87; N, 11,28; S, 12,91; nađeno: C, 57,94; H, 4,84; N, 11,08; S, 12,98.

4.2.2.4. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.2d)

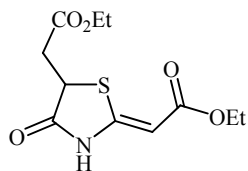


Smesa od 0,80 g (4,27 mmola) cijano-*N*-(2-feniletil)etanamida (**3.24d**), 0,98 g (0,92 mL, 7,35 mmola) etil-2-merkaptopropanoata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,0330 g; 0,24 mmola) u 6,8 mL etanola zagrevana je da refluktuje 8 časova. Kristali, koji su nastali posle hlađenja reakcione smese do sobne temperature,

procedeni su i isprani etanolom. Dobijeno je 0,95 g (80%) proizvoda, sjajnih, sitnih kristala bele boje, t.t. (82 °C promena) 195 °C. IR (KBr): $\nu = 3295, 3084, 3054, 1702, 1644, 1576, 1499, 1456, 1374, 1314, 1275, 1184, 823, 786, 735, 699 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,41 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 2,71 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,24-3,35 (m, 2H, NCH_2), 3,89 (q, 1H, CHS , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 5,57 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,16-7,33 (m, 5H, Ph), 7,84 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,4 \text{ Hz}$), 11,23 (proširen s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 19,02 (CH_3CH), 35,62 (CH_2Ph), 40,26 (NCH_2), 40,56 (CHS), 92,68 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 126,25 (p -fenil), 128,53 (o -fenil), 128,84 (m -fenil), 139,87 ($\text{C}1$ -fenil), 149,96 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 166,64 (CO_{amid}), 176,94 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); CIMS: m/z 277 ($\text{M} + 1$); UV (DMSO): λ_{max} (ϵ) 284,0 nm (27200); Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 60,85; H, 5,84; N, 10,14; S, 11,60; nađeno: C, 60,54; H, 5,83; N, 10,11; S, 11,69.

4.2.3. SINTEZA 5-ETOKSIKARBONILMETIL-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.3a-e

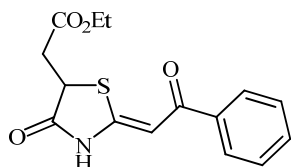
4.2.3.1. (Z)-Etil-(5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.3a)



Smesa od 4,01 g (35,45 mmola) etil-cijanoacetata (**3.24a**), 11,25 g (54,54 mmola) dietil-merkaptobutandioata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,1815 g; 1,31 mmola) u 50 mL etanola zagrevana je da refluktuje 7 časova, posle čega je ohlađena do sobne temperature. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a uljasti ostatak hromatografisan na koloni sa 80 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 9,41 g (97%) proizvoda, kristalne supstance bele boje, t.t. 109-110 °C. IR (KBr): $\nu = 3188, 3122, 3079, 1722, 1691, 1605, 1474, 1380, 1298, 1196, 1144, 817, 725 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,19 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 2,95 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,6 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 7,8 \text{ Hz}$), 3,04 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,6 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,6 \text{ Hz}$), 4,06 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,10 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,28 (dd, 1H, CH_XS , $J_{AX} = 7,8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,6 \text{ Hz}$), 5,44 (s, 1H, $=\text{CH}$), 11,60 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,16 (CH_3CH_2), 14,45 (CH_3CH_2), 36,50 (CH_2COO),

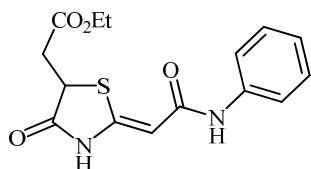
42,61 (CHS), 59,29 (CH₂O), 60,87 (CH₂O), 88,86 (=CH(C2')), 157,84 (=C(C2)), 167,24 (CO_{est}ar), 170,42 (CO_{est}ar), 175,41 (CO_{lakt}am). Elementarna analiza, izračunato za C₁₁H₁₅NO₅S: C, 48,34; H, 5,53; N, 5,12; S, 11,73; nađeno: C, 48,12; H, 5,35; N, 5,36; S, 11,95.

4.2.3.2. (Z)-(5-Etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.3b)



Smesa od 4,00 g (27,55 mmola) cijanoacetofenona (**3.24b**), 9,66 g (46,85 mmola) dietil-merkaptobutandioata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,207 g; 1,49 mmola) u 40 mL etanola zagrevana je da refluktuje 7,5 časova, posle čega je ohlađena do sobne temperature, a zatim stavljena u frižider. Formirani kristali su procedeni i isprani etanolom, a iz filtrata je izolovana dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 6,09 g (72%) proizvoda, pahuljičaste supstance bele boje, t.t. 126-127 °C (lit. 126-127 °C²²³). IR (KBr): $\nu = 3449, 3107, 3082, 1719, 1611, 1521, 1376, 1318, 1247, 1200, 817, 784, 706, 687 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, CH₃CH₂, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 2,99 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 17,6 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 7,6 \text{ Hz}$), 3,07 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 17,6 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,6 \text{ Hz}$), 4,11 (q, 2H, CH₂O, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,28 (dd, 1H, CH_XS, $J_{AX} = 7,6 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,6 \text{ Hz}$), 6,78 (s, 1H, =CH), 7,46-7,62 (m, 3H, *m*- i *p*-fenil), 7,81-7,86 (m, 2H, *o*-fenil), 11,93 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,49 (CH₃CH₂), 36,40 (CH₂COO), 42,54 (CHS), 61,15 (CH₂O), 94,94 (=CH(C2')), 127,53 (*o*-fenil), 129,31 (*m*-fenil), 132,62 (*p*-fenil), 138,74 (C1-fenil), 161,56 (=C(C2)), 170,72 (CO_{est}ar), 176,30 (CO_{lakt}am), 187,77 (CO_{ket}on).

4.2.3.3. (Z)-(5-Etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid (3.3c)



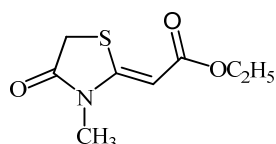
Smesa od 1,50 g (9,36 mmola) cijano-*N*-feniletanamida (**3.24c**), 3,33 g (16,14 mmola) dietil-merkaptobutandioata i katalitičke količine anhidrovanog kalijum-karbonata (0,0720 g; 0,51 mmola) u 15 mL etanola zagrevana je da refluktuje 7 časova, posle čega je ohlađena do sobne temperature, a zatim stavljena u frižider. Formirani

kristali su procedeni i isprani etanolom, a iz filtrata je izolovana dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 2,48 g (83%) proizvoda, pahuljičaste supstance bele boje, t.t. 182-184 °C (lit. 183-185 °C²²³). IR (KBr): $\nu = 3370, 3169, 3060, 3018, 1720, 1699, 1669, 1599, 1582, 1539, 1375, 1316, 1248, 1198, 1149, 827, 796, 747, 690 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,19 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,1 Hz), 2,91 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, *J*_{AB} = 17,3 Hz, *J*_{AX} = 7,9 Hz), 3,02 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, *J*_{AB} = 17,3 Hz, *J*_{BX} = 4,6 Hz), 4,10 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7,1 Hz), 4,19 (dd, 1H, CH_XS, *J*_{AX} = 7,9 Hz, *J*_{BX} = 4,6 Hz), 5,79 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *p*-fenil, *J* = 7,3 Hz), 7,26 (t, 2H, *m*-fenil, *J* = 7,6 Hz), 7,58 (d, 2H, *o*-fenil, *J* = 7,6 Hz), 9,84 (s, 1H, NH_{amid}), 11,57 (s, 1H, NH_{laktam}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,59 (CH₃CH₂), 37,19 (CH₂COO), 42,44 (CHS), 61,16 (CH₂O), 93,34 (=CH(C2')), 119,18 (*o*-fenil), 123,08 (*p*-fenil), 129,27 (*m*-fenil), 140,43 (C1-fenil), 153,54 (=C(C2)), 165,89 (CO_{amid}), 170,88 (CO_{estar}), 175,68 (CO_{laktam}).

4.3. N-ALKILOVANJE 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1-3.3

4.3.1. N-ALKILOVANJE 5-NESUPSTITUISANIH 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.1

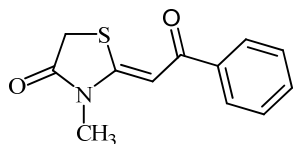
4.3.1.1. (Z)-Etil-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17a)



Smesa od 1,170 g (6,25 mmol) (Z)-etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.1a**) i 0,864 g (6,25 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 15 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,43 mL (0,976 g, 6,88 mmol) metil-jodida metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (1 h) u reakcionu smesu je dodato 45 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 0,944 g (75%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 99-100 °C. IR(KBr): $\nu = 2982, 2942, 1708, 1676, 1562, 1427, 1366, 1340, 1275, 1180, 1118, 805 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,20

(t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 3,08 (s, 3H, NCH_3), 3,85 (s, 2H, CH_2S), 4,10 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz), 5,57 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,53 (CH_3CH_2), 29,90 (NCH_3), 31,56 (CH_2S), 59,41 (OCH_2), 89,61 (=CH($\text{C}2'$)), 159,69 (=C($\text{C}2$)), 167,16 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,70 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,30 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 3,17 (s, 3H, NCH_3), 3,72 (s, 2H, CH_2S), 4,22 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz), 5,49 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,31 (CH_3CH_2), 29,88 (NCH_3), 31,77 (CH_2S), 60,01 (OCH_2), 90,71 (=CH($\text{C}2'$)), 158,57 (=C($\text{C}2$)), 167,60 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,26 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$: 202,05324; nađeno: 202,05247. Dobijeni proizvod korišćen je za dalje transformacije bez dodatnog prečišćavanja. Mikroanalitički čist proizvod dobijen je ponovljenom kristalizacijom iz smese etanol/voda 1:1 v/v. Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$: C, 47,75; H, 5,51; N, 6,96; S, 15,93; nađeno: C, 47,71; H, 5,40; N, 7,04; S, 16,12.

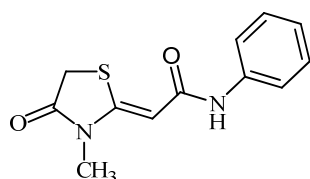
4.3.1.2. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.17b)



Smesa od 1,644 g (7,50 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.1b**) i 1,037 g (7,50 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 15 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 45 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,52 mL (1,171 g, 8,25 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (1,5 h) u reakcionu smesu je dodato 45 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 1,666 g (95%) proizvoda, čvrste supstance svetlo krem boje, t.t. 173-174 °C. IR (ATR): $\nu = 3062, 3032, 2974, 2921, 1724, 1614, 1573, 1513, 1419, 1345, 1266, 1206, 1111, 1053, 909, 888, 745, 697$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,30 (s, 3H, NCH_3), 3,70 (s, 2H, CH_2S), 6,68 (s, 1H, =CH), 7,42-7,58 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 7,92-7,97 (m, 2H, *orto*-fenil); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 30,19 (NCH_3), 31,70 (CH_2S), 95,70 (=CH($\text{C}2'$)), 127,47 (*orto*-fenil), 128,53 (*meta*-fenil), 132,20 (*para*-fenil), 138,27 (*C1*-fenil), 161,79 (=C($\text{C}2$)), 172,72 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$), 188,56 (CO_{keton}); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,25 (s, 3H, NCH_3), 3,85 (s, 2H, CH_2S), 6,92 (s, 1H, =CH), 7,47-7,63 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 8,01-8,06 (m, 2H, *orto*-fenil); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 30,30 (NCH_3), 31,51 (CH_2S), 95,52

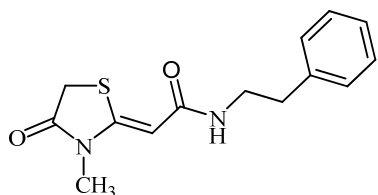
(=CH(C2')), 127,72 (*orto*-fenil), 128,83 (*meta*-fenil), 132,38 (*para*-fenil), 138,37 (C1-fenil), 162,68 (=C(C2)), 172,22 (CO_{laktam}), 187,53 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₂H₁₂NO₂S: 234,05833; nađeno: 234,05723. Dobijeni proizvod korišćen je za dalje transformacije bez dodatnog prečišćavanja. Mikroanalitički čist proizvod dobijen je ponovljenom kristalizacijom iz smese etanol/voda 1:1 v/v. Elementarna analiza, izračunato za C₁₂H₁₁NO₂S: C, 61,78; H, 4,75; N, 6,00; S, 13,74; nađeno: C, 61,44; H, 4,75; N, 5,94; S, 14,01.

4.3.1.3. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.17c)

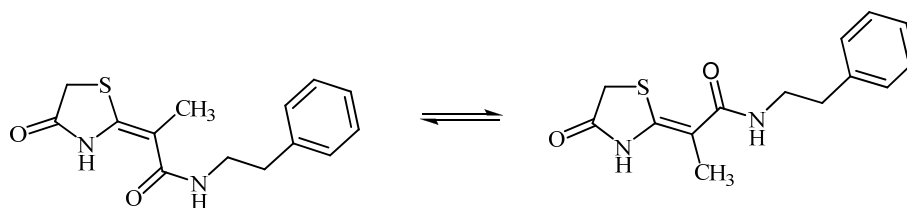


Smesa od 1,757 g (7,50 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.1c**) i 1,037 g (7,50 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 20 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 45 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,70 mL (1,597 g, 11,25 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 60:40 v/v). Nakon završene reakcije (2 h) u reakcionu smesu je dodato 70 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 1,799 g (97%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 205-208 °C. IR (ATR): $\nu = 3544, 3457, 3296, 2964, 1712, 1649, 1594, 1560, 1540, 1489, 1441, 1344, 1307, 1195, 1118, 795, 754, 690 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 3,09 (s, 3H, NCH₃), 3,78 (s, 2H, CH₂S), 5,79 (s, 1H, =CH), 6,70 (t, 1H, *para*-fenil, *J* = 7,3 Hz), 7,28 (t, 2H, *meta*-fenil, *J* = 7,8 Hz), 7,59 (d, 2H, *orto*-fenil, *J* = 7,8 Hz), 9,90 (s, 1H, NH_{amid}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 29,87 (NCH₃), 31,45 (CH₂S), 93,74 (=CH(C2')), 118,78 (*orto*-fenil), 122,87 (*para*-fenil), 129,03 (*meta*-fenil), 139,95 (C1-fenil), 155,32 (=C(C2)), 165,28 (CO_{amid}), 172,54 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₂H₁₃N₂O₂S: 249,06922; nađeno: 249,06961. Dobijeni proizvod korišćen je za dalje transformacije bez dodatnog prečišćavanja. Mikroanalitički čist proizvod dobijen je ponovljenom kristalizacijom iz etanola. Elementarna analiza, izračunato za C₁₂H₁₂N₂O₂S: C, 58,05; H, 4,87; N, 11,28; S, 12,91; nađeno: C, 58,01; H, 4,92; N, 10,98; S, 12,63.

4.3.1.4. (Z)-(3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.17d)

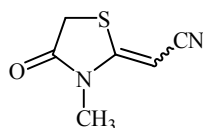


Smesa od 1,312 g (5,00 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.1d**) i 0,691 g (5,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 15 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 40 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,37 mL (0,852 g, 6,0 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (1,5 h) u reakcionu smesu je dodato 70 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 1,313 g (95%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 177-179 °C. IR (ATR): $\nu = 3260, 3066, 2968, 2934, 1712, 1629, 1569, 1550, 1451, 1338, 1286, 1216, 1121, 863, 803, 752, 701 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,72 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,02 (s, 3H, NCH₃), 3,28-3,38 (m, 2H, NCH₂), 3,72 (s, 2H, CH₂S), 5,59 (s, 1H, =CH), 7,16-7,34 (m, 5H, Ph), 7,84 (t, 1H, NH_{amid}, $J = 5,6 \text{ Hz}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 29,69 (NCH₃), 31,29 (CH₂S), 35,62 (CH₂Ph), 40,26 (NCH₂), 93,56 (=CH(C2')), 126,32 (*para*-fenil), 128,59 (*orto*-fenil), 128,85 (*meta*-fenil), 139,79 (C1-fenil), 152,88 (=C(C2)), 166,48 (CO_{amid}), 172,40 (CO_{laktam}); ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,86 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 6,8 \text{ Hz}$), 3,11 (s, 3H, NCH₃), 3,55-3,66 (m, 2H, NCH₂), 3,66 (s, 2H, CH₂S), 5,31 (s, 1H, =CH), 5,42 (širok t, 1H, NH_{amid}), 7,19-7,34 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 29,84 (NCH₃), 31,79 (CH₂S), 35,82 (CH₂Ph), 40,46 (NCH₂), 92,71 (=CH(C2')), 126,49 (*para*-fenil), 128,64 (*orto*-fenil), 128,80 (*meta*-fenil), 138,96 (C1-fenil), 155,18 (=C(C2)), 166,78 (CO_{amid}), 172,41 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₄H₁₇N₂O₂S: 277,10052; nađeno: 277,10046. Dobijeni proizvod korišćen je za dalje transformacije bez dodatnog prečišćavanja. Mikroanalitički čist proizvod dobijen je ponovljenom kristalizacijom iz etil-acetata. Elementarna analiza, izračunato za C₁₄H₁₆N₂O₂S: C, 60,85; H, 5,84; N, 10,14; S, 11,60; nađeno: C, 61,15; H, 6,06; N, 10,13; S, 11,33.

4.3.1.5. (4-Oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)proanamid (3.28a)

Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (*Z*)-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamida (**3.17d**). Dobijeno je 0,0060 g (0,5%) čvrste supstance bele boje kao smesa koja sadrži 84 % *E*- i 16 % *Z*-izomera. ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): (*E*-izomer) δ 1,72 (s, 3H, CH₃), 2,76 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,3$ Hz), signal NCH₂ protona je prekriven signalom vode koja je prisutna u rastvaraču, 3,87 (s, 2H, CH₂S), 7,18-7,33 (m, 5H, Ph), 7,70 (širok s, 1H, NH_{amid}), 11,85 (s, 1H, NH_{laktam}), (*Z*-izomer) δ 1,84 (s, 3H, CH₃), 3,58 (s, 2H, CH₂S), 7,46 (širok s, 1H, NH_{amid}), 10,72 (s, 1H, NH_{laktam}); izomerizacija tiazolidinonskog derivata *E*-konfiguracije u deuterisanom dimetil-sulfoksidu dala je, posle 7 dana, smesu koja je sadržavala 46 % *E*- i 54 % *Z*-izomera ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): (*E*-izomer) δ 1,72 (s, 3H, CH₃), 2,76 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,3$ Hz), signal NCH₂ protona je prekriven signalom vode koja je prisutna u rastvaraču, 3,87 (s, 2H, CH₂S), 7,19-7,31 (m, 5H, Ph), 7,67 (širok s, 1H, NH_{amid}), 11,83 (s, 1H, NH_{laktam}), (*Z*-izomer) δ 1,84 (s, 3H, CH₃), 2,73 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,3$ Hz), NCH₂ je zaklonjen, 3,58 (s, 2H, CH₂S), 7,19-7,31 (m, 5H, Ph), 7,46 (t, 1H, NH_{amid}, $J = 5,8$ Hz), 10,69 (s, 1H, NH_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₄H₁₇N₂O₂S: 277,10052; nađeno: 277,10023;

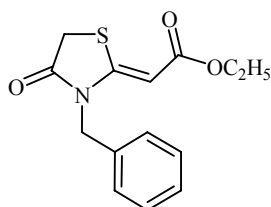
4.3.1.6. (3-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.17e)



Smesa od 0,140 g (1,00 mmol) (4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitrila (**3.1e**) i 0,138 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 3 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,07 mL (0,156 g, 1,10 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 60:40 v/v). Nakon završene reakcije (1 h) u reakciona smesa je neutralisana zasićenim vodenim rastvorom amonijum-hlorida i proizvod ekstrahovan tri puta sa po 15 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakt je ispran tri puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog

rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 70:30 v/v). Dobijene su dve frakcije. *Frakcija 1:* (3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (**3.17e**), 0,0678 g, 57 % *Z*- i 43 % *E*-izomera, čvrsta supstanca bele boje. *Frakcija 2:* (*Z*)-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (*Z*-**3.17e**), 0,0380 g, čvrsta supstanc bele boje, t.t. 139-140 °C. Frakcije 1-2 sadržavle su 0,1058 g (69%) tiazolidinonskog derivata **3.17e**. IR (KBr): (*Z*-izomer) $\nu = 3079, 2994, 2948, 2204, 1720, 1584, 1375, 1315, 1118, 856, 785, 720 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): (*Z*-izomer) δ 3,15 (s, 3H, NCH_3), 3,92 (s, 2H, CH_2S), 4,76 (s, 1H, =CH), (*E*-izomer) δ 3,58 (s, 3H, NCH_3), 3,87 (s, 2H, CH_2S), 4,56 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): (*Z*-izomer) δ 29,44 (NCH_3), 32,45 (CH_2S), 68,30 (=CH($\text{C}2'$)), 116,46 (CN), 160,13 (=C($\text{C}2$)), 171,00 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$), (*E*-izomer) δ 31,32 (NCH_3), 31,97 (CH_2S), 66,24 (=CH($\text{C}2'$)), 116,09 (CN), 157,77 (=C($\text{C}2$)), 171,39 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{OS}$: 155,02736; nađeno: 155,02672; Proizvod dobijen hromatografskim prečisćavanjem bio je mikroanalitički čist. Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$: C, 46,74; H, 3,92; N, 18,17; S, 20,80; nađeno: C, 46,99; H, 3,91; N, 17,94; S, 20,51.

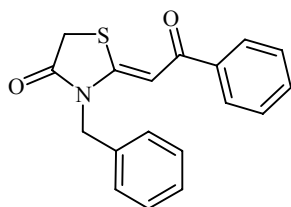
4.3.1.7. (*Z*)-Etil-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (**3.17f**)



Smesa od 0,1872 g (1,00 mmol) (*Z*)-etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.1a**) i 0,1382 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,145 mL (0,2053 g, 1,20 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 7 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 8 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,2274 g (82%) proizvoda,

čvrste supstance bele boje, t.t. 89-91 °C. IR (ATR): $\nu = 2981, 2930, 1718, 1681, 1560, 1289, 1159, 1039, 967, 788, 691 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,15 (t, 3H, CH₃, $J = 7,1$ Hz), 4,01 (s, 2H, CH₂S), 4,03 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,1$ Hz), 4,90 (s, 2H, CH₂Ph), 5,47 (s, 1H, =CH), 7,23-7,41 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,43 (CH₃), 31,43 (CH₂S), 45,80 (CH₂Ph), 59,46 (OCH₂), 90,32 (=CH(C2')), 126,88 (*orto*-fenil), 127,77 (*para*-fenil), 128,92 (*meta*-fenil), 135,20 (C1-fenil), 158,65 (=C(C2)), 166,99 (CO_{est}ar), 173,06 (CO_{lakt}am); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,25 (t, 3H, CH₃, $J = 7,3$ Hz), 3,81 (s, 2H, CH₂S), 4,15 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,3$ Hz), 4,88 (s, 2H, CH₂Ph), 5,47 (s, 1H, =CH), 7,20-7,36 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 14,26 (CH₃), 31,63 (CH₂S), 46,85 (CH₂Ph), 60,03 (OCH₂), 91,75 (=CH(C2')), 126,85 (*orto*-fenil), 127,98 (*para*-fenil), 128,89 (*meta*-fenil), 134,01 (C1-fenil), 157,49 (=C(C2)), 167,58 (CO_{est}ar), 172,64 (CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₄H₁₆NO₃S: 278,08454; nađeno: 278,08537; Proizvod dobijen hromatografskim prečiscavanjem bio je mikroanalitički čist. Elementarna analiza, izračunato za C₁₄H₁₅NO₃S: C, 60,63; H, 5,45; N, 5,05; S, 11,56; nađeno: C, 60,36; H, 5,42; N, 5,04; S, 11,65.

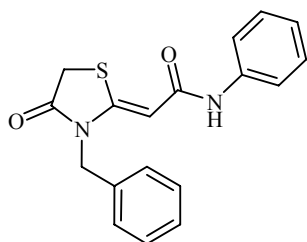
4.3.1.8. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.17g)



Smesa od 0,3289 g (1,50 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.1b**) i 0,2074 g (1,50 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 7 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,218 mL (0,3078 g, 1,80 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (1 h) u reakcionu smesu je dodato 7 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 8 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 90:10 v/v). Dobijeno je 0,4123 g (89%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 169-170 °C. IR (ATR): $\nu = 3059, 3031, 2968, 2930,$

1708, 1633, 1575, 1515, 1348, 1216, 1176, 915, 883, 764, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 4,02 (s, 2H, CH_2S), 5,11 (s, 2H, CH_2Ph), 6,90 (s, 1H, =CH), 7,24-7,91 (m, 10H, 2Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 31,40 (CH_2S), 46,04 (CH_2Ph), 96,14 (=CH($\text{C}2'$)), 127,26, 127,50, 127,81, 128,86, 128,90, 132,43, 135,58, 138,8, 161,66 (=C($\text{C}2$)), 173,71 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$), 187,40 (CO_{keton}); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,81 (s, 2H, CH_2S), 5,01 (s, 2H, CH_2Ph), 6,67 (s, 1H, =CH), 7,26-7,79 (m, 10H, 2Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 31,61 (CH_2S), 47,25 (CH_2Ph), 97,05 (=CH($\text{C}2'$)), 126,94, 127,40, 128,18, 128,51, 129,06, 132,15, 134,18, 138,32, 160,57 (=C($\text{C}2$)), 173,06 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$), 188,57 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$: 310,08963; nađeno: 310,08900; Proizvod dobijen hromatografskim prečišćavanjem bio je mikroanalitički čist. Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C, 69,88; H, 4,89; N, 4,53; S, 10,36; nađeno: C, 70,15; H, 4,94; N, 4,40; S, 10,28.

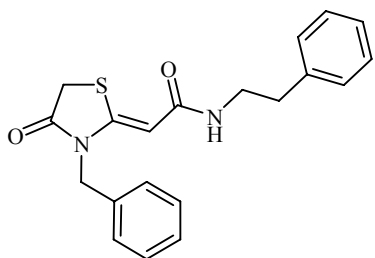
4.3.1.9. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.17h)



Smesa od 0,2343 g (1,00 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.1c**) i 0,1382 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,145 mL (0,2053 g, 1,20 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 60:40 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 7 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 8 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,2089 g (64%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 216-218 °C (na 208 °C počinje da tamni i menja izgled). IR (ATR): ν = 3283, 3244, 3142, 1712, 1595, 1547, 1489, 1440, 1317, 1243, 1156, 861, 792, 752, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,92 (s, 2H, CH_2S), 4,85 (s, 2H, CH_2Ph), 5,78 (s, 1H, =CH), 6,95-7,56 (m,

10H, 2Ph), 9,82 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 31,36 (CH₂S), 46,31 (CH₂Ph), 94,36 (=CH(C2')), 118,96, 123,04, 127,01, 127,92 129,06, 135,24, 139,81, 154,54 (=C(C2)), 165,28 (CO_{amid}), 173,20 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₈H₁₇N₂O₂S: 325,10052; nađeno: 325,10076; Mikroanalitički čist proizvod dobijen je ponovljenom kristalizacijom iz smese etanol/voda 1:1 v/v. Elementarna analiza, izračunato za C₁₈H₁₆N₂O₂S: C, 66,64; H, 4,97; N, 8,64; S, 9,88; nađeno: C, 66,25; H, 5,07; N, 8,61; S, 9,72.

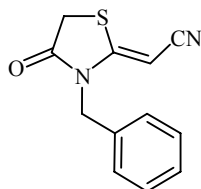
4.3.1.10. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.17i)



Smesa od 0,2621 g (1,00 mmol) (Z)-(4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.1d**) i 0,1382 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 6 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,145 mL (0,2053 g, 1,20 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 60:40 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 12 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 10 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 60:40 v/v). Dobijeno je 0,2651 g (75%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 151-153 °C. IR (ATR): ν = 3301, 3062, 2862, 1709, 1629, 1566, 1541, 1492, 1392, 1313, 1201, 1176, 858, 793, 754, 699 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,78 (t, 2H, CH₂Ph, J = 6,7 Hz), 3,45-3,55 (m, 2H, NCH₂), 3,74 (s, 2H, CH₂S), 4,84 (s, 2H, NCH₂Ph), 5,26 (s, 1H, =CH), 5,34 (t, 1H, NH, J = 5,6 Hz), 7,13-7,40 (m, 2H, 2Ph); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 31,63 (CH₂S), 35,80 (CH₂Ph), 40,51 (NCH₂), 46,70 (NCH₂Ph), 93,84 (=CH(C2')), 126,40, 126,49, 127,85, 128,54, 128,74, 128,87, 134,19, 138,94, 153,96 (=C(C2)), 166,71 (CO_{amid}), 172,72 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₂₀H₂₁N₂O₂S: 353,13183; nađeno: 335,13098; Mikroanalitički čist proizvod dobijen je

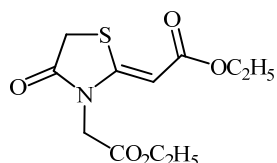
ponovljenom kristalizacijom iz smese etanol/voda 1:1 v/v. Elementarna analiza, izračunato za $C_{20}H_{20}N_2O_2S$: C, 68,16; H, 5,72; N, 7,95; S, 9,10; nađeno: C, 67,87; H, 5,78; N, 7,88; S, 9,09.

4.3.1.11. (Z)-(3-Benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitril (3.17j)



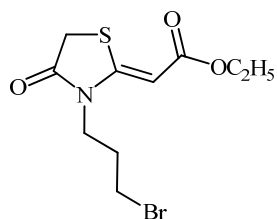
Smesa od 0,056 g (0,40 mmol) (4-oksotiazolidin-2-iliden)etanonitrila (**3.1e**) i 0,055 g (0,40 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,057 mL (0,0821 g, 0,48 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (3 h) u reakcionu smesu je dodato 5 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 6 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 6 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 5 mL vode i jednom sa 5 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,116 g (66%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 107-108 °C. IR (ATR): $\nu = 3080, 2928, 2199, 1722, 1584, 1442, 1371, 1174, 759, 715, 696 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,99 (s, 2H, CH_2S), 4,71 (s, 1H, =CH), 4,82 (s, 2H, CH_2Ph), 7,16-7,37 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 32,32 (CH_2S), 46,76 (CH_2Ph), 69,84 (=CH($\text{C}2'$)), 116,31 (CN), 126,92 (*orto*-fenil), 128,42 (*para*-fenil), 129,13 (*meta*-fenil), 133,17 (C1-fenil), 158,99 (=C($\text{C}2$)), 171,40 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{K}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{KN}_2\text{OS}$: 269,01454; nađeno: 269,01472; Proizvod dobijen hromatografskim prečiscavanjem bio je mikroanalitički čist. Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$: C, 62,59; H, 4,38; N, 12,16; S, 13,92; nađeno: C, 62,71; H, 4,64; N, 11,88; S, 13,86.

4.3.1.12. (Z)-Etil-(3-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17k)



Smesa od 0,1872 g (1,00 mmol) (Z)-Etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.1a**) i 0,1451 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 2 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,14 mL (0,2004 g, 1,20 mmol) etil-2-bromacetata. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etilacetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (1 h) u reakcionu smesu je dodano 8 mL hloroforma. Odvojen je hloroformski sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 5 mL hloroforma. Hloroformski ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a zaostala čvrsta supstanca je mešana sa n-heksanom (2 časa) i izolovana ceđenjem. Dobijeno je 0,2540 g (93%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 103-104 °C. IR (ATR): $\nu = 2985, 1746, 1687, 1571, 1301, 1219, 1167, 1047, 1026, 976, 794 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,19 (t, 6H, 2CH_3 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,79 (s, 2H, CH_2S), 4,20 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,24 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,40 (s, 2H, NCH_2), 5,33 (s, 1H, $=\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 13,95 (CH_3), 14,26 (CH_3), 31,44 (CH_2S), 44,17 (NCH_2), 60,08 (OCH_2), 62,11 (OCH_2), 90,71 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 157,33 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 166,00 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 167,29 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,06 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{S}$: 274,07437; nađeno: 274,07348.

4.3.1.13. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.17l)

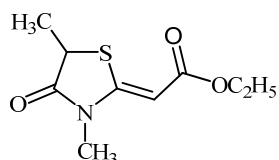


Smesa od 0,374 g (2,00 mmol) (Z)-etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.1a**) i 0,290 g (2,10 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetilformamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 1,01 mL (2,01 g, 10,0 mmol) 1,3-dibrompropana. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (heksan/etil-

acetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (4 h) u reakcionu smesu je dodato 8 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL hloroforma. Odvojen je hloroformski sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL hloroforma. Hloroformski ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silikagela (eluent: gradijent heksan/etil-acetat 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,579 g (94%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 78-80 °C. IR (ATR): $\nu = 2980, 1723, 1679, 1567, 1445, 1362, 1306, 1274, 1234, 1180, 1144, 1045, 796 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,31 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,4 \text{ Hz}$), 2,12-2,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,43 (t, 2H, CH_2Br , $J = 6,6 \text{ Hz}$), 3,72 (s, 2H, CH_2S), 3,83 (t, 2H, NCH_2 , $J = 7,4 \text{ Hz}$), 4,22 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,4 \text{ Hz}$), 5,58 (s, 1H, $=\text{CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,35 (CH_3), 29,26 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,61 (CH_2Br), 31,63 (CH_2S), 42,19 (NCH_2), 60,14 (OCH_2), 90,62 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 157,60 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,65 (CO_{estar}), 172,48 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS: izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3\text{S}$: 307,99505; nađeno: 307,99613.

4.3.2. N-ALKILOVANJE 5-METIL-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.2

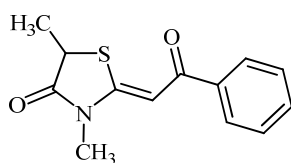
4.3.2.1. (Z)-Etil-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18a)



Smesa od 0,4025 g (2,00 mmol) (Z)-etil-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.2a**) i 0,2764 g (2,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 8 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,14 mL (0,3192 g, 2,25 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (1,5 h) u reakcionu smesu je dodato 25 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 0,3418g (79%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 100-101 °C. IR (ATR): $\nu = 2985, 2940, 1717, 1682, 1579, 1423, 1363, 1333, 1273, 1177, 1128, 1057, 789, 738 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 1,47 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,10 (s, 3H, NCH_3), 4,10 (q, 1H, CHS , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,10 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 5,58 (s,

1H, =CH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,50 (CH₃CH₂), 18,72 (CH₃CH), 30,07 (NCH₃), 40,14 (CHS), 59,38 (OCH₂), 89,50 (=CH(C2')), 157,92 (=C(C2)), 166,99 (CO_{est}ar), 175,46 (CO_{lakt}am); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,30 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,2 Hz), 1,61 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7,2 Hz), 3,17 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (q, 1H, CHS, *J* = 7,2 Hz), 4,21 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,2 Hz), 5,47 (s, 1H, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 14,38 (CH₃CH₂), 19,00 (CH₃CH), 30,03 (NCH₃), 40,58 (CHS), 60,00 (OCH₂), 90,27 (=CH(C2')), 157,24 (=C(C2)), 167,51 (CO_{est}ar), 175,47 (CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za [M+Na]⁺ C₉H₁₃NNaO₃S: 238,05084; nađeno: 238,05179.

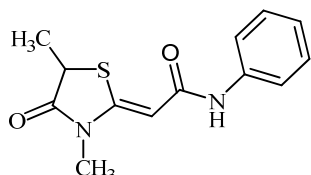
4.3.2.2. (Z)-(3,5-Dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.18b)



Smesa od 0,3499 g (1,50 mmol) (Z)-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.2b**) i 0,2073 g (1,50 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 6 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 40 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,107 mL (0,2448 g, 1,725 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (1,5 h) u reakcionu smesu je dodato 20 mL vode i 20 mL metilen-hlorida. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 15 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani četiri puta sa po 10 mL vode i jednom sa 20 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,1963 g (53%) proizvoda, čvrste supstance blede žute boje, t.t. 130-132 °C. IR (ATR): ν = 3394, 3061, 2980, 2938, 1711, 1624, 1516, 1347, 1224, 1052, 756, 704 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,49 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7,2 Hz), 3,27 (s, 3H, NCH₃), 4,08 (q, 1H, CHS, *J* = 7,2 Hz), 6,93 (s, 1H, =CH), 7,47-7,63 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 8,01-8,06 (m, 2H, *orto*-fenil); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 18,38 (CH₃CH), 30,50 (NCH₃), 39,79 (CHS), 95,40 (=CH(C2')), 127,74 (*orto*-fenil), 128,83 (*meta*-fenil), 132,42 (*para*-fenil), 138,42 (C1-fenil), 160,87 (=C(C2)), 176,06 (CO_{lakt}am), 187,58 (CO_{keton}); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,63 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7,3 Hz), 3,31 (s, 3H, NCH₃), 3,88 (q, 1H, CHS, *J* = 7,3 Hz), 6,67 (s, 1H, =CH), 7,42-7,57 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 7,92-7,98 (m, 2H, *orto*-fenil); ¹³C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 18,57

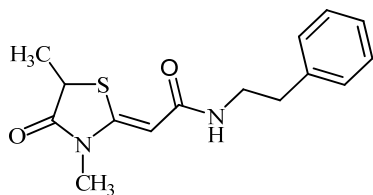
($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 30,29 (NCH₃), 40,18 (CHS), 95,28 (=CH(C2')), 127,47 (*orto*-fenil), 128,51 (*meta*-fenil), 132,15 (*para*-fenil), 138,45 (C1-fenil), 160,41 (=C(C2)), 176,03 (CO_{laktam}), 188,59 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₃H₁₄NO₂S: 248,07398; nađeno: 248,07464.

4.3.2.3. (Z)-(3,5-Dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.18c)

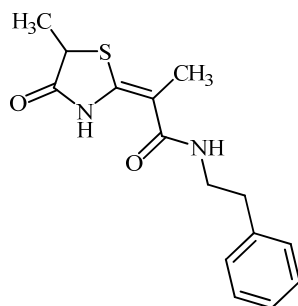


Smesa od 0,2483 g (1,00 mmol) (Z)-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.2c**) i 0,1328 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 45 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,093 mL (0,2129 g, 1,50 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 50 mL vode, pri čemu dolazi do obrazovanja taloga. Nastali talog je odvojen cedjenem, ispran vodom i sušen na vazduhu. Dobijeno je 0,2344 g (89%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 168-170 °C. IR (ATR): $\nu = 3341, 1697, 1658, 1567, 1492, 1440, 1337, 1302, 1175, 1130, 1054, 761, 692 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,46 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,11 (s, 3H, NCH₃), 4,02 (q, 1H, CHS, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 5,80 (s, 1H, =CH), 7,00 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,28 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,8 \text{ Hz}$), 7,59 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 9,88 (s, 1H, NH_{amid}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 18,92 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 29,56 (NCH₃), 39,76 (CHS), 93,54 (=CH(C2')), 118,74 (*orto*-fenil), 122,78 (*para*-fenil), 128,90 (*meta*-fenil), 139,88 (C1-fenil), 153,52 (=C(C2)), 165,06 (CO_{amid}), 175,22 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂O₂S: 263,08487; nađeno: 263,08549.

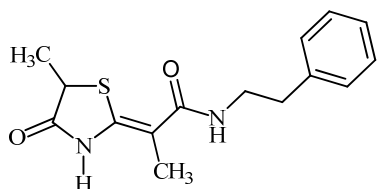
4.3.2.4. (Z)-(3,5-Dimetil-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.18d)



Smesa od 0,2746 g (1,00 mmol) (Z)-(5-metil-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)-etanamida (**3.1b**) i 0,1383 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 4 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 45 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodano 0,075 mL (0,1704 g, 1,20 mmol) metil-jodida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 60:40 v/v). Nakon završene reakcije (1,5 h) u reakcionu smesu je dodato 15 mL vode i 20 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 15 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani jednom sa 15 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 60:40 v/v). Dobijeno je 0,2524 g (87%) proizvoda, uljaste supstance, bele boje. IR (ATR): $\nu = 3313, 3058, 2979, 2933, 1712, 1644, 1575, 1285, 1202, 1132, 1054, 794, 736, 702 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,42 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,2$ Hz), 2,72 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3$ Hz), 3,03 (s, 3H, NCH₃), 3,28-3,38 (m, 2H, NCH₂), 3,94 (q, 1H, CHS, $J = 7,2$ Hz), 5,59 (s, 1H, =CH), 7,17-7,33 (m, 5H, Ph), 7,82 (t, 1H, NH, $J = 5,6$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 19,09 (CH_3CH), 29,83 (NCH₃), 35,60 (CH_2Ph), 39,63 (NCH₂), 40,23 (CHS), 93,41 (=CH(C2')), 126,28 (*p*-fenil), 128,56 (*o*-fenil), 128,83 (*m*-fenil), 139,77 (C1-fenil), 151,19 (=C(C2)), 166,37 (CO_{amid}), 175,17 (CO_{laktam}); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,58 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,1$ Hz), 2,85 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,0$ Hz), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 3,53-3,63 (m, 2H, NCH₂), 3,83 (q, 1H, CHS, $J = 7,1$ Hz), 5,32 (s, 1H, =CH), 5,58 (širok t, 1H, NH), 7,18-7,36 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 19,01 (CH_3CH), 29,88 (NCH₃), 35,80 (CH_2Ph), 40,24 (NCH₂), 40,46 (CHS), 92,29 (=CH(C2')), 126,40 (*p*-fenil), 128,56 (*o*-fenil), 128,73 (*m*-fenil), 138,94 (C1-fenil), 153,65 (=C(C2)), 166,76 (CO_{amid}), 175,54 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₅H₁₉N₂O₂S: 291,11617; nađeno: 291,11671. Ponovljenom kristalizacijom iz smese etanol/voda 2:1 v/v dobijena je čvrsta supstanca bele boje, t.t. 87-89 °C.

4.3.2.5. (E)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)proanamid (3.28b)


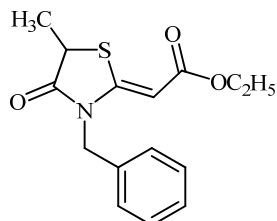
Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.18d**). Dobijeno je 0,0064 g (2%) čvrste supstance bele boje. IR(ATR): $\nu = 3381, 2930, 1715, 1638, 1588, 1528, 1353, 1324, 1219, 1028, 745, 701 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,62 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,25 \text{ Hz}$), 1,68 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), 2,84 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 6,75 \text{ Hz}$), 3,57 (m, 2H, NCH_2), 3,96 (q, 1H, CHS , $J = 7,25 \text{ Hz}$), 5,45 (širok s, 1H, NH_{amid}), 7,20-7,34 (m, 5H, Ph), 11,71 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 13,71 ($=\text{CCH}_3$), 19,32 (CH_3CH), 35,70 (CH_2Ph), 40,70 (NCH_2), 42,14 (CHS), 96,03 ($=\text{C}(\text{C}2')$), 126,62 (*p*-fenil), 128,56 i 128,73 (*o*-fenil i *m*-fenil), 138,80 (*C1*-fenil), 147,09 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,24 (CO_{amid}), 175,74 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 1,48 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,72 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), 2,76 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,34-3,37 (m, 2H, NCH_2), 4,19 (q, 1H, CHS , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 7,20-7,31 (m, 5H, Ph), 7,68 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,5 \text{ Hz}$), 11,82 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125,8 MHz): δ 13,52 ($=\text{CCH}_3$), 18,85 (CH_3CH), 35,10 (CH_2Ph), 40,67 (NCH_2), 41,57 (CHS), 96,47 ($=\text{C}(\text{C}2')$), 126,07 (*p*-fenil), 128,33 i 128,59 (*o*-fenil i *m*-fenil), 139,44 (*C1*-fenil), 145,45 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,12 (CO_{amid}), 175,26 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$: 313,09812; nađeno: 313,09891.

4.3.2.6. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)proanamid (3.28b)


Izomerizacija tiazolidinonskog derivata *E*-konfiguracije u deuterisanom dimetil-sulfoksidu dala je, posle 22 dana, smesu koja je sadržavala 54 % *E*- i 46 % *Z*-izomera. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 1,38 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 1,84 (s, 3H, $=\text{CCH}_3$), 2,73 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,28-3,32 (m, 2H, NCH_2), 3,82 (q, 1H, CHS ,

$J = 7,5$ Hz), 7,20-7,31 (m, 5H, Ph), 7,47 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,5$ Hz), 10,66 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ 12,87 ($=\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18,82 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 35,43 (CH_2Ph), 40,42 (NCH_2), 40,73 (CHS), 98,28 ($=\text{C}(\text{C}2')$), 126,02 (*p*-fenil), 128,34 i 128,60 (*o*-fenil i *m*-fenil), 139,66 (C1-fenil), 143,91 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,58 (CO_{amid}), 177,37 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

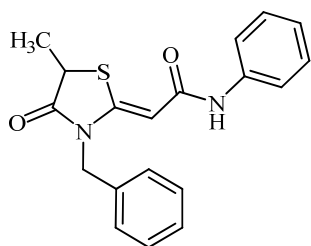
4.3.2.7. (Z)-Etil-(3-benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18e)



Smesa od 0,1509 g (0,75 mmol) (Z)-etil-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.2a**) i 0,1036 g (0,75 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 6 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 45 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,107 mL (0,1539 g, 0,90 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 90:10 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 15 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 15 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 15 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 15 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 90:10 v/v). Dobijeno je 0,2008 g (92%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 96-97 °C. IR (KBr): $\nu = 3028, 2976, 2936, 1714, 1686, 1568, 1372, 1342, 1290, 1156, 1041, 969, 784, 693$ cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,14 (t, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ $J = 7,0$ Hz), 1,54 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,1$ Hz), 4,03 (q, 1H, OCH_2 , $J = 7,0$ Hz), 4,27 (q, 2H, CHS, $J = 7,1$ Hz), 4,91 (s, 2H, CH_2Ph), 5,86 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,21-7,41 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,41 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 19,02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 40,10 (CHS), 45,93 (CH_2Ph), 59,51 (OCH_2), 90,34 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 126,75 (*orto*-fenil), 127,79 (*para*-fenil), 128,99 (*meta*-fenil), 135,20 (C1-fenil), 156,85 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 166,88 (CO_{estar}), 176,10 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,24 (t, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ $J = 7,2$ Hz), 1,68 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,2$ Hz), 4,00 (q, 1H, CHS, $J = 7,2$ Hz), 4,15 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz), 4,85 (d, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$, $J = 15,8$ Hz), 4,90 (d, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$, $J = 15,8$ Hz), 5,44 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,17-7,40 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,29 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$),

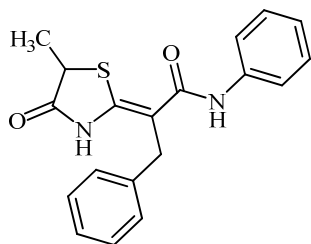
19,34 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 40,37 (CHS), 46,85 (CH_2Ph), 60,01 (OCH_2), 91,35 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 126,72 (*orto*-fenil), 127,94 (*para*-fenil), 128,93 (*meta*-fenil), 134,17 (C1-fenil), 156,18 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,56 (CO_{estar}), 175,94 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$: 292,10019; nađeno: 292,10013; Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$: C, 61,83; H, 5,88; N, 4,81; S, 11,01; nađeno: C, 61,50; H, 5,64; N, 4,90; S, 10,83.

4.3.2.8. (Z)-(3-Benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.18f)



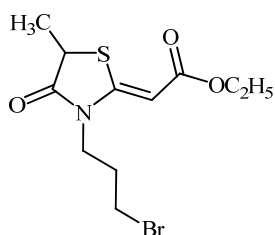
Smesa od 0,1242 g (0,50 mmol) (Z)-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.2c**) i 0,0691 g (0,50 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,071 mL (0,1026 g, 0,60 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (2 h) u reakcionu smesu je dodato 10 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 10 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,1116 g (66%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 166-167 °C. IR (ATR): $\nu = 3291, 3056, 3030, 2976, 2932, 1717, 1644, 1560, 1493, 1440, 1317, 1159, 975, 731, 691 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,52 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,2$ Hz), 4,17 (q, 1H, CHS, $J = 7,2$ Hz), 4,86 (s, 2H, CH_2Ph), 5,77 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,3$ Hz), 7,22-7,43 (m, 7H, Ph), 7,53 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,8$ Hz), 9,84 (s, 1H, NH_{amid}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 19,14 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 39,54 (CHS), 46,16 (CH_2Ph), 94,07 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 118,76, 122,89, 126,68, 127,74, 128,94, 135,06 (C1-fenil), 139,57 (C1-fenil), 152,55 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 164,93 (CO_{amid}), 175,84 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 339,11617; nađeno: 339,11572.

4.3.2.9. (Z)-(5-Metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-3,N-difeniletilproanamid (3.28c)



Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-(3-benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.18f**). Dobijeno je 0,0134 g (8%) čvrste supstance bele boje. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,51 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,0$ Hz), 3,80 (s, 2H, CH_2Ph), 4,25 (q, 1H, CHS, $J = 7,3$ Hz), 7,05-7,55 (m, 10H, 2Ph), 9,11 (s, 1H, NH_{amid}), 11,58 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 18,96 (CH_3CH), 33,24 (CH_2Ph), 41,94 (CHS), 101,55 ($=\text{C}(\text{C}2')$), 121,56, 124,29, 125,71, 126,73, 128,19, 128,86, 138,72 (C1-fenil), 139,3 (C1-fenil), 149,84 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 165,84 (CO_{amid}), 176,17 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$).

4.3.2.10. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.18g)

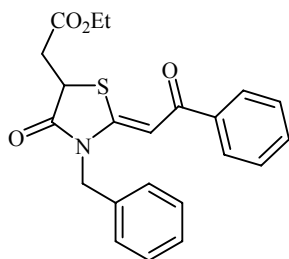


Smesa od 0,402 g (2,00 mmol) (Z)-etil-(5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.2a**) i 0,290 g (2,10 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 5 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 1,01 mL (2,01 g, 10,0 mmol) 1,3-dibromopropana. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (heksan/etil-acetat 70:30 v/v). Nakon završene reakcije (4 h) u reakcionu smesu je dodato 8 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL hloroforma. Odvojen je hloroformski sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL hloroforma. Hloroformski ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent heksan/etil-acetat 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,458 g (72%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 105-106 °C. IR

(ATR): $\nu = 2980, 1715, 1689, 1574, 1457, 1351, 1309, 1045, 798 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}$): δ (ppm) 1,31 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2, J = 7,2 \text{ Hz}$), 1,61 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}, J = 7,2 \text{ Hz}$), 2,12-2,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,42 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{Br}, J = 6,4 \text{ Hz}$), 3,83 (t, 2H, $\text{NCH}_2, J = 7,4 \text{ Hz}$), 3,90 (q, 1H, $\text{CHS}, J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,22 (q, 2H, $\text{OCH}_2, J = 7,2 \text{ Hz}$), 5,56 (s, 1H, $=\text{CH}$). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50,3 \text{ MHz}$): δ (ppm) 14,37 (CH_3CH_2), 19,05 (CH_3CH), 29,37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,59 (CH_2Br), 40,33 (CHS), 42,22 (NCH_2), 60,12 (OCH_2), 90,18 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 156,29 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 167,64 (CO_{estar}), 175,74 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$). HRMS: izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrNO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 322,01070; nađeno: 322,00963.

4.3.3. N-ALKILOVANJE 5-ETOKSIKARBONILMETIL-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.3

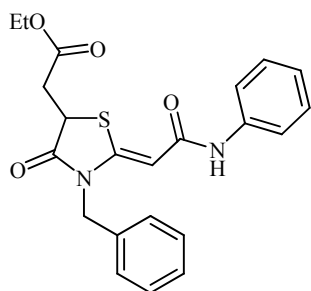
4.3.3.1. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.19a)



Smesa od 0,3054 g (1,00 mmol) (Z)-(5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.3b**) i 0,1382 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 7 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,143 mL (0,2052 g, 1,20 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (1 h) u reakcionu smesu je dodato 10 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 10 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta supstanca u koju je dodato 7 mL smese etil-acetat/etanol 1:1 (v/v) i takav rastvor je stavljen u friz. Beli kristali, koji su se izdvojili, procedeni su i isprani smesom etanol/vod 1:1 (v/v). Iz filtrata je hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v) izolovana dodatna količina proizvoda. Dobijeno je 0,3671 g (93%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 105-106 °C. IR

(ATR): $\nu = 3422, 3063, 2990, 1715, 1609, 1573, 1501, 1486, 1371, 1214, 1172, 915, 763, 694 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,26 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,02 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 14,4 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 8,4 \text{ Hz}$), 3,21 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 14,4 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,0 \text{ Hz}$), 4,19 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,26 (dd, 1H, CH_XS , $J_{AX} = 8,4 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,0 \text{ Hz}$), 5,03 (s, 2H, CH_2Ph), 6,66 (s, 1H, =CH), 7,26-7,78 (m, 10H, 2Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,06 (CH_3CH_2), 37,25 (CH_2COO), 41,33 (CHS), 47,43 (CH_2Ph), 61,42 (CH_2O), 96,99 (=CH(C2')), 126,89, 127,41, 128,13, 128,49, 129,04, 132,15, 134,22, 138,29, 159,33 (=C(C2)), 169,66 (CO_{estar}), 174,70 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$), 186,56 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$: 396,12641; nađeno: 396,12722; Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54; S, 8,11; nađeno: C, 66,90; H, 5,46; N, 5,37; S, 8,30.

4.3.3.2. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.19b)



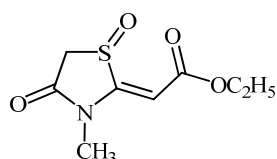
Smesa od 0,3204 g (1,00 mmol) (Z)-(5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.3c**) i 0,1382 g (1,00 mmol) anhidrovanog kalijum-karbonata u 7 mL suvog dimetil-formamida mešana je na sobnoj temperaturi 60 minuta, a zatim je u jednoj porciji dodato 0,145 mL (0,2053 g, 1,20 mmol) benzil-bromida. Mešanje je nastavljeno na sobnoj temperaturi i reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (toluen/etil-acetat 80:20 v/v). Nakon završene reakcije (2,5 h) u reakcionu smesu je dodato 7 mL zasićenog rastvora amonijum-hlorida i 8 mL etil-acetata. Odvojen je etil-acetatni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 8 mL etil-acetata. Etil-acetatni ekstrakti su spojeni i isprani tri puta sa po 8 mL vode i jednom sa 8 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,1915 g (47%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 209-211 °C. IR (ATR): $\nu = 3307, 3137, 2985, 2927, 1715, 1648, 1598, 1569, 1497, 1444, 1326, 1164, 1030, 765, 697 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1,18 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,02 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,4 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 7,2 \text{ Hz}$), 3,14 (dd, 1H,

$\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,4$ Hz, $J_{BX} = 4,6$ Hz), 4,11 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,2$ Hz), 4,42 (dd, 1H, CH_XS , $J_{AX} = 7,2$ Hz, $J_{BX} = 4,6$ Hz), 4,87 (s, 2H, CH_2Ph), 5,75 (s, 1H, =CH), 6,98 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,3$ Hz), 7,22-7,43 (m, 7H, fenil), 7,53, (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,8$ Hz), 9,82 (s, 1H, NH_{amid}); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,19 (CH_3CH_2), 36,75 (CH_2COO), 40,94 (CHS), 46,49 (CH_2Ph), 60,80 (CH_2O), 94,27 (=CH(C2')), 118,81, 122,91, 126,88, 127,74, 128,90, 135,07, 139,70, 153,17 (=C(C2)), 165,04 (CO_{amid}), 170,34 (CO_{estar}), 174,24 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 433,11925; nađeno: 433,11766.

4.4. OKSIDACIJA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.17-3.19

4.4.1. SINTEZA 5-NESUPSTITUISANIH 1,4-DIOKSOTIAZOLIDIN-2- ALKILIDEN DERIVATA 3.20

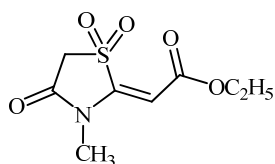
4.4.1.1. (Z)-Etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20a)



Rastvor od 0,151 g (0,75 mmol) (Z)-etil-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.17a**) u 6 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,267 g (1,125 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 10 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 60 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,128 g (80%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 128-129 °C. IR (KBr): $\nu = 3046, 2924, 1711, 1619, 1276, 1185, 1116, 1040, 847$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,34 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 3,19 (s, 3H, NCH_3) 3,60 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,7$ Hz), 3,86 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,7$ Hz), 4,31 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz), 5,72 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,

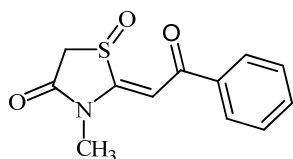
50,3 MHz): δ 14,02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 29,44 (NCH₃), 51,51 (CH₂S), 61,27 (OCH₂), 100,23 (=CH(C2')), 158,44 (=C(C2)), 164,63 (CO_{est}ar), 168,56 (CO_{lakt}am); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,25 (t, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$, *J* = 7,1 Hz), 3,09 (s, 3H, NCH₃) 3,54 (d, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{S}$, *J* = 17,4 Hz), 4,12 (d, 1H, $\text{C}\text{H}_\text{A}\underline{\text{H}}_\text{B}\text{S}$, *J* = 17,4 Hz), 4,20 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,2 Hz), 5,87 (s, 1H, =CH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 29,41 (NCH₃), 52,15 (CH₂S), 60,58 (OCH₂), 98,29 (=CH(C2')), 160,60 (=C(C2)), 164,92 (CO_{est}ar), 170,27 (CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₈H₁₂NO₄S: 218,04185; nađeno: 218,04861; Elementarna analiza, izračunato za C₈H₁₁NO₄S: C, 44,23; H, 5,10; N, 6,45; S, 14,76; nađeno: C, 44,33; H, 5,19; N, 6,43; S, 14,48.

4.4.1.2. (Z)-Etil-(3-metil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.30a)



Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**). Čvrsta supstanca bele boje, t.t. 123-125 °C. IR (KBr): ν = 3017, 2965, 1743, 1720, 1622, 1347, 1276, 1226, 1182, 1123, 1029, 834, 813, cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,34 (t, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$, *J* = 7,1 Hz), 3,23 (s, 3H, NCH₃) 4,00 (s, 1H, CH₂S), 4,31 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,1 Hz), 5,58 (s, 1H, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 13,97 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$), 28,40 (NCH₃), 51,49 (CH₂S), 61,72 (OCH₂), 99,58 (=CH(C2')), 152,29 (=C(C2)), 160,83 i 162,70 (CO_{est}ar i CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₈H₁₂NO₅S: 234,04307; nađeno: 234,04275.

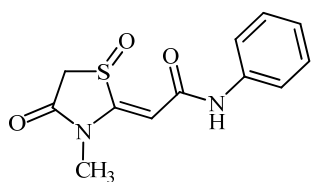
4.4.1.3. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.20b)



Rastvor od 0,175 g (0,75 mmol) (Z)-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (**3.17b**) u 12 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 7 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,269 g (1,13 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 15 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 40 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata i 10 mL metilen-hlorida. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10

mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 5 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, jednom sa 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,187 g (76%) proizvoda, čvrste kristalne supstance svetlo žute boje, t.t. 177-178 °C (rapada se; počinje da menja boju na 150 °C); IR (ATR): $\nu = 3064, 3004, 2941, 1729, 1645, 1565, 1279, 1220, 1119, 1042, 907, 776, 697 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,35 (s, 3H, CH₃), 3,56 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4 \text{ Hz}$), 4,17 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4 \text{ Hz}$), 7,09 (s, 1H, =CH), 7,54-7,73 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 8,13-8,17 (m, 2H, *orto*-fenil); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 29,81 (CH₃), 51,88 (CH₂S), 101,94 (=CH(C2')), 128,57 i 129,10 (*orto*-fenil i *meta*-fenil), 133,65 (*para*-fenil), 137,64 (C1-fenil), 161,06 (=C(C2)), 170,62 (CO_{laktam}), 187,71 (CO_{keton}); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,31 (s, 3H, CH₃), 3,66 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,7 \text{ Hz}$), 3,87 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,7 \text{ Hz}$), 6,81 (s, 1H, =CH), 7,48-7,68 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 8,00-8,06 (m, 2H, *orto*-fenil); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 29,82 (CH₃), 51,36 (CH₂S), 102,73 (=CH(C2')), 128,36 i 128,64 (*orto*-fenil i *meta*-fenil), 133,64 (*para*-fenil), 137,27 (C1-fenil), 159,22 (=C(C2)), 168,96 (CO_{laktam}), 187,65 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₂H₁₂NO₃S: 250,05324; nađeno: 250,05418; Elementarna analiza, izračunato za C₁₂H₁₁NO₃S: C, 57,82; H, 4,45; N, 5,62; S, 12,86; nađeno: C, 57,58; H, 4,53; N, 5,54; S, 12,41.

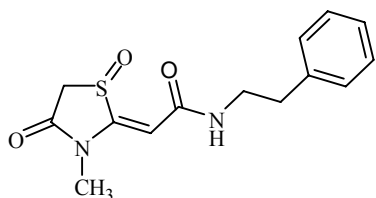
4.4.1.4. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.20c)



Rastvor od 0,300 g (1,2 mmol) (Z)-(3-metil-4-oksatazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.17c**), u 18 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,4284 g (2,48 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 24 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 30 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 16 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata i smeša mešana još 5 minuta. Obrazovani talog je proceden, ispran vodom a potom metilen-hloridom. Dobijena je čvrsta supstanca, svetlo narandžaste boje, koja je hromatografski prečišćena na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 30:70 v/v).

Dobijeno je 0,2479 g (75%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 228-231 °C (raspada se; na 210 °C počinje da menja izgled); IR (KBr): $\nu = 3303, 3263, 3198, 3097, 3054, 2931, 1711, 1677, 1625, 1552, 1493, 1439, 1339, 1108, 1041, 845, 771, 696 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,11 (s, 3H, CH₃), 3,49 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 4,09 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 6,04 (s, 1H, =CH), 7,08 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 7,34 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,0$ Hz), 10,32 (s, 1H, NH_{amid}); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ 29,06 (CH₃), 51,87 (CH₂S), 102,41 (=CH(C2')), 119,10 (*orto*-fenil), 123,58 (*para*-fenil), 128,89 (*meta*-fenil), 138,94 (C1-fenil), 156,51 (=C(C2)), 162,02 (CO_{amid}), 169,76 (CO_{laktam}); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,11 (s, 3H, CH₃), 3,50 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4$ Hz), 4,10 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4$ Hz), 6,04 (s, 1H, =CH), 7,08 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,3$ Hz), 7,35 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,6$ Hz), 7,66 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,4$ Hz), 10,35 (s, 1H, NH_{amid}); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 29,27 (CH₃), 52,08 (CH₂S), 102,63 (=CH(C2')), 119,34 (*orto*-fenil), 123,84 (*para*-fenil), 129,17 (*meta*-fenil), 139,22 (C1-fenil), 156,79 (=C(C2)), 162,31 (CO_{amid}), 170,07 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 265,06414; nađeno: 265,06372.

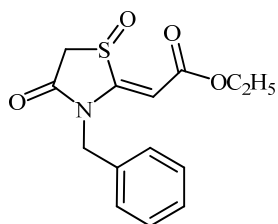
4.4.1.5. (Z)-(3-Metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.20d)



Rastvor od 0,069 g (0,25 mmol) (Z)-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.17d**) u 4 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0893 g (0,375 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 5 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 30 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata i 10 mL metilen-hlorida. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana četiri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 50:50 v/v). Dobijeno je 0,0625 g (85%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 139-141 °C (raspada se; na

128-130 °C menja izgled); IR (KBr): $\nu = 3519, 3421, 3239, 3072, 2934, 1724, 1652, 1605, 1286, 1124, 1040, 850, 705 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 2,77 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,36-3,46 (m, 3H, NCH_2 i $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$), 4,03 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,4 \text{ Hz}$), 5,86 (s, 1H, =CH), 7,17-7,35 (m, 5H, Ph), 8,33 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,3 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 29,16 (CH_3), 35,29 (CH_2Ph), signal NCH_2 protona je prekriven signalima rastvrča, 52,10 (CH_2S), 102,83 (=CH($\text{C}2'$)), 126,44 (*para*-fenil), 128,66 (*orto*-fenil), 128,88 (*meta*-fenil), 139,55 (C1-fenil), 155,21 (=C($\text{C}2$)), 163,62 (CO_{amid}), 170,01 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 2,77 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,03 (s, 3H, CH_3), 3,39-3,44 (m, 2H, NCH_2), 3,41 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,5 \text{ Hz}$), 4,02 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,5 \text{ Hz}$), 5,87 (s, 1H, =CH), 7,20-7,32 (m, 5H, Ph), 8,31 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,5 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ 28,94 (CH_3), 35,06 (CH_2Ph), 40,26 (NCH_2), 51,88 (CH_2S), 102,59 (=CH($\text{C}2'$)), 126,16 (*para*-fenil), 128,38 (*orto*-fenil), 128,60 (*meta*-fenil), 139,28 (C1-fenil), 154,93 (=C($\text{C}2$)), 163,33 (CO_{amid}), 169,71 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 293,09544; nađeno: 293,09595.

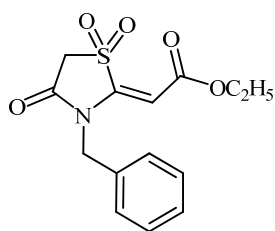
4.4.1.6. (Z)-Etil-(3-benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20e)



Rastvor od 0,0693 g (0,25 mmol) (Z)-etil-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.17f**) u 3 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,076 g (0,35 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 30 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,0696 g (95%) proizvoda, uljaste nebojene supstance koja kristališe stajanjem u toku sedam dana, t.t. 128-129

°C; IR (ATR): $\nu = 2985, 2933, 1706, 1616, 1292, 1156, 1048, 834, 733, 698 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 1,19 (t, 3H, CH₃, $J = 7,0$ Hz), 3,67 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 4,13 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,0$ Hz), 4,28 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 4,89 (d, 1H, CH_AH_BPh, $J = 16,0$ Hz), 4,95 (d, 1H, CH_AH_BPh, $J = 16,0$ Hz), 5,77 (s, 1H, =CH), 7,27-7,36 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ 14,05 (CH₃), 44,84 (CH₂Ph), 51,87 (CH₂S), 60,45 (OCH₂), 98,72 (=CH(C2')), 126,82 (*orto*-fenil), 127,63 (*para*-fenil), 128,65 (*meta*-fenil), 134,26 (C1-fenil), 159,18 (=C(C2)), 164,44 (CO_{est}ar), 170,63 (CO_{lakt}am); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, CH₃, $J = 7,1$ Hz), 3,68 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4$ Hz), 4,14 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,1$ Hz), 4,29 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,4$ Hz), 4,93 (m, 2H, CH₂Ph), 5,78 (s, 1H, =CH), 7,25-7,40 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 50,3 MHz): δ 14,23 (CH₃), 45,02 (CH₂Ph), 52,06 (CH₂S), 60,64 (OCH₂), 98,93 (=CH(C2')), 127,04 (*orto*-fenil), 127,86 (*para*-fenil), 128,88 (*meta*-fenil), 134,49 (C1-fenil), 159,44 (=C(C2)), 164,68 (CO_{est}ar), 170,89 (CO_{lakt}am); ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,28 (t, 3H, CH₃, $J = 7,3$ Hz), 3,65 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 3,89 (d, 1H, CH_AH_BS, $J = 17,5$ Hz), 4,23 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,3$ Hz), 4,87 (m, 2H, CH₂Ph), 5,66 (s, 1H, =CH), 7,19-7,36 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 13,95 (CH₃), 46,45 (CH₂Ph), 51,36 (CH₂S), 61,29 (OCH₂), 101,25 (=CH(C2')), 126,83 (*orto*-fenil), 128,23 (*para*-fenil), 129,06 (*meta*-fenil), 132,84 (C1-fenil), 157,33 (=C(C2)), 164,54 (CO_{est}ar), 169,15 (CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₄H₁₆NO₄S: 294,07946; nađeno: 294,07860.

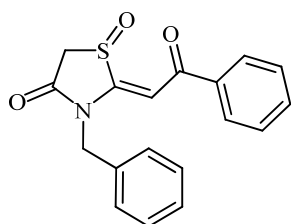
4.4.1.7. (Z)-Etil-(3-benzil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.30e)



Ovo jedinjenje identifikovano je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-Etil-(3-benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (3.20e). Kade se reakcija vrši prema prethodnom eksperimentalnom postupku (4.4.1.6.), a upotrebi 3 ekvivalenta *m*-CPBA, posle hromatografskog prečišćavanja je izolovano 0,0396 g (51%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 116-117 °C; IR (ATR): $\nu = 3065, 3000, 2941, 1724, 1626, 1346, 1295, 1230, 1155, 1029, 832, 734, 699 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,28 (t, 3H, CH₃, $J = 7,3$ Hz), 4,09 (s, 2H, CH₂S), 4,23 (q, 2H, OCH₂, $J = 7,3$ Hz), 4,94 (s, 2H, CH₂Ph), 5,56 (s, 1H, =CH), 7,20-7,39 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ

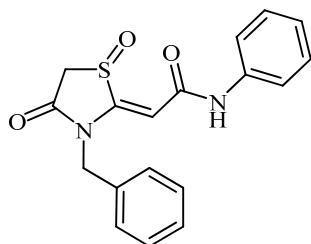
13,86 (CH₃), 45,50 (CH₂Ph), 51,40 (CH₂S), 61,63 (OCH₂), 100,51 (=CH(C2')), 126,94 (*orto*-fenil), 128,54 (*para*-fenil), 129,26 (*meta*-fenil), 132,19 (C1-fenil), 151,10 (=C(C2)), 161,32 i 162,57 (CO_{laktam} i CO_{estara}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₄H₁₆NO₅S: 310,07437; nađeno: 310,07341.

4.4.1.8. (Z)-(3-Benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.20f)



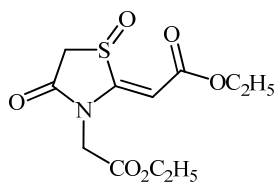
Rastvor od 0,0773 g (0.25 mmol) (Z)-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.17g**) u 3 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0763 g (0,375 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 40 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 90:10 v/v). Dobijeno je 0,0558 g (69%) proizvoda, čvrste supstance blede žute boje, t.t. 173-175 °C (raspada se); IR (KBr): $\nu = 3062, 3006, 2932, 1723, 1649, 1563, 1322, 1176, 1038, 1018, 892, 780, 740, 697 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3,71 (d, 1H, CH_AH_BS, *J* = 17,5 Hz), 3,93 (d, 1H, CH_AH_BS, *J* = 17,5 Hz), 4,94 (d, 1H, CH_AH_BPh, *J* = 15,7 Hz), 5,06 (d, 1H, CH_AH_BPh, *J* = 15,7 Hz), 6,75 (s, 1H, =CH), 7,28-7,77 (m, 10H, 2Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 46,90 (CH₂Ph), 51,35 (CH₂S), 104,31 (=CH(C2')), 127,03, 128,22, 128,49, 128,76, 129,27, 133,08, 133,52, 137,21, 157,71 (=C(C2)), 169,46 (CO_{laktam}), 187,57 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₈H₁₆NO₃S: 326,08454; nađeno: 326,08454; Elementarna analiza, izračunato za C₁₈H₁₅NO₃S: C, 66,44; H, 4,65; N, 4,30; S, 9,85; nađeno: C, 66,12; H, 4,80; N, 4,28; S, 9,48.

4.4.1.9. (Z)-(3-Benzil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.20g)



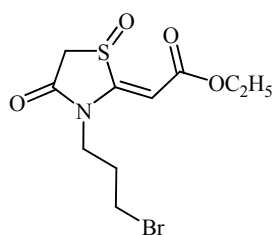
Rastvor od 0,0973 g (0,30 mmol) (Z)-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.17h**) u 4 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,1071 g (0,45 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 5 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 60 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,0731 g (72%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 142-144 °C (menja izgled od 108 do 120 °C; pri topljenju menja boju); IR (ATR): $\nu = 3036, 1722, 1671, 1613, 1548, 1311, 1495, 1446, 1164, 1018, 758, 696 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,61 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,2$ Hz), 4,26 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,2$ Hz), 4,83 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 4,91 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 6,00 (s, 1H, =CH), 7,07 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 5,5$ Hz), 7,30-7,40 (m, 7H, 2Ph), 7,61 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,0$ Hz), 10,25 (s, 1H, NH_{amid}); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): δ 45,37 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 51,73 (CH_2S), 102,81 (=CH(C2')), 119,19, 123,64, 126,63, 127,62, 128,71, 128,85, 134,20, 138,77, 155,70 (=C(C2)), 161,88 (CO_{amid}), 170,41 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$: 363,07738; nađeno: 363,07749.

4.4.1.10. (Z)-Etil-(3-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20h)



Rastvor od 0,082 g (0,30 mmol) (*Z*)-etil-(3-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.17k**) u 5 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,107 g (0,45 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 6 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 40 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,0730 g (84%) proizvoda, uljaste nebojane supstance koja kristališe stajanjem u toku četiri dana; t.t. 87-89 °C; IR (ATR): $\nu = 3065, 2985, 2938, 1739, 1708, 1620, 1359, 1293, 1213, 1162, 1052, 971, 841 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,30 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 1,34 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,65 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 3,91 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 4,25 (m, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,31 (m, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 4,12 (d, 1H, NCH_AH_B , $J = 17,2 \text{ Hz}$), 4,72 (d, 1H, NCH_AH_B , $J = 17,2 \text{ Hz}$), 5,58 (s, 1H, =CH), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 13,95 (CH_3), 14,04 (CH_3), 44,00 (NCH_2), 51,44 (CH_2S), 61,46 (OCH_2), 62,39 (OCH_2), 100,71 (=CH(C2')), 157,18 (=C(C2)), 164,28 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 165,50 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 168,62 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_6\text{S}$: 290,06928; nađeno: 290,06957; Elementarna analiza, izračunato za $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$: C, 45,67; H, 5,23; N, 4,84; S, 11,08; nađeno: C, 45,84; H, 5,11; N, 4,82; S, 10,77.

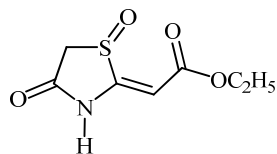
4.4.1.11. (*Z*)-Etil-(3-(3-brompropil)-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (**3.20i**)



Rastvor od 0,077 g (0,25 mmol) (*Z*)-etil-(3-(3-brompropil)-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.17i**) u 3 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0892 g (0,375 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 60 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-

hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,0677 g (84%) proizvoda, uljaste nebojane supstance; IR (ATR): $\nu = 2985, 1708, 1614, 1306, 1237, 1181, 1144, 1048, 836, 735 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,35 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 2,17-2,24 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,40-3,48 (m, 3H, CH_2Br), 3,61 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 18,0 \text{ Hz}$), 3,80 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 18,0 \text{ Hz}$), 3,77-3,83 (m, 1H, NCH_AH_B), 3,87-3,93 (m, 1H, NCH_AH_B), 4,32 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 5,84 (s, 1H, =CH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 14,14 (CH_3CH_2), 28,81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,47 (CH_2Br), 41,85 (NCH_2), 51,46 (CH_2S), 61,52 (OCH_2), 100,47 (=CH($\text{C}2'$)), 157,47 (=C($\text{C}2$)), 164,65 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 168,89 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrNO}_4\text{S}$: 323,98997; nađeno: 323,99012.

4.4.1.12. (Z)-Etil-(1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.20j)

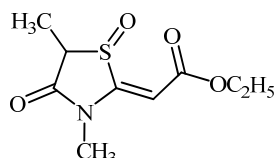


Rastvor od 0,0936 g (0,50 mmol) (Z)-etil-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.1a**) u 20 mL etil-acetata ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor od 0,1428 g (0,60 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 10 mL etil-acetata. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi 45 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 2,5 časa. Dobijeni rastvor je isparen pod vakuumom na približno 1/3 zapremine i proizvod ekstrahovan četiri puta sa po 15 mL vode. Vodeni ekstrakt je isparen do suva pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,0518 g (51%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 115-117 °C (menja se na 109-110 °C). IR (KBr): $\nu = 3062, 2982, 2926, 1735, 1698, 1628, 1299, 1245, 1155, 1030, 837 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1,23 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 3,41 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,4 \text{ Hz}$), 4,07 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{S}$, $J = 17,4 \text{ Hz}$), 4,16 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 5,63 (s, 1H, =CH), 11,72 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 50,3 MHz): δ 14,37 (CH_3), 53,01 (CH_2S), 60,44 (OCH_2), 96,84 (=CH($\text{C}2'$)), 159,40 (=C($\text{C}2$)), 164,92 ($\text{CO}_{\text{estara}}$),

172,16 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₇H₁₀NO₄S: 204,03250; nađeno: 203,03179.

4.4.2. SINTEZA 5-METIL-1,4-DIOKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.21

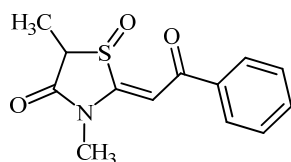
4.4.2.1. (Z)-Etil-(3,5-dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21a)



Rastvor od 0,1507 g (0,70 mmol) (Z)-etil-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.18a**) u 12 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,3333 g (1,40 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 10 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 40 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,1506 g (93%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, koji je izolovan kao smesa 86% *sin*- i 14% *anti*-izomera, t.t. 97-99 °C. IR (KBr): smesa diastereomera (86:14), $\nu = 2983, 2937, 1705, 1614, 1262, 1183, 1131, 1056, 839, 732, 688 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): *sin*-**3.21a** δ 1,26 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,0 Hz), 1,36 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7,5 Hz), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 3,95 (q, 1H, CHS, *J* = 7,5 Hz), 4,22 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,0 Hz), 5,93 (s, 1H, =CH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): *anti*-**3.21a** δ 1,26 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,0 Hz), 1,44 (d, 3H, CH₃CH, *J* = 7,5 Hz), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 3,74 (q, 1H, CHS, *J* = 7,5 Hz), 4,20 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,0 Hz), 5,94 (s, 1H, =CH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): *sin*-**3.21a** δ 6,60 (CH₃CH), 14,13 (CH₃CH₂), 29,53 (NCH₃), 52,50 (CHS), 60,40 (OCH₂), 98,88 (=CH(C2')), 158,41 (=C(C2)), 164,63 (CO_{estara}), 172,89 (CO_{laktama}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): *anti*-**3.21a** δ 11,49 (CH₃CH), 14,09 (CH₃CH₂), 29,53 (NCH₃), 59,92 (CHS), 60,40 (OCH₂), 99,34 (=CH(C2')), 158,61 (=C(C2)), 164,51 (CO_{estara}), 172,09 (CO_{laktama}); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): *sin*-**3.21a** δ 1,35 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* =

7,1 Hz), 1,63 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,4$ Hz), 3,18 (s, 3H, NCH_3), 3,42 (q, 1H, CHS , $J = 7,4$ Hz), 4,32 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,1$ Hz), 5,73 (s, 1H, $=\text{CH}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): *anti*-**3.21a** δ 1,35 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,56 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,9$ Hz), 3,18 (s, 3H, NCH_3), 3,63 (q, 1H, CHS , $J = 7,9$ Hz), 4,32 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,1$ Hz), 5,76 (s, 1H, $=\text{CH}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21a** δ 6,69 (CH_3CH), 14,10 (CH_3CH_2), 29,68 (NCH_3), 53,33 (CHS), 61,26 (OCH_2), 100,60 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 157,08 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 164,59 (CO_{estar}), 171,99 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): *anti*-**3.21a** δ 12,29 (CH_3CH), 14,10 (CH_3CH_2), 29,75 (NCH_3), 59,89 (CHS), 61,26 (OCH_2), 100,92 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 157,08 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 164,59 (CO_{estar}), 171,99 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$: 232,06381; nađeno: 232,06351.

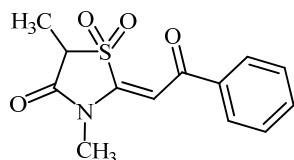
4.4.2.2. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.21b)



Rastvor od 0,0742 g (0,30 mmol) (Z)-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.18b**) u 4 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,1428 g (0,60 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 6 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 45 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,0578 g (73%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, koji je izolovan kao smesa 85% *sin*- i 15% *anti*-izomera, t.t. 132-134 °C (raspada se). IR (ATR): smesa diastereomera (85:15), $\nu = 3065, 2915, 1729, 1644, 1558, 1348, 1224, 1038, 780, 702 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): *sin*-**3.21b** δ 1,38 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5$ Hz), 3,27 (s, 1H, NCH_3), 3,98 (q, 1H, CHS , $J = 7,5$ Hz), 7,15 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,59 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 7,69 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 8,16 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,2$ Hz); *anti*-**3.21b** δ 1,48 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,7$ Hz), 3,25 (s, 1H, NCH_3), 3,78 (q, 1H, CHS , $J = 7,7$ Hz), 7,14 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,59 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 7,69 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 8,16 (d, 2H, *orto*-

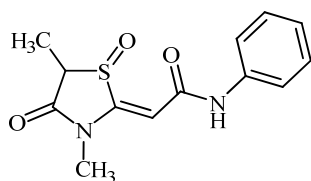
fenil, $J = 8,2$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21b** δ 6,80 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 29,92 (NCH₃), 52,13 (CHS), 102,58 (=CH(C2')), 128,34 (*o*-fenil), 128,82 (*m*-fenil), 133,41 (*p*-fenil), 137,32 (C1-fenil), 158,75 (=C(C2)), 173,33 (CO_{laktam}), 187,50 (CO_{keton}); *anti*-**3.21b** δ 11,51 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 29,92 (NCH₃), 59,67 (CHS), 102,91 (=CH(C2')), 128,34 (*o*-fenil), 128,82 (*m*-fenil), 133,36 (*p*-fenil), 137,36 (C1-fenil), 159,38 (=C(C2)), 172,18 (CO_{laktam}), 187,50 (CO_{keton}); ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): *sin*-**3.21b** δ 1,65 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,5$ Hz), 3,28 (s, 1H, NCH₃), 3,44 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 6,80 (s, 1H, =CH), 7,51 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,7$ Hz), 7,61 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,2$ Hz), 8,01 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,5$ Hz); *anti*-**3.21b** δ 1,59 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,5$ Hz), 3,30 (s, 1H, NCH₃), 3,67 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 6,84 (s, 1H, =CH), 7,51 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,7$ Hz), 7,61 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,2$ Hz), 8,01 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): *sin*-**3.21b** δ 6,95 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 30,07 (NCH₃), 53,12 (CHS), 103,14 (=CH(C2')), 128,31 i 128,79 (*o*-fenil i *m*-fenil), 133,53 (*p*-fenil), 137,47 (C1-fenil), 157,84 (=C(C2)), 172,51 (CO_{laktam}), 187,60 (CO_{keton}); *anti*-**3.21b** δ 12,38 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 30,03 (NCH₃), 59,67 (CHS), 103,31 (=CH(C2')), 128,31 i 128,79 (*o*-fenil i *m*-fenil), 133,53 (*p*-fenil), 137,47 (C1-fenil), 158,04 (=C(C2)), 172,32 (CO_{laktam}), 187,60 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+$ C₁₃H₁₃NNaO₃S: 286,05084; nađeno: 286,05135.

4.4.2.3. (Z)-(3,5-Dimetil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.31b)



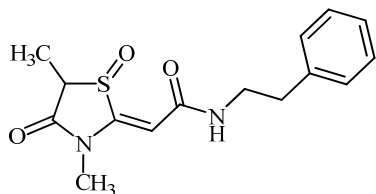
Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-(3,5-dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.21b**). Dobijeno je 0,0021 g (2%) nebojane uljaste supstance. ^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,68 (d, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$, $J = 7,5$ Hz), 3,35 (s, 1H, NCH₃), 3,81 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 6,68 (s, 1H, =CH), 7,51 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,8$ Hz), 7,62 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,2$ Hz), 8,01 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 9,64 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$), 28,957 (NCH₃), 55,44 (CHS), 103,21 (=CH(C2')), 128,61 i 128,82 (*o*-fenil i *m*-fenil), 133,65 (*p*-fenil), 136,85 (C1-fenil), 151,60 (=C(C2)), 165,70 (CO_{laktam}), 185,36 (CO_{keton}).

4.4.2.4. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.21c)



Rastvor od 0,0984 g (0,375 mmol) (Z)-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.18c**) u 8 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,1786 g (0,75 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 6 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 60 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 60:40 v/v). Dobijeno je 0,0743 g (71%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, koji je izolovan kao smesa 85% *sin*- i 15% *anti*-izomera, t.t. 204-207 °C (raspada se). IR(ATR): smesa diastereomera (85:15), $\nu = 3330, 2914, 1722, 1673, 1606, 1538, 1311, 1039, 820, 758, 697 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): *sin*-**3.21c** δ 1,36 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,12 (s, 3H, NCH_3), 3,89 (q, 1H, CHS , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 6,11 (s, 1H, =CH), 7,09 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 7,35 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 7,66 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 10,34 (s, 1H, NH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): *anti*-**3.21c** δ 1,40 (d, 3H, CH_3CH , $J = 8,0 \text{ Hz}$), 3,12 (s, 3H, NCH_3), 3,65 (q, 1H, CHS , $J = 8,0 \text{ Hz}$), 6,13 (s, 1H, =CH), 7,09 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 7,35 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 7,66 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 8,0 \text{ Hz}$), 10,34 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21c** δ 6,61 (CH_3CH), 29,39 (NCH_3), 52,46 (CHS), 103,22 (=CH(C2')), 119,13 (*orto*-fenil), 123,60 (*para*-fenil), 128,88 (*meta*-fenil), 138,91 (C1-fenil), 154,68 (=C(C2)), 161,98 (CO_{amid}), 172,52 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *anti*-**3.21c** δ 11,71 (CH_3CH), 29,39 (NCH_3), 59,47 (CHS), 103,8 (=CH(C2')), 119,13 (*orto*-fenil), 123,60 (*para*-fenil), 128,88 (*meta*-fenil), 138,91 (C1-fenil), 154,68 (=C(C2)), 161,98 (CO_{amid}), 172,52 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$: 301,06173; nađeno: 301,06244.

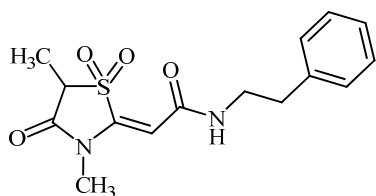
4.4.2.5. (Z)-(3,5-Dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.21d)



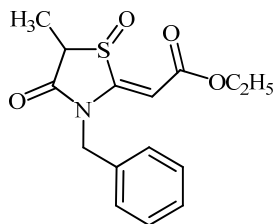
Rastvor od 0,1475 g (0,51 mmol) (Z)-(3,5-dimetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.18d**) u 8 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,2418 g (1,01 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 7 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 60 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 60:40 v/v). Dobijeno je 0,1008 g (65%) proizvoda, uljaste nebojane supstance, koji je izolovan kao smesa 85% *sin*- i 15% *anti*-izomera. IR (ATR): smesa diastereomera (85:15), $\nu = 3299, 3066, 2937, 1721, 1660, 1610, 1288, 1046, 848, 735, 700 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): *sin*-**3.21d** δ 1,57 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 2,85 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,11 (s, 1H, NCH_3), 3,31 (q, 1H, CHS , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,50-3,68 (m, 2H, NCH_2), 5,76 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6,54 (t, 1H, NH , $J = 5,7 \text{ Hz}$), 7,18-7,30 (m, 5H, Ph); *anti*-**3.21d** δ 1,49 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 2,85 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,11 (s, 1H, NCH_3), 3,50 (q, 1H, CHS , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,50-3,68 (m, 2H, NCH_2), 5,78 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6,54 (t, 1H, NH , $J = 5,7 \text{ Hz}$), 7,18-7,30 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21d** δ 6,77 (CH_3CH), 29,74 (NCH_3), 35,42 (CH_2Ph), 40,91 (NCH_2), 53,20 (CHS), 103,85 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 126,49 (*p*-fenil), 128,60 i 128,66 (*o*-fenil i *m*-fenil), 138,57 (*C1*-fenil), 153,47 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 163,56 (CO_{amid}), 171,72 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); *anti*-**3.21d** δ 12,43 (CH_3CH), 29,64 (NCH_3), 35,42 (CH_2Ph), 40,91 (NCH_2), 59,65 (CHS), 104,10 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 126,49 (*p*-fenil), 128,60 i 128,66 (*o*-fenil i *m*-fenil), 138,57 (*C1*-fenil), 153,47 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 163,56 (CO_{amid}), 171,72 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): *sin*-**3.21d** δ 1,33 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 2,79 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,04 (s, 1H, NCH_3), 3,40-3,46 (m, 2H, NCH_2), 3,82 (q, 1H, CHS , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 5,93 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,20-7,32 (m, 5H, Ph), 8,33 (t, 1H, NH , $J = 5,7 \text{ Hz}$); *anti*-**3.21d** δ 1,35 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 2,79 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 3,04 (s, 1H, NCH_3), 3,40-

3,46 (m, 2H, NCH₂), 3,56 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 5,96 (s, 1H, =CH), 7,20-7,32 (m, 5H, Ph), 8,33 (t, 1H, NH, $J = 5,7$ Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): *sin*-**3.21d** δ 6,54 (CH₃CH), 29,28 (NCH₃), 35,05 (CH₂Ph), 40,27 (NCH₂), 52,52 (CHS), 103,39 (=CH(C2')), 126,16 (*p*-fenil), 128,37 i 128,60 (*o*-fenil i *m*-fenil), 139,27 (C1-fenil), 153,15 (=C(C2)), 163,28 (CO_{amid}), 172,41 (CO_{laktam}); *anti*-**3.21d** δ 11,72 (CH₃CH), 29,28 (NCH₃), 40,01 (CH₂Ph), 40,27 (NCH₂), 59,34 (CHS), 104,13 (=CH(C2')), 126,49 (*p*-fenil), 128,60 i 128,66 (*o*-fenil i *m*-fenil), 138,57 (C1-fenil), 153,47 (=C(C2)), 163,56 (CO_{amid}), 171,72 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈N₂NaO₃S: 329,09303; nađeno: 329,093035.

4.4.2.6. (Z)-(3,5-Dimetil-1,1,4-trioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.31d)



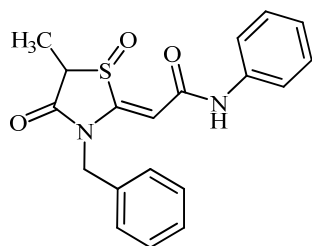
Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-(3,5-dimetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.21d**). Dobijeno je 0,0149 g (9%) nebojane uljaste supstance. IR (ATR): $\nu = 3363, 3062, 2939, 1729, 1663, 1621, 1542, 1337, 1294, 1139, 848, 737, 701$ cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,63 (d, 3H, CH₃CH, $J = 7,5$ Hz), 2,88 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,2$ Hz), 3,16 (s, 1H, NCH₃), 3,61-3,66 (m, 2H, NCH₂), 3,75 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 5,61 (s, 1H, =CH), 6,31 (t, 1H, NH, $J = 5,6$ Hz), 7,18-7,32 (m, 5H, Ph); ¹³C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 9,67 (CH₃CH), 28,43 (NCH₃), 35,24 (CH₂Ph), 41,08 (NCH₂), 55,39 (CHS), 103,46 (=CH(C2')), 126,52 (*p*-fenil), 128,61 (*o*-fenil), 128,71 (*m*-fenil), 138,57 (C1-fenil), 147,52 (=C(C2)), 161,59 i 164,90 (CO_{laktam} i CO_{amid}); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1,38 (d, 3H, CH₃CH, $J = 7,0$ Hz), 2,76 (t, 2H, CH₂Ph, $J = 7,5$ Hz), 3,08 (s, 1H, NCH₃), 3,36-3,41 (m, 2H, NCH₂), 4,25 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 5,91 (s, 1H, =CH), 7,20-7,31 (m, 5H, Ph), 8,23 (t, 1H, NH, $J = 5,5$ Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): δ 6,69 (CH₃CH), 28,36 (NCH₃), 35,00 (CH₂Ph), 40,32 (NCH₂), 54,70 (CHS), 103,74 (=CH(C2')), 126,52 (*p*-fenil), 128,37 (*o*-fenil), 128,59 (*m*-fenil), 139,27 (C1-fenil), 147,24 (=C(C2)), 161,22 i 165,40 (CO_{laktam} i CO_{amid}); HRMS (ESI), izračunato za [M+Na]⁺ C₁₅H₁₉N₂O₄S: 323,10600; nađeno: 323,10532.

4.4.2.7. (Z)-Etil-(3-benzil-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21e)


Rastvor od 0,0583 g (0,20 mmol) (Z)-etil-(3-benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.18e**) u 3 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0812 g (0,40 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 30 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0523 g (85%) proizvoda, uljaste nebojene supstance, koji je izolovan kao smesa 87% *sin*- i 13% *anti*-izomera. IR (ATR): smesa diastereomera (87:13), $\nu = 3063, 2983, 2937, 1727, 1707, 1616, 1293, 1154, 1056, 836, 734, 698 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): *sin*-**3.21e** δ 1,29 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 1,67 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,48 (q, 1H, CHS, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 4,24 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,79 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 4,94 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 5,67 (s, 1H, =CH), 7,18-7,39 (m, 5H, Ph); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): *anti*-**3.21e** δ 1,29 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 1,58 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5 \text{ Hz}$), 3,71 (q, 1H, CHS, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 4,24 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 4,81 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 4,91 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 5,70 (s, 1H, =CH), 7,18-7,39 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21e** δ 6,70 (CH_3CH), 14,05 (CH_3CH_2), 46,76 (CH_2Ph), 53,54 (CHS), 61,27 (OCH_2), 101,71 (=CH(C2')), 126,73 (*orto*-fenil), 128,17 (*para*-fenil), 129,06 (*meta*-fenil), 133,12 (C1-fenil), 155,90 (=C(C2)), 164,50 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,45 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): *anti*-**3.21e** δ 12,36 (CH_3CH), 14,05 (CH_3CH_2), 46,57 (CH_2Ph), 59,59 (CHS), 61,32 (OCH_2), 102,09 (=CH(C2')), nije moguće pripisati signale za *orto*-fenil, *para*-fenil i *meta*-fenil, 133,03 (C1-fenil), 155,98 (=C(C2)), 164,50 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,77 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): *sin*-**3.21e** δ 1,21 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$), 1,42 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,16 (q, 1H, CHS, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,16 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,3 \text{ Hz}$),

4,92 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 4,94 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 5,85 (s, 1H, =CH), 7,25 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,0$ Hz), 7,29 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,3$ Hz), 7,35 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,3$ Hz); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): *anti*-**3.21e** δ 1,20 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3$ Hz), 1,48 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5$ Hz), 3,90 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), signali OCH_2 su prekriveni signalima *diastereomera I*, 4,82 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 4,99 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0$ Hz), 5,88 (s, 1H, =CH), 7,24-7,37 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21e** δ 6,57 (CH_3CH), 14,05 (CH_3CH_2), 45,06 (CH_2Ph), 52,66 (CHS), 60,52 (OCH_2), 99,60 (=CH(C2')), 126,70 (*orto*-fenil), 127,61 (*para*-fenil), 128,66 (*meta*-fenil), 134,27 (C1-fenil), 157,18 (=C(C2)), 164,47 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 173,45 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *anti*-**3.21e** δ 11,50 (CH_3CH), 14,01 (CH_3CH_2), 45,15 (CH_2Ph), 59,63 (CHS), 60,51 (OCH_2), 100,27 (=CH(C2')), 126,85 (*orto*-fenil), 127,71 (*para*-fenil), 128,74 (*meta*-fenil), 134,27 (C1-fenil), 157,34 (=C(C2)), 164,31 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,98 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$: 308,09511; nađeno: 308,09632.

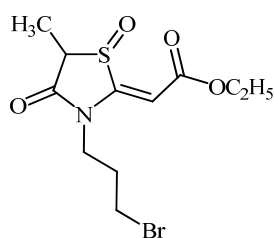
4.4.2.8. (Z)-(3-Benzil-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.21f)



Rastvor od 0,0677 g (0,20 mmol) (Z)-(3-benzil-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.18f**) u 6 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0952 g (0,40 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 5 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 25 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intenzivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 5 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,0539 g (76%) proizvoda, uljaste nebojane supstance, koji je izolovan kao smesa 87% *sin*- i 13% *anti*-izomera. IR (ATR): smesa *diastereomera* (87:13), $\nu = 3300, 3198, 3173, 3060, 2931, 1726, 1671,$

1613, 1549, 1467, 1445, 1322, 1163, 1040, 1010, 735, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): *sin*-**3.21f** δ 1,42 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,5$ Hz), 4,11 (q, 1H, CHS, $J = 7,5$ Hz), 4,84 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,5$ Hz), 4,90 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,5$ Hz), 6,07 (s, 1H, =CH), 7,06-7,62 (m, 10H, 2Ph), 10,28 (s, 1H, NH); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): *anti*-**3.21f** δ 1,46 (d, 3H, CH_3CH , $J = 8,0$ Hz), 3,80 (q, 1H, CHS, $J = 8,0$ Hz), 4,76 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,3$ Hz), 4,96 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,3$ Hz), 6,12 (s, 1H, =CH), 7,06-7,62 (m, 10H, 2Ph), 10,28 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *sin*-**3.21f** δ 6,61 (CCH_3CH), 45,68 (CCH_2Ph), 52,56 (CHS), 103,76 (=CH(C2')), 119,27, 123,73, 126,57, 127,65, 128,76, 128,90, 134,25, 138,78, 153,77 (=C(C2)), 161,87 (CO_{amid}), 173,12 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *anti*-**3.21f** δ 11,74 (CCH_3CH), 45,68 (CCH_2Ph), 59,18 (CHS), 104,61 (=CH(C2')), 119,18, 125,34, 126,68, 128,23, 134,25, 137,38, 153,77 (=C(C2)), 161,87 (CO_{amid}), 173,12 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 355,11162; nađeno: 355,11205.

4.4.2.9. (Z)-Etil-(3-(3-brompropil)-5-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.21g)

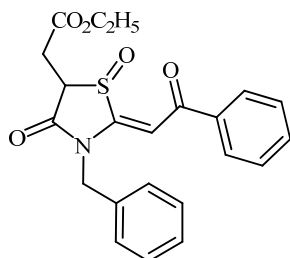


Rastvor od 0,0644 g (0,20 mmol) (Z)-etil-(3-(3-brompropil)-5-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.18g**) u 4 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0951 g (0,40 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 35 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intentivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silikagela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0575 g (85%) proizvoda, uljaste nebojene supstance, koji je izolovan kao smesa 87% *sin*- i 13% *anti*-izomera. IR (ATR): smesa diastereomera (87:13), $\nu = 2983, 2939, 1709, 1615, 1306, 1236, 1182, 1145, 1059, 838 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): *sin*-**3.21g** δ 1,35 (t,

3H, CH_3CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 1,62 (d, 3H, CH_3CH , $J = 7,0$ Hz), 2,16-2,21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,39 (q, 1H, CHS, $J = 7,0$ Hz), 3,37-3,44 (m, 2H, CH_2Br), 3,76-3,82 (m, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,85-3,91 (m, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4,32 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,0$ Hz), 5,85 (s, 1H, =CH); **anti-3.21g** δ 1,35 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 1,54 (d, 3H, CH_3CH , $J = 8,0$ Hz), 2,16-2,21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,37-3,44 (m, 2H, CH_2Br), 3,63 (q, 1H, CHS, $J = 8,0$ Hz), 3,76-3,82 (m, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,85-3,91 (m, 1H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4,32 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,0$ Hz), 5,88 (s, 1H, =CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): **sin-3.21g** δ 6,62 (CH_3CH), 14,15 (CH_3CH_2), 28,92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,49 (CH_2Br), 41,94 (NCH_2), 53,48 (CHS), 61,43 (OCH_2), 100,82 (=CH($\text{C}2'$)), 156,06 (=C($\text{C}2$)), 164,62 (CO_{estar}), 172,30 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); **anti-3.21g** δ 12,24 (CH_3CH), 14,15 (CH_3CH_2), 28,92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29,49 (CH_2Br), 41,94 (NCH_2), 59,60 (CHS), 61,43 (OCH_2), 101,09 (=CH($\text{C}2'$)), 156,06 (=C($\text{C}2$)), 164,62 (CO_{estar}), 172,30 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrNO}_4\text{S}$: 338,00562; nađeno: 338,00414.

4.4.3. SINTEZA 5-ETOKSIKARBONILMETIL-1,4-DIOKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILI-DEN DERIVATA 3.22

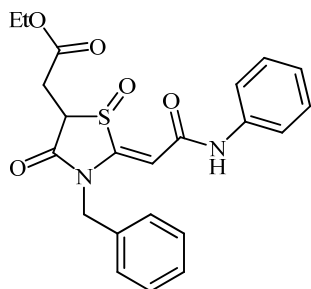
4.4.3.1. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.22a)



Rastvor od 0,0791 g (0,20 mmol) (Z)-(3-benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.19a**) u 3 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,0812 g (0,40 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 4 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 90 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intentivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-

gela (eluent: gradijent toluen/aceton 100:0 do 60:40 v/v). Dobijeno je 0,0587 g (71%) proizvoda, uljaste nebojene supstance, koji je izolovan kao smesa 77% *sin*- i 23% *anti*-izomera. IR (KBr): smesa diastereomera (77:23), $\nu = 3063, 3032, 2980, 2930, 1720, 1650, 1575, 1320, 1292, 1175, 1042, 1019, 778, 740, 699 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): *sin*-**3.22a** δ 1,30 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 3,23 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 18,5 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 9,5 \text{ Hz}$), 3,27 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 18,5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,3 \text{ Hz}$), 4,01 (dd, 1H, CH_XS , $J_{AX} = 9,5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,3 \text{ Hz}$), 4,23 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,86 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 5,11 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 15,5 \text{ Hz}$), 6,78 (s, 1H, =CH), 7,26-7,74 (m, 10H, 2Ph); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): *anti*-**3.22a** δ 1,21 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 3,41 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 18,5 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 4,3 \text{ Hz}$), 3,44 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 18,5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,3 \text{ Hz}$), 3,75 (t, 1H, CH_XS , $J_{AX} = J_{BX} = 4,3 \text{ Hz}$), 4,07-4,14 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,90 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0 \text{ Hz}$), 5,16 (d, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph}$, $J = 16,0 \text{ Hz}$), 6,75 (s, 1H, =CH), 7,26-7,74 (m, 10H, 2Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): *sin*-**3.22a** δ 14,06 (CH_3), 27,33 (CH_2COO), 47,07 (CH_2Ph), 54,63 (CHS), 61,63 (CH_2O), 105,39 (=CH($\text{C}2'$)), 126,88, 128,18, 128,67, 129,21, 133,16, 133,38, 137,22, 156,35 (=C($\text{C}2$)), 170,27 i 171,50 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$ i $\text{CO}_{\text{estara}}$), 187,37 (CO_{keton}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): *anti*-**3.22a** δ 13,91 (CH_3), 32,27 (CH_2COO), 47,41 (CH_2Ph), 62,07 i 62,15 (CH_2O i CHS), 103,31 (=CH($\text{C}2'$)), 126,96, 128,36, 128,58, 129,09, 133,10, 133,19, 137,38, 157,61 (=C($\text{C}2$)), 170,45 i 171,32 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$ i $\text{CO}_{\text{estara}}$), 187,37 (CO_{keton}); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): *sin*-**3.22a** δ 1,22 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 2,95 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,8 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 10,5 \text{ Hz}$), 3,10 (dd, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{COO}$, $J_{AB} = 17,8 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,0 \text{ Hz}$), 4,14 (q, 2H, CH_2O , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 4,48 (dd, 1H, CH_XS , $J_{AX} = 10,5 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 4,0 \text{ Hz}$), 5,10 (s, 2H, CH_2Ph), 7,10 (s, 1H, =CH), 7,27-7,97 (m, 10H, 2Ph); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): *sin*-**3.22a** δ 14,11 (CH_3), 27,33 (CH_2COO), 45,44 (CH_2Ph), 53,70 (CHS), 61,01 (CH_2O), 105,39 (=CH($\text{C}2'$)), 127,20, 128,25, 128,79, 129,02, 133,69, 134,49, 137,27, 158,07 (=C($\text{C}2$)), 170,34 i 172,41 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$ i $\text{CO}_{\text{estara}}$), 187,63 (CO_{keton}); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): *anti*-**3.22a** δ 13,93 (CH_3), 31,84 (CH_2COO), 45,47 (CH_2Ph), 61,01 i 61,47 (CH_2O i CHS), 102,60 (=CH($\text{C}2'$)), 127,20, 128,25, 128,79, 129,02, 133,69, 134,49, 137,27, 158,76 (=C($\text{C}2$)), 170,92 i 171,66 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$ i $\text{CO}_{\text{estara}}$), 187,24 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$: 412,12132; nađeno: 412,12111.

4.4.3.2. (Z)-(3-Benzil-5-etoksikarbonilmetil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-feniletanamid (3.22b)



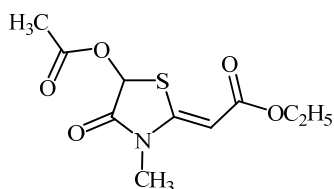
Rastvor od 0,1026 g (0,25 mmol) (Z)-(3-benzil-5-etoksikarbonilmetil-4-okso-1,4-diazolidin-2-iliden)-N-feniletanamida (**3.19b**) u 5 mL metilen-hlorida ohlađen je u ledenom kupatilu, i u toku 5 minuta ukapavan je, uz mešanje, ohlađen rastvor 0,1190 g (0,50 mmol) *meta*-hlorperoksibenzoeve kiseline u 8 mL metilen-hlorida. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 45 minuta, a zatim je u reakcionu smesu, uz intentivno mešanje, dodato 10 mL 10 % vodenog rastvora natrijum-tiosulfata. Odvojen je metilen-hloridni sloj, a vodena faza je ekstrahovana tri puta sa po 10 mL metilen-hlorida. Metilen-hloridni ekstrakti su spojeni i isprani sa 10 mL 10 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 70:30 v/v). Dobijeno je 0,0884 g (83%) proizvoda, uljaste nebojene supstance, koji je izolovan kao smesa 79% *sin*- i 21% *anti*-izomera. IR (KBr): smesa diastereomera (79:21), $\nu = 3259, 3196, 3061, 2981, 2930, 1723, 1673, 1602, 1549, 1323, 1165, 1018, 839, 756, 695 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): *sin*-**3.22b** δ 1,23 (t, 3H, CH₃, $J = 7,0$ Hz), 2,94 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 17,8$ Hz, $J_{AX} = 10,5$ Hz), 3,09 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 17,8$ Hz, $J_{BX} = 4,0$ Hz), 4,16 (q, 2H, CH₂O, $J = 7,0$ Hz), 4,47 (dd, 1H, CH_XS, $J_{AX} = 10,5$ Hz, $J_{BX} = 4,0$ Hz), 4,86 (d, 1H, CH_AH_BPh, $J = 16,2$ Hz), 4,90 (d, 1H, CH_AH_BPh, $J = 16,2$ Hz), 6,08 (s, 1H, =CH), 7,06-7,64 (m, 10H, 2Ph), 10,29 (s, 1H, NH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): *anti*-**3.22b** δ 1,15 (t, 3H, CH₃, $J = 7,2$ Hz), 3,23 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 18,4$ Hz, $J_{AX} = 5,5$ Hz), 3,54 (dd, 1H, CH_AH_BCOO, $J_{AB} = 18,4$ Hz, $J_{BX} = 4,2$ Hz), 3,93 (m, 1H, CH_XS, $J_{AX} = 5,5$ Hz, $J_{BX} = 4,2$ Hz), 4,03-4,11 (q, 2H, CH₂O, $J = 7,2$ Hz), signali CH_AH_BPh su prekriveni signalima CH_AH_BPh *diastereomera I*, 6,08 (s, 1H, =CH), 7,06-7,64 (m, 10H, 2Ph), 10,26 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz): *sin*-**3.22b** δ 14,01 (CH₃), 27,40 (CH₂COO), 45,68 (CH₂Ph), 53,79 (CHS), 60,80 (CH₂O), 103,93 (=CH(C2')), 119,21, 123,68, 126,58, 127,59, 128,68, 128,84, 134,04, 138,75, 154,24 (=C(C2)), 161,91 (CO_{amid}), 170,23 i 171,60 (CO_{laktam} i CO_{est}ar); $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 125,8 MHz):

anti-**3.22b** δ 13,84 (CH₃), 31,84 (CH₂COO), 45,68 (CH₂Ph), 61,25 (CH₂O), 61,55 (CHS), 102,84 (=CH(C2')), 119,15, 123,60, 125,28, 126,79, 127,67, 128,17, 134,08, 138,78, 154,85 (=C(C2)), 161,82 (CO_{amid}), 170,74 i 171,27 (CO_{laktam} i CO_{est}ar); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₂₂H₂₃N₂O₅S: 427,13222; nađeno: 427,13134.

4.5. REAKCIJA 5-NESUPSTITUISANIH 1,4-DIOKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.20 SA INICIJATORIMA PUMMERER-OVE REAKCIJE

4.5.1. SINTEZA 5-ACETOKSI-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.36

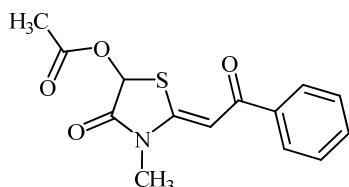
4.5.1.1. (Z)-Etil-(5-acetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.36a)



Rastvor od 0,0652 g (0,30 mmol) (Z)-etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) u 3 mL anhidrida sirćetne kiseline zagrevan je 8 časova na temperaturi uljanog kupatila od 100 °C. Isparavanjem pod vakuumom zaostaje žuto obojena uljasta smesa koja je rastvorena u 15 mL etil-acatata. Dobijeni rastvor je neustralisan sa 15 mL 5 % vodenog rastvora kalijum-karbonata, a zatim ekstrahovan tri puta sa po 15 mL etil-acatata. Etil-acatadni ekstrakti su spojeni i isprani dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acatata 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0538 g (65%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 82-84 °C. IR (ATR): $\nu = 3086, 2982, 1733, 1689, 1586, 1426, 1369, 1333, 1282, 1215, 1178, 1125, 1046, 802, 679 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,21 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,1 Hz), 2,15 (s, 3H, CH₃CO) 3,17 (s, 3H, NCH₃), 4,12 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,1 Hz), 5,76 (s, 1H, =CH), 6,30 (s, 1H, CHS); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 50,3 MHz): δ 14,41 (CH₃CH₂), 20,38 (CH₃CO), 30,20 (NCH₃), 59,93 (OCH₂), 72,49 (CHS), 92,14 (=CH(C2')), 155,08 (=C(C2)), 166,83 (CO_{est}ar), 168,85 i 170,12 (CO_{laktam} i CO_{acil}); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,30 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,2 Hz), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 3,24 (s, 3H, NCH₃), 4,22 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,2 Hz), 5,58 (s, 1H, =CH), 6,16 (s, 1H,

CHS); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,20 (CH_3CH_2), 20,32 (CH_3CO), 30,02 (NCH_3), 60,34 (OCH_2), 72,12 (CHS), 92,84 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 154,47 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 166,89 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 168,56 i 169,62 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$ i CO_{acila}); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{S}$: 260,05872; nađeno: 260,05902.

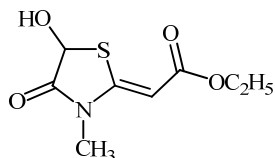
4.5.1.2. (Z)-(5-Acetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.36b)



Rastvor od 0,0301 g (0,121 mmol) (Z)-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-feniletanona (**3.20b**) u 2 mL anhidrida sirćetne kiseline zagrevan je 6 časova na temperaturi uljanog kupatila od 100 °C. Isparavanjem pod vakuumom zaostaje žuto obojena uljasta smesa koja je rastvorena u 15 mL etil-acatata. Dobijeni rastvor je neustralisan sa 15 mL 5 % vodenog rastvora kalijum-bikarbonata, a zatim ekstrahovan tri puta sa po 10 mL etil-acatata. Etil-acatadni ekstrakti su spojeni i isprani dva puta sa po 10 mL vode i jednom sa 10 mL zasićenog rastvora natrijum-hlorida, a zatim je rastvor sušen preko anhidrovanog natrijum-sulfata. Rastvarač je isparen pod vakuumom, a ostatak hromatografisan na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acatat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0228 g (65%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, t.t. 174-176 °C. IR (ATR): $\nu = 3040, 2921, 1754, 1731, 1641, 1529, 1345, 1201, 1040, 967, 765, 704 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,17 (s, 3H, CH_3CO), 3,37 (s, 3H, NCH_3), 6,16 (s, 1H, CHS), 6,74 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,43-7,56 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 7,92-7,96 (m, 2H, *orto*-fenil); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 20,38 (CH_3CO), 30,37 (NCH_3), 72,01 (CHS), 97,01 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 127,65 (*orto*-fenil), 128,65 (*meta*-fenil), 132,62 (*para*-fenil), 137,96 (C1-fenil), 157,46 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 169,40 i 169,62 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$ i CO_{acila}), 188,81 ($\text{CO}_{\text{ketona}}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 2,16 (s, 3H, CH_3CO), signal NCH_3 protona je prekriven signalom vode, 6,31 (s, 1H, CHS), 7,06 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,54-7,62 (m, 3H, *meta*- i *para*-fenil), 8,07 (d, 2H, *orto*-fenil); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125,8 MHz): δ 20,22 (CH_3CO), 30,42 (NCH_3), 72,16 (CHS), 97,02 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 127,75 (*orto*-fenil), 128,70 (*meta*-fenil), 132,69 (*para*-fenil), 137,62 (C1-fenil), 157,51 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 169,12 i 169,86 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$ i CO_{acila}), 188,08 ($\text{CO}_{\text{ketona}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$: 292,06381; nađeno: 292,06424.

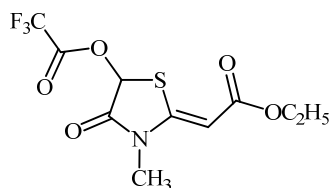
4.5.2. SINTEZA 5-HIDROKSI-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.37

4.5.2.1. (Z)-Etil-(5-hidroksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.37a)



Rastvor od 0,0543 g (0,25 mmol) (Z)-Etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) u 3 mL metilen-hlorida, ohlađen je u ledenom kupatilu, a zatim je, uz mešanje, u jednoj porciji dodato 0,1050 g (0,07 mL; 0,60 mmol) anhidrida trifluorsirćetne kiseline. Mešanje je nastavljeno na sniženoj temperaturi još 2 časa, a zatim je rastvarač je isparen pod vakuumom. Dodato je 10 mL toluena i trifluorsirćetna kiselina udaljena azeotropno pod sniženim pritiskom. ¹H NMR i ¹³C NMR spektralni podaci dobijenog sirovog proizvoda ukazuju da je pri reakciji **3.20a** sa anhidridom trifluorsirćetne kiseline dobijen (Z)-Etil-(5-trifluoracetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (**3.43a**). Hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 70:30 v/v) dobijeno je 0,0394 g (72%) proizvoda **3.37a**, čvrste supstance blede žute, t.t. 92-95 °C; IR (ATR): $\nu = 3302, 2989, 1688, 1578, 1332, 1295, 1182, 1080, 789 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,30 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,19 (s, 3H, NCH₃), 4,20 (q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz), 4,70 (širok s, 1H, OH), 5,53 (s, 1H, =CH), 5,73 (s, 1H, CH(C5)); ¹³C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 14,28 (CH₃), 30,11 (NCH₃), 60,47 (OCH₂), 73,49 (CH(C5)), 92,38 (=CH(C2')), 155,11 (=C(C2)), 167,26 (CO_{est}ar), 172,76 (CO_{lakt}am); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 1,20 (t, 3H, CH₃CH₂, J = 7,0 Hz), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 4,10 (q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz), 5,64 (s, 1H, =CH), 5,73 (d, 1H, CHS, J = 8,9 Hz), 9,15 (d, 1H, OH, J = 8,9 Hz); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 1,19 (t, 3H, CH₃CH₂, J = 7,2 Hz), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 4,09 (q, 2H, OCH₂, J = 7,2 Hz), 5,62 (s, 1H, =CH), 5,71 (s, 1H, CHS), 9,15 (širok s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): δ 14,34 (CH₃CH₂), 29,84 (NCH₃), 59,38 (OCH₂), 73,29 (CHS), 90,61 (=CH(C2')), 155,92 (=C(C2)), 166,50 (CO_{est}ar), 172,40 (CO_{lakt}am); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₈H₁₂NO₄S: 218,04815; nađeno: 218,04828.

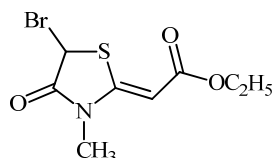
4.5.2.2. (Z)-Etil-(5-trifluoracetoksi-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.43a)



Ovo jedinjenje dobijeno je kao inicijalni proizvod pri reakciji (Z)-Etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) sa anhidridom trifluorsirćetne kiseline (**4.5.2.1.**). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (t, 3H, CH₃, J = 7,0 Hz), 3,27 (s, 3H, NCH₃), 4,23 (q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz), 5,67 (s, 1H, =CH), 6,38 (s, 1H, CHS); ¹³C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 14,13 (CH₃CH₂O), 30,32 (NCH₃), 60,76 (OCH₂), 72,92 (CHS), 94,10 (=CH(C2')), 113,90 (q, CF₃, ¹J_{C-F} = 286 Hz), 152,73 (=C(C2)), 156,33 (q, CF₃CO, ²J_{C-F} = 44 Hz), 166,57 i 166,86 (CO_{laktam} i CO_{estara}).

4.5.3. SINTEZA 5-BROM-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA
3.38

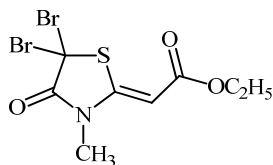
4.5.3.1. (Z)-Etil-(5-brom-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.38a)



U rastvor od 0,0869 g (0,40 mmol) (Z)-etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) u 10 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje 0,0915 g (0,034 mL, 0,44 mmol) tionil-bromida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 4 časa. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijatelj: toluen/acetone 70:30 v/v). Rastvarač i višak tionil-bromida ispareni su pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0488 g (64%) proizvoda, čvrste supstance blede žute boje, t.t. 72-73 °C. IR (ATR): ν = 3074, 2982, 2933, 1717, 1679, 1574, 1425, 1362, 1336, 1277, 1192, 1169, 1139, 1115, 1039, 804 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1,31 (t, 3H, CH₃CH₂, J = 7,2 Hz), 3,25 (s, 3H, NCH₃), 4,23 (q, 2H, OCH₂, J = 7,2 Hz), 5,62 (s, 1H, =CH), 5,74 (s, 1H, CHS); ¹³C NMR (CDCl₃, 50,3 MHz): δ 14,22 (CH₃CH₂), 30,36 (NCH₃), 41,79 (CHS), 60,49 (OCH₂), 93,10 (=CH(C2')), 153,87 (=C(C2)), 167,00 (CO_{estara}), 169,77

(CO_{laktam}); HRMS (ESI) izračunato za [M+H]⁺ C₈H₁₁BrNO₃S: 279,96375, nađeno: 279,96336.

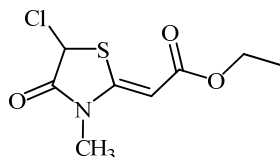
4.5.3.2. (Z)-Etil-(5,5-dibrom-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.53a)



Ovo jedinjenje izolovno je kao sporedni proizvod pri sintezi (Z)-Etil-(5-brom-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoata (**3.38a**). Dobijeno je 0,0098 g (7%) nebojene uljaste supstance. IR (ATR): $\nu = 3075, 2983, 1738, 1664, 1584, 1419, 1334, 1272, 1192, 1107, 1032, 828, 802 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,30 (t, 3H, CH₃CH₂, *J* = 7,0 Hz), 3,33 (s, 3H, NCH₃), 4,23 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7,0 Hz), 5,54 (s, 1H, =CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125,8 MHz): δ 14,28 (CH₃CH₂), 31,61 (NCH₃), 43,24 (CS), 60,94 (OCH₂), 92,46 (=CH(C2')), 151,48 (=C(C2)), 166,82 i 167,64 (CO_{est}ar i CO_{lakt}am); HRMS (ESI) izračunato za [M+H]⁺ C₈H₁₀Br₂NO₃S: 357,87427, nađeno: 357,87301.

4.5.4. SINTEZA 5-HLOR-4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN DERIVATA 3.39

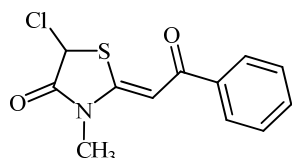
4.5.4.1. (Z)-Etil-(5-hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat (3.39a)



U rastvor od 0,0434 g (0,20 mmol) (Z)-etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) u 5 mL toluena, zagrejan na 110 °C, dodat je, uz mešanje, rastvor 0,0262 g (0,016 mL, 0,22 mmol) tionil-hlorida u 2 mL toluena u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na povišenoj temperaturi 4 časa, a zatim su rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni pod vakuumom. Zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0355 g proizvoda, kristalne supstnce svetlo žute boje, kao smesa 68% (Z)-Etil-(5-hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoata (**3.39a**) i 32% (E)-Etil-2-hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.40a**) koji se ne mogu razdvojiti hromatografski. Spektralni podaci (Z)-Etil-(5-hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoat: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) za smesu 68% 5-

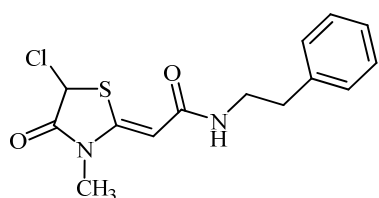
hlor- i 32% vinil-hlorida: δ 1,31 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 3,25 (s, 3H, NCH_3), 4,23 (m, 2H, OCH_2), 5,61 (s, 1H, $=\text{CH}$), 5,67 (s, 1H, CHS); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 14,25 (CH_3CH_2), 30,57 (NCH_3), 55,79 (CHS), 60,53 (OCH_2), 93,03 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 153,59 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 166,95 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 169,12 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI) za smesu sa vinil-hloridom, izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2\text{S}$: 236,01427; nađeno: 236,01487.

4.5.4.2. (Z)-(5-Hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.39b)



U suspenziju od 0,0623 g (0,25 mmol) (Z)-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.20b**) u 5 mL toluena, zagrejanu na 110 °C, dodat je, uz mešanje, rastvor 0,0327 g (0,02 mL, 0,27 mmol) tionil-hlorida u 2 mL toluena u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na povišenoj temperaturi 60 minuta, a zatim su rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni pod vakuumom. Zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0548 g (81%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, t.t. 153-155 °C (menja se, tamni, na 146 °C). IR (ATR): $\nu = 3427, 3059, 2960, 1722, 1633, 1523, 1417, 1342, 1230, 1116, 920, 762, 700$ cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,38 (s, 3H, CH_3), 5,62 (s, 1H, CHS), 6,77 (s, 1H, $=\text{CH}$), 7,44-7,57 (m, 3H, *meta*-fenil i *para*-fenil), 7,92-7,96 (m, 2H, *orto*-fenil); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 30,88 (CH_3), 55,30 (CHS), 97,12 ($=\text{CH}(\text{C}2')$), 127,69 (*orto*-fenil), 128,71 (*meta*-fenil), 132,80 (*para*-fenil), 137,59 (*C1*-fenil), 156,73 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 169,69 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$), 188,87 ($\text{CO}_{\text{ketona}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2\text{S}$: 268,01935; nađeno: 268,01831.

4.5.4.3. (Z)-(5-Hlor-3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamid (3.39c)

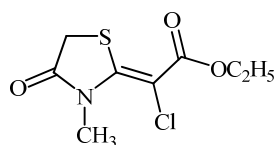


U suspenziju od 0,0585 g (0,20 mmol) (Z)-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-N-(2-feniletil)etanamida (**3.20d**) u 5 mL toluena, zagrejanu na 110 °C, dodat je, uz mešanje, rastvor 0,0262 g (0,016 mL, 0,22 mmol) tionil-hlorida u 2 mL toluena u

jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na povišenoj temperaturi 80 minuta, a zatim su rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni pod vakuumom. Zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/acetone 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,0293 g (48%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, t.t. 89-92 °C (raspada se; menja izgled na 70 °C). IR (ATR): $\nu = 3314, 3083, 3028, 2943, 1726, 1651, 1585, 1463, 1337, 1293, 1226, 1122, 1028, 811, 741, 703 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,85 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 6,7 \text{ Hz}$), 3,17 (s, 3H, CH_3), 3,58 (širok m, 2H, NCH_2), 5,49 (s, 1H, =CH), 5,58 (s, 1H, CHS), 5,79 (širok s, 1H, NH) 7,18-7,36 (m, 5H, fenil); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 30,48 (CH_3), 35,62 (CH_2Ph), 40,57 (NCH_2), 56,22 (CHS), 95,06 (=CH($\text{C}2'$)), 126,52 (*para*-fenil), 128,62 (*orto*-fenil), 128,71 (*meta*-fenil), 138,67 (C1-fenil), 150,27 (=C($\text{C}2$)), 166,09 (CO_{amid}), 169,16 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2,84 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 3,16 (s, 3H, CH_3), 3,58 (širok m, 2H, NCH_2), 5,48 (s, 1H, =CH), 5,57 (s, 1H, CHS), 5,78 (širok s, 1H, NH) 7,18-7,35 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 30,50 (CH_3), 35,64 (CH_2Ph), 40,58 (NCH_2), 56,24 (CHS), 95,05 (=CH($\text{C}2'$)), 126,50 (*para*-fenil), 128,60 (*orto*-fenil), 128,68 (*meta*-fenil), 138,65 (C1-fenil), 150,24 (=C($\text{C}2$)), 166,04 (CO_{amid}), 169,11 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: 311,06155; nađeno: 311,06155.

4.5.5. SINTEZA 4-OKSOTIAZOLIDIN-2-ALKILIDEN VINIL-HLORIDA 3.40

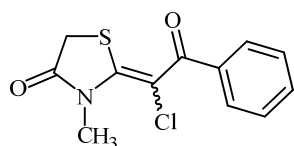
4.5.5.1. (*E*)-Etil-2-hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40a)



U rastvor od 0,1744 g (0,802 mmol) (*Z*)-etil-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20a**) u 20 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje 0,1051 g (0,062 mL, 0,883 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 5 časova. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijaač: toluen/acetone 70:30 v/v). Rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 85:15 v/v). Dobijeno je 0,1120 g (59%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, t.t. 118-120 °C (raspada se; na 110-111 °C menja izgled). IR (KBr): $\nu = 3426, 2968,$

2931, 1723, 1674, 1532, 1297, 1222, 1117, 1055, 1021, 871, 758 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,36 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,0$ Hz), 3,64 (s, 3H, NCH_3), 3,70 (s, 2H, CH_2S), 4,29 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,0$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,14 (CH_3CH_2), 31,81 (CH_2S), 34,70 (NCH_3), 61,94 (OCH_2), 93,02 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 153,49 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 165,14 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 173,80 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,36 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,2$ Hz), 3,65 (s, 3H, NCH_3), 3,70 (s, 2H, CH_2S), 4,30 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 14,19 (CH_3CH_2), 31,85 (CH_2S), 34,75 (NCH_3), 61,97 (OCH_2), 93,14 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 153,45 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 165,13 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 173,78 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 1,24 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,3$ Hz), 3,49 (s, 3H, NCH_3), 3,86 (s, 2H, CH_2S), 4,20 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,3$ Hz); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 50,3 MHz): δ 14,36 (CH_3CH_2), 31,73 (CH_2S), 34,64 (NCH_3), 61,62 (OCH_2), 90,60 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 155,63 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 164,62 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 174,53 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClNO}_3\text{S}$: 236,01427; nađeno: 236,01320.

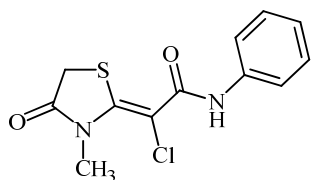
4.5.5.2. (Z)- i (E)-2-Hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanon (3.40b)



U rastvor od 0,1496 g (0,60 mmol) (Z)-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-1-feniletanona (**3.20b**) u 15 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje, 0,0785 g (0,047 mL, 0,66 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 5 časova. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijaač: toluen/acetan 70:30 v/v). Rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,1096 g (68%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, koji je izolovan kao smesa 60% Z- i 40% E-izomera, t.t. 93-96 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): (Z)-**3.40b** δ 3,07 (s, 3H, CH_3), 3,91 (s, 2H, CH_2S), 7,55 (t, 2H, *m*-fenil, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (t, 1H, *p*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 7,96 (d, 2H, *o*-fenil, $J = 7,0$ Hz); (E)-**3.40b** δ 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}5)$), 7,48 (t, 2H, *m*-fenil, $J = 7,5$ Hz), 7,55 (t, 1H, *p*-fenil, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (d, 2H, *o*-fenil, $J = 7,5$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125,8 MHz): (Z)-**3.40b** δ 32,21 (CH_2S), 34,07 (CH_3), 102,47 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 128,48 (*m*-fenil), 129,36 (*o*-fenil), 133,44 (*p*-fenil), 136,34 (*C1*-fenil), 149,01 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 172,65 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$), 187,78 ($\text{CO}_{\text{ketona}}$); (E)-**3.40b** δ 31,64 (CH_2S), 34,77 (CH_3), 100,19 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 127,80

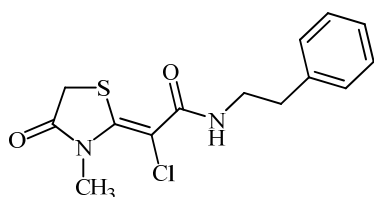
(*m*-fenil), 128,21 (*o*-fenil), 131,09 (*p*-fenil), 138,31 (C1-fenil), 155,58 (=C(C2)), 173,93 (CO_{laktam}), 192,30 (CO_{keton}); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): (*Z*)-**3.40b** δ 2,83 (s, 3H, CH₃), 4,09 (s, 2H, CH₂S), 7,45-7,84 (m, 5H, fenil); (*E*)-**3.40b** δ 3,56 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 2H, CH₂S), 7,45-7,84 (m, 5H, fenil); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): (*Z*)-**3.40b** δ 32,29 (CH₂S), 33,93 (CH₃), 100,57 (=CCl(C2')), 128,70 (*m*-fenil), 129,43 (*o*-fenil), 133,43 (*p*-fenil), 136,48 (C1-fenil), 151,49 (=C(C2)), 173,41 (CO_{laktam}), 187,28 (CO_{keton}); (*E*)-**3.40b** δ 31,35 (CH₂S), 34,43 (CH₃), 98,27 (=CCl(C2')), 127,72 (*m*-fenil), 127,98 (*o*-fenil), 130,87 (*p*-fenil), 138,67 (C1-fenil), 157,29 (=C(C2)), 174,39 (CO_{laktam}), 191,31 (CO_{keton}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClNO₂S: 268,01935; nađeno: 268,01964.

4.5.5.3. (*E*)-2-Hlor-2-(3-Metil-4-oksatazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamid (**3.40c**)



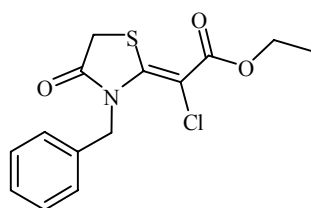
U rastvor od 0,200 g (0,757 mmol) (*Z*)-(3-metil-1,4-dioksatazolidin-2-iliden)-*N*-feniletanamida (**3.20c**) u 24 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje, 0,099 g (0,061 mL, 0,832 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 30 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 6 časova. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijaač: toluen/acetan 50:50 v/v). Rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 50:50 v/v). Dobijeno je 0,1235 g (58%) proizvoda, čvrste supstance bele boje, t.t. 115-116 °C (raspada se). IR (ATR): $\nu = 3374, 3060, 2962, 2932, 1702, 1639, 1598, 1520, 1436, 1312, 1209, 1124, 1058, 1008, 889, 752, 689 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3,52 (s, 3H, CH₃), 3,79 (s, 2H, CH₂S), 7,10 (t, 1H, *p*-fenil, *J* = 7,2 Hz), 7,32 (t, 2H, *m*-fenil, *J* = 8,0 Hz), 7,62 (d, 2H, *o*-fenil, *J* = 8,5 Hz), 9,65 (s, 1H, NH_{amid}); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125,8 MHz): δ 31,45 (CH₂S), 34,32 (CH₃), 92,56 (=CCl(C2')), 121,32 (*o*-fenil), 124,05 (*p*-fenil), 128,43 (*m*-fenil), 138,25 (C1-fenil), 151,48 (=C(C2)), 162,88 (CO_{amid}), 174,15 (CO_{laktam}); HRMS (ESI), izračunato za [M+H]⁺ C₁₂H₁₂ClN₂O₂S: 283,03025; nađeno: 283,03060.

4.5.5.4. (*E*)-Hlor-2-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamid (3.40d)



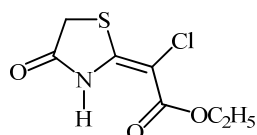
U rastvor od 0,100 g (0,342 mmol) (*Z*)-(3-metil-1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)-*N*-(2-feniletil)etanamida (**3.20d**) u 12 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje 0,0448 g (0,027 mL, 0,377 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 25 minuta. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijač: toluen/acetan 70:30 v/v). Rastvarač i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri čemu zaostaje žuto obojena uljasta smesa, koja je prečišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent toluen/etil-acetat 100:0 do 50:50 v/v). Dobijeno je 0,0576 g (54%) proizvoda, čvrste supstance žute boje, t.t. 97-98 °C (raspada se; na 87-88 °C menja izgled). IR (ATR): $\nu = 3368, 3060, 2027, 2932, 1720, 1669, 1518, 1457, 1343, 1300, 1243, 1124, 873, 750, 703 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2,87 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,0 \text{ Hz}$), 3,59 (s, 3H, CH_3), 3,58-3,62 (m, 2H, NCH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2S), 6,61 (širok s, 1H, NH_{amid}), 7,20-7,33 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 31,96 (CH_2S), 34,52 (CH_3), 35,69 (CH_2Ph), 41,32 (NCH_2), 93,98 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 126,59 (*p*-fenil), 128,67 (*o*-fenil), 128,76 (*m*-fenil), 138,65 (*C1*-fenil), 150,09 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 164,30 (CO_{amid}), 173,94 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 2,77 (t, 2H, CH_2Ph , $J = 7,7 \text{ Hz}$), 3,36-3,39 (m, 2H, NCH_2), 3,46 (s, 3H, CH_3), 3,72 (s, 2H, CH_2S), 7,18-7,32 (m, 5H, Ph), 8,11 (t, 1H, NH_{amid} , $J = 5,7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125,8 MHz): δ 31,34 (CH_2S), 34,20 (CH_3), 35,09 (CH_2Ph), 41,10 (NCH_2), 93,00 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 126,18 (*p*-fenil), 128,32 (*o*-fenil), 128,73 (*m*-fenil), 139,32 (*C1*-fenil), 149,59 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 163,85 (CO_{amid}), 174,13 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: 311,06155; nađeno: 311,06231.

4.5.5.5. (*E*)-Etil-2-hlor-2-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40e)



U rastvor od 0,0629 g (0,214 mmol) (*Z*)-etil-(3-benzil-4-oksotiazolidin-2-iliden)-etanoata (**3.20e**) u 5 mL metilen-hlorida, ohlađen u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje 0,0281 g (0,017 mL, 0,236 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 15 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 5 časova. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijać: toluen/acetan 70:30 v/v). Rastvarać i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri ćemu zaostaje Źuto obojena uljasta smesa, koja je prećišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 80:20 v/v). Dobijeno je 0,0391 g (58%) proizvoda, kristalno-uljaste supstance bele boje. IR (ATR): $\nu = 3056, 3031, 2976, 2925, 1730, 1666, 1516, 1261, 1158, 1055, 861, 724, 694 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,32 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 3,80 (s, 2H, CH_2S), 4,25 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,1 \text{ Hz}$), 5,54 (s, 2H, CH_2Ph), 7,13-7,38 (m, 5H, Ph); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,14 (CH_3), 31,67 (CH_2S), 48,70 (CH_2Ph), 62,10 (OCH_2), =C(Cl(C2')) se ne uoćava, 126,07 (*orto*-fenil), 127,43 (*para*-fenil), 128,69 (*meta*-fenil), 136,26 (C1-fenil), 152,29 (=C(C2)), 165,14 (CO_{estar}), 174,23 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,32 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,79 (s, 2H, CH_2S), 4,25 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2 \text{ Hz}$), 5,55 (s, 2H, CH_2Ph), 7,15 (d, 2H, *orto*-fenil, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 7,26 (t, 1H, *para*-fenil, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 7,33 (t, 2H, *meta*-fenil, $J = 7,5 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125,8 MHz): δ 14,17 (CH_3), 31,69 (CH_2S), 48,74 (CH_2Ph), 62,09 (OCH_2), 93,42 (=C(Cl(C2'))), 126,07 (*orto*-fenil), 127,42 (*para*-fenil), 128,67 (*meta*-fenil), 136,26 (C1-fenil), 152,25 (=C(C2)), 165,09 (CO_{estar}), 174,19 ($\text{CO}_{\text{laktam}}$); HRMS (ESI), izraćunato za $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3\text{S}$: 312,04557; naćeno: 312,04534.

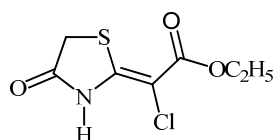
4.5.5.6. (*Z*)-Etil-2-hlor-2-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (**3.40f**)



U suspenziju od 0,0511 g (0,25 mmol) (*Z*)-etil-(1,4-dioksotiazolidin-2-iliden)etanoata (**3.20j**) u 7 mL metilen-hlorida, ohlaćenu u kupatilu led-so (-10 °C), dodato je, uz mešanje 0,0320 g (0,02 mL, 0,28 mmol) tionil-hlorida u jednoj porciji. Reakciona smesa je mešana na sniženoj temperaturi 25 minuta, a zatim na sobnoj temperaturi još 3 ćasa. Reakcija je praćena hromatografijom na tankom sloju (razvijać: toluen/acetan 70:30 v/v). Rastvarać i višak tionil-hlorida ispareni su pod vakuumom pri ćemu zaostaje Źuto obojena uljasta smesa, koja je prećišćena hromatografijom na koloni sa 10 g silika-gela (eluent: gradijent petrol-etar/etil-acetat 100:0 do 75:25 v/v). Dobijeno je 0,0253 g (45%) proizvoda, kristalno-uljaste supstance bele boje. IR (KBr): $\nu = 3439$,

3257, 2982, 2934, 1730, 1671, 1597, 1312, 1281, 1230, 1185, 1053, 760, 712 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,33 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,2$ Hz), 3,78 (s, 2H, CH_2S), 4,27 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,2$ Hz), 10,42 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 14,11 (CH_3), 32,90 (CH_2S), 61,96 (OCH_2), 94,66 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 153,72 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 163,68 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 172,41 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): δ 1,24 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 4,00 (s, 2H, CH_2S), 4,23 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,1$ Hz), 10,70 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 50,3 MHz): δ 14,39 (CH_3), 33,34 (CH_2S), 61,60 (OCH_2), 92,90 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 155,76 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 162,18 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 173,98 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$); HRMS (ESI), izračunato za $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}_3\text{S}$: 221,99862; nađeno: 221,99820.

4.5.5.7. (*E*)-Etil-2-hlor-2-(4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoat (3.40f)



Izomerizacija vinil-hlorida *Z*-konfiguracije u deuterisanom dimetil-sulfoksidu dala je, posle 21 dan, smesu koja je sadržavala 17 % *Z*- i 83 % *E*-izomera. Spektralni podaci *E*-izomera: ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): δ 1,23 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 3,91 (s, 2H, CH_2S), 4,17 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7,1$ Hz), 11,48 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 50,3 MHz): δ 14,41 (CH_3), 33,96 (CH_2S), 61,26 (OCH_2), 89,64 ($=\text{CCl}(\text{C}2')$), 154,63 ($=\text{C}(\text{C}2)$), 163,73 ($\text{CO}_{\text{estara}}$), 174,57 ($\text{CO}_{\text{laktama}}$).

5. ZAKLJUČAK

Shodno postavljenim ciljevima rada, u ovoj doktorskoj disertaciji ispitana je reakcije oksidacije atoma sumpora u seriji 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19**, koji se razlikuju po supstituentima vezanim za egzocikličnu dvostruku vezu, atom azota i C(5)-položaj u prstenu. Izvršena je potpuna stereochemijska karakterizacija diastereomernih 5-supstituisanih 4-oksotiazolidinskih *S*-oksida **3.21-3.22** i objašnjen uzrok opažene diastereoselektivnosti.

5-Supstituisani i 5-nesupstituisani *push-pull* 2-alkiliden-4-oksotiazolidini **3.1-3.3**, koji na egzocikličnoj dvostrukoj vezi u položaju C(2) sadrže različite elektronprivlačne grupe (COOEt, CPh, CONHPh, CONHCH₂CH₂Ph, i CN), sintetizovani su, prema modifikovanom postupku razvijenom u našoj laboratoriji, regioselektivnom bazno katalizovanom reakcijom α -merkaptoestara i aktiviranih α -supstituisanih nitrila.

Supstrati za reakciju oksidacije atoma sumpora dobijeni su regioselektivnim *N*-alkilovanjem pod blagim reakcionim uslovima, upotrebom jednog ekvivalenta kalijumkarbonata, u suvom dimetil-formamidu i uz upotrebu 10-50%-tnog viška alkilujućeg reagensa (MeI, BnBr, Br(CH₂)₃Br, BrCH₂CO₂Et).

Reakcija oksidacije atoma sumpora kod 2-alkiliden-4-oksotiazolidina detaljno je ispitana na (*Z*)-etil-(3-metil-4-oksotiazolidin-2-iliden)etanoatu **3.17a** kao model jedinjenju. Kako bi se pronašli optimalni uslovi za oksidaciju do sulfoksida ispitano je više oksidacionih reagensa (H₂O₂, NaIO₄, Oxone, *m*-CPBA) pod različitim eksperimentalnim uslovima. Najbolji rezultat postignut je primenom *m*-CPBA, izvođenjem reakcije u metilen-hloridu na 0 °C. Pod optimalnim reakcionim uslovima, variranjem molskog odnosa 2-alkiliden-4-oksotiazolidina **3.17-3.19** i *m*-CPBA u reakcionoj smesi od 1:1,5 do 1:2, sintetizovana je serija 5-nesupstituisanih i 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida **3.20-3.22** u prinosu 51-95 %.

5-Supstituisani 2-alkiliden-4-oksotiazolidinski *S*-oksidi **3.21-3.22** izolovani su kao smese dva diastereomera, koji su na osnovu relativnog položaja sulfinilnog kiseonikovog atoma i supstituenta vezanog za C(5) ugljenikov atom tiazolidinonskog prstena označeni kao *sin* i *anti*. Analizom NMR spektara izolovanih sulfoksida utvđeno je da se jedan diastereomer dobija u višku, uz diastereoselektivnost koja varira od 57-74% diastereomernog viška.

Relativna konfiguracija 5-supstituisanih sulfoksida određena je poređenjem eksperimentalno i teorijski dobijenih NMR podataka. Strukture polaznih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina i sintetizovanih tiazolidinonskih *S*-oksida su optimizovane na DFT nivou, korišćenjem B3LYP funkcije i 6-31G* baznog seta, u gasnoj fazi. NMR hemijska pomeranja izračunata su primenom GIAO metode, na istom nivou teorije, u gasnoj fazi i u prisustvu rastvarača.

Dobra podudarnost izračunatih i eksperimentalno dobijenih vrednosti ^{13}C NMR hemijskih pomeranja omogućila je stereochemijsku karakterizaciju 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida **3.21-3.22**: posle obrade reakcione smese i hromatografskog prečišćavanja proizvoda dobijene su smese diastereomernih 5-supstituisanih tiazolidinonskih *S*-oksida u kojima prevladava *sin*-izomer. Za određivanje relativne konfiguracije najznačajnija su ^{13}C NMR hemijska pomeranja sp^3 ugljenikovih atoma u α - (C(5)) i β - (C(5')) položaju prema sulfinilnoj grupi.

Da bi se utvrdilo da li je oksidativna transformacija proučavanih 5-supstituisanih tiazolidinona **3.18-3.19** termodinamički kontrolisana, na šta ukazuje uočena diastereoselektivnost i relativni energetski sadržaj diastereomera, oksidacija supstrata **3.18a** praćena je ^1H NMR spektroskopijom u CDCl_3 pod preparativno primenjenim uslovima. Dobijena je smesa diastereomera u kojoj prevladava manje stabilan *anti*-izomer, pri čemu se stajanjem uzorka u matičnom rastvoru odnos izomera se ne menja.

Na osnovu izloženog, kao i činjenice da u baznoj sredini dolazi do izomerizacije sulfoksida koji poseduju vodonikov atom u α -položaju prema sulfinilnoj grupi, može se zaključiti da je proces oksidacije 5-supstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidina kinetički kontrolisan, pri čemu lakšim prilaskom reagensa sa sterno manje zaštićene strane u većoj količini nastaje manje stabilan *anti*-izomer, a da u toku obrade reakcione smese dolazi do uravnotežavanja pa se kao krajnji proizvod dobijaju smese obogaćene termodinamički favorizovanim *sin*-izomerom.

Veća stabilnost *sin*-izomera posledica je intramolekulskog $\text{C}(5')\text{H}\cdots\text{OS}$ 1,5-vodoničnog vezivanja i jače $\sigma_{\text{C}(5)\text{-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O}}$ hiperkonjugacione interakcije nasuprot slabijem $\sigma_{\text{C}(5)\text{-C}(5')} \rightarrow \sigma^*_{\text{S-O}}$ preklapanju kod *anti*-izomera.

Cilj ovoga rada, kao zasebna celina, bio je i proučavanje reaktivnosti 5-nesupstituisanih 2-alkiliden-4-oksotiazolidinonskih *S*-oksida **3.20** pod Pummerer-ovim reakcionim uslovima. Ispitan je uticaj prirode aktivatora i reakcionih uslova na regiohemijski ishod proučavanih reakcija.

Ispitani elektrofilni, Ac_2O , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{CO}$, SOCl_2 i SOBr_2 , reagovali su na dva načina, odnosno regioselektivno su dobijene dve vrste proizvoda: C(5) funkcionalizovani proizvodi **3.36-3.39** i proizvodi supstitucije vinilnog vodonikovog atoma hlorom, odnosno vinil-hloridi **3.40**. Jedini izuzetak bila je reakcija sulfoksida **3.20a** sa tionil-hloridom u refluktujućem toluenu, kada je dobijena smesa regioizomera **3.39a** i **3.40a** u odnosu 2:1.

Kada se tiazolidinonski *S*-oksidi **3.20a** i **3.20b** tretiraju standardnim aktivatorom Pummerer-ove reakcije, anhidridom sirćetne kiseline, do reakcije dolazi samo na povišenoj temperaturi kada se aktivator istovremeno koristi i kao rastvarač. Reakcija se vrši uz apsolutnu regioselektivnost i dobijaju se α -supstituisani sulfidi **3.36a** i **3.36b**. Elektrofilniji anhidrid trifluorsirćetne kiseline inicira Pummerer-ovu reakciju tiazolidinonskog *S*-oksida **3.20a** pod znatno blažim reakcionim uslovima (CH_2Cl_2 , 0°C), pri čemu je kao proizvod, izolovan posle hromatografskog prečišćavanja, dobijen 5-hidroksi-derivat **3.37a**. Očekivani proizvod Pummerer-ovog premeštanja, 5-trifluoracetoksi derivat **3.43a**, može se detektovati jedino pomoću ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopije sirove reakcione smese. Proizvod Pummerer-ovog premeštanja **3.43a** potpuno hidrolizuje u toku hromatografskog prečišćavanja na koloni od silika-gela dajući ciklični hemitioacetal, odnosno 5-hidroksitiazolidinon **3.37a**. Nastajanje 5-supstituisanih proizvoda **3.36** i **3.37** u skladu je sa mehanizmom koji je predložen za klasično Pummerer-ovo premeštanje.

Pod blagim reakcionim uslovima (CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{s.t.}$), kada se kao aktivator upotrebi tionil-bromid, hemijska transformacija sulfoksida **3.20a** takođe sledi put klasičnog Pummerer-ovog premeštanja, dajući kao jedini proizvod α -bromsulfid **3.38a**.

Reakcija sulfoksida **3.20a-j** sa tionil-hloridom pod istim reakcionim uslovima (CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{s.t.}$), imala je drugačiji tok: atom hlora je uveden na egzocikličnu dvostruku vezu, odnosno kao jedini proizvodi izolovani su vinil-hloridi **3.40**. Pod energičnijim uslovima, u toluenu na 110°C , menja se pravac hemijske reakcije tiazolidinonskih *S*-oksida sa tionil-hloridom, i regioselektivno se dobijaju 5-hlor-derivati (α -hlorsulfidi) **3.39**.

Na osnovu detaljne analize eksperimentalnih rezultata, a u skladu sa poznatim literaturnim podacima, predložen je mehanizam funkcionalizacije vinilnog položaja. Ključni intermedijer kojim se može objasniti nastajanje vinil-hlorida **3.40** jeste hlorsulfonijum-so **3.50**, koja nastaje nukleofilnim napadom hloridnog-jona na atom sumpora u aktiviranom sulfoksidu **3.48**. Transferom hloronijum-jona sa atoma sumpora na elektronima bogat egzociklični ugljenikov atom dvostruke veze nastaje rezonanciono

stabilizovan katjonski intermedijer **3.51**. Preuzimanjem protona dobijaju se vinil-hloridi **3.40**. Postojanje hlorsulfonijumskog intermedijera i transfer elektrofilnog hlora sa sumpora u vinilni položaj dokazani su eksperimentalno. Na osnovu našeg proučavanja literature, do sada je bio poznat samo jedan primer dobijanja vinil-hlorida pod uslovima Pummerer-ove reakcije, koji je objašnjen nukleofilnim napadom hloridnog anjona na dvostruku vezu aktiviranog vinil-sulfoksida.

6. CONCLUSION

In accordance with the aims of this doctoral thesis, oxidation of sulfur atom in a series of 2-alkylidene-4-oxothiazolidines **3.17-3.19**, differing in substituents attached at the exocyclic double bond, nitrogen and C(5) atoms in the thiazolidine ring, was examined. The stereochemistry of 5-substituted 4-oxothiazolidine *S*-oxides **3.21-3.22** was determined, and the origin of the observed diastereoselectivity was explained.

5-Substituted and 5-unsubstituted *push-pull* 2-alkylidene-4-oxothiazolidines **3.1-3.3**, containing different electron-acceptor groups (COOEt, CPh, CONHPh, CONHCH₂CH₂Ph, and CN) at the C(2) position, were synthesized by the regioselective base-catalysed reaction of α -mercapto esters with activated α -substituted nitriles, according to the modified procedure, developed in our laboratory.

Substrates suitable for sulfur oxidation were obtained by the regioselective *N*-alkylation, which was achieved in the presence of 1 equiv of potassium carbonate and 1.1-1.5 equiv of alkylating agent (MeI, BnBr, Br(CH₂)₃Br, BrCH₂CO₂Et) under mild reaction conditions using dry dimethylformamide as solvent.

(*Z*)-Ethyl (3-methyl-4-oxothiazolidin-2-ylidene)ethanoate **3.17a** was used as a model compound to find best condition for the oxidation into sulfoxide. The best result was obtained with *m*-CPBA at 0 °C in CH₂Cl₂. Under optimized reaction conditions, using *m*-CPBA/substrate 1.5-2/1 molar ratio, a series of 5-unsubstituted and 5-substituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidine-*S*-oxides **3.20-3.22** were synthesized in good yields (51-95 %).

5-Substituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidines were oxidized with moderate diastereoselectivity (de 54-74%), as evidenced from the NMR spectral data of isolated products where two sets of signals appeared, one prevailing. One diastereomer is characterized as *syn* relative to the stereochemistry of sulfoxide oxygen atom and the substituent at the C(5) position, the other as *anti*.

The relative configuration of 5-substituted sulfoxides was determined by means of NMR spectroscopy and DFT theoretical calculations. The structures of starting 2-alkylidene-4-oxothiazolidines and sulfoxides were optimized in the gas phase at the B3LYP/6-31G* level. NMR chemical shifts were calculated by using the GIAO method, at the same level of theory in the gas phase and with inclusion of solvent.

An excellent correlation between experimental and theoretical ^{13}C NMR chemical shifts allowed the stereochemistry determination: after work-up process and column chromatography purification the major isomer was characterized as *syn*. The most diagnostic chemical shift values are those for sp^3 carbon atoms at the α - (C(5)) and β -positions (C(5')).

The free energies, predicted at the same theory level employed for the structure optimizations, favour *syn*-isomers by 0.9-1.6 kcal/mol. Experimentally observed and computed *syn/anti* ratios are in good agreement and they point to the thermodynamic control of the oxidation reactions. In order to prove or disprove this, oxidation of **3.18a** was monitored by NMR spectroscopy in CDCl_3 , at 0°C : the less stable *anti*-**3.21a** was initially formed as the major product and the initial *syn/anti* ratio did not change during the reaction time.

On the basis of experimental and computational results, and the known base promoted isomerisation of sulfoxides bearing at least one α -hydrogen atom, it was concluded that the stereochemistry of the oxidation step was kinetically controlled by the reagent (*m*-CPBA) approach from the sterically less hindered side. Less stable *anti*-isomer was initially formed, but it underwent epimerization to the mixture enriched in the more stable *syn*-isomer, during the work-up process.

The higher stability of *syn*-isomers was ascribed to the stronger hyperconjugative $\sigma_{\text{C}(5)\text{-H}} \rightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$ interaction versus the weaker $\sigma_{\text{C}(5)\text{-C}(5')} \rightarrow \sigma_{\text{S-O}}^*$ delocalization in their *anti*-counterparts and to the existence of intramolecular 1,5-C(5')H...O hydrogen bonds.

The obtained 5-unsubstituted 2-alkylidene-4-oxothiazolidine *S*-oxides were used as substrates for the investigation of their reactivity under the Pummerer reaction conditions.

The reactions of 2-alkylidene-4-oxothiazolidine *S*-oxides **3.20** with Ac_2O , TFAA, SOCl_2 and SOBr_2 proceeded with absolute regioselectivity leading to α -substituted sulfides **3.36-3.39** or vinyl-chloro derivatives **3.40**. The only exception was the reaction of **3.20a** with SOCl_2 in refluxing toluene, which gave a 2:1 mixture of regioisomers **3.39a** and **3.40a**.

When treated with the standard Pummerer reaction initiator, Ac_2O , substrates **3.20a** and **3.20b** reacted only at elevated temperature, when the anhydride was used as a solvent, and yielded exclusively α -substituted sulfides **3.36a** and **3.36b**. The more electrophilic trifluoroacetic anhydride initiated the reaction under milder conditions

(CH₂Cl₂, 0 °C) providing α -trifluoroacetoxy derivative **3.43a**, which could be detected only by ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy of the crude reaction mixture. It hydrolyzed completely during the column chromatography purification to give the cyclic hemithioacetal **3.37a**, as the final product. Formation of 5-substituted products **3.36** and **3.37** is in accordance with classical Pummerer rearrangement mechanism.

Exposure of **3.20a** to thionyl bromide (CH₂Cl₂, 0 °C → r.t.) also followed the classical Pummerer rearrangement pathway affording the α -bromo sulfide **3.38a**, with absolute regioselectivity.

The reaction of sulfoxides **3.20a-j** with thionyl chloride in CH₂Cl₂ solution, at -10 °C to room temperature, took a different reaction path – vinyl chlorides **3.40** were formed as sole products. Under more vigorous conditions, in toluene at 110°C, the regioselectivity was shifted to the classical Pummerer rearrangement yielding the α -chloro derivatives **3.39**.

On the basis of detailed examination of experimental results and literature data, the formation of vinyl-chloro derivatives was rationalized by the intermediacy of chloro sulfonium salt **3.50**, which can act as a chloronium ion source. The β -vinylic carbon is attacked intramolecularly by an electrophilic chlorine, followed by proton loss to afford vinyl chlorides **3.40**. The intermediacy of the chlorosulfonium species **3.50** and electrophilic chlorine transfer from the sulfur to the β -vinylic carbon atom were proved experimentally. To the best of our knowledge, the formation of a vinyl chloride under Pummerer reaction conditions has only one precedent and was rationalized by an intramolecular chloride transfer to the β -vinylic carbon of the activated sulfoxide.

7. LITERATURA

1. F. C. Brown, *Chem. Rev.*, **61**, 463 (1961)
2. G. R. A. Nayak, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **25**, 83 (1979)
3. S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Ramman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.*, **81**, 175 (1981)
4. R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, *Curr. Org. Chem.*, **8**, 1547 (2008)
5. Y. S. Prabhakar, V. R. Solomon, M. K. Gupta, S. B. Katti, *Top. Heterocycl. Chem.*, **4**, 161 (2006)
6. A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 897 (2008)
7. A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran, S. K. Kashaw, R. K. Agrawal, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 3378 (2012)
8. A. C. Tripathi, S. J. Gupta, G. N. Fatima, P. K. Sonar, A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.*, **72**, 52 (2014)
9. M. Stojanović, Z. Džambaski, B. Bondžić, J. Aleksić, M. Baranac-Stojanović, *Curr. Org. Chem.*, **18**, 1108 (2014)
10. D. M. Rock, M. J. McLean, R. L. Macdonald, W. A. Catterall, C. P. Taylor, *Epilepsy Res.*, **8**, 197 (1991)
11. V. Löscher, A. von Hodenberg, B. Nolting, C. P. Fassbender, C. Taylor, *Epilepsia*, **32**, 560 (1991)
12. W. Fisher, R. Bodewei, G. Satzinger, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **346**, 442 (1992)
13. G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.*, 473 (1978)
14. H. Knauf, G. Hasenfuss, U. Wais, P. Schollmeyer, E. Mutschler, *Arzneimittel-Forsch*, **30**, 1791 (1980)
15. H. Knauf, R. Liebig, P. Schollmeyer, J. Rosenthal, E. U. Kölle, E. Mutschler, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 687 (1984)
16. R. Nami, B. Lucani, G. Pavese, F. Panza, D. Moscato, M. Martinelli, C. Gennari, *Panminerva Med.*, **33**, 157 (1991)
17. J. Graven, H. Klein, O. Heidenreich, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **304**, 289 (1978)
18. V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5289 (2004)
19. H. Chen, T. Yang, S. Wei, H. Zhang, R. Li, Z. Qin, X. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 7041 (2012)

20. C. M. Jackson, B. Blass, K. Couburn, L. Djandjighian, G. Fadayel, A. J. Fluxe, S. J. Hodson, J. M. Janusz, M. Murawsky, J. M. Ridgeway, R. E. White, S. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 282 (2007)
21. A. E. Mutlib, J. Jurcak, N. Hrib., *Drug. Metab. Dispos.*, **24**, 1139 (1996)
22. R. Thomas, C. B. Shoemaker, K. Eriks, *Acta Cryst. E*, **21**, 12 (1966)
23. L. Vandermeeren, T. Leysens, D. Peeters, *J. Mol. Struct.: Theochem*, **804**, 1 (2007)
24. R. Bentley, *Chem. Soc. Rev.*, **34**, 609 (2005)
25. I. Hargittai, B. Chamberland, *Comp. Maths. with Appls.*, **12B**, 1021 (1986)
26. C. Aurisicchio, E. Baciocchi, M. F. Gerini, O. Lanzalunga, *Org. Lett.*, **9**, 1939 (2007)
27. H. Marom, U. Biedermann, I. Agrant, *Chirality*, **19**, 559 (2007)
28. D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4854 (1968)
29. E. G. Miller, D. R. Rayner, H. T. Thomas, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4861 (1968)
30. D. B. Chesnut, L. D. Quin, *J. Comput. Chem.*, **25**, 734 (2004)
31. G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, A. Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5047 (1982)
32. H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 211 (1985)
33. M. C. Carreño, J. L. Garcia-Ruano, A. M. Martin, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, A. Rubio, J. Sanchez, G. Solladié, *J. Org. Chem.*, **55**, 2120 (1990)
34. G. Solladié, F. Collobert, F. Sonny, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1227 (1999)
35. K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Curr. Org. Chem.*, **16**, 1215 (2012)
36. G. E. O'Mahony, P. Kelly, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Arkivoc*, 1 (2011)
37. E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.*, **110**, 4303 (2010)
38. I. Fernandez, N. Khair, *Chem. Rev.*, **103**, 3651 (2003)
39. M. C. Carreño, *Chem. Rev.*, **95**, 1717 (1995)
40. J. Legros, J. R. Dehli, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 19 (2005)
41. G. Hanquet, F. Colobert, S. Lanners, G. Solladié, *Arkivoc*, 328 (2003)
42. H. Pellissier, *Tetrahedron*, **62**, 5559 (2006)
43. H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, 1297 (2007)
44. M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.*, **107**, 5133 (2007)
45. M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.*, 6129 (2009)
46. I. Agranat, H. Cancer, *Drug Discovery Today*, **4**, 313 (1999)
47. P. Lindberg, A. Brändström, B. Wallmark, H. Mattsson, L. Rikner, K.-J. Hoffman, *Med. Res. Rev.*, **10**, 1 (1990)
48. H. L. Holland, *Chem. Rev.*, **88**, 473 (1988)

49. H. L. Holland, *Nat. Prod. Rep.*, **18**, 171 (2001)
50. M. Attar, D. Dong, K. H. J. Ling, D. D. S. Tang-Liu, *Drug. Metab. Dispos.*, **31**, 476 (2003)
51. S. Coaccioli, P. Landucci, *Clin. Med.: Ther.*, **1**, 103 (2009)
52. K. Ignold, P. Bigler, W. Thormann, T. Cavaliero, B. Gottstein, A. Hempill, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 1052 (1999)
53. R. Falotico, B. J. Haertlein, C. S. Lakas-Weiss, J. J. Salata, A. J. Tobia, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **14**, 412 (1989)
54. S. Kitamura, T. Suzuki, S. Ohta, N. Fujimoto, *Environ. Health Perspect.*, **111**, 503 (2003)
55. C. S. Williams, A. P. Goldman, H. Sheng, D. J. Morrow, R. N. DuBois, *Neoplasia*, **1**, 170 (1999)
56. R. H. Waring, S. C. Mitchell, *Drug. Metab. Dispos.*, **10**, 61 (1982)
57. C. Prakash, A. Kamel, J. Gummerus, K. Wilner, *Drug. Metab. Dispos.*, **25**, 863 (1997)
58. S. S. Surapaneni, M. P. Clay, L. A. Spangle, J. W. Paschal, T. D. Lindstrom, *Drug. Metab. Dispos.*, **25**, 1383 (1997)
59. M. C. Clay, B. R. Hanssen, S. S. Surapaneni, T. D. Lindstrom, *Chirality*, **11**, 233 (1999)
60. M. D. Rozwadowska, A. Sulima, *Tetrahedron*, **59**, 1173 (2003)
61. J. J. Rigau, C. C. Bacon, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.*, **35**, 3655 (1970)
62. C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1772 (1976)
63. N. Taxak, V. Parmar, D. S. Patel, A. Kotasthane, P. V. Bharatam, *J. Phys. Chem. A*, **115**, 891 (2011)
64. P. V. Bharatam, S. Khana, *J. Phys. Chem. A*, **108**, 3784 (2004)
65. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 458 (1972)
66. K. W. Buck, A. B. Foster, W. D. Pardoe, M. H. Qadir, J. M. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 759 (1966)
67. R. J. Abraham, J. J. Byrne, L. Griffiths, *Magn. Reson. Chem.*, **46**, 667 (2008)
68. P. H. Buist, D. Marecak, H. L. Holland, F. M. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 7 (1995)
69. M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, G. Spina, P. Tortorella, *J. Org. Chem.*, **66**, 5933 (2001)
70. T. Yabuuchi, T. Kusumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10646 (1999)
71. K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **3**, 93 (1962)
72. K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5637 (1964)

73. W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2825 (1997)
74. D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5977 (1992)
75. J. P. Lockard, C. W. Schroeck, C. R. Johnson, *Synthesis*, 485 (1973)
76. C. Cardellicchio, A. Iacuone, F. Naso, P. Tortorella, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6017 (1996)
77. M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, P. Tortorella, *J. Org. Chem.*, **65**, 2843 (2000)
78. D. A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8011 (1998)
79. P. Wang, J. Chen, L. Cun, J. Deng, J. Zhu, J. Liao, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 3741 (2009)
80. F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.*, **92**, 919 (1992)
81. M. Aoki, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **84**, 187 (2001)
82. W. Adam, M. N. Korb, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *J. Org. Chem.*, **63**, 3423 (1998)
83. P. Pitchen, E. Duñach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8188 (1984)
84. F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis*, 325 (1984)
85. A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. Fu, *Chem. Rev.*, **93**, 1307 (1993)
86. R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, S. Farina, V. Montanari, *Tetrahedron*, **43**, 1013 (1987)
87. J. Klein, H. Stollar, *Tetrahedron*, **30**, 2541 (1974)
88. A. S. Hirschon, J. T. Doi, W. K. Musker, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 725 (1982)
89. Y. Arai, M. Matsui, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **56**, 1983 (1991)
90. O. De Lucchi, V. Lucchini, C. Marchioro, G. Valle, G. Modena, *J. Org. Chem.*, **51**, 1457 (1986)
91. N. Khair, I. Alonso, N. Rodriguez, A. Fernandez-Mayoralas, J. Jimenez-Barbero, O. Nieto, F. Cano, C. Foces-Foces, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8267 (1997)
92. N. Khair, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9059 (2000)
93. D. Crish, J. Mataka, S. Sun, K.-C. Lam, A. L. Rheingold, D. J. Wink, *Chem. Commun.*, 2763 (1998)
94. T.-K. Yang, H.-Y. Chu, D.-S. Lee, Y.-Z. Jiang, T.-S. Chou, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4537 (1996)

95. T.-K. Yang, C.-J. Chen, D.-S. Lee, T.-T. Jong, Y.-Z. Jiang, A.-Q. Mi, *Tetrahedron Asymmetry*, **7**, 57 (1996)
96. T.-K. Yang, R.-Y. Chen, D.-S. Lee, W.-S. Peng, Y.-Z. Jiang, A.-Q. Mi, T.-T. Jong, *J. Org. Chem.*, **59**, 914 (1994)
97. J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5266 (2002)
98. M. S. Betson, J. Clayden, M. Helliwell, D. Mitjans, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 3898 (2005)
99. M. S. Betson, A. Bracegirdle, J. Clayden, M. Helliwell, A. Lund, M. Pickworth, T. J. Snape, C. P. Worrall, *Chem. Commun.*, 754 (2007)
100. J.-F. Lohier, F. Foucoin, P.-A. Jaffrés, J. I. Garcia, J. Sopkova-de Oliviera Santos, S. Perrio, P. Metzner, *Org. Lett.*, **10**, 1271 (2008)
101. P. B. Hitchcock, G. J. Rowlands, R. J. Seacome, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 3873 (2005)
102. N. Maezaki, A. Sakamoto, N. Naghashi, M. Soejima, Y.-X. Li, T. Imamura, N. Kojima, H. Ohishi, K.-I. Sakaguchi, C. Iwata, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **65**, 3284 (2000)
103. V. K. Aggarwal, I. W. Davies, R. Franklin, J. Maddock, M. F. Mahon, K. C. Molloy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2363 (1994)
104. J. F. Bower, C. J. Martin, D. J. Rawson, A. M. Z. Slawin, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 333 (1996)
105. J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7111 (1994)
106. B. S. Seok, T. M. Jong, K. Jungahn, J. C. Dong, Y. L. Jae, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**, 3427 (2012)
107. A. Bottoni, M. Calvaresi, A. Ciogli, B. Cosimelli, G. Mazzei, L. Pisani, E. Severi, D. Spinelli, S. Superchi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 191 (2013)
108. M. Dračínský, R. Pohl, L. Slavětínská, J. Janků, M. Buděšínský, *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 356 (2011)
109. M. Dračínský, R. Pohl, L. Slavětínská, H. Hřebabecký, M. Buděšínský, *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 1797 (2011)
110. G. W. Buchanan, T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1683 (1975)
111. M. Dračínský, R. Pohl, L. Slavětínská, J. Janků, M. Buděšínský, *Magn. Reson. Chem.*, **48**, 718 (2010)
112. J. A. Smythe, *J. Chem. Soc.*, 349 (1909)
113. R. Pummerer, *Chem. Ber.*, **42**, 2282 (1909)
114. R. Pummerer, *Chem. Ber.*, **43**, 1401 (1910)
115. L. Horner, P. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 19 (1959)
116. L. Horner, *Liebigs Ann. Chem.*, **631**, 198 (1960)

117. T. Masumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, F. Sakan, S. Matsumoto, S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3280 (1968)
118. Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 555 (1971)
119. B. Stridsberg, S. Allenmark, *Acta Chem. Scand. B*, **28**, 591 (1974)
120. S. K. Bur, A. Padwa, *Chem. Rev.*, **104**, 2401 (2004)
121. K. S. Feldman, *Tetrahedron*, **62**, 5003 (2006)
122. S. Akai, Y. Kita, *Top. Curr. Chem.*, **274**, 35 (2007)
123. L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5832 (2010)
124. E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.*, **70**, 897 (2001)
125. C. R. Johnson, J. C. Sharp, W. G. Phillips, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 5299 (1967)
126. C. R. Johnson, W. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 682 (1969)
127. M. Kise, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1426 (1970)
128. T. Yagihara, S. Oae, *Tetrahedron*, **28**, 2759 (1972)
129. O. Itoh, T. Numata, T. Yoshimura, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 266 (1983)
130. T. Numata, O. Itoh, T. Yoshimura, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 257 (1983)
131. T. Masuda, T. Numata, N. Furakawa, S. Oae, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1302 (1978)
132. B. Laleu, M., S. Machado J. Lacour, *Chem. Commun*, 2786 (2006)
133. B. Laleu, P. Mobian, C. Herse, B. W. Laursen, G. Hopfgartner, G. Bernardinelli, J. Lacour, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 1879 (2005)
134. K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978)
135. J. G. Moffatt, K. E. Pfitzner, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5666 (1965)
136. J. E. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7586 (1972)
137. J. E. Corey, C. U. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 287 (1974)
138. D. K. Bates, R. T. Winters, J. A. Picard, *J. Org. Chem.*, **57**, 3094 (1992)
139. Y. Horiguchi, A. Sonobe, T. Saitoh, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1132 (2001)
140. L. D. S. Yadav, R. Kapoor, *Synthesis*, 1079 (2003)
141. M. Denancé, R. Legay, A.-C. Gaumont, M. Gulea, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4329 (2008)
142. A. Padwa, J. T. Kuethe, *J. Org. Chem.*, **63**, 4256 (1998)
143. J. Garcia, C. Ortiz, R. Greenhouse, *J. Org. Chem.*, **53**, 2634 (1988)
144. J. L. Garcia Ruano, J. Aleman, A. Padwa, *Org. Lett.*, **6**, 1757 (2004)
145. N. Shibata, C. Fujimori, S. Fujita, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 892 (1996)
146. H. Kosugi, H. Uda, S. Yamagiwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 192 (1975)
147. H. Kosugi, H. Uda, S. Yamagiwa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 71 (1976)

148. L. A. McAllister, R. A. McCormick, S. Brand, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 452 (2005)
149. L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willetts, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.*, **13**, 1032 (2007)
150. M. Miller, W. Tsang, A. Merritt, D. J. Procter, *Chem. Commun.*, 498 (2007)
151. Y. Kita, H. Yasuda, O. Tamura, F. Itoh, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4681 (1984)
152. Y. Tamura, T. Yakura, Y. Shirouchi, J. Haruta, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1061 (1986)
153. D. Baba, T. Fuchigami, *Electrochimica Acta*, **48**, 755 (2003)
154. B. M. Trost, E. Murayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6529 (1981)
155. A. Padwa, A. G. Waterson, *J. Org. Chem.*, **65**, 235 (2000)
156. H. Ishida, K. Itoh, M. Ohno, *Tetrahedron*, **57**, 1737 (2001)
157. É. Bozó, T. Góti, Á. Demeter, J. Kuzsmann, *Carbohydr. Res.*, **337**, 1351 (2002)
158. S. Raghavan, C. N. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1585 (2006)
159. Y. Tamura, H. Shindo, J. Uenishi, H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2547 (1980)
160. T. Saitoh, T. Ichikawa, Y. Horiguchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 979 (2001)
161. T. Saitoh, K. Shikiya, Y. Horiguchi, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 667 (2003)
162. I. Mori, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **55**, 5966 (1990)
163. Y. Kita, N. Shibata, *Synlett*, 289 (1996)
164. R. D. Miller, D. R. McKean, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2619 (1983)
165. S. Lane, S. J. Quick, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1039 (1984)
166. R. Hunter, L. Carlton, P. F. Cirillo, J. P. Michael, C. D. Simon, D. S. Walter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1631 (1989)
167. N. Tokitoh, Y. Igarashi, W. Ando, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5903 (1987)
168. G. J. Rowlands, W. K. Barnes, *Chem. Commun.*, 2712 (2003)
169. Y. Kita, N. Shibata, S. Fukui, M. Bando, S. Fujita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1763 (1997)
170. S. Raghavan, A. Rajender, M. A. Rasheed, S. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8253 (2003)
171. H.-M. Wang, M.C. Lin, L.-C. Chen, *Heterocycles*, **38**, 1519 (1994)
172. K. S. Feldman, D. B. Vidulova, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5035 (2004)
173. K. S. Feldman, A. P. Skoumbourdis, *Org. Lett.*, **7**, 929 (2005)
174. M. F. Greaney, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4463 (2000)
175. F. G. Bordwell, B. M. Pitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 572 (1955)

176. B. M. Dilworth, M. A. McKerverey, *Tetrahedron*, **42**, 3731 (1986)
177. M. Kennedy, M. A. McKerverey, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol 7, Oxidation*, Pergamon, Oxford, 193 (1991)
178. M. Mikołajczyk, P. Bałczewski, H. Chefczyńska, a. Szadowiak, *Tetrahedron*, **60**, 3067 (2004)
179. B. Wladislaw, L. Marzorati, J. Gruber, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **47**, 21 (1990)
180. T. Masuda, N. Furukawa, S. Oae, *Chem. Lett.*, 1103 (1977)
181. T. Masuda, N. Furukawa, S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2659 (1978)
182. F. Santoyo Gonzalez, P. Garcia Mendoza, F. J. Lopez Aparicio, *Carbohydr. Res.*, **183**, 227 (1988)
183. Y. Jang, K. T. Kim, H. B. Jeon, *J. Org. Chem.*, **78**, 6328 (2013)
184. M. Mikołajczyk, B. Costisella, S. Grzejszczak, *Tetrahedron*, **39**, 1189 (1983)
185. H. Kosugi, Y. Watanabe, H. Uda, *Chem. Lett.*, 1865 (1989)
186. L. H. Sternbach, H. Lehr, E. Reeder, T. Haytes, N. Steiger, *J. Org. Chem.*, **30**, 2812 (1965)
187. A. Padwa, D. E. Gunn Jr., M. H. Osterhout, *Synthesis*, 1353 (1997)
188. U. Schöllkopf, E. Ruban, P. Tonne, K. Riedel, *Tetrahedron Lett.*, **11**, 5077 (1970)
189. T. Masuda, T. Numata, N. Furukawa, S. Oae, *Chem. Lett.*, 745 (1977)
190. G. H. Posner, E. Asirvatham, S. F. Ali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 542 (1985)
191. P. Zhong, M.-P. Guo, X. Huang, *J. Chem. Res. (S)*, 588 (2000)
192. A. Klásek, O. Rudolf, M. Rouchal, A. Lyčka, A. Ružička, *Tetrahedron*, **69**, 492 (2013)
193. A. Bovio, U. Miotti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 172 (1978)
194. U. Miotti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 617 (1991)
195. F. Bellesia, F. Ghelfi, R. Grandi, U. M. Pagnoni, *J. Chem. Res., Synop.*, 426 (1986)
196. A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480 (1978)
197. A. B. Smith, T. L. Leenay, H.-J. Liu, L. A. K. Nelson, R. G. Ball, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 49 (1988)
198. S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **41**, 3329 (1976)
199. J. D. Albright, L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 2416 (1967)
200. R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, Chichester, UK (1990)
201. G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *Synthesis*, 868 (1986)
202. G. Majetich, R. Hicks, S. Reister, *J. Org. Chem.*, **62**, 4321 (1997)
203. H. W. Moore, H. R. Snyder, *J. Org. Chem.*, **28**, 297 (1963)

204. H. W. Moore, H. R. Snyder, *J. Org. Chem.*, **29**, 97 (1964)
205. S. Sugiyama, J. M. Diakur, *Org. Lett.*, **2**, 2713 (2000)
206. R. Marković, M. Baranac, *Synlett*, 607 (2000)
207. R. Marković, Z. Džambaski, M. Baranac, *Tetrahedron*, **57**, 5833 (2001)
208. M. Baranac-Stojanović, R. Marković, *Synlett*, 729 (2006)
209. M. Baranac-Stojanović, J. Tatar, M. Stojanović, R. Marković, *Tetrahedron*, **66**, 6873 (2010)
210. R. Marković, J. G. Pavlovich, M. Baranac, *Phosphorous, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **180**, 1411 (2005)
211. M. Baranac-Stojanović, J. Tatar, E. Kleinpeter, R. Marković, *Synthesis*, 2117 (2008)
212. M. Baranac-Stojanović, R. Marković, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1695 (2007)
213. R. Marković, M. Baranac, S. Jovetić, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7087 (2003)
214. R. Marković, A. Rašović, M. Baranac, M. Stojanović, P. J. Steel, S. Jovetić, *J. Serb. Chem. Soc.*, **69**, 909 (2004)
215. A. Rašović, P. J. Steel, E. Kleinpeter, R. Marković, *Tetrahedron*, **63**, 1937 (2007)
216. A. Rašović, A. Koch, E. Kleinpeter, R. Marković, *Tetrahedron*, **69**, 10849 (2013)
217. R. Marković, M. Baranac, M. Stojanović, *Synlett*, 1034 (2004)
218. R. Marković, M. Baranac, P. Steel, E. Kleinpeter, M. Stojanović, *Heterocycles*, **65**, 2635 (2005)
219. M. Stojanović, R. Marković, *Synlett*, 1997 (2009)
220. M. Stojanović, R. Marković, E. Kleinpeter, M. Baranac-Stojanović, *Tetrahedron*, **67**, 9541 (2011)
221. M. Stojanović, R. Marković, E. Kleinpeter, M. Baranac-Stojanović, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 575 (2012)
222. B. P. Bondžić, Z. Džambaski, A. M. Bondžić, R. Marković, *Tetrahedron*, **68**, 9556 (2012)
223. R. Marković, M. Baranac, *Heterocycles*, **48**, 893 (1998)
224. R. Marković, M. Baranac, *J. Serb. Chem. Soc.*, **63**, 165 (1998)
225. R. Marković, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. Steel, M. Baranac, *J. Serb. Chem. Soc.*, **68**, 383 (2003)
226. R. Marković, M. Baranac, Z. Džambaski, M. Stojanović, P. J. Steel, *Tetrahedron*, **59**, 7803 (2003)
227. R. Marković, Ž. Vitnik, M. Baranac, I. Juranić, *J. Chem. Res. (S)*, 485 (2002)
228. Z. Džambaski, *Magistarski rad*, Hemijski fakultet, Beograd (2006), str. 56
229. R. Marković, A. Shirazi, Z. Džambaski, M. Baranac, D. Minić, *J. Serb. Chem. Soc.*, **68**, 1 (2003)

230. R. Marković, A. Shirazi, Z. Džambaski, M. Baranac, D. Minić, *J. Phys. Org. Chem.*, **17**, 118 (2004)
231. R. Marković, M. Baranac, N. Juranić, S. Macura, I. Cekić, D. Minić, *J. Mol. Struct.*, **800**, 85 (2006)
232. Z. Džambaski, M. Stojanović, M. Baranac-Stojanović, D. M. Minić, R. Marković, *J. Serb. Chem. Soc.*, **76**, 317 (2011)
233. D. M. Minić, M. Djordjević, Z. Džambaski, M. Šumar-Ristović, R. Marković, *Russ. J. Phys. Chem A*, **85**, 2288 (2011)
234. G. Satzinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **665**, 150 (1963)
235. N. M. Rateb, A. O. Abdelhamid, *Heteroatom Chem.*, **15**, 107 (2004)
236. A. V. Tverdokhlebov, A. P. Andrushko, A. A. Tolmachev, A. N. Kostyuk, A. N. Chernega, E. B. Rusanov, *Monatshefte für Chemie*, **136**, 1781 (2005)
237. T. S. Jagodziński, A. Wesolowska, J. G. Sośnicki, *Polish. J. Chem.*, **74**, 1101 (2000)
238. J. J. Chen, I. J. Wang, *Dyes and Pigments*, **30**, 173 (1996)
239. S. Kambe, K. Saito, *Synthesis*, 839 (1980)
240. N. B. Mansour, W.-D. Rudolf, M. Augustin, *Z. Chem.*, **22**, 405 (1982)
241. N. B. Mansour, W.-D. Rudolf, M. Augustin, *Z. Chem.*, **21**, 284 (1981)
242. M. Pergal, *Master rad*, Hemijski fakultet, Beograd (2008)
243. B. Zaleska, D. Ciez, W. Winnik, K. Chaczatrian, *Pharmazie*, **50**, 537 (1995)
244. O. Ceder, U. Stenhede, *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1923 (1973)
245. Z. Džambaski, R. Marković, E. Kleinpeter, M. Baranac-Stojanović, *Tetrahedron*, **69**, 6436 (2013)
246. F. A. Khalifa, B. Y. Riad, F. H. Hafez, *Heterocycles*, **20**, 1021 (1983)
247. F. Shi, C. Li, M. Xia, K. Miao, Y. Zhao, S. Tu, W. Zheng, G. Zhang, N. Ma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 5565 (2009)
248. C. Altuğ, E. Caner, *C. R. Chim.*, **16**, 217 (2013)
249. S. Kambe, K. Saito, H. Kishi, *Synthesis*, 839 (1977)
250. L. J. S. Knutsen, C. J. Hobbs, C. G. Earnshaw, A. Fiumana, J. Gilbert, S. L. Mellor, F. Radford, N. J. Smith, P. J. Birch, J. R. Burley, S. D. C. Ward, I. F. James, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 662 (2007)
251. V. V. Vintonyak, K. Warburg, B. Over, K. Hubel, D. Rauh, H. Waldmann, *Tetrahedron*, **67**, 6713 (2011)
252. M. Süße, H. Dehne, *Zeitschrift für Chemie*, 303 (1975)
253. M. T. Omar, A. M. Youssef, F. A. Sherif, *Phosphorous, Sulfur, and Silicon*, **53**, 267 (1990)

254. A. Colombo, J. C. Fernández, D. Fernández-Forner, N. de la Figuera, F. Alberico, P. Forns, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1569 (2008)
255. H. Chen, Z. Guo, Q. Yin, X. Duan, Y. Gu, X. Li, *Front. Chem. Sci. Eng.*, **5**, 231 (2011)
256. K. V. V. Prasada Rao, R. Dandala, V. K. Handa, I. V. Subramnyeswara Rao, A. Rani, A. Naidu, *ARKIVOC*, 61 (2006)
257. J. Wrobel, J. Jetter, W. Kao, J. Rogers, L. Di, J. Chi, M. C. Pérez, G.-C. Chen, E. S. Shen, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5729 (2006)
258. V.V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse, S. Grimme, K. Hübel, D. Rauh, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5902 (2010)
259. D. Baba, H. Ishi, S. Higashiya, K. Fujisawa, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.*, **66**, 7020 (2001)
260. H. Kato, S. Nakazawa, T. Kiyosawa, K. Hirakawa, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 672 (1976)
261. J. C. Graciet, P. Faury, M. Camplo, A. S. Charvet, N. Mourier, C. Trabaud, V. Niddam, V. Simon, J. L. Kraus, *Nucleosides & Nucleotides*, **14**, 1379 (1995)
262. T. Tanaka, W. Takase, X. Fang, T. Azuma, S. Uchida, T. Ishida, Y. In, C. Iwata, *Synlett*, 316 (1997)
263. H. Chen, R. Li, Z. Liu, S. Wei, H. Zhang, X. Li, *Carbohydrate Res.*, **365**, 1 (2013)
264. J. B. Lee, S. Y. Yergatian, B. C. Crowther, I. M. Downie, *Org. Prep. Proced. Int.*, **22**, 544 (1990)
265. M. R. Johnson, M. J. Fazio, D. L. Ward, L. R. Sousa, *J. Org. Chem.*, **48**, 494 (1983)
266. R. K. Rawal, S. B. Katti, N. Kaushik-Basu, P. Arora, Z. Pan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 6110 (2008)
267. T. Srivastava, A. K. Gaikwad, W. Haq, S. Sinha, S. B. Katti, *ARKIVOC*, 120 (2005)
268. S. Raza, S. P. Srivastava, D. S. Srivastava, A. K. Srivastava, W. Haq, S. B. Katti, *Eur. J. Med. Chem.*, **63**, 611 (2013)
269. N. H. Metwally, *Phosphorous, Sulfur, and Silicon*, **183**, 34 (2008)
270. A. R. Surrey, R. A. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 578 (1954)
271. K. Kondo, A. Negishi, *Tetrahedron*, **27**, 4821 (1971)
272. B. A. Shainyan, I. A. Ushakov, E. N. Suslova, *J. Sulfur Chem.*, **27**, 3 (2006)
273. M. V. Diurno, O. Mazzoni, G. Correale, I. Gomez-Monterrey, A. Calignano, G. La Rana, A. Bolognese, *Il Farmaco*, **54**, 579 (1999)
274. V. Barone, A. Bolognese, G. Correale, M. V. Diurno, I. Gomez-Monterrey, O. Mazzoni, *J. Mol. Graphics Modell.*, **19**, 318 (2001)

275. C. R. J. Woolston, J. B. Lee, F. J. Swinbourne, W. A. Thomas, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 1075 (1992)
276. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648 (1993)
277. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr., *Phys. Rev. B*, **37**, 785 (1988)
278. C. R. J. Woolston, J. B. Lee, F. J. Swinbourne, *Magn. Reson. Chem.*, **31**, 348 (1993)
279. C. R. Johnson, D. McCants Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1109 (1965)
280. J. Kovács, G. Tóth, A. Simon, A. Lévai, A. Koch, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.*, **41**, 193 (2003)
281. K. Pihlaja, J. Sinkkonen, G. Stájer, A. Koch, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.*, **49**, 443 (2011)
282. W. Li, D. J. Hwang, D. Cremer, H. Joo, E. Kraka, J. Kim, C. R. Ross II, V. Q. Nguyen, J. T. Dalton, D. D. Miller, *Chirality*, **21**, 578 (2009)
283. A. Aiello, E. Fattorusso, C. Imperatore, P. Luciano, M. Menna, R. Vitalone, *Mar. Drugs*, **10**, 51 (2012)
284. A. Casoni, G. Celentano, F. Clerici, A. Contini, M. L. Gelmi, G. Mazzeo, S. Pellegrino, C. Rosini, *Tetrahedron, Asymmetry*, **20**, 2247 (2009)
285. M. I. Donnoli, E. Giorgio, S. Superchi, C. Rosini, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3444 (2003)
286. R. Jain, T. Bally, P. R. Rablen, *J. Org. Chem.*, **74**, 4017 (2009)
287. R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, **27**, 789 (1974)
288. K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8251 (1990)
289. E. Cancés, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **107**, 3032 (1997)
290. B. Mennucci, E. Cancés, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 10506 (1997)
291. S. Suzuki, F. Horii, H. Kurosu, *J. Mol. Struct.*, **919**, 290 (2009)
292. D. Devanathan, K. Pandiarajan, *Spectroscopy Lett.*, **42**, 147 (2009)
293. D. M. Grant, B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5315 (1967)
294. J. Sandström, *Top. Stereochem.*, **14**, 83 (1983)
295. G. Fischer, W.-D. Rudolf, E. Kleinpeter, *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 212 (1991)
296. R. Benassi, C. Bertarini, E. Kleinpeter, F. Taddei, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **498**, 217 (2000)
297. E. Kleinpeter, S. Klod, W.-D. Rudolf, *J. Org. Chem.*, **69**, 4317, (2004)
298. P. Rattanakin, C. R. Pittman Jr., W. E. Collier, S. Saebø, *Struct. Chem.*, **18**, 399 (2007)
299. G. Ye, S. Chatterjee, M. Li, A. Zhou, Y. Song, B. L. Barker, C. Chen, D. J. Beard, W. P. Henry, C. U. Pittman, *Tetrahedron*, **66**, 2919 (2010)
300. E. Kleinpeter, *J. Serb. Chem. Soc.*, **71**, 1 (2006)

301. E. Kleinpeter, A. Schulenburg, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5995 (2005)
302. M. Baranac-Stojanović, U. Klaumünzer, R. Marković, E. Kleinpeter, *Tetrahedron*, **66**, 8958 (2010)
303. E. Kleinpeter, St. Thomas, G. Uhlig, W.-D. Rudolf, *Magn Reson. Chem.*, **31**, 714 (1993)
304. E. Kleinpeter, M. Heydenreich, S. K. Chatterjee, W.-D. Rudolf, *Magn. Reson. Chem.*, **32**, 473 (1994)
305. E. Kleinpeter, A. Koch, M. Heydenreich, S. K. Chatterjee, W.-D. Rudolf, *J. Mol. Struct.*, **356**, 25 (1995)
306. J. L. Mueller, M. S. Gibson, J. S. Hartman, *Can. J. Chem.*, **74**, 1329 (1996)
307. J. L. Chiara, A. Gómez-Sánchez, J. Bellanato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1797 (1998)
308. E. Kleinpeter, M. Heydenreich, J. Woller, G. Wolf, A. Koch, G. Kempter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1877 (1998)
309. H. Meier, B. Mühlring, J. Gerold, D. Jacob, A. Oehlhof, *Eur. J. Org. Chem.*, 625 (2007)
310. E. D. Glendening, C. R. Landis, F. Weinhold, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2**, 1 (2012)
311. F. Weinhold, C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, John Wiley & Sons: New York (2012)
312. C. Rosini, M. I. Donnoli, S. Superchi, *Chem.Eur. J.*, **7**, 72 (2001)
313. A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4540 (1981)
314. E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron*, **48**, 5019 (1992)
315. U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, **99**, 9747 (1995)
316. H. Yoshida, T. Harada, K. Ohno, H. Matsuura, *Chem. Commun.*, 2213 (1997)
317. S. Tsuzuki, H. Houjou, Y. Nagawa, K. Hiratani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1951 (2001)
318. S. Scheiner, *Int. J. Quantum Chem.*, **110**, 2775 (2010)
319. B. A. Shainyan, E. N. Suslova, U. Schilde, *Struct. Chem.*, **19**, 889 (2008)
320. G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 565 (2002)
321. J. R. Yates, T. N. Pham, C. J. Pickard, F. Mauri, A. M. Amado, A. M. Gil, S. P. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10216 (2005)
322. B. Wang, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Phys. Chem. A*, **107**, 4683 (2003)
323. S. Scheiner, Y. Gu, T. Kar, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **500**, 441 (2000)
324. Z. Džambaski, Đ. Toljić, B. Bondžić, R. Marković, M. Baranac-Stojanović, *Tetrahedron*, **69**, 9819 (2013)
325. G. A. Russell, E. Sabourin, G. J. Mikol, *J. Org. Chem.*, **31**, 2854 (1966)

326. H. Fujihara, R. Akaishi, N. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4451 (1987)
327. W. W. Epstein, F. W. Sweat, *Chem. Rev.*, **67**, 247 (1967)
328. D. L. Schmidt, J. P. Heeschen, T. C. Klingler, L. P. McCarty, *J. Org. Chem.*, **50**, 2840 (1985)
329. P. K. Sazonov, Z. Džambaski, M. M. Shtern, R. Marković, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 29 (2011)
330. J. Aleksić, *Doktorska teza*, Hemijski fakultet, Beograd (2013)
331. C. M. Hull, T. W. Bargar, *J. Org. Chem.*, **40**, 3152 (1975)
332. L. H. Choudhury, T. Parvin, A. T. Khan, *Tetrahedron*, **65**, 9513 (2009)
333. B. Zaleska, M. M. Burgiel, P. Serda, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 349 (2008)
334. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Jr. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Babuol, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03 (Revision C.02)*; Gaussian, Inc., Wallingford CT (2004)
335. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J.

Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09 (Revision C.01)*; Gaussian: Wallingford CT (2010)

8. BIOGRAFIJA

Zdravko Džambaski rođen je 16. decembra 1969. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i srednju školu. Diplomirao je 1998. godine na Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta u Univerziteta u Beogradu sa prosečnom ocenom 8,48 na studijama i 10,0 na diplomskom ispitu. Magistarsku tezu, pod naslovom "*Premeštanje 2-alkiliden-4-oksotiazolidinskih derivata sa piridinijum hidrobromid perbromidom u homogenoj i heterogenoj sredini: nova sinteza push-pull jedinjenja sa dve egzociklične dvostruke veze*" odbranio je 2006. godine na Hemijskom fakultetu u Beogradu. Od 1999. godine radi u Centru za hemiju Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju u Beogradu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а мр Здравко Џамбаски

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом 2-Алкилиден-4-оксотиазолидин-5-оксида: синтеза, структура и хемијске трансформације

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

Потпис докторанда

У Београду, 15. 01. 2015.

Z. Jambaski

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора мр Здравко Џамбаски

Број уписа _____

Студијски програм Хемија

Наслов рада 2-Алкилиден-4-оксотиазолидин-S-оксида: синтеза, структура и
хемијске трансформације

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

Потписани Здравко Џамбаски

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 15.01.2015.

Z. Zambaski

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

2-Алкилиден-4-оксотиазолидин-S-оксиди: синтеза, структура и хемијске трансформације

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

Потпис докторанда

У Београду, 15.01.2015.

L. Đambaski

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

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

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

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

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

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