

Kumarin - priprava, svojstva i reakcije

Rabar, Matea

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:441532>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matea Rabar

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

KUMARIN – PRIPRAVA, SVOJSTVA I REAKCIJE

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

27. svibnja 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

17. srpnja 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Svojstva kumarina	3
2.1.1. ^1H NMR spektar	4
2.1.2. ^{13}C NMR spektar	5
2.1.3. IR spektar	6
2.1.4. MS spektar.....	6
2.1.5. UV spektar i fluorescencija.....	7
2.1.6. Aromatičnost kumarina.....	8
2.2. Priprava kumarina	9
2.2.1. Perkinova reakcija	9
2.2.2. Pechmannova kondenzacija.....	11
2.2.3. Knoevenagelova reakcija.....	13
2.2.4. Wittigova reakcija.....	14
2.2.5. Michaelova adicija.....	15
2.2.6. Sinteza katalizirana prijelaznim metalima.....	15
2.3. Reakcije kumarina	17
2.3.1. Reakcije s elektrofilima.....	17
2.3.2. Reakcije s nukleofilima	18
2.3.3. Oksidacija i redukcija	20
2.3.4. Reakcije unakrsnog povezivanja	20
2.3.5. Cikladicijske reakcije.....	21
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXIII

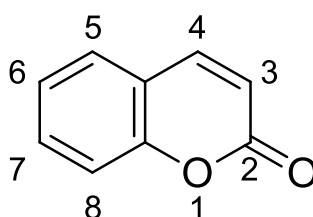
§ Sažetak

Kumarin (2*H*-kromen-2-on) je heterociklički spoj formule $C_9H_6O_2$ te je građen od sraštenog benzenskog i piran-2-onskog prstena. Planarna je molekula, no aromatski karakter je ograničen samo na benzensku jezgru. Strukturno se može opisati i kao lakton (*Z*)-*ortho*-hidroksicimetne kiseline, što se očituje u NMR i IR spektrima te u reaktivnosti. S elektrofilima reagira na C-6 dajući supstitucijske produkte ili dolazi do adicije na 3,4 dvostruku vezu, dok s nukleofilima reagira na karbonilnom ugljiku (C-2) ili β ugljiku (C-4). Otporan je na oksidacijska sredstva, a redukcijom mogu nastati produkti različite strukture ovisno o reagensima i uvjetima reakcije. Sudjeluje u reakcijama unakrsnog povezivanja te [2+2] i [2+4] cikloadicijskim reakcijama.

Kumarin je preteča velikog broja prirodnih spojeva koji su rasprostranjeni u biljnome svijetu, a mnogi prirodni i sintetski derivati imaju primjenu u medicini i modernim tehnologijama. Može se sintetizirati Pechmannovom kondenzacijom, Perkinovom, Knoevenagelovom i Wittigovom reakcijom, Michaelovom adicijom uz korištenje organometalnih reagensa, reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima i drugim reakcijama.

§ 1. UVOD

Kumarin, prema IUPAC nomenklaturi¹ 2*H*-kromen-2-on, također poznat i kao 2*H*-1-benzopiran-2-on, je heterociklički spoj koji je građen od benzenskog i piran-2-onskog prstena te mu je struktura prikazana na slici 1. Ima veliku važnost u kemiji prirodnih spojeva jer je temeljna građevna jedinica cijelog niza spojeva rasprostranjenih u biljnom svijetu koji se skupno nazivaju kumarini.

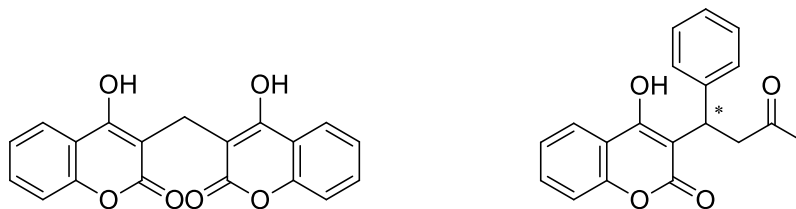


Slika 1. Strukturna formula kumarina i način numeriranja cikličkog sustava kumarina

Prvi put ga je izolirao Vogel² 1820. godine iz sjemenki tonkovca (*Dipteryx odorata*), a sintetizirao Perkin² 1868. godine. U početku se smatralo da je kumarin derivat benzojeve kiseline, no Perkinova sinteza je pokazala da se radi o derivatu *ortho*-hidroksicimetne (3-fenilprop-2-enske) kiseline, odnosno laktonu nastalom ciklizacijom (*Z*)- izomera te kiseline. Baznom hidrolizom kumarina nastaje anion (*E*)-*ortho*-hidroksicimetne kiseline, no sama kiselina se ne može izolirati jer zakiseljavanjem ponovno nastaje kumarin. Sklonost hidrolizi u lužinama često je korištena prilikom izolacije kumarina iz prirodnih materijala.³

Osim u tonkovcu, kumarin je prisutan u biljnim vrstama bijela djetelina (*Trifolium repens*), prava lazarkinja (*Galium odoratum*), žuti kokotac (*Melilotus officinalis*), kineski cimet (*Cinnamomum cassia*) i dr., dok su kumarini općenito rasprostranjeni među vrstama iz porodica štitarki (*Umbelliferae*/*Apiaceae*), rutovki (*Rutaceae*) i mahunarki (*Leguminosae*/*Fabaceae*). Kumarin u žutom kokotcu pridonosi mirisu svježeg pokošenog sijena, a stajanjem i fermentacijom sijena može uslijed enzimskih reakcija nastati 4-hidroksikumarin koji u reakciji s formaldehidom daje dikumarol. Dikumarol ima antikoagulirajuća svojstva, tj. remeti djelovanje vitamina K na normalno zgrušavanje krvi, što dovodi do unutarnjeg krvarenja i pomora stoke hranjene takvim sijenom. Mnogi derivati kumarina imaju antikoagulirajuća

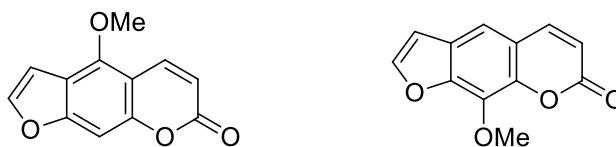
svojstva pa se stoga koriste kao rodenticidi, ali i u medicinske svrhe za liječenje tromboze, npr. Warfarin.^{2,4} Strukturne formule dikumarola i Warfarina prikazane su na slici 2.



Slika 2. Strukture dikumarola (lijevo) i Warfarina (desno), derivata kumarina s antikoagulirajućim svojstvima

Kumarin se zbog svog mirisa koristio u prehrambenoj industriji kao aroma, na primjer zajedno s vanilinom kako bi se imitirala aroma vanilije, no zbog hepatotoksičnosti je zabranjen u većini zemalja (u SAD-u od 1954. godine). Uporaba kumarina u parfemima, sapunima, detergentima, osvježivačima zraka i sl. ne zasniva se samo na aromi nego je važan i kao fiksativ, a kao pojačivač mirisa se također koristi u duhanskoj industriji.²

Derivati kumarina se zbog svojih spektroskopskih svojstava koriste kao laserske boje, fluorescentne oznake (u biološkim i biokemijskim istraživanjima), u OLED sustavima i kao optički izbjeljivači.⁵ Linearni furanokumarini psoraleni, rasprostranjeni u porodicama štitarki i rutovki, apsorbiraju u bliskom ultraljubičastom području spektra te se koriste u kozmetičke i medicinske svrhe. Strukturne formule dva primjera furanokumarina prikazane su na slici 3. Bergapten je prisutan u preparatima za tamnjenje kao sastavni dio esencijalnog ulja bergamota dok se metoksalen (ksantotoksin) koristi za tretiranje vitiliga i psorijaze. Rad s biljkama koje su bogate psoralenima može pod utjecajem Sunca izazvati opekline, što je poznato kao fotofitodermatitis.⁴

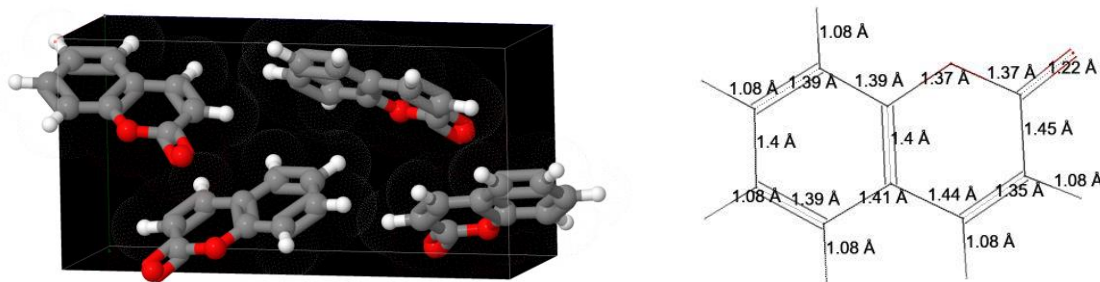


Slika 3. Strukture furanokumarina bergaptena (lijevo) i metoksalena (desno)

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Svojstva kumarina

Kumarin može biti u obliku bezbojnih kristala, pahuljica ili kao bezbojni ili bijeli prah. Kristalizira u rompskom sustavu te su na temelju kristalne strukture određene duljine veza u spoju (slika 4). Ima karakterističan slatki miris nalik na vaniliju i sijeno, dok mu je okus gorak. Karakteristična fizikalno-kemijska svojstva prikazana su u tablici 1. Slabo je topljiv u vodi pa je pri 100 °C topljivost samo 2g/100mL, ali je topljiv u lužnatim vodenim otopinama. Topljiv je u etanolu i jako dobro topljiv u eteru, kloroformu i piridinu.^{2,6}



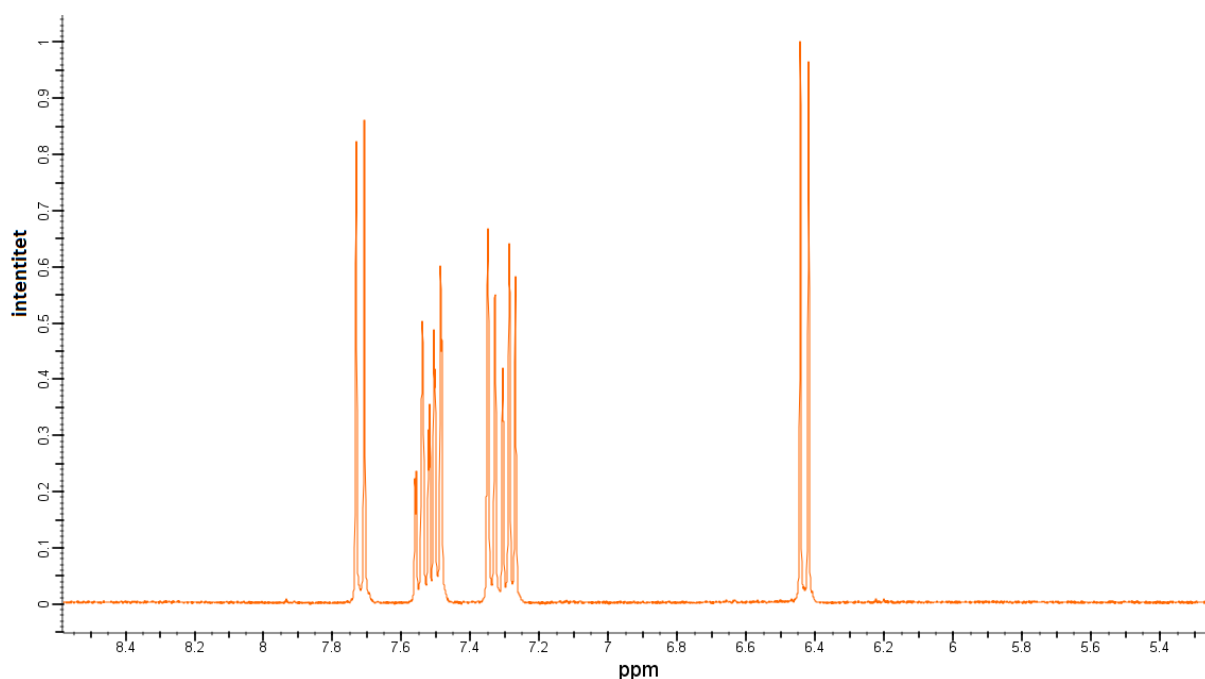
Slika 4. Jedinična ćelija kristalne rešetke kumarina i duljine veza izražene u angstromima (1 angstrom iznosi 10^{-10} metara)⁷

Tablica 1. Neka fizikalno-kemijska svojstva kumarina⁶

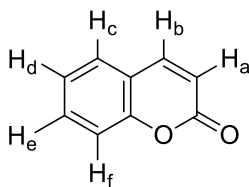
Veličina	Iznos
molarna masa	146,14 g mol ⁻¹
talište	71 °C
vrelište	301 °C
gustoća (pri 20 °C)	0,935 g cm ⁻³
temperatura zapaljivosti	150 °C
koeficijent razdjeljenja oktanol/voda	1,39

2.1.1. ^1H NMR spektar

^1H spektar nuklearne magnetske rezonancije (NMR) kumarina, prikazan na slici 5, sadrži signale u području kemijskog pomaka 6-8 ppm jer se radi o aromatskim i vinilnim protonima. Ističu se signali protona na piranonskom prstenu (položaji 3 i 4) koji čine dva dubleta sa spregom $J=9,5$ Hz. Proton na položaju 4 nalazi se u području nižeg polja (7,72 ppm) u odnosu na onaj na položaju 3 (6,43 ppm) zbog rezonantnog utjecaja karbonilne skupine, što omogućuje razlikovanje derivata supstituiranih na jednom od ta dva položaja. Kemijski pomaci tih dvaju protona koreliraju s onima u (*Z*)-*ortho*-hidroksicimetnoj kiselini, što upućuje na njihov vinilni, a ne aromatski karakter. Prema slici 5, protoni d i f se nalaze u području višeg polja u odnosu na protone c i e zbog utjecaja kisikova atoma.^{8,9}



Copr. © 2006-2018 Bio-Rad. Portions provided by BMRB. All Rights Reserved.

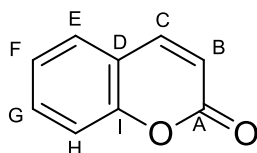
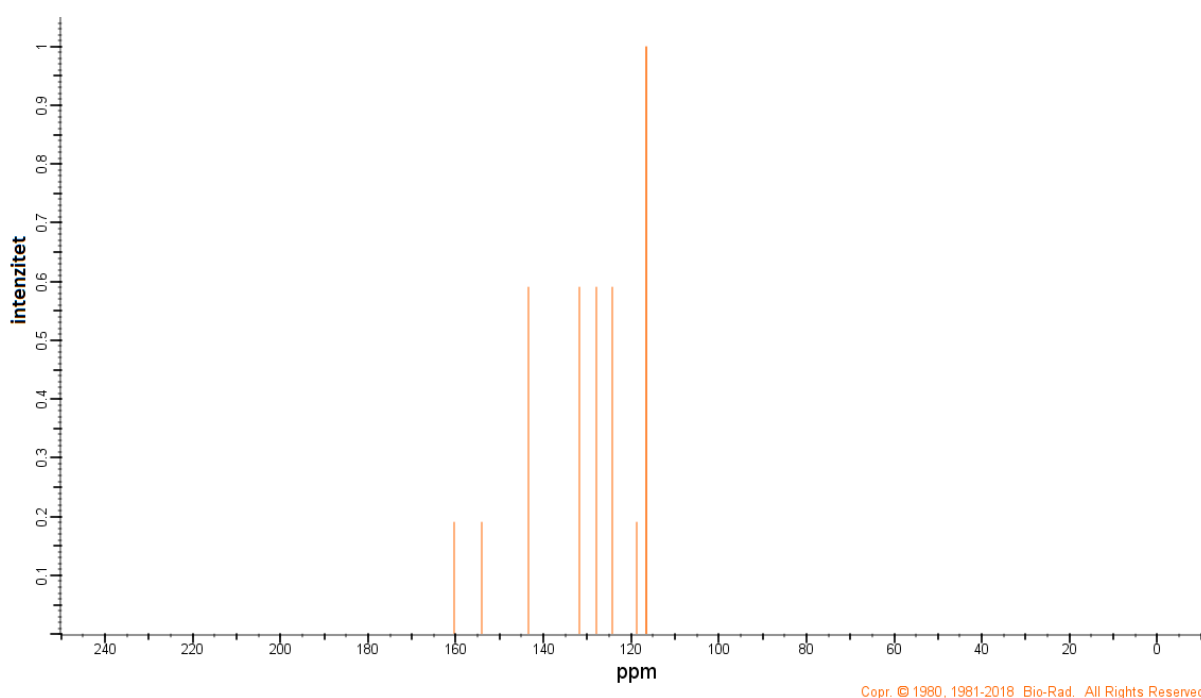


oznaka	δ/ppm
a	6,43
b	7,72
c	7,49
d	7,29
e	7,54
f	7,34

Slika 5. Asignirani ^1H NMR spektar kumarina (400 MHz, CDCl_3)⁹

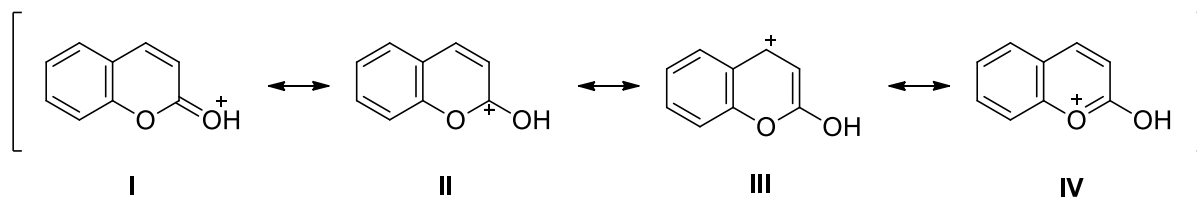
2.1.2. ^{13}C NMR spektar

^{13}C NMR spektar kumarina, prikazan na slici 6, sadrži signale u području 115-160 ppm, što je svojstveno atomima ugljika koji grade benzenski prsten ili sudjeluju u stvaranju dvostruke veze ($\text{C}=\text{C}$ i karbonilnoj vezi estera). Snimanjem spektra u koncentriranoj sumpornoj kiselini dolazi do odsjenjivanja svih atoma ugljika osim C-3 (B). Najveća promjena se događa kod C-2 (A) i C-4 (C), kod kojih se pomak mijenja za 13, odnosno 16 ppm, a pomak C-9 (D) ostaje gotovo nepromijenjen ($\Delta\delta=0,6$ ppm). To upućuje na to da se kumarin protonira na karbonilnom kisiku, da je elektronska gustoća na C-2 i C-4 mala pa strukture II i III na slici 7 daju značajan doprinos rezonantnom hibridu, a struktura pirilijevog iona IV ne.^{9,10}



Oznaka	δ/ppm
A	160,3
B	116,5
C	143,5
D	118,8
E	131,7
F	124,4
G	128,0
H	116,5
I	154,0

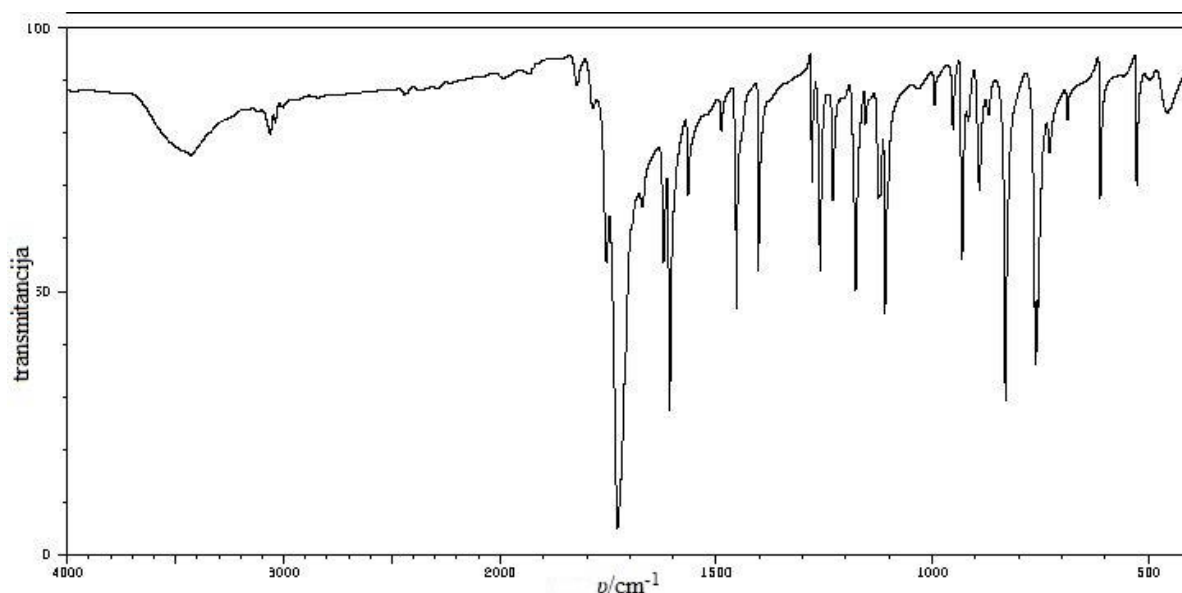
Slika 6. Asignirani ^{13}C NMR spektar kumarina (300 MHz, CDCl_3)⁹



Slika 7. Rezonantne strukture protoniranog kumarina

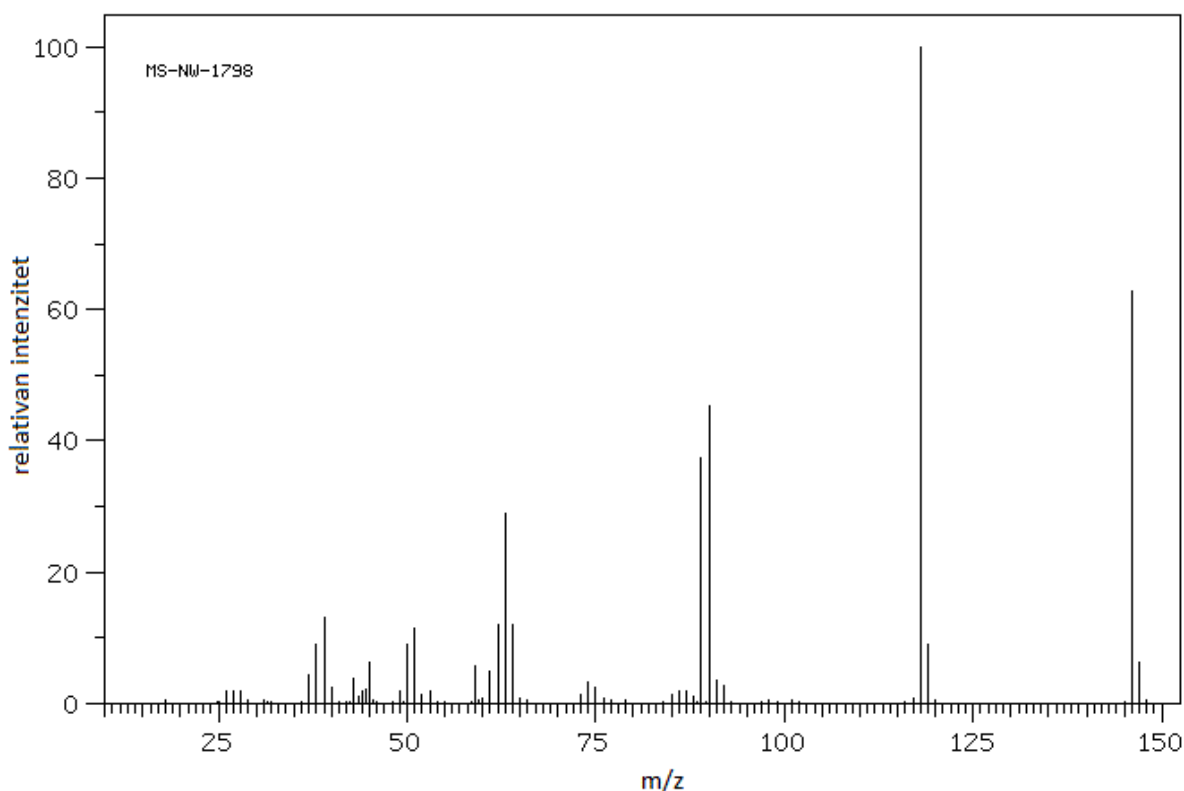
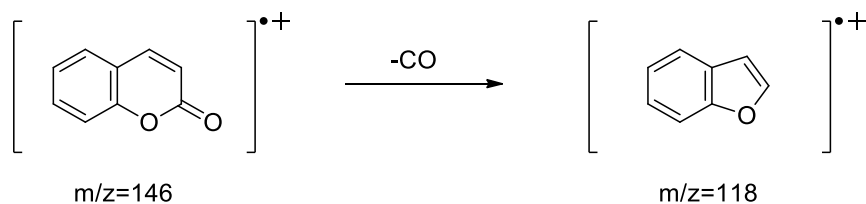
2.1.3. IR spektar

Infracrveni (engl. *infrared*, IR) spektar kumarina (slika 8) je obilježen apsorpcijskom vrpcom pri 1729 cm^{-1} , koja je karakteristična za istežanje karbonilne veze estera. Vrpca pri 1608 cm^{-1} odgovara istežanju dvostruke veze, a vrpce oko 1100 cm^{-1} C-O istežanju. Različiti supstituenti na derivatima kumarina utječu na frekvenciju apsorpcije karbonilne veze pa ju primjerice halogeni i alkilne skupine povećavaju, dok ju hidroksilne skupine smanjuju.^{8,11}

Slika 8. IR spektar kumarina (KBr pastila)¹¹

2.1.4. MS spektar

Maseni spektar (MS) kumarina prikazan je na slici 9. Molekulski ion kumarina se nalazi na $m/z = 146$, dok je bazni vrh, koji nastaje gubitkom molekule CO, na $m/z = 118$. Na temelju vrhova sličnih intenziteta koji se nalaze pri istim m/z kao i kod benzofurana, predložena je struktura tog iona, prikazana na shemi 1. Vrhovi pri m/z 90 i 89 odgovaraju ionima nastalim izbacivanjem još jedne molekule CO, odnosno molekule CO i vodikova radikala.^{8,11}

Slika 9. Maseni spektar kumarina¹¹

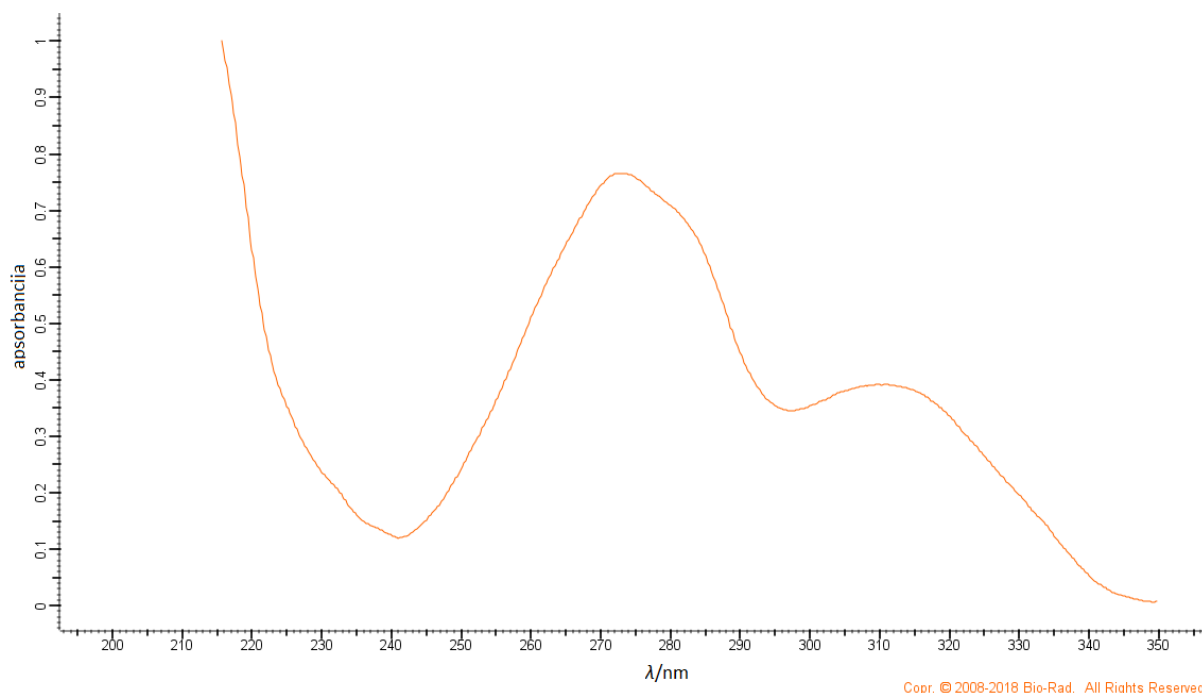
Shema 1. Nastajanje iona baznog vrha

2.1.5. UV spektar i fluorescencija

Kumarin, kao i mnogi visoko konjugirani organski spojevi, apsorbira ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*, UV) zračenje i to pri valnim duljinama do 350 nm. Spektar karakteriziraju dva maksimuma apsorpcije – glavni pri 273 nm i širi maksimum pri oko 310 nm, te dva minimuma – 241 nm i 297 nm (slika 10). Glavni maksimum nalazi se na većoj valnoj duljini nego kod izomernog kromona, što se može objasniti time da je kod kumarina prisutna linearna konjugacija, a kod kromona ukrižena (engl. *cross*) konjugacija.^{8,9}

Kumarin ima svojstvo tibiluminiscencije, što znači da emitira zračenje pod utjecajem mehaničkog opterećenja. Otopina kumarina u etanolu ili izopentanu koncentracije $\sim 10^{-3}$ mol dm⁻³ pri sobnoj temperaturi ne fluorescira, dok koncentrirana otopina u etanolu ima fluorescencijsku vrpcu s maksimumom na 358 nm. Derivati kumarina s elektron-donirajućim

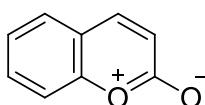
supstituentima na pozicijama 4-, 5-, 6- ili 7- i elektron-odvlačećom skupinom na poziciji 3- pomiču maksimum prema većim valnim duljinama te povećavaju intenzitet emitiranog zračenja. Na fluorescenciju značajno utječu polarnost otapala i pH otopine. Umbeliferon (7-hidroksikumarin) i 7-dietilamino-4-metilkumarin, kao i mnogi drugi derivati kumarina, primjenjuju se u raznim područjima zbog svojstva fluorescencije.^{8,12}



Slika 10. UV spektr kumarina u metanolu⁹

2.1.6. Aromatičnost kumarina

Da bi bila aromatična, biciklička struktura kumarina treba imati 10π elektrona, što znači da bi struktura betaina (slika 11) trebala prevladavati kao najvažnija rezonantna struktura. Međutim, IR spektr sadrži vrpce karakterističnu za istezanje karbonilne veze laktona, a u ^1H NMR spektru dubleti protona na pozicijama 3 i 4 se sprežu sa spregom $J=9,5$ Hz, što je usporedivo sa *cis*-alkenima. Nadalje, entalpija hidrogeniranja kumarina iznosi $-78,4 \pm 3,5$ kJ mol⁻¹, dok je entalpija hidrogeniranja aromatičnog naftalena značajno manja i iznosi $-24,3 \pm 1,6$ kJ mol⁻¹. Kumarin reagira s nukleofilima uz otvaranje prstena, a elektrofilna supstitucija se pretežito događa na C-6. Iz navedenih činjenica slijedi da je aromatičnost kod kumarina ograničena na benzenski prsten, a heterociklički prsten, iako stabilan, nije aromatičan.^{8,13}



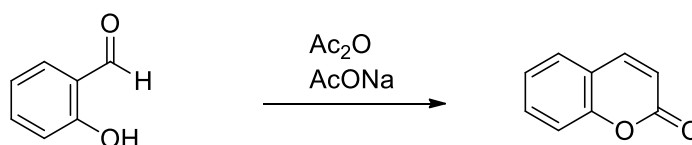
Slika 11. Rezonantna struktura kumarina u obliku betaina

2.2. Priprava kumarina

Kumarin i njegovi derivati mogu se sintetizirati na više načina: Perkinovom reakcijom,^{14,15} Pechmannovom kondenzacijom,¹⁶⁻²¹ Knoevenagelovom reakcijom,²²⁻²⁴ Wittigovom reakcijom,^{25,26} Reformatskyjevom reakcijom,⁸ Michaelovom adicijom,⁸ Claisenovom pregradnjom koju slijedi oksidacija,⁸ reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima,²⁷⁻³⁰ itd. Od velikog su interesa reakcije u kojima nastaju derivati kumarina koji se mogu prevesti u produkte sa zanimljivim svojstvima, primjerice aktivne tvari u lijekovima ili fluorescentne markere.⁸

2.2.1. Perkinova reakcija

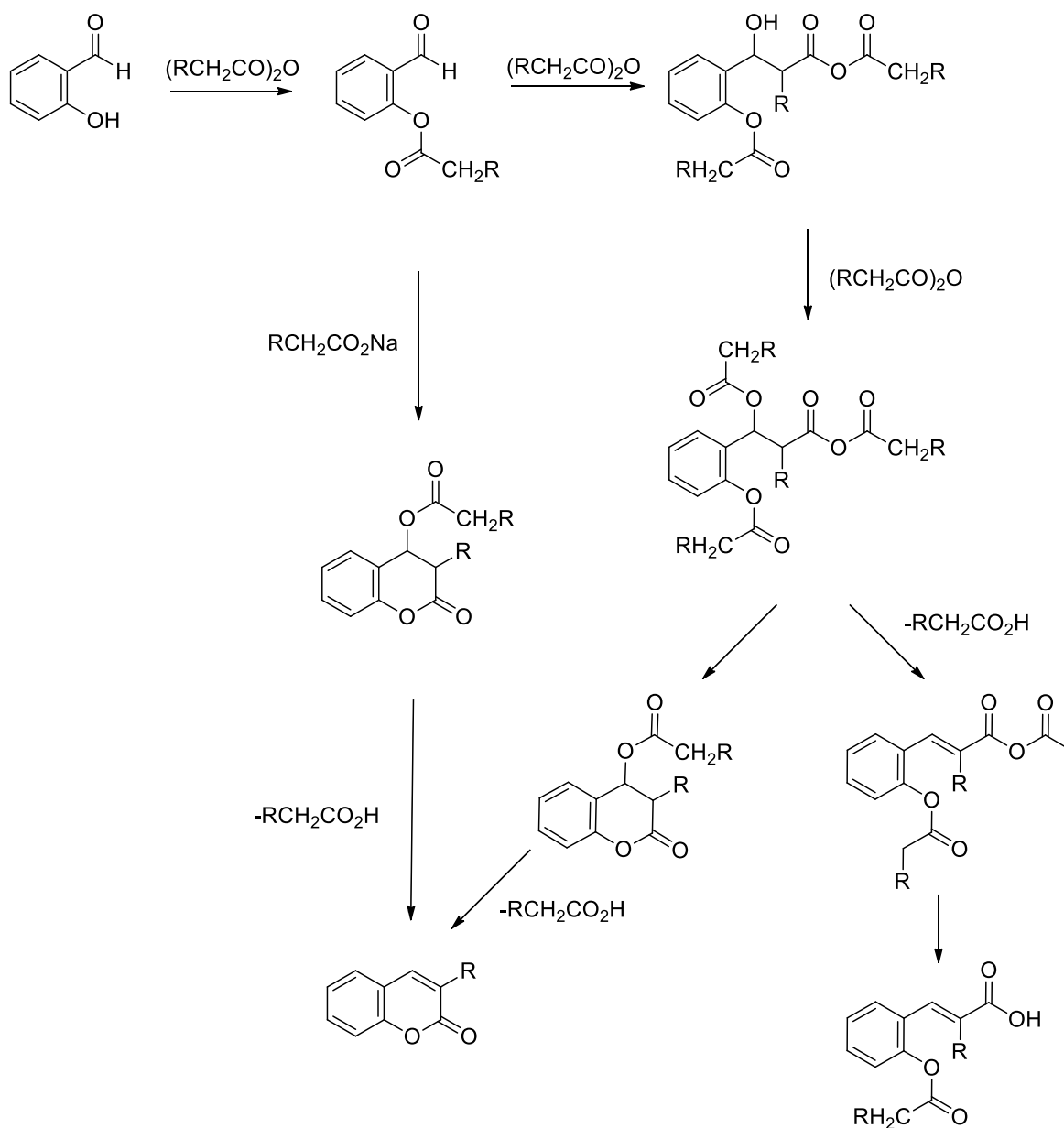
Perkinova reakcija je kondenzacija arilnog aldehida i anhidrida karboksilne kiseline uz prisustvo baze, pri čemu nastaje supstituirana α,β -nezasićena kiselina. U klasičnoj reakciji iz benzaldehida i acetanhidrida uz prisustvo natrijeva acetata nastaje cimetna kiselina. Ako se umjesto benzaldehida koristi salicilaldehid (*ortho*-hidroksibenzaldehid) dolazi do ciklizacije i nastajanja kumarina, što je prikazano na shemi 2. Upravo je nastajanje kumarina bila prva reakcija ove vrste koju je W.H. Perkin opisao 1868. godine, no reaktanti su bili natrijeva sol salicilaldehida i acetanhidrid. Osim kumarina u reakciji nastaje i acetoksicimetna kiselina kao nusprodukt.^{2,14}



Shema 2. Sinteza kumarina Perkinovom reakcijom

Mehanizam nastajanja kumarina ovom reakcijom razlikuje se od mehanizma nastajanja cimetne kiseline zbog toga što Perkinovom reakcijom nastaju *trans*- α,β -nezasićene kiseline te nastala (*E*)-*ortho*-hidroksicimetna kiselina ne može laktonizirati zbog steričkih razloga niti izomerizirati u uvjetima u kojima se odvija reakcija. Dakle, evidentno je da prvo dolazi do ciklizacije, a potom do stvaranja dvostruke veze. Predložena su dva mehanizma: intermolekulska i intramolekulska kondenzacija, što je prikazano na shemi 3. U oba slučaja prvo dolazi do aciliranja hidroksilne skupine, a potom do ciklizacije i na kraju eliminacije

kojom nastaje dvostruka veza. Na shemi je također prikazan slijed reakcija kojim nastaje (*E*)-aciloksicimetna kiselina. Zagrijavanjem acetilsalicilaldehida ($R=H$) i natrijeva acetata bez prisustva acetanhidrida, kumarin nastaje samo u tragovima što potvrđuje ulogu acetanhidrida kao reaktanta i upućuje na intermolekulsku ciklizaciju. S druge strane, zagrijavanjem fenilacetilsalicilaldehida ($R=Ph$) i natrijeva acetata (ili fenilacetata) nastaje 3-fenilkumarin u dobrom iskorištenju čime se potvrđuje mogućnost intramolekulske kondenzacije (zagrijavanjem s anhidridom prinos je još veći zbog odvijanja obje vrste kondenzacije).¹⁵

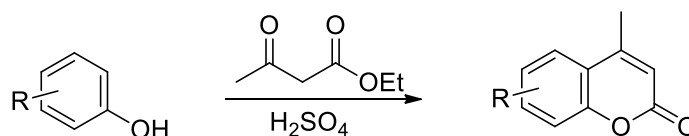


Shema 3. Mehanizam sinteze kumarina Perkinovom reakcijom, preuzeto i prilagođeno iz Crawford et al.¹⁵

Posljedica mehanističkog značaja anhidrida očituje se u njegovom utjecaju na prinos reakcije pa je za reakciju prikazanu shemom 2 optimalan molarni omjer salicilaldehida i acetanhidrida 1:2 ($\eta = 45,8\%$). Reakcija se provodi pri temperaturi 150-200 °C u trajanju od nekoliko sati pa zbog oštih uvjeta nastaje značajna količina taloga što smanjuje iskorištenje reakcije. Prednost Perkinove reakcije nad Pechmannovom kondenzacijom je to što uvijek nastaje kumarin, tj. mogućnost nastanka kromona ne postoji.^{8,15}

2.2.2. Pechmannova kondenzacija

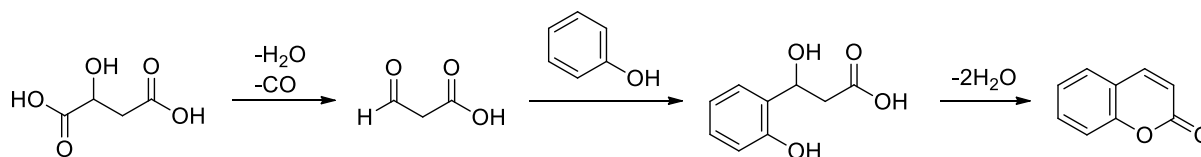
Pechmannova kondenzacija najrašireniji je sintetski put za pripravu kumarina, a prvi put je provedena 1883. godine. Podrazumijeva kiselo kataliziranu kondenzaciju fenola i β -keto-estera čime nastaju supstituirani kumarini, ovisno o strukturi reaktanata, ali i katalizatora (shema 4).¹⁶



Shema 4. Pechmannova kondenzacija

Aktivirani, elektronima bogati fenoli poput rezorcinola reagiraju bolje od nesupstituiranog fenola, dajući veće prinose. Elektron-donirajući supstituenti, primjerice $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ i $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, u *meta* položaju u odnosu na hidroksilnu skupinu povećavaju tendenciju fenola da stupi u reakciju, dok ju elektron-odvlačeći supstituenti poput nitro, karbonilnih i cijano skupina smanjuju, što se temelji na tome da dolazi do elektrofilne supstitucije u *para* položaju u odnosu na taj supstituent. Korištenjem različitih dikarbonilnih spojeva nastaju kumarini supstituirani na pozicijama 3- i 4-, a njihov karakter također utječe na povoljnost reakcije.

Priprava kumarina koji nije supstituiran na piranonskom prstenu (shema 5) može se postići korištenjem jabučne (2-hidroksibutandionske) kiseline, koja pod utjecajem sumporne kiseline gubi molekulu vode i ugljikova monoksida pa *in situ* nastaje formiloktena (3-oksopropanska) kiselina koja sudjeluje u kondenzaciji. Jednak učinak se može postići korištenjem fumarne ili maleinske ((*E*)- i (*Z*)- butendionske) kiseline, koje se pod utjecajem sumporne kiseline hidratiziraju u jabučnu kiselinu. Nedostatak ove procedure je to što jabučna kiselina kondenzira isključivo u prisutnosti sumporne kiseline (ne i ostalih kondenzacijskih agensa), reagira samo s nekim fenolima, a produkti nastaju u *niskom* iskorištenju.¹⁶

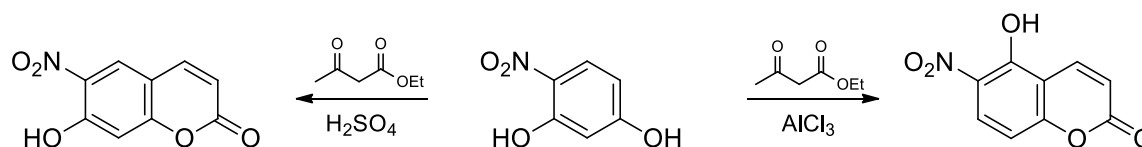


Shema 5. Pechmannova sinteza kumarina

Osim sumporne kiseline, koja je vrlo često korištena kao kondenzacijsko sredstvo, mogu se koristiti fosforov pentoksid ili (poli)fosforna kiselina, fosforil-klorid, trifluoroctena kiselina, fluorovodik, aluminijev klorid, cinkov klorid, titanijev(IV) klorid i druge Brønstedove i Lewisove kiseline.

Kondenzacijom fenolâ i β -keto estera u prisustvu fosforova pentoksida u pravilu nastaju kromoni (kromen-4-oni) - strukturni izomeri kumarina, što je poznato kao Simmonisova reakcija. Međutim, aktivirani fenoli poput rezorcinola (benzen-1,3-diol), pirogala (benzen-1,2,3-triol) i orcinola (5-metilbenzen-1,3-diol) u tim uvjetima daju odgovarajuće kumarine. β -naftol i etil-acetoacetat u reakciji kataliziranoj sumpornom kiselinu daju smjesu odgovarajućeg kumarina i kromona, dok djelovanjem fosforova pentoksida nastaje isključivo kromon. Općenito, uvriježeno pravilo je da fenoli koji u kondenzaciji kataliziranoj sumpornom kiselinom daju dobre prinose kumarina s fosforovim pentoksidom također daju kumarine, a fenoli koji slabo reagiraju u prisustvu sumporne kiseline daju kromone.

Bolja iskorištenja dobivaju se korištenjem fosforil-klorida ili aluminijeva klorida, dok cinkov klorid ne predstavlja značajno poboljšanje. Kondenzacijom fenola i etil-acetoacetata uz sumpornu kiselinu nastaje 4-metilkumarin u iskorištenju od 3%, dok je uz aluminijev klorid iskorištenje 40-55%. Također, aluminijev klorid utječe na strukturu produkta pa kondenzacijom rezorcinola supstituiranih nitro ili acilnim skupinama i etil-acetoacetata sa sumpornom kiselinom nastaju 7-hidroksi, a s aluminijevim kloridom 6-hidroksi derivati. Smatra se da se selektivnost temelji na interakciji hidroksilne i nitro ili keto skupine.¹⁶



Shema 6. Utjecaj katalizatora na strukturu produkta

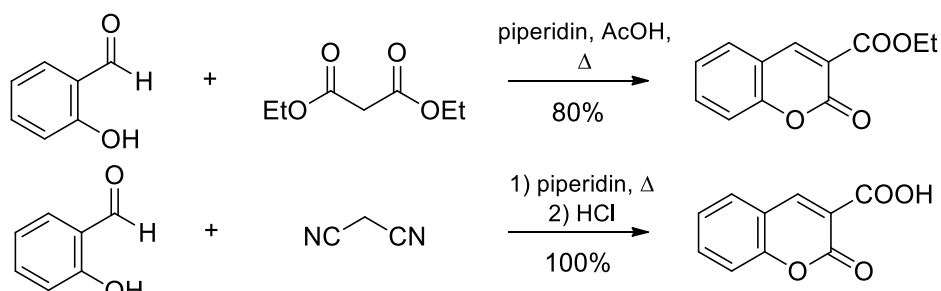
Raznolika primjena derivata kumarina utjecala je na razvoj različitih sintetskih puteva, s naglaskom na one koji zahtijevaju blaže uvjete i prate principe zelene kemije. Indijev(III) klorid i bizmutov(III) klorid potiču kondenzaciju aktiviranih fenola i etil-acetoacetata u uvjetima bez

otapala, pri temperaturama 60-75 °C te u trajanju reakcije do 1 sat daju produkte s iskorištenjem >80%,^{17,18} dok s titanijevim(IV) kloridom pri sobnoj temperaturi u roku par minuta nastaju produkti s prinosom >90%.¹⁹ Također, čvrste kiseline (npr zeolit H-beta ili Amberlyst-15)²⁰ i ionske tekućine (1-butil-3-metillimidazolijev tetrakloroaluminat)²¹ dale su vrlo dobre rezultate.

2.2.3. Knoevenagelova reakcija

Knoevenagelova reakcija je reakcija kondenzacije aldehida ili ketona i aktiviranog metilenskog spoja poput dietil-malonata u prisustvu baze, najčešće amina, te se kao takva može smatrati podvrstom aldolne kondenzacije. Sastoji se od nukleofilnog napada aktiviranog metilenskog spoja na karbonilni ugljik nakon čega slijedi eliminacija vode i nastajanje dvostruke veze. Predložena su dva mehanizma djelovanja amina: u prvom amin služi kao baza koja odcjepljuje proton s metilenske skupine aktiviranog metilenskog spoja te nastali rezonantno stabilizirani anion djeluje kao nukleofil, a prema drugom amin i karbonilni spoj stvaraju imin ili iminijev kation kojeg potom napada stabilizirani anion te nastaje isti produkt kao u prvom slučaju.

Kumarin se ovom reakcijom može prirediti iz salicilaldehida jer, jednako kao kod Perkinove reakcije, dolazi do laktonizacije. Prednost Knoevenagelove reakcije nad Perkinovom su blaži reakcijski uvjeti. U reakciji su često korišteni dietil-malonat ili malononitril, a kao katalizator piperidin ili piridin, te reakcijom nastaje 3-karboksikumarin koji se može dekarboksilacijom prevesti u kumarin (shema 7).⁸



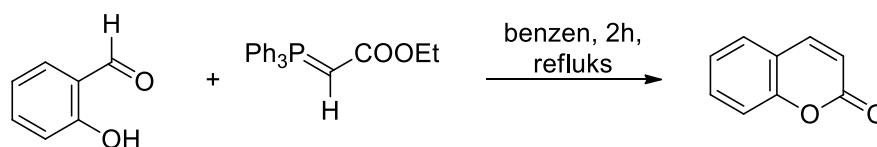
Shema 7. Primjeri sinteze kumarina Knoevenagelovom reakcijom

Novije razvijene metode uključuju sintezu 3-supstituiranih kumarina u lužnatoj vodenoj otopini (npr. 3-cijanokumarin, 90%);²² u vodenom mediju heterogenom katalizom glinom Montmorillonite KSF (npr. 3-karboksikumarin, 93%);²³ te u uvjetima bez otapala pod utjecajem mikrovalnog zračenja (npr. 3-etoksikarbonilkumarin, 89%).²⁴ Iako u reakciji dolazi do dehidratacije, odvijanje u vodenom mediju pokazalo se povoljno, što se može tumačiti

negativnim volumenom aktivacije (hidrofobni efekt). Nedostatak katalize s glinom Montmorillonite KSF su visoka temperatura i dugo odvijanje reakcije (100 °C, 24 sata), za razliku od uporabe mikrovalnog zračenja koje omogućuje dovršavanje reakcije u svega nekoliko minuta.

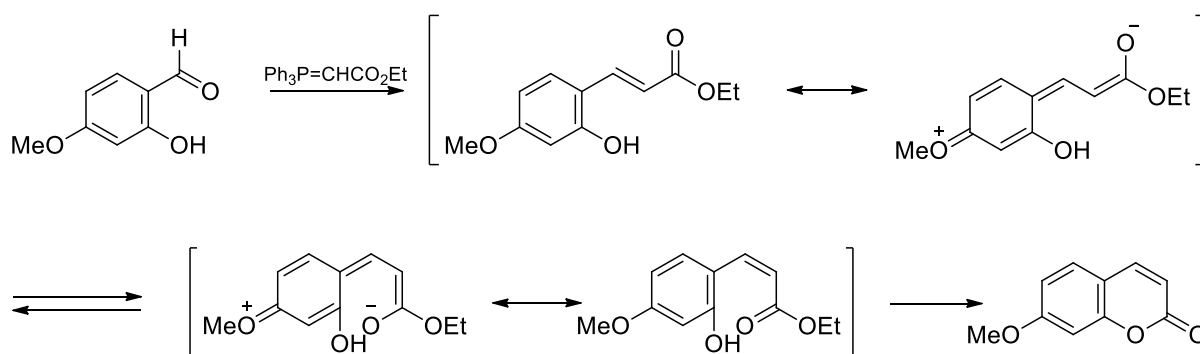
2.2.4. Wittigova reakcija

Wittigovom reakcijom iz aldehida ili ketona i fosforana nastaje dvostruka veza ugljik-ugljik, stoga predstavlja značajan sintetski put u pripravi različitih olefina. Reakcijom salicilaldehida s karboksimetilentrifenilfosforanom u benzenu nastaju kumarin i neciklizirani ester. Zagrijavanjem u atmosferi dušika se neciklizirani ester može prevesti u kumarin te ukupan prinos sinteze kumarina iznosi 72% , što je prikazano na shemi 8.²⁵



Shema 8. Sinteza kumarina Wittigovom reakcijom

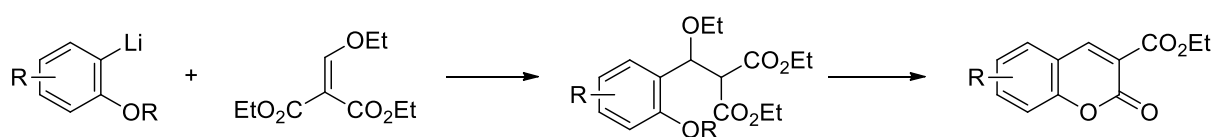
Reakcijom supstituiranih salicilaldehida s istim fosforanom u dietilanilinu nastaju odgovarajući kumarini s većim iskorištenjem reakcije. Reakciji pogoduju elektron-donirajući supstituenti poput metoksi-skupine na položaju 4, dok elektron-odvlačeći supstituenti imaju suprotan učinak, na temelju čega je predložen mehanizam izomerizacije nastalog (*E*)-cinamata u (*Z*)-cinamat, nakon čega slijedi ciklizacija u kumarin, što je prikazano na shemi 9 na primjeru 4-metoksisalicilaldehida.²⁶



Shema 9. Mehanizam izomerizacije i ciklizacije pri nastajanju kumarina, preuzeto i prilagođeno iz izvora Harayama et al.²⁶

2.2.5. Michaelova adicija

Aromatski spojevi mogu se regioselektivno metalirati, primjerice tako da alkoksi-skupina usmjerava litijaciju u *ortho* položaju čime nastaje *ortho*-alkoksarillitij, reagens pogodan za stvaranje veza ugljik-ugljik. Kao Michaelov akceptor u reakciji sudjeluje dietil-etoksimetilenmalonat te nastali adukt nakon ciklizacije i eliminacije daje derivat kumarina (shema 10). Reakcija se odvija pri blagim uvjetima kad se kao zaštitna skupina na fenolu koriste metoksimetil- ili 1-etoksietil-, no korištenje jednostavne eterske veze dovodi do poteškoća pri uklanjanju zaštitne skupine.⁸

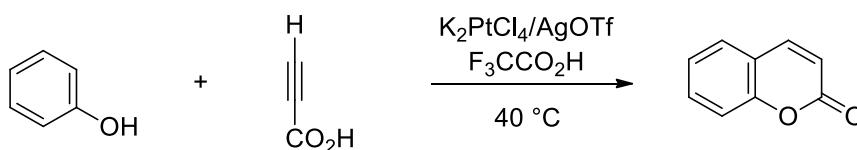


Shema 10. Sinteza derivata kumarina Michaelovom adicijom

2.2.6. Sinteza katalizirana prijelaznim metalima

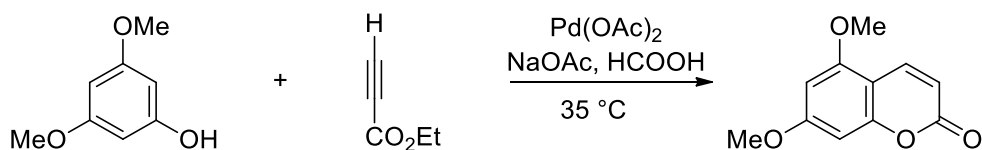
Kumarin i njegovi derivati mogu se sintetizirati iz fenola i α,β -nezasićenih karboksilnih kiselina uz katalizu kompleksa platine ili paladija.

Nesupstituirani fenol i propinska kiselina u reakciji kataliziranoj kalijevim tetrakloroplatinatom(II) u prisustvu srebrova(I) triflata (trifluorometansulfonata) daju kumarin u 33%-tnom iskorištenju, što je prikazano na shemi 11. Platinin(II) klorid/srebrov(I) triflat i kalijev tetrakloroplatinat(II)/srebrov(I) acetat su također ispitani kao katalizatori te su derivati kumarina pripremljeni u iskorištenju 7-93%, s time da su supstituirane nezasićene kiseline, poput 3-fenilpropinske ili okt-2-inske, dale veće prinose.²⁷



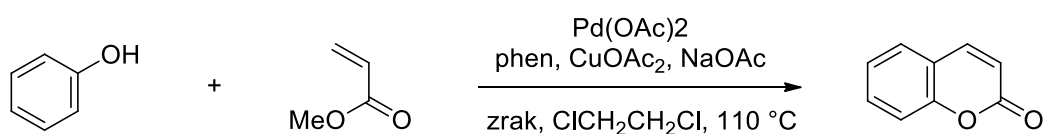
Shema 11. Sinteza kumarina katalizirana platinom

Sinteza metoksi- derivata kumarina provedena je u otopini paladijeva(II) acetata u mravljoj kiselini (shema 12), dok u octenoj kiselini nije došlo do katalitičkog djelovanja paladija. Na temelju toga je zaključeno da u katalizi zapravo sudjeluje Pd(0) nastao redukcijom s mravljom kiselinom, što je potvrđeno uspješnom sintezom istog kumarina uz tris(dibenzilideneaceton)dipaladij(0).²⁸



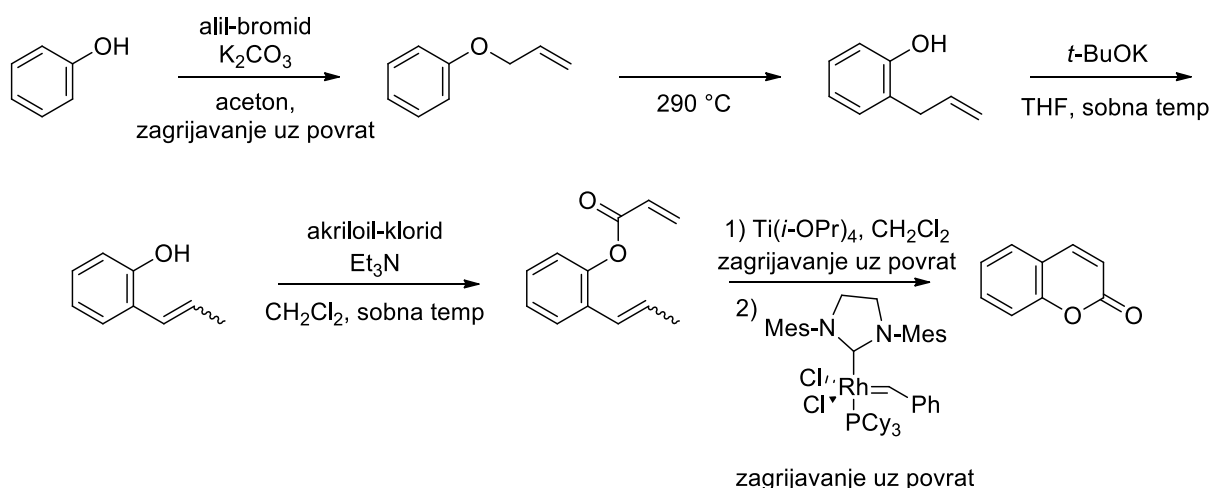
Shema 12. Sinteza 5,7-dimetoksikumarina katalizirana Pd(0)

Paladij katalizira i reakciju fenola i metil-akrilata (prop-2-enoat), no u ovoj reakciji sudjeluje Pd(II). Kumarin je sintetiziran s iskorištenjem od 67% (shema 13), a reakcija je uspješna i s fenolima koji sadrže elektron-odvlačeće skupine.²⁹



Shema 13. Sinteza kumarina katalizirana Pd(II)

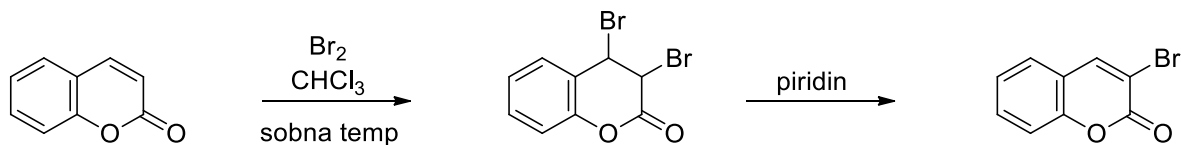
Kumarin je moguće sintetizirati reakcijom olefinske metateze uz zatvaranje prstena u kojoj je katalizator kompleks rutenija. Reaktant za sintezu kumarina je 2-(1-propenil)fenil akrilat, a kao katalizator je korišten Grubbsov katalizator druge generacije. Sintetski put koji polazi od fenola sastoji se od Williamsonove sinteze etera, Claisenove pregradnje, izomeracije kojom nastaje smjesa *Z* i *E* izomera u omjeru 1:4, aciliranja hidroksilne skupine i na posljetku reakcije metateze prikazan je na shemi 14.³⁰

Shema 14. Sinteza kumarina u više koraka s reakcijom metateze kao posljednjom reakcijom (Mes je kratica za 2,4,6-trimetilfenil-, a PCy₃ je kratica za tricikloheksilfosfin-)

2.3. Reakcije kumarina

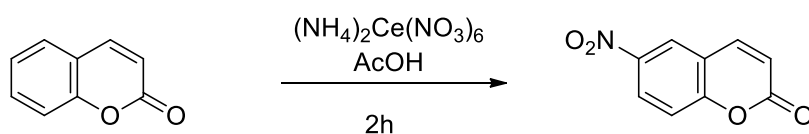
2.3.1. Reakcije s elektrofilima

Bromiranjem kumarina nastaje 3,4-dibrom-3,4-dihidroksumarin, a potom dolazi do eliminacije HBr i nastajanja 3-bromkumarina, kao što je prikazano na shemi 15.³¹ Primjenom oštrijih uvjeta može doći do supstitucije na benzenskom prstenu pa tako primjerice 4-metilkumarin bromiranjem daje 3-brom-4-metilkumarin, ako se reakcija provodi u ugljikovom disulfidu u zatvorenoj cijevi nastaje 3,6-dibrom-4-metilkumarin, a ako se provodi uz povišeni tlak nastaje 3,6,8-tribrom-4-metilkumarin.³ 6-bromkumarin je pripravljen dodavanjem broma u smjesu kumarina i aluminijskoga klorida bez prisustva otapala u iskorištenju od 74%. Reakcija se zasniva na nastajanju kompleksa kumarina i AlCl_3 te $\text{Br}^+[\text{AlBrCl}_3]^-$ pa je potrebno utrošiti više od jednog ekvivalenta AlCl_3 .³²



Shema 15. Bromiranje kumarina

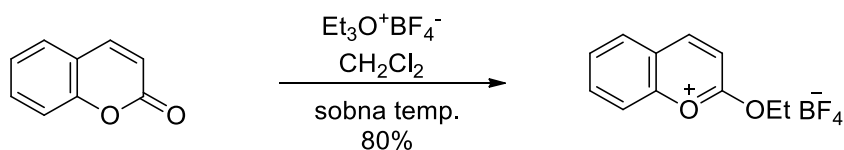
Reakcije elektrofilne aromatske supstitucije poput nitriranja, sulfoniranja i Friedel-Craftsovog aciliranja se odvijaju na C-6, no postoji i mogućnost reakcije na C-8 pa nitriranjem uz 6-nitrokumarin nastaje i mala količina 8-nitrokumarina.⁸ Nitrokumarini su otporni na daljnje nitriranje, ali ipak iz 6-nitrokumarina nastaje 3,6-dinitrokumarin, a iz 8-nitrokumarina 6,8-dinitrokumarin. Nitriranjem kumarina s benzoil-nitratom kvantitativno nastaje 5-nitrokumarin.³ Cerijev(IV) amonijev nitrat omogućuje sintezu 6-nitrokumarina u iskorištenju od 92% (shema 16).³³



Shema 16. Nitriranje kumarina cerijevim(IV) amonijevim nitratom

Sulfoniranje kumarina klorsumpornom kiselinom pri 100 °C rezultira nastajanjem 6-sulfonilkumarina, a ako se reakcija provodi pri 130-140 °C nastaje 3,6-disulfonilkumarin. Sulfoniranjem 6-nitrokumarina nastaje 6-nitro-3-sulfonilkumarin.⁸

Kumarin je moguće klormetilirati na C-3 djelovanjem formaldehida i HCl uz ZnCl₂. Karbonilni kisik se može alkilirati djelovanjem jakih alkilirajućih reagensa te pri tome nastaju odgovarajuće benzopirlijeve soli (shema 17).³¹

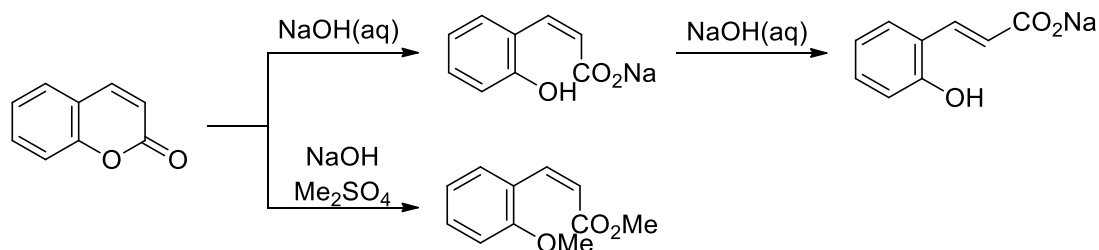


Shema 17. Alkiliranje karbonilnog kisika kumarina

2.3.2. Reakcije s nukleofilima

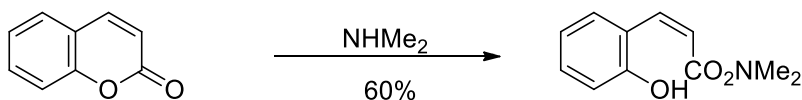
Kumarin lako reagira s nukleofilima te često dolazi do otvaranja heterocikličkog piranonskog prstena, uz mogućnost ponovne ciklizacije.

Kao što je već spomenuto u ovom radu, kumarin je lakton te u lužnatim vodenim otopinama hidrolizira dajući žutu otopinu soli (*Z*)-*ortho*-hidroksicimetne (kumarinske) kiseline. Kiseline se ne može izdvojiti zakiseljavanjem jer ponovno nastaje kumarin, no ako je prisutan alkilirajući reagens poput dimetil-sulfata nastaje *ortho*-metoksi derivat (*Z*)-cimetne kiseline. Duljim djelovanjem lužine ili uz zagrijavanje dolazi do izomerizacije dvostruke veze iz (*Z*)- u (*E*)- te nastaje sol (*E*)-*ortho*-hidroksicimetne (kumarne) kiseline (shema 18).^{8,31}



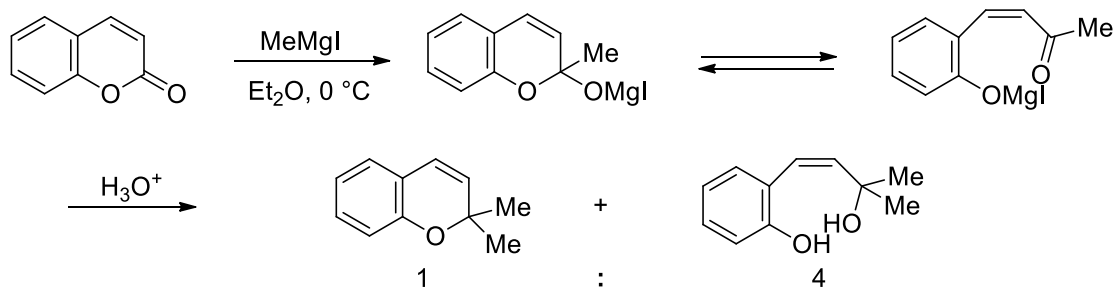
Shema 18. Hidroliza kumarina

Iako u reakcijama piran-2-ona i amina često dolazi do otvaranja prstena i ponovne ciklizacije u 2-piridone, kumarin ne daje 2-kinolone već nastaju amidi (*Z*)-*ortho*-hidroksicimetne kiseline, što je prikazano na shemi 19.⁸



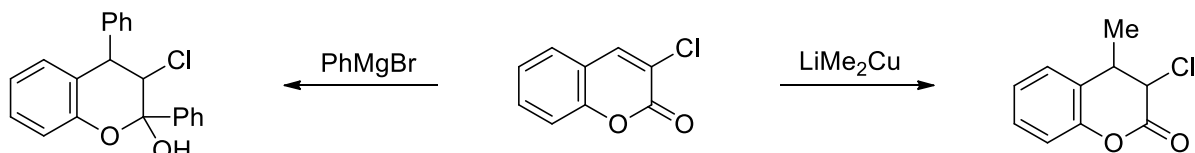
Shema 19. Reakcija dimetilamina i kumarina

U reakcijama s organometalnim reagensima kumarin može dati produkte 1,2- i 1,4- adicije, a vrsta i omjeri produkata ovise o otapalu i organometalnom reagensu. 1,4-adiciji (Michaelovoj adiciji) pogoduju eterska otapala (THF, dietil-eter) i veće alkilne skupine na organometalnom spoju. U 1,2-adiciji dolazi do adicije dvije alkilne skupine na karbonilni ugljikov atom, pri čemu dolazi do otvaranja prstena. Obradom s kiselim vodenom otopinom nastaje smjesa cikliziranog i necikliziranog produkta, primjerice adicijom metilmagnezijevog jodida na kumarin nastaju produkti prikazani na shemi 20.^{31, 34}



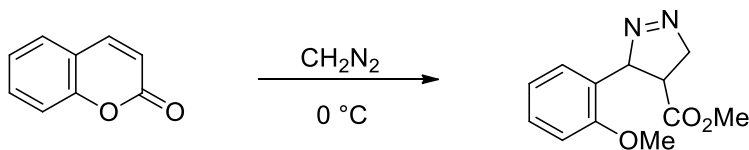
Shema 20. 1,2-adicija Grignardovog reagensa na kumarin

1,4-adicijom mogu nastati 4-alkil-3,4-dihidro-kumarin (4-alkilkroman-2-on) ili 2,4-dialkil-3,4-dihidro-2H-kroman-2-ol (2,4-dialkilkroman-2-ol). Adicijom fenilmagnezijevog bromida na 3-klorkumarin nastaje 2,4-difenil-3,4-dihidro-3-klor-2H-1-benzopiran-2-ol, a adicijom litijevog dimetilkuprata na isti kumarin nastaje 3,4-dihidro-3-klor-4-metilkumarin i to smjesa koju čini 60% *cis* i 40% *trans* izomera (shema 21). U produktu koji nastaje adicijom Grignardovih reagensa prevladava *cis* izomer (80-90%).³⁴



Shema 21. 1,4-adicija Grignardovog i Gilmanovog reagensa

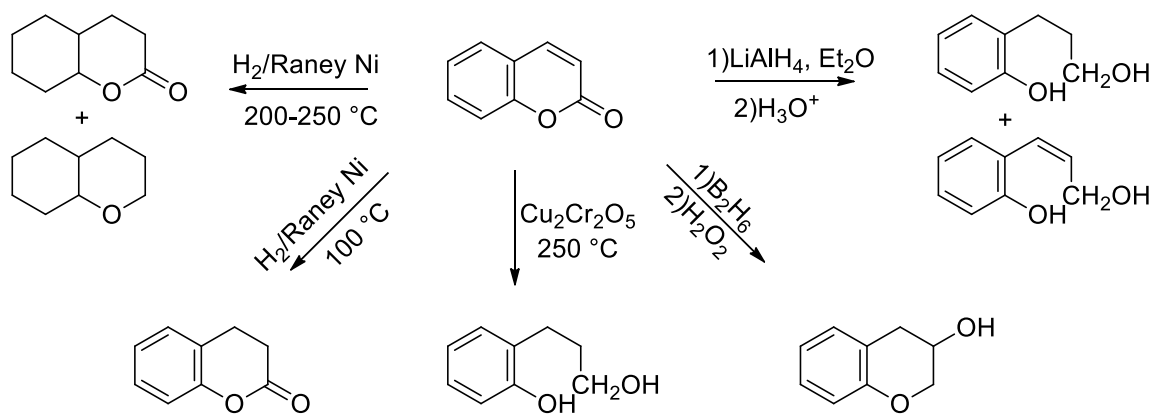
Metiliranje se može provesti s diazometanom pa 3-nitro i 3-cijanokumarin daju odgovarajući 4-metilni- produkt, no sam kumarin s diazometanom daje derivat pirazolona (shema 22).⁸



Shema 22. Reakcija kumarina i diazometana

2.3.3. Oksidacija i redukcija

Kumarin je ester, stoga je relativno stabilan prema oksidirajućim sredstvima pa kromna kiselina nema nikakav učinak na njega. S druge strane, različitim kompleksnim hidridima ili u uvjetima hidrogenacije mogu nastati različiti reducirani produkti (shema 23). Reakcijom s litijevim aluminijevim hidridom dolazi do adicije hidrida na karbonilni ugljik, ali i na β ugljik pa nastaje smjesa produkta. Reakcijom s diboranom i potom s vodikovim peroksidom dolazi do redukcije karbonilne skupine i adicije vode u anti-Markovnikovljevom usmjerenju pa nastaje 3-hidroksikroman.^{8,31} Katalitičkim hidrogeniranjem uz Raney-Ni pri $100\text{ }^\circ\text{C}$ dolazi do redukcije dvostruke veze i nastajanja dihidrokumarina (kroman-2-ona), no pri višim temperaturama reduciraju se i aromatski ugljikovi atomi te nastaju oktahidro-kumarin i heksahidro-kroman. Redukcijom iznad bakrova kromita pri nižim temperaturama nastaje dihidrokumarin ($150\text{ }^\circ\text{C}$), a pri višim ($250\text{ }^\circ\text{C}$) 3-(*ortho*-hidroksifenil)propan-1-ol.³⁵



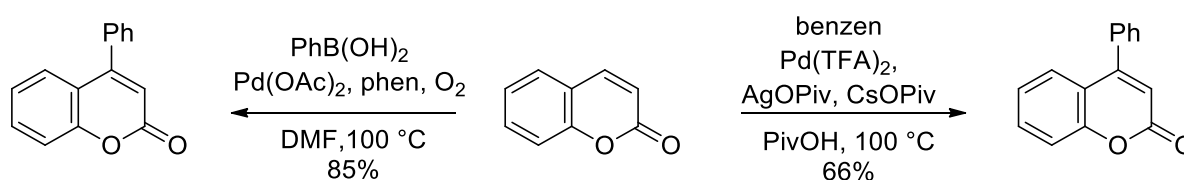
Shema 23. Redukcija kumarina

2.3.4. Reakcije unakrsnog povezivanja

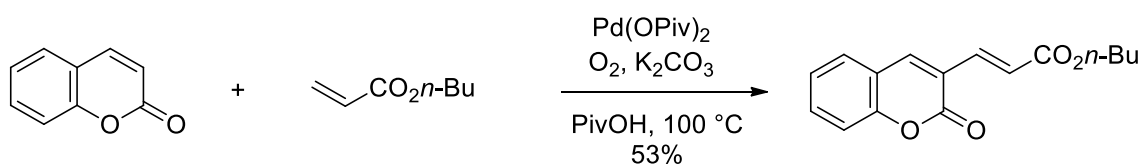
Heckova reakcija, kao i mnoge druge reakcije unakrsnog povezivanja (engl. *cross-coupling reactions*), važan je sintetički put za stvaranje C-C veza, stoga je korisna za sintezu molekula koje u svojoj strukturi sadrže kumarinski heterociklički prsten. Obično u reakcijama sudjeluju aktivirani kumarini, s bromo, trifaltnom ili tosilatnom skupinom na mjestu nastajanja veze, no

razvijene su i procedure u kojima prethodno neaktivirani kumarin reagira s arilnim i olefinским spojevima uz visoku regioselektivnost.

Oksidativnom Heckovom reakcijom kumarina i fenilborne kiseline uz kisik kao oksidans, paladijev(II) acetat kao katalizator i fenantrolin kao ligand nastaje 4-fenilkumarin. Veliku važnost za uspješnost reakcije ima odabir otapala – produkt nastaje u 85%-tnom iskorištenju u DMF-u, 14%-tnom iskorištenju u acetonitrilu, a reakcija ne daje produkt u toluenu.³⁶ Isti produkt sintetiziran je iz kumarina i benzena s iskorištenjem od 66%, ali uz paladijev(II) trifluoracetat kao katalizator, srebrov pivalat (2,2-dimetilpropanoat) kao oksidans i pivalnu kiselinu kao otapalo (Shema 24).³⁷ Na sličan način reagira s alkenima, ali veza nastaje preferentno na položaju 3 (Shema 25).³⁸



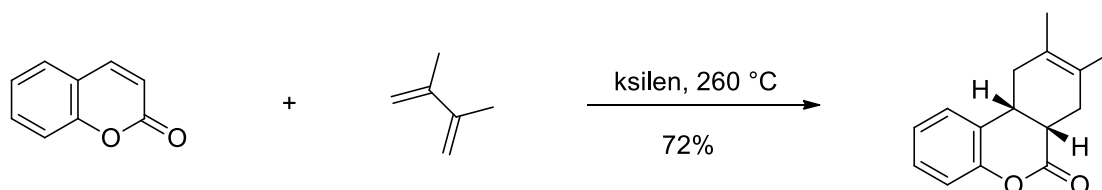
Shema 24. Sinteza 4-fenilkumarina Heckovom reakcijom



Shema 25. Oksidativna Heckova reakcija između kumarina i terminalnog alkena

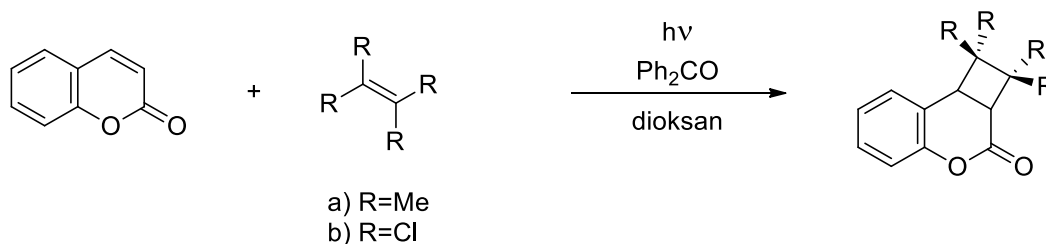
2.3.5. Cikloadicijske reakcije

Piran-2-on često u Diels-Alderovoj reakciji sudjeluje kao dien, no kumarin, njegov benzo derivat, sudjeluje isključivo kao dienofil. Reaktivnost 3,4 dvostruke veze kumarina je slaba pa se reakcije cikloadicije odvijaju pri oštrim uvjetima (shema 26).³¹ Reaktivnost je veća kod derivata koji na C-3 imaju elektron-odvlačeću skupinu pa 3-karboksi i 3-etoksikarbonilkumarin reagiraju s 2,3-dimetilbutadienom pri 150 °C u vodi ili pri 70 °C i 9 kbar u diklormetanu, a 3-nitrokumarin pri 90 °C u vodi ili 30 °C i 9 kbar u diklormetanu dajući dobre prinose produkata.³⁹



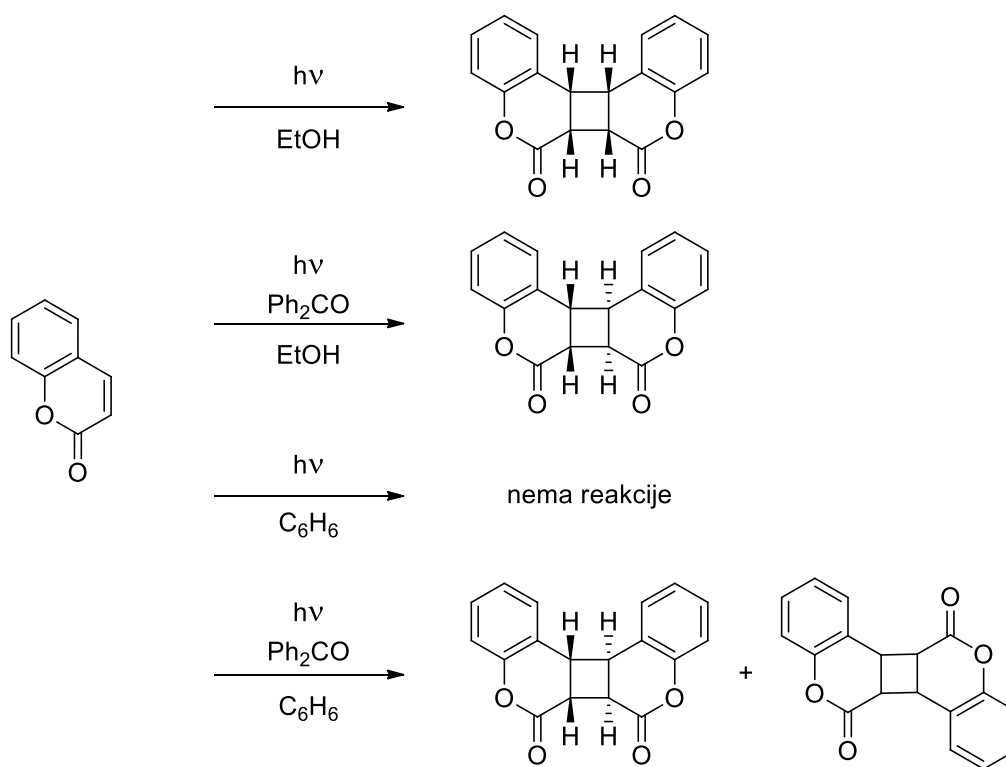
Shema 26. Diels-Alder cikloadicija 2,3-dimetilbutadiena i kumarina

Kumarin sudjeluje u [2 + 2] fotokemijskim cikloadicijskim reakcijama s nizom alkena, pri čemu nastaje ciklobutanski prsten. Reakcija se odvija uz benzofenon kao fotosenzitator (shema 27).³⁴



Shema 27. [2+2] cikloadicija

Moguća je i reakcija fotodimerizacije, ali struktura produkta ovisi o otapalu i prisutnosti benzofenona. U metanolu i etanolu nastaje *cis* glava-glava (engl. *head-to-head*) dimer, u acetonitrilu *cis* i *trans* glava-glava dimer, a u nepolarnim otapalima poput benzena i dioksana glavni produkt je *trans* glava-glava dimer uz tragove glava-rep dimera. Ako je u otopini kumarina u etanolu prisutan i benzofenon nastaje *trans* izomer. S druge strane, reakcija se uopće ne odvija u benzenu ako benzofenon nije prisutan. Reakcije fotodimerizacije prikazane su na shemi 28.^{8,40}



Shema 28. Fotodimerizacija kumarina

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk (21.5.2020.)
2. Boisdé, P.M., Meuly, W.C. and Staff, U.b. (2014). *Coumarin*. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Inc (Ed.)
3. S. M. Sethna, N. M. Shah, *Chem. Rev.* **36** (1945) 1-62.
4. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach 2nd ed*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002, str 142-147.
5. M. Schiedel, C. A. Briehn, P. Bäuerle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 4677-4680.
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Coumarin, CID=323, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Coumarin> (9.4.2020)
7. P. Munshi, T.N.G. Row *J. Phys. Chem. A* 2005, 109, 4, 659-672. CCDC 266081: Experimental Crystal Structure Determination, 2005, DOI: 10.5517/cc8xw89 (9.4.2020.)
8. P. J. Brogden, C. D. Gabbutt, J. D. Hepworth, u A. R. Katritzky, C. W. Rees (ur.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol 3, Elsevier Science Ltd. 1997, 573-883.
9. Bio-Rad Laboratories, Inc. SpectraBase; SpectraBase Compound ID=2V3RRqFc4oX <http://spectrabase.com/compound/2V3RRqFc4oX> (13.4.2020.).
10. S. A. Sojka, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 1175-1178.
11. SDBSWeb : <https://sdb.sdb.aist.go.jp> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 13.4.2020.)
12. P. S. Song, W. H. Gordon, *J. Phys. Chem.* **74** (1970) 4234-4240.
13. M. A. R. Matos, C. C. S. Sousa, M. S. Miranda, V. M. F. Morais, J. F. Liebman, *J. Phys. Chem B* **113** (2009) 11216–11221.
14. J. R. Johnson, *Org. React.* **1** (1942) 210
15. M. Crawford, J. A. M. Shaw, *J. Chem. Soc.* (1953) 3435-3439.
16. S. Sethna, R. Phadke, *Org. React.* **7** (1953) 1
17. D. S. Bose, A. P. Rudradas, M. H. Babu, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 9195-9197.
18. S. K. De, R. A. Gibbs, *Synthesis* **8** (2005) 1231-1233.
19. H. Valizadeh, A. Shockravi, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 3501-3503.

20. A. J. Hoefnagel, E. A. Gunnewegh, R. S. Downing, H. van Bekkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995 225-226.
21. M. K. Potdar, S. S. Mohile, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 9285-9287.
22. G. Bmfolá, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo *Heterocycles* **43** (1996) 1257-1266.
23. F. Bigi, L. Chesini, R. Maggi, G. Sartori, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 1033-1035.
24. D. Bogdał, *J. Chem. Res., Synop.* (1998) 468-469.
25. R. S. Mali, V. J. Yadav, *Synthesis* (1977) 464-465.
26. T. Harayama, K. Nakatsuka, H. Nishioka, K. Murakami, N. Hayashida, H. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.* **42** (1994) 2170-2173.
27. J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **62** (2006) 6918-6925.
28. B. M. Trost, F. Dean Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 6305-6306.
29. U. Sharma, T. Naveen, A. Maji, S. Manna, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52** (2013) 12669–12673.
30. T. Nguyen Van, S. Debenedetti, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett* **44** (2003) 4199–4201.
31. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2010, str. 232-245.
32. D. E. Pearson, W. E. Stamper, B. R. Suther, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 3147-3149.
33. N. Ganguly, A. K. Sukai, S. De, *Synth. Commun.* **31** (2001) 301-309.
34. K. Ohkata, K.-Y. Akiba, u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol 65. Academic Press, San Diego, 1996, str. 283-374.
35. P. L. de Benneville, R. Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **62** (1940) 283-287.
36. M. Khoobi, M. Alipour, S. Zarei, F. Jafarpour, A. Shafiee, *Chem. Commun.* **48** (2012) 2985–2987.
37. M. Min, S. Hong, *Chem. Commun.* **48** (2012) 9613–9615.
38. M. Min, Y. Kim, S. Hong, *Chem. Commun.* **49** (2013) 196-198.
39. R. Girotti, A. Marrocchi, L. Minuti, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 70-74.
40. G. S. Hammond, C. A. Stout, A. A. Lamola, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3103-3106.