Aromatizacija različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona

Lesjak Kolarović, Danijela

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:028200

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Danijela Lesjak Kolarović

AROMATIZACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.

University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

Danijela Lesjak Kolarović

AROMATIZATION OF DIFFERENTLY SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE DERIVATIVES

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2016.

Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Danijela Lesjak Kolarović

AROMATIZACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA

DOKTORSKI RAD

Mentori:

Dr. sc. Mladen Litvić, viši znanstveni suradnik

Dr. sc. Vladimir Vinković, znanstveni savjetnik

Zagreb, 2016.

University of Zagreb

FACULTY OF SCIENCE

Danijela Lesjak Kolarović

AROMATIZATION OF DIFFERENTLY SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE DERIVATIVES

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate

Dr. Vladimir Vinković, Senior Scientist

Zagreb, 2016.

Zahvala

Zahvaljujem mentoru dr. sc. Vladimiru Vinkoviću na mnogobrojnim savjetima i pomoći prilikom izrade i pisanja ove doktorske disertacije.

Posebno se zahvaljujem mentoru dr. sc. Mladenu Litviću na odabiru teme, pomoći, prijedlozima, savjetima i korisnim raspravama u vrijeme izrade i pisanja doktorske disertacije.

Zahvaljujem članicama stručnog povjerenstva dr. sc. Srđanki Tomić-Pisarović, dr. sc. Nives Galić i dr. sc. Ines Primožič na vrijednim sugestijama tijekom pisanja disertacije.

Veliko hvala dipl. oec. Stanislavu Biondiću i Tatjani Šešok mr. ph., direktorima u Belupu, što su mi omogućili pohađanje poslijediplomskog studija.

Zahvaljujem mr. sc. Ivanu Berljaku, rukovoditelju Odjela razvoja ambalaže, te ostalim djelatnicima Belupa na razumijevanju i podršci koju su mi pružili.

Zahvaljujem se Centru za NMR Instituta „Ruđer Bošković" na snimljenim spektrima tijekom izrade ovog rada.

Posebno se zahvaljujem prijateljima Đenani, Maji i Karlu na korisnim savjetima te pomoći pri prikupljanju znanstvene literature. Zahvaljujem bratu Mariu, šogorici Tajani i svim prijateljima koji su bili uz mene, na razumijevanju, podršci i strpljenju.

Hvala mojoj drugoj obitelji, obitelji Kolarović, koja mi je pomogla da uz malene Elen i Frana uspijem izdvojiti vrijeme za pisanje ove disertacije.

Veliko hvala mojim roditeljima koji su moj stup podrške, pomoći i moja sigurna luka. Zahvaljujem im što su uvijek vjerovali u mene i ostvarenje mojih ciljeva!

Najtoplije zahvaljujem suprugu Igoru na ljubavi, podršci i razumijevanju koje mi pruža. Hvala mojim malenima Elen i Franu. Oni su moja motivacija!

Danijela

Mojoj majci i ocu…

Sadržaj

SAŽETAK……..……..……..……..…..xi
ABSTRACT……..……..……...…...…xii
1. UVOD 1
1.1 DEFINICIJA PROBLEMA 1
1.2 SVRHA I CILJ RADA 3
2. LITERATURNI PREGLED 4
2.1 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONI.....4
2.1.1 Farmakološka važnost 3,4-dihidropirimidinona 5
2.1.2 Strukturna svojstva pirimidinona 9
2.1.2.1 Tautomerizacija pirimidinona u otopini.....9
2.1.2.2 Planarnost pirimidinonske jezgre 10
2.2 SINTEZE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA.....12
2.2.1 Biginellijeva reakcija 12
2.2.2 Enantiomerni 3,4-dihidropirimidinoni.....19
2.3 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONI I NJIHOVA REAKTIVNOST.....22
2.3.1 Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona 23
2.3.2 Važnost oksidacije 3,4-dihidropirimidinona.....26
2.3.3 Pregled literaturno poznatih metoda oksidacije 3,4-dihidropirimidinona 28
3. EKSPERIMENTALNI DIO 56
3.1 KEMIKALIJE.....56
3.1.1 Sušenje otapala 60
3.2 INSTRUMENTALNI PRIBOR I OPĆE NAPOMENE 60
3.3 POSTUPAK SINTETSKE PRIPRAVE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124 62
3.3.1 Sinteza derivata 3,4-dihidropirimidinona 124 katalizirana antimonovim(III) kloridom 62
3.3.1.1 Opći postupak priprave 3,4-dihidropirimidinona 124 62
3.3.1.2 Karakterizacija 3,4-dihidropirimidinona 124.....64
3.4 AROMATIZACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124 70

3.4.1 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi....70
3.4.2 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala....74
3.4.3 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi....82
3.4.4 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi....87
3.4.5 Karakterizacija produkata oksidacije 3,4-dihidropirimidinona 125....88
3.5 PRIPRAVA 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-2-RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH PIRIMIDINA 131....100
3.5.1 Opći postupak priprave 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina 131....100
3.5.2 Karakterizacija 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina 131....101
3.6 PRIPRAVA METIL-4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-2-SUPSTITUIRANIH PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 135 NUKLEOFILNOM SUPSTITUCIJOM....104
3.6.1 Opći postupak pripave metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranih pirimidin-5-karboksilata 135 nukleofilnom supstitucijom....104
3.6.2 Karakterizacija metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranih pirimidin-5-karboksilata 135....106
3.7 PRIPRAVA RAZLIČITO 4-,5-,6-SUPSTITUIRANIH DERIVATA 2-(*N*-METIL-*N*-METILSULFONILAMINO)-PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 136....108
3.7.1 Opći postupak priprave različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-karboksilata 136....108
3.7.2 Karakterizacija različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-karboksilata 136....109
4. REZULTATI I RASPRAVA....118
4.1 SINTEZA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124 BIGINELLIJEVOM REAKCIJOM....121
4.2 AROMATIZACIJA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124....123
4.2.1 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124; preliminarna ispitivanja....123

4.2.1.1 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 različitim reagensima 123
4.2.1.2 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 uz urea vodikperoksid kompleks 126
4.2.1.3 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *N*-bromsukcinimid, 2,6-dikloro-5,6-dicijano-1,4-benzokinon i tetracijanoetilen 127
4.2.1.4 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 u baznim uvjetima. 128
4.2.2 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi.....133
4.2.2.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi 133
4.2.2.2 Ispitivanje mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi UV/Vis-spektrofotometrijom.....136
4.2.2.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi... 138
4.2.3 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala 140
4.2.3.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala.....140
4.2.3.2 Ispitivanje mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala.....145
4.2.3.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala.....149
4.2.4 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi 151

4.2.4.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi 151
4.2.4.2 Pretpostavka mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi 155
4.2.4.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi 156
4.2.5 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi 158
4.2.5.1 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona 124 metodom uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi 160
4.2.6 Analiza spojeva 124 i 125 tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti.....161
4.3 PRIPRAVA 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-2-RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH PIRIMIDINA 131.....165
4.4 REAKCIJE SUPSTITUCIJE 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-PIRIMIDIN-2-IL-TOSILATA 131A 168
4.5 PRIPRAVA RAZLIČITO 4-,5-,6-SUPSTITUIRANIH DERIVATA 2-(*N*-METIL-*N*-METILSULFONILAMINO)-PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 136 171

5. ZAKLJUČAK 174

6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....177

7. LITERATURNA VRELA.....180

8. ŽIVOTOPIS XIII

SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

AROMATIZACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA

DANIJELA LESJAK KOLAROVIĆ
BELUPO lijekovi i kozmetika d.d., Istraživanje i razvoj, Danica 5, Koprivnica

Biginellijevom reakcijom, pripravljeni su različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidinona. Koristeći modelni derivat **124-I-b** provedena su opsežna preliminarna ispitivanja u svrhu pronalaska odgovarajućih uvjeta aromatizacije sintetiziranih derivata. Opseg preliminarnih ispitivanja potkrepljuje literaturno poznatu činjenicu kako se ovaj tip spojeva vrlo teško aromatizira. Rezultat istraživanja u sklopu ove doktorske disertacije urodio je četirima novim, do sad nepoznatim metodama aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona. Efikasna, brza i selektivna metoda aromatizacije razvijena je uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi (konverzija 80 % - 100 %). Ispitan je i predložen mehanizam aromatizacije koji upućuje na nastanak *t*-butilhipojodita kao aktivne vrste pri reakciji aromatizacije. Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu, pri temperaturi povrata otapala, modificirana je, katalitička verzija prethodno opisane metode čiji je mehanizam dehidrogenacije također predložen. Zabilježena je konverzija reaktanata u produkte od vrlo visokih 98 % - 100 %. Niz supstituiranih derivata oksidiran je i efikasnom metodom uz *t*-butilhidroperoksid i kalijev hidroksid uz kalijev jodid kao katalizator. Reakcije su provedene u metanolu pri sobnoj temperaturi (konverzija 98 % - 100 %). Derivati 4-aril-pirimidin-2(1*H*)-ona dehidrogenirani su u odgovarajuće 4-aril-pirimidinone metodom uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi. Aromatizacijom različito supstituiranih derivata ovom metodom postignuta je maksimalna konverzija reaktanata u produkte (100 %). U završnoj fazi istraživanja provedena je i „vezana sinteza“ prva tri koraka pri sintezi rosuvastatin kalcija na 17 različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona. Ova sinteza uključuje aromatizaciju 3,4-dihidropirimidinona, „aktivaciju“ dobivenog pirimidinona na položaju 2 azaheterocikličke jezgre te reakciju supstitucije tako pripremljenog produkta s odgovarajućim nukleofilom. Sva tri stupnja nadogradnje provedena su u jednoj reakcijskoj tikvici, bez izolacije međuprodukata, uz iskorištenje od 12 % - 71 %.

(xiv + 188 stranica, 26 slika, 72 tablice, 68 shema, 185 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102A, Zagreb, Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Ulica Hrvatske bratske zajednice 4 p.p. 550, Zagreb.

Ključne riječi: aromatizacija / Biginellijeva reakcija / 3,4-dihidropirimidinoni / farmakološka aktivnost / oksidacija / rosuvastatin

Mentori: Dr. sc. Mladen Litvić, v. zn. sur., Belupo d.d.
Dr. sc. Vladimir Vinković, zn. savj., IRB

Ocjenitelji: Red. prof. dr. sc. Srđanka Tomić-Pisarović, PMF
Dr. sc. Mladen Litvić, v. zn. sur., Belupo d.d.
Izv. prof. dr. sc. Nives Galić, PMF

Rad prihvaćen: 03.05.2016.

ABSTRACT

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

AROMATIZATION OF DIFFERENTLY SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE DERIVATIVES

DANIJELA LESJAK KOLAROVIĆ
BELUPO Pharmaceuticals & Cosmetics. Inc., Research & Development, Danica 5, Koprivnica

Differently substituted 3,4-dihydropyrimidinones were prepared using a three component Biginelli reaction. By using a model compound **124-I-b**, extensive preliminary research was done in order to find a new appropriate 3,4-dihydropyrimidinone aromatization method. A wide range of reaction conditions, reagents, catalysts and solvents were examined. The scope of the preliminary examination supports the literature known fact that this kinds of compounds are very difficult to be aromatized. The research in the context of this PhD thesis has resulted in four new, so far unknown methods of 3,4-dihydropyrimidinone aromatization. Efficient, rapid and selective aromatization method was developed using molecular iodine and potassium *t*-butoxide in dry tetrahydrofuran at room temperature (conversion 80 % - 100 %). 3,4-Dihydropyrimidinone aromatization mechanism was proposed. It includes the formation of *t*-butil hypoiodite as an active species during aromatization. The second aromatization method is catalytic modification of the previously described method - aromatization of 3,4-dihydropyrimidinones using *t*-butyl hydroperoxide, molecular iodine and potassium *t*-butoxide in *t*-butyl acetate at reflux temperature (conversion 98 % - 100 %). The series of differently substituted derivatives were oxidized using on efficient method that includes *t*-butyl hydroperoxide as an oxidant, potassium hydroxide as a base and potassium iodide as a catalyst. Reactions were carried out in methanol at room temperature (conversion 98 % - 100 %). In the last aromatization method, the 4-aryl-pyrimidin-2(1*H*)-one derivatives were dehydrogenated to the corresponding 4-aryl-pyrimidine-ones using tetracyanoethylene in acetonitrile at elevated temperatures (conversion 100 %). The final stage was "one pot synthesis" of the first three steps in the synthesis of rosuvastatin calcium. This synthesis includes 3,4-dihydropyrimidinone aromatization, the "activation" of dehydrogenated product and a substitution reaction with an appropriate nucleophile. All three stages were carried out in a single reaction flask without isolation of intermediates. The corresponding products were obtained in a yield of 12 % - 71 %, depending on the derivative.

(xiv + 188 pages, 26 figures, 72 tables, 68 shemes, 185 references, original in Croatian)

Thesis deposited at the Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, National and University Library, 4 Hrvatske bratske zajednice Street, P.O. Box 550, Zagreb.

Keywords: aromatization / Biginelli reaction / 3,4-dihydropyrimidinones / oxidation / pharmacological activity / rosuvastatin

Supervisors: Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate, Belupo
Dr. Vladimir Vinković, Senior Scientist, IRB

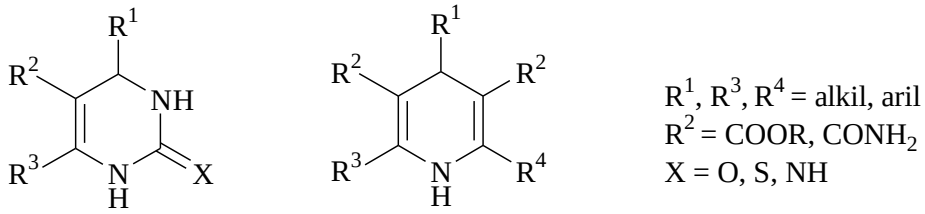
Reviewers: Dr. Srđanka Tomić-Pisarović, Professor, PMF
Dr. Mladen Litvić, Senior Research Associate, Belupo
Dr. Nives Galić, Associate Professor, PMF

Thesis accepted: 03.05.2016.

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA PROBLEMA

3,4-Dihidropirimidin-2(1*H*)-oni (3,4-DHPM, **1**), nazivamo ih još i Biginellijevi spojevi, molekule su dobro poznate po širokom rasponu svoje biološke aktivnosti, a samim time, pojedini derivati ovih spojeva i kao lijekovi. Iako je multikomponentna Biginellijeva reakcija priprave dihidropirimidinona poznata više od jednog stoljeća, interes za sintezu i ispitivanje farmakoloških svojstava ovih spojeva porastao je tek tijekom posljednja dva desetljeća i to na temelju njihove strukturne sličnosti s Hantzschovim 1,4-dihidropiridinima (1,4-DHP, **2**) koji su se pokazali kao vrlo dobri blokatori kalcijevih kanala te se masovno koriste u liječenju hipertenzije.



1 **2**

Slika 1. Strukturne sličnosti između Biginellijevih dihidropirimidinona (**1**) i Hantzschovih 1,4-dihidropiridina (**2**).

Osnovna metoda priprave dihidropirimidinona podrazumijeva, već spomenutu, multikomponentnu Biginellijevu sintezu. Do danas je razvijen čitav niz modifikacija ove reakcije, no u korijenu, riječ je o kiselinom kataliziranoj reakciji ciklokondenzacije *β*-ketoestera, benzaldehida i uree.[1] 1,4-Dihidropiridini se pak lako pripravljaju originalnom Hantzschovom ciklizacijom,[2] koja uključuje reakciju dvaju istih ili različitih *β*-ketoestera s odgovarajućim alifatskim ili aromatskim aldehidom uz suvišak amonijaka.

Kako bi se uspostavio sličan farmakološki profil Biginellijevih dihidropirimidinona sa spomenutim Hantzschovim 1,4-dihidropiridinima uloženo je mnogo truda, a Biginellijevi spojevi identificirani su kao modulatori kalcijevih kanala,[3,4,5,6] kao selektivni antagonisti α_{1a} adrenergičkih receptora,[7,8] kao antitumorski[9,10] i protuupalni agensi,[11-13] kemijski modulatori proteina toplinskog šoka[14-18] te kao antifungalna,[19,20] antioksidativna[21] i antivirusna sredstva.[22,23] U nastavku literaturnog pregleda biti će detaljnije opisana farmakološka aktivnost dihidropirimidinona.

Aromatizacija dihidropirimidinona korak je koji otvara vrata prema širokom spektru novih derivata te je stoga, u posljednje vrijeme, upravo ona postala jedna od najistraživanijih reakcija ove klase spojeva.

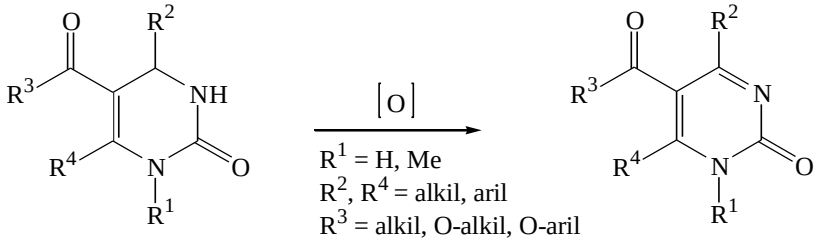
Za razliku od oksidacije Hantzschovih dihidropiridina, regioselektivna oksidacija dihidropirimidinona u odgovarajuće pirimidinone nije jednostavna i to uglavnom zbog osjetljivosti metilne skupine na položaju C-6 heterocikličkog prstena prema oksidacijskim agensima, pri čemu dolazi do oksidacije ili dealkilacije metilne skupine. S druge strane, Biginellijevi dihidropirimidinoni pokazali su se stabilnima prema snažnim oksidansima koji brzo i selektivno oksidiraju 1,4-dihidropiridine poput natrijevog nitrata u octenoj kiselini, piridinijevog klorokromata, manganovog(IV) oksida, kalijevog permanganata na glini, tetrakloro-l,4-benzokinona, 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinona, amonijevog cerijevog nitrata, bizmutovog(III) nitrata pentahidrata, molekularnog broma, feniljodin(III) bis(trifluoracetata), elementarnog sumpora, 2-jodoksibenzojeve kiseline ili željezovog(III) klorida. Nadalje, utvrđeno je da je reakcija dehidrogenacije uz paladij na aktivnom ugljenu, koja se provodi pri visokim temperaturama, selektivna samo za određene dihidropirimidinone koji na svojoj strukturi ne nose osjetljive funkcionalne skupine.[24]

U novije vrijeme, razvijene su nove metode aromatizacije ovih spojeva, kako će biti navedeno u nastavku teksta, no niti jedna od opisanih metoda nije se pokazala idealnom, osobito pri većim skalama i to ponajviše zbog visoke cijene reagenasa ili zbog poteškoća pri izolaciji produkta. Osim toga, većina do sad razvijenih metoda rezultirale su velikim količinama toksičnog i za okoliš opasnog otpada.

1.2 SVRHA I CILJ RADA

Na temelju svega navedenog može se zaključiti kako postoji nesrazmjer između važnosti aromatiziranih 3,4-dihidropirimidinona na području organske medicinske kemije i nedostatka odgovarajućih metoda njihove priprave. Prema literaturnim podacima vidi se kako je ovakav tip aromatizacije/dehidrogenacije vrlo komplicirano provesti upotrebom klasičnih oksidacijskih sredstava zbog čega je u ovoj doktorskoj radnji glavni naglasak dat upravo ispitivanju novih metoda aromatizacije dihidropirimidinona (Shema 1).

Shema 1.



Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona jedna je od temeljnih reakcija pri sintezi rosuvastatin kalcija što će biti detaljnije istaknuto u nastavku disertacije. U svrhu poboljšanja sinteze rosuvastatin kalcija, kao temeljni cilj ovog znanstvenog istraživanja postavljeno je ispitivanje mogućnosti aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona novim, boljim i selektivnijim, do sad nepoznatim metodama. U planu je bilo sintetizirati niz različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona te provesti opsežna preliminarna ispitivanja mogućnosti njihove aromatizacije na modelnom derivatu, odnosno prikupiti sve relevantne podatke te odrediti strategiju aromatizacije. U prvom koraku planirano je ispitati kompatibilnost niza otapala, reakcijskih uvjeta, oksidacijskih sredstava kao i mogućnost katalitičke aromatizacije. Po prikupljenom kritičnom broju informacija i potencijalnih metoda, planirano je izdvojiti one najbolje te ih nadalje detaljno ispitati, razviti te definirati optimalne parametre. Na temelju optimiranih parametara planirano je ispitati pogodnost metoda na nizu različito supstituiranih derivata. Isto tako, jedan od imperativa bio je ispitati i predložiti mehanizam dehidrogenacije definirane metode/metoda.

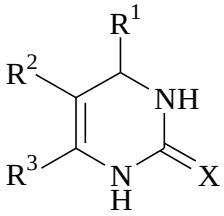
Zbog činjenice da je rosuvastatin kalcij jedan od najznačajnijih uspjelih lijekova na tržištu (blockbuster), a izabrani modelni derivat **124-I-b** jedan je od njegovih prekursora, od značajnog znanstvenog interesa bilo je ispitati mogućnost modifikacije različitih derivata 3,4-dihidropirimidinona u prvih nekoliko stupnjeva sinteze rosuvastatin kalcija.

LITERATURNI PREGLED

2. LITERATURNI PREGLED

2.1 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONI

Kako je spomenuto u uvodnom dijelu, 3,4-dihidropirimidinoni (**1**) su vrlo važne molekule u sintetskoj organskoj i medicinskoj kemiji, a značajna uloga ovih spojeva na području istraživanja lijekova potaknula je znanstvenike na razvoj raznolikih metoda njihove priprave i kemijske transformacije.

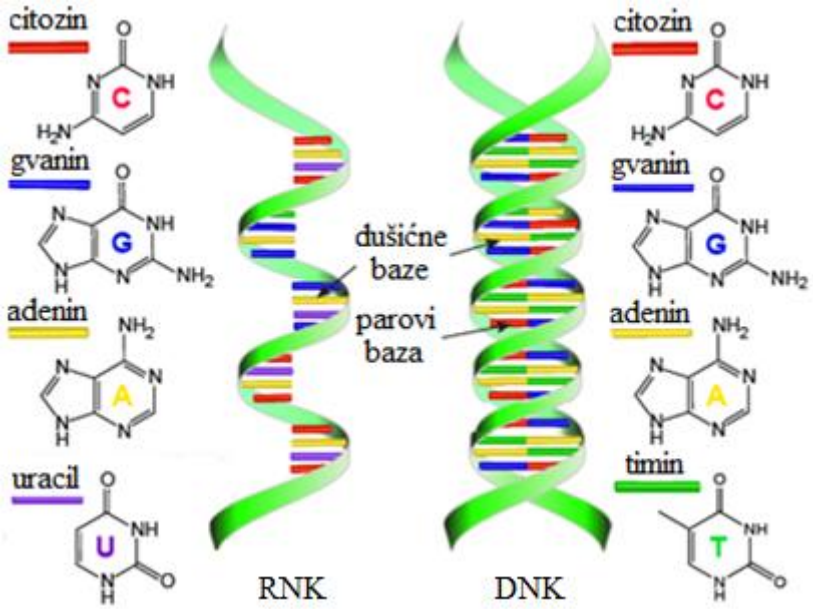


R^1, R^3 = alkil, aril
R^2 = COOR, $CONH_2$
X = O, S, NH

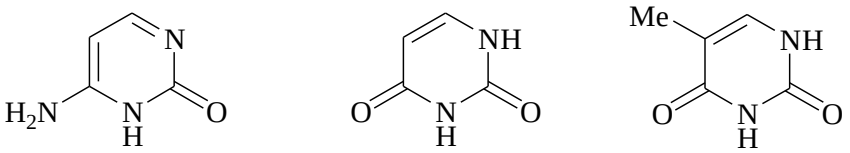
1

Slika 2. Općeniti prikaz strukture 3,4-dihidropirimidinona.

Navedeno ne iznenađuje ako uzmemo u obzir da se, od pet dušičnih baza koje čine okosnicu nukleinskih kiselina, u sastavu njih tri nalaze derivati pirimidinona. To su citozin (**3**) koji se nalazi u DNK i RNK, uracil (**4**) koji se nalazi u RNK i timin (**5**) koji ulazi u sastav DNK (Slika 3, Slika 4).[25]



Slika 3. Prikaz struktura ribonukleinske (RNK) i deoksiribonukleinske kiseline (DNK).

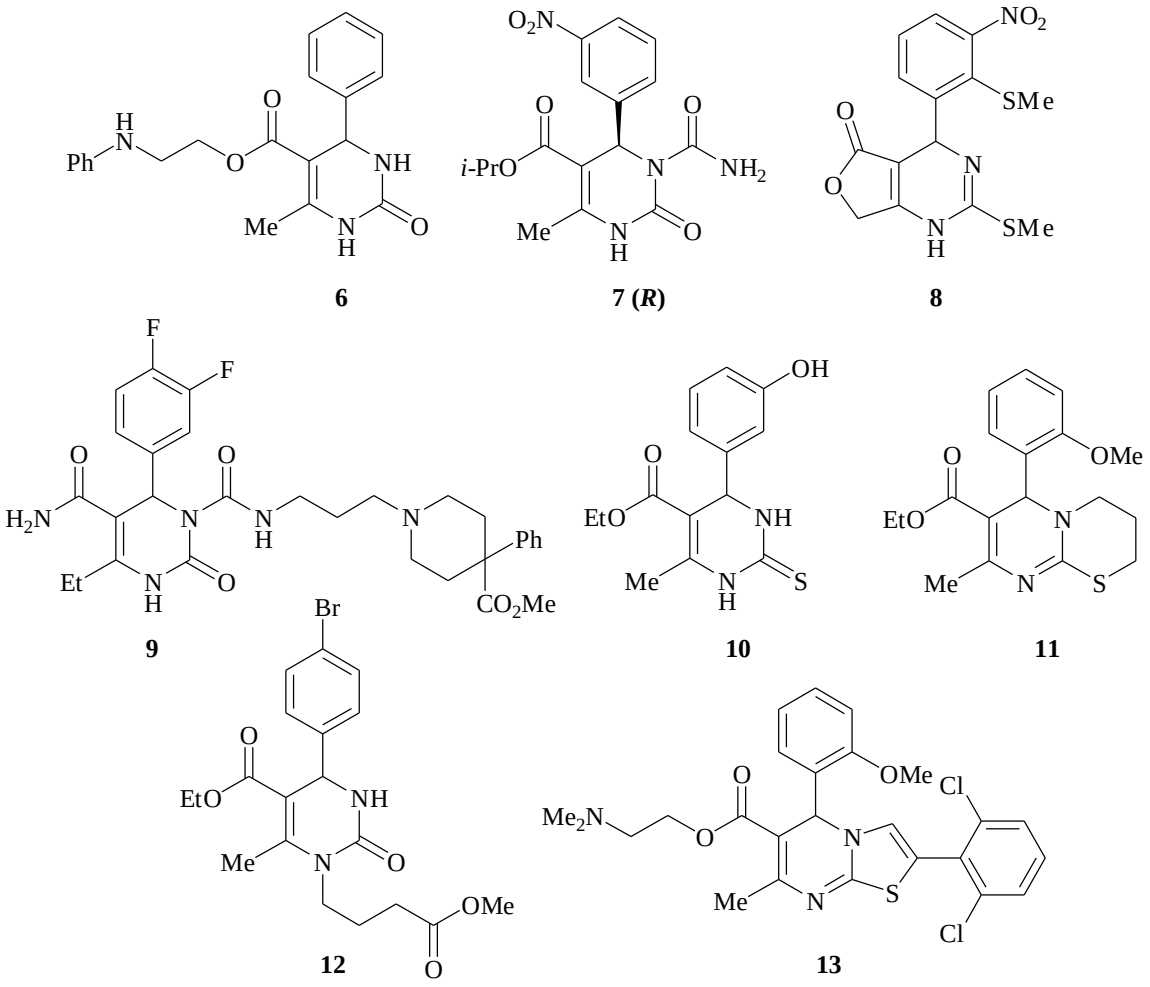


3 **4** **5**

Slika 4. Dušične baze citozin (**3**), uracil (**4**) i timin (**5**).

2.1.1 Farmakološka važnost 3,4-dihidropirimidinona

Strukturne sličnosti između Biginellijevih dihidropirimidinona i Hantzschovih 1,4-dihidropiridina prikazane su Slikom 1. U nastojanju da se uspostavi sličan farmakološki profil Biginellijevih dihidropirimidinona sa spomenutim Hantzschovim 1,4-dihidropiridinima, proveden je velik broj znanstvenih istraživanja.[24]



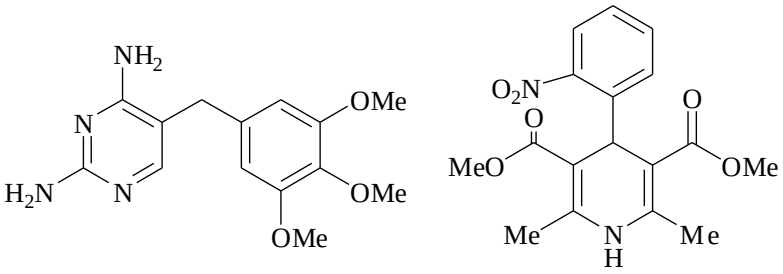
6 **7 (*R*)** **8**

9 **10** **11**

12 **13**

Slika 5. Strukture biološki aktivnih molekula koje sadrže dihidropirimidinski prsten.

Predstavnici modulatora kalcijevih kanala iz skupine dihidropirimidinona prikazani su Slikom 5, a riječ je o spojevima **6**,[3] **7**[4,5] i **8**[6]. Uz to, dihidropirimidinoni su identificirani i kao selektivni antagonisti α_{1a} adrenergičkih receptora (**9**),[7,8] kao antitumorski (**10**)[9,10] i protuupalni agensi (**11**),[11-13] kemijski modulatori proteina toplinskog šoka (Hsp 70) (**12**)[14-18] te kao antifungalna,[19,20] antioksidativna[21] i antivirusna sredstva (**13**)[22,23].



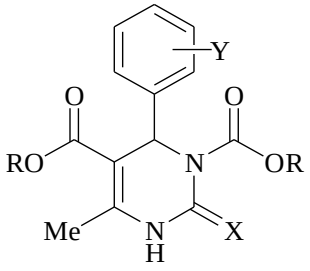
Trimetoprim Nifedipin

14 **15**

Slika 6. Strukture biološki aktivnih molekula; trimetoprima i nifedipina

Strukturno vrlo jednostavan derivat, 4-(3-hidroksifenil)-2-tion, nazvan monastrol (**10**)[26,27] identificiran je 1999. godine. Ovaj spoj okarakteriziran je kao nova, kroz staničnu stijenku sisavaca propusna molekula, koja ometa stanični ciklus tumorske stanice. Iz tog razloga, monastrol je postao modelna molekula pri razvoju novih antitumorskih lijekova.

Trimetoprim (**14**)[28] je vrsta lijeka s pirimidinskom jezgrom koja napada metabolizam folne kiseline bakterije i jedan je od značajnih antibiotika.



R = alkil
Y = NO_2, CF_3
X = O, S, NH

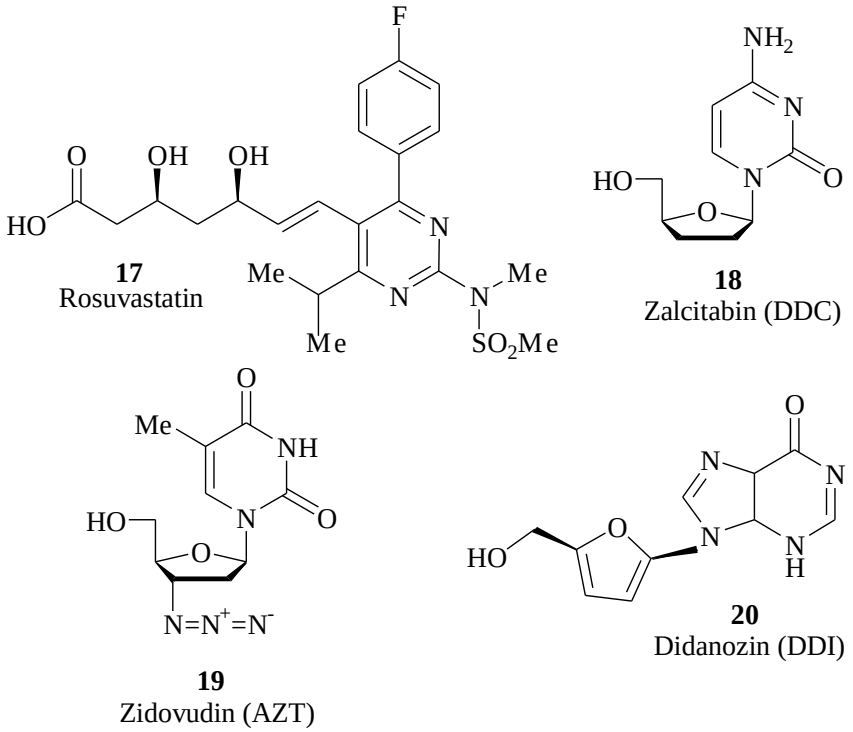
16

Slika 7. Struktura biološki aktivnih molekula koje u svojoj strukturi sadrže dihidropirimidinonski prsten.

Nadalje, 4-aril-1,4-dihidropiridini, od kojih je nifedipin (**15**)[29] tipičan predstavnik, uvedeni su u kliničku medicinu 1975. godine i još uvijek su najpotentnija skupina inhibitora kalcijevih kanala te se koriste pri liječenju kardiovaskularnih bolesti.[30,31] Dihidropirimidinoni

tipa **16** pokazuju vrlo sličan farmakološki profil, a posljednjih godina razvijeno je i nekoliko srodnih spojeva koji po jačini i svojoj djelotvornosti pariraju klasičnim antihipertenzivima klase dihidropiridina.[32-35]

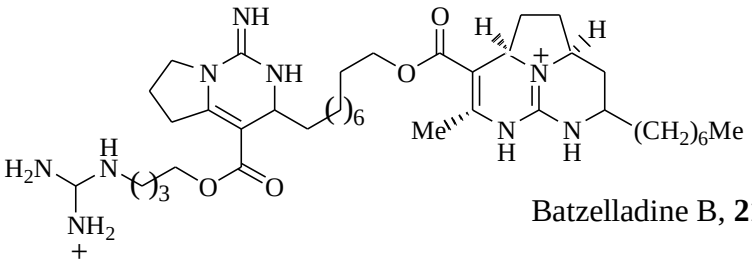
Značajni lijekovi poput rosuvastatina (**17**)[36] ili pak zalcitabina (**18**), zidovudina (**19**) ili didanozina (**20**)[37,38] također u svojoj strukturi posjeduju pirimidinonsku jezgru. Zalcitabin, zidovudin i didanozin, tri su lijeka odobrena od strane FDA i koriste se pri liječenju AIDS-a, dok rosuvastatin spada u skupinu statina, lijekova koji se koriste u borbi protiv povišenog kolesterola i kardiovaskularnih bolesti.



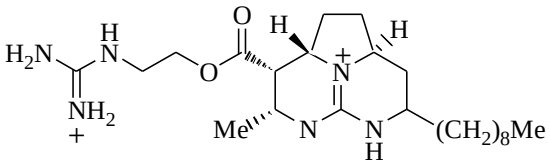
Slika 8. Strukture biološki aktivnih molekula koje u svojoj strukturi sadrže dihidropirimidinonski prsten.

Osim u slučaju sintetskih derivata 3,4-dihidropirimidinona, dihidropirimidin-5-karboksilatna jezgra nalazi se i u mnogim alkaloidima izoliranim iz raznih vrsta karipskih spužvi, kao što su *Ptilocaulis spiculifer* i *Batzellasp.* (Slika 9).[39] Najistaknutiji među njima su alkaloidi batzeladina A i B (npr. **21**) koji inhibiraju vezanje proteina gp-120 virusa HIV-a na ljudske CD4 stanice te stoga predstavljaju potencijalne nove molekule u svrhu anti-HIV terapije.[40] Spomenutim spojevima pridružuju se i ostali alkaloidi batzeladina A-I, ptilomikalin A (**23**) te alkaloidi krambescidina A 800 i 816.[39] Srodni alkaloid 13,14,15-izokrambescidin 800 (**24**) izoliran je iz mediteranske spužve *Crambe crambe*.[39] Mnogi od ovih alkaloida pokazuju širok spektar biološke aktivnosti, uključujući antivirusno, antifungalno i

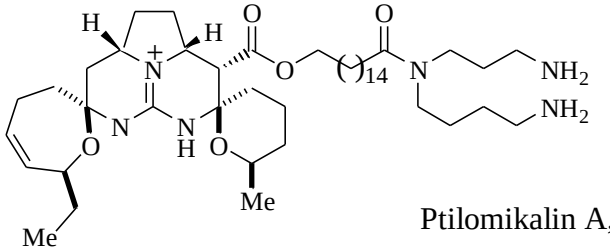
antitumorsko djelovanje. Jedinstvena struktura tih alkaloida i njihov značajan terapijski potencijal razlog su velikog interesa znanstvenika.



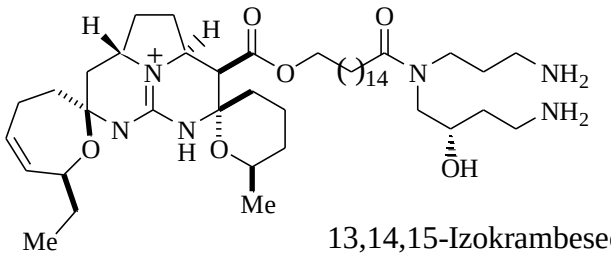
Batzelladine B, **21**



Batzelladine D, **22**



Ptilomikalin A, **23**



13,14,15-Izokrambesecidin 800, **24**

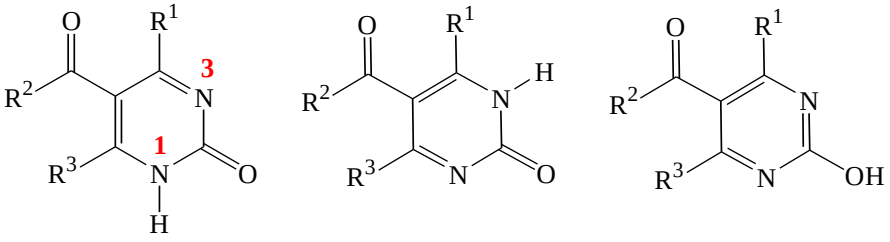
Slika 9. Policiklički alkaloidi gvanidina.

Iz svega navedenog jasno je kako multifunkcionalna dihidropirimidinonska jezgra predstavlja heterociklički sustav izvanredne farmakološke učinkovitosti čije je blagodati potrebno maksimalno ispitati te iskoristiti u svrhu poboljšanja zdravlja potrebitih.

2.1.2 Strukturna svojstva pirimidinona

2.1.2.1 Tautomerizacija pirimidinona u otopini

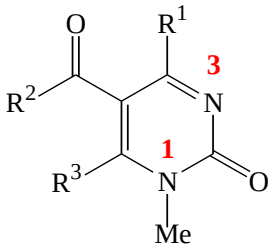
Zbog procesa tautomerizacije u otopini, ravnotežne kemijske reakcije kod koje dolazi do premještanja vodikova atoma s jednog položaja na drugi, u ovom slučaju s *N*-1 prema *N*-3 kao i s *N*-1 ili *N*-3 prema CO-2, moguće je navesti tri različite strukture pirimidinona; **25**, **26** i **27** (Slika 10).



R^1, R^3 = alkil, aril
R^2 = alikil, aril, ester

Slika 10. Tautomerne strukture pirimidinona u otopini.

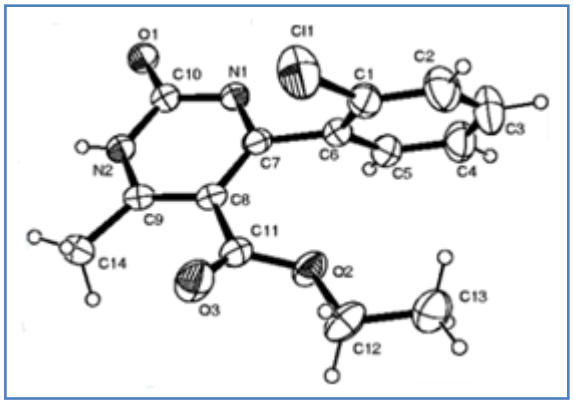
Upravo zbog efekta tautomerizacije *N*H-1 na *N*-3 u otopini, koji je opisan u literaturi, u ^{13}C NMR spektru dehidrogeniranih produkata teško je locirati identitet C-4, C-6 i supstituiranih aromatskih ugljika pojedinih derivata. ^{1}H NMR spektri produkata pokazuju karakterističan široki signal zbog enolirajućeg OH ili *N*H-1 protona oko δ 12-13 ppm i odsutnost CH-4 i *N*H-3 rezonancije oko δ 5,2 i 8,2 ppm.

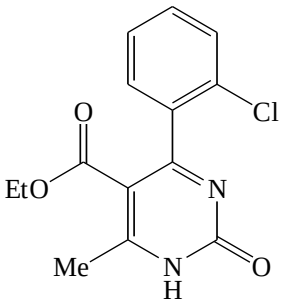


R^1, R^3 = alkil, aril
R^2 = alkil, aril, ester

Slika 11. *N*-1-alkil supstituirani pirimidinoni.

Suprotno, *N*-1-alkil supstituirani pirimidin-2(1*H*)-oni (**28**) nemaju mogućnost tautomerizacije u otopini te stoga njihovi ^{13}C NMR spektri sadrže sve potrebne signale.[41]





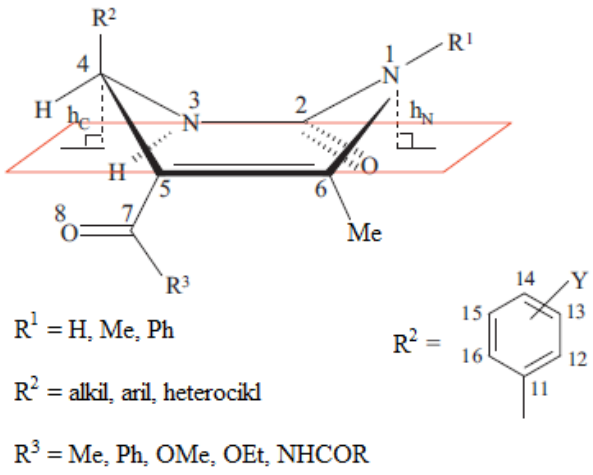
29

Slika 12. XRD struktura pirimidinona **29**.

Rendgenskom difrakcijom X zrakama (XRD) pirimidinona **29** (Slika 12)[41] utvrđeno je kako u krutom stanju skupina CO *N*H-1 postoji u obliku amida što podržava nastajanje produkta u obliku **25**, a ne u obliku aromatizirane enolne forme pirimidina **27**.

2.1.2.2 Planarnost pirimidinonske jezgre

Rezultati kompjuterskih proračuna ukazuju na to da pirimidinonska jezgra nije planarna već zauzima kvazi-planarni položaj (konformacija čamca) na kojem arilna skupina zauzima pseudoaksijalnu orijentaciju, Slika 13. U toj strukturi se atomi C-4 i *N*-1 ne nalaze u istoj ravnini s preostala četiri atoma; C-2, *N*-3, C-5 i C-6.[42]



Slika 13. Prikaz kvazi-planarnog položaja strukture 3,4-dihidropirimidinona.

Kompjuterska istraživanja različitih 1-, 4- i 5- supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona dala su odgovor na pitanje koji sve faktori utječu na deformaciju svakog pojedinog derivata. Uočene su sljedeće strukturne razlike:

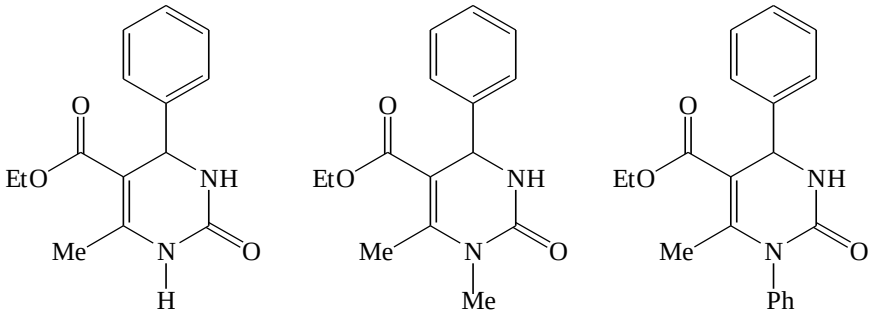
i) Iznos odstupanja C-4 i *N*-1 atoma od planarnosti prstena;

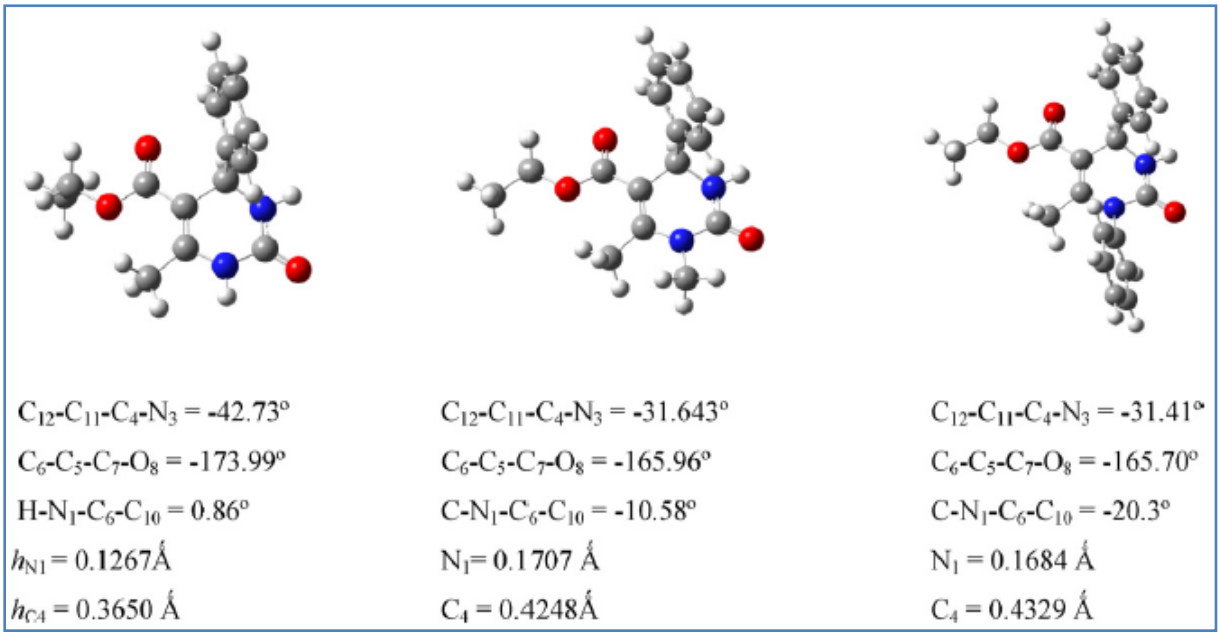
ii) Diedarski kut CO-5 esterske skupine ili acetilnog lanca u odnosu na dvostruku vezu C_5=C_6;

iii) Diedarski kut koji formiraju atomi C-12, C-11, C-4, *N*-3, odnosno kut aromatskog prstena u odnosu na atom C-4 heterocikličke jezgre;

iv) Elektronska gustoća heterocikličkog i aromatskog prstena;

v) Dodatni efekti supstituenata vezanih na C-1.





Slika 14. Optimizirane strukture 3,4-dihidropirimidinona **30**, **31** i **32** dobivene računalnim izračunima.

Riječ je o utjecaju orijentacije arilne skupine vezane na C-4 atom heterocikličkog prstena, posebno utjecaju položaja dodatnog supstituenta na fenilnom prstenu, zatim o stereoelektroničkom učinku acetilne, karboetoksi i karbometoksi skupine smještene na položaju C-5 te o utjecaju prirode supstituenata na položaju *N*-1.

Karakteristični podaci dobiveni računalnim istraživanjem spojeva **30**, **31** i **32** dobiveni iz njihove optimizirane strukture prikazani su na Slici 14. Ovi rezultati objašnjavaju da se promjenom supstituenata na položaju *N*-1 azaheterocikličkog prstena iz vodika u metil ili fenil mijenjaju kutovi pojedinih ravnina u molekuli, a dolazi i do odstupanja pojedinih atoma od ravnine prstena. Do ovih promjena vjerojatno dolazi zbog nejednake interakcije između pojedinih skupina unutar molekule.

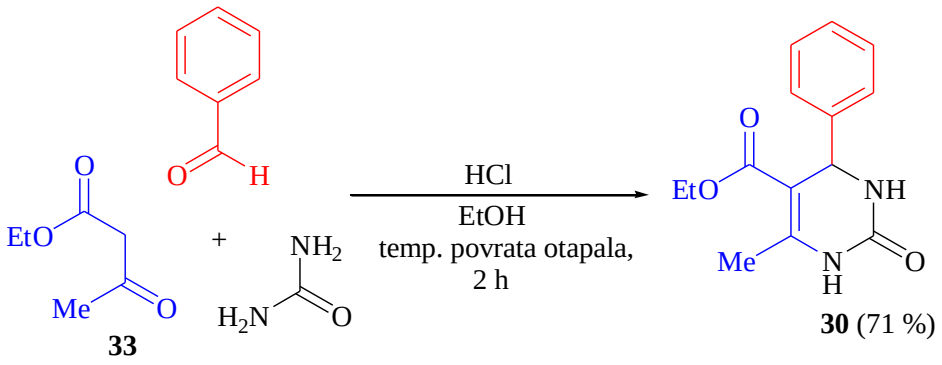
2.2 SINTEZE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA

2.2.1 Biginellijeva reakcija

U doba kada su brzina, raznolikost i učinkovitost imperativ u procesu otkrivanja lijekova, strategija multikomponentnih reakcija nudi značajne prednosti u odnosu na konvencionalnu, linearnu sintezu.[43-48] U tom tipu reakcija, tri ili više reaktanta nalaze se u jednoj reakcijskoj tikvici s ciljem formiranja produkta koji će sadržavati dijelove svih triju komponenti. U idealnom slučaju, pojedine komponente reakcije ili su komercijalno lako dostupne ili se mogu jednostavno sintetizirati u laboratoriju te pokrivaju širok raspon strukturnih varijacija. Jednostavan pristup velikom broju različitih produkata vrlo je važan pri otkrivanju novih ili optimiranju postojećih „lead molecules“. Potraga i otkriće novih multikomponentnih reakcija s jedne strane te korištenje blagodati već poznatih reakcija s druge strane, svakako je od velikog interesa.

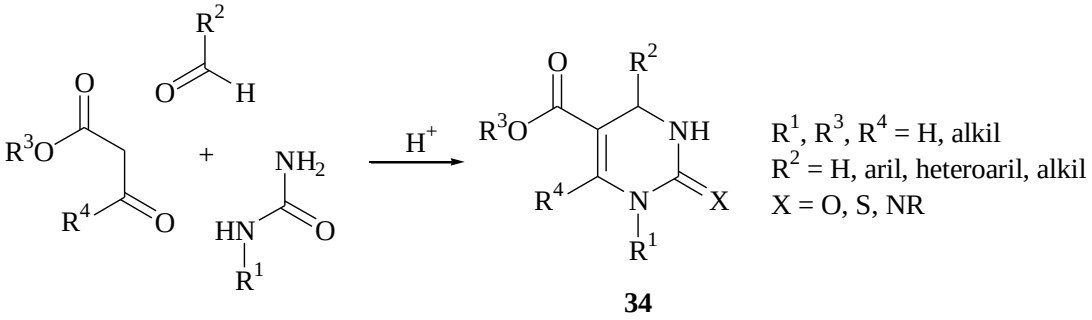
Jedna takva multikomponentna reakcija jest i drevna Biginellijeva sinteza dihidropirimidinona. Naime, 1893. godine talijanski kemičar Pietro Biginelli objavio je kiselinom kataliziranu reakciju ciklokondenzacije etilnog acetoacetata (**33**), benzaldehida i uree.[1] Reakcija je provedena jednostavno, grijanjem smjese triju komponenti otopljenih u etanolu uz katalitičku količinu klorovodične kiseline pri temperaturi povrata otapala. Produkt ove nove trokomponentne sinteze kristaliziran je hlađenjem reakcijske smjese te je okarakteriziran kao 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on ili Biginellijev produkt (**30**), a reakcija je postala poznata pod nazivom kao „Biginellijeva reakcija“, „Biginellijeva kondenzacija“ ili kao „Biginellijeva sinteza dihidropirimidinona“ (Shema 2).

Shema 2.



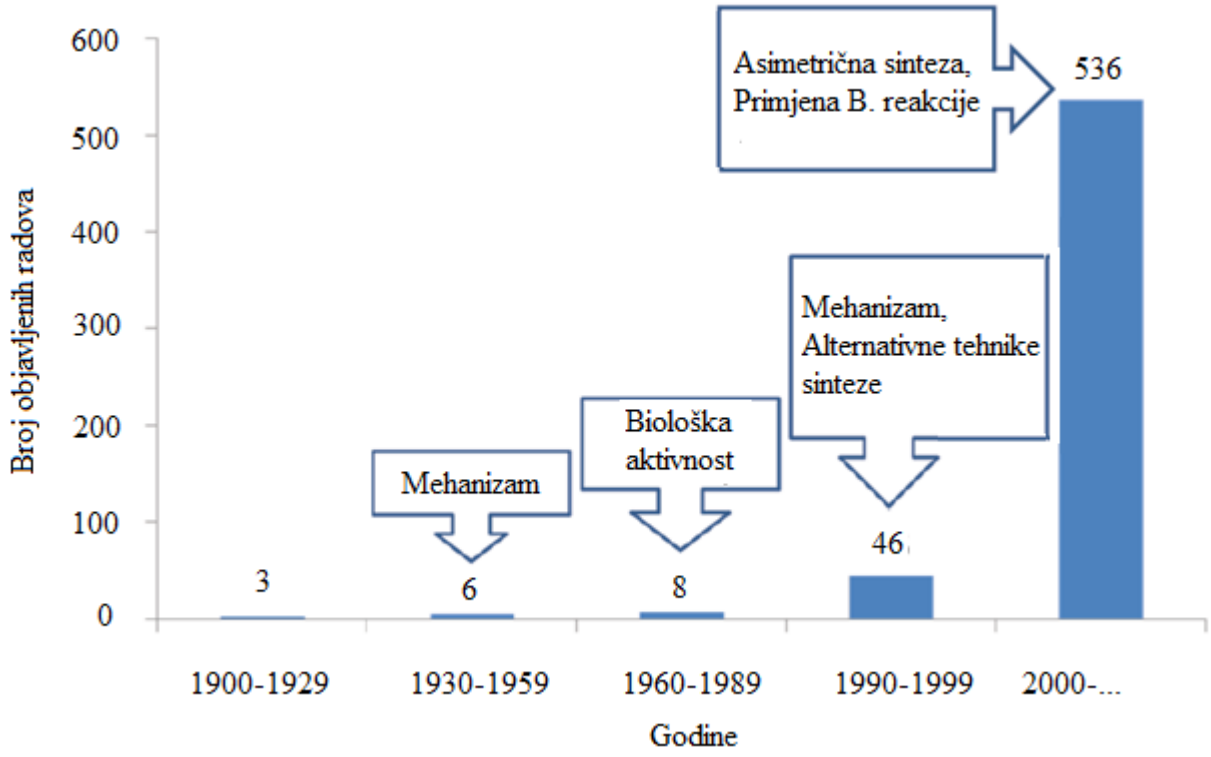
Biginellijeva reakcija je u prvom dijelu 20. stoljeća, osim nekoliko publikacija Karla Folkersa,[49] uglavnom bila zapostavljena. Sintetski potencijal ove heterocikličke sinteze stoga je dugi niz godina ostao neistražen. Zanimanje za Biginellijevu reakciju se postepeno povećava 1970-ih i 1980-ih godina, a opseg izvorne reakcije ciklokondenzacije proširuje se varijacijom triju građevnih blokova (Shema 3), čime je omogućen pristup velikom broju multifunkcionalnih dihidropirimidinona (**34**).[50]

Shema 3.



Iako su nedostaci izvorne Biginellijeve reakcije bila niska iskorištenja i ograničen opseg supstrata, otkriće biološke aktivnosti dihidropirimidinonske jezgre dovelo je do pojačanog istraživanja reakcijskih uvjeta što je rezultiralo otkrivanjem raznih kompatibilnih otapala, katalizatora i povećanim opsegom produkata. Isto tako, nekoliko skupina znanstvenika posvetilo se ispitivanju mehanizma ove multikomponentne reakcije što je trajalo gotovo cijelo stoljeće prije nego li je mehanizam otkriven. Razvoj pak asimetričnih metoda, u posljednje vrijeme, urodio je generacijom enantiomerno čistih dihidropirimidinona, a izvorna reakcija u otopini modificirana je do reakcije uz pomoć mikrovalova, reakcije u čvrstoj fazi te do reakcije metodom korištenja fluoriranih nosača. Opisani razvoj Biginellijeve reakcije proteklih 120 godina, zajedno s biološkim studijama dobivenih spojeva, otvorio je vrata u

relativno neistražen svijet dihidropirimidinona. Povijesni razvoj Biginellijeve reakcije prikazan je Slikom 15.



Slika 15. Prikaz razvoja Biginellijeve reakcije.

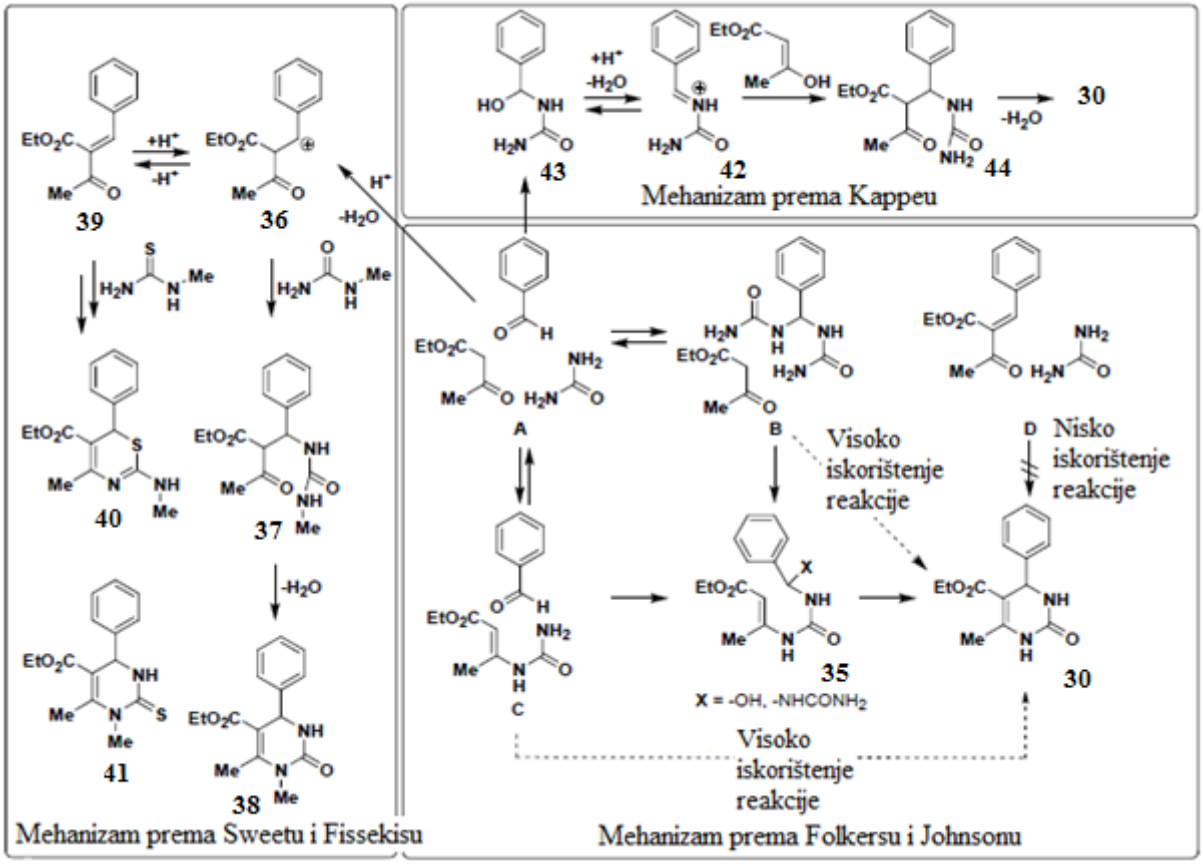
Pozornost početnim istraživanjima mehanizma Biginellijeve reakcije posvetili su Folkers i Johnson[49] i to četrdeset godina nakon njenog prvog objavljivanja u znanstvenom radu. Zaključke o mehanizmu ove kiselinom katalizirane ciklokondenzacije, autori su temeljili na vizualnim zapažanjima i iskorištenjima reakcija četiriju mogućih kombinacija komponenata.

(A) Reakcija benzaldehida, etilacetoacetata i uree
(B) Reakcija etilacetoacetata i benzal-bisuree
(C) Reakcija benzaldehida i etil β-karbamidokrotonata
(D) Reakcija etilnog α-benzalacetoacetata i uree

Prijedlozi mehanizma Biginellijeve reakcije prikazani su Shemom 4. Pretpostavljeno je da istovremena reakcija triju komponenti u slučaju puta A nije moguća, dok je put D isključen zbog vrlo niskog iskorištenja reakcije od samo 2 %. Nasuprot tome, pokusi B i C rezultirali su visokim iskorištenjima od oko 80 %. Autori navode kako u slučaju puta B dolazi do nastanka i fragmentacije benzal-bisuree pri čemu se tri reakcijske komponente mogu regenerirati te

formirati produkt nekim drugim putem. Nadalje, u slučaju puta C pak dolazi do hidrolize *β*-karbamidokrotonata u tri polazne komponente reakcije. Na temelju spomenutih pokusa, Folkers i Johnson su zaključili kako do formiranja dihidropirimidinona **30** vjerojatno dolazi ciklizacijom intermedijera **35** koji se generira putevima B ili C.

Shema 4.



Drugi prijedlog mehanizma dali su Sweet i Fissekis[50] i to četrdeset godina nakon Folkersovog početnog rada. Ovaj prijedlog uključuje aldolnu kondenzaciju benzaldehida i etilnog acetoacetata pri čemu nastaje stabilizirani karbenijev ion **36**. Reakcija s *N*-metilureom daje **37**, koji ciklizacijom formira **38**. Opažanje da samostalno pripremljena komponenta **39** reagira s *N*-metilureom u kiselim uvjetima, pri čemu nastaje **38**, pruža dokaz u prilog ovom mehanizmu. No, dokaz protiv ovog mehanizma dao je Kappe[51] koji je utvrdio kako reakcija **39** s *N*-metiltioureom daje tiazin **40**, a ne dihidropirimidin **41**, koji je standardni produkt pod normalnim uvjetima Biginellijeve reakcije (katalitičke količine klorovodične kiseline, temperatura povrata otapala, etanol).

Nadalje, Kappe[51] je mehanizam Biginellijeve reakcije ispitivao pomoću NMR spektroskopije i „trapping“ eksperimenata. On predlaže nastajanje *N*-aciliminijevog iona **42** iz

benzaldehida i uree preko hemiaminala **43**. Reakcijom **42** s enolnim tautomerom etilacetoacetata nastaje ureid **44** otvorenog lanca, koji ciklizacijom u heksahidropirimidin te kiselo kataliziranom eliminacijom vode daje konačni produkt **30**.

Kolosov i suradnici[52] 2009. godine objavljuju rad u kojem tvrde kako je mehanizam koji predlaže Kappe moguć samo u slučaju reakcija koje se provode u kiselom mediju, odnosno u slučaju kada se koriste Brønstedove kiseline i ne vrijedi u slučaju nekataliziranih ili Lewisovim kiselinama kataliziranim reakcijama.

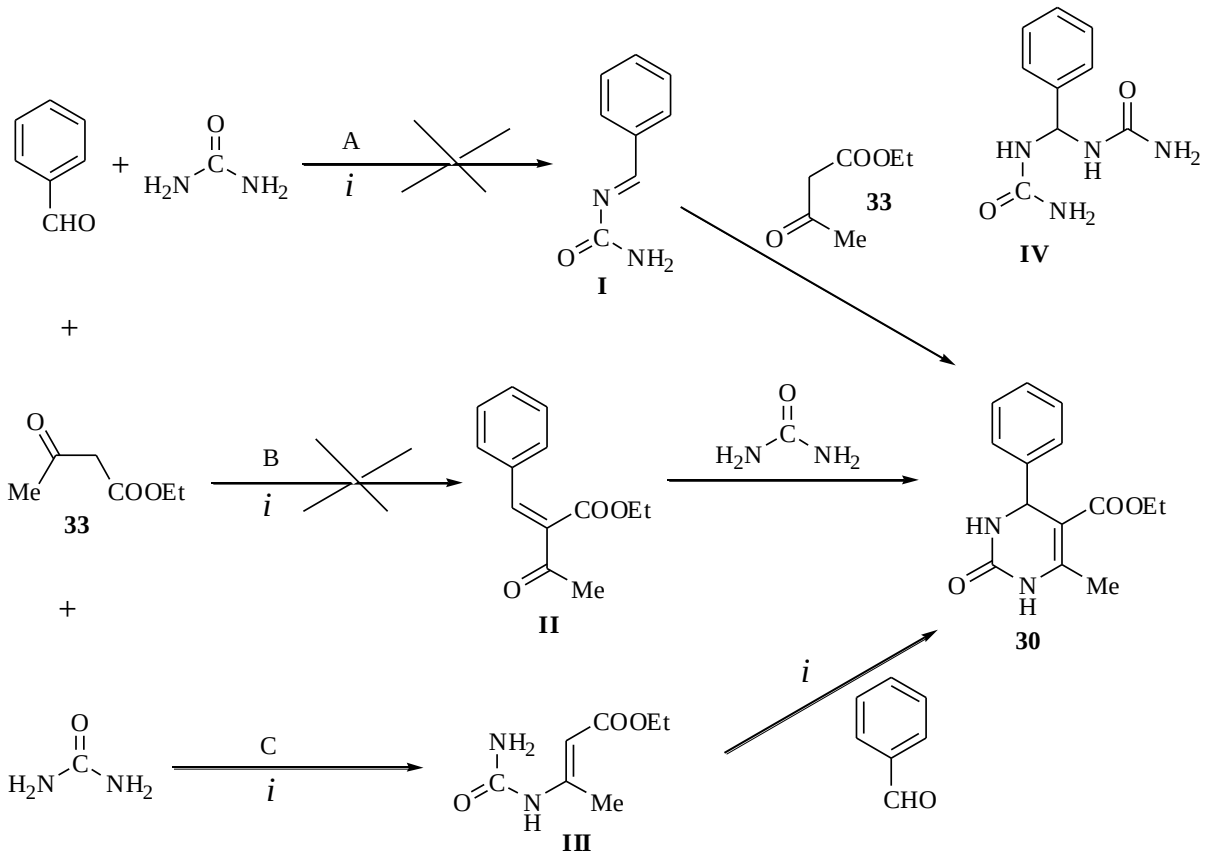
Mehanizam Biginellijeve reakcije katalizirane Lewisovim kiselinama također su ispitali Cepanec i suradnici.[53] Koristeći antimonov(III) klorid kao katalizator, ova skupina znanstvenika ispitala je ispod navedene reakcije, koristeći pritom ekvimolarne količine reaktanata.

(A) Reakcija benzaldehida i uree
(B) Reakcija benzaldehida i etilacetoacetata
(C) Reakcija etilacetoacetata i uree

Navedene reakcije provedene su pri sobnoj temperaturi/temperaturi povrata otapala u acetonitrilu kao otapalu, uz prisutnost 20 - 100 mol.% antimonovog(III) klorida. Zapaženo je slijedeće:

i) Reakcijom benzaldehida i uree ne nastaje očekivani produkt *N*-benzilidenurea (**I**), odnosno odgovarajuća *N*,*N'*-benzilidenbisurea (**IV**);
ii) Reakcijom benzaldehida i etilacetoacetata (**33**) ne nastaje očekivani Knoevenagelov produkt **II**;
iii) Reakcijom etilacetoacetata (**33**) i uree nastaje *N*-(1-etoksikarbonil-propen-2-il)urea (**III**) kao jedini produkt;
iv) *N*-(1-etoksikarbonil-propen-2-il)urea reagira s benzaldehidom bez poteškoća, čak i na sobnoj temperaturi, pri čemu nastaje dihidropirimidinon **30** u gotovo kvantitativnom iskorištenju (Shema 5).

Shema 5.



i: $SbCl_3$ (20 - 100 mol.%), MeCN, s.t.- temp. povrata otapala

Provedenim pokusima jedino je izoliran intermedijer **III** što jasno ukazuje kako se Biginellijeva reakcija katalizirana antimonovim(III) kloridom odvija putem C. Opisani mehanizam potvrdili su Litvić i suradnici, koristeći heksaakvaaluminijev(III) tetrafluorborat $\{[Al(H_2O)_6](BF_4)_3\}$ kao katalizator, nekoliko godina kasnije.[54]

Sve navedeno u potpunoj je suprotnosti protičnom kiselinom kataliziranoj Biginellijevoj reakciji kako su predložili Folkers i Johnson[49] te Kappe.[51]

Jednom otkrivena biološka važnost dihidropirimidinona, potkrijepljena dubljim mehanističkim razumijevanjem ove reakcije, potaknula je znanstvenike na dodatno ispitivanje Biginellijeve reakcije s ciljem povećanja niskih i promjenjivih iskorištenja, smanjenja trajanja reakcija, primjene efikasnijih katalizatora ili pak povećanja ograničenog opsega derivata povezanih s ovom reakcijom. Sredinom 1990-ih, objavljeno je mnoštvo novih katalizatora temeljenih na Lewisovim i Brønstedovim kiselinama koje pospješuju ovu višekomponentnu reakciju, bilo da je riječ o reakciji u otopini, o reakciji bez otapala ili o reakciji pod utjecajem mikrovalnog zračenja.[52] Korištenje Lewisovih katalizatora pokazalo se vrlo korisnim u smislu povećanja iskorištenja i smanjenja trajanja reakcija u odnosu na klasičan postupak pomoću

Brønstedovih katalizatora, pogotovo kada je riječ o manje reaktivnim aldehidima ili *β*-ketoesterima.[52] Za pristup velikom broju novih, različito supstituiranih derivata, višekomponentna Biginellijeva reakcija proširena je varijacijom triju građevnih komponenata (aldehid, urea/tiourea/gvanidin i *β*-ketoester).

Alternativni postupci sinteze 3,4-dihidropirimidinona

Tijekom posljednja dva desetljeća razvijeni su alternativni postupci sinteze ove skupine dušikovih spojeva. Hu i suradnici[55] su, primjerice, postizali visoka iskorištenja provodeći reakciju u prisutnosti BF_3xOEt_2 i CuCl u smjesi octene kiseline i tetrahidrofurana. Kappe i Falsone[56] su pak objavili kako reakcija uz polifosfatni ester u tetrahidrofuranu također rezultira povećanim reakcijskim iskorištenjima. Dvije spomenute metode su komparabilne te obje daju viša iskorištenja na produktu u odnosu na originalnu Biginellijevu reakciju.

Atwalova modifikacija Biginellijeve reakcije je metoda koja uključuje sintezu dihidropirimidinske jezgre u tri koraka.[4,57,58] Naime, Atwal i suradnici su uveli određene izmjene izvornoj Biginellijevoj reakciji, pri čemu su uspjeli pripraviti ranije nedostupne dihidropirimidinonske produkte i to u visokom iskorištenju.

„Library synthesis“

Raznovrsna biološka aktivnost dihidropirimidinona temelj je njihovom terapijskom potencijalu. S ciljem istraživanja spomenute aktivnosti, sintetizirana je biblioteka dihidropirimidinona i to osim standardnih metoda u otapalu, metodama uz djelovanje mikrovalnog zračenja, metodama u krutoj fazi te metodom korištenja fluoriranih nosača.

Kappe i Stadler[59] su proučavali automatiziranu, mikrovalovima potpomognutu sintezu niza dihidropirimidinona uz iterbijev(III) trifluorometansulfonat [$Yb(OTf)_3$] kojom su pripremili 48 različitih spojeva unutar reakcijskog vremena od 20 sati uključujući razne aril, heteroaril i alkil aldehide, *N*-supstituirane uree te *β*-ketoestere i *β*-ketoamide.

Sinteza u krutoj fazi još je jedna metoda priprave raznolike zbirke dihidropirimidinona gdje se uz korištenje velikog suviška reagensa omogućuje visoko iskorištenje reakcije, a nusprodukti koji nisu vezani na smolu jednostavno se ispiru. Ovaj pristup omogućio je, dakle, sintezu dihidropirimidinona visoke čistoće i iskorištenja, eliminirajući pritom potrebu za daljnjim pročišćavanjem produkta. Ispitane su različite, na polimerne nosače, vezane građevne

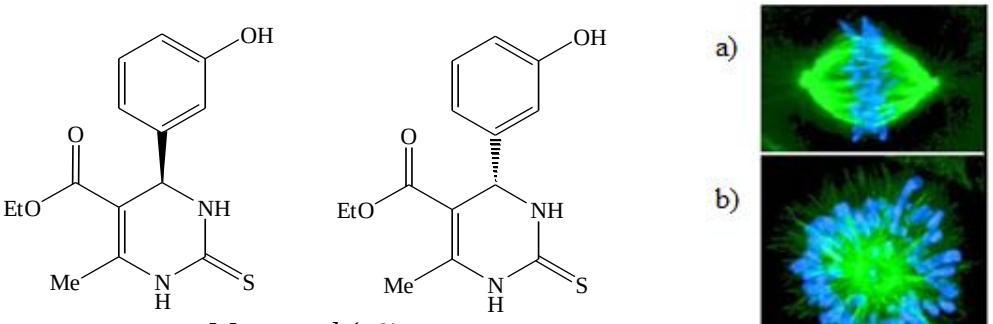
komponente. Wipf i Cunningham[60] dali su prvi primjer Biginellijeve reakcije u čvrstoj fazi pomoću smole vezane na ureu.

Kappe i suradnici[61] su dodatno istražili mogućnosti reakcije u krutoj fazi i to primjenom imobiliziranog *β*-ketoestera. U drugom primjeru, Kappe[62] koristi polimerom vezanu tiuronijevu sol. Spomenute metode omogućuju sintezu različitih dihidropirimidina visoke čistoće i iskorištenja te pokazuju potencijal za automatizacijom postupka.

Curran i suradnici[63] su pak sintezi dihidropirimidinona prilagodili kemiju fluoriranih nosača. Iskorištenja reakcija pri korištenju fluoriranih nosača mogu se usporediti s reakcijama pod standardnim uvjetima originalne Biginellijeve reakcije, no ova metodologija zahtijeva sintezu fluorirane uree te korištenje skupih fluoriranih otapala što je definitivno veliki nedostatak metode.

2.2.2 Enantiomerni 3,4-dihidropirimidinoni

Dihidropirimidinoni su kiralne molekule. Zanimljivo je kako usamljeni stereogeni centar uvelike utječe na biološku aktivnost ovih molekula te individualni enantiomeri mogu pokazivati različito ili potpuno suprotno djelovanje. Na primjer, *S* enantiomer monastrola (**10**) je 15 puta aktivniji u usporedbi sa *R* enantiomerom (Slika 16).[64] Isto tako, *R* enantiomer dihidropirimidinona SQ 32926 34 (**45**), koji je antihipertenzivni agens, je više od 400 puta aktivniji od *S* enantiomera.[65]

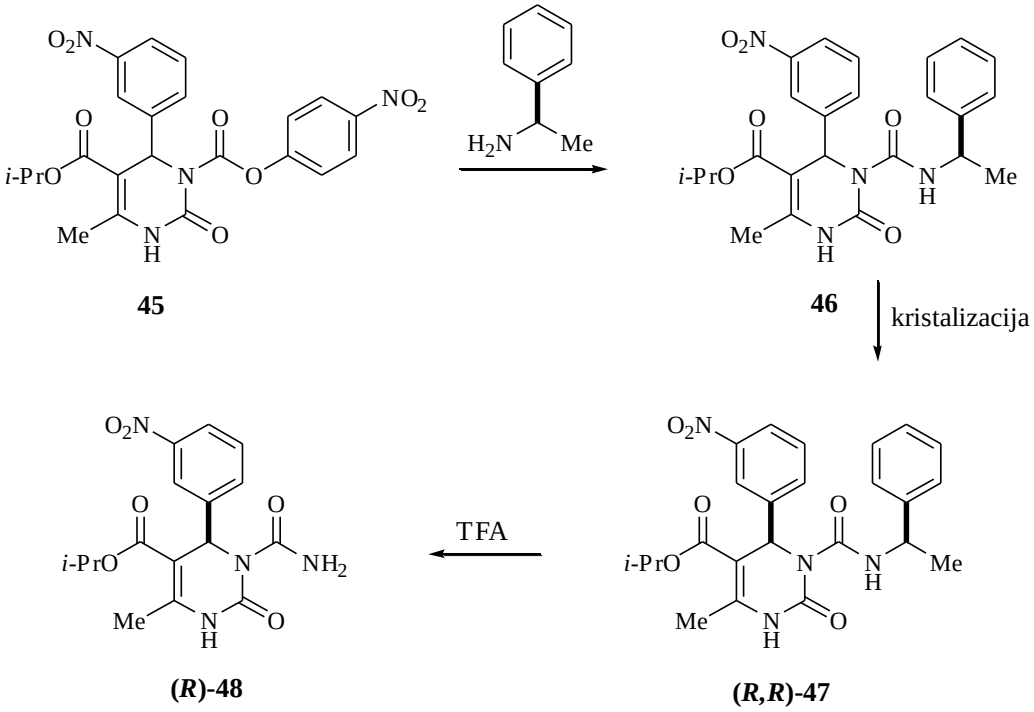


Monastrol (**10**)

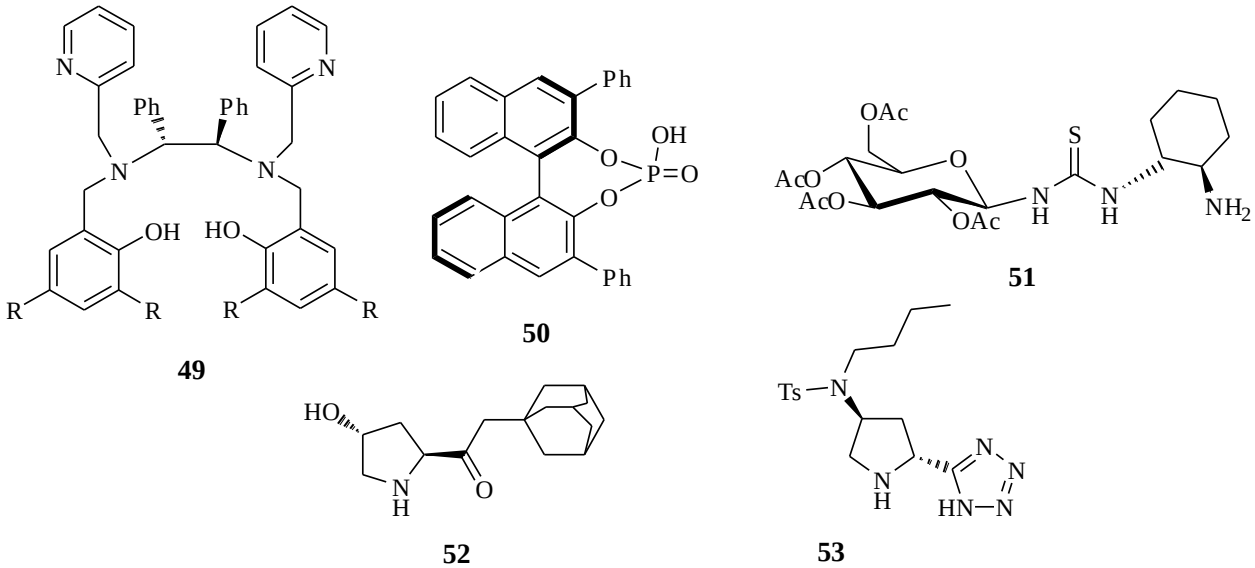
(*S*) IC_{50} = 120 μM (*R*) IC_{50} = 5 μM

Slika 16. Struktura *S* i *R* monastrola; mitoza tumorske stanice a) bez i b) uz prisutnost monastrola.

Shema 6.



Sve do nedavno, jedini put ka pripravi enantiomerno čistih dihidropirimidinona bila je kemijska rezolucija. Atwal i suradnici[66] su na taj način razdvojili racemičnu smjesu **47** putem dijasteromerno *N*-3 supstituiranog dihidropirimidinona **46** (Shema 6). Frakcijskom kristalizacijom **46**, a potom i cijepanjem kiralnog amina **(*R*,*R*)-47** uz trifluoroctenu kiselinu dobiven je **(*R*)-48** u enantiomernom omjeru 99:1. Na žalost, opća metoda za kemijsku rezoluciju dihidropirimidinona, do danas, još nije razvijena.

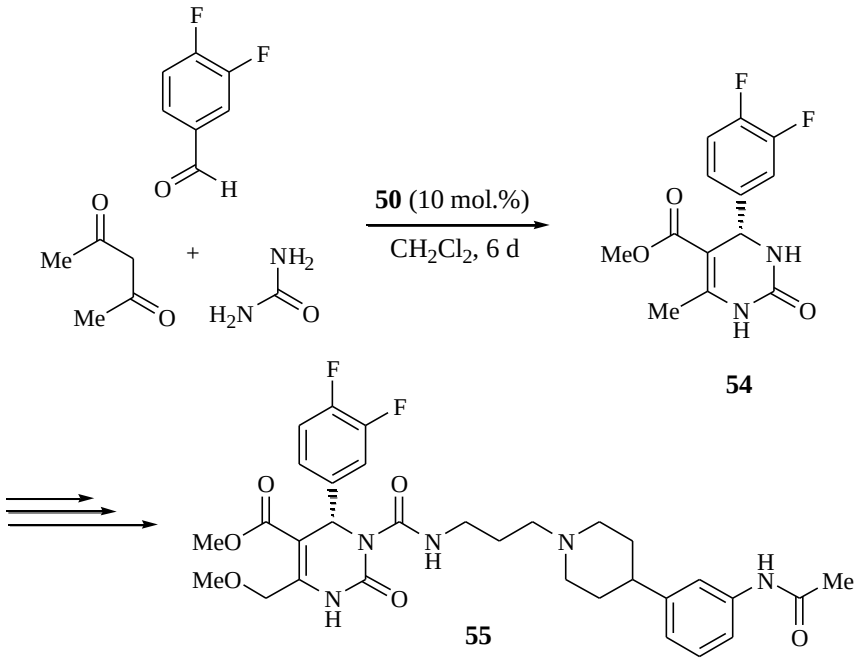


Slika 17. Katalizatori korišteni pri asimetričnoj Biginellijevoj sintezi.

Prvu od sintetski korisnih metoda koja je rezultirala zadovoljavajućim enantiomernim omjerima objavili su Zhu i suradnici[67] 2005. godine i to više od sto godina nakon otkrića Biginellijeve reakcije. Zhu je utvrdio kako se korištenjem metalnih kompleksa poput kompleksa iterbija s kiralnim ligandom **49**, dihidropirimidinoni sintetiziraju u visokom iskorištenju i enantioselektivnom omjeru pri čemu je iterbijev katalizator reverzibilan i može se nekoliko puta reciklirati.

Gong i suradnici[68] su razvili još jednu organokatalitičku metodu za sintezu enantiomerno čistih dihidropirimidinona koja je temeljena na fosfornoj kiselini **50** kao katalizatoru. Fosfornu kiselinu **50** koristili su i Goss i Schaus[69] pri sintezi SNAP-7941 **55** (Shema 7), MCH1-R inhibitora, za koji se pokazalo da potiče gubitak tjelesne mase kod zamoraca i štakora. Konkretno, korištenjem katalizatora **50**, Goss i Schaus su pripremili dihidropirimidinon **54**, prekursor spoja **55**, u iskorištenju od 96 % i enantiomernom omjeru 94,5 : 5,5.

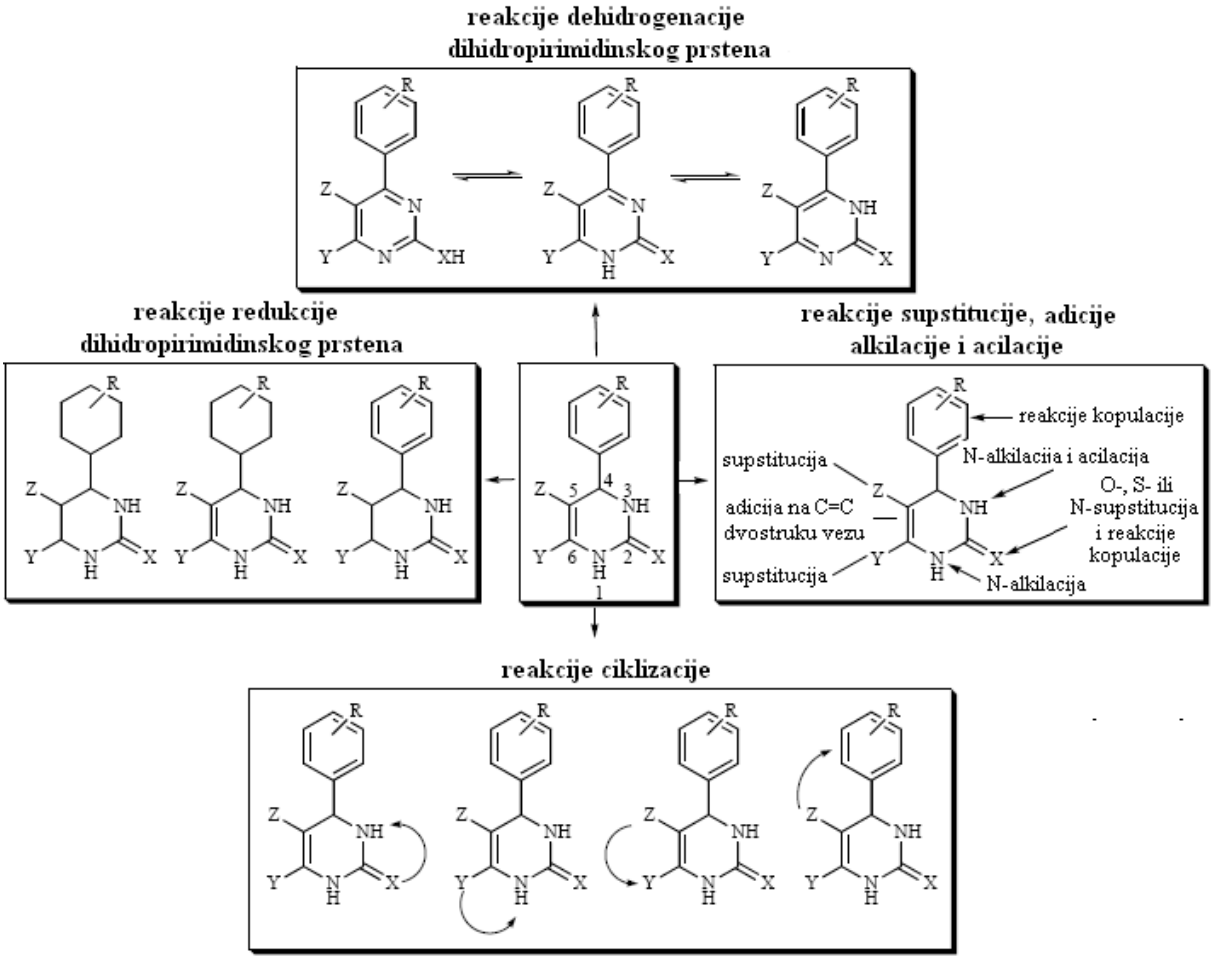
Shema 7.



Pri asimetričnoj sintezi korišteni su i organokatalizatori temeljeni na tiourei **51**[70] kao i pogodni kiralni sekundarni amini **52** u kombinaciji s Brønstedovim kiselinama[71] te derivati prolin tetrazola **53**,[72] koji su se pokazali vrlo učinkoviti dajući optički aktivne 3,4-dihidropirimidinone.

2.3 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONI I NJIHOVA REAKTIVNOST

Povećani interes za sintezu multifunkcionalnih dihidropirimidinona uglavnom je povezan s izvanrednim farmakološkim profilom mnogih derivata. Iako sinteza biološki aktivnih 3,4-dihidropirimidinona u većini slučajeva uključuje i daljnju funkcionalizaciju dihidropirimidinonske jezgre, tome je posvećena manja pozornost od istraživanja same Biginellijeve reakcije u smislu poboljšanja reakcijskih uvjeta i katalize, što je vidljivo po broju objavljenih radova.



Slika 18. Reaktivnost Biginellijevih dihidropirimidinona.

No, tijekom posljednjih godina došlo je do pomaka od istraživanja klasične sinteze multifunkcionalnih 3,4-dihidropirimidinona ka njihovoj daljnjoj funkcionalizaciji kroz post-kondenzacijske transformacije. Naime, Biginellijevi dihidropirimidinoni skloni su različitim transformacijama kako dihidropirimidinskog skeleta tako i funkcionalnih skupina vezanih na taj skelet. Heterocikličkoj jezgri svojstvena je određena reaktivnost koja joj omogućuje

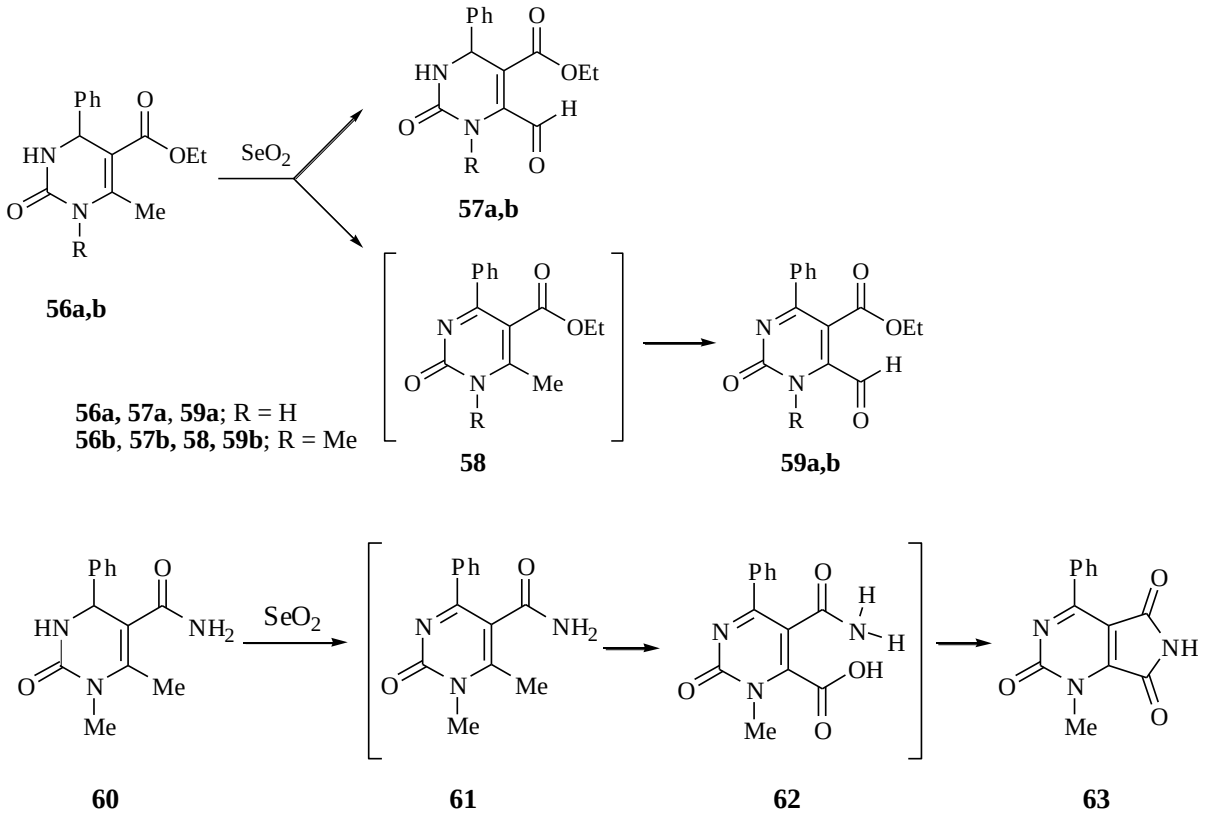
raznolike transformacije kao što su: oksidacija, redukcija, alkilacija ili acilacija, adicija, Diels-Alderova reakcija, reakcije ciklizacije itd. (Slika 18). Nadalje, supstituenti vezani na tu jezgru mogu biti uključeni u reakcije supstitucije, adicije, ciklizacije, reakcije kopuliranja te neke druge reakcije.[24]

2.3.1 Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona

Oksidacija je jedna od fundamentalnih reakcija kako u organskoj sintezi tako i u industrijskoj proizvodnji,[73-76] a kemijski i biološki značaj pirimidinonske jezgre, potkrijepljen jednostavnim pristupom do dihidropirimidinona putem Biginellijeve reakcije, učinio je oksidaciju/dehidrogenaciju, kojom se dolazi do aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona (Shema 1), jednom od najistraživanijih reakcija ove klase spojeva.

Međutim, za razliku od oksidacije Hantzschovih dihidropirimidina, utvrđeno je da je regioselektivna oksidacija dihidropirimidinona u odgovarajuće pirimidinone težak zadatak, ponajviše zbog osjetljivosti metilne skupine na položaju C-6 prema jakim dehidrogenacijskim uvjetima.

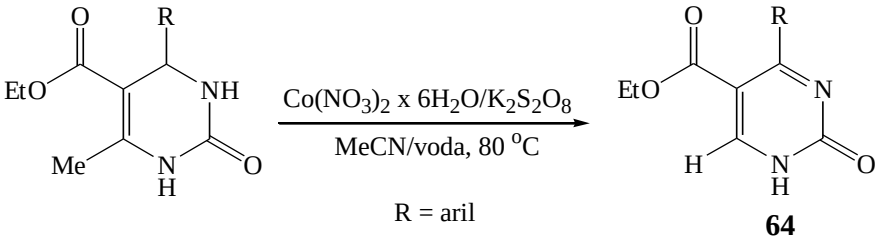
Shema 8.



Tako agensi poput SeO_2[76] dovode do oksidacije metilne skupine na položaju C-6 heterocikličkog prstena u formilnu ili karboksi skupinu (Shema 8), a ustanovljeno je i da struktura finalnog produkta oksidacije ovisi o stupnju supstitucije prstena s obzirom na dušikov atom i na supstituent u položaju C-5. Glavni produkt pri oksidaciji spoja **56a** je formilni derivat **59a**, no formira se i mala količina formilnog derivata **57a**. Jedini produkt pri oksidaciji *N*-1 metilnog derivata **56b** je odgovarajući formilni derivat **59b** koji nastaje putem intermedijera **58**. Kao i u slučaju **56b**, i pri oksidaciji derivata **60** se oksidacija metilne skupine evidentno događa sve do kiseline, dok se pirimidinski prsten isto tako dehidrogenira. Kao rezultat, dobiva se produkt **62** koji se nakon eliminacije molekule vode konvertira u imid **63**. Očito se radi o dvije kompetitivne reakcije, oksidaciji metilne skupine i dehidrogenaciji dihidropirimidinskog prstena; heteroaromatizacija prstena se javlja inicijalno i aktivira metilnu skupinu koja se oksidira i daje kiselinu.

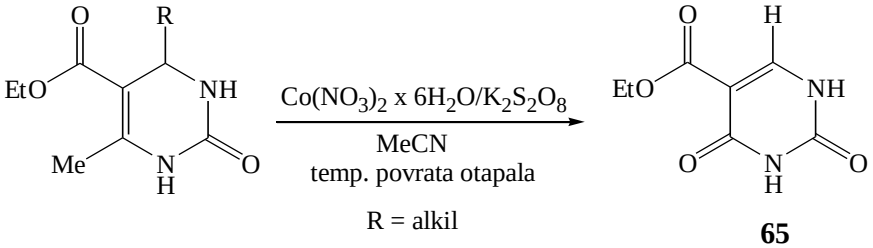
Oksidacija derivata 4-aril-3,4-dihidropirimidinona jednom od najjačih kombinacija agenasa za dehidrogenacijske procese, $Co(NO_3)_2 \times 6H_2O/K_2S_2O_8$,[77] rezultira nastankom 6-nesupstituiranih pirimidin-2(1*H*)-ona **64** (Shema 9), odnosno dolazi do odcjepljivanja alkilne skupine na položaju 6 heterocikličkog prstena, te ju se svakako može svrstati među neuobičajene organske oksidacijsko-dealkilacijske transformacije.

Shema 9.



64

Shema 10.



65

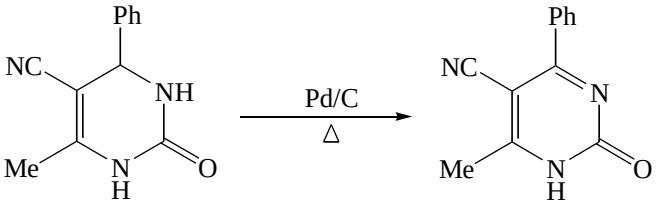
Oksidacija organskih komponenata uz $Co^{2+}/S_2O_8^{2-}$ često je posredovana generiranjem *in situ* snažnih oksidansa kao što su Co^{3+} i $SO_4^{-\bullet}$. Arilna skupina na položaju C-4 pirimidin-2(1*H*)-ona pokazala se esencijalnom za ovu oksidativnu dealkilaciju s obzirom da 4-alkil-3,4-

dihidropirimidinoni pod sličnim uvjetima daju još jedan neobičan produkt dealkilacije, etil tetrahidropirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion-5-karboksilat (**65**), Shema 10.

Osim toga, Biginellijevi dihidropirimidinoni su se pokazali stabilnima prema snažnim oksidansima kao što su natrijev nitrat u octenoj kiselini, piridinijev klorokromat, manganov(IV) oksid, kalijev permanganat na glini, tetrakloro-l,4-benzokinon (kloranil), 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon[78] ili prema uobičajenim oksidansima koji se koriste za oksidaciju Hantzschovih dihidropiridina, kao što su cerijev amonijev nitrat, bizmutov(III) nitrat, molekularni brom, feniljod(III) bis(trifluoracetat) ili elementarni sumpor, 2-jodoksibenzojeva kiselina i željezov(III) klorid.

Reakcija dehidrogenacije uz paladij na aktivnom ugljenu (Pd/C),[79,80] koja se provodi pri visokim temperaturama (230 °C), pokazala se selektivnom samo za određene dihidropirimidinone, poput spoja **66**, koji na svojoj strukturi ne nose osjetljive funkcionalne skupine (npr. esterska skupina na položaju C-5), Shema 11.

Shema 11.



66

Kada se pri oksidaciji koriste jaki reagensi poput dušične kiseline,[81] cerijevog amonijevog nitrata[41] ili kombinacije kobaltov(II) nitrat/kalijev persulfat,[79] u reakciji su često prisutni nepoželjni nusprodukti kao što su nitrolne kiseline, dealkilirani pirimidin-2(1*H*)-oni i pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dioni.

Iz svega navedenog jasno je kako je za razvoj učinkovite metode oksidacije vrlo važan pravilan izbor reagensa i reakcijskih uvjeta. Posljednjih godina objavljen je niz metoda oksidacije 3,4-dihidropirimidinona. Neke od njih su katalitičke, neke su nekatalitičke, a neke od njih su fotoinducirane. U nastavku ove disertacije, u poglavlju 2.3.3, detaljnije su istaknute samo neke, odabrane, do sad literaturno poznate metode oksidacije temeljene na različitim reagensima i različitim reakcijskim uvjetima.

2.3.2 Važnost oksidacije 3,4-dihidropirimidinona

U svrhu razumijevanja bioloških i medicinskih problema, tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, znanstvenici su primijenili znanje i principe s područja organske sintetske kemije. Jedan od tih problema jest i pitanje kako funkcioniraju enzimi dehidrogenaze. Dehidrogenaze pripadaju glavnoj podskupini enzima oksidoreduktaza. Otkriće i potvrda 1,4-dihidropiridinske jezgre u strukturi koenzima hidrogenaze (NADH i NADPH) ponudilo je odgovor na ovo pitanje, što je svakako dalo na važnosti kemiji 1,4-dihidropiridina i piridinskih derivata.[82-86]

Hantzschova reakcija,[87] najstarija sintetička metoda priprave 1,4-dihidropiridina i biomimetički alat za razumijevanje mehanističkih detalja NADH i NADPH, posljednjih je godina privukla veliku pozornost organskih kemičara. Ovoj reakciji posvećeno je mnogo pažnje zbog farmakologije njenih produkata. Naime, nifedipin, amlodipin, felodipin i nitrendipin pripadaju najpoznatijim 1,4-dihidropiridinskim lijekovima koji se koriste pri liječenju hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i mikrobnih infekcija.[88] Isto tako, 3,4-dihidropirimidinoni dobiveni Biginellijevom reakcijom poznati su kao blokatori kalcijevih kanala, lijekovi stimulatori, antihipertenzivna sredstva i antagonisti neuropeptida Y.[89] Jedan od oksidiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona koristi se kao polazni materijal pri pripravi rosuvastatina, potentnog inhibitora hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, koji se koristi pri liječenju povišenog kolesterola. Najprihvatljiviji metabolički put ovih lijekova je njihova *in vivo* oksidativna dehidrogenacija koja se katalizira citokromom P-450 u jetri.[82,90]

Zbog jedinstvenog oksidacijskog ponašanja jezgre 1,4-dihidropiridina u koenzimima i oksidativne dehidrogenacije dihidropirimidinskih ili dihidropirimidinonskih lijekova u organizmu, a u svrhu proučavanja i razumijevanja njihova metabolizma, sintetski kemičari su se posvetili ispitivanju *in vitro* metoda namijenjenih oksidaciji Hantzschovih i Biginellijevih spojeva. Unatoč farmakološkoj primjeni obiju spomenutih skupina molekula, o oksidaciji potonjih dostupno je vrlo malo radova. Ta se činjenica može pripisati nižoj tendenciji Biginellijevih spojeva prema oksidaciji u usporedbi s Hantzschovim esterima. Naime, kako je već spomenuto, istraživanja su pokazala da su dihidropirimidinoni stabilni prema nizu oksidansa, dok se oksidativna aromatizacija 1,4-dihidropiridina lako postiže koristeći konvencionalne metode oksidacije pri povišenoj temperaturi te djelovanjem ultrazvuka i mikrovalova.[82] S obzirom da mnogi prirodni spojevi i sintetski lijekovi u svojoj strukturi posjeduju dihidropirimidinonsku ili dihidropirimidinsku jezgru, ispitivanje aromatizacije ovih spojeva od iznimne je važnosti jer se na taj način imitiraju/ispituju prirodni procesi.

Istraživanje toplinskih i fotokemijskih metoda oksidacije organskih molekula, pogotovo onih s farmakološkim svojstvima, važno je sa stanovišta proučavanja njihove stabilnosti prema oksidacijskim sredstvima te sa stanovišta istraživanja njihovog fotokemijskog ponašanja. Naime, zbog djelomične oksidacije tijekom pripreme i čuvanja, farmakološki aktivne molekule mogu vrlo lako izgubiti svoja prvotna svojstva što je vrlo važno znati prilikom razvoja lijekova.

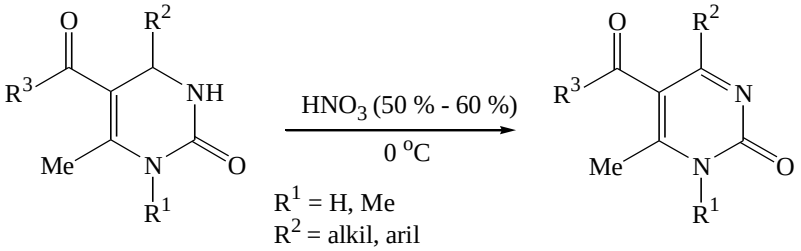
Osim svega navedenog, oksidativna aromatizacija dihidroheteroaromatskih u aromatske molekule predstavlja alternativnu i atraktivnu metodu, posebno pri sintezi derivata pirimidin-2(1*H*)-ona jer se polazni 3,4-dihidropirimidinoni mogu vrlo lako pripremiti jednostavnom Biginellijevom reakcijom. Oksidativna aromatizacija je, prema tome, i dobar način priprave novih heterocikličkih, potencijalno biološki aktivnih molekula koje sadrže farmakološki važnu pirimidin-2(1*H*)-onsku jezgru.

2.3.3 Pregled literaturno poznatih metoda oksidacije 3,4-dihidropirimidinona

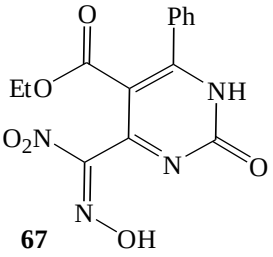
Reakcija 3,4-dihidropirimidinona s dušičnom kiselinom

Kappe i suradnici[81] su razvili metodu kojom je oksidiran niz različito supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona i to u reakciji s dušičnom kiselinom (50 % - 60 %) pri 0 °C. Odgovarajući dehidrogenirani pirimidinoni dobiveni su u iskorištenju od 29 % - 77 % (Shema 12) uz trajanje reakcija do 30 minuta.

Shema 12.



Općenito je ustanovljeno da se dihidropirimidinoni koji u svojoj strukturi, na položaju C-4 azaheterocikličkog prstena, nose alkilnu skupinu brže oksidiraju od C-4 aril supstituiranih analoga. Faktori za koje je također uočeno da utječu na brzinu reakcije oksidacije jesu sterička zaklonjenost C-4 položaja pirimidinskog prstena te topljivost polazne komponente.



67

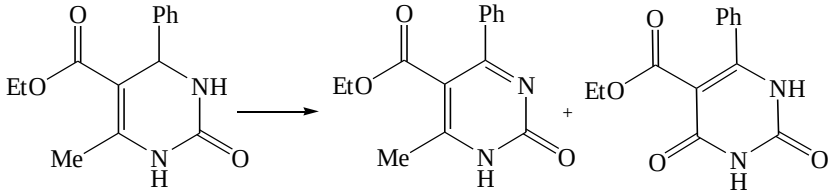
Slika 19. Derivat nitrolne kiseline.

Pri izloženosti 3,4-dihidropirimidinona dušičnoj kiselini, pri višim temperaturama (50 °C), dobiven je neobičan derivat nitrolne kiseline **67** koji nastaje slijedom reakcija nitriranja, nitrozacije i dehidrogenacije.

Dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona uz cerijev amonijev nitrat

Cerijev amonijev nitrat (CAN) je katalizator koji posjeduje širok raspon katalitičke aktivnosti.[91] Istraživanja su pokazala da je oksidirajuća svojstva cerijevog amonijevog nitrata moguće mijenjati dodatkom različitih aditiva poput KBr, LiBr, $NaHCO_3$, $NaBrO_3$, $KBrO_3$ ili H_2O_2.[92-96] Vezano uz oksidaciju 3,4-dihidropirimidinona, ispitivana je njegova aktivnost u kombinaciji s AcOH, HCl, $NaHCO_3$ i u neutralnom mediju.

Shema 13.



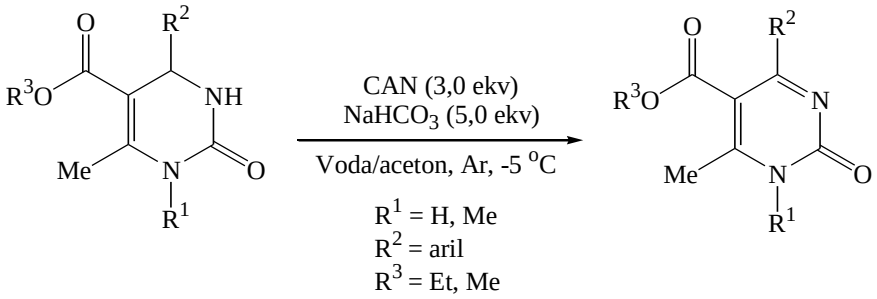
68a **68b**

Uvjeti reakcije	Omjer produkata / %	
	68a	**68b**
CAN/MeCOOH, 80 °C	0	61
CAN/EtOH, 0 °C	20	32
CAN/MeOH, 0 °C	26	30
CAN/MeCN, 0 °C	45	25
CAN/MeCN, –78 °C	51	12
CAN/MeCOMe	40	10
CAN/MeCOMe/$NaHCO_3$	83	0

Shanmugam i suradnici[41] su ispitivanjem oksidacije 3,4-dihidropirimidinona uz CAN u octenoj kiselini pri 80 °C zapazili kako kao glavni produkt nastaje etil 2,4-diokso-6-fenil-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (**68a**). Reakcijom 3,4-dihidropirimidinona s cerijevim amonijevim nitratom u različitim organskim otapalima bez dodatka aditiva, dobiva se smjesa produkata **68a** i **68b**, kako je prikazano Shemom 13.

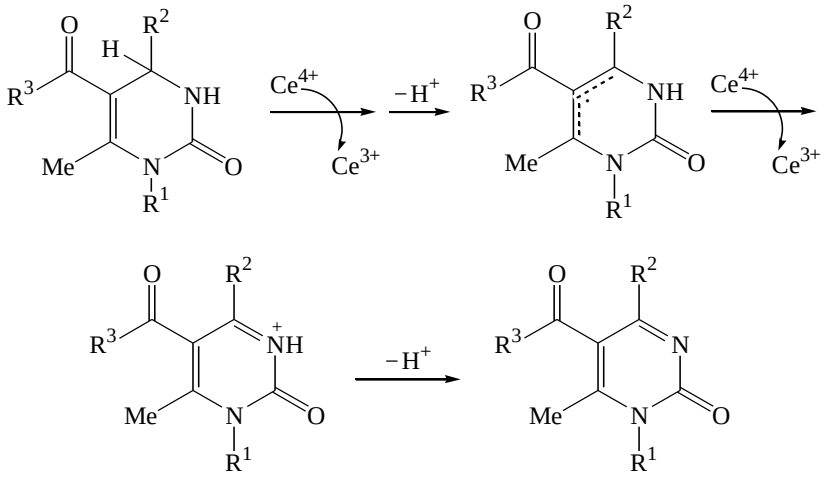
Regioselektivno dehidrogenirani produkti, dobiveni su naposlijetku uz natrijev hidrogen karbonat ($NaHCO_3$) kao pufer sredstvo. Naime, dodatkom cerijevog amonijevog nitrata u smjesu 3,4-dihidropirimidinona i natrijevog hidrogen karbonata suspendiranih u acetonu pod inertnom atmosferom argona i pri temperaturama od –5 °C do 0 °C te miješanjem reakcijske smjese na sobnoj temperaturi tijekom 0,5 - 3 sata, dobiveni su željeni produkti u iskorištenju od 69 % - 85 % (Shema 14).

Shema 14.



Ova metoda se pokazala učinkovitom kako pri oksidaciji elektronima bogatih tako i pri oksidaciji elektronima siromašnih derivata. Autori pretpostavljaju da je mehanizam dehidrogenacije 3,4-dihidropirimidinona uz Ce^{4+} odnosno CAN isti kao i u slučaju dehidrogenacije dihidropirimidina (Shema 15).[97]

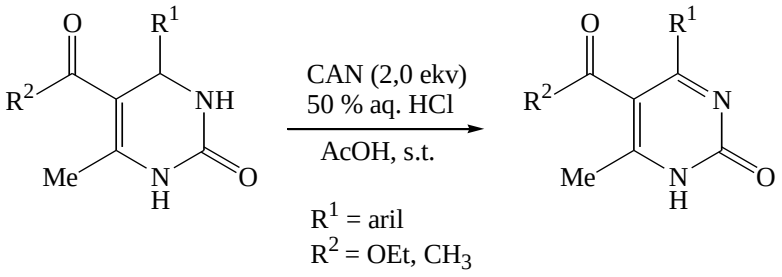
Shema 15.



Nekoliko godina kasnije Karade i suradnici[98] su ispitivali oksidaciju 3,4-dihidropirimidinona uz sustav CAN/HCl pri čemu je razvijena brza, učinkovita i operativno jednostavna metoda oksidacije pri sobnoj temperaturi (Shema 16). Metoda je optimirana na način da se u otopinu octene kiseline i 3,4-dihidropirimidinona, pri sobnoj temperaturi, dodaje 50 % - tna vodena otopina klorovodične kiseline.

U literaturi je poznato kako kombinacija reagensa CAN/HCl može generirati *in situ* kloridni radikal koji djeluje kao oksidirajući agens.[99] No, obzirom da reakcija kloriranja na C-6 metilnoj skupini[100] nije zamijećena, autori pretpostavljaju da se *in situ* u vodenom mediju generira dušična kiselina odgovorna za ovu oksidativnu dehidrogenaciju.[81] Činjenica koja to potkrjepljuje je pad iskorištenja na produktu u slučaju korištenja koncentrirane klorovodične kiseline.

Shema 16.

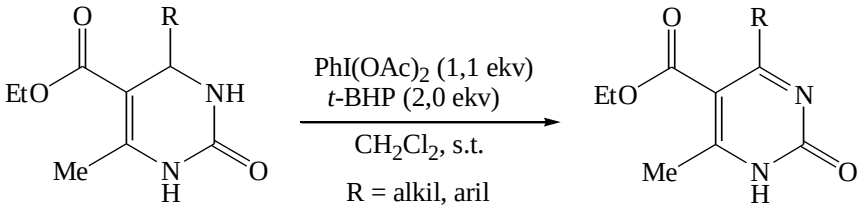


Usporede li se dvije srodne metode oksidacije uz CAN, vidi se kako se pri oksidaciji uz sustav CAN/$NaHCO_3$ koristi više od 2,0 ekv CAN, reakcije traju značajno duže (do 3 sata), potrebno je kontroliranje temperature reakcije (–5 °C do - 0 °C), a pročišćavanje produkta provodi se kromatografijom. Metoda uz sustav CAN/HCl je blaža (reakcije na sobnoj temperaturi), brža (vrijeme reakcija oko 20 minuta), a čisti se produkti mogu jednostavno izolirati precipitacijom u sustavu diklormetan/heksan. Osim toga, u ovom slučaju nije primijećeno stvaranje nepoželjnih nusprodukata kao što su pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dioni i klorirani produkti na C-6 bočnom lancu.

Dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona uz (diacetoksijodo)benzen i t-butilhidroperoksid

Čista i učinkovita oksidativna dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona postignuta je kombinacijom (diacetoksijodo)benzena (DIB) i *t*-butilhidroperoksida (*t*-BHP) u diklormetanu, Shema 17. Ovo je prva poznata metoda koja opisuje reakciju oksidacije 3,4-dihidropirimidinona uz hipervalentni jod.[101]

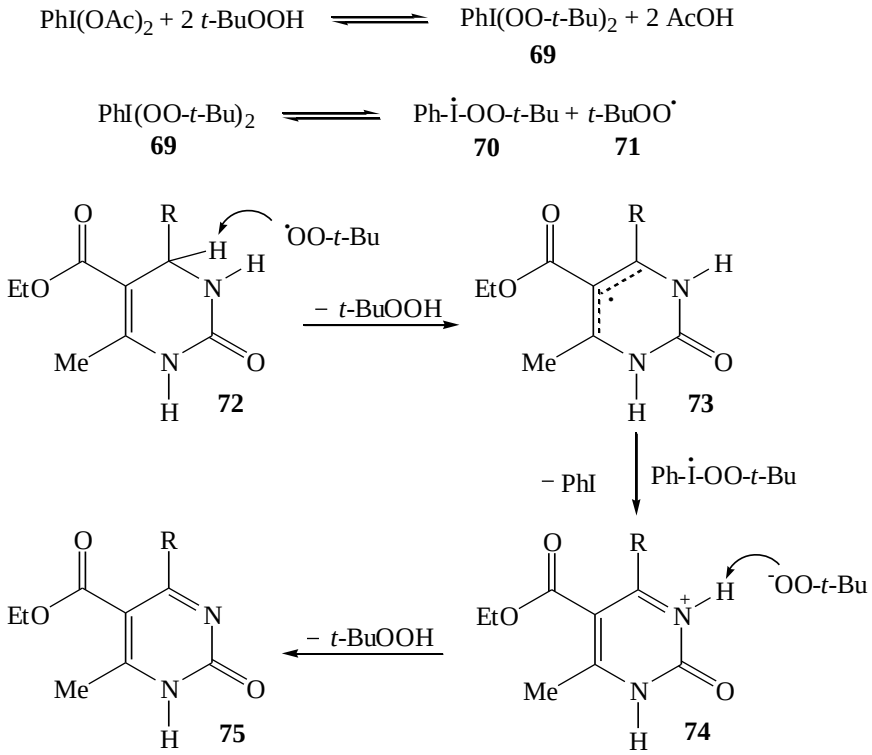
Shema 17.



DIB je vodeći član obitelji reagensa hipervalentnog joda. Ekološki je neškodljiv, jednostavan za rukovanje, komercijalno dostupan, a po reaktivnosti je sličan oksidansima na bazi teških metala.[102] No, DIB nije dovoljno jak oksidans 3,4-dihidropirimidinona i to zbog niske nukleofilne prirode dušika na položaju 3 heterocikličkog prstena. U literaturi je opisano kako se oksidacijska svojstva hipervalentnog joda značajno mijenjaju dodatkom određenih

aditiva.[103,104] Istraživanjem je ustanovljeno kako se dodatkom *t*-BHP kao aditiva u reakcijsku smjesu dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona znatno olakšava, a najviša iskorištenja postižu se pri molarnom omjeru reagensa DIB : *t*-BHP = 1 : 2. Metoda je primijenjena na različitim 3,4-dihidropirimidinonima i to s arilnim i alkilnim supstituentima na C-4 položaju. Zabilježeno je kako derivati i s elektrondonirajućim i s elektronodvlačećim supstituentima daju odgovarajuće produkte u dobrim do izvrsnim iskorištenjima (72 % - 84 %) bez formiranja dealkilacijskih produkata.

Shema 18.

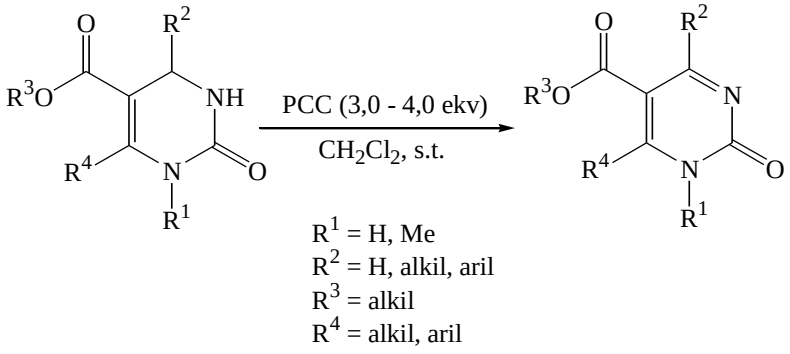


Prema pretpostavljenom mehanizmu, izmjenom liganada između (diacetoksijodo)benzena i *t*-butilhidroperoksida nastaje intermedijer **69**, koji potom homolitičkim cijepanjem hipervalentne jod(III)-peroksi veze daje jodanil radikal **70** i *t*-butilhidroperoksi radikal **71** (Shema 18).[105] Mehanizam dehidrogenacije zatim uključuje napad *t*-butilhidroperoksi radikala **71** na vodik na položaju C-4 3,4-dihidropirimidinona **72** pri čemu nastaje rezonancijom stabiliziran radikal **73** koji se zatim konvertira jednostavnim prijenosom elektrona u oblik iminijevog iona **74**. Naposljetku, *t*-butilhidroperoksi anion, koji djeluje kao baza, napada N-H proton intermedijera **74** nakon čega nastaje dihidropirimidin **75**.

Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona s piridinijevim klorkromatom

4-Nesupstituirani kao i 4,6-aril/alkil-3,4-dihidropirimidinoni oksidirani su selektivnom i blagom metodom, u diklormetanu pri sobnoj temperaturi, pomoću piridinijevog klorkromata (PCC) pri čemu su dobiveni odgovarajući derivati, Shema 19.[106] Čisti reakcijski profili i jednostavna izolacija produkata čine ovu metodu atraktivnim izborom pri dehidrogenaciji 3,4-dihidropirimidinona.

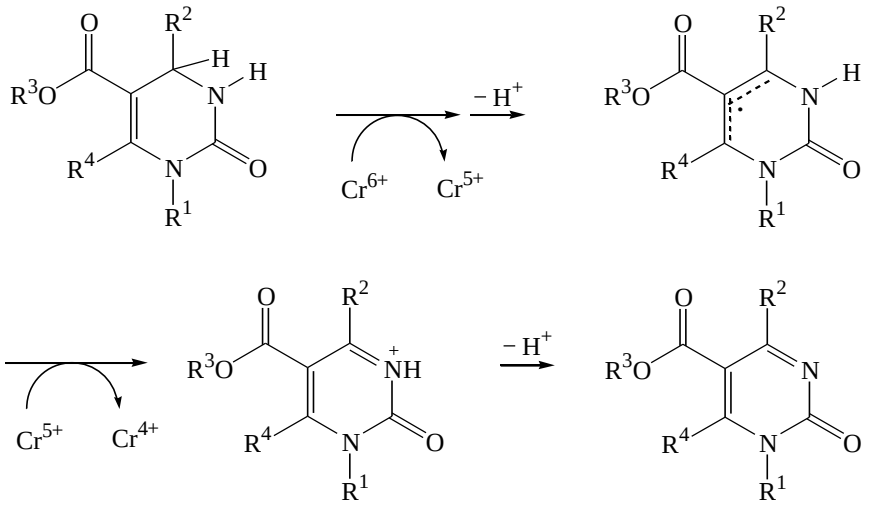
Shema 19.



Iako njegova primjena općenito u svrhu oksidacije nije velika, PCC se najčešće koristi pri selektivnoj oksidaciji alkohola u aldehide, dok ostali reagensi u tom slučaju pokazuju znatno slabiju selektivnost.[107] Nedostatak korištenja PCC je njegova toksičnost. Razvojem metode, Singh i suradnici došli su do podatka kako 3,0 ekv PCC predstavlja njegovu optimalnu količinu pri čemu se oksidacijom 3,4-dihidropirimidinona dobiju relativno dobra iskorištenja (60 % - 79 %) na izoliranom produktu. Nadalje, u usporedbi s literaturnim protokolima, ne nastaju nusprodukti nastali C-4/C-6 dealkilacijom[77] što govori kako metoda tolerira funkcionalne varijacije na položajima C-4, C-5 i C-6 dihidropirimidinonske jezgre.

Mehanizam dehidrogenacije 3,4-dihidropirimidinona sa PCC nije potvrđen, s obzirom da priroda reduciranog kromovog oblika nije ispitivana,[108] no pretpostavlja se da je riječ o kromovom dioksidu ili nekom drugom intermedijeru formiranom iz kromovog dioksida i piridinijevog klorida. Ako je tome zaista tako, mogla bi biti riječ o dvostrukom prijenosu elektrona kako je predloženo Shemom 20.

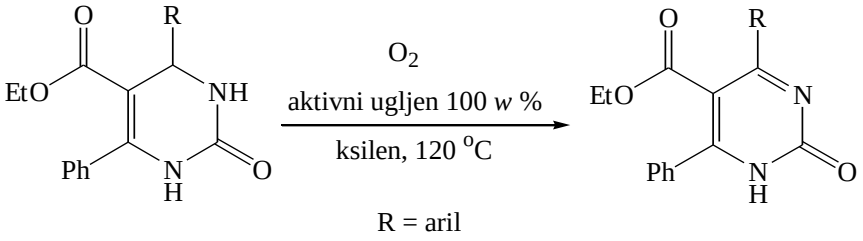
Shema 20.



Oksidativna aromatizacija uz sustav aktivni ugljen/molekularni kisik

Učinkovita priprava supstituiranih pirimidin-2(1*H*)-ona provedena je oksidativnom aromatizacijom 3,4-dihidropirimidinona uz sustav aktivni ugljen/molekularni kisik, kako je prikazano Shemom 21.[109]

Shema 21.



U prvom je koraku ispitan utjecaj količine aktivnog ugljena na oksidaciju i to u ksilenu kao otapalu, pri 120 °C, tijekom 26 sati. U odsutnosti aktivnog ugljena, dobiveno je samo 32 % etil 4,6-difenil-pirimidin-2(1*H*)-on-5-karboksilata. Iskorištenje na produktu povećano je na 70 % uz prisutnost aktivnog ugljena od 50 *w* % pod istim uvjetima reakcije, dok je uz korištenje 100 *w* % aktivnog ugljena produkt dobiven u iskorištenju od 78 % (Tablica 1).

Na temelju navedenih preliminarnih rezultata, različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona oksidirani su u atmosferi kisika pri 120 °C, tijekom 20 - 48 sati, koristeći 100 *w* % aktivnog ugljena. Autori su zamijetili kako je prisutnost arilne skupine na položajima C-4 i C-6 azaheterocikličke jezgre ključna za dobivanje visokih iskorištenja ove reakcije.

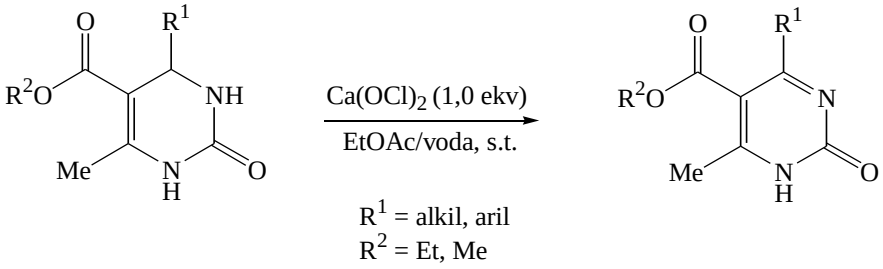
Tablica 1. Utjecaj količine aktivnog ugljena na iskorištenje reakcije.

	w / %	Iskorištenje / %
1	0	32
2	50	70
3	100	78

Oksidativna dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona s kalcijevim hipokloritom

Tamaddon i suradnici[82] su proučavali oksidativnu dehidrogenaciju 3,4-dihidropirimidinona uz kalcijev hipoklorit [$Ca(OCl)_2$] u vodenom mediju pri sobnoj temperaturi. Različito 4-alkil/aril-supstituirani 3,4-dihidropirimidinoni uspješno su oksidirani tijekom 15 - 35 minuta u odgovarajuće pirimidinone (75 % - 96 %) i to bez stvaranja neželjenih nusprodukata, Shema 22.

Shema 22.



Većina do sad objavljenih metoda oksidativne aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona daleko je od *in vivo* fizioloških uvjeta te je za njih potrebna, ili se tijekom reakcije proizvodi, velika količina otrovnog i ekološki opasnog otpada. Osim toga, nedostatak istraživanja o dehidrogenaciji ovih spojeva tijekom njihove aktivnosti blokiranja kalcijevih kanala i metabolizma općenito, potaknuo je ovu skupinu znanstvenika na istraživanje njihove dehidrogenacije s oksidansom koji u sebi sadrži kalcij. Kalcijev hipoklorit je jeftina hipokloritna sol, stabilnija i jednostavnija za korištenje od natrijevog hipoklorita, a koristi se pri oksidaciji raznih funkcionalnih skupina.[110-112] Osim toga, kalcijev hipoklorit je učinkovit i ekološki neškodljiv oksidans.

Tijekom inicijalnih ispitivanja gdje je kao modelna molekula poslužio nifedipin, 1,4-dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala, autori su ispitali niz oksidacijskih sredstava imitirajući gotovo *in vivo* reakcijske uvjete. Usprkos visokom oksidacijskom potencijalu upotrijebljenih oksidansa, stehiometrijska količina $Ca(OCl)_2$ pokazala je superiornost u

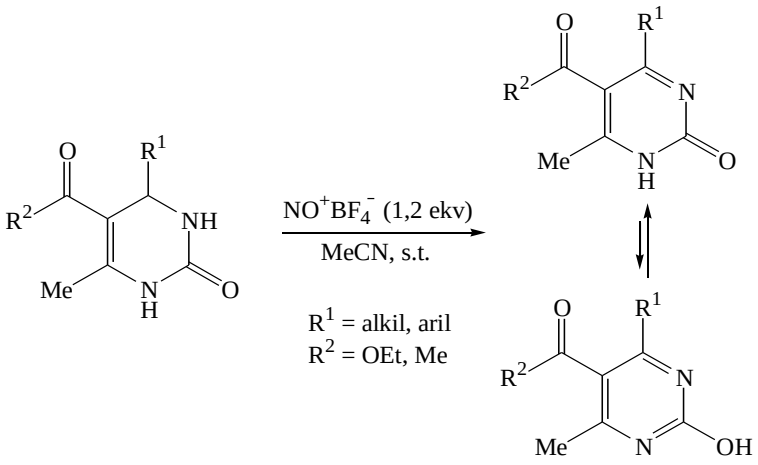
usporedbi s ostalim ispitanim oksidacijskim sredstvima pri čemu je nifedipin oksidiran na sobnoj temperaturi tijekom 15 minuta u vodenom mediju (H_2O/EtOAc) kao otapalu. Za usporedbu, oksidacija uz 2,0 ekv natrijevog hipoklorita (NaOCl) tekla je značajno sporije.

Autori pretpostavljaju da afinitet ovog blokatora kalcijevih kanala prema Ca^{2+} uzrokuje efekt koji dovodi do njegove brze oksidacije elektrofilnim Cl^+. Prema tome, visoko elektrofilni Cl^+ kalcijevog hipoklorita veže se s dušikom dihidropiridinskog prstena pri čemu se formira 1,4-dihidropiridinijev klorid koji u bazičnim uvjetima reakcije gubi H^+ te se formira *N*-kloro derivat. Tamaddon i Razmi pretpostavljaju da je mehanizam dehidrogenacije 3,4-dihidropirimidinona sličan opisanoj oksidaciji nifedipina.

Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona s nitrosonijevim tetrafluorboratom

3,4-Dihidropirimidinoni su ovom metodom oksidirani uz 1,2 ekv nitrosonijevog tetrafluorborata ($NO^+BF_4^-$) u acetonitrilu, pri sobnoj temperaturi, pri čemu su postignuta iskorištenja iznad 99 % uz trajanje reakcija od 0,7 - 5 sati, Shema 23.[113]

Shema 23.



Liang i suradnici su ispitivanjem pogodnosti različitih otapala za ovu reakciju zaključili slijedeće:

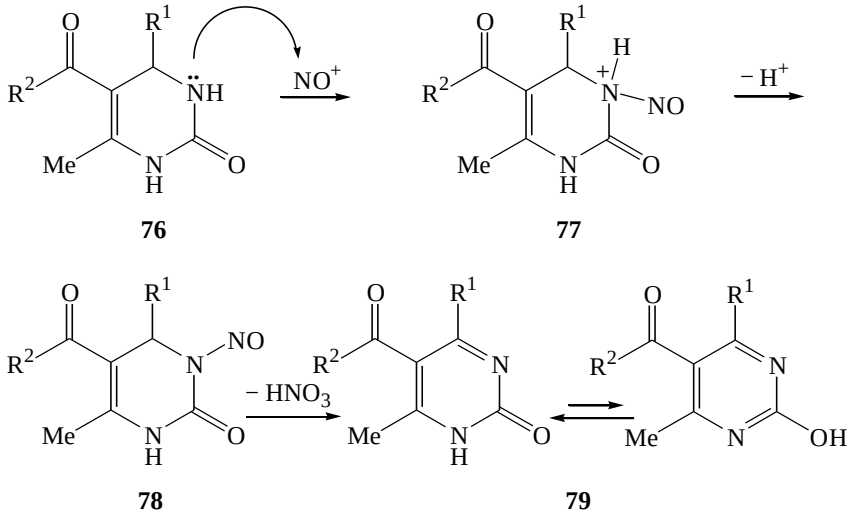
i) Aprotična i polarna otapala kao što su diklormetan i acetonitril u kojima su 3,4-dihidropirimidinoni i nitrosonijev tetrafluorborat relativno topivi, povoljna su za nastajanje produkata.

ii) Aprotična i nepolarna otapala poput kloroforma i dietiletera u kojima su 3,4-dihidropirimidinoni i nitrosonijev tetrafluorborat manje topivi, nepovoljna su za reakciju.

iii) Protična otapala, kao što je metanol, blokiraju reakciju oksidacije.

Poznato je da polarna otapala mogu stabilizirati ion kroz interakciju disperzije naboja. Još važnija uloga polarnih otapala je stvaranje intermolekularne vodikove veze između *N*-amido vodika i otapala kao npr. N-H…N vodikove veze u acetonitrilu koje poboljšavaju nukleofilnost *N*-amida.[114-116] Iako protična otapala s visokom dielektričnom konstantom, kao što je metanol, favoriziraju nastajanje vodikove veze, do reakcije nije došlo. To se može objasniti nastankom N-H…O-H…O vodikove veze[114-117] koja blokira približavanje NO^+ vrste dušiku na položaju 3 dihidropirimidinona.

Shema 24.

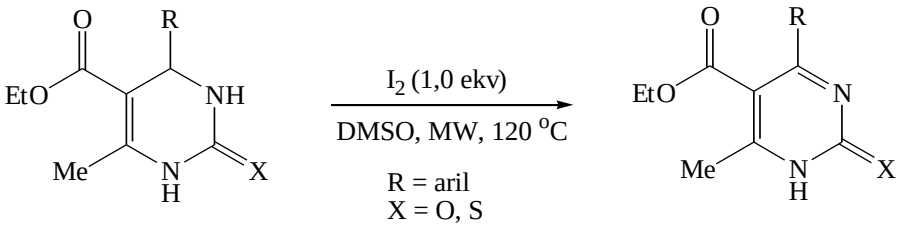


Pretpostavlja se da se NO^+ ponaša i kao oksidans i kao jak elektrofil. Na temelju objašnjenog učinka otapala zaključuje se da je transfer NO^+ do nukleofilnog centra supstrata **76**, odnosno dušika *N*-3 sa slobodnim parom elektrona, najvjerojatnije prvi korak u procesu oksidacije, a posljedica je formiranje *N*-nitrozo kationa **77**. Deprotonacija **77** rezultira formiranjem *N*-nitrozo spoja **78** kao intermedijera. Slijedeći korak pri reakciji oksidacije je uklanjanje molekule HNO i to protona na položaju 4 i nitrozo skupine na položaju 3 intermedijera **78** u kiselim uvjetima, rezultat čega je produkt **79** (Shema 24). S obzirom da se NO^+ ponaša kao oksidans dvaju elektrona ($NO^+ \rightarrow NO^-$), za ovu reakciju oksidacije teoretski je potreban 1 ekv NO^+.

Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona jodom

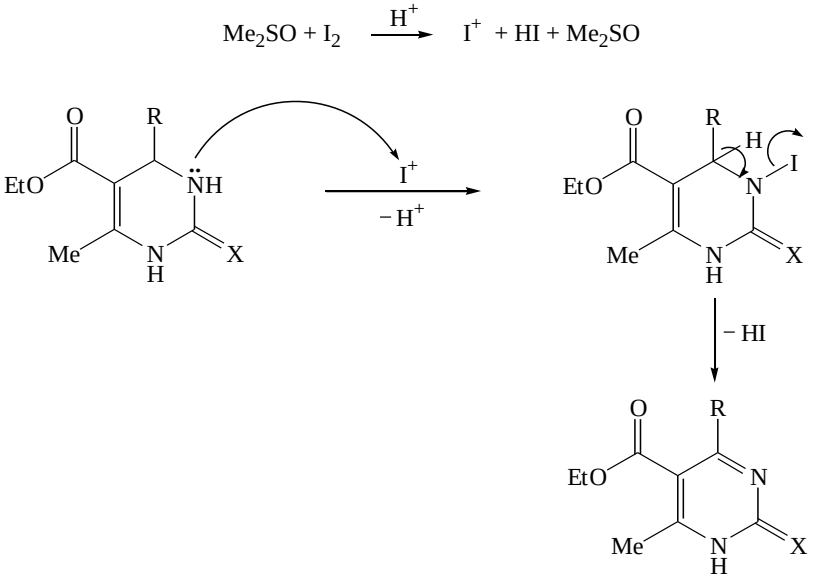
Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona molekularnim jodom (1,0 ekv), u dimetil sulfoksidu, uz mikrovalno zračenje pri 120 °C, pokazala se brzom i jednostavnom metodom, rezultirajući visokim iskorištenjima (67 % - 94 %) u kratkom vremenskom periodu od svega 5 - 7 minuta (Shema 25).[118]

Shema 25.



Molekularni jod je ekološki neškodljiv, jeftin, netoksičan, neosjetljiv na zrak i vlagu te ga je iz reakcijske smjese moguće vrlo jednostavno ukloniti uz pomoć tiosulfata. Predloženi mehanizam (Shema 26) reakcije ukazuje na formiranje jodonijum iona[119] koji pri 120 °C katalizira reakciju. Boja reakcijske smjese, koja je do samog kraja postojana, ukazuje na regeneraciju joda.

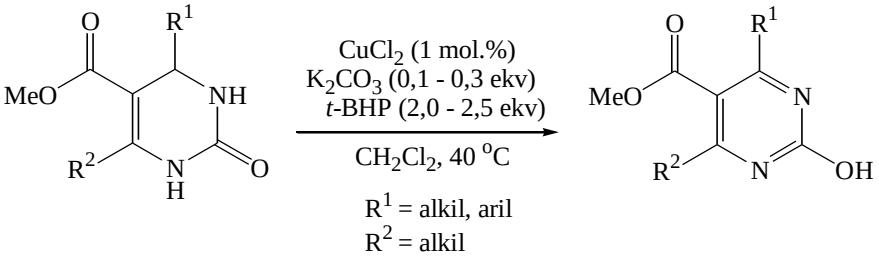
Shema 26.



Oksidativna dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona uz t-butilhidroperoksid, katalizirana bakrovim(II) kloridom

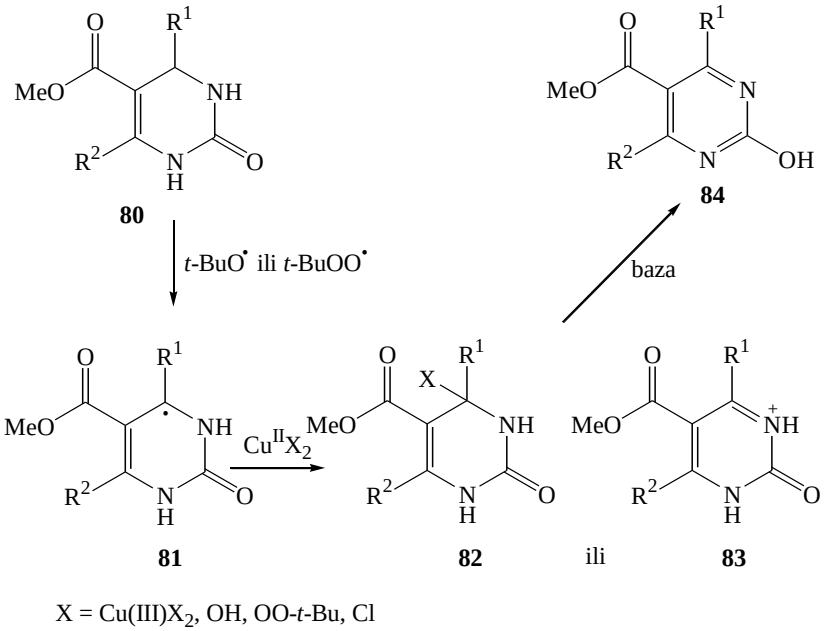
Yamamoto i suradnici[120] su razvili praktičnu metodu oksidativne dehidrogenacije uz katalitičke količine bakrovog(II) klorida ($CuCl_2$, 1 mol.%), kalijev karbonat (K_2CO_3, 0,1 - 0,3 ekv) i *t*-butilhidroperoksid (*t*-BHP, 2,0 - 2,5 ekv) kao oksidativno sredstvo u diklormetanu pri 40 °C (Shema 27). Pojedini dehidrogenirani produkti dobiveni su u iskorištenju i do 97 %, no uz poprilično dugotrajne reakcije od 15 - 24 sata.

Shema 27.



Ovaj postupak pokazao se primjenjiv kako pri oksidaciji dihidropirimidinona tako i pri oksidaciji većine dihidropirimidina. Metoda je primjenjiva na derivatima i s alkilnim i s arilnim supstituentima koji posjeduju različita elektronska svojstva, što nije slučaj kada je riječ o supstratima koji na svojoj strukturi imaju vezane oksidativno osjetljive funkcionalne skupine.

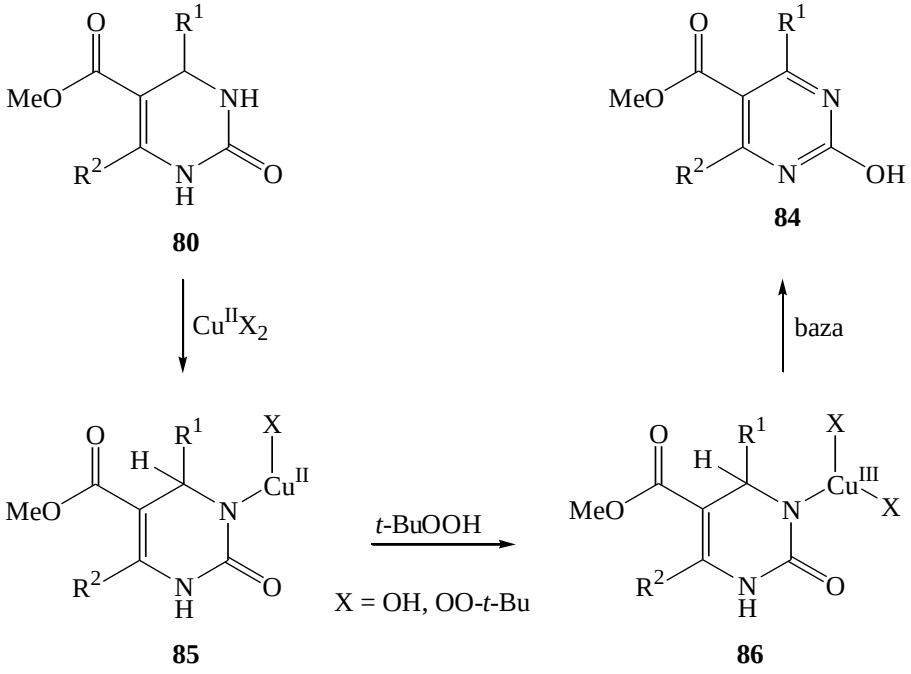
Shema 28.



Mehanističke pretpostavke temeljene su na poznatim oksidacijama pod analognim reakcijskim uvjetima. U literaturi je poznato kako soli bakra (kao i paladija, platine, kobalta, željeza, itd.) u kombinaciji s bazom iz *t*-BHP generiraju *t*-butilperoksi radikal (*t*-BuOO$^{\bullet}$) ili *t*-butoksi radikal (*t*-BuO$^{\bullet}$).[121-123]

Jedna mogućnost (Shema 28) je da se napad na vodik događa na položaju C-4 dihidropirimidinonskog sustava (**80**) pri čemu nastaje intermedijer **81**. Radikalni intermedijer **81** potom reagira s $Cu^{II}X_2$ pri čemu nastaje radikal **82** ili iminijev ion **83**. Naknadnom, bazom promoviranom eliminacijom ili deprotonacijom nastaje aromatizirani produkt **84**.

Shema 29.



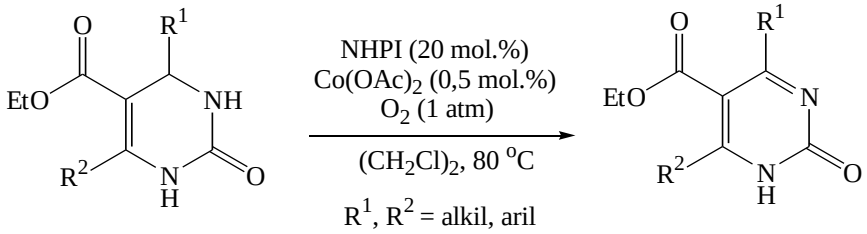
Alternativno predloženi mehanizam temelji se na metalom kataliziranoj dehidrogenaciji primarnih ili sekundarnih amina[124-126] koji uključuje inicijalnu izmjenu liganada između $Cu^{II}X_2$ i dihidropirimidinona **80** (Shema 29). Naknadnom oksidacijom generira se prijelazni Cu^{III} kompleks **86** koji reduktivnom eliminacijom daje produkt **84** uz istovremenu regeneraciju katalizatora.

Aerobna dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona katalizirana s N-hidroksiftalimidom i kobaltovim(II) acetatom

4-Supstituirani dihidropirimidinoni koji na svojoj strukturi nose različite alkilne ili arilne skupine po prvi puta su, ovom metodom, učinkovito aerobno oksidirani u odgovarajuće pirimidinone. Produkti su dobiveni u iskorištenjima do 90 % i to uz molekularni kisik te katalitičke količine *N*-hidroksiftalimida (NHPI, 20 mol.%) i kobaltovog(II) acetata [$Co(OAc)_2$, 0,5 mol.%] u 1,2-dikloretanu pri 80 °C (Shema 30).[127]

Aminoksil radikali ili njihovi prekursori, kao NHPI, opsežno su ispitivani u aerobnoj oksidaciji/oksigenaciji ugljikovodika, alkohola i amina. Međutim, primjena NHPI u aerobnoj oksidaciji heterocikličkih spojeva jedva da je istraživana. Nedavno je objavljen znanstveni rad o njegovoj primjeni u svrhu aerobne oksidativne dehidrogenacije Hantzschovih dihidropiridina i pirazolina te sintezi benzoksazola, benzotiazola i benzimidazola gdje su došle do izražaja njegove izvrsne performanse.[128-130] U svrhu proširenja njegove primjene, ispitana je dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona aerobnom oksidacijom uz pomoć NHPI kao katalizatora. Ishii i suradnici su uočili kako prisutnost male količine prijelaznih metala, kao što su Mn^{II} i Co^{II} može značajno povećati oksidacijski kapacitet sustava NHPI/O_2 pri oksidaciji ugljikovodika.[131,132] Isti učinak mogao se očekivati u slučaju oksidacije 3,4-dihidropirimidinona. Doista, kada je reakcijskoj smjesi dodana sol prijelaznog metala, točnije $Co(OAc)_2$, zabilježeno je značajno ubrzanje reakcije uz mnogo veću konverziju i iskorištenje.

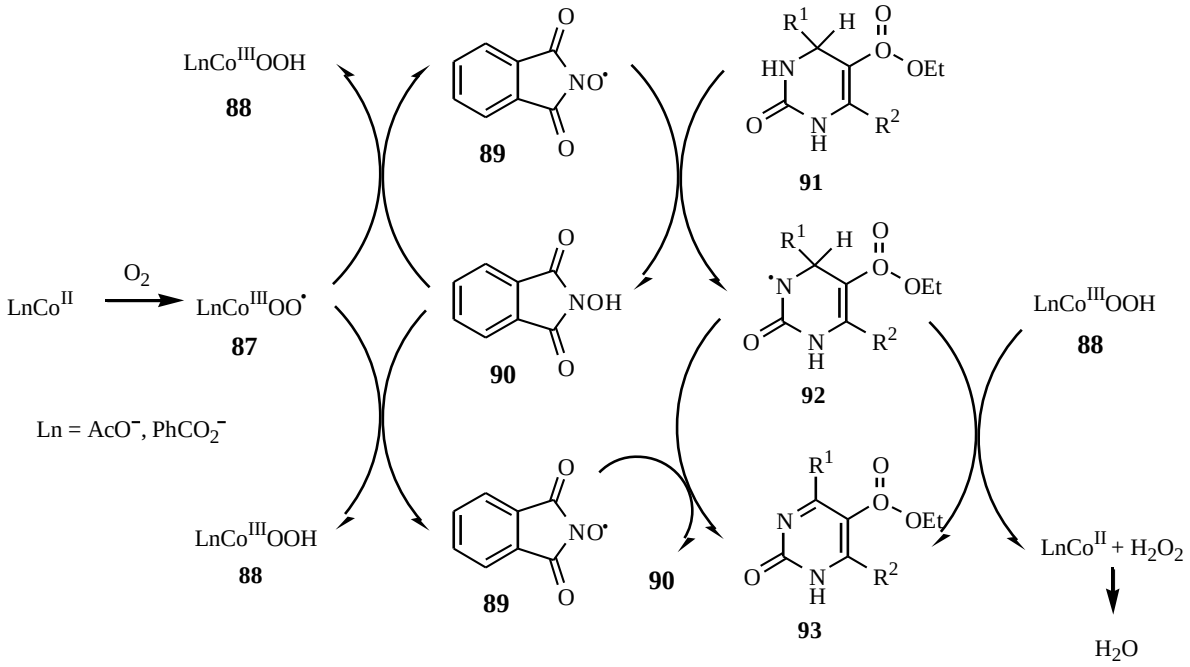
Shema 30.



Pretpostavka je da se NHPI-om katalizirane aerobne oksidacije 3,4-dihidropirimidinona provode slobodno radikalskim lančanim procesom (Shema 31). Inicijalni korak bio bi generiranje Co^{III}-OOH kompleksa (**88**) i ftalimid-*N*-oksil radikala (**89**) i to prijenosom vodika s NHPI (**90**) na O_2. Co^{II} pri tom ubrzava ovaj korak vežući se s O_2 pri čemu se formira radikal Co^{III}-$OO^{\bullet}$ (**87**). Ovaj kompleks mnogo učinkovitije napada vodik iz NHPI (**90**), nego što bi to mogao sam kisik. U slijedećem koraku, **89** napada vodik iz *N*-H veze 3,4-dihidropirimidinona

91 posljedica čega je generiranje radikala **92**. Jaka pokretačka sila aromatizacije čini napad na drugi atom vodika radikala **92**, od strane **89** i/ili Co^{III}-OO kompleksa (**87**/**88**) vrlo učinkovit. Kompleks **88** se u ovom slučaju reducira s NHPI (**90**) ili intermedijerom **92** pri čemu nastaje Co^{II} i vodikov peroksid koji je u ovim uvjetima nestabilan i raspada se u vodu. Konačni produkt jest pirimidinon **93**.

Shema 31.



Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona uz peroksidisulfatni ion

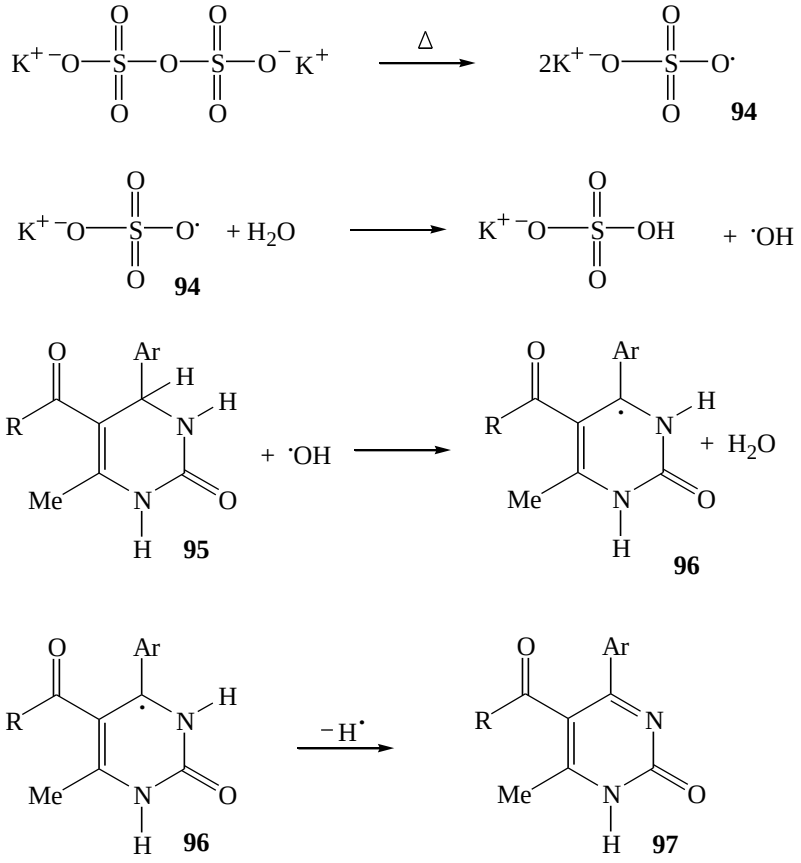
Peroksidisulfatni ion ($S_2O_8^{2-}$) je poznat kao jedan od najjačih sredstava korištenih u svrhu oksidacije u vodenim i organskim protičnim otapalima s redoks potencijalom od oko -2,01 V.[133,134] Smjese metalnih soli s kalijevim peroksidisulfatom obično se koriste kao izvor radikala u vodenim otopinama.[135] Vjeruje se da se toplinskom razgradnjom peroksidisulfatnog iona formira sulfatni radikal koji potom može napasti vodik iz vode pri čemu nastaje hidroksilni radikal.[136] Hidroksilni radikal zatim sudjeluje u dehidrogenaciji molekula. Cijepanje veze O-O u $S_2O_8^{2-}$ anionu ima relativno visoku energiju aktivacije i to oko 130 kJ mol^{-1}, a kako je cijepanje te veze na sobnoj temperaturi relativno sporo, prihvatljive brzine oksidacije postižu se iznad 50 °C.[137,138]

$$2SO_4^{2-} \rightarrow S_2O_8^{2-}(aq) + 2e^-$$

Primjena peroksidisulfatnog iona u oksidacijske svrhe u organskoj sintezi intenzivno se istražuje, a do sad je korišten pri oksidaciji alkil/arilnih sulfida u odgovarajuće sulfokside,[139] pri oksidaciji 1,4-dihidropiridina u odgovarajuće derivate piridina,[140] pri slobodnoj radikalskoj degradaciji kitozana[141] i pri pripremi polimera/silikata nanokompozita.[142]

Na temelju rezultata dobivenih pri oksidaciji 3,4-dihidropirimidinona sa $S_2O_8^{2-}$, posebno zbog činjenice da do reakcije oksidacije ne dolazi na sobnoj temperaturi, predložen je mehanizam kako prikazuje Shema 32.

Shema 32.



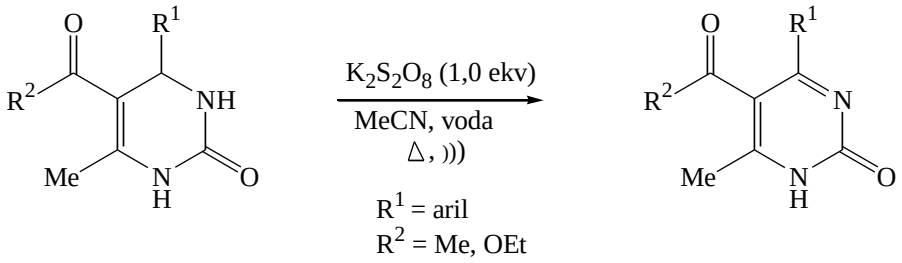
Termičkim raspadom najslabije veze O-O u kalijevom peroksidisulfatu nastaju sulfatni radikali (**94**), koji u reakciji s atomom vodika iz vode daju hidroksilni radikal. Pretpostavlja se da je oksidacija 3,4-dihidropirimidinona inicirana napadom hidroksilnog radikala na vodik na položaju 4 pirimidinskog prstena **95** pri čemu nastaje radikalski dihidropirimidinoil intermedijer **96** i voda. Zapaženi utjecaj supstituenata na C-4 položaju na brzinu reakcije ukazuje na to kako je uklanjanje atoma vodika iz kovalentnije C-H veze jednostavnije u usporedbi s manje kovalentnom *N*-H vezom. Ovaj korak je ujedno i najsporiji korak reakcije. Gubitkom još jednog atoma vodika, nastaje odgovarajući pirimidinon **97**. Ispitivanjem

aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona uz prisustvo $S_2O_8^{2-}$ naširoko su se bavili Memarian i suradnici.[143-146]

Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona s peroksidisulfatnim ionom uz primjenu ultrazvuka

Oksidacija derivata 5-acetil (R^2 = Me)[143] i 5-karboksi (R^2 = OEt)[144] 3,4-dihidropirimidinona uspješno je provedena uz kalijev peroksidisulfat ($K_2S_2O_8$, 1,0 ekv) u smjesi acetonitrila i vode kao otapalu, ψ (acetonitril, voda) = 10 : 2. Metoda je poboljšana djelovanjem ultrazvuka i toplinske energije, a reakcije su provedene pri 70 °C kako je prikazano Shemom 33. Ovom metodom postignuta su iskorištenja i do iznad 90 % uz trajanje reakcija od 5 - 40 minuta, ovisno o prirodi supstituenata na položajima C-4 i C-5 heterocikličkog prstena. Na temelju činjenice da u suhom acetonitrilu ne dolazi do reakcije, Memarian i suradnici su zaključili kako je prisutnost određene količine vode u ovom slučaju neophodna. Naime, kalijev peroksidisulfat je u suhom acetonitrilu, čak i na temperaturi povrata otapala, netopiv.

Shema 33.



Ultrazvuk je zvuk čija je frekvencija iznad gornje granice čujnosti za normalno ljudsko uho, a koja iznosi 20 kHz. Utjecaj ultrazvuka na različite reakcije naširoko je istraživan tijekom posljednja tri desetljeća, a primjenjuje se za poboljšanje karakteristika klasičnih metoda organske kemije u čiju svrhu se koriste skupi i korozivni reagensi, za reakcije koje dugo traju, za reakcije koje se odvijaju pri visokim temperaturama te za reakcije koje rezultiraju nezadovoljavajućim iskorištenjima.[147]

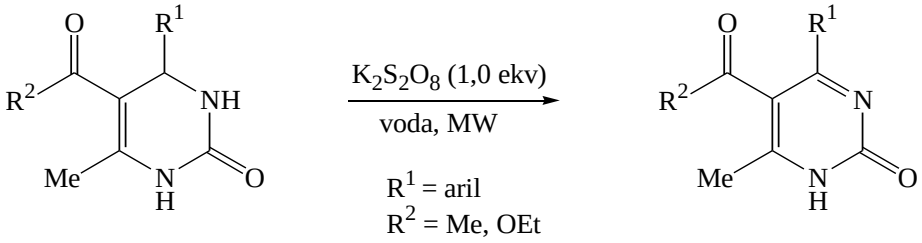
Prema rezultatima istraživanja znanstvenika Pricea i Cliftona,[148] ultrazvuk značajno ubrzava proces razgradnje peroksidisulfatnog iona. Memarian i suradnici su usporedbom dviju metoda, ultrazvukom potpomognute termičke oksidacije 3,4-dihidropirimidinona[143,144] s termičkom metodom oksidacije[145] istih spojeva, zaključili kako ultrazvuk značajno povećava brzinu oksidacije i to na temelju efektivnog prijenosa tvari primjenom zvučnih valova, odnosno savršene homogenizacije reaktanata kao i na temelju efekta stvaranja odnosno

pucanja nastajućih mjehurića posljedica čega je razvoj visokih temperatura i tlakova unutar reakcijske smjese. Usporedbom brzine oksidacije 5-acetil-3,4-dihidropirimidinona s brzinom oksidacije 5-karboksi-3,4-dihidropirimidinona, bilo pod termičkim ili sono-termičkim uvjetima, došlo se do zaključka kako su reakcije u potonjem slučaju brže.

Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona s peroksidisulfatnim ionom uz mikrovalno zračenje

Razvijen je jednostavan i ekonomičan postupak oksidacije derivata 3,4-dihidropirimidinona uz $K_2S_2O_8$ (1,0 ekv) u vodi uz mikrovalno zračenje (900 W). Zabilježene brzine reakcija uz prisutnost mikrovalova (1 - 8 minuta) u usporedbi s brzinama reakcija zabilježenim pri temperaturi povrata otapala, kao i u usporedbi s brzinama reakcija uz upotrebu ultrazvuka, su zamjetno brže, pri čemu su postignuta iskorištenja na produktu od oko 90 % (Shema 34).[146]

Shema 34.



Memarian i suradnici su prilikom istraživanja metode uočili da osim što prisutnost acetilne skupine u odnosu na karboetoksi skupinu na položaju 5 pirimidinonskog prstena smanjuje brzinu oksidacije, priroda dodatnog supstituenta (elektrondonorska ili elektronodvlačeća skupina) i njegov položaj (*ortho*-, *meta*- ili *para*-) na C-4 fenilnom prstenu dihidropirimidinonske jezgre također utječe na brzinu reakcije.

Kemoselektivna dehidrogenacija 3,4-dihidropirimidinona s 1,4-bis(trifenilfosfonij)-2-buten peroksodisulfatom

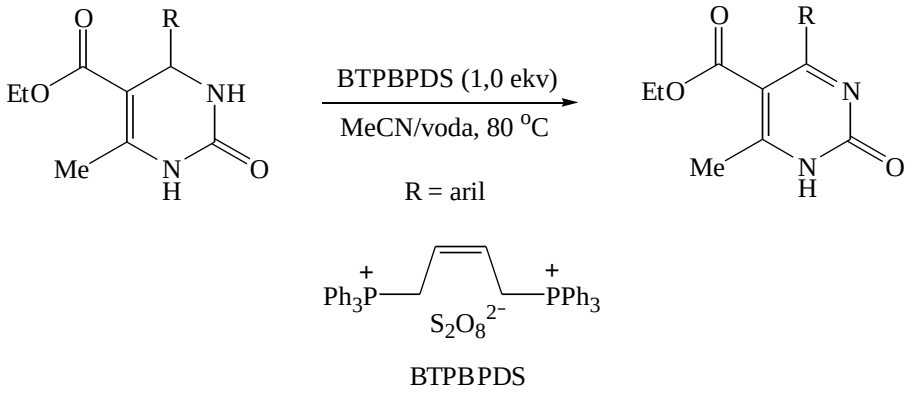
Gorjizadeh[149] je razvila učinkovitu metodu konverzije 3,4-dihidropirimidinona u odgovarajuće pirimidinone uz 1,4-bis(trifenilfosfonij)-2-buten peroksodisulfat (BTPBPDS, 1,0 ekv) pri 80 °C, Shema 35. U funkciji otapala se najboljim rješenjem pokazala smjesa acetonitrila i vode, ψ (acetonitril, voda) = 5 : 2. Odgovarajući produkti dobiveni su u visokom

iskorištenju (79 % - 91 %), a reakcije oksidacije trajale su od 50 - 110 minuta, ovisno o derivatu.

Kako je ranije napomenuto, peroksodisulfatni ion je vrlo dobar oksidans koji uglavnom služi u svrhu oksidacije spojeva u vodenim otopinama. Unatoč velikoj praktičnosti korištenja $K_2S_2O_8$, $Na_2S_2O_8$ i $(NH_4)_2S_2O_8$ i njihovom relativno visokom oksidacijskom potencijalu, mnoge reakcije oksidacije uz peroksodisulfatni ion ne provode se željenom brzinom tako da je, u posljednje vrijeme, veliku pažnju znanstvenika privukla modifikacija metoda baziranih na $K_2S_2O_8$.[150,151]

BTPBPDS, jeftin i ekološki siguran reagens, nedavno je ispitivan pri sintezi 2,5-disupstituiranih-1,3,4-oksadiazola, pri jodiranju aromatskih spojeva, sintezi fenacil tiocijanata i fenacil azida kao i pri sintezi *β*-nitrato alkohola. BTPBPDS se lako priprema dodavanjem vodene otopine kalijevog peroksodisulfata u otopinu 1,4-bis(trifenilfosfonij)-2-buten diklorida u vodi. Ova krutina bijele boje je vrlo stabilna i može se čuvati tako da mjesecima ne izgubi reaktivnost. Topiva je u acetonitrilu, metanolu, diklormetanu, kloroformu i etilacetatu, a blago je topiva u kloroformu i dietil eteru.

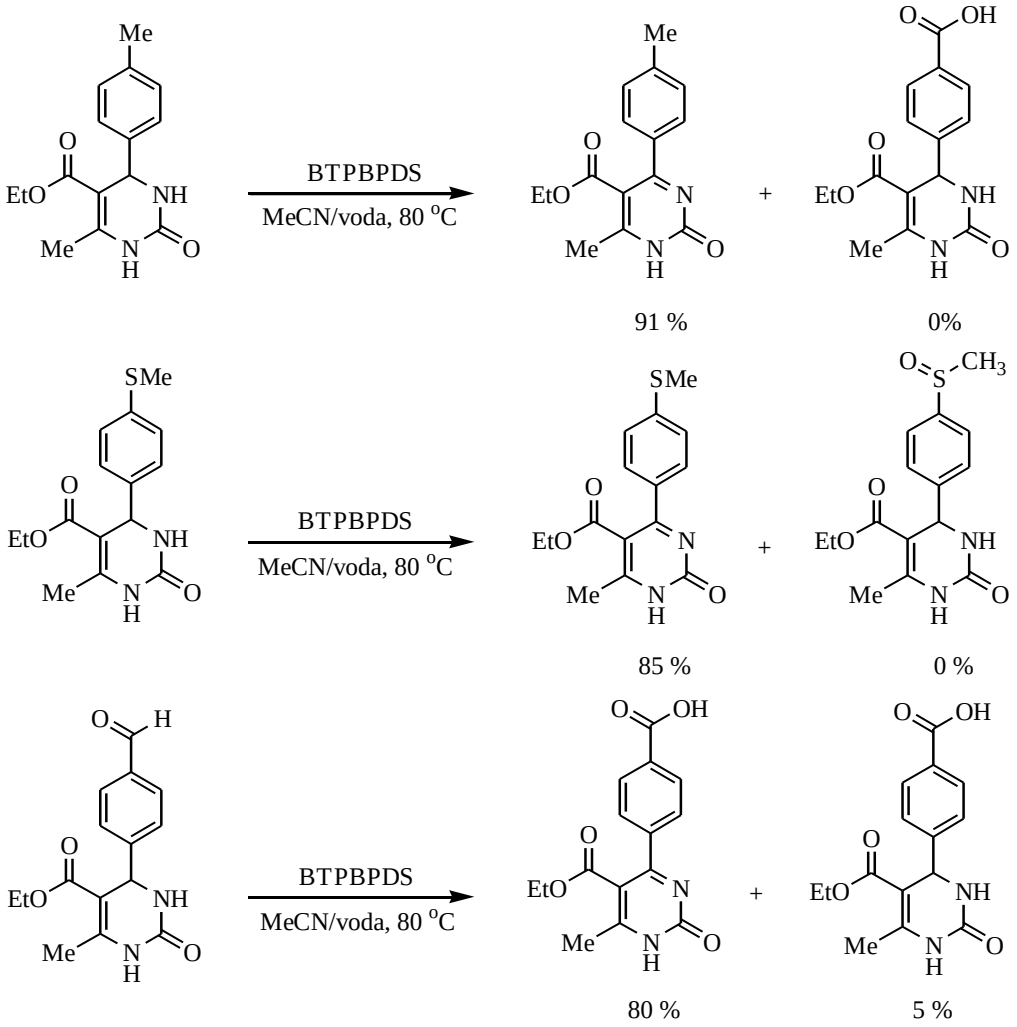
Shema 35.



Pri oksidaciji 3,4-dihidropirimidinona koji na svojoj strukturi nose bilo elektron odvlačeće ili elektron donirajuće supstituente na arilnoj jedinici, nije zabilježena nikakva razlika, a produkti su dobiveni u visokim iskorištenjima. Alifatski supstituenti, kao što su propil ili cikloheksil na C-4 položaju 3,4-dihidropirimidinona te C-4 aril supstituirani derivati, ovom metodom su oksidativno dehidrogenirani bez nastanka bilo kakvih kontaminacijskih dealkilirajućih nusprodukta. Zanimljivo je napomenuti i da je pri oksidaciji 3,4-dihidropirimidinona koji na svojoj strukturi posjeduju oksidativno labilne funkcionalne skupine, kao što su sulfidna, alkilna i aldehidna, pomoću ovog sustava reagensa postignuta

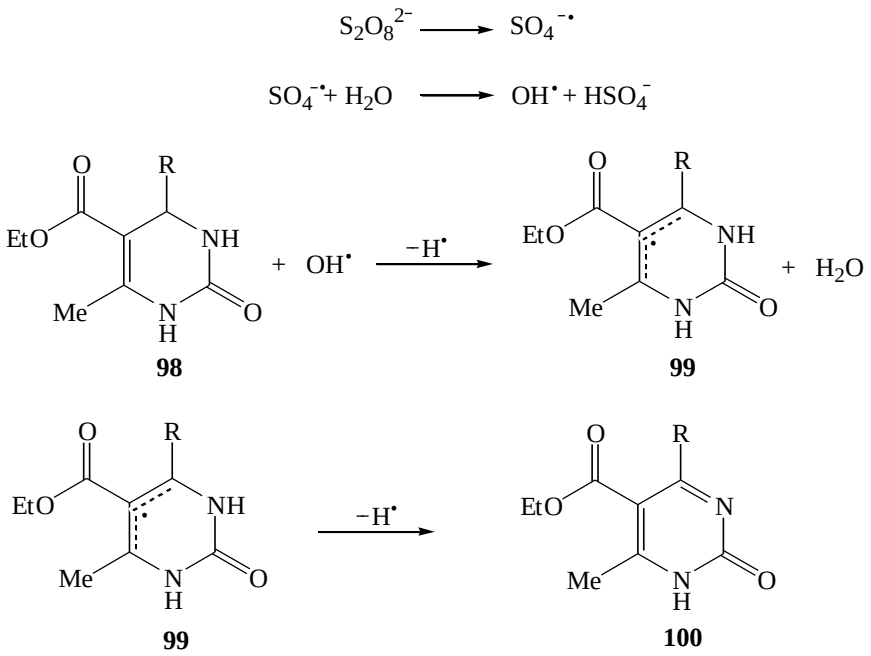
visoka kemoselektivnost (Shema 36), kakva pri oksidaciji dihidropirimidinona dosad u literaturi nije zabilježena.[149]

Shema 36.



Prema mehanizmu koji je predložila Gorjizadeh (Shema 37), u prvom stupnju reakcije dolazi do oksidacije vode i to sulfatnim radikalnim anionom, rezultat čega je nastanak hidroksilnog radikala. U reakciji hidroksilnog radikala s 3,4-dihidropirimidinona **98** nastaje dihidropirimidonil radikal **99**. Naknadnom eliminacijom još jednog atoma vodika dolazi do formiranja odgovarajućeg pirimidinona **100**. Važna značajka ove metode jest prisutnost dovoljne količine vode u reakcijskoj smjesi i to u omjeru ψ (acetonitril, voda) = 5 : 2. Naime, istraživanja su pokazala kako uz omjer ψ (acetonitril, voda) = 5 : 1, konverzija reaktanta u produkt nije potpuna, dok u suhom acetonitrilu do reakcije i ne dolazi. Najvjerojatniji razlog ovome jest formiranje manje količine ili potpuna odsutnost hidroksilnog radikala.

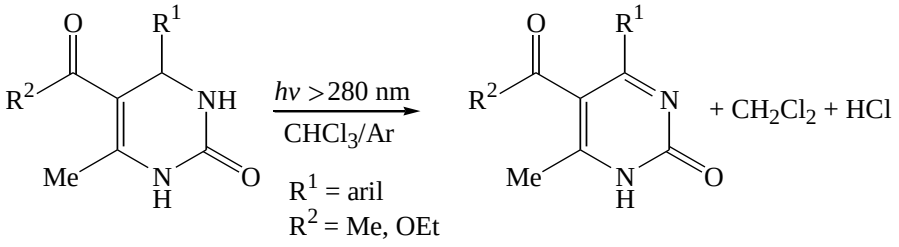
Shema 37.



Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona uz djelovanje UV zračenja

Memarian i suradnici su se, osim ispitivanja oksidacije 3,4-dihidropirimidinona uz peroksidisulfatni ion, bavili i istraživanjem dehidrogenacije Biginellijevih spojeva pod utjecajem UV zračenja. Plod tog rada je vrlo uspješna metoda dehidrogenacije 5-acetil[152] i 5-karboksi-3,4-dihidropirimidiona[153] i to u kloroformu pod inertnom atmosferom argona (Shema 38). Različito supstituirani derivati podvrgnuti su navedenim uvjetima od 7 - 29 sati, ovisno o prirodi supstituenta na fenilnom prstenu na položaju C-4 kao i prirodi supstituenta na položaju C-5 azaheterocikličke jezgre, a željeni produkti dobiveni su u iskorištenjima iznad 90 %. Zanimljivo je za napomenuti kako je uz iste reakcijske uvjete, no u atmosferi kisika, došlo do generiranja i nekih do sad neidentificiranih spojeva, dok u odsutnosti UV svjetla ($\lambda \geq$ 280 nm) do reakcije nije niti došlo.

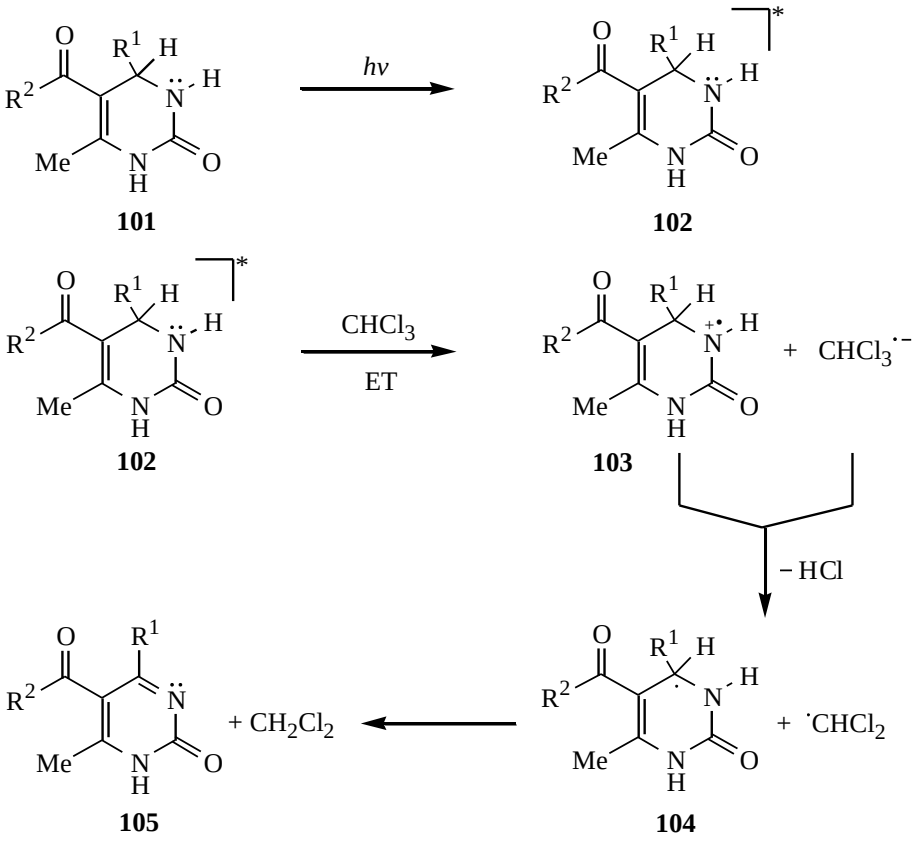
Shema 38.



Autori su na temelju nastanka CH_2Cl_2 i HCl kao nusprodukata reakcije pretpostavili da je ova foto-reakcija inducirana prijenosom elektrona sa supstrata na otapalo, a snimanjem UV-apsorpcijskih spektara je potvrđeno kako su dihidropirimidinon i kloroform jedine komponente u reakcijskoj smjesi koje su selektivno pobuđene.

Prema pretpostavljenom mehanizmu aromatizacije, pod utjecajem UV zračenja molekula dihidropirimidinona **101** prelazi u svoj pobuđeni oblik **102**, koji potom donira elektron kloroformu, posljedica čega je nastanak **103** i $CHCl_3^{\bullet -}$**)** intermedijera. Eliminacijom HCl iz obje ove komponente dolazi do formiranja hidropirimidinoil (**104**) i diklorometil $^{\bullet}CHCl_2$ radikala. Završni korak reakcije je napad $^{\bullet}CHCl_2$ radikala na vodik intermedijera **104**, čime reakcija staje uz nastanak odgovarajućeg pirimidinona (**105**) i diklormetana. Predloženi mehanizam oksidacije Biginellijevih dihidropirimidinona UV zračenjem u kloroformu prikazan je Shemom 39.

Shema 39.



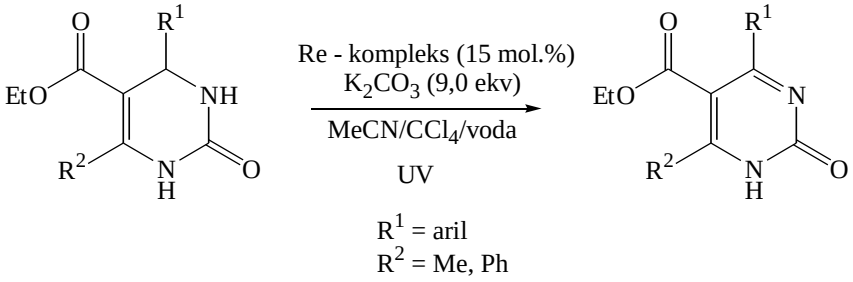
Usporedba vremena fotooksidacije 5-karboetoksi derivata s vremenom fotooksidacije 5-acetil derivata (s istim C-4 arilnim supstituentima) ukazuje na to da su gotovo svi 5-acetil derivati brže foto-oksidirani, što je u suprotnosti s rezultatima dobivenim oksidacijom uz

mikrovalno zračenje.[146] Ovi potpuno suprotni trendovi ukazuju na potpuno drugačiji mehanizam toplinske i fotokemijske reakcije; oksidacija slobodnim *in situ* formiranim hidroksilnim radikalom koji je odgovoran za uklanjanje H na položaju C-4 pirimidinona u najsporijem koraku reakcije u slučaju toplinske reakcije *vs* svjetlom inducirani prijenos elektrona u slučaju fotooksidacije. Dakle, u slučaju toplinske reakcije, zbog steričkih i elektronskih efekata, oksidacija 5-karboetoksi derivata brža je od odgovarajućih 5-acetil derivata. Brža pak fotooksidacija acetlnih derivata u usporedbi s karboetoksi derivatima može se pripisati boljoj apsorpciji svijetla acetilnih derivata, posebice iznad 280 nm. Pobuđeniji oblik 3,4-dihidropirimidinona (**102**) dovodi do bržeg prijenosa elektrona prema $CHCl_3$ uz brže stvaranje **103** i $CHCl_3^{\bullet-}$ intermedijera, rezultat čega je povećana brzina fotooksidacije acetilnih derivata.

Oksidacija 3,4-dihidropirimidinona uz renijev(I) kompleks

Fotokemijska konverzija 3,4-dihidropirimidinona u odgovarajuće pirimidin-2(1*H*)-one postignuta je i iradijacijom katalitičke količine renijevog(I) kompleksa (15 mol.%) svjetlosnim zračenjem (λ > 400 nm), Shema 40. Reakcije oksidacije provedene su pri sobnoj temperaturi, trajale su oko 12 sati, a postignuta iskorištenja kretala su se u rasponu od 80 % - 90 %. Korišten je sustav otapala ψ (acetonitril, kloroform, voda) = 10 : 1 : 2. Istraživanje je pokazalo da je metoda primjenjiva na nizu različito alkil i aril supstituiranih derivata.[154]

Shema 40.

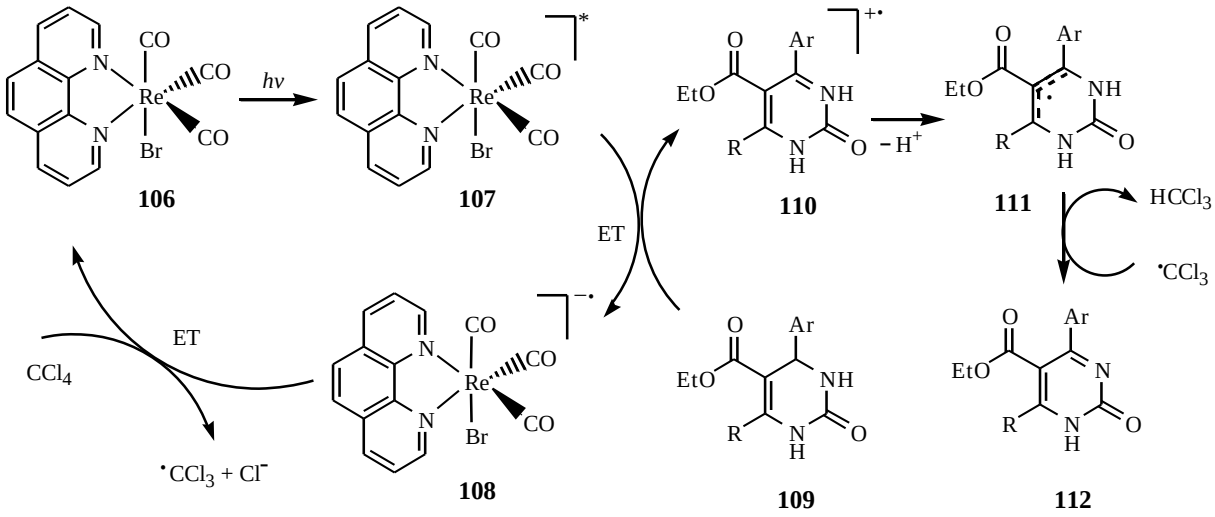


Prvi primjer fotokemijske dehidrogenacije dihidropirimidinona, kako je opisano ranije u tekstu, dali su Memarian i suradnici.[150,151] U toj metodi iskorišten je princip izravnog zračenja 3,4-dihidropirimidinona UV svjetlom u $CHCl_3$. S obzirom da nastali pirimidin-2(1*H*)-oni također pokazuju apsorpciju u ovom području valnih duljina, navedeno može izazvati aktivaciju sekundarnih fotokemijskih reakcija. Liu i suradnici su stoga s ciljem uklanjanja utjecaja svjetlosti valne duljine ispod 400 nm, koristili stakleni filter čime su osigurali

ozračivanje samo renijevog(I) kompleksa, a ne i 3,4-dihidropirimidinona i pirimidin-2(1*H*)-ona. Na taj način izbjegnut je potencijalni nastanak neželjenih nusprodukata. Kao fotokatalizator odabran je renijev(I) kompleks (**106**) i to zbog svojeg kapaciteta apsorpcije svjetla, dugog ekscitirajućeg vijeka, visokog redoks potencijala pobuđenog stanja te toplinske i fotokemijske stabilnosti.[155-159]

Potrebno je napomenuti kako otopina nakon ozračivanja postaje kisela te se osim željenog produkta GC analizom detektira i kloroform. S obzirom da kiseli klorovodik može inhibirati pripravu pirimidin-2(1*H*)-ona, u reakcijsku smjesu dodaje se vodena otopina K_2CO_3 s ciljem neutralizacije kiseline koja nastaje, čime je značajno povećano iskorištenje reakcije.

Shema 41.

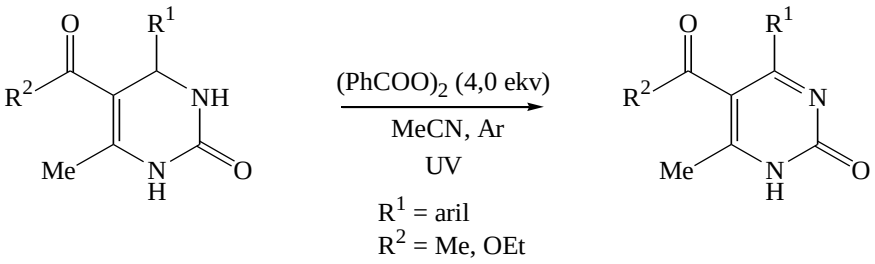


Budući da otopina postaje kisela te dolazi do nastanka kloroforma, predložen je mehanizam prijenosom elektrona (Shema 41). Pobuđeno stanje renijevog(I) kompleksa **107**, koje je posljedica ozračivanja vidljivim svjetlom, reduktivno se gasi 3,4-dihidropirimidinonom **109** pri čemu nastaje renijev(I) kompleks **108** i radikalni kation 3,4-dihidropirimidinona **110** koji se lako uočava efektom svjetlucajućeg gašenja. Reducirani renijev(I) kompleks **108** pak reagira s CCl_4 pri čemu se sam kompleks regenerira i nastaje $CCl_3^{\bullet}$ radikal i anion klorida. Brzom deprotonacijom radikalnog kationa **110** formira se radikal **111**. Reakcija se, napadom $CCl_3^{\bullet}$ radikala na vodik, završava uz nastanak kloroforma i pirimidin-2(1*H*)-ona **112**.

Slobodnim radikalima inducirana oksidacija 3,4-dihidropirimidinona s benzoil peroksidom

Najnovije objavljeno istraživanje Memariana i suradnika, vezano uz oksidaciju 3,4-dihidropirimidinona, odnosi se na slobodnim radikalima induciranu fotodehidrogenaciju 4-supstituiranih 5-acetil i 5-karboetoksi 3,4-dihidropirimidinona uz benzoil peroksid (BPO, 4,0 ekv) u acetonitrilu pod atmosferom argona (Shema 42). Konverzija od visokih 100 % postignuta je za većinu derivata uz trajanje reakcija od 0,5 - 24 sata, ovisno o prirodi supstituenata na položajima C-4 i C-5 heterocikličkog prstena.[160]

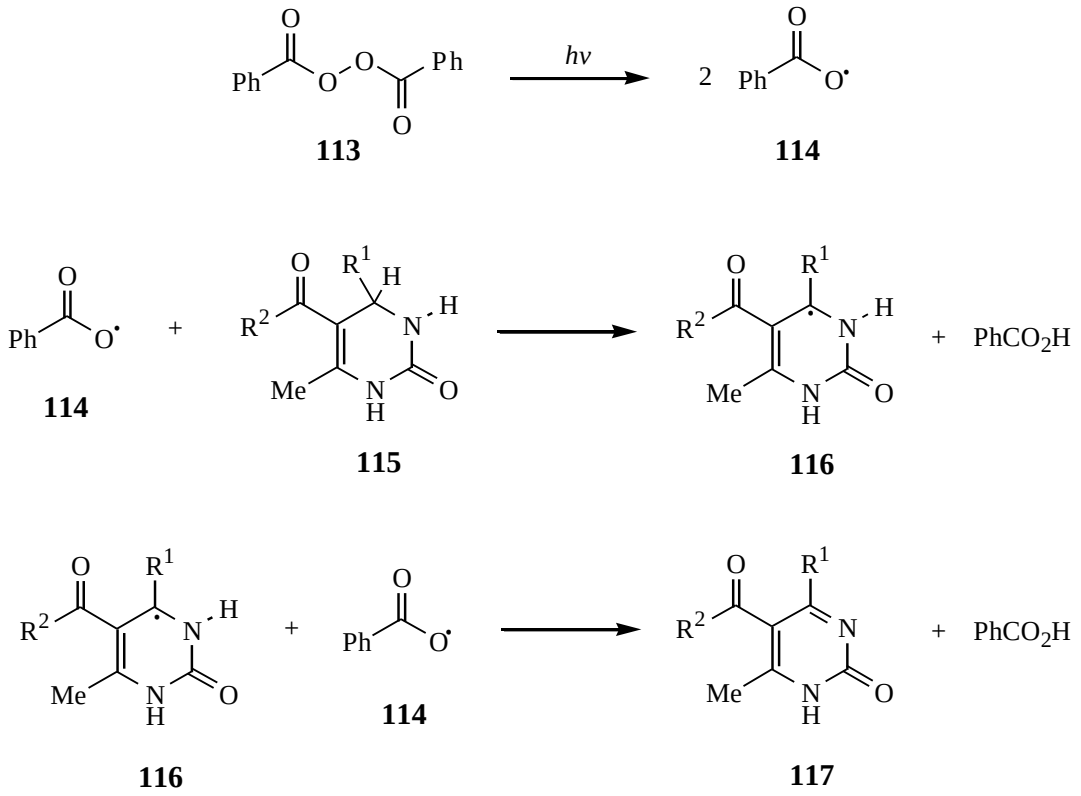
Shema 42.



BPO je poznat kao radikalni inicijator i oksidirajuće sredstvo te se koristi u mnogim organskim reakcijama.[161-163] Vrlo je nestabilan zbog labilne O-O veze zbog čega se u otopini, uz primjenu topline ili UV zračenja, raspada slobodno radikalskim mehanizmom u benziloksi radikale. Razgradnja BPO ovisi o prirodi otapala kao i o prisutnosti/odsutnosti atmosfere kisika koji usporava brzinu razgradnje.

Prema predloženom mehanizmu (Shema 43), u prvom koraku reakcije dolazi do cijepanja veze O-O selektivno pobuđenog BPO-a (**113**) rezultat čega je nastanak dvaju benzoiloksi radikala (**114**). Ove reaktivne vrste u slijedećem stupnju lako uklanjaju 4-H heterocikličkog prstena **115**, pri čemu nastaje trihidropirimidinoil radikalni intermedijer (**116**) i benzojeva kiselina. Uklanjanje drugog atoma vodika, u posljednjem koraku reakcije, dovodi do nastanka odgovarajućeg pirimidinona **117**. Promatrani učinak prirode supstituenata u položaju C-4 heterocikličkog prstena na brzinu reakcije podupire tvrdnju kako je uklanjanje atoma vodika manje polarne C-H veze jednostavnije u odnosu na polarniju N-H vezu. Naime, nasuprot efektu elektronodvlačećih supstituenata, elektrondonirajući supstituenti smanjuju potrebno vrijeme iradijacije te su reakcije oksidacije u potonjem slučaju brže.

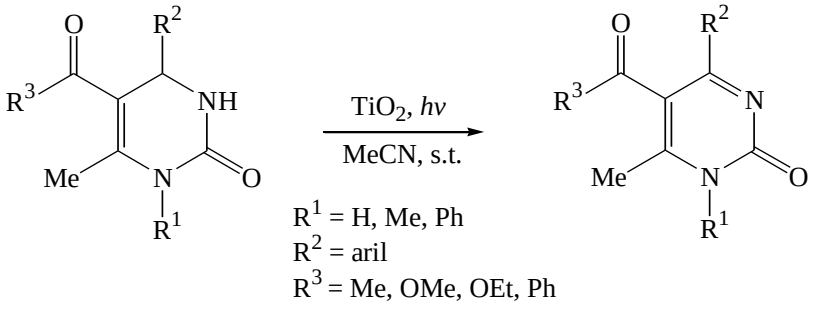
Shema 43.



Fotokemijska oksidacija uz titanov(IV) oksid

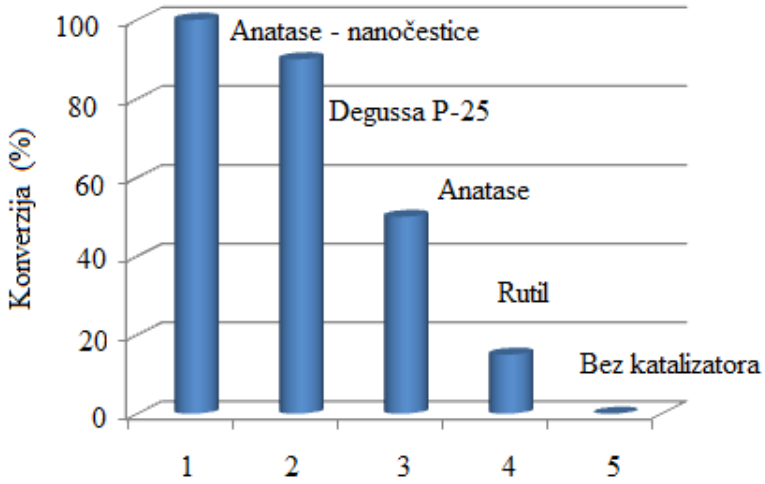
Fotokemijska oksidacija je metodologija koja se temelji na tehnologiji korištenja poluvodiča (uglavnom metalnih oksida kao što su TiO_2, ZnO i WO_3), u obliku praška suspendiranog u otopini ili u obliku tankog filma, u svrhu svjetlošću inducirane oksidacije raznih vrsta molekula.[164,165] Već spomenuti TiO_2 je poluvodički fotokatalizator koji se najviše koristi u tu svrhu zbog svoje fotokatalitičke aktivnosti, kemijske stabilnosti, netoksičnosti i niske cijene.

Shema 44.



Fotokatalitičku konverziju derivata 3,4-dihidropirimidinona u odgovarajuće pirimidinone uz sustav TiO_2 (anatase oblik)/O_2 pod UV zračenjem uz 400 W visokotlačnu živinu lampu u acetonitrilu proučavali su Nasr-Esfahani i suradnici[166] (Shema 44; R^1 = H, R^3 = OEt). Fotokatalitičke reakcije provedene su u optimiranim uvjetima tijekom 2 - 4,5 sata, učinkovito i uz visoka iskorištenja (80 % - 96 %).

Memarian i suradnici[42] su nekoliko godina kasnije proveli detaljnije ispitivanje najprikladnijeg oblika TiO_2 za fotokatalitičku oksidaciju 3,4-dihidropirimidinona. Katalizator je ispitan u obliku anatasa, rutila, Degussa P-25 (smjesa 70 % anatasa i 30 % rutila) i u obliku nanočestica anatasa u acetonitrilu kao otapalu.



Slika 20. Utjecaj tipa TiO_2 katalizatora na konverziju pri fotooksidaciji modelnog 3,4-dihidropirimidinona.

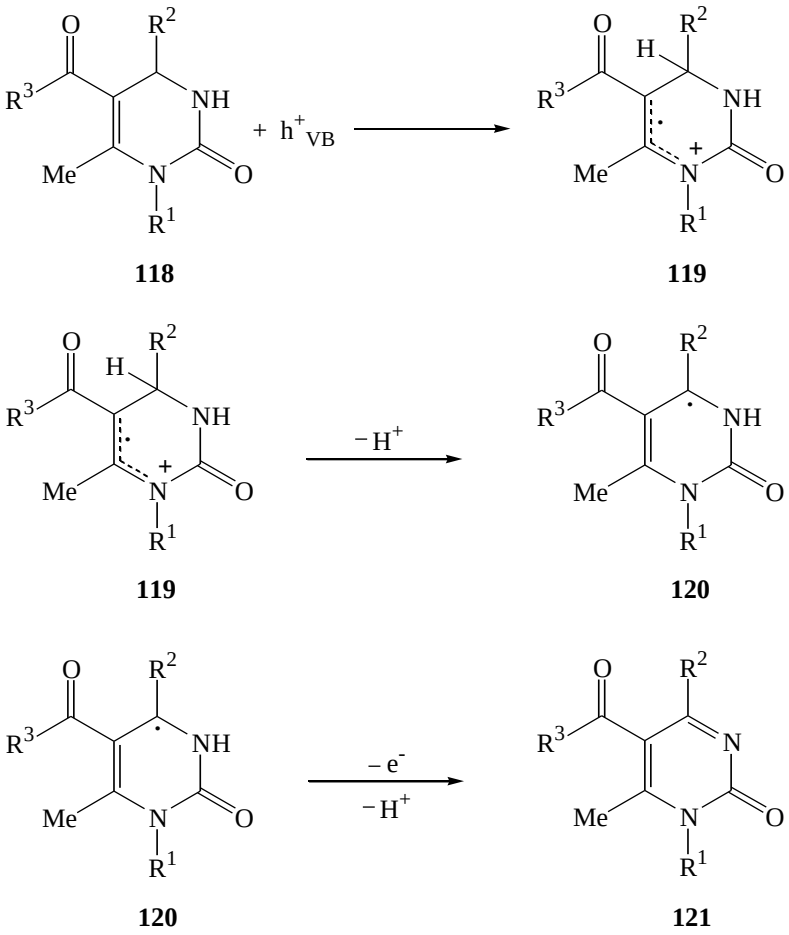
Rezultati prikazani Slikom 20 pokazuju kako je potpuna konverzija reaktanta u produkt, u najkraćem vremenu (1,5 - 7,5 sati), ostvarena uporabom nanočestica anatasa. Važno je za napomenuti kako su Memarian i suradnici u svrhu ovog istraživanja koristili mnogo širi spektar derivata (Shema 44) u odnosu na ispitivanja Nasr-Esfahania i suradnika. Očito je kako fotokatalitička aktivnost katalizatora ovisi o veličini čestica, odnosno o njihovoj površini. Općenito pravilo govori da što je veličina čestica manja, veća je njena površina te se može očekivati veća katalitička aktivnost.

Zaključeno je kako sterički i elektronski učinci supstituenata, osobito na položaju *N*-1, utječu na brzinu oksidacije, dok sterički i elektronski učinci supstituenata na položaju C-5 u odnosu na supstituente na položaju C-4 imaju vrlo malen utjecaj na brzinu reakcije.

Na temelju dobivenih rezultata, autori su pretpostavili kako oksidacija 3,4-dihidropirimidinona **118**, ovom metodom, započinje doniranjem elektrona dušikovog

usamljenog para *N*-1 fotogeneriranoj šupljini TiO_2 pri čemu nastaje radikalski kation **119** u kojem su pozitivan naboj i elektron delokalizirani na način kao kod heteroalilnog radikalskog kationa. U idućem koraku, odmak protona od ove vrste dovodi do formiranja radikala **120**, a slijedeće doniranje elektrona i odmak protona rezultiraju formiranjem konačnog produkta **121**. Pretpostavljeni mehanizam fotokatalitičke oksidacije 3,4-dihidropirimidinona uz TiO_2 prikazuje Shema 45.

Shema 45.



Na temelju literaturnog pregleda jasno je vidljivo kako je aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona jedna od vrlo zanimljivih reakcija koja do sad u literaturi nije dovoljno opisana. Stoga je to bio jedan od bitnih razloga zbog čega je za temu ove doktorske disertacije kao glavni znanstveni moto postavljeno upravo istraživanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona.

EKSPERIMENTALNI DIO

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1 KEMIKALIJE

- Acetonitril, za preparativnu kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Antimonov(III) klorid, ACS reagens, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Antimonov(V) klorid, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Benzensulfonil klorid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Benzensulfonska kiselina, 98 % - tna, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Benzil bromid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *N*-Benzilmetilamin, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Benzofenon, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Benzoil peroksid, ≥ 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- 5-Benzoksikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- Bizmutov(III) nitrat pentahidrat, ACS reagens, ≥ 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Brom, molekularni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *N*-Bromsukcinimid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *t*-Butanol, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *t*-Butilacetat, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *t*-Butilhidroperoksid, 5,5 mol L^{-1}, otopina u dekanu, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *n*-Butillitij, otopina u heksanu 1,6 mol L^{-1}, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Celit 545, agens za filtriranje, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *β*-Ciklodekstrin, ≥ 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Cirkonijev(IV) klorid, bezvodni u prahu, 99,99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- 2,3-Diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Diklormetan, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- 4-(2,4-Dimetilfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska

- Etanol, 96 % - tni, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Etansulfonil klorid, ≥ 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Etilacetat, *puriss p.a.*, Merck, Darmstadt, Njemačka
- *p*-Etilbenzaldehid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *o*-Etoksibenzaldehid, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *p*-Etoksibenzaldehid, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- 5-Etoksikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-naftil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 4-Fenil-5-izobutoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 4-Fenil-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 4-Fenil-5-izopropoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 4-Fenil-6-metil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- *p*-Fluorbenzaldehid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Fosforna kiselina, ACS reagens, ≥ 85 % - tna, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Fosforov pentaklorid, 95 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Hünigova baza, ≥ 99 % - tna, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Izopropanol, osušen (maks. 0,005 % H_2O) Merck, Darmstadt, Njemačka
- 6-Izopropil-4-(2-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Izopropil-4-(4-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(1-naftil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- Jod, molekularni, ACS reagens, ≥ 99,8 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Jodov bromid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev bromat, ACS reagens, ≥ 99,8 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev dihidrogen fosfat, ACS reagens, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD

- Kalcijev hidrid, 95 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalcijev hidroksid, ACS reagens, ≥ 95 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalcijev hipoklorit, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev bromid, za IR spektroskopiju, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Kalijev *t*-butoksid, min. 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev fluorid, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev hidroksid, 85 % - tni, granule, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev jodid, ACS reagens, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev karbonat, 99,99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev klorid, 99,0 % - 100,5 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kalijev persulfat, ≥ 99,99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *m*-Klorbenzaldehid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *o*-Klorbenzaldehid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *p*-Klorbenzaldehid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- 4-(3-Klorfenil)-6-metil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 4-(4-Klorfenil)-6-metil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- Kloroform, za analizu, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Klorovodična kiselina, 37 % - tna, Merck, Darmstadt, Njemačka
- 3-Klorperoksibenzojeva kiselina, ≥ 77 % - tna, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kositrov(IV) klorid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Kumen hidroperoksid, 80 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Manganov(IV) oksid, ≥ 99,9 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Metanol, čistoće za gradijentnu tekućinsku kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Metanol, za analizu, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Metansulfonil klorid, > 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Metilamin, 33 % - tna otopina u apsolutnom etanolu, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *o*-Metilbenzaldehid, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *p*-Metilbenzaldehid, ≥ 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Metilizobutirilacetat, 95 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD

- 6-Metil-4-(4-metilfenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Metil-4-(4-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(1-naftil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(3-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- 6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- Natrij, u mineralnom ulju, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev hidrid, 60 % - tna disperzija u mineralnom ulju, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev hidroksid, ACS reagens, ≥ 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Narijev hipoklorit, 10 % - 15 % aktivnog klora, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev klorit, za sintezu, 25 % - tna otopina u vodi, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Natrijev nitrit, ≥ 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev perborat, ≥ 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev perjodat, ACS reagens, ≥ 99,8 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev perkarbonat, 20 % - 30 % dostupnog H_2O_2, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev peroksid, granule, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijev sulfat, bezvodni za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Natrijev tiosulfat, ≥ 99,5 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida, 68 % - tna, Belupo, Koprivnica, Hrvatska
- *o*-Nitrobenzaldehid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *p*-Nitrobenzaldehid, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Octena kiselina, 99 % do 100 % - tna, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Olovo(IV) acetat, 95 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Piridin, 99,8 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Selenov dioksid, ≥ 99,9 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD

- Tetrabutilamonijev hidroksid, 40 % - tna otopina u vodi, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Tetracijanoetilen, 98 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Tetrahidrofuran, osušen (maks. 0,005 % H_2O) Merck, Darmstadt, Njemačka
- Tetrahidrofuran, za tekućinsku kromatografiju, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Toluen, 99,8 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- *p*-Toluensulfonil klorid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Trietilamin, ≥ 99,5 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Trifluoroctena kiselina, za sintezu, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Urea, ≥ 98 % - tna, Merck, Darmstadt, Njemačka
- Urea vodikperoksid, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Vanadijev(V) oksid, 99,99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Vanadijev(V) oksiklorid, 99 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Željezov(III) klorid, 97 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD
- Željezov(III) klorid heksahidrat, ≥ 94 % - tni, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, SAD

3.1.1 Sušenje otapala

- Tetrahidrofuran je sušen prema literaturnom postupku sušenja[167] uz benzofenon i natrij nakon čega je destiliran te čuvan u staklenoj boci iznad natrija.
- Acetonitril je sušen prema literaturnom postupku[168] uz kalcijev hidrid nakon čega je destiliran te čuvan u zatvorenoj staklenoj boci.

3.2 INSTRUMENTALNI PRIBOR I OPĆE NAPOMENE

- Analitička vaga - Sartorius CP225 D, Sartorius Weighing Technology GmbH, Göttingen, Njemačka
- Precizna vaga - XS603S Delta Range, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Švicarska
- Ultrazvučna kupelj - Sonorex, Bandelin, Mörfelden-Walldorf, Njemačka
- UV-lampa - TL 6W/08 F6T5/BLB, Philips, Eindhoven, Nizozemska
- Rotacioni uparivač - R205, Büchi Flawil, Švicarska
- Uređaj za određivanje tališta - Melting Point B 540, Büchi, New Castle, DE, SAD

Temperatura tališta pripravljenih spojeva određena je kao srednja vrijednost triju izmjerenih vrijednosti. Razlike između pojedinih mjerenja nisu bile veće od 2 °C.

- IR-spektrofotometar - Perkin-Elmer 297, Waltham, MA, SAD
  Uzorci za analizu IR - spektroskopijom pripravljeni su kao KBr-pastile i analizirani su u području od 450 cm^{-1} - 4000 cm^{-1}.

- NMR-spektrometar - Bruker AV 600 MHz, Rheinstetten, Njemačka
  Za snimanje ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR - spektara uzorci spojeva pripravljeni su otapanjem u dimetil sulfoksidu ili deuteriranom klorofomu. Spektri ^{1}H-NMR snimani su pri 300 i 600 MHz, dok su spektri ^{13}C NMR snimani pri 75 i 150 MHz. Kemijski pomaci (δ) u spektrima ^{1}H i ^{13}C NMR su izraženi u ppm u odnosu prema tetrametilsilanu (TMS; δ 0,0 ppm), a konstante sprege (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije su asignirane na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipleta signala i konstanti sprega.

- UV/Vis spektrofotometar - Cary 100, Varian, Walnut Creek, CA, SAD
  Otopine spojeva za snimanje UV/Vis-spektara pripravljene su u tetrahidrofuranu i metanolu. Brzina snimanja UV/Vis-spektara bila je 600 nm min^{-1}, a vrijeme nakon kojeg se spektri snimaju 0,1 s.

- Tekućinski kromatograf s UV/Vis detektorom - Varian ProStar opremljen vakuum-membranskim degazerom Metakem 6324, pumpom ProStar 230, automatskim uzorkivačem AutoSampler 410, UV-detektorom ProStar 325, programom za obradu podataka Star Chromatography Workstation Version 6, (Varian, Walnut Creek, CA, SAD) i kromatografskom kolonom Phenomenex Synergi POLAR RP, 4,6 x 150 mm, veličina zrna 4 μm, 175018-4, PH-001 100.
  Uzorci za analizu tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti pripravljeni su otapanjem cca 5 mg uzorka u 20 mL metanola te nadopunjavanjem do 100,0 mL pokretnom fazom nakon čega su profiltrirani kroz membranski PTFE-filtar. Pokretna faza bila je smjesa acetonitril/pufer otopina (20 mmol L^{-1} KH_2PO_4) = 40/60. Protok pokretne faze bio je 1 mL min^{-1}, a volumen injektiranog uzorka 25 μL. Radna valna duljina UV-detektora bila je 254 nm, tlak 81 bar, a vrijeme trajanja analize 20 minuta.
  Pufer otopina (20 mmol L^{-1} KH_2PO_4, pH = 2,5) je pripravljena na slijedeći način. 2,72 g KH_2PO_4 otopljeno je u 1 L vode, pH otopine namješten je na 2,5 uz pomoć *ortho*-

H_3PO_4. Otopina je zatim profiltrirana i odzračena u ultrazvučnoj kupelji tijekom 15 minuta.

- Vezani sustav tekućinski kromatograf/spektrometar masa (LC-MS) - Tekućinski kromatograf Alliance 2795 s UV-detektorom s nizom fotodioda Waters 996 spregnut sa spektrometrom masa Micromass ZMD 4000; kromatografska kolona SunFire C18, 2,1 mm x 50 mm, veličina čestica 3,5 μm, Waters, Milford, MA, SAD.
- Pročišćavanje spojeva preparativnom kolonskom kromatografijom; dio sintetiziranih spojeva pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu (0,063 mm do 0,2 mm). Uzorci za preparativnu kromatografiju pripravljeni su otapanjem u minimalnom volumenu odgovarajućeg otapala dok su staklene kolone punjene pod utjecajem gravitacije uz odgovarajući eluens. Sastav frakcija koje su skupljane u epruvete praćen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (Al-folije 60 F254) pri čemu su mrlje detektirane pomoću UV-lampe pri 254 nm.

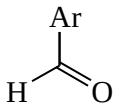
3.3 POSTUPAK SINTETSKE PRIPRAVE 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124

3.3.1 Sinteza derivata 3,4-dihidropirimidinona 124 katalizirana antimonovim(III) kloridom

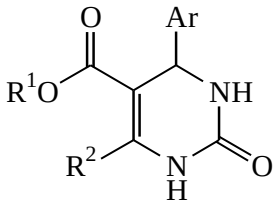
3.3.1.1 Opći postupak priprave 3,4-dihidropirimidinona **124**

U otopinu supstituiranog benzaldehida (**122**, 0,035 mol) u acetonitrilu (*m*/*V* = 1/10, prema benzaldehidu), kako je prikazano u Tablici 2, pri sobnoj temperaturi (22 °C), u jednom obroku dodani su redom metilizobutiril acetat (**123**, 5,27 mL, 5,32 g, 0,035 mol, 1,0 ekv), urea (3,15 g, 0,053 mol, 1,5 ekv) i antimonov(III) klorid (1,60 g, 0,007 mol, 20 mol.%).[53] Dobivena suspenzija potom je zagrijana do temperature povrata otapala (80 °C) uz intenzivno miješanje. Intenzivno miješanje potrebno je iz razloga jer prilikom zagrijavanja reakcijske smjese dolazi do njenog zgušnjavanja. Reakcijska smjesa miješana je pri temperaturi povrata otapala tijekom 20 sati (nakon 1 sat miješanja, dolazi do razrjeđenja suspenzije). Reakcijska smjesa potom je spontano ohlađena do sobne temperature (22 °C), a zatim uparena na 2/3 volumena nakon čega je dodatno miješana 20 sati pri sobnoj temperaturi. Talog je potom odsisan i ispran acetonitrilom (3 x 10 mL).

Tablica 2. Priprava supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124-I-a - 124-I-k** (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr).



122



124

Benzaldehid						MeCN	Produkt
Naziv	**Spoj**	**Ar**	**ρ / g mL^{-1}**	***m* / g**	***V* / mL**	***V* / mL**	
o-metilbenzaldehid	**122a**	*o*-$CH_3C_6H_4$	1,04	4,21	4,05	42	**124-I-a**
p-fluorbenzaldehid	**122b**	*p*-FC_6H_4	1,16	4,43	3,82	44	**124-I-b**
p-klorbenzaldehid	**122c**	*p*-ClC_6H_4	-	5,02	-	50	**124-I-c**
o-klorbenzaldehid	**122d**	*o*-ClC_6H_4	1,25	4,92	3,94	49	**124-I-d**
p-etoksibenzaldehid	**122e**	*p*-$C_2H_5OC_6H_4$	1,08	5,42	5,02	54	**124-I-e**
p-etilbenzaldehid	**122f**	*p*-$C_2H_5C_6H_4$	0,98	4,80	4,90	48	**124-I-f**
o-etoksibenzaldehid	**122g**	*o*-$C_2H_5OC_6H_4$	1,07	5,42	5,05	54	**124-I-g**
p-metilbenzaldehid	**122h**	*p*-$CH_3C_6H_4$	1,02	4,21	4,13	42	**124-I-h**
p-nitrobenzaldehid	**122i**	*p*-$NO_2C_6H_4$	-	5,40	-	54	**124-I-i**
o-nitrobenzaldehid	**122j**	*o*-$NO_2C_6H_4$	-	5,40	-	54	**124-I-j**
m-klorbenzaldehid	**122k**	*m*-ClC_6H_4	1,25	4,97	3,98	50	**124-I-k**

Sirovi produkt koji predstavlja smjesu produkta i antimonova oksiklorida (SbOCl) sušen je tijekom 20 sati na sobnoj temperaturi. Dobiveni kristalići potom su suspendirani u 40 mL razrijeđene otopine klorovodične kiseline u vodi [ψ (37 % - tna HCl, destilirana voda) = 2 : 8] te je nastavljeno miješanje tijekom jednog sata pri sobnoj temperaturi. Talog je odsisan te je ispran s 15 mL razrijeđene otopine klorovodične kiseline. Talog je dalje ispran s 40 mL vode u 3 obroka do pH = 3 - 4, te sušen tijekom 24 sata na zraku. Dobiven je odgovarajući izolirani produkt **124-I-a** - **124-I-k** u obliku praškaste krutine. Tijek reakcija je praćen tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9,5 : 0,5.

3.3.1.2 Karakterizacija 3,4-dihidropirimidinona **124**

R_F pripravljenih 3,4-dihidropirimidinona **124** određen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9,5 : 0,5. Produkti su analizirani infracrvenom spektrofotometrijom, nuklearnom magnetskom rezonancijom (^{1}H, ^{13}C), tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (poglavlje 4.2.6.) te im je određeno talište.

*6-Izopropil-4-(2-metilfenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-a**)*

Dobiveno je 4,6 g (46 %) spoja **124-I-a** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,40

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3303, 3224, 3129, 2959, 1931, 2872, 1684, 1629, 1460, 1432, 1345, 1316, 1274, 1229, 1189, 1102.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,15 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,5 Hz); 1,22 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,4 Hz); 2,41 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,45 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,14-4,18 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,41 (s, 1H, 4-C<u>H</u>); 7,15 (d, 4H, ar, J = 8,1 Hz); 7,61 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,85 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,1 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,4 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,7 (<u>C</u>H$_3$); 27,4 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 50,7; 51,3; 98,5; 126,6; 127,0; 127,7; 130,8; 135,2; 143,5; 152,6; 157,0 (<u>C</u>=O); 166,2 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 237,0 - 238,5 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-b**)*

Dobiveno je 5,6 g (55 %) spoja **124-I-b** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3296, 3229, 3135, 2963, 2842, 1685, 1629, 1603, 1504, 1460, 1317, 1275, 1224, 1189, 1096, 1073, 1014.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,14 (t, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 7,0 Hz); 3,52 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,09-4,18 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,15 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,4 Hz); 7,13-7,20 (m, 2H, ar); 7,23-7,28 (m, 2H, ar); 7,77 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,93 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,0 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,2 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 27,0 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 51,0; 53,0; 97,8; 115,1; 115,4; 128,1; 128,2; 140,8; 152,5; 157,0; 163,0 (<u>C</u>=O); 165,7 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 225,5 - 226,0 °C

*6-Izopropil-4-(3-klorofenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-c**)*

Dobiveno je 6,1 g (56 %) spoja **124-I-c** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,41

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3314, 3291, 3226, 3130, 2969, 2949, 1687, 1627, 1490, 1456, 1411, 1343, 1314, 1277, 1227, 1191, 1101.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,14 (q, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,53 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,08-4,18 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,15 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,5 Hz); 7,24 (d, 2H, ar, J = 8,5 Hz); 7,40 (d, 2H, ar, J = 8,4 Hz); 7,79 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,94 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,4 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,7 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 21,1 (<u>C</u>H$_3$); 27,5 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 51,4; 53,8; 98,6; 126,5; 129,5; 136,9; 142,1; 153,2; 157,0 (<u>C</u>=O); 166,3 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 198,0 - 200,0 °C

*6-Izopropil-4-(2-klorofenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-d**)*

Dobiveno je 7,0 g (65 %) spoja **124-I-d** u obliku praškaste krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,52

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3297, 3232, 3130, 2958, 1685, 1631, 1553, 1471, 1433, 1346, 1317, 1229, 1191, 1106, 1077, 1035.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,15 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,9 Hz); 1,21 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 7,0 Hz); 3,45 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,12-4,21 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,63 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,1 Hz); 7,27-7,33 (m, 3H, ar); 7,42 (d, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 7,69 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,97 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 18,9 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,2 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 27,0 (<u>C</u>H$_3$); 50,9; 51,3; 96,8; 127,8; 128,3; 129,2; 129,6; 131,8; 141,4; 152,0; 157,3 (<u>C</u>=O); 165,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 208,5 - 210,5 °C

*4-(4-Etoksifenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-e**)*

Dobiveno je 7,0 g (63 %) spoja **124-I-e** u obliku praškaste krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,41

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3421, 3234, 3119, 2973, 1686, 1630, 1512, 1431, 1344, 1317, 1227, 1098, 1029, 1009.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,15 (q, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 8,9 Hz); 1,30 (t, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, J = 7,0 Hz); 3,52 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,98 (q, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, J = 13,9 Hz); 4,07-4,19 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,11 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,4 Hz); 6,86 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 7,14 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 7,71 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,87 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 14,6 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$); 18,9 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,2 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 27,0 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 50,8; 53,1; 62,9; 98,2; 114,2; 127,3; 136,5; 152,7; 156,3; 157,7 (<u>C</u>=O); 165,8 (<u>C</u>OOCH$_3$).

*4-(4-Etilfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-f**)*

Dobiveno je 6,8 g (64 %) spoja **124-I-f** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,44

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3238, 3119, 2965, 2933, 2875, 1698, 1631, 1453, 1433, 1343, 1312, 1272, 1226, 1189, 1093.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,16 (t, 9H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, J = 7,7 Hz); 2,57 (q, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, J = 15,2 Hz); 3,52 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,12-4,20 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,15 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,4 Hz); 7,16 (s, 4H, ar); 7,76 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,91 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 15,6 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$); 19,0 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 19,2 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 27,1 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 27,9 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$); 50,8; 53,5; 98,1; 126,2; 127,9; 141,9; 142,9; 152,9; 156,6 (<u>C</u>=O); 165,9 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 92,5 - 94,0 °C

*4-(2-Etoksifenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-g**)*

Dobiveno je 6,7 g (60 %) spoja **124-I-g** u obliku praškaste krutine narančaste boje.

TLC: R_F = 0,57

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3238, 2118, 2977, 2878, 1699, 1634, 1511, 1453, 1344, 1308, 1272, 1226, 1175, 1092, 1046.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,13 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 7,0 Hz); 1,19 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 7,1 Hz); 1,38 (t, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, J = 7,0 Hz); 3,41 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,46 (s, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 4,03-4,15 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$);

5,48 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, *J* = 3,1 Hz); 6,85 (t, 1H, ar, *J* = 7,4 Hz); 6,97 (d, 1H, ar, *J* = 8,1 Hz); 7,04 (d, 1H, ar, *J* = 7,5 Hz); 7,11 (br s, 1H, N<u>H</u>); 7,18-7,24 (m, 1H, ar); 8,79 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 14,6 ($OCH_2\underline{C}H_3$); 19,1 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 19,4 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 27,0 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 49,5; 50,8; 63,4; 96,4; 112,1; 120,0; 127,1; 128,8; 131,3; 152,8; 156,0; 156,7 (<u>C</u>=O); 165,9 ($\underline{C}OOCH_3$).

Talište: 227,0 - 229,0 °C

*6-Izopropil-4-(4-metilfenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-h**)*

Dobiveno je 6,8 g (68 %) spoja **124-I-h** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,41

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3306, 3225, 3117, 2965, 1687, 1629, 1456, 1434, 1343, 1315, 1278, 1229, 1193, 1102.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,14 (t, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, *J* = 6,8 Hz); 2,26 (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 3,52 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 4,09-4,18 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 5,11 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, *J* = 3,5 Hz); 7,12 (s, 4H, ar); 7,72 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,87 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,4 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 19,7 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 21,1 ($\underline{C}H_3$); 27,5 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 51,4; 53,8; 98,6; 126,5; 129,5; 136,9; 142,1; 153,2; 157,0 (<u>C</u>=O); 166,3 ($\underline{C}OOCH_3$).

Talište: 217,0 - 218,5 °C

*6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-i**)*

Dobiveno je 3,7 g (33 %) spoja **124-I-i** u obliku praškaste krutine svijetlo žute boje.

TLC: R_F = 0,47

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3242, 3115, 2955, 2877, 1698, 1634, 1523, 1434, 1349, 1273, 1227, 1189, 1094.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,15 (q, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, *J* = 6,9 Hz); 3,54 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 4,09-4,19 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 5,28 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, *J* = 3,5 Hz); 7,50 (d, 2H, ar, *J* = 8,6 Hz); 7,92 (br s, 1H, N<u>H</u>); 8,23 (d, 2H, ar, *J* = 8,8 Hz); 9,04 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,4 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 19,5 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 27,6 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 51,5; 53,8; 97,4; 124,4; 128,0; 147,2; 152,2; 152,8; 158,2 (<u>C</u>=O); 166,0 ($\underline{C}OOCH_3$).

Talište: 183,0 - 184,5 °C

*6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(2-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-j**)*

Dobiveno je 7,7 g (69 %) spoja **124-I-j** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,56

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3479, 3440, 3364, 3303, 3146, 2961, 1696, 1675, 1632, 1594, 1532, 1437, 1368, 1308, 1224, 1195, 1103.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,14 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,9 Hz); 1,19 (d, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$; J = 7,0 Hz); 3,38 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,10-4,19 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,79 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 2,9 Hz); 7,53 (d, 2H, ar, J = 8,1 Hz); 7,66-7,77 (m, 2H, ar); 7,83 (br s, 1H, N<u>H</u>); 7,87 (t, 1H, ar, J = 7,2 Hz); 9,10 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 18,5 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 18,8 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 26,9 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 49,1; 50,9; 97,1; 123,9; 128,5; 132,6; 134,1; 139,1; 147,5; 151,8; 157,4 (<u>C</u>=O); 165,1 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 214,5 - 216,5 °C

*6-Izopropil-4-(3-klorofenil)-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (**124-I-k**)*

Dobiveno je 7,7 g (71 %) spoja **124-I-k** u obliku praškaste krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3296, 3232, 3131, 2961, 2873, 1687, 1633, 1473, 1459, 1433, 1346, 1318, 1252, 1229, 1190, 1102.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,16 (t, 6H,CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$), J = 7,1 Hz); 3,55 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,12-4,21 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 5,19 (d, 1H, 4-C<u>H</u>, J = 3,2 Hz); 7,20 (d, 1H, ar, J = 7,3 Hz); 7,28-7,41 (m, 3H, ar); 7,88 (br s, 1H, N<u>H</u>); 9,02 (s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 18,9 (CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 19,2 (CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 27,1 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 51,0; 53,2; 97,4; 124,8; 126,2; 127,4; 130,6; 133,1; 146,9; 152,6; 157,4 (<u>C</u>=O); 165,7 (<u>C</u>OOCH$_3$).

Talište: 170,0 - 171,0 °C

Svi ostali 3,4-dihidropirimidinoni **124** korišteni u reakcijama u sklopu eksperimentalnog dijela ove doktorske disertacije (Tablica 3) pripremljeni ovom metodom, identificirani su u sklopu literaturno poznatog rada[53] kao rezultat istraživanja u našem laboratoriju.

Tablica 3. Ostali 3,4-dihidropirimidinoni **124** korišteni u reakcijama u sklopu ove doktorske disertacije.

3,4-DHPM	Ar	R^1	R^2
124-I-l	*o*-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr
124-I-m	Ph	Me	*i*-Pr
124-I-n	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr
124-I-o	*p*-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr
124-I-p	1-naftil	Me	*i*-Pr
124-II-a	Ph	Me	Me
124-II-b	*m*-ClC_6H_4	Me	Me
124-II-c	Ph	Et	Me
124-II-d	Ph	*i*-Pr	Me
124-II-e	Ph	Bz	Me
124-II-f	Ph	*i*-Bu	Me
124-II-g	*p*-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me
124-II-h	1-naftil	Me	Me
124-II-i	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
124-II-j	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
124-II-k	*m*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me
124-II-l	2-naftil	Et	Me
124-II-m	*p*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me
124-II-n	*p*-ClC_6H_4	Me	Me

3.4 AROMATIZACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124

3.4.1 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

Postupak optimiranja vrste baze i vrste otapala

U suspenziju modelnog 3,4-dihidropirimidinona, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**124-I-b**, 1,46 g, 0,005 mol), u ispitivanom otapalu (15 mL), pri sobnoj temperaturi, dodana je baza (0,015 mol, 3,0 ekv) kako je prikazano Tablicom 4. Uz održavanje temperature reakcijske smjese na 20 - 25 °C smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod (I_2, 1,40 g, 0,006 mol, 1,1 ekv). Reakcija je blago egzotermna. Reakcijska smjesa potom je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 2 - 15 minuta, ovisno o reakciji. Tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Tablica 4. Optimiranje vrste baze i vrste otapala.

Reakcija	Baza	Otapalo	*t* / min
1	NaOH (0,62 g, 97 %)	MeOH	10
2	KOH (0,99 g, 95 %)	MeOH	10
3	*t*-BuOK (1,71 g, 98 %)	*t*-BuOH	10
4	K_2CO_3 (2,07 g, 99,99 %)	MeOH	10
5	NaH (0,60 g, 60 %)	THF, suhi	15
6	*t*-BuOK (1,71 g, 98 %)	toluen	15
7	*t*-BuOK (1,71 g, 98 %)	THF, suhi	2
8	Hünigova baza (1,96 g, 99 %)	CH_2Cl_2	-
9	*t*-BuOK (1,71 g, 98 %)	*t*-BuOAc	-

Reakcijskoj smjesi zatim je dodano 8 mL diklormetana i 15 mL razrijeđene otopine klorovodične kiseline u vodi [ψ (37 % - tna HCl, destilirana voda) = 2 : 8]. Dodano je i nekoliko kapi zasićene vodene otopine natrijevog tiosulfata, sve do nestanka tragova joda. Dvofazni sustav miješan je slijedećih 5 minuta nakon čega su slojevi odijeljeni. Vodeni sloj obrađen je s diklormetanom 2 x 4 mL. Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom

natrijevom sulfatu te je organski filtrat uparen pri sniženom tlaku. Sirovi produkt sušen je na zraku do konstantne mase nakon čega je analiziran tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti rezultati čega su navedeni u poglavlju 4.2.6.

Kombinacije otapala i baza na temelju kojih je provedeno optimiranje reakcije prikazane su u Tablici 4.

Postupak optimiranja količine molekularnog joda

Optimiranje količine molekularnog joda kao i obrada reakcijske smjese provedena je na način kako je opisano u poglavlju „Postupak optimiranja vrste baze i vrste otapala“, no uz suhi tetrahidrofuran (15 mL) kao otapalo te kalijev *t*-butoksid (1,71 g, 98 %, 3,0 ekv) kao bazu. Uz održavanje temperature reakcijske smjese na 20 - 25 °C smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod prema količinama kako je navedeno u Tablici 5 (3,00 ekv, 2,00 ekv, 1,10 ekv, 1,05 ekv, 1,00 ekv, 0,95 ekv). Tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije tijekom 3 minute.

Tablica 5. Optimiranje količine molekularnog joda.

Reakcija	**ekv I_2**
1	3,00 (3,81 g, 0,0150 mol)
2	2,00 (2,54 g, 0,0100 mol)
3	1,10 (1,40 g, 0,0055 mol)
4	1,05 (1,33 g, 0,0053 mol)
5	1,00 (1,27 g, 0,0050 mol)
6	0,95 (1,21 g, 0,0048 mol)

Postupak optimiranja količine kalijevog t-butoksida

Prema postupku opisanom u poglavlju „Postupak optimiranja vrste baze i vrste otapala“, proveden je i postupak optimiranja količine kalijevog *t*-butoksida. U ovom slučaju, u suspenziju modelnog 3,4-DHMP **124-I-b**, u suhom tetrahidrofuranu (15 mL), dodan je kalijev *t*-butoksid u količinama kako je prikazano u Tablici 6 (3,0 ekv, 2,9 ekv, 2,8 ekv, 2,7 ekv, 2,6 ekv, 2,5 ekv, 2,0 ekv, 1,0 ekv). Uz održavanje temperature reakcijske smjese na 20 - 25 °C, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod (1,33 g, 0,0053 mol, 1,05 ekv). Tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije tijekom 3 minute.

Tablica 6. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

Reakcija	ekv *t*-BuOK
1	3,0 (1,71 g, 0,0150 mol)
2	2,9 (1,66 g, 0,0145 mol)
3	2,8 (1,60 g, 0,0140 mol)
4	2,7 (1,54 g, 0,0135 mol)
5	2,6 (1,49 g, 0,0130 mol)
6	2,5 (1,43 g, 0,0125 mol)
7	2,0 (1,15 g, 0,0100 mol)
8	1,0 (0,57 g, 0,0050 mol)

UV/Vis-spektrofotometrija molekularnog joda i kalijevog t-butoksida u tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

Snimljeni su UV/Vis-spektri otopina reaktanata koji sudjeluju u reakciji aromatizacije 3,4-DHPM **124-I-b**. Pripravljene su otopine pojedinih komponenti reakcije u tetrahidrofuranu kako je prikazano Tablicom 7. Rezultati ovog ispitivanja navedeni su u poglavlju 4.2.2.2.

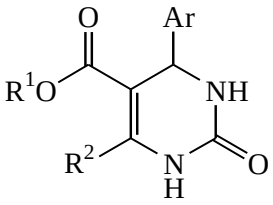
Tablica 7. UV/Vis-spektrofotometrija molekularnog joda i kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi.

	Komponenta	c / mol L^{-1}
1	THF	-
2	I_2/THF	0,001
3	*t*-BuOK/THF	0,001
4	I_2/*t*-BuOK/THF	0,0002

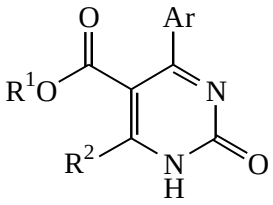
Opći postupak aromatizacije derivata 3,4-dihidropirimidinona metodom uz molekularni jod i kalijev t-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

U suspenziju 3,4-DHMP **124** (0,005 mol) u suhom tetrahidrofuranu (m/V = 1/10, prema masi 3,4-DHPM), Tablica 8, pri sobnoj temperaturi dodan je kalijev *t*-butoksid (1,60 g, 98 %, 0,0140 mol, 2,8 ekv). Uz održavanje temperature reakcijske smjese na 20 - 25 °C smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod (1,33 g, 0,0053 mol, 1,05 ekv).

Tablica 8. Aromatizacija različito supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,005 mol) uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi.



124



125

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		THF	Produkt		
			Spoj	*m* / g	*V* / mL	Spoj	*m* / g	Iskorištenje[a] / %
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	1,46	15	**125-I-b**	1,39	96
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	1,54	15	**125-I-c**	1,41	92
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	1,54	15	**125-I-d**	1,19	78
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	1,44	14	**125-I-h**	1,00	70
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-j**	1,60	16	**125-I-j**	1,24	78
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	1,54	15	**125-I-k**	1,18	77
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	1,52	15	**125-I-l**	1,41	94
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	1,37	14	**125-I-m**	0,97	71
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	1,51	15	**125-I-n**	1,02	68
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	1,52	15	**125-I-o**	1,37	91
1-naftil	Me	*i*-Pr	**124-I-p**	1,62	16	**125-I-p**	1,17	73
Ph	Me	Me	**124-II-a**	1,23	12	**125-II-a**	0,91	74
Ph	Et	Me	**124-II-c**	1,30	13	**125-II-c**[b]	0,91	70
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	1,37	14	**125-II-d**	1,17	86
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	1,61	16	**125-II-e**[b]	1,22	77
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	1,44	14	**125-II-f**[b]	1,11	78
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	1,38	14	**125-II-g**	0,98	72
1-naftil	Me	Me	**124-II-h**	1,48	15	**125-II-h**[b]	1,10	74
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	1,46	15	**125-II-i**	0,80	55
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	1,46	15	**125-II-j**	1,03	71
m-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-k**	1,46	15	**125-II-k**[b]	1,07	74[c]
2-naftil	Et	Me	**124-II-l**	1,55	16	**125-II-l**[b]	1,11	72
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	1,30	13	**125-II-m**	0,94	72
p-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-n**	1,40	14	**125-II-n**	1,30	94

[a]Nakon izolacije produkta

[b]Spojevi pročišćeni preparativnom kolonskom kromatografijom

[c]*t*-BuOK (3,0 ekv)

Reakcija je blago egzotermna. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi tijekom 5 minuta. Tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1. Zatim je reakcijskoj smjesi dodano 8 mL diklormetana i 15 mL razrijeđene otopine klorovodične kiseline u vodi [ψ (37 % - tna HCl, destilirana voda) = 2 : 8]. Dodano je i nekoliko kapi zasićene vodene otopine natrijevog tiosulfata, sve do nestanka tragova joda. Dvofazni sustav miješan je još 5 minuta nakon čega su slojevi odijeljeni. Vodeni sloj je obrađen s diklormetanom 2 x 4 mL. Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom natrijevom sulfatu te je organski filtrat uparen pri sniženom tlaku. Sirovi produkt digeriran je u 96 % - tnom etanolu (5 mL). Nakon što je produkt odsisan i ispran, sušen je na zraku do konstantne mase. Spojevi (**125-II-c**, **125-II-e**, **125-II-f**, **125-II-h**, **125-II-k**, **125-II-l**) koji nisu kristalizirali iz 96 % - tnog etanola, pročišćeni su preparativnom kolonskom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Podaci o masi i iskorištenju izoliranog produkta prikazani su Tablicom 8, dok je karakterizacija produkata (R_F, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS i temperatura tališta) navedena u poglavlju 3.4.5.

3.4.2 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

Postupak optimiranja vrste otapala

Suspenziji modelnog 3,4-dihidropirimidinona, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**124-I-b**, 0,58 g, 0,002 mol), u ispitivanom otapalu (6 mL), kako je prikazano u Tablici 9, pri sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,68 g, 98 %, 0,006 mol, 3,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan molekularni jod (0,0507 g, 0,00020 mol, 10 mol.%).

Tablica 9. Optimiranje vrste otapala.

Reakcija	Otapalo	*t* / min
1	toluen	80
2	THF	80
3	*t*-BuOH	10
4	*t*-BuOAc	10

Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala te je tijekom 5 minuta dokapan *t*-butilhidroperoksid *(t*-BHP, 0,73 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,004 mol, 2,0 ekv). Nakon toga reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 10 - 80 minuta, ovisno o reakciji, a tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Postupak optimiranja vrste oksidansa

Postupak optimiranja vrste oksidansa kao i obrada reakcijske smjese provedena je na način kako je opisano u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ u *t*-butilacetatu (6 mL) kao otapalu i oksidans (0,004 mol, 2,0 ekv) kako je prikazano u Tablici 10. Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 5 - 40 minuta, ovisno o vrsti korištenog oksidansa.

Tablica 10. Optimiranje vrste oksidansa.

Reakcija	**Oksidans**	***t* / min**
1	*t*-BHP (0,73 ml, 5,5 mol L^{-1})	5
2	kumen-HP (0,74 ml, 0,76 g)	40
3	urea x H_2O_2 (0,39 g, 97 %)	40
4	$NaBO_3$ x $4H_2O$ (0,64 g, 97 %)	40
5	Na_2CO_3 x H_2O_2 (0,63 g)	40

Postupak optimiranja količine t-butilhidroperoksida

Optimiranje količine izabranog oksidansa, *t*-butilhidroperoksida, provedeno je na način opisan u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ u *t*-butilacetatu (6 mL) kao otapalu, uz dodatak *t*-butilhidroperoksida u količinama kako je prikazano u Tablici 11 (3,6 ekv, 2,0 ekv, 1,8 ekv, 1,5 ekv, 1,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 15 - 40 minuta, ovisno o količini dodanog oksidansa.

Tablica 11. Optimiranje količine *t*-butilhidroperoksida.

Reakcija	ekv *t*-BHP	*t* / min
1	3,6 (1,31 mL, 0,0072 mol)	15
2	2,0 (0,73 mL, 0,0040 mol)	15
3	1,8 (0,65 mL, 0,0036 mol)	15
4	1,5 (0,55 mL, 0,0030 mol)	40
5	1,0 (0,36 mL, 0,0020 mol)	40

Postupak optimiranja količine kalijevog t-butoksida

Optimalna količina kalijevog *t*-butoksida definirana je postupcima opisanima u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ u *t*-butilacetatu (6 mL) kao otapalu te količine kalijevog *t*-butoksida kako je prikazano u Tablici 12 (3,00 ekv, 2,00 ekv, 1,50 ekv, 1,00 ekv, 0,75 ekv, 0,50 ekv, 0,25 ekv, 0,10 ekv). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 5 - 60 minuta, ovisno o količini baze u reakcijskoj smjesi.

Tablica 12. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

Reakcija	ekv *t*-BuOK	*t* / min
1	3,00 (0,69 g, 0,0060 mol)	5
2	2,00 (0,46 g, 0,0040 mol)	10
3	1,50 (0,34 g, 0,0030 mol)	30
4	1,00 (0,23 g, 0,0020 mol)	30
5	0,75 (0,17 g, 0,0015 mol)	60
6	0,50 (0,11 g, 0,0010 mol)	60
7	0,25 (0,06 g, 0,0005 mol)	60
8	0,10 (0,03 g, 0,0002 mol)	60

Postupak optimiranja količine molekularnog joda

Optimalna količina molekularnog joda definirana je na temelju postupka kako je opisano u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ u *t*-butilacetatu (6 mL) kao otapalu te dodatak molekularnog joda kako je prikazano u Tablici 13 (10 mol.%, 5 mol.%, 2 mol.%, 1 mol.%, 0,5 mol.%, 0 mol.%). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 5 - 30 minuta, ovisno o količini joda u reakciji.

Tablica 13. Optimiranje količine molekularnog joda.

Reakcija	mol.% I_2	*t* / min
1	10,0 (0,0507 g, 0,00020 mol)	5
2	5,0 (0,0254 g, 0,00010 mol)	5
3	2,0 (0,0102 g, 0,00004 mol)	5
4	1,0 (0,0051 g, 0,00002 mol)	30
5	0,5 (0,0025 g, 0,00001 mol)	30
6	0	30

*Modifikacija metode pri oksidaciji „nesteričkih" derivata 3,4-DHPM (**124-II**, R^2 = Me)*

*a) Postupak ispitivanja utjecaja vremena na reakciju oksidacije derivata **124-II-c***

Suspenziji 3,4-DHPM **124-II-c** (0,52 g, 0,002 mol) u *t*-butilacetatu (5 mL), na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,23 g, 98 %, 0,0020 mol, 1,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan molekularni jod (0,0102 g, 0,00004 mol, 2 mol.%). Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala te je kroz 5 minuta dokapan *t*-butilhidroperoksid (0,65 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,0036 mol, 1,8 ekv). Tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije u određenom vremenskom periodu (5 minuta, 15 minuta, 30 minuta), uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

b) *Postupak optimiranja količine t-butilhidroperoksida pri oksidaciji derivata **124-II-c***

Optimiranje količine *t*-BHP potrebnog za oksidaciju 3,4-DHPM **124-II-c** provedeno je na način opisan u prethodnom odlomku, uz dodatak *t*-butilhidroperoksida kako je prikazano u Tablici 14 (1,8 ekv i 3,6 ekv).

Tablica 14. Optimiranje količine *t*-butilhidroperoksida.

Reakcija	ekv *t*-BHP	*t* / min
1	3,6 (1,31 ml, 0,0072 mol)	5
2	1,8 (0,65 ml, 0,0036 mol)	5

*c) Postupak optimiranja količine kalijevog t-butoksida pri oksidaciji „nesteričkih" derivata 3,4-DHPM (**124-II**, R^2 = Me)*

Postupak optimiranja količine kalijevog *t*-butoksida pri oksidaciji „nesteričkih" (**124-II**, R^2 = Me) derivata 3,4-DHPM **124-II-b** - **124-II-f**, **124-II-i**, **124-II-j** i **124-II-m** proveden je na način kako je opisano u odlomku „Postupak ispitivanja utjecaja vremena na reakciju oksidacije derivata **124-II-c**", uz dodatak kalijevog *t*-butoksida u količinama kako je prikazano u Tablici 15 (1,0 ekv i 2,0 ekv).

Tablica 15. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		Produkt	Količina *t*-BuOK		*t* / min
			Spoj	*m* / g		1,0 ekv	2,0 ekv	
m-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-b**	0,56	**125-II-b**	0,23 g 0,0020 mol	0,46 g 0,0040 mol	5
Ph	Et	Me	**124-II-c**	0,52	**125-II-c**			
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	0,55	**125-II-d**			
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	0,64	**125-II-e**			
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	0,58	**125-II-f**			
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	0,58	**125-II-i**			
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	0,58	**125-II-j**			
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	0,52	**125-II-m**			

Ispitivanje mehanizma aromatizacije dizajniranih reakcija metodom uz t-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev t-butoksid u t-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

*a) Ispitivanje različitih uvjeta aromatizacije modelnog 3,4-DHPM **124-I-b***

Suspenziji modelnog 3,4-DHPM **124-I-b** (0,58 g, 0,002 mol,) u otapalu (6 mL) kako je prikazano u Tablici 16, na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,46 g, 98 %, 0,0040 mol, 2,0 ekv). Količina dodanog *t*-butilhidroperoksida i joda u svaku pojedinu reakciju kao i reakcijski uvjeti (temperatura, vrijeme) u skladu su s Tablicom 16.

Tablica 16. Ispitivanje aromatizacije modelnog 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** u različitim reakcijskim uvjetima.

Reakcija	Otapalo	ekv *t*-BHP	mol.% I_2	Temperatura[a]	Vrijeme
1	MeOH	-	2,0	s.t.	24 h
2	*t*-BuOAc	-	2,0	s.t.	24 h
3	*t*-BuOAc	3,6	-	t.p.o.	10 h
4	*t*-BuOAc	-	-	t.p.o.	3 h
5	*t*-BuOAc	-	2,0	t.p.o./s.t.	45 min/20 h

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

*b) Ispitivanje ponašanja aromatiziranog modelnog 3,4-dihidropirimidinona **125-I-b** u različitim reakcijskim uvjetima*

Suspenziji aromatiziranog modelnog 3,4-DHPM **125-I-b** (0,58 g, 0,002 mol) u *t*-butilacetatu (6 mL), na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,46 g, 98 %, 0,0040 mol, 2,0 ekv). Količina dodanog *t*-butilhidroperoksida i joda u svaku pojedinu reakciju kao i reakcijski uvjeti (temperatura, vrijeme) u skladu su s Tablicom 17.

Tablica 17. Ispitivanje ponašanja aromatiziranog modelnog 3,4-dihidropirimidinona **125-I-b** u različitim reakcijskim uvjetima.

Reakcija	ekv *t*-BHP	Temperatura[a]	*t* / h
1	3,6	t.p.o.	1
2	-	t.p.o.	1

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala

c) Ispitivanje ponašanja piridina u reakciji s kalijevim t-butoksidom i t-butilhidroperoksidom

Otopini piridina (0,16 mL, 0,16 g, 0,98 g mL^{-1}, 0,002 mol) u *t*-butilacetatu (1,6 mL), na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,46 g, 98 %, 0,0040 mol, 2,0 ekv). Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala te je tijekom 5 minuta dokapan *t*-butilhidroperoksid (1,31 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,0040 mol, 3,6 ekv). Nakon toga reakcijska smjesa miješana je na temperaturi povrata otapala tijekom 10 minuta (Tablica 18).

Tablica 18. Ispitivanje ponašanja piridina u reakciji uz *t*-BuOK i *t*-BHP.

Reakcija	ekv *t*-BHP	Temperatura[a]	*t* / min
1	3,6 ekv	t.p.o.	10

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala

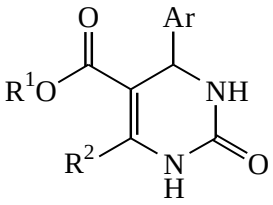
Tijek reakcija pri ispitivanju mehanizma aromatizacije praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Opći postupak aromatizacije derivata 3,4-dihidropirimidinona metodom uz t-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev t-butoksid u t-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

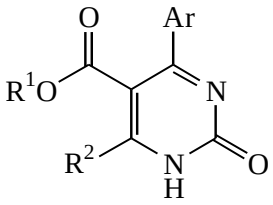
Suspenziji 3,4-DHPM (**124**, 0,002 mol) u *t*-butilacetatu (*m*/*V* = 1/10, prema masi 3,4-DHPM), kako je prikazano u Tablici 19, na sobnoj temperaturi dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid (0,23 g, 98 %, 0,0020 mol, 1,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan molekularni jod (0,0102 g, 0,00004 mol, 2 mol.%). Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala te je kroz 5 minuta dokapan *t*-butilhidroperoksid (0,65 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,0036 mol, 1,8 ekv). Tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1. Nakon 5 minuta od dokapane ukupne količine *t*-butilhidroperoksida, reakcijska smjesa spontano je ohlađena do sobne temperature. Dodatkom 3 mL razrijeđene vodene otopine klorovodične kiseline, do pH = 2 - 3, i 3 mL diklormetana u reakcijsku tikvicu, obojena suspenzija prelazi u bistru otopinu. Nakon odjeljivanja slojeva, vodeni sloj ispran je s diklormetanom (2 x 3 mL). Organski sloj zatim je posušen na bezvodnom natrijevom sulfatu, a organsko otapalo je nakon toga otpareno do suha. Sirovi produkt je zatim pročišćen digeriranjem na sobnoj temperaturi iz izopropanola (2 mL). Izlučeni kristali odsisani su i isprani s izopropanolom te sušeni na zraku do konstantne mase.

Podaci o masi i iskorištenju izoliranog produkta prikazani su Tablicom 19, dok je karakterizacija produkata (R_F, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS i temperatura tališta) navedena u poglavlju 3.4.5.

Tablica 19. Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,002 mol) uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala.



124



125

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		*t*-BuOAc	Produkt		
			Spoj	*m* /g	*V* / mL	Spoj	*m* / g	Iskorištenje[a] / %
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	0,58	6	**125-I-a**	0,39	90
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	0,58	6	**125-I-b**	0,29	90
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	0,62	6	**125-I-c**	0,38	84
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	0,62	6	**125-I-d**	0,45	92
p-$CH_3CH_2OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-e**	0,64	6	**125-I-e**	0,30	97
p-$CH_3CH_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-f**	0,60	6	**125-I-f**	0,34	93
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	0,58	6	**125-I-h**	0,26	84
p-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-i**	0,64	6	**125-I-i**	0,32	98
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-j**	0,64	6	**125-I-j**	0,13	52
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	0,62	6	**125-I-k**	0,43	98
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	0,61	6	**125-I-l**	0,43	97[b]
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	0,58	6	**125-I-m**	0,22	60[c]
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	0,60	6	**125-I-n**	0,18	60
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	0,61	6	**125-I-o**	0,43	90[c]
1-naftil	Me	*i*-Pr	**124-I-p**	0,65	7	**125-I-p**	0,13	95[d]
m-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-b**	0,56	6	**125-II-b**	0,54	96[e]
Ph	Et	Me	**124-II-c**	0,52	5	**125-II-c**	0,43	83[e]
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	0,55	6	**125-II-d**	0,48	89[e]
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	0,64	6	**125-II-e**	0,62	97[e]
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	0,58	6	**125-II-f**	0,40	70[e]
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	0,58	6	**125-II-i**	0,42	72[e]
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	0,58	6	**125-II-j**	0,46	79[e]
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	0,52	5	**125-II-m**	0,37	71[e]

[a]Nakon izolacije produkta

[b]*t*-BuOK (3,0 ekv), I_2 (6 mol.%), *t*-BHP (7,2 ekv)

[c]*t*-BuOK (1,5 ekv)

[d]*t*-BuOK (1,5 ekv), I_2 (4 mol.%), *t*-BHP (3,6 ekv)

[e]*t*-BuOK (2,0 ekv)

3.4.3 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi

Postupak optimiranja vrste otapala

Suspenziji modelnog 3,4-DHPM, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (**124-I-b**, 0,58 g, 0,002 mol) u ispitivanom otapalu (6 mL), kako je prikazano u Tablici 20, na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev hidroksid (0,66 g, 0,010 mol, 5,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan kalijev jodid (0,17 g, 0,001 mol, 50 mol.%). Reakcijskoj smjesi zatim je dodan *t*-butilhidroperoksid (0,73 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,004 mol, 2,0 ekv) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi tijekom 24 odnosno 48 sati, a tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Tablica 20. Optimiranje vrste otapala.

Reakcija	Otapalo	*t* / h
1	MeOH	48
2	EtOH	24
3	*i*-PrOH	24
4	voda	24

Postupak optimiranja vrste baze

Optimiranje vrste baze provedeno je na način kako je opisano u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ uz upotrebu metanola (6 mL) kao otapala te baze kako je prikazano u Tablici 21 (0,010 mol, 5,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je potom pri sobnoj temperaturi tijekom 48 sati.

Tablica 21. Optimiranje vrste baze.

Reakcija	Baza
1	KOH (0,66 g, 85 %)
2	NaOH (0,41 g, 97 %)
3	*t*-BuOK (1,15 g, 98 %)
4	K_2CO_3 (1,38 g)
5	NaH (0,40 g, 60 %)

Postupak optimiranja količine kalijevog hidroksida

Optimiranje količine izabrane baze provedeno je na već opisan način u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“ uz upotrebu metanola (6 mL) kao otapala te količine kalijevog hidroksida kako je prikazano u Tablici 22 (6,0 ekv, 5,0 ekv, 4,0 ekv, 3,0 ekv, 2,0 ekv). Reakcijska smjesa potom je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom slijedećih 48 sati.

Tablica 22. Optimiranje količine kalijevog hidroksida.

Reakcija	ekv KOH
1	6,0 (0,79 g, 0,012 mol)
2	5,0 (0,66 g, 0,010 mol)
3	4,0 (0,45 g, 0,008 mol)
4	3,0 (0,34 g, 0,006 mol)
5	2,0 (0,22 g, 0,004 mol)

Postupak optimiranja količine t-butilhidroperoksida

Postupak optimiranja količine *t*-butilhidroperoksida proveden je na način sličan kao i optimiranje vrste otapala, no u metanolu (6 mL) kao otapalu i uz *t*-butilhidroperoksid u količinama kako je prikazano u Tablici 23 (3,0 ekv, 2,0 ekv, 1,5 ekv, 1,0 ekv). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi tijekom 48 sati.

Tablica 23. Optimiranje količine *t*-butilhidroperoksida.

Reakcija	ekv *t*-BHP
1	3,0 (1,10 mL, 0,006 mol)
2	2,0 (0,73 mL, 0,004 mol)
3	1,5 (0,55 mL, 0,003 mol)
4	1,0 (0,36 mL, 0,002 mol)

Postupak optimiranja vrste katalizatora

Katalizator (0,001 mol, 50 mol.%) za korištenje u ovoj metodi aromatizacije ispitan je na već spomenuti način u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“, no uz metanol (6 mL) kao otapalo (Tablica 24). Reakcijska smjesa miješana je pri sobnoj temperaturi tijekom 48 sati.

Tablica 24. Aromatizacija derivata **124-I-b** katalizirana različitim katalizatorima.

Reakcija	Katalizator
1	KF (0,06 g)
2	KCl (0,07 g)
3	KBr (0,12 g)
4	KI (0,17 g)

Postupak optimiranja količine kalijevog jodida

Postupak optimiranja količine izabranog katalizatora, kalijevog jodida, proveden je također na sličan način kako je opisano u poglavlju „Postupak optimiranja vrste otapala“, no uz metanol (6 mL) kao otapalo te različite količine katalizatora (60 mol.%, 50 mol.%, 40 mol.%, 30 mol.%, 20 mol.%, 10 mol.%, 0 mol.%), Tablica 25. Reakcijska smjesa miješana je potom tijekom 48 sati.

Tablica 25. Optimiranje količine kalijevog jodida.

Reakcija	mol.% KI
1	60 (1,20 g, 0,0012 mol)
2	50 (0,17 g, 0,0010 mol)
3	40 (0,13 g, 0,0008 mol)
4	30 (0,10 g, 0,0006 mol)
5	20 (0,07 g, 0,0004 mol)
6	10 (0,03 g, 0,0002 mol)
7	0

UV/Vis-spektrofotometrija t-butilhidroperoksida, kalijevog jodida i kalijevog hidroksida u metanolu pri sobnoj temperaturi

Snimljeni su UV/Vis-spektri otopina reaktanata koji sudjeluju u reakciji aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona. Pripravljene su otopine pojedinih komponenti reakcije u metanolu kako je prikazano Tablicom 26. Rezultati su navedeni u poglavlju 4.2.4.2.

Tablica 26. UV/Vis-spektrofotometrija *t*-butilhidroperoksida, kalijevog jodida i kalijevog hidroksida u metanolu pri sobnoj temperaturi.

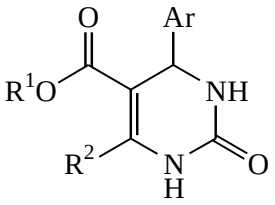
	Komponenta	c / mol L^{-1}
1	KI/MeOH	0,01; 0,001
2	*t*-BHP/MeOH	0,01; 0,001
3	KOH/MeOH	0,01; 0,001
4	KI/KOH/MeOH	0,01; 0,001
5	*t*-BHP/KOH/MeOH	0,01; 0,001
6	*t*-BHP/KI/MeOH	0,01; 0,001
7	*t*-BHP/KI/KOH/MeOH	0,01; 0,001

Opći postupak aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** *metodom uz t-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi*

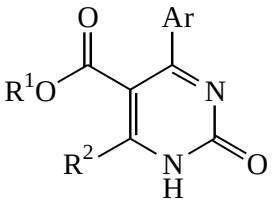
Suspenziji 3,4-DHPM (**124**, 0,002 mol) u metanolu (m/V = 1/10, prema masi 3,4-DHPM), kako prikazuje Tablica 27, na sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev hidroksid (0,66 g, 0,010 mol, 5,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj

temperaturi nakon čega je dodan kalijev jodid (0,17 g, 0,001 mol, 50 mol.%). Reakcijskoj smjesi zatim je dodan *t*-butilhidroperoksid (0,73 mL, 5,5 mol L^{-1}, 0,004 mol, 2,0 ekv) te je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi do potpune konverzije.

Tablica 27. Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,002 mol) uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi.



124



125

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		MeOH	Produkt		
			Spoj	*m* / g	*V* / mL	Spoj	*m* / g	Iskorištenje[a] / %
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	0,58	6	**125-I-a**	0,54	95
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	0,58	6	**125-I-b**	0,50	87
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	0,62	6	**125-I-c**	0,53	87
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	0,62	6	**125-I-d**	0,57	94
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	0,58	6	**125-I-h**	0,56	98
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	0,62	6	**125-I-k**	0,50	82
Ph	Et	Me	**124-II-c**	0,52	5	**125-II-c**	0,40	77
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	0,55	6	**125-II-d**	0,49	90
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	0,64	6	**125-II-e**	0,60	93
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	0,58	6	**125-II-f**	0,46	81
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	0,55	6	**125-II-g**	0,49	89
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	0,58	6	**125-II-i**	0,35	60
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	0,58	6	**125-II-j**	0,38	66

[a]Nakon izolacije produkta

Tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom *ψ* (diklormetan, metanol) = 9 : 1 tijekom 19 - 48 sati. Dodatkom 6 mL razrijeđene otopine klorovodične kiseline u vodi [*ψ* (37 % - tna HCl, destilirana voda) = 2 : 8], do pH = 2 - 3, i 12 mL diklormetana u reakcijsku tikvicu, obojena suspenzija prelazi u bistru otopinu. Nakon odjeljivanja slojeva, vodeni sloj još je 3 - 5 puta ispran s diklormetanom (6 mL). Organski sloj zatim je posušen na bezvodnom natrijevom sulfatu, a organsko otapalo otpareno je do suha. Sirovi produkt zatim je sušen na zraku do konstantne mase.

Podaci o masi i iskorištenju izoliranog produkta prikazani su Tablicom 27, dok je karakterizacija produkata (R_F, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS i temperatura tališta) navedena u poglavlju 3.4.5.

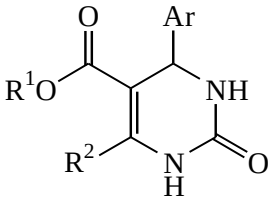
3.4.4 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi

*Opći postupak aromatizacije derivata 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi*

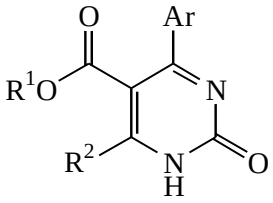
Suspenzija 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,002 mol), kako je prikazano Tablicom 28, u acetonitrilu (12 mL, *m*/*V* = 1/20 prema masi 3,4-DHPM) zagrijana je na 50 - 60 °C, nakon čega je u reakcijsku smjesu dodan tetracijanoetilen (0,34 g, 98 %, 0,0026 mol, 1,3 ekv). Reakcijska smjesa miješana je na toj temperaturi do potpune konverzije, a tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije uz eluiranje smjesom *ψ* (diklormetan, metanol) = 9 : 1 tijekom 15 - 90 minuta, ovisno o reakciji.

Karakterizacija produkata (R_F, IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS i temperatura tališta) navedena je u poglavlju 3.4.5.

Tablica 28. Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,002 mol) uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi.



124



125

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		Produkt
			Spoj	*m* / g	
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	0,58	**125-I-a**
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	0,58	**125-I-b**
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	0,62	**125-I-c**
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	0,62	**125-I-d**
o-$CH_3CH_2OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-g**	0,64	**125-I-g**
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	0,58	**125-I-h**
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	0,62	**125-I-k**
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	0,61	**125-I-l**
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	0,58	**125-I-m**
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	0,60	**125-I-n**

3.4.5 Karakterizacija produkata oksidacije 3,4-dihidropirimidinona 125

Karakterizacija produkata oksidacije 3,4-dihidropirimidinona pripravljenih do sad opisanim metodama (poglavlje 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 i 3.4.4) navedena je u nastavku teksta.

R_F produkata oksidacije određen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1. Produkti su analizirani infracrvenom spektrofotometrijom, nuklearnom magnetskom rezonancijom (^{1}H, ^{13}C), tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (poglavlje 4.2.6.) te im je određeno talište. Veći dio produkata oksidacije analiziran je i spektrometrijom masa, dok su za preostali dio produkata oksidacije (**125-I-b**, **125-I-m**, **125-II-a**, **125-II-c**, **125-II-g**, **125-II-m**, **125-II-n**) preuzete literaturno poznate vrijednosti.

*6-Izopropil-4-(2-metilfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-a**)*

Produkt **125-I-a** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,56

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2980, 2965, 2927, 2867, 2853, 2756, 1731, 1660, 1603, 1556, 1441, 1323, 1264, 1132, 1117, 1065.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,22 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,6 Hz); 2,19 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,06-3,19 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,37 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,15 (d, 1H, ar, J = 7,4 Hz); 7,24 (d, 1H, ar, J = 7,1 Hz); 7,28-7,40 (m, 2H, ar); 12,25 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,0; 20,8; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 125,5; 127,4; 129,6; 130,0; 166,9 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 287 (MH$^+$)

Talište: 183,0 - 183,5 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-b**)*[120]

Produkt **125-I-b** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,58

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2991, 2968, 2945, 2886, 2840, 1716, 1652, 1603, 1588, 1433, 1404, 1279, 1223, 1207, 1157, 1127, 1101.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,23 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,6 Hz); 3,05-3,14 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 35,6 (s, 3H, OCH$_3$); 7,30-7,36 (m, 2H, ar); 7,53-7,57 (m, 2H, ar); 12,22 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,5; 31,7; 52,5 (O<u>C</u>H$_3$); 115,5; 115,8; 130,2; 130,3; 161,7; 165,0; 167,1 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 291 (MH$^+$)[120]

Talište: 196,0 - 197,0 °C

*6-Izopropil-4-(4-klorfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-c**)*

Produkt **125-I-c** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,58

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2993, 2969, 2944, 2885, 2838, 1719, 1655, 1591, 1570, 1431, 1404, 1387, 1340, 1318, 1279, 1203, 1123, 1108, 1087.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,23 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,04-3,18 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,57 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,54 (q, 4H, ar, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 18,6 Hz); 12,27 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,5; 52,5 (O<u>C</u>H$_3$); 128,6; 129,5; 135,4; 167,0 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 307 (MH$^+$)

Talište: 209,5 - 210,5 °C

*6-Izopropil-4-(2-klorfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-d**)*

Produkt **125-I-d** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,50

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2981, 2928, 2868, 2837, 2748, 1722, 1655, 1597, 1585, 1554, 1471, 1430, 1348, 1318, 1272, 1249, 1130, 1108, 1080, 1047.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,28 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,0 Hz); 3,28-3,37 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,46 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,43-7,62 (m, 4H, ar); 12,48 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 18,8; 19,2; 26,9; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 96,7; 127,0; 127,8; 128,3; 129,2; 131,7; 141,4; 151,9; 157,3; 165,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 307 (MH$^+$)

Talište: 172,5 - 173,5 °C

*4-(4-Etoksifenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-e**)*

Produkt **125-I-e** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,54

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2978, 2931, 1900, 2882, 1723, 1652, 1592, 1436, 1401, 1387, 1299, 1272, 1262, 1202, 1171, 1039.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,23 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,8 Hz); 1,35 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$; J = 6,9 Hz); 3,02-3,11 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,59 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 4,09 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$; J = 13,9 Hz); 7,03 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,46 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 12,14 (br s, 1H, N$\underline{H}$).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 14,5; 20,6; 52,4 ($O\underline{C}H_3$); 63,4 ($O\underline{C}H_2$); 114,4; 127,3; 129,5; 160,6; 167,5 ($\underline{C}OOCH_3$).

MS: *m/z* 317 (MH^+)

Talište: 180,0 - 182,0 °C

4-(4-Etilfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on ***(125-I-f)***

Produkt **125-I-f** je dobiven u obliku krutine žute boje.

TLC: R_F = 0,56

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2968, 2934, 2876, 1727, 1650, 1595, 1542, 1508, 1433, 1313, 1272, 1200, 1123, 1072.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,17-1,25 (m, 9H, $CH(C\underline{H}_3)_2$; $CH_2C\underline{H}_3$); 2,67 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$, J = 14,8 Hz); 3,03-3,19 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,57 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 7,34 (d, 2H, ar, J = 8,3 Hz); 7,43 (d, 2H, ar, J = 8,3 Hz); 12,22 (br s, 1H, N$\underline{H}$).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 15,2; 21,0; 28,0; 52,4 ($O\underline{C}H_3$); 54,9; 127,5; 127,8; 127,8; 127,9; 146,7; 167,3 ($\underline{C}OOCH_3$).

MS: *m/z* 301 (MH^+)

Talište: 62,5 - 63,5 °C

4-(2-Etoksifenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on ***(125-I-g)***

Produkt **125-I-g** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,54

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2978, 2931, 1900, 2882, 1723, 1652, 1592, 1436, 1401, 1387, 1299, 1272, 1262, 1202, 1171, 1039.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,23 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,8 Hz); 1,35 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$; J = 6,9 Hz); 3,02-3,11 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,59 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 4,09 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$; J = 13,9 Hz); 7,03 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,46 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 12,14 (br s, 1H, N$\underline{H}$).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 14,5; 20,6; 52,4 (O<u>C</u>H$_3$); 63,4 (O<u>C</u>H$_2$); 114,4; 127,3; 129,5; 160,6; 167,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 317 (MH^+)

Talište: 180,0 - 182,0 °C

*6-Izopropil-4-(4-metilfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-h**)*

Produkt **125-I-h** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,52

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2972, 2885, 2840, 2747, 1716, 1654, 1597, 1429, 1404, 1388, 1341, 1277, 1205, 1189, 1126, 1075.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,22 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 2,37 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,02-3,11 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,56 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,31 (d, 2H, ar, J = 8,1 Hz); 7,40 (d, 2H, ar, J = 8,2 Hz); 12,20 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,5; 20,9; 31,8; 52,4 (O<u>C</u>H$_3$); 127,6; 129,1; 140,6; 167,3 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 287 (MH^+)

Talište: 194,0 - 195,5 °C

*6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-i**)*

Produkt **125-I-i** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,60

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3001, 2973, 2915, 1723, 1655, 1588, 1522, 1437, 1349, 1271, 1201, 1126, 1107.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,28 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,16-3,27 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,56 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,76 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 8,35 (d, 2H, ar, J = 8,9 Hz); 12,46 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,4; 52,5 (O<u>C</u>H$_3$); 123,6; 127,5; 128,4; 129,1; 148,3; 166,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 321 (MH^+)

Talište: 225,5 - 227,0 °C

*6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(2-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-j**)*

Produkt **125-I-j** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,57

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3004, 2980, 2919, 2883, 1726, 1654, 1599, 1527, 1429, 1403, 1390, 1351, 1311, 1277, 1259, 1203, 1129.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,26 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,23-3,35 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,41 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,53 (d, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 7,76 (t, 1H, ar, J = 7,8 Hz); 7,86 (t, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 8,24 (d, 1H, ar, J = 7,7 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,5; 31,5; 52,1 (O<u>C</u>H$_3$); 124,4; 129,7; 130,8; 134,2; 146,5; 165,3 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 318 (MH^+)

Talište: 238,0 - 238,5 °C

*6-Izopropil-4-(3-klorfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-k**)*

Produkt **125-I-k** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,60

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2998, 2979, 2944, 2903, 2883, 2842, 1722, 1653, 1596, 1542, 1444, 1436, 1414, 1383, 1337, 1278, 1263, 1204, 1126.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,24 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,07-3,16 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,55 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,41 (d, 1H, ar, J = 7,6 Hz); 7,50-7,61 (m, 3H, ar); 12,34 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,5; 52,4 (O<u>C</u>H$_3$); 126,2; 127,5; 130,3; 130,4; 133,2; 166,9 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 307 (MH^+)

Talište: 190,0 - 192,0 °C

*6-Izopropil-4-(2-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-l**)*

Produkt **125-I-l** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,50

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3075, 2986, 2970, 2948, 1726, 1692, 1646, 1605, 1592, 1572, 1538, 1498, 1459, 1431, 1342, 1318, 1293, 1263, 1124, 1019.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,22 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,19-3,33 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,46 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,74 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,01-7,10 (m, 2H, ar); 7,30 (d, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 7,46 (t, 1H, ar, J = 7,9 Hz); 11,99 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 21,2; 32,4; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 55,9 (O<u>C</u>H$_3$); 111,6; 120,7; 130,0; 132,1; 156,6; 157,2; 166,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 303 (MH^+)

Talište: 169,0 - 170,5 °C

*4-Fenil-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-m**)*[120]

Produkt **125-I-m** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,55

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2985, 2968, 2945, 2928, 2870, 1718, 1655, 1597, 1572, 1546, 1455, 1436, 1345, 1320, 1270, 1201, 1130, 1072.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,24 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,6 Hz); 3,07-3,13 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,53 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,49-7,50 (m, 4H, ar); 7,51-7,55 (m, 1H, ar); 12,25 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 18,9; 19,2; 27,0; 52,3 (O<u>C</u>H$_3$); 97,9; 126,1; 127,6; 128,5; 130,5; 152,6; 156,7; 167,1 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 273 (MH^+)[120]

Talište: 189,0 - 191,0 °C

*4-(2,4-Dimetilfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-n**)*

Produkt **125-I-n** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,55

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2971, 2954, 2932, 2872, 2754, 1730, 1651, 1598, 1549, 1439, 1319, 1268, 1200, 1122.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,20 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 2,16 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 2,31 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,05-3,14 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,40 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,02-7,08 (m, 2H, ar); 7,13 (s, 1H, ar); 12,23 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 19,0; 20,8; 32,6; 52,1 (O<u>C</u>H$_3$); 126,1; 127,5; 130,8; 135,0; 139,2; 166,3 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 301 (MH^+)

Talište: 215,0 - 216,0 °C

*6-Izopropil-4-(4-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-o**)*

Produkt **125-I-o** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,56

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3017, 2977, 2950, 2910, 1717, 1643, 1591, 1516, 1434, 1398, 1387, 1300, 1278, 1257, 1208, 1178, 1124, 1021.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,23 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 3,02-3,11 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,60 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,83 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,06 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,49 (d, 2H, ar, J = 8,7 Hz); 12,14 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,6; 27,7; 52,4 (O<u>C</u>H$_3$); 55,4 (O<u>C</u>H$_3$); 114,0; 129,5; 161,3; 167,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 303 (MH$^+$)

Talište: 226,0 - 227,5 °C

*6-Izopropil-5-metoksikarbonil-4-(1-naftil)-pirimidin-2(1H)-on (**125-I-p**)*

Produkt **125-I-p** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,60

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2987, 2975, 2959, 2932, 2909, 1722, 1651, 1571, 1540, 1433, 1333, 1273, 1255, 1214, 1140, 1114.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,27 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,14 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,18-3,25 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 7,47 (d, 1H, ar, J = 6,9 Hz); 7,53-7,60 (m, 3H, ar); 7,72 (d, 1H, ar, J = 6,9 Hz); 8,00-8,07 (m, 2H, ar); 12,40 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 21,3; 52,3 (O<u>C</u>H$_3$); 125,2; 125,5; 126,9; 127,4; 128,8; 130,3; 130,4; 133,3; 166,6 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 323 (MH$^+$)

Talište: 187,5 - 189,5 °C

*4-Fenil-6-metil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-a**)*[42,106,120]

Produkt je **125-II-a** dobiven u obliku krutine sivo zelene boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3005, 2891, 2809, 2729, 1732, 1642, 1596, 1453, 1430, 1387, 1286, 1216, 1124, 1106.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,39 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,49 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,46-7,48 (m, 4H, ar); 7,49-7,50 (m, 1H, ar); 12,41 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 13,2; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 60,8; 127,5; 128,3; 130,1; 130,3; 155,4; 166,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 245 (MH^+)[120]

Talište: 192,0 - 194,0 °C (lit. 195,0 - 197,0 °C[106])

*4-(3-Klorfenil)-6-metil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-b**)*

Produkt **125-II-b** je dobiven u obliku krutine bijele boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2998, 2947, 2895, 2841, 2807, 2745, 1742, 1730, 1661, 1604, 1589, 1573, 1432, 1383, 1283, 1210, 1099, 1090.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,42 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,54 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,48 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 7,55 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 12,48 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 128,4; 129,4; 135,1; 166,2 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 279 (MH^+)

Talište: 176,0 - 177,5 °C

*5-Etoksikarbonil-4-fenil-6-metil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-c**)*[77,78,98,144,145,153]

Produkt **125-II-c** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,47

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3054, 2981, 2901, 2824, 2737, 1730, 1650, 1601, 1459, 1431, 1387, 1364, 1281, 1209, 1124, 1104, 1015.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 0,83 (t, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, J = 7,1 Hz); 2,41 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,96 (q, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, J = 14,3 Hz); 7,44-7,46 (m, 3H, ar); 7,47-7,48 (m, 2H, ar); 12,39 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 13,2; 20,8; 60,8 (O<u>C</u>H$_2$); 90,9; 127,4; 127,7; 128,0; 128,2; 130,1; 133,8; 165,8 (<u>C</u>OOCH$_2$).

MS: *m/z* 259 (MH^+)[98]

Talište: 130,0 - 131,0 °C (lit. 130,0 - 132,0 °C[77,78,144,145,153])

*4-Fenil-5-izopropoksikarbonil-6-metil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-d**)*

Produkt **125-II-d** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,40

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2982, 2933, 2898, 2829, 2734, 1723, 1646, 1601, 1457, 1430, 1284, 1209, 1090.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 0,92 (d, 6H, OCH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,2 Hz); 2,39 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 4,73-4,86 (m, 1H, OC<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 7,45-7,47 (m, 3H, ar); 7,49-7,52 (m, 2H, ar), 12,30 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,9; 68,7 (O<u>C</u>H); 127,5; 128,3; 130,1; 166,3 (<u>C</u>OOCH).

MS: *m/z* 273 (MH^+)

Talište: 190,5 - 191,5 °C

*5-Benzoksikarbonil-4-fenil-6-metil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-e**)*

Produkt **125-II-e** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,42

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3060, 3032, 2925, 2852, 1720, 1655, 1600, 1496, 1454, 1420, 1377, 1276, 1202, 1132, 1098.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,41 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 4,99 (s, 2H, OC<u>H</u>$_2$), 7,24-7,24 (m, 1H, ar); 7,26-7,27 (m, 3H, ar); 7,28-7,28 (m, 1H, ar); 7,42-7,43 (m, 1H, ar); 7,45-7,45 (m, 3H, ar); 7,47-7,48 (m, 1H, ar); 12,42 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 25,9; 67,3 (O<u>C</u>H$_2$); 126,8; 128,0; 128,6; 128,7; 128,7; 128,8; 130,8; 135,3; 166,3 (<u>C</u>OOCH$_2$).

MS: *m/z* 321 (MH^+)

Talište: 138,0 - 140,0 °C

*4-Fenil-5-izobutoksikarbonil-6-metil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-f**)*

Produkt **125-II-**f je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,44

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2960, 2936, 2873, 2741, 1719, 1662, 1645, 1599, 1580, 1553, 1455, 1422, 1377, 1279, 1208, 1137, 1105, 1081.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 0,57 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,8 Hz); 1,47-1,52 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 2,41 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,69 (d, 2H, OC<u>H</u>$_2$, J = 6,5 Hz); 7,46-7,48 (m, 5H, ar).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 13,2; 18,4, 26,5; 60,8 (O<u>C</u>H$_2$); 70,9; 127,4; 128,2; 128,3, 130,1; 130,2; 166,1 (<u>C</u>OOCH$_2$).

MS: *m/z* 287 (MH^+)

Talište: 151,0 - 152,0 °C

*6-Metil-4-(4-metoksifenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-g**)*[41,77,120]

Produkt **125-II-g** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,41

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3012, 2900, 2841, 2762, 1712, 1648, 1595, 1514, 1434, 1379, 1300, 1282, 1263, 1219, 1174, 1103, 1018.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,34 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,54 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,79 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,00 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,43 (d, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 12,23 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 52,1 (O<u>C</u>H$_3$); 55,4 (O<u>C</u>H$_3$); 108,6; 113,8; 129,5; 155,5; 161,3; 166,9 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 275 (MH$^+$)[120]

Talište: 178,0 - 180,0 °C (lit. 180,0 - 181,0 °C[41], 175,0 - 177,0 °C[77])

*6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(1-naftil)-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-h**)*

Produkt **125-II-h** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,46

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3110, 3046, 2949, 2928, 2855, 1720, 1655, 1599, 1508, 1433, 1421, 1320, 1284, 1256, 1220, 1111.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,48 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,36 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,40 (d, 1H, ar, J = 6,6 Hz); 7,49-7,61 (m, 3H, ar); 7,76 (d, 1H, ar, J = 7,7 Hz); 7,99-8,03 (m, 2H, ar), 12,56 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 22,0, 51,4 (O<u>C</u>H$_3$); 124,7; 125,0; 126,1; 126,6; 128,2; 129,7; 132,7; 165,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 295 (MH$^+$)

Talište: 173,0 - 174,0 °C

*6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(2-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-i**)*

Produkt **125-II-i** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,42

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3001, 2893, 2829, 2736, 1736, 1646, 1600, 1539, 1447, 1429, 1370, 1287, 1208, 1136, 1112.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,52 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,41 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,43 (d, 1H, ar, J = 7,0 Hz); 7,70 (t, 1H, ar, J = 8,1 Hz); 7,82 (t, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 8,20 (d, 1H, ar, J = 7,8 Hz); 12,70 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 13,2; 51,7 (O<u>C</u>H$_3$); 60,5; 124,1; 129,2; 130,0; 134,1; 146,3; 164,5 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 290 (MH^+)

Talište: 235,0 - 235,5 °C

6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on ***(125-II-j)***

Produkt **125-II-j** je dobiven u obliku krutine svijetlo žute boje.

TLC: R_F = 0,44

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3037, 2950, 2903, 2810, 2755, 1716, 1664, 1609, 1597, 1520, 1431, 1348, 1286, 1209, 1132, 1108.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,46 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,34 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,69 (d, 2H, ar, J = 8,7 Hz), 8,32 (d, 2H, ar, J = 8,7 Hz), 12,62 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,9; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 60,9; 123,5; 128,9; 148,1; 165,6 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 290 (MH^+)

Talište: 230,0 - 231,0 °C

6-Metil-5-metoksikarbonil-4-(3-nitrofenil)-pirimidin-2(1H)-on ***(125-II-k)***

Produkt **125-II-k** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2946, 2919, 2849, 2734, 1718, 1661, 1594, 1531, 1448, 1435, 1419, 1353, 1289, 1273, 1212, 1139, 1114.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,47 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,52 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,79 (t, 1H, ar, J = 8,0 Hz); 7,87-7,91 (m, 1H, ar); 8,27-8,28 (m, 1H, ar); 8,35-8,39 (m, 1H, ar); 12,65 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 17,0;52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 122,2; 124,7; 130,0; 133,9; 147,5; 165,8 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 290 (MH^+)

Talište: 200,5 - 202,5 °C

5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(2-naftil)-pirimidin-2(1H)-on ***(125-II-l)***

Produkt **125-II-l** je dobiven u obliku krutine bež boje.

TLC: R_F = 0,49

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3420, 2981, 2918, 1725, 1638, 1588, 1444, 1424, 1388, 1367, 1286, 1242, 1120, 1097.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,46 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,33 (s, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$); 3,95 (q, 2H, OCH$_2$CH$_3$, J = 14,2 Hz); 7,55-7,58 (m, 1H, ar); 7,59-7,62 (m, 2H, ar); 7,98-8,02 (m, 2H, ar); 8,03-8,05 (m, 2H, ar); 12,44 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 13,2; 14,0; 60,8 (O<u>C</u>H$_2$); 124,8; 126,8; 127,6; 127,7; 128,5; 132,2; 133,4; 166,0 (<u>C</u>OOCH$_2$).

MS: *m/z* 309 (MH$^+$)

Talište: 83,0 - 85,0 °C

*6-Metil-4-(4-metilfenil)-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-m**)*[120]

Produkt **125-II-m** je dobiven u obliku krutine svijetlo žute boje.

TLC: R_F = 0,43

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3005, 2944, 2898, 2808, 2749, 1732, 1654, 1603, 1575, 1433, 1387, 1288, 1217, 1208, 1186, 1124, 1105.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,36 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 2,37 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,53 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,28 (d, 2H, ar, J = 8,1 Hz); 7,38 (d, 2H, ar, J = 8,1 Hz); 12,33 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 20,9; 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 127,6; 128,9; 140,3; 166,7 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 259 (MH$^+$)[120]

Talište: 191,0 - 192,0 °C

*4-(4-Klorfenil)-6-metil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1H)-on (**125-II-n**)*[120]

Produkt **125-II-n** je dobiven u obliku krutine svijetlo žute boje.

TLC: R_F = 0,45

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2998, 2947, 2895, 2841, 2807, 2745, 1742, 1730, 1661, 1604, 1589, 1573, 1432, 1383, 1283, 1210, 1099, 1090.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 2,42 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,54 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,48 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 7,55 (d, 2H, ar, J = 8,6 Hz); 12,48 (br s, 1H, N<u>H</u>).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 128,4; 129,4; 135,1; 166,2 (<u>C</u>OOCH$_3$).

MS: *m/z* 279 (MH$^+$)[120]

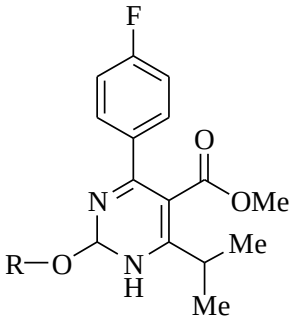
Talište: 176,0 - 177,0 °C

3.5 PRIPRAVA 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-2-RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH PIRIMIDINA 131

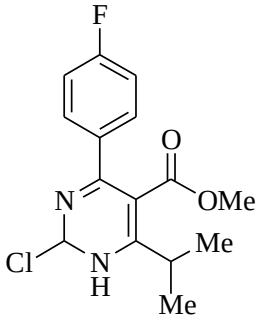
3.5.1 Opći postupak priprave 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina 131

U suspenziju 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidinona (**125-I-b**, 2,00 g, 0,007 mol) u 30 mL tetrahidrofurana dodan je pri sobnoj temperaturi kalijev *t*-butoksid (0,88 g, 0,008 mol, 1,1 ekv). Reakcijska smjesa, koja je u obliku suspenzije bijelog taloga u bistrom bezbojnom supernatantu, ohlađena je na 0 °C smjesom leda, vode i soli nakon čega je u jednom obroku u reakcijsku smjesu dodan reagens (**126 - 130**, 0,008 mol, 1,1 ekv) kako je prikazano u Tablici 29.

Tablica 29. Priprava 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina **131**.



131a-d



131e

Reagens			Produkt	
Naziv	**Spoj**	**Količina**	**Spoj**	**R**
p-toluensulfonil klorid	**126**	1,47 g	**131a**	*p*-MeC_6H_4
metansulfonil klorid	**127**	0,59 mL (1,48 g mL^{-1})	**131b**	Me
benzensulfonil klorid	**128**	1,03 mL (1,38 g mL^{-1})	**131c**	Ph
etansulfonil klorid	**129**	0,74 mL (1,36 g mL^{-1})	**131d**	Et
fosforov pentaklorid	**130**	1,69 g	**131e**	-

Reakcijska smjesa je potom miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 4 sata. Zatim je reakcijska smjesa uparena te je dobiven sirovi produkt u obliku svijetlo smeđe stvrdnute mase. Uparnom ostatku dodano je 30 mL kloroforma. Reakcijska smjesa potom je intenzivno miješana tijekom 15 minuta, nakon čega je u smjesu dodano 45 mL vode. Intenzivno

miješanje potom je nastavljeno slijedećih 15 minuta. Odjeljivanje slojeva bilo je otežano djelomično zbog stvaranja pjenice na granici faza. Vodeni sloj je 2 x ispran s 15 mL kloroforma uz miješanje tijekom 15 minuta. Spojeni organski ekstrakti sušeni su uz miješanje na bezvodnom natrijevom sulfatu tijekom 30 minuta. Suspenzija je filtrirana preko celita, a celit je 3 x ispran s 10 mL kloroforma. Bistri filtrat je uparen do medaste mase koja je zatim sušena na zraku do konstantne mase. Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje čistim diklormetanom.

3.5.2 Karakterizacija 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina 131

R_F pripravljenih 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina **131** određen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje čistim diklormetanom. Produkti su analizirani infracrvenom spektrofotometrijom, nuklearnom magnetskom rezonancijom (^{1}H, ^{13}C) te im je određeno talište.

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilat (**131a**)*

Dobiveno je 1,63 g (52 %) spoja **131a** u obliku svijetlo smeđe krutine.

TLC: R_F = 0,50

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3451, 3114, 3078, 2949, 2976, 2960, 2932, 2875, 1918, 1735, 1606, 1561, 1540, 1512, 1406, 1388, 1351, 1331, 1299, 1247, 1229, 1195, 1175, 1160, 1143, 1090, 1076, 1018, 1010.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,22 (s, 3H, CH($C\underline{H}_3$)$_2$); 1,24 (s, 3H, CH($C\underline{H}_3$)$_2$); 2,45 (s, 3H, $C\underline{H}_3$-Ph); 3,06-3,15 (m, 1H, C$\underline{H}$(CH_3)$_2$); 3,75 (s, 3H, O$C\underline{H}_3$); 7,11-7,17 (m, 2H, ar); 7,35 (d, 2H, ar, J = 8,2 Hz); 7,59-7,64 (m, 2H, ar); 8,01 (d, 2H, ar, J = 8,2 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,3 (CH($\underline{C}H_3$)$_2$); 21,5 ($\underline{C}H_3$-Ph); 33,4 (($\underline{C}$H(CH_3)$_2$); 52,8 (O$\underline{C}H_3$); 115,5; 115,8; 122,4; 128,9; 129,3; 130,4 (2xCH-tolilni); 130,5 (2 x CH-tolilni); 133,9; 145,3; 159,2; 162,5; 165,2; 165,8; 167,7; 177,4 ($\underline{C}OOCH_3$).

Talište: 94,5 - 96,0 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-mesilat (**131b**)*

Dobiveno je 1,34 g (52 %) spoja **131b** u obliku smeđe krutine.

TLC: R_F = 0,53

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3432, 3048, 3021, 2984, 2956, 2941, 1725, 1603, 1568, 1539, 1511, 1463, 1439, 1400, 1377, 1356, 1335, 1320, 1294, 1257, 1223, 1179, 1142, 1097, 1083, 1013, 971.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,26 (s, 3H, CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 1,28 (s, 3H, CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 3,15-3,26 (m, 1H, C$\underline{H}$(CH$_3$)$_2$); 3,79 (s, 3H, SC$\underline{H}_3$); 3,80 (s, 3H, OC$\underline{H}_3$); 7,43 (t, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,72 (q, 2H, ar, J = 8,7 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 21,9 (CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 33,5 (C$\underline{H}$(CH$_3$)$_2$); 41,3 (S$\underline{C}$H$_3$); 53,8 (O$\underline{C}$H$_3$); 116,6; 116,9, 123,0; 131,1; 131,3; 132,6; 159,4; 165,5; 165,9; 167,5; 177,6 ($\underline{C}$OOCH$_3$).

Talište: 111,5 - 112,5 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-besilat (**131c**)*

Dobiveno je 1,10 g (37 %) spoja **131c** u obliku krem smeđe krutine.

TLC: R_F = 0,52

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3443, 3073, 2975, 2936, 2876, 1734, 1607, 1561, 1538, 1513, 1450, 1383, 1351, 1329, 1292, 1246, 1189, 1161, 1139, 1090, 1074, 979.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,14 (s, 3H, CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 1,16 (s, 3H, CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 3,06-3,17 (m, 1H, C$\underline{H}$(CH$_3$)$_2$); 3,80 (s, 3H, OC$\underline{H}_3$); 7,41 (t, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,62 (q, 2H, ar, J = 8,8 Hz); 7,73-7,79 (m, 2H, ar); 7,88 (t, 1H, ar, J = 7,4 Hz); 8,17 (d, 2H, ar, J = 7,6 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 21,2 (CH(C$\underline{H}_3$)$_2$); 32,9 (C$\underline{H}$(CH$_3$)$_2$); 53,2 (O$\underline{C}$H$_3$); 115,9; 116,2; 122,6; 128,3; 129,6; 130,6; 130,7; 131,9; 134,9; 136,3; 158,6; 162,1; 164,9; 166,8; 177,1 ($\underline{C}$=O).

Talište: 107,5 - 109,5 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-esilat (**131d**)*

Dobiveno je 1,62 g (63 %) spoja **131d** u obliku svijetlo smeđe krutine.

TLC: R_F = 0,38

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3442, 2987, 2967, 2936, 2880, 1732, 1600, 1561, 1536, 1511, 1458, 1439, 1396, 1372, 1350, 1328, 1292, 1251, 1237, 1172, 1130, 1097, 1071, 1055, 973.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,26 (s, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 1,29 (s, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 1,47 (t, 3H, CH$_2$C<u>H</u>$_3$, J = 7,3 Hz); 3,16-3,22 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,80 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,00 (q, 2H, SC<u>H</u>$_2$CH$_3$, J = 14,66 Hz); 7,43 (t, 2H, ar, J = 8,9 Hz); 7,73 (q, 2H, ar, J = 8,9 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 8,0 (CH$_2$<u>C</u>H$_3$); 21,4 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 33,0 ((<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 47,9 (S<u>C</u>H$_2$); 53,3 (O<u>C</u>H$_3$); 116,0; 116,3; 122,6; 130,6; 130,7; 132,1; 158,7; 165,0; 165,4; 166,9; 177,2 (<u>C</u>=O).

Talište: 81,5 - 83,0 °C

*4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-klorid (**131e**)*

Dobiveno je 2,07 g (64 %) spoja **131e** u obliku smeđe krutine.

TLC: R_F = 0,61

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3449, 2976, 2961, 2949, 2932, 1734, 1606, 1598, 1562, 1540, 1513, 1405, 1389, 1352, 1331, 1299, 1246, 1229, 1195, 1175, 1160, 1143, 1091, 980.

^{1}H-NMR δ / ppm (DMSO): 1,13 (s, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 1,15 (s, 3H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$); 3,05-3,14 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,77 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,54 (d, 2H, ar, J = 8,1 Hz); 8,00 (d, 2H, ar, J = 8,3 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm (DMSO): 21,2 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 33,0 ((<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 53,3 (O<u>C</u>H$_3$); 122,6; 128,5; 130,0; 133,21; 146,0; 158,6; 164,9; 166,9; 177,1 (<u>C</u>=O).

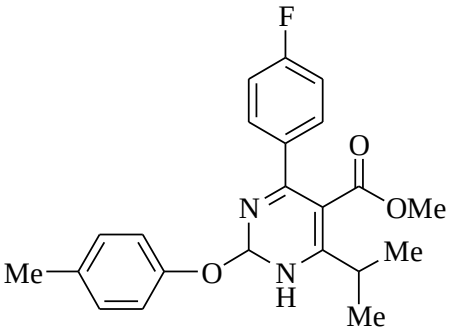
Talište: 99,0 - 100,5 °C

3.6 PRIPRAVA METIL-4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-2-SUPSTITUIRANIH PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 135 NUKLEOFILNOM SUPSTITUCIJOM

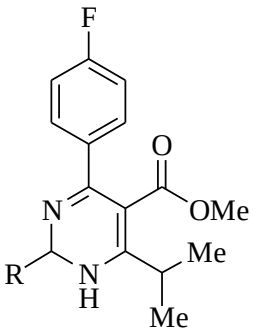
3.6.1 Opći postupak pripave metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranih pirimidin-5-karboksilata 135 nukleofilnom supstitucijom

U otopinu 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata (**131a**, 2,00 g, 0,007 mol) u acetonitrilu (20 mL) pri sobnoj temperaturi, dodan je reagens (**132** - **134**) kako je prikazano u Tablici 30. U slučaju priprave spoja **135c**, u reakcijsku smjesu je dodan i trietilamin (1,07 mL, 0,78 g, 0,008 mol, 1,1 ekv). Reakcijska smjesa je potom u slučaju priprave **135a** i **135c** zagrijana do temperature povrata otapala te je na toj temperaturi miješana do potpune konverzije (TLC). U slučaju priprave derivata **135b**, reakcijska smjesa je do potpune konverzije nastavljena miješanjem na sobnoj temperaturi.

Tablica 30. Priprava metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranog pirimidin-5-karboksilata **135**.



131a



135

Reagens		**Temperatura**[a]	**Produkt**	
Naziv, količina	**Spoj**		**Spoj**	**R**
natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida, 1,1 ekv (1,49 g, 68 %, 0,008 mol)	**132**	t.p.o.	**135a**	$MeSO_2N(Me)$-
metilamin, 2,2 ekv (1,88 mL, 8 mol L^{-1}, 33 %, 0,015 mol)	**133**	s.t.	**135b**	MeN(H)-
N-benzilmetilamin, 1,1 ekv (1,06 mL, 1,00 g, 97 %, 0,008 mol)	**134**	t.p.o.	**135c**	MeN(Bz)-

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

Nakon toga reakcijska smjesa je uparena uz sniženi pritisak, a uparnom ostatku dodan je kloroform (15 mL) nakon čega je reakcijska smjesa nastavljena miješati se do homogene suspenzije. U reakcijsku tikvicu potom je dodana voda (30 mL). Reakcijska smjesa miješana je 20 minuta, nakon čega su slojevi odijeljeni. Vodeni sloj obrađen je kloroformom (2 x 10 mL) uz miješanje po 10 minuta. Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom natrijevom sulfatu (10 % prema volumenu kloroforma) uz miješanje tijekom 20 minuta, nakon čega su profiltrirani uz ispiranje taloga kloroformom (3 x 10 mL). Uparavanjem organskog filtrata pri sniženom tlaku dobiven je kruti žuto bijeli uparni ostatak. Sirovi produkt je otopljen u izopropanolu (10 mL) uz zagrijavanje pri temperaturi povrata otapala tijekom 30 minuta. Reakcijska smjesa miješana je 10 minuta uz povrat otapala, a zatim postepeno hlađena do sobne temperature. Suspenzija je ostavljena mirovati pri 4 °C tijekom 20 sati, kristali su odsisani, isprani hladnim izopropanolom (2 x 3 mL) i sušeni na zraku do konstantne mase.

*Priprava natrijeve soli N-metil-metansulfonamida (**132**)*

Spoj **132** ranije je u našem laboratoriju pripremljen u sklopu projekta vezanog uz rosuvastatin na slijedeći način. U trogrlu tikvicu, snabdjevenu termometrom i cijevi napunjenoj bezvodnim $CaCl_2$, ulijana je otopina metilamina u etanolu (**133**, 1550 mL, 6,0 ekv, 8,0 mol L^{-1} otopina u etanolu, 33 %) te je reakcijska smjesa uz miješanje mehaničkom miješalicom ohlađena do -22 °C. U hladnu reakcijsku smjesu dokapavan je metansulfonil klorid (**127**, 160 mL, 236,8 g, 2,067 mol) tijekom 1,5 sati. Nakon dokapavanja lijevak je ispran s apsolutnim etanolom (50 mL), te je nastavljeno s miješanjem uz spontano zagrijavanje prema sobnoj temperaturi. Nakon 2 sata miješanja, reakcijska smjesa je u obliku bistre svijetlo žute otopine. Nakon dodatnih 20 sati miješanja reakcijska smjesa ohlađena je smjesom suhog leda i etanola do 10 ^oC, a zatim su u reakcijsku smjesu tijekom 30 minuta dodavane granule natrijevog hidroksida (165,4 g, 4,135 mol, 2,0 ekv), uz hlađenje suhim ledom i etanolom. Nakon 19 sati miješanja pri sobnoj temperaturi reakcijska smjesa je uparavana tijekom 5,5 sati. Uparni ostatak sušen je dodatno u sušioniku pri 60 °C tijekom noći. Dobiveno je 416,80 g (106,35 %) sirovog produkta u obliku bijele krutine. Sirovom spoju dodan je izopropanol (1000 mL), a reakcijska smjesa je potom uz miješanje mehaničkom miješalicom zagrijana do temperature povrata otapala. Nakon 22 sata miješanja, reakcijska smjesa je postepeno ohlađena na sobnu temperaturu. Bijeli talog je odsisan i ispran hladnim izopropanolom (2 x 250 mL). Dobivena natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida sušena je u sušioniku pri 60 ^oC tijekom 24 sata.

Dobiveno je 376,35 g (96,04 %) teoretskog prinosa smjese spoja **132** i natrijevog klorida u obliku bijelih kristala, od čega je 255,54 g spoja **132**.

3.6.2 Karakterizacija metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranih pirimidin-5-karboksilata 135

R_F pripravljenih metil-4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-supstituiranih pirimidin-5-karboksilata **135** određen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3 te čistim diklormetanom, ovisno o polarnosti spoja. Produkti su analizirani infracrvenom spektrofotometrijom i nuklearnom magnetskom rezonancijom (^{1}H, ^{13}C) te im je određeno talište.

*Metil-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat **(135a)***

Dobiveno je 2,38 g (89 %) spoja **135a** u obliku svijetlo žute krutine.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,53

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2984, 2969, 2951, 2876, 1713, 1650, 1606, 1555, 1511, 1446, 1434, 1404, 1381, 1340, 1260, 1227, 1210, 1149, 1080.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,24 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,7 Hz); 3,10-3,15 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,44 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 3,52 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,63 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 7,07 (t, 2H, ar, J = 6,5 Hz); 7,60 (q, 2H, ar, J = 8,8 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 33,1 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 33,4 ($S\underline{C}H_3$); 42,4 ($N\underline{C}H_3$); 52,7 ($O\underline{C}H_3$); 115,7; 115,8; 118,8; 130,4; 130,5; 133,8; 158,5; 163,1; 164,9; 167,0; 168,7; 174,8 ($\underline{C}$=O).

Talište: 126,0 - 127,5 °C

*Metil-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(N-metilamino)]-pirimidin-5-karboksilat **(135b)***

Dobiveno je 1,97 g (93 %) spoja **135b** u obliku svijetlo žute krutine.

TLC: R_F (CH_2Cl_2) = 0,43

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3262, 3125, 3029, 2967, 2950, 2933, 2900, 2870, 1898, 1733, 1710, 1603, 1558, 1508, 1470, 1450, 1436, 1403, 1359, 1325, 1282, 1269, 1222, 1213, 1206, 1159, 1102, 1074.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,25 (s, 3H, $C\underline{H}_3CHCH_3$); 1,27 (s, 3H, $CH_3CHC\underline{H}_3$); 3,00 (d, 3H, $NC\underline{H}_3$, J = 5,0 Hz); 3,10-3,23 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,60 (s,

3H, OC<u>H</u>$_3$); 5,51 (brs, 1H, N<u>H</u>); 7,10 (t, 2H, ar, J = 8,7 Hz); 7,57 (t, 2H, ar, J = 5,8 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,5 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 28,0 (N<u>C</u>H$_3$); 32,7 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 114,1; 115,1; 115,4; 135,1; 161,8; 162,1; 165,1; 169,6; 174,8 (<u>C</u>=O).

Talište: 98,0 - 100,0 °C

*Metil-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(N-metil-N-benzilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**135c**)*

Dobiveno je 2,48 g (90 %) spoja **135c** u obliku gustog bezbojnog ulja koje duljim stajanjem kristalizira.

TLC: R_F (CH_2Cl_2) = 0,68

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3030, 968, 2947, 2872, 1721, 1658, 1600, 1586, 1557, 1531, 1506, 1468, 1454, 1434, 1408, 1399, 1358, 1334, 1286, 1231, 1211, 1160, 1122, 1070, 1012, 958.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,24 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$CHCH$_3$); 1,26 (s, 3H, CH$_3$CHC<u>H</u>$_3$); 3,21 (s, 3H, NCH$_3$); 3,15-3,27 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,62 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 4,97 (s, 2H, NC<u>H</u>$_2$Ph); 7,08 (t, 2H, ar, J = 8,7 Hz); 7,25-7,34 (m, 5H, ar); 7,60 (t, 2H, ar, J = 6,7 Hz).

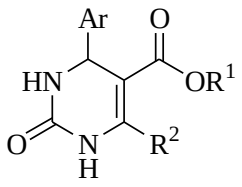
^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,6 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 32,7 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 34,6 (N<u>C</u>H$_3$); 52,0 (O<u>C</u>H$_3$); 52,3 (N<u>C</u>H$_2$Ph); 112,8; 115,0; 115,3; 127,0; 127,6; 128,3; 129,9; 130,0; 135,4; 138,4; 161,1; 161,8; 165,1; 170,0; 174,4 (<u>C</u>=O).

3.7 PRIPRAVA RAZLIČITO 4-,5-,6-SUPSTITUIRANIH DERIVATA 2-(*N*-METIL-*N*-METILSULFONILAMINO)-PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 136

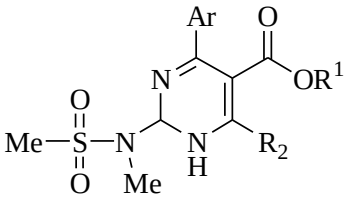
3.7.1 Opći postupak priprave različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-karboksilata 136

U suspenziju 3,4-dihidropirimidinona **124** (0,005 mol) u suhom tetrahidrofuranu (*m*/*V* = 1/10, prema masi 3,4-DHPM) kako je prikazano Tablicom 31, na sobnoj temperaturi, dodan je kalijev *t*-butoksid (1,58 g, 98 %, 0,014 mol, 2,8 ekv). Uz održavanje temperature reakcijske smjese na 20 - 25 °C smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod (1,33 g, 0,005 mol, 1,05 ekv). Reakcija je blago egzotermna. Nakon 5 minuta u reakcijsku smjesu dodano je još 0,3 ekv kalijevog *t*-butoksida (0,22 g, 98 %, 0,002 mol, 0,3 ekv) i *p*-toluensulfonil klorid (**126**, 1,02 g, 98 %, 0,005 mol, 1,05 ekv). Reakcijska smjesa miješana je potom tijekom slijedeća 2 sata pri sobnoj temperaturi. Zatim je reakcijska smjesa uparena na uparivaču pri 70 °C. Dobivenom uparnom ostatku u obliku svijetlo smeđe stvrdnute mase dodan je suhi acetonitril (30 mL). Smeđoj suspenziji zatim je dodana natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida (**132**, 0,97 g, 67,9 %, 0,005 mol, 1,05 ekv), smjesa natrijeve soli *N*-metil-metansulfonamida i natrijevog klorida u kojoj je udio natrijeve soli *N*-metil-metansulfonamida 67,9 %. Reakcijska smjesa zagrijana je potom do temperature povrata otapala te je miješana na toj temperaturi 2 sata. Prema potrebi, ovisno o derivatu odnosno gustoći reakcijske smjese, u reakcijsku smjesu dodano je još acetonitrila (10 mL/15 mL). Nakon toga, reakcijska smjesa je uparena uz sniženi tlak pri 60 °C, a uparnom ostatku dodano je 10 mL kloroforma. Smeđa gusta masa miješana je sve do homogene suspenzije nakon čega je u reakcijsku tikvicu dodano i 20 mL vode. Dvofazni sustav miješan je još 20 minuta nakon čega su slojevi odijeljeni. Vodeni sloj obrađen je s kloroformom 2 x 5 mL. Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom natrijevom sulfatu. Uparavanjem organskog filtrata pri sniženom tlaku dobiven je kruti žuto smeđi uparni ostatak. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na koloni uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,8 : 0,2 te digeriranjem u 96 % - tnom etanolu (5 mL). Nakon što je odsisan i ispran, produkt je sušen na zraku do konstantne mase.

Tablica 31. Priprava različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-karboksilata **136**.



124



136

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM		THF	Produkt		
			Spoj	*m* / g	*V* / mL	Spoj	*m* / g	Iskorištenje[a] / %
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	1,46	15	**136a**	1,05	55
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	1,54	15	**136b**	0,28	14
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	1,44	14	**136c**	0,72	38
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-i**	1,60	16	**136d**	0,24	12
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	1,54	15	**136e**	1,33	67
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	1,52	15	**136f**	0,69	35
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	1,37	14	**136g**	1,07	59
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	1,52	15	**136h**	1,40	71
Ph	Me	Me	**124-II-a**	1,23	12	**136i**	0,44	26
Ph	Et	Me	**124-II-c**	1,30	13	**136j**	0,39	22
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	1,37	14	**136k**	0,75	41
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	1,61	16	**136l**	0,95	46
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	1,44	14	**136m**	0,85	45
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	1,38	14	**136n**	0,46	25
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	1,46	15	**136o**	0,25	13
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	1,46	15	**136p**	0,78	41
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	1,30	13	**136q**	0,70	40

[a]Nakon izolacije produkta

3.7.2 Karakterizacija različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-karboksilata 136

R_F pripravljenih različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-karboksilata **136** određen je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,8 : 0,2 / ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3 / ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,6 : 0,4, ovisno o polarnosti spoja. Produkti su analizirani infracrvenom spektrofotometrijom i nuklearnom magnetskom rezonancijom (^{1}H, ^{13}C) te im je određeno talište.

Metil-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136a)***

Dobiveno je 1,05 g (55 %) spoja **136a** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,53

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2984, 2969, 2951, 2876, 1713, 1650, 1606, 1555, 1511, 1446, 1434, 1404, 1381, 1340, 1260, 1227, 1210, 1149, 1080.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,24 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,10-3,15 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,44 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,52 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,63 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,07 (t, 2H, ar, J = 6,5 Hz); 7,60 (q, 2H, ar, J = 8,8 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 33,1 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 33,4 (S<u>C</u>H$_3$); 42,4 (N<u>C</u>H$_3$); 52,7 (O<u>C</u>H$_3$); 115,7; 115,8; 118,8; 130,4; 130,5; 133,8; 158,5; 163,1; 164,9; 167,0; 168,7; 174,8 (<u>C</u>=O).

Talište: 126,5 - 127,5 °C

Metil-[6-izopropil-4-(2-klorfenil)-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136b)***

Dobiveno je 0,28 g (14 %) spoja **136b** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,63

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2988, 2975, 2949, 2874, 1720, 1571, 1546, 1467, 1430, 1407, 1382, 1338, 1270, 1245, 1204, 1155.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,33 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,35-3,42 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,53 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,56 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,58 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,32-7,34 (m, 1H, ar); 7,35-7,39 (m, 2H, ar); 7,45 (d, 1H, ar, J = 8,0 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,4 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 32,7 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 32,8 (S<u>C</u>H$_3$); 42,1 (N<u>C</u>H$_3$); 51,8 (O<u>C</u>H$_3$); 119,7; 126,5; 129,6; 129,9; 130,2; 136,6; 131,8; 137,0; 158,3; 164,4; 166,9; 175,3 (<u>C</u>=O).

Talište: 120,5 - 121,5 °C

Metil-[6-izopropil-4-(4-metilfenil)-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136c)***

Dobiveno je 0,72 g (38 %) spoja **136c** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,61

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2972, 2950, 2875, 1723, 1556, 1539, 1436, 1382, 1338, 1314, 1261, 1217, 1156, 1072.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,31 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,7 Hz); 2,41 (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 3,14-3,27 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,52 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 3,60 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,71 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 7,26 (d, 2H, ar, J = 7,9 Hz); 7,59 (d, 2H, ar, J = 6,4 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,2 ($\underline{C}H_3$); 21,6 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 32,9 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 33,1 ($S\underline{C}H_3$); 42,3 ($N\underline{C}H_3$); 52,4 ($O\underline{C}H_3$); 118,6; 128,1; 129,2; 134,7; 140,5; 158,4; 164,1; 168,8; 174,3 ($\underline{C}$=O).

Talište: 103,0 - 103,5 °C

*Metil-[6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(2-nitrofenil)]-pirimidin-5-karboksilat **(136d)***

Dobiveno je 0,24 g (12 %) spoja **136d** u obliku svijetlo žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,56

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2971, 1943, 2875, 1717, 1545, 1432, 1385, 1340, 1270, 1204, 1156, 1097, 1064.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,34 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,7 Hz); 3,12-3,38 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,47 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 3,52 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,58 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 7,40 (d, 1H, ar, J = 7,4 Hz); 7,59-7,72 (m, 2H, ar); 8,12 (d, 1H, ar, J = 8,0 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 33,2 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 33,6 ($S\underline{C}H_3$); 42,4 ($N\underline{C}H_3$); 52,4 ($O\underline{C}H_3$); 118,4; 124,5; 130,1; 130,3; 133,2; 133,5; 147,8; 158,4; 164,0; 166,8; 175,8 ($\underline{C}$=O).

Talište: 118,0 - 119,0 °C

*Metil-[6-izopropil-4-(3-klorfenil)-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat **(136e)***

Dobiveno je 1,33 g (67 %) spoja **136e** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,8 : 0,2)] = 0,42

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2972, 2946, 2877, 1723, 1577, 1551, 1480, 1447, 1434, 1410, 1387, 1339, 1260, 1207, 1153, 1081.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,32 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,20-3,25 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,53 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,60 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,72 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,39 (t, 1H, ar, J = 7,8 Hz); 7,45 (d, 1H, ar, J = 8,0 Hz); 7,54 (d, 1H, ar, J = 7,7 Hz); 7,66 (s, 1H, ar).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 33,1 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 33,4 (S<u>C</u>H$_3$); 42,5 (N<u>C</u>H$_3$); 52,7 (O<u>C</u>H$_3$); 119,0; 126,4; 128,4; 129,9; 130,3; 134,6; 139,4; 158,6; 163,0; 168,4; 175,0 (<u>C</u>=O).

Talište: 94,0 - 95,0 °C

*Metil-[6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(2-metoksifenil)-]-pirimidin-5-karboksila*t ***(136f)***

Dobiveno je 0,69 g (35 %) spoja **136f** u obliku svijetlo žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,44

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2966, 2874, 2841, 1730, 1603, 1586, 1547, 1496, 1457, 1434, 1383, 1342, 1283, 1262, 1209, 1156.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,31 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,43-3,50 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,52 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,58 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,60 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 3,75 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 6,91 (d, 1H, ar, J = 8,3 Hz); 7,07 (t, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 7,38-7,44 (m, 1H, ar); 7,54 (d, 1H, ar, J = 7,6 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,9 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 32,9 (<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 33,0 (S<u>C</u>H$_3$); 42,1 (N<u>C</u>H$_3$); 51,8 (O<u>C</u>H$_3$); 55,1 (O<u>C</u>H$_3$); 110,2; 119,9; 121,0; 131,1; 131,2; 156,3; 158,6; 164,0; 167,5; 174,8 (<u>C</u>=O).

Talište: 124,5 - 126,5 °C

Metil-[4-fenil-6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136g)***

Dobiveno je 1,07 g (59 %) spoja **136g** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,8 : 0,2)] = 0,48

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2980, 2953, 2874, 1716, 1586, 1555, 1450, 1435, 1380, 1337, 1260, 1211, 1149, 1082.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,32 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$, J = 6,7 Hz); 3,20-3,24 (m, 1H, C<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 3,53 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,60 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,68 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,45-7,48 (m, 3H, ar); 7,66-7,68 (m, 2H, ar).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 33,1 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 33,3 ($S\underline{C}H_3$); 42,5 ($N\underline{C}H_3$); 52,6 ($O\underline{C}H_3$); 119,0; 128,3; 128,6; 130,3; 137,7; 158,6; 164,4; 168,8; 174,6 ($\underline{C}$=O).

Talište: 118,5 - 120,0 °C

*Metil-[6-izopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(4-metoksilfenil)]-pirimidin-5-karboksilat (**136h**)*

Dobiveno je 1,40 g (71 %) spoja **136h** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,6 : 0,4)] = 0,52

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3014, 2970, 2937, 2875, 1728, 1608, 1582, 1547, 1515, 1434, 1384, 1363, 1344, 1258, 1157, 1078.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,30 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$, J = 6,7 Hz); 3,14-3,23 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 3,52 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 3,60 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,73 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 3,86 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 6,97 (d, 2H, ar, J = 8,9 Hz); 7,67 (d, 2H, ar, J = 9,0 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,7 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 32,9 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 33,1 ($S\underline{C}H_3$); 42,3 ($N\underline{C}H_3$); 52,5 ($O\underline{C}H_3$); 55,2 ($O\underline{C}H_3$); 113,9; 129,8; 158,3; 161,04; 163,5; 169,0; 174,2 ($\underline{C}$=O).

Talište: 111,5 - 113,0 °C

*Metil-[4-fenil-6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**136i**)*

Dobiveno je 0,44 g (26 %) spoja **136i** u obliku svijetlo žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,44

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3009, 2955, 1743, 1565, 1541, 1436, 1400, 1382, 1350, 1242, 1209, 1195, 1176, 1149, 1091, 1019.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 2,45 (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 2,56 (s, 1H, $SC\underline{H}_3$); 3,71 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,75 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 7,33 (d, 1H, ar, J = 8,0 Hz); 7,43-7,46 (m, 1H, ar); 7,48-7,51 (m, 1H, ar); 7,56-7,57 (m, 1H, ar); 8,02 (d, 1H, ar, J = 8,4 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 22,5 ($\underline{C}H_3$); 32,8 ($S\underline{C}H_3$); 42,5 ($N\underline{C}H_3$); 52,8 ($O\underline{C}H_3$); 123,5; 128,3; 128,6; 129,3; 129,5; 130,9; 145,6; 158,9; 166,6; 167,8; 169,7 ($\underline{C}$=O).

Talište: 113,0 - 113,5 °C

*Etil-[4-fenil-6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**136j**)*

Dobiveno je 0,39 g (22 %) spoja **136j** u obliku svijetlo žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,58

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3044, 2889, 1719, 1548, 1444, 1381, 1367, 1334, 1265, 1156, 1126, 1081.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 0,97 (t, 3H, C<u>H</u>$_3$, J = 7,1 Hz); 2,52 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,45 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,51 (s, 1H, NC<u>H</u>$_3$); 4,09 (q, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, J = 14,3 Hz); 7,38 (d, 3H, ar, J = 7,2 Hz); 7,59 (q, 2H, ar, J = 7,6 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 13,6 (<u>C</u>H$_3$); 22,8 (<u>C</u>H$_3$); 33,1 (S<u>C</u>H$_3$);42,6 (N<u>C</u>H$_3$); 61,7 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$); 128,4; 128,5; 130,3; 137,6; 158,2; 164,5; 166,9; 168,0 (<u>C</u>=O).

Talište: 92,5 - 93,5 °C

*Izopropil-[4-fenil-6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**136k**)*

Dobiveno je 0,75 g (41 %) spoja **136k** u obliku svijetlo žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,51

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3050, 2983, 2931, 1720, 1549, 1446, 1382, 1364, 1335, 1271, 1221, 1163, 1131, 1106, 1082.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,07 (d, 6H, CH(C<u>H</u>$_3$)$_2$), J = 6,3 Hz); 2,59 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,52 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,58 (s, 1H, NC<u>H</u>$_3$); 5,04-5,09 (m, 1H, OC<u>H</u>(CH$_3$)$_2$); 7,43-7,49 (m, 3H, ar); 7,67 (d, 2H, ar, J = 6,8 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,3 (CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$); 22,7 (<u>C</u>H$_3$); 33,1 (S<u>C</u>H$_3$); 42,6 (N<u>C</u>H$_3$); 69,6 (O<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$); 128,5; 130,2; 137,6; 158,1; 164,3; 166,6; 167,5 (<u>C</u>=O).

Talište: 124,5 - 125,0 °C

*Benzil-[4-fenil-6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**136l**)*

Dobiveno je 0,95 g (46 %) spoja **136l** u obliku žutog gustog ulja.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,41

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3064, 3033, 2958, 2932, 1724, 1549, 1455, 1356, 1368, 1339, 1264, 1156, 1078.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 2,57 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 2,77 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 2,83 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,58 (s, 2H, OC<u>H</u>$_2$); 7,01 (d, 2H, ar, J = 7,4 Hz); 7,24-7,29 (m, 2H,

ar); 7,36-7,38 (m, 2H, ar); 7,44 (t, 2H, ar, *J* = 7,1 Hz); 7,62 (d, 2H, ar, *J* = 7,5 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 22,9 ($\underline{C}H_3$); 33,1 ($S\underline{C}H_3$); 42,6 ($N\underline{C}H_3$); 53,9 ($O\underline{C}H_2$); 119,5; 128,1; 128,3; 128,4; 128,4; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 128,7; 130,3; 158,3; 164,6; 167,1; 167,9 ($\underline{C}$=O).

*Izobutil-[4-fenil-6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**136m**)*

Dobiveno je 0,85 g (45 %) spoja **136m** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,55

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2965, 2940, 2877, 1725, 1564, 1547, 1374, 1348, 1254, 1193, 1181, 1094, 1020.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 0,68 (d, 6H, $CH(C\underline{H}_3)_2$), *J* = 6,7 Hz); 1,69-1,74 (m, 1H, $C\underline{H}(CH_3)_2$); 2,45 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 2,58 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,87 (s, 1H, $OC\underline{H}_2$); 3,88 (s, 1H, $OC\underline{H}_2$); 7,33 (d, 1H, ar, *J* = 8,0 Hz); 7,42-7,44 (m, 1H, ar); 7,47-7,49 (m, 1H, ar); 7,56-7,58 (m, 1H, ar); 8,03 (d, 1H, ar, *J* = 8,4 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 18,7 ($CH(\underline{C}H_3)_2$); 21,7 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 22,5 ($S\underline{C}H_3$);27,2 ($N\underline{C}H_3$); 62,2 ($O\underline{C}H_2$); 123,9; 128,5; 128,6; 129,3; 129,5; 130,8; 133,9; 145,5; 158,8; 166,7; 169,6 ($\underline{C}$=O).

Talište: 93,0 - 94,5 °C

*Metil-[6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(4-metoksifenil)-]-pirimidin-5-karboksilat (**136n**)*

Dobiveno je 0,46 g (25 %) spoja **136n** u obliku žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,6 : 0,4)] = 0,38

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3012, 2959, 2939, 2842, 1716, 1606, 1582, 1547, 1515, 1445, 1430, 1380, 1340, 1255, 1180, 1161, 1122, 1085, 1028.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 2,56 (s, 3H, $C\underline{H}_3$); 3,15 (s, 3H, $SC\underline{H}_3$); 3,59 (s, 3H, $NC\underline{H}_3$); 3,74 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 3,86 (s, 3H, $OC\underline{H}_3$); 6,97 (d, 2H, ar, *J* = 8,9 Hz); 7,70 (d, 2H, ar, *J* = 8,9 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 22,8 ($\underline{C}H_3$); 33,1 ($S\underline{C}H_3$); 42,4 ($N\underline{C}H_3$); 52,6 ($O\underline{C}H_3$); 55,4 ($O\underline{C}H_3$); 114,1; 119,0; 129,8; 130,1; 158,2; 161,6; 163,5; 166,7; 169,0 ($\underline{C}$=O).

Talište: 135,5 - 137,0 °C

Metil-[6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(2-nitrofenil)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136o)***

Dobiveno je 0,25 g (13 %) spoja **136o** u obliku bijelih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,50

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2952, 1722, 1557, 1542, 1527, 1467, 1437, 1387, 1364, 1327, 1261, 1170, 1162, 1133.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 2,63 (s, 3H, C$\underline{H}_3$); 3,39 (s, 3H, SC$\underline{H}_3$); 3,51 (s, 3H, NC$\underline{H}_3$); 3,55 (s, 3H, OC$\underline{H}_3$); 7,51 (d, 1H, ar, J = 7,6 Hz); 7,77 (t, 1H, ar, J = 8,1 Hz); 7,87 (t, 1H, ar, J = 7,5 Hz); 8,21 (d, 1H, ar, J = 8,1 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 23,6 (C$\underline{H}_3$); 33,2 (S$\underline{C}H_3$); 41,5 (N$\underline{C}H_3$); 52,4 (O$\underline{C}H_3$); 124,5; 130,2; 130,8; 132,7; 133,9; 147,2; 164,1; 165,8; 167,9 ($\underline{C}$=O).

Talište: 121,5 - 123,0 °C

Metil-[6-metil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-4-(4-nitrofenil)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136p)***

Dobiveno je 0,78 g (41 %) spoja **136p** u obliku žutih kristalića.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,7 : 0,3)] = 0,60

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 2953, 1733, 1598, 1552, 1524, 1438, 1370, 1348, 1296, 1256, 1214, 1192, 1174, 1152, 1090, 1022.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 1,13 (d, 3H, C$\underline{H}_3$, J = 6,6 Hz); 2,47 (s, 3H, SC$\underline{H}_3$); 2,61 (s, 3H, NC$\underline{H}_3$); 3,75 (s, 3H, OC$\underline{H}_3$); 7,36 (d, 1H, ar, J = 8,1 Hz); 7,74 (d, 1H, ar, J = 7,1 Hz); 8,01 (d, 1H, ar, J = 8,3 Hz); 8,31 (d, 1H, ar, J = 8,8 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,8 (C$\underline{H}_3$); 22,8 (S$\underline{C}H_3$); 43,4 (N$\underline{C}H_3$); 53,1 (O$\underline{C}H_3$); 123,8; 129,2; 129,6; 129,6; 133,6; 142,1; 145,9; 149,1; 164,3; 166,9; 170,7 ($\underline{C}$=O).

Talište: 160,5 - 162,5 °C

Metil-[6-metil-4-(4-metilfenil)-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat ***(136q)***

Dobiveno je 0,70 g (40 %) spoja **136q** u obliku kristalića bež boje.

TLC: R_F [ψ (diklormetan, etilacetat) = 9,6 : 0,4)] = 0,39

IR (KBr) ν / cm^{-1}: 3038, 3016, 2956, 1719, 1549, 1454, 1435, 1395, 1379, 1364, 1343, 1316, 1262, 1163, 1121, 1085.

^{1}H-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 2,41 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 2,57 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$); 3,51 (s, 3H, SC<u>H</u>$_3$); 3,58 (s, 3H, NC<u>H</u>$_3$); 3,71 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$); 7,26 (d, 2H, ar, J = 6,4 Hz); 7,58 (d, 2H, ar, J = 6,5 Hz).

^{13}C-NMR δ / ppm ($CDCl_3$): 21,4 (<u>C</u>H$_3$); 22,64 (<u>C</u>H$_3$); 32,9 (S<u>C</u>H$_3$); 42,3 (N<u>C</u>H$_3$); 52,3 (O<u>C</u>H$_3$); 119,2; 128,1; 129,2; 134,4; 140,6; 158,0; 164,0; 166,6; 168,6 (<u>C</u>=O).

Talište: 98,0 - 100,0 °C

REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

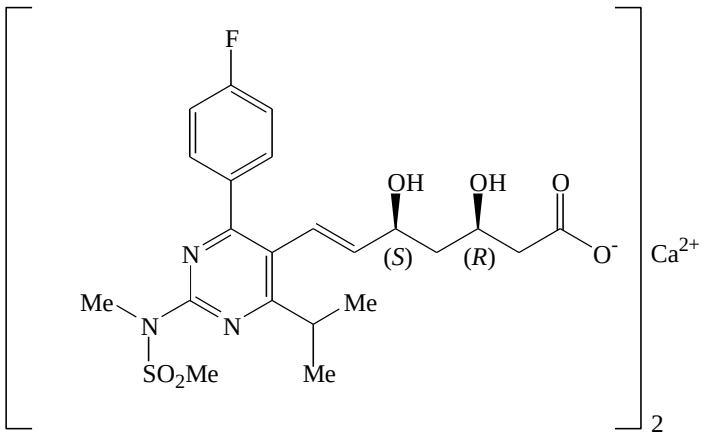
Među najraširenije bolesti modernog čovjeka ubrajamo bolesti srca i krvožilnog sustava koje su odgovorne za najveći postotak smrtnosti u svijetu. Povišeni sadržaj kolesterola u krvi jedan je od osnovnih uzroka navedenog. Naime, visoka razina kolesterola u krvi predstavlja faktor rizika za čitav niz bolesti kao što su ateroskleroza, visoki tlak, srčani udar, angina pektoris, moždani udar, dijabetes i drugo.[169]

Statini, odnosno inhibitori HMG-CoA reduktaze, lijekovi su koji se uspješno koriste u borbi protiv povišenoga kolesterola i kardiovaskularnih bolesti. Zahvaljujući širokom spektru svoje aktivnosti i efikasnosti, ova grupa spojeva danas ima vrlo visoku primjenu pri tretiranju navedenih bolesti. Statini se ponašaju kao kompetitivni inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze u ranom i najsporijem koraku biosinteze kolesterola[170-172] i najučinkovitiji su lijekovi za njegovo snižavanje u organizmu. Osnovna aktivnost spojeva iz skupine statina jest intenzivno snižavanje razine LDL-kolesterola, umjereno uklanjanje triglicerida te povišenje HDL-kolesterola. Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, mevastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin i simvastatin predstavnici su koji su već neko vrijeme prisutni na tržištu.[173]

Rosuvastatin ili 7-[4-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletil)-2-(metil-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-il]-3,5-dihidroksi-hept-6-enolna kiselina, tijekom kliničkih ispitivanja deklariran je kao superstatin. Razlog tome leži u njegovoj najvišoj aktivnosti pri inhibiciji sinteze kolesterola kao i najboljem terapeutskom indeksu u klasi. Rosuvastatin je na tržištu prisutan u obliku kalcijeve soli (**137**) komercijalnog naziva Crestor® (Astra Zeneca). Ovaj spoj sintetizira se složenim industrijskim postupkom koji uključuje više od 15 reakcijskih stupnjeva, a tijekom sinteze se generiraju 2 kiralna centra.[174] Prvu sintezu rosuvastatin kalcija objavili su Kyoto i suradnici[175] 1993. godine. Prema patentnoj literaturi, kao jedan od intermedijera pri pripravi rosuvastatin kalcija može poslužiti 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-5-pirimidinkarbaldehid (**139**). Postupak priprave ovog intermedijera prilagođen industrijskoj proizvodnji opisali su Kumar i suradnici[176] 2005. godine.

Uz komplicirane literaturne postupke koji koriste toksičnu tioureu pri sintezi, priprava intermedijera **139** u našem je laboratoriju, u sklopu projekta vezanog uz rosuvastatin, provedena na način kako prikazuje Shema 46. Biginellijevom reakcijom 4-fluorbenzaldehida (**122b**), metilizobutirilacetata (**123**) i uree pripravljen je 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on (**124-I-b**). Oksidacijom ovog produkta

dobiven je njegov aromatizirani oblik **125-I-b**, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2(1*H*)-on, koji je potom u reakciji s *p*-toluensulfonil-kloridom (**126**) aktiviran do odgovarajućeg 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata (**131a**). U slijedećem stupnju sinteze spoja **139**, reakcijom **131a** s natrijevom soli *N*-metil-metansulfonamida **132** nastaje **136a**, metil 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-karboksilat. Redukcijom ovakvog derivata dobiven je alkohol **138**, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-il)metanol, a njegovom oksidacijom ciljani 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)-5-pirimidinkarbaldehid **139**.



Slika 21. Struktura rosuvastatin kalcija (**137**).

U sklopu ove doktorske disertacije ispitivana su prva četiri stupnja pri sintezi prekursora **139**, odnosno pri sintezi rosuvastatin kalcija.

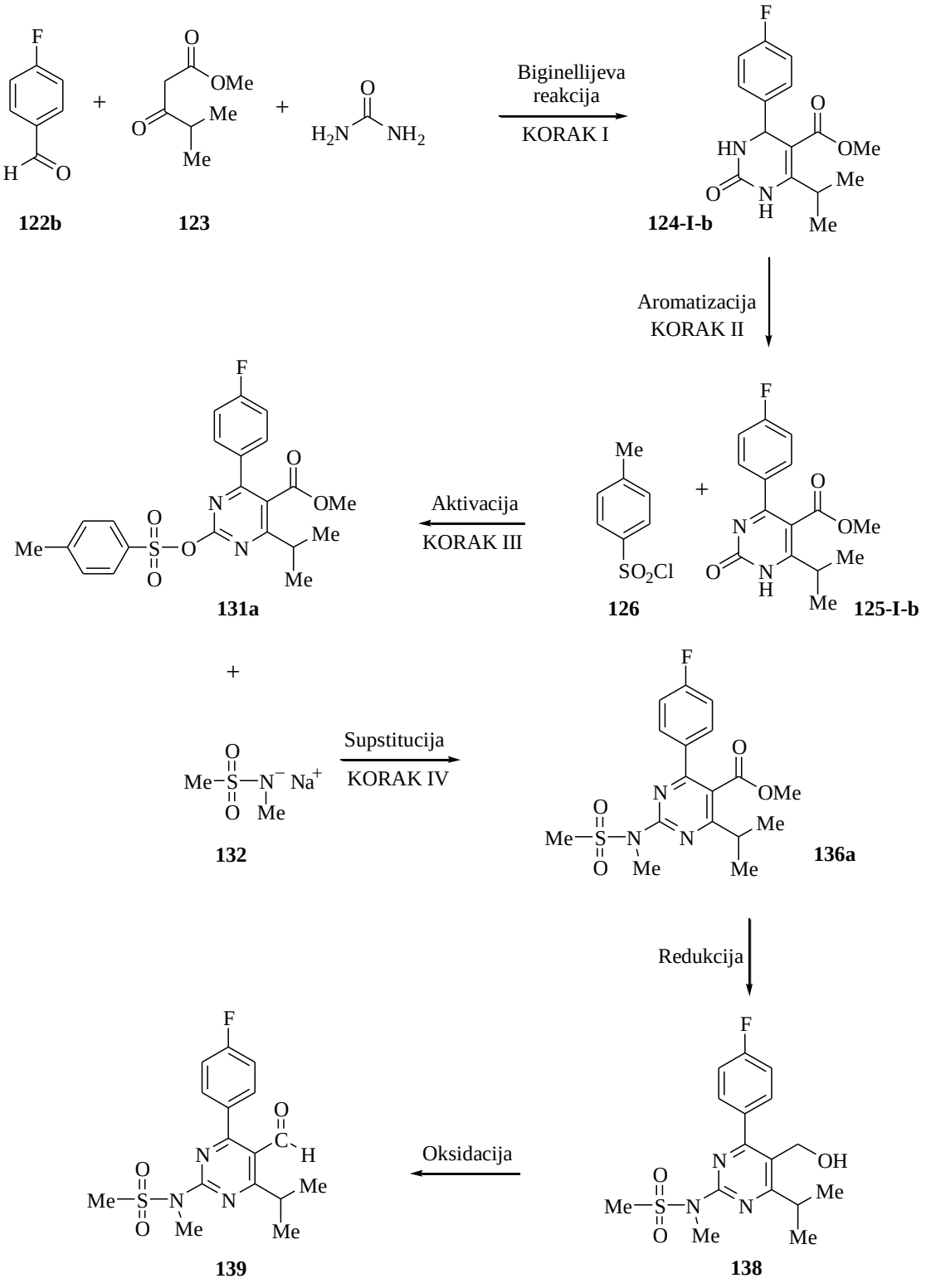
Literaturno poznatom metodom,[53] uz antimonov(III) klorid kao katalizator, pripravljeni su različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidinona **124** (korak I).

Obzirom da je aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** ključni korak pri sintezi rosuvastatina, provedeno je iscrpno ispitivanje aromatizacije različito supstituiranih derivata **124**. Ispitivanje je provedeno u različitim reakcijskim uvjetima, rezultat čega su četiri nove, do sad neopisane metode oksidacije (korak II).

U svrhu daljnje nadogradnje osnovnog skeleta 3,4-dihidropirimidinona, s ciljem približavanja strukturi aldehida **139**, slijedeći korak bilo je vezanje dobre izlazne skupine na položaju 2 pirimidinonskog prstena koja će u slijedećoj fazi biti pogodna za odgovarajuću reakciju supstitucije, odnosno zamjenu s određenim nukleofilom. Za konverziju produkata oksidacije 3,4-dihidropirimidinona do derivata koji u položaju 2 umjesto kisika sadrže drugi heteroatom ili skupinu potrebna je aktivacija enolnog oblika s ciljem konverzije u pogodnu

izlaznu skupinu. Aktivacija modelnog derivata **125-I-b** ispitana je uz nekoliko različitih reagensa (korak III), a u slijedećem stupnju provedena je i odgovarajuća supstitucija derivata **131a** (korak IV).

Shema 46.



Spomenuta četiri koraka, s posebnim naglaskom na aromatizaciju 3,4-dihidropirimidinona, tema su ove doktorske disertacije, a tri posljednje navedena stupnja sinteze, provedena tzv. „one pot“ reakcijom, predstavljaju finalni korak ovog znanstvenog istraživanja.

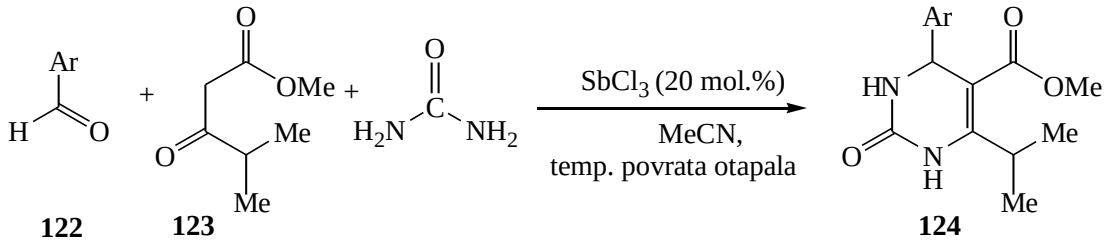
4.1 SINTEZA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH DERIVATA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124 BIGINELLIJEVOM REAKCIJOM

Biginellijevom reakcijom supstituiranog benzaldehida (**122**), metilizobutiril acetata (**123**) i uree uz antimonov(III) klorid kao katalizator u acetonitrilu, pri temperaturi povrata otapala, pripravljeni su različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidinona **124-I** (Tablica 32). Otopina benzaldehida u acetonitrilu je u obliku bezbojne bistre otopine. Prilikom dodavanja ostalih reaktanata nema promjene temperature. Nakon dodavanja antimonovog(III) klorida, reakcijska smjesa iz bezbojne otopine prelazi u rijetku suspenziju bijelog taloga u bezbojnom supernatantu. Karakteristika priprave 3,4-dihidropirimidinona metodom uz antimonov(III) klorid kao katalizator jest zgušnjavanje reakcijske smjese tijekom njenog zagrijavanja zbog čega je potrebno intenzivno miješanje. Nakon kraćeg miješanja na temperaturi povrata otapala, reakcijska smjesa se ponovno razrijedi. Prilikom odsisavanja reakcijske smjese, važno je da lijevak ima što veću odsisnu površinu jer se u protivnom bitno produljuje vrijeme odsisavanja. Naime, na stjenkama reakcijske posude i u produktu nakon odsisavanja zaostaje bijeli film koji se uklanja razrijeđenom klorovodičnom kiselinom. Riječ je o nusproduktu reakcije, odnosno o antimonovom oksikloridu koji se iz reakcijske smjese uklanja obradom s kiselinom. Djelovanjem klorovodične kiseline nastaje topljivi antimonov(III) klorid.

$$SbOCl + 2HCl \longrightarrow SbCl_3 + H_2O$$

Nakon obrade reakcijske smjese, produkt je sušen na zraku do konstantne mase nakon čega je dobiven odgovarajući derivat u obliku praškastih kristala. Ovisno o vrsti derivata, odnosno ovisno o vrsti arilnog supstituenta vezanog na azaheterocilkičku jezgru, produkti Biginellijeve reakcije pripravljeni su u iskorištenju od 33 % - 71 %.

Tablica 32. Priprava supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124-I-a - 124-I-k**.



122 **123** **124**

Ar	**Benzaldehid**	**3,4-DHPM**
o-$CH_3C_6H_4$	**122a**	**124-I-a**
p-FC_6H_4	**122b**	**124-I-b**
p-ClC_6H_4	**122c**	**124-I-c**
o-ClC_6H_4	**122d**	**124-I-d**
p-$C_2H_5OC_6H_4$	**122e**	**124-I-e**
p-$C_2H_5C_6H_4$	**122f**	**124-I-f**
o-$C_2H_5OC_6H_4$	**122g**	**124-I-g**
p-$CH_3C_6H_4$	**122h**	**124-I-h**
p-$NO_2C_6H_4$	**122i**	**124-I-i**
o-$NO_2C_6H_4$	**122j**	**124-I-j**
m-ClC_6H_4	**122k**	**124-I-k**

Opisana metoda priprave derivata 3,4-dihidropirimidinona katalizirana antimonovim(III) kloridom bazirana je na znanstvenom radu Cepaneca i suradnika,[53] a korištena je za pripravu spojeva potrebnih za daljnja istraživanja.

U svrhu razjašnjenja uloge antimonovog(III) klorida u ovoj sintezi, Cepanec i suradnici su se posvetili i proučavanju mehanizma Biginellijeve reakcije. Rezultati ispitivanja detaljno su opisani u poglavlju 2.2.1 (Shema 5). Zaključeno je kako do reakcije dolazi reakcijom etilnog acetoacetata i uree pri čemu se dobiva odgovarajući ureidokrotonat kao jedini produkt. Ovaj intermedijer potom jednostavno reagira s aromatskim aldehidom, pri sobnoj temperaturi, rezultat čega je ciklički intermedijer koji, eliminacijom vode, daje odgovarajući dihidropirimidinon. Kako je navedeno, ovo saznanje posve je suprotno protičnom kiselinom kataliziranoj Biginellijevoj reakciji kako su pretpostavljali Folkers i Johnson[49] te Kappe[51].

4.2 AROMATIZACIJA 3,4-DIHIDROPIRIMIDINONA 124

Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona jedna je od najznačajnijih reakcija ove klase spojeva.[24] No, pregledom literature utvrđeno je kako na navedenu temu postoji vrlo malo objavljenih znanstvenih radova, njih 30-ak. Kako bi naučili više o modifikaciji ovih važnih, potencijalno farmakološki aktivnih molekula putem njihove oksidacije, u sklopu ove doktorske disertacije, glavni naglasak stavljen je na ispitivanje i pronalazak novih metoda oksidacije 3,4-dihidropirimidinona.

U tu svrhu odabran je modelni 3,4-DHPM, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(*1H*)-on (**124-I-b**), koji je pripravljen Biginellijevom kondenzacijom benzaldehida (**122b**), metilizobutiril acetata (**123**) i uree. Nakon kristalizacije iz izopropanola, ovaj derivat dobiven je u ukupnom iskorištenju od 55 %.

Koristeći modelni spoj **124-I-b** provedena su opsežna preliminarna istraživanja u sklopu kojih je ispitan velik broj oksidacijskih agenasa, katalizatora, otapala i reakcijskih uvjeta kako je prikazano u nastavku teksta.

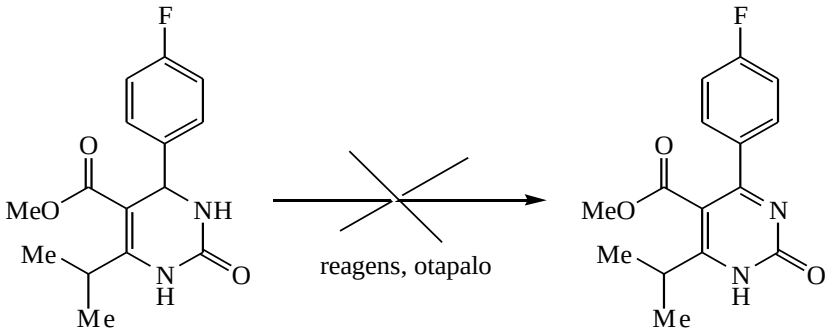
4.2.1 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124; preliminarna ispitivanja

4.2.1.1 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** različitim reagensima

Mogućnost oksidacije modelnog derivata ispitana je koristeći različite anorganske soli, u različitim otapalima, kako na sobnoj temperaturi tako i na temperaturi povrata otapala (Shema 47). Kombinacije ispitanih reagensa i otapala prikazane su Tablicom 33. Reakcije su trajale do 60 sati, ali bez značajnijih rezultata što se može pripisati slijedećem:

- ne dolazi do reakcije,
- dolazi do raspada polaznog spoja,
- reakcija neselektivna,
- konverzija niska.

Shema 47.



124-I-b **125-I-b**

Jedini reagens koji je pokazao značajniji rezultat jest željezov(III) klorid ($FeCl_3$). Naime, reakcijom derivata **124-I-b** i $FeCl_3$ (reakcija 24), u acetonitrilu pri sobnoj temperaturi tijekom 20 sati, zabilježen je nastanak željenog produkta uz konverziju od oko 50 %, uz visoku selektivnost reakcije. No, daljnjim zagrijavanjem reakcijske smjese do 55 °C, s ciljem povećanja konverzije, reakcija postaje neselektivna. Reakcijom pak s istom soli, no u octenoj kiselini pri 75 °C tijekom 20 sati reakcija je vrlo neselektivna (reakcija 25). Pri ispitivanju mogućnosti oksidacije modelnog derivata kombinacijom reagensa $FeCl_3$/Hünigova baza (u acetonitrilu, pri sobnoj temperaturi tijekom 60 sati) reakcija je selektivna, a konverzija iznosi oko 50 % (reakcija 26).

Dobiveni rezultati nesumnjivo pokazuju kako ispitane anorganske soli ili nemaju dovoljan potencijal za oksidaciju ovih spojeva (ne dolazi do reakcije) ili imaju presnažno djelovanje (dolazi do raspada polaznog spoja) ili pak djeluju na pogrešno mjesto u molekuli (neselektivne reakcije). Zbog svega navedenog, odustali smo od daljnjih pokušaja oksidacije modelnog spoja navedenim anorganskim solima.

Tablica 33. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** različitim reagensima.

Reakcija	Reagens	Otapalo	θ^a / °C	*t* / h	Rezultat
1	V_2O_5/K_2CO_3	MeCN	t.p.o.	20	konverzija vrlo niska
2	BiN_3O_9 x $5H_2O$	octena kiselina	t.p.o.	20	reakcija neselektivna, konverzija vrlo niska
3	$VOCl_3$	CH_2Cl_2	s.t.	22	razgradnja polaznog spoja
4	SeO_2	octena kiselina	80	17	konverzija vrlo niska
5	MnO_2	octena kiselina	90	42	reakcija neselektivna
6	$SnCl_4$	MeCN	80	17	reakcija neselektivna
7	$SbCl_5$	toluen	s.t.	18	reakcija neselektivna
8	$Mn(OEt)_4$	octena kiselina	90	18	reakcija neselektivna
9	PCl_5	toluen	t.p.o.	18	reakcija neselektivna
10	$NaClO_2$	octena kiselina	60	24	reakcija neselektivna
11	$NaNO_2$	octena kiselina	s.t.	18	konverzija niska
12	NaClO	MeOH	s.t.	18	reakcija neselektivna
13	$NaIO_4$	octena kiselina	55	17	reakcija neselektivna
14	$ZrCl_4$	toluen	75	25	konverzija niska
15	$ZrCl_4$	MeCN	22	20	konverzija niska
16	$ZrCl_4$	octena kiselina	s.t.	17	reakcija neselektivna
17	$KBrO_3$	octena kiselina	60	17	reakcija neselektivna
18	$KBrO_3$	trifluoroctena kis.	s.t.	17	reakcija vrlo neselektivna
19	olovo-tetraacetat	octena kiselina	70	17	reakcija neselektivna
20	olovo-tetraacetat/KI	octena kiselina	110	25	reakcija neselektivna
21	$K_2S_2O_8/I_2$	octena kiselina	80	17	konverzija niska
22	$FeCl_3 * 6H_2O$	MeCN	80	20	reakcija neselektivna, konverzija niska
23	$FeCl_3 * 6H_2O$	octena kiselina	s.t.	18	reakcija neselektivna, konverzija niska
24	$FeCl_3$	MeCN	s.t.	20	reakcija selektivna, konverzija 50 %
25	$FeCl_3$	octena kiselina	75	20	reakcija vrlo neselektivna
26	$FeCl_3$/Hünigova baza	MeCN	s.t.	60	reakcija selektivna, konverzija 50 %
27	Benzil bromid/K_2CO_3	MeCN	80	17	reakcija neselektivna
28	Fe(III)ftalocijanin klorid	octena kiselina	s.t.	18	ne dolazi do reakcije

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

4.2.1.2 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** uz urea vodikperoksid kompleks

Urea vodikperoksid je bijela kristalinična krutina koja se sastoji od jednakih udjela vodikovog peroksida i uree. Urea vodikperoksid se otapa u vodi pri čemu se oslobađa vodikov peroksid. Ovaj spoj često se naziva i karbamid peroksid, a koristi se u dentalnoj medicini kao izvor vodikovog peroksida u svrhu izbjeljivanja, dezinfekcije i oksidacije. Dakle, kao i vodikov peroksid, i ovaj adukt se koristi kao oksidacijsko sredstvo. U laboratorijske svrhe se često koristi kao zamjena vodikovom peroksidu, prvenstveno zbog prihvatljive cijene, stabilnosti tijekom roka valjanosti te jednostavnog rukovanja.[177] Ovaj oksidans u prisustvu katalitičke količine molekularnog joda pokazao se izrazito selektivnim kod aromatizacije 1,4-dihidropiridina[178] te smo ga se zbog toga odlučili ispitati i pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona.

Tablica 34. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** uz urea vodikperoksid kompleks u kombinaciji s različitim reagensima.

Reakcija	**Reagens**	**Otapalo**	θ^a / °C	t / h	**Rezultat**
1	UVP-kompleks	octena kiselina	80	3	ne dolazi do reakcije
2	UVP-kompleks	trifluoroctena kiselina	60	20	reakcija vrlo neselektivna
3	UVP-kompleks/anhidrid octene kiseline	octena kiselina	80	1,5	ne dolazi do reakcije
4	UVP-kompleks/I_2	octena kiselina	90	25	reakcija neselektivna
5	UVP-kompleks/K_2CO_3/I_2	EtOAc	s.t.	48	ne dolazi do reakcije
6	UVP-kompleks/KOH/I_2	MeOH	s.t.	48	ne dolazi do reakcije
7	UVP-kompleks/KOH/I_2	MeOH	t.p.o.	26	reakcija neselektivna, konverzija vrlo niska

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

Mogućnost oksidacije derivata **124-I-b** ispitana je, dakle, i uz urea vodikperoksid kompleks, ali i uz kombinaciju ovog kompleksa s reagensima kako je prikazano u Tablici 34. Mogućnost oksidacije ispitana je u različitim otapalima na sobnoj temperaturi te pri povišenim temperaturama. No, ni ovo ispitivanje nije urodilo značajnijim rezultatima.

4.2.1.3 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** uz *N*-bromsukcinimid, 2,6-dikloro-5,6-dicijano-1,4-benzokinon i tetracijanoetilen

Aromatizacija modelnog 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** potom je ispitana uz *N*-bromsukcinimid, 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon i tetracijanoetilen, Tablica 35.

N-bromsukcinimid je reagens koji se u organskoj kemiji koristi u radikalskim reakcijama supstitucije i u elektrofilnim reakcijama adicije. Vrlo je dobar izvor bromidnog radikala. E. J. Corey i suradnici[179,180] su otkrili kako je, koristeći ovaj reagens, moguće selektivno oksidirati sekundarnu alkoholnu skupinu u prisustvu primarne alkoholne skupine iste molekule. U vodi na povišenoj temperaturi uz *N*-bromsukcinimid, moguće je oksidirati hidroksi kiseline u odgovarajuće aldehide ili ketone uz gubitak jednog ugljikovog atoma. Primjerice, glikolnu kiselinu, mliječnu kiselinu i bademovu kiselinu moguće je, na ovaj način, konvertirati u formaldehid, acetaldehid i benzaldehid. U istim uvjetima, α-amino kiseline dekarboksilacijom daju aldehide.[177] Selektivnu i efikasnu metodu oksidacije sulfida u odgovarajuće sulfokside, uz *N*-bromsukcinimid u prisustvu *β*-ciklodekstrina, razvili su pak Surendra i suradnici.[181] Na temelju navedenog literaturnog pregleda, ispitana je oksidacija derivata **124-I-b** uz *N*-bromsukcinimid. Reakcija je provedena uz dibenzoil peroksid, pri povišenoj temperaturi, uz etilacetat kao otapalo. Nakon 4 sata, zabilježena je maksimalna konverzija od 100 %, a reakcija se pokazala selektivnom.

Tablica 35. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** uz *N*-bromsukcinimid, 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon i tetracijanoetilen.

Reakcija	**Reagens**	**Otapalo**	***θ*[a] / °C**	***t* / h**	**Rezultat**
1	NBS/dibenzoil peroksid	EtOAc	77	4	konverzija potpuna
2	DDQ	CH_2Cl_2	s.t.	4	konverzija potpuna
3	TCNE	MeCN	60	1,5	konverzija potpuna

[a]s.t. = sobna temperatura

Nasuprot literaturnim navodima kako su se Biginellijevi dihidropirimidinoni pokazali stabilnima prema snažnim oksidansima poput 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinona,[78] istraživanje u sklopu ove doktorske disertacije demantiralo je navedeno. Naime, reakcija oksidacije derivata **124-I-b**, pri sobnoj temperaturi uz 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon u diklormetanu, rezultirala je nastankom željenog dehidrogeniranog produkta uz 100 % - tnu konverziju tijekom 4 sata.

Aromatizacija istog 3,4-dihidropirimidinona potom je ispitana uz tetracijanoetilen pri povišenoj temperaturi u acetonitrilu. Kao i u prva dva navedena slučaja, reakcija se pokazala selektivnom, a odgovarajući pirimidinon dobiven je uz konverziju od 100 %. Na temelju uspješnosti ove reakcije, provedena je aromatizacija niza različito supstituiranih derivata što je detaljnije opisano u poglavlju 4.2.5.

Reakcije aromatizacije ostalih derivata metodom uz *N*-bromsukcinimid i 2,6-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon, unatoč pozitivnim rezultatima preliminarnih ispitivanja, nisu pokazale jednake rezultate te stoga nisu ispitivane.

4.2.1.4 Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** u baznim uvjetima

Budući da u kiselim ili neutralnim uvjetima ispitivanje mogućnosti oksidacije Biginellijevih spojeva nije dalo zadovoljavajuće rezultate, reakcije oksidacije potom su ispitane i u baznim uvjetima.

*Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** uz kalijev hidroksid*

Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona u baznim uvjetima u prvom je redu ispitana korištenjem kalijevog hidroksida u kombinaciji s različitim oksidansima. Uspješnost reakcija testirana je uz vodu i metanol kao otapala, a ispitane kombinacije reagensa i otapala prikazane su u Tablici 36. Reakcije su ispitane na sobnoj temperaturi kao i pri temperaturi povrata otapala, ovisno o reakciji, u trajanju i do 72 sata.

Pokušaj aromatizacije modelnog derivata uz kalijev hidroksid i jodov bromid u metanolu pri sobnoj temperaturi (reakcija 4), nakon samo 15 minuta, rezultirao je selektivnom reakcijom i maksimalnom konverzijom od 100 %.

Ispitivanje aromatizacije modelnog 3,4-dihidropirimidinona uz kalijev hidroksid i molekularni jod provedeno je u metanolu (reakcija 8), smjesi metanola i vode (reakcija 9) te u čistoj vodi (reakcija 10). Sve reakcije provedene su pri sobnoj temperaturi. Rezultati su pokazali kako, uz korištenje jednakih količina kalijevog hidroksida i molekularnog joda u svim reakcijama, u vodi kao otapalu do reakcije ne dolazi, u smjesi metanola i vode zabilježena je konverzija od oko 85 % i to nakon 72 sata, dok je uz metanol kao otapalo postignuta konverzija od 100 % već nakon 15 minuta (uz dokapavanje otopine molekularnog joda u reakcijsku smjesu).

Tablica 36. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** uz kalijev hidroksid u kombinaciji s različitim reagensima.

Reakcija	Reagens	Otapalo	Temperatura[a]	*t* / h	Rezultat
1	KOH/$Ca(OCl)_2$	voda	s.t.	20	reakcija neselektivna, konverzija vrlo niska
2	KOH/I_2/Na_2O_2	MeOH	t.p.o.	20	reakcija neselektivna, konverzija niska
3	KOH/Br_2	MeOH	s.t.	29	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
4	KOH/IBr	MeOH	s.t.	0,25	konverzija potpuna
5	KOH/Na_2O_2	MeOH	t.p.o.	20	reakcija vrlo neselektivna
6	KOH/I_2/3-klorperoksi-benzojeva kis.	MeOH	s.t.	24	konverzija nepotpuna
7	KOH/I_2/KI/*β*-ciklodekstrin	voda	s.t.	24	ne dolazi do reakcije
8	KOH/I_2	MeOH	s.t.	0,25	konverzija potpuna
9	KOH/I_2	MeOH + voda	s.t.	72	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
10	KOH/I_2	voda	s.t.	3	ne dolazi do reakcije
11	KOH/I_2/*t*-BHP	MeOH	s.t.	19	reakcija selektivna, konverzija potpuna
12	KOH/*t*-BHP	MeOH	t.p.o.	25	reakcija neselektivna, konverzija potpuna
13	*t*-BHP	MeOH	t.p.o.	24	reakcija neselektivna, konverzija nepotpuna
14	KOH/KI/*t*-BHP	MeOH	s.t.	48	reakcija selektivna, konverzija potpuna
15	KOH/KI/*t*-BHP	MeOH	t.p.o.	48	reakcija neselektivna, konverzija potpuna

[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

Nadalje je ispitana mogućnost aromatizacije modelnog spoja korištenjem *t*-butilhidroperoksida uz molekularni jod kao katalizator, kalijev hidroksid kao bazu i metanol kao otapalo pri sobnoj temperaturi (reakcija 11). Reakcija se pokazala selektivnom, uz maksimalnu konverziju od 100 %. Reakcija 12 provedena je uz istu bazu i oksidans, no bez

prisutnosti katalizatora. U ovom slučaju, reakcija je provedena pri temperaturi povrata otapala. TLC analizom nakon 25 sati miješanja reakcijske smjese zabilježena je potpuna konverzija reaktanta, no reakcija se pokazala neselektivnom.

Osim toga, značajniji rezultati pri aromatizaciji modelnog spoja postignuti su i uz katalitičke količine kalijevog jodida i *t*-butilhidroperoksid kao oksidans u metanolu. Ova reakcija ispitana je pri sobnoj temperaturi (reakcija 14) te pri temperaturi povrata otapala (reakcija 15). Reakcija na temperaturi povrata otapala i u ovom se slučaju pokazala neselektivnom i to uz nastajanje jednog ili dva nusprodukta, ovisno o količini dodanih reagenasa. Aromatizacijom istog spoja, ali pri sobnoj temperaturi, postignuta je konverzija od 100 % uz željenu selektivnost reakcije. Na temelju ove reakcije razvijena je efikasna i selektivna metoda aromatizacije Biginellijevih dihidropirimidinona, što je detaljnije opisano u poglavlju 4.2.4.

Sve ostale reakcije nisu rezultirale značajnijim rezultatima.

*Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** uz kalijev t-butoksid*

U svrhu daljnjih ispitivanja mogućnosti aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona, provedene su reakcije uz kalijev *t*-butoksid. Koristeći ovu bazu, ispitana je efikasnost oksidacijskih sredstava/katalizatora kako je prikazano Tablicom 37. Sve navedene reakcije provedene su pri sobnoj temperaturi.

Oksidacija modelnog spoja kombinacijom reagensa kalijev *t*-butoksid/katalitičke količine molekularnog joda/3-klorperoksi-benzojeva kiselina u metanolu (reakcija 1), nakon 20 sati miješanja reakcijske smjese, rezultirala je selektivnom reakcijom, no uz konverziju od samo 50 %.

Pokušaj oksidacije derivata **124-I-b** uz kalijev *t*-butoksid i molekularni jod u blagom suvišku u odnosu na modelni spoj, u *t*-butanolu, rezultirao je konverzijom od maksimalnih 100 % uz potpunu selektivnost reakcije već nakon 1 minute (reakcija 2).

Sustav reagensa *t*-BuOK/I_2 u suhom tetrahidrofuranu (reakcija 3) također se pokazao vrlo dobrim u ovom tipu reakcije. Reakcija aromatizacije modelnog derivata bila je brza, selektivna, a konverzija je iznosila maksimalnih 100 %, također već samo nakon 1 minute. Na temelju navedenog, razvijena je još jedna vrlo uspješna metoda priprave pirimidinona. Postupak optimiranja parametara metode, uspješnost oksidacije različito supstituiranih derivata ovom metodom, kao i pretpostavljeni mehanizam aromatizacije detaljno su opisani u poglavlju 4.2.2.

U slijedećem koraku ispitana je oksidacija modelnog spoja korištenjem kalijevog *t*-butoksida, *t*-butilhidroperoksida i molekularnog joda. Tijek reakcije ispitan je u metanolu (reakcija 4), *t*-butanolu (reakcija 5) i *t*-butilacetatu (reakcija 6). Koristeći ekvimolarne količine joda, u prvom slučaju (reakcija 4), postignuta je konverzija od 100 % uz potpunu selektivnost reakcije, nakon 18 sati miješanja reakcijske smjese. Istom reakcijom, no uz katalitičke količine joda, reakcija se pokazala selektivnom, ali nakon 46 sati miješanja reakcijske smjese zabilježena je konverzija od svega 80 %. Oksidacijom modelnog spoja uz istu kombinaciju reagensa kao u prethodnom slučaju, ali u *t*-butanolu (reakcija 5), reakcije su selektivne. No, u slučaju kada se *t*-butilhidroperoksid dodaje u reakcijsku smjesu u jednom obroku, postignuta je konverzija od oko 80 % i to nakon 48 sata, dok je u slučaju dokapavanja *t*-butilhidroperoksida u reakcijsku smjesu postignuta 100 % - tna konverzija nakon svega 10 minuta praćenja tijeka reakcije.

Tablica 37. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** uz kalijev *t*-butoksid u kombinaciji s različitim reagensima.

Reakcija	Reagens	Otapalo	Vrijeme	Rezultat
1	*t*-BuOK/I_2/3-klorperoksi-benzojeva kis.	MeOH	20 h	reakcija selektivna, konverzija 50 %
2	*t*-BuOK/I_2	*t*-BuOH	1 min	reakcija selektivna, konverzija potpuna
3	*t*-BuOK/I_2	THF	1 min	reakcija selektivna, konverzija potpuna
4	*t*-BuOK/*t*-BHP/I_2	MeOH	18 h	reakcija selektivna, konverzija potpuna
5	*t*-BuOK/*t*-BHP/I_2	*t*-BuOH	10 min	reakcija selektivna, konverzija potpuna
6	*t*-BuOK/*t*-BHP/I_2	*t*-BuOAc	10 min	reakcija selektivna, konverzija potpuna
7	*t*-BuOK/*t*-BHP/KI	*t*-BuOH	4 h	ne dolazi do reakcije

Ista reakcija, ali uz *t*-butilacetat kao otapalo (reakcija 6), u smislu povećanja selektivnosti i konverzije, pokazala se boljom opcijom. Na temelju preliminarnih ispitivanja, odnosno oksidacije uz sustav *t*-BuOK/*t*-BHP/katalitičke količine I_2 u *t*-butilacetatu, pri temperaturi

povrata otapala, razvijena je nova, efikasna metoda aromatizacije Biginellijevih dihidropirimidinona što je detaljnije opisano u poglavlju 4.2.3.

*Ispitivanje aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** različitim bazama*

Aromatizacija modelnog spoja nadalje je ispitana kombinacijom reagenasa kako je prikazano Tablicom 38. U kombinaciji s molekularnim jodom ispitane su slijedeće baze: tetrabutilamonijev hidroksid, natrijev hidrid, kalcijev hidroksid, kalijev karbonat, *n*-butil-litij i natrijev hidroksid.

Koristeći natrijev hidroksid i molekularni jod, ispitana je mogućnost aromatizacije u vodi i metanolu pri sobnoj temperaturi. U prvom slučaju, uz vodu kao otapalo, korištena je 10 % -tna vodena otopina natrijevog hidroksida (reakcija 8). Reakcijska smjesa analizirana je nakon 20 sati te je uočeno kako je konverzija vrlo niska, a reakcija neselektivna. U drugom slučaju, koristeći metanol kao otapalo, već nakon 1 minute postignuta je selektivnost reakcije uz potpunu konverziju (reakcija 9).

Sve ostale reakcije pokazale su se selektivnima te su rezultirale konverzijom iznad 50 %. Najbržom od njih pokazala se oksidacija uz natrijev hidrid (reakcija 2) koja je trajala svega 30 minuta.

Tablica 38. Ispitivanje aromatizacije derivata **124-I-b** različitim bazama.

Reakcija	Reagens	Otapalo	Temperatura[a]	Vrijeme	Rezultat
1	tetrabutilamonijev hidroksid/I_2	*i*-PrOH	s.t.	24 h	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
2	NaH/I_2	THF	t.p.o.	30 min	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
3	$Ca(OH)_2/I_2$	MeOH	s.t.	20 h	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
4	K_2CO_3/I_2	EtOAc	s.t.	4 h	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
5	K_2CO_3/I_2	THF	s.t.	23 h	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
6	K_2CO_3/I_2	MeOH	s.t.	23 h	reakcija neselektivna, konverzija nepotpuna
7	*n*-BuLi/I_2	THF	s.t.	48 h	reakcija selektivna, konverzija nepotpuna
8	$NaOH/I_2$	voda	s.t.	20 h	reakcija neselektivna, konverzija niska
9	$NaOH/I_2$	MeOH	s.t.	1 min	reakcija selektivna, konverzija potpuna

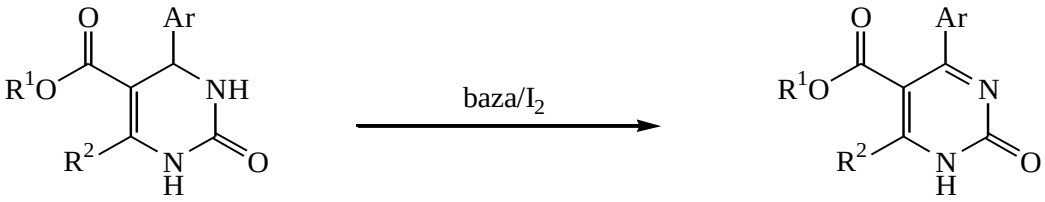
[a]t.p.o. = temperatura povrata otapala, s.t. = sobna temperatura

Na temelju opisanih opsežnih preliminarnih ispitivanja, razvijene su četiri potpuno nove metode aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** koje su detaljno opisane u nastavku disertacije.

4.2.2 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

Kako bi se ispitala efikasnost aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** u odgovarajuće pirimidinone **125**, korištenjem molekularnog joda u baznim uvjetima (Shema 48), provedeno je detaljno optimiranje parametara metode.

Shema 48.



124 **125**

4.2.2.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

U svrhu optimiranja parametara metode kao modelni spoj uzet je 3,4-DHPM **124-I-b** (Ar = *p*-FC_6H_4, R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr). Reakcije su provedene na način da je u suspenziju 3,4-DHMP **124-I-b** u ispitivanom otapalu, pri sobnoj temperaturi, dodana baza. Uz održavanje temperature reakcijske smjese pri 20 - 25 °C, smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod. Reakcijska smjesa potom je miješana pri sobnoj temperaturi, a tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1. Efikasnost, odnosno konverzija svake reakcije detektirana je naposlijetku i metodom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti.

Obzirom da priroda otapala i priroda upotrijebljene baze direktno utječe na brzinu i efikasnost reakcije, u prvom koraku pristupilo se optimiranju vrste otapala i vrste baze. Oksidacija modelnog spoja **124-I-b** ispitana je u metanolu, *t*-butanolu, suhom tetrahidrofuranu, diklormetanu i *t*-butilacetatu pri sobnoj temperaturi. Od baza je ispitan natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, kalijev *t*-butoksid, kalijev karbonat, natrijev hidrid i

Hünigova baza. Prema dobivenim rezultatima, koji su prikazani u Tablici 39, najboljom kombinacijom pokazali su se suhi tetrahidrofuran/kalijev *t*-butoksid koji je jaka, sterički zaklonjena nenukleofilna baza.

Tablica 39. Optimiranje vrste baze i otapala.

Reakcija	Baza	Otapalo	*t* / min	HPLC konverzija[a] / %
1	NaOH	MeOH	10	63
2	KOH	MeOH	10	63
3	*t*-BuOK	*t*-BuOH	10	99
4	K_2CO_3	MeOH	10	35
5	NaH	THF, suhi	15	99
6	*t*-BuOK	toluen	15	100
7	*t*-BuOK	THF, suhi	2	99
8	Hünigova baza	CH_2Cl_2	-	-
9	*t*-BuOK	*t*-BuOAc	-	-

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Osim u suhom tetrahidrofuranu, oksidacija uz ovu bazu provedena je uz vrlo visoku konverziju i u *t*-butanolu (99 %) te u toluenu (100 %), no uz nešto duže trajanje reakcija. Razlog tome jest odlična topljivost kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu (25 g/100 mL). Ukoliko se promotre literaturno dostupni podaci o topljivosti kalijevog *t*-butoksida[182] u spomenutim otapalima, vidi se kako je efikasnost otapala pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona popraćena topljivosti ove baze u svakom od njih (Tablica 40).

Tablica 40. Topljivost kalijevog *t*-butoksida u različitim otapalima.

	Otapalo	Topljivost[a]
1	THF	25 g/100 mL
2	*t*-BuOH	18 g/100 mL
3	toluen	2 g/100 mL

[a]Topljivost pri 20 °C

Reakcije aromatizacije u metanolu su se pokazale selektivnima, uz nastajanje željenog produkta, no uz nisku konverziju od samo 35 %, odnosno 63 %. Razlog tome djelomično leži i u činjenici da između metanola i kalijevog *t*-butoksida vrlo lako dolazi do reakcije transesterifikacije. Dakle, najboljim se pokazalo inertno otapalo, odnosno suhi

tetrahidrofuran. Otapalo je prethodno osušeno uz pomoć benzofenona i natrija kako bi se uklonile prisutne molekule vode koje bi smanjivale selektivnost reakcije.

Kombinacije Hünigova baza/diklormetan kao i kalijev *t*-butoksid/*t*-butilacetat, pri ovoj oksidaciji rezultirale su vrlo niskom konverzijom i poprilično neselektivnom reakcijom te su u startu odbačene.

Tablica 41. Optimiranje količine molekularnog joda.

Reakcija	**ekv I_2**	**HPLC konverzija[a] / %**
1	3,00	100
2	2,00	100
3	1,10	100
4	1,05	98
5	1,00	98
6	0,95	99

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Optimiranjem količine molekularnog joda (reakcije provedene uz 3,0 ekv kalijevog *t*-butoksida u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi tijekom 3 minute) i kalijevog *t*-butoksida (reakcije provedene uz 1,05 ekv molekularnog joda u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi tijekom 3 minute) u svrhu oksidacije 3,4-dihidropirimidinona ovom metodom, ustanovljeno je da je riječ o 1,05 ekv joda (Tablica 41) te o 2,8 ekv kalijevog *t*-butoksida (Tablica 42).

Tablica 42. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

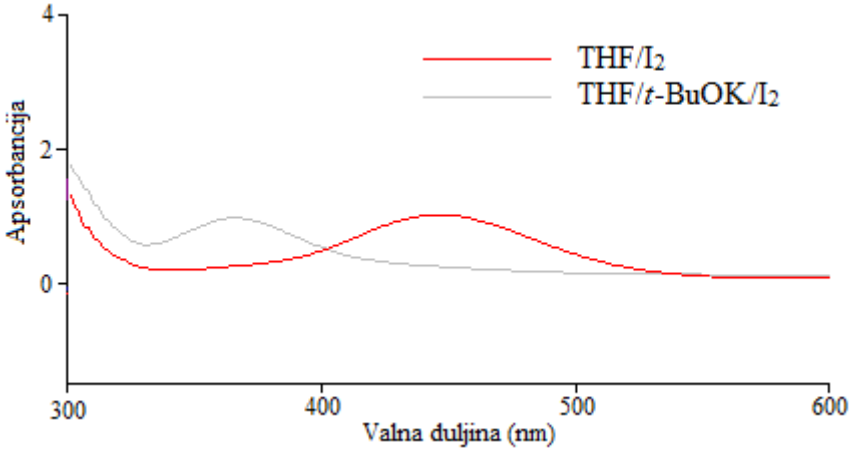
Reakcija	**ekv *t*-BuOK**	**HPLC konverzija[a] / %**
1	3,0	100
2	2,9	99
3	2,8	99
4	2,7	98
5	2,6	96
6	2,5	96
7	2,0	87
8	1,0	55

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Reakcije su nakon samo tri minute rezultirale konverzijom od visokih 98 %, odnosno 99 %. Povećanje količine joda iznad 1,05 ekv, kao ni povećanje količine baze od iznad 2,8 ekv, nije dalo bolje rezultate.

4.2.2.2 Ispitivanje mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi UV/Vis-spektrofotometrijom

UV/Vis-spektri otopine molekularnog joda u tetrahidrofuranu, kao i otopine smjese joda i kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu, prikazani su Slikom 22. UV/Vis-spektri čistog tetrahidrofurana i otopine kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu ne pokazuju odziv jer u ovom području valnih duljina ne apsorbiraju svjetlost.



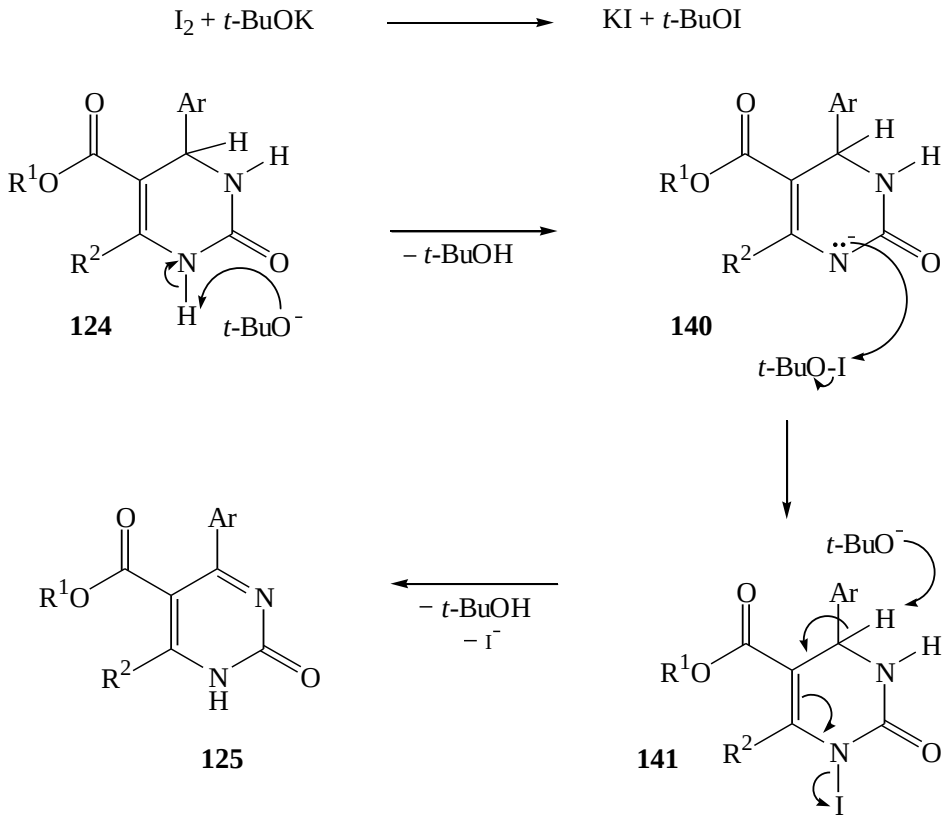
Slika 22. UV/Vis-spektri otopine molekularnog joda u tetrahidrofuranu i otopine smjese molekularnog joda i kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu.

UV/Vis-spektar otopine joda u tetrahidrofuranu pokazuje maksimum apsorbancije pri višoj valnoj duljini (oko 460 nm), dok UV/Vis-spektar otopine smjese joda i kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu pokazuje maksimum apsorbancije pri nižoj valnoj duljini (oko 370 nm).

U pripremanju otopine smjese joda i kalijevog *t*-butoksida u tetrahidrofuranu korištene su ekvimolarne količine reagenasa, dakle I_2/*t*-BuOK = 1/1. S obzirom da se na spektru smjese navedenih komponenata, ne vidi maksimum apsorbancije joda, logično je za zaključiti kako je sav jod izreagirao, a pomak u apsorpcijskom maksimumu ukazuje na nastanak nove vrste, *t*-butilhipojodita (*t*-BuOI), koja je rezultat reakcije između joda i kalijevog *t*-butoksida (Shema 49).

Obzirom da su za reakciju aromatizacije potrebne dvije molekule baze, za pretpostaviti je da se jedna molekula baze troši na deprotonaciju 3,4-dihidropirimidinona, dok druga reagira s jodom, rezultat čega je nova aktivna vrsta *t*-butilhipojodit. Suvišak baze od iznad 2 ekv (0,8 ekv) vjerojatno je potreban iz razloga jer baza nikad nije potpuno čista. Naime, kalijev *t*-butoksid tijekom skladištenja lako reagira s vlagom iz zraka pri čemu nastaje *t*-butanol i kalijev hidroksid.

Shema 49.

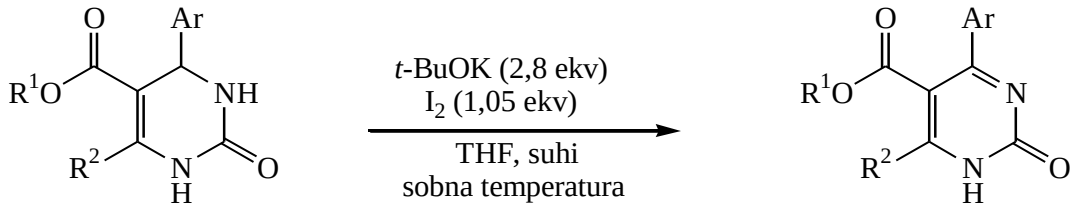


Na temelju rezultata navedenih eksperimenata pretpostavili smo da se mehanizam aromatizacije odvija na način prikazan Shemom 49. Inicijalni korak bila bi deprotonacija 3,4-DHPM **124** na položaju *N*-1 azaheterocikličke jezgre od strane *t*-butoksi aniona pri čemu nastaje *t*-butanol i intermedijer **140**. *t*-Butoksi anion najvjerojatnije napada vodikov atom vezan na položaj *N*-1 heterocikličke jezgre i to zbog niže steričke zaklonjenosti u odnosu na vodikov atom vezan na *N*-3 položaj. Aktivna vrsta, *t*-butilhipojodit, koja nastaje reakcijom joda i kalijevog *t*-butoksida potom reagira s intermedijerom **140**, rezultat čega je *N*-jodo kompleks **141**. U slijedećem koraku, napadom još jednog *t*-butoksi aniona na C-4 proton novonastalog kompleksa pri čemu se oslobađa *t*-butanol, a stabilizacijom strukture dolazi i do izlaska jodida iz molekule, nastaje odgovarajući pirimidinon **125**.

4.2.2.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi

U optimiranim reakcijskim uvjetima uz kalijev *t*-butoksid i molekularni jod u suhom tetrahidrofuranu, pri sobnoj temperaturi, provedena je aromatizacija različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona kako je prikazano Shemom 50 i Tablicom 43.

Shema 50.



124 **125**

Reakcije su provedene na način da je u suspenziju 3,4-DHMP **124** u suhom tetrahidrofuranu, pri sobnoj temperaturi, dodan kalijev *t*-butoksid (2,8 ekv). Uz održavanje temperature reakcijske smjese pri 20 - 25 °C, smjesom leda i vode, u nekoliko obroka dodan je molekularni jod (1,05 ekv). Reakcijska smjesa potom je miješana pri sobnoj temperaturi tijekom 3 - 10 minuta, ovisno o polaznom derivatu. Tijek reakcija praćen je metodom tankoslojne kromatografije na silikagelu uz eluiranje smjesom ψ (diklormetan, metanol) = 9 : 1.

Oksidacija svih steričkih ometanijih 3,4-dihidropirimidinona, odnosno derivata koji na položaju C-6 dihidropirimidinonskog prstena posjeduju izopropilnu skupinu, provedena je uz maksimalnu konverziju od 99 % odnosno 100 %. Oksidacija pak pojedinih „nesteričkih" derivata (**124-II-g**, **124-II-h**, **124-II-l**), odnosno derivata koji na istom položaju posjeduju metilnu skupinu, provedena je uz nešto nižu konverziju od 80 %. Aromatizacija derivata **124-II-k** provedena je uz konverziju od 99 %, no uz 3,0 ekv baze. Spomenuti rezultati ukazuju na otežanu aromatizaciju u navedenim reakcijskim uvjetima tek kod pojedinih „nesteričkih" derivata, razlog čemu može ležati u kiselosti metilne skupine 3,4-dihidropirimidinona.

Tablica 43. Aromatizacija derivata 3,4-dihidropirimidinona **124**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt			
				Spoj	*t* / min	TLC konverzija[a] / %	Iskorištenje[b] / %
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	**125-I-b**	3	100	96
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	**125-I-c**	5	100	92
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	**125-I-d**	5	100	78
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	**125-I-h**	5	100	70
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-j**	**125-I-j**	5	100	78
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	**125-I-k**	5	100	77
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	**125-I-l**	5	99	94
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	**125-I-m**	5	99	71
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	**125-I-n**	5	99	68
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	**125-I-o**	5	99	91
1-naftil	Me	*i*-Pr	**124-I-p**	**125-I-p**	5	100	73
Ph	Me	Me	**124-II-a**	**125-II-a**	5	99	74
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	10	99	70
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	**125-II-d**	10	99	86
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	**125-II-e**	5	97	77
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	**125-II-f**	5	99	78
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	**125-II-g**	5	80	72
1-naftil	Me	Me	**124-II-h**	**125-II-h**	10	80	74
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	**125-II-i**	3	100	55
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	**125-II-j**	3	100	71
m-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-k**	**125-II-k**	5	99[c]	74
2-naftil	Et	Me	**124-II-l**	**125-II-l**	5	80	72
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	**125-II-m**	5	99	72
p-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-n**	**125-II-n**	5	95	94

[a]Konverzija reaktanata **124** u produkte **125**

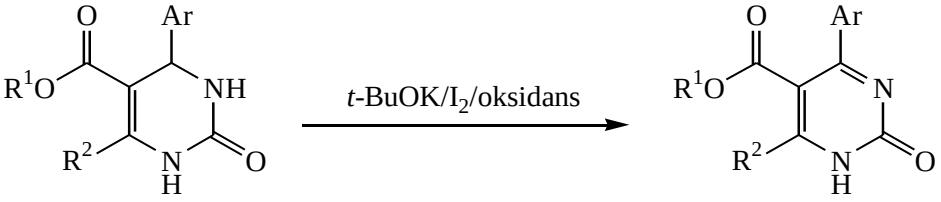
[b]Nakon izolacije produkta

[c]*t*-BuOK (3,0 ekv)

4.2.3 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

Obzirom na uspješnost prethodno opisane metode aromatizacije derivata **124**, pri čemu je kao baza korišten kalijev *t*-butoksid te molekularni jod kao oksidans, u nastavku istraživanja posvetili smo se ispitivanju katalitičke metode aromatizacije istih derivata, odnosno ispitivanju katalitičkog potencijala molekularnog joda u tu svrhu, Shema 51.

Shema 51.



124 **125**

4.2.3.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

Pri optimiranju parametara metode kao modelni spoj uzet je derivat **124-I-b,** 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-on, a reakcije optimiranja parametara provedene su na slijedeći način. Suspenziji 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** u ispitivanom otapalu, pri sobnoj temperaturi, dodana je u jednom obroku baza. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan i molekularni jod. Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala nakon čega je dodan oksidans, a reakcijska smjesa nastavljena je miješati pri temperaturi povrata otapala.

Tijekom pronalaženja optimalnih uvjeta oksidacije 3,4-dihidropirimidinona ovom metodom ispitana su četiri različita otapala: toluen, tetrahidrofuran, *t*-butanol i *t*-butilacetat. Reakcije su provedene uz 3,0 ekv kalijevog *t*-butoksida, 10 mol.% molekularnog joda i 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida pri temperaturi povrata otapala. Uz tetrahidrofuran kao otapalo postignuta je niska konverzija od samo 50 %. Konverzija od visokih 98 % postignuta je uz toluen, no reakcija oksidacije trajala je više od jednog sata. Oksidacija modelnog derivata **124-I-b** uz *t*-butanol trajala je samo 10 minuta uz postignutu konverziju od 90 %. Najbolji rezultati postignuti su koristeći *t*-butilacetat uz koji je potpuna konverzija od 100 % postignuta

nakon samo 10 minuta. Na temelju svega navedenog, jasno je kako reakciji oksidacije pogoduje nepolarno otapalo s visokom temperaturom vrelišta, a *t*-butilacetat odabran je u svrhu daljnjih ispitivanja metode, Tablica 44.

Tablica 44. Optimiranje vrste otapala.

Reakcija	Otapalo	Polarnost	Vrelište / °C	*t* / min	TLC konverzija[a] / %
1	toluen	nepolarno	111	80	98
2	THF	nepolarno	66	80	50
3	*t*-BuOH	polarno	83	10	90
4	*t*-BuOAc	nepolarno	98	10	100

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Pri ispitivanju najpogodnijeg oksidansa, u obzir su uzeti *t*-butilhidroperoksid, kumen hidroperoksid, urea vodik peroksid, natrijev perborat i natrijev perkarbonat. Optimiranje vrste oksidansa (2,0 ekv) provedeno je uz 3,0 ekv kalijevog *t*-butoksida i 10 mol.% molekularnog joda pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

Tablica 45. Optimiranje vrste oksidansa.

Reakcija	Oksidans	*t* / min	TLC konverzija[a] / %
1	*t*-BHP	5	99
2	kumen-HP	40	80
3	urea x H_2O_2	40	50
4	$NaBO_3$	40	40
5	Na_2CO_3 x H_2O_2	40	20

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Kako je prikazano Tablicom 45, najboljim kandidatima pokazali su se organski hidroperoksidi, odnosno *t*-butilhidroperoksid i kumen hidroperoksid. Uz ostale oksidanse postignuta je konverzija od samo 50 % ili manje. Reakcija aromatizacije modelnog derivata uz kumen-hidroperoksid urodila je konverzijom od 80 % uz trajanje reakcije od 40 minuta. S druge strane, ista reakcija, no uz *t*-butilhidroperoksid rezultirala je konverzijom od gotovo maksimalnih 99 % i to u vremenu od samo 5 minuta. Na temelju navedenih rezultata bez dvojbe smo se odlučili za *t*-butilhidroperoksid. I u ovom slučaju pokazalo se kako zlatno pravilo „slično se u sličnom najbolje otapa“ vrijedi, no u našem slučaju ispravnije je koristiti izraz „slično se u sličnom najbolje ponaša“.

Tablica 46. Optimiranje količine *t*-butilhidroperoksida.

Reakcija	ekv *t*-BHP	*t* / min	TLC konverzija[a] / %
1	2,0	15	100
2	1,8	15	100
3	1,5	40	99
4	1,0	40	90

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

U sklopu ispitivanja optimalne količine izabranog oksidansa, provedene su reakcije uz 1,0 ekv, 1,5 ekv, 1,8 ekv i 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida te uz 3,0 ekv kalijevog *t*-butoksida i 10 mol.% molekularnog joda pri temperaturi povrata *t*-butilacetata. Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 46, odlučeno je da je količina od 1,8 ekv *t*-butilhidroperoksida optimalna za ovaj model aromatizacije.

Tablica 47. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

Reakcija	ekv *t*-BuOK	*t* / min	TLC konverzija[a] / %
1	3,0	5	100
2	1,5	30	100
3	1,0	30	99
4	0,75	60	98
5	0,50	60	90
6	0,25	60	80
7	0,10	60	80

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Optimiranjem količine kalijevog *t*-butoksida, kako je prikazano u Tablici 47, uz *t*-butilhidroperoksid (1,8 ekv) i molekularni jod (10 mol.%), pri temperaturi povrata *t*-butilacetata, odlučeno je kako je u svrhu aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona ovom metodom optimalna količina baze 1,0 ekv.

Pokusi provedeni u sklopu optimiranja količine katalizatora provedeni su uz 0 mol.%, 0,5 mol.%, 1 mol.%, 2 mol.%, 5 mol.% i 10 mol.% molekularnog joda te uz 1,0 ekv kalijevog *t*-butoksida i 1,8 ekv izabranog oksidansa, odnosno *t*-butilhidroperoksida. Reakcije su provedene pri temperaturi povrata *t*-butilacetata. Aromatizacija uz 2 mol.% joda, već nakon 5

minuta reakcije, rezultirala je gotovo maksimalnom konverzijom od 99 %, Tablica 48. Svako povećanje količine joda, reakciju oksidacije nije poboljšalo, a utrošak na jodu bio je veći.

Tablica 48. Optimiranje količine molekularnog joda.

Reakcija	mol.% I_2	*t* / min	TLC konverzija[a] / %
1	10	5	100
2	5	5	99
3	2	5	99
4	1	30	98
5	0,5	30	98
6	0	30	90

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Prilikom pokušaja aromatizacije „nesteričkih“ derivata 3,4-dihidropirimidinona, odnosno derivata s metilnom skupinom na položaju 6 azaheterocikličke jezgre, metodom koja je optimirana za aromatizaciju „steričkih“ derivata (derivata s izopropilnom skupinom na položaju 6 azaheterocikličkog prstena), primijećeno je kako ne dolazi do potpune konverzije reaktanata u produkte. U slučaju aromatizacije tih derivata konverzija se kretala u rasponu od 60 % - 80 % (Tablica 51). U svrhu pronalaska idealnih uvjeta oksidacije derivata s metilnom skupinom na položaju C-6, pristupilo se daljnjem istraživanju uvjeta aromatizacije.

Tablica 49. Prikaz utjecaja vremena na reakciju oksidacije derivata **124-II-c**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt	TLC konverzija[a] / %		
					5 min	15 min	30 min
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	70	70	70

[a]Konverzija reaktanta **124-II-c** u produkt **125-II-c**

Kako bi se ispitao utjecaj vremena na reakciju oksidacije „nesteričkih“ derivata izabran je modelni spoj **124-II-c** (Ar = Ph, R^1 = Et, R^2 = Me) koji je podvrgnut standardnim uvjetima aromatizacije definiranim pri optimiranju metode. U reakciji je korišten 1 ekv kalijevog *t*-butoksida, 2 mol.% molekularnog joda te 1,8 ekv *t*-butilhidroperoksida. Tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije u određenom vremenskom periodu (5 minuta, 15 minuta, 30 minuta). Na temelju rezultata prikazanih u Tablici 49, jasno je vidljivo kako vrijeme reakcije ne utječe na konverziju te da je optimalno vrijeme reakcije 5 minuta.

Tablica 50. Utjecaj količine *t*-butilhidroperoksida na reakciju oksidacije derivata **124-II-c**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt	TLC konverzija[a] / %	
					1,8 ekv *t*-BHP	3,6 ekv *t*-BHP
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	70	70

[a]Konverzija reaktanta **124-II-c** u produkt **125-II-c**

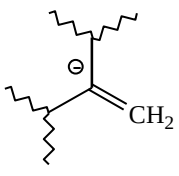
S obzirom da je na temelju prethodno opisanog pokusa eliminiran utjecaj vremena na povećanje konverzije, u svrhu poboljšanja performansi metode, pristupilo se ispitivanju utjecaja količine *t*-butilhidroperoksida. Aromatizacija derivata **124-II-c** provedena je na već opisani način, no uz dodatak 3,6 ekv *t*-butilhidroperoksida. Iz Tablice 50 jasno se vidi kako ni uz dodatak duplo veće količine oksidansa reakcija oksidacije ne napreduje. U oba slučaja zabilježena konverzija iznosila je 70 %.

Tablica 51. Optimiranje količine kalijevog *t*-butoksida.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt	TLC konverzija[a] / %	
					1 ekv *t*-BuOK	2 ekv *t*-BuOK
m-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-b**	**125-II-b**	-	100
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	70	100
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	**125-II-d**	80	100
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	**125-II-e**	-	98
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	**125-II-i**	60	98
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	**125-II-j**	60	99
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	**125-II-m**	-	100

[a]Konverzija reaktanata **124** u produkte **125**

Povećanje količine baze u reakciji bio je slijedeći logičan korak. I zaista, prilikom aromatizacije derivata **124-II-b**, **124-II-c**, **124-II-d**, **124-II-e**, **124-II-i**, **124-II-j** i **124-II-m** već opisanom metodom, no uz duplo veću količinu kalijevog *t*-butoksida (2,0 ekv) postignuta je visoka konverzija od 98 % - 100 % na svim derivatima, Tablica 51. Na temelju dobivenih rezultata, možemo opravdano pretpostaviti kako se pri oksidaciji „nesteričkih" derivata dio baze troši na deprotonaciju vodika metilne skupine (Slika 23).



Slika 23. Deprotonirana metilna skupina.

4.2.3.2 Ispitivanje mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

U svrhu ispitivanja mehanizma oksidacije ovom metodom, provedeno je niz pokusa. Oksidacijom derivata **124-I-b** uz 2,0 ekv kalijevog *t*-butoksida i 2,0 mol.% joda na zraku, pri sobnoj temperaturi u metanolu i *t*-butilacetatu, tijekom 24 sata, dobiveni su rezultati kako je prikazano Tablicom 52.

Tablica 52. Oksidacija derivata **124-I-b** na zraku, pri sobnoj temperaturi u metanolu i *t*-butilacetatu.

Reakcija	**Otapalo**	**TLC konverzija[a] / %**
1	MeOH	20
2	*t*-BuOAc	30

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Oksidacija u navedenim uvjetima pokazala se boljom uz *t*-butilacetat kao otapalo. Obje su se reakcije pokazale selektivnima, no konverzija u *t*-butilacetatu bila je viša. Navedeno je bilo i za očekivati s obzirom da je u slučaju reakcije u metanolu vjerojatno prisutna reakcija transesterifikacije koja ometa glavnu reakciju. S obzirom da su reakcije provedene uz kisik iz zraka, bez dodatka oksidansa, reakcije su tekle vrlo sporo, dakle dodatak odgovarajućeg oksidansa je neophodan.

Tablica 53. Oksidacija derivata **124-I-b** uz *t*-butilhidroperoksid/kisik iz zraka i kalijev *t*-butoksid pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

Reakcija	**Oksidans**	**TLC konverzija[a] / %**			
		10 min	20 min	60 min	180 min
1	*t*-BHP	90	97	98	98
2	kisik iz zraka	28	28	37	30

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Kako bi se potvrdila konstatacija o potrebi dodatnog oksidacijskog sredstva u ovom tipu reakcija, donijeta na temelju prethodnih pokusa, provedene su dvije usporedne reakcije; oksidacija derivata **124-I-b** uz *t*-butilhidroperoksid te oksidacija derivata **124-I-b** uz kisik iz zraka. Reakcije su provedene uz kalijev *t*-butoksid (2,0 ekv), pri temperaturi povrata *t*-

butilacetata, i *t*-butilhidroperoksid (3,6 ekv)/kisik iz zraka, bez dodatka joda, a dobiveni rezultati prikazani su u Tablici 53. Oksidacija uz *t*-butilhidroperoksid značajno je brža od iste reakcije uz kisik iz zraka, no bez prisustva joda ne postiže se potpuna konverzija u produkt.

Tablica 54. Oksidacija derivata **124-I-b** uz *t*-butilhidroperoksid i kalijev *t*-butoksid pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

Reakcija	*t* / min	TLC konverzija[a] / %			
		Nestanak reaktanta	Nastanak produkata		
		124-I-b	125-I-b	Nusprodukt 1	Nusprodukt 2
1	10	10	90	-	-
2	20	< 1	97	< 1	< 1
3	60	-	98	< 1	< 1
4	180	-	97	< 2	< 1

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkte: **125-I-b**, nusprodukt 1 i nusprodukt 2

Praćenjem tijeka oksidacije uz *t*-butilhidroperoksid, primijećeno je da je reakcija do otprilike 10 minute selektivna (Tablica 54), nakon čega počinju nastajati dva nova produkta, „nusprodukt 1“ i „nusprodukt 2“. „Nusprodukti 1 i 2“ nešto su niže polarnosti od glavnog produkta **125-I-b**.

Tablica 55. Oksidacija derivata **124-I-b** kisikom iz zraka uz kalijev *t*-butoksid pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

Reakcija	*t* / min	TLC konverzija[a] / %			
		Nestanak reaktanta	Nastanak produkata		
		124-I-b	125-I-b	Nusprodukt 1	Nusprodukt 2
1	10	70	28	< 2	-
2	20	70	28	< 2	-
3	60	60	37	< 2	< 1
4	180	50	30	< 20	< 1

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkte: **125-I-b**, nusprodukt 1 i nusprodukt 2

Isti nusprodukti nastaju i reakcijom uz kisik iz zraka, Tablica 55. Zanimljivo je za spomenuti kako se u slučaju obje reakcije nakon 180 minuta povećava količina „nusprodukta 1“ i to na račun glavnog produkta **125-I-b**. Očito se radi o nekom od njegovih razgradnih

produkata. Iz Tablice 55 jasno se vidi kako kisik iz zraka pogoduje nastanku ovog nusprodukta.

Pri reakciji derivata **124-I-b** s kalijevim *t*-butoksidom (2,0 ekv) i jodom (2 mol.%), pri temperaturi povrata *t*-butilacetata, ali bez prisutnosti *t*-butilhidroperoksida, odnosno uz kisik iz zraka, reakcija oksidacije je iznimno spora, konverzija vrlo niska, a od samog su početka u reakcijskoj smjesi prisutni i spomenuti nusprodukti 1 i 2, Tablica 56.

Tablica 56. Reakcija derivata **124-I-b** s kalijevim *t*-butoksidom i molekularnim jodom na zraku, pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

		TLC konverzija[a] / %			
	***t* / min**	**Nestanak reaktanta**	**Nastanak produkata**		
		124-I-b	**125-I-b**	**Nusprodukt 1**	**Nusprodukt 2**
1	15	90	6	< 2	< 2
2	45	60	36	< 2	< 2
3	+20 h, s.t.	60	36	< 2	< 2

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkte: **125-I-b**, nusprodukt 1 i nusprodukt 2

Reakcijom aromatiziranog modelnog derivata **125-I-b** s kalijevim *t*-butoksidom (2,0 ekv) i *t*-butilhidroperoksidom (3,6 ekv), odnosno kisikom iz zraka pri temperaturi povrata *t*-butilacetata, zabilježeni su identični rezultati. Nakon 120 minuta reakcije konverzija u produkt, konkretno u „nusprodukt 1“ iznosila je ispod 2 % dok do formiranja „nusprodukta 2“ nije došlo, Tablica 57. Navedeno nam jasno potvrđuje pretpostavku da je „nusprodukt 1“ derivat spoja **125-I-b**. S obzirom da u ovom pokusu ne dolazi do nastanka „nusprodukta 2“ također je logično za zaključiti kako je taj nusprodukt derivat polaznog 3,4-DHPM **124-I-b**.

Tablica 57. Oksidacija derivata **125-I-b** uz *t*-butilhidroperoksid/kisik iz zraka i kalijev *t*-butoksid pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

		TLC konverzija[a] / %		
	***t* / min**	**Nestanak reaktanta**	**Nastanak produkata**	
		125-I-b	**Nusprodukt 1**	**Nusprodukt 2**
1	15	98	< 2	-
2	120	98	< 2	-

[a]Konverzija reaktanta **125-I-b** u nusprodukt 1 i nusprodukt 2

Reakcijom piridina s kalijevim *t*-butoksidom (2,0 ekv) i *t*-butilhidroperoksidom (3,6 ekv) pri temperaturi povrata *t*-butilacetata nije došlo ni do kakve reakcije, a obradom reakcijske smjese u organskom dijelu reakcijske smjese TLC analizom detektiran je čisti piridin, Tablica 58. Ovim pokusom eliminirana je mogućnost nastanka oksidacijskih produkata uzrokovanih bilo kakvom oksidacijom piridinske jezgre.

Tablica 58. Reakcija piridina s kalijevim *t*-butoksidom i *t*-butilhidroperoksidom pri temperaturi povrata *t*-butilacetata.

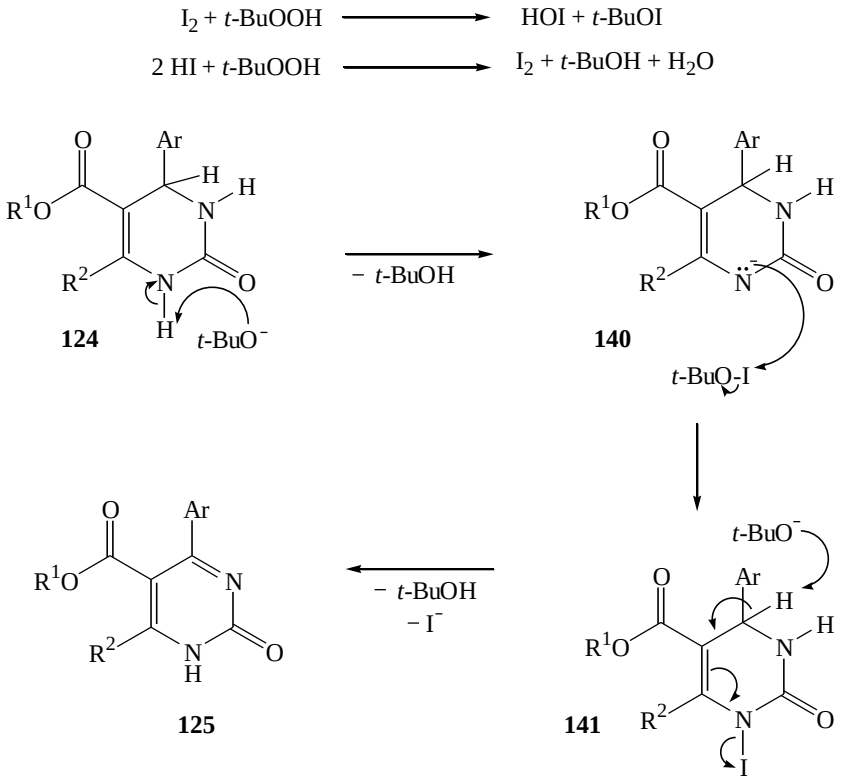
	***t* / min**	**TLC konverzija[a] / %**
1	5	0
2	10	0

[a]Konverzija piridina

Zbog opširnosti metode i eksperimentalnog dijela doktorske disertacije općenito, nije se detaljno ispitivala priroda i struktura nusprodukata koji nastaju ovom metodom aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona.

Na temelju prikupljenih rezultata i teoretskih pretpostavki predložen je mehanizam aromatizacije kako prikazuje Shema 52.

Shema 52.

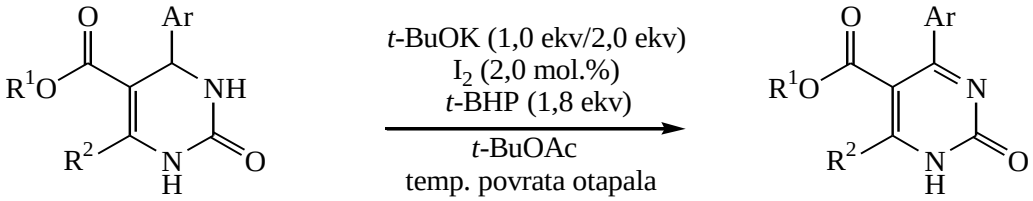


Inicijalni korak bila bi deprotonacija 3,4-DHPM **124** na položaju *N*-1 azaheterocikličke jezgre pri čemu nastaje intermedijer **140**. *t*-Butoksi anion najvjerojatnije napada vodikov atom vezan na položaj *N*-1 heterocikličke jezgre i to zbog niže steričke zaklonjenosti u odnosu na vodikov atom vezan na položaj *N*-3. Aktivna vrsta, *t*-butilhipojodit (*t*-BuOI), koja nastaje reakcijom joda i *t*-butilhidroperoksida potom reagira s intermedijerom **140**, rezultat čega je *N*-jodo kompleks **141**. U slijedećem koraku, napadom još jednog *t*-butoksi aniona na C-4 proton novonastalog kompleksa, pri čemu nastaje *t*-butanol, a stabilizacijom strukture dolazi i do izlaska jodida iz molekule, nastaje odgovarajući pirimidinon **125**. Da je u ovom slučaju riječ o katalitičkoj reakciji ukazuje nam narančasto smeđa boja reakcijske smjese koja je do samog kraja postojana. Naime, reakcijom jodida (I^-) i peroksida, jod se vraća u svoj prvobitan oblik, molekularni jod, uz nastajanje *t*-butanola i vode.

4.2.3.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u *t*-butilacetatu pri temperaturi povrata otapala

Opisanom metodom provedena je aromatizacija niza različito supstituiranih derivata **124** kako je prikazano Shemom 53 i Tablicom 59.

Shema 53.



124 **125**

Suspenziji 3,4-dihidropirimidinona u *t*-butilacetatu, pri sobnoj temperaturi, dodan je u jednom obroku kalijev *t*-butoksid. U slučaju oksidacije sterički zaklonjenih derivata, odnosno derivata koji u položaju C-6 heterocikličkog prstena posjeduju izopropilnu skupinu, korišten je 1,0 ekv baze, dok su u slučaju oksidacije „nesteričkih" derivata, odnosno derivata koji u položaju C-6 heterocikličkog prstena posjeduju metilnu skupinu, korištena 2,0 ekv baze. Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan i molekularni jod (2 mol.%). Reakcijska smjesa zatim je zagrijana na temperaturu povrata otapala te je tijekom 5 minuta dokapan *t*-butilhidroperoksid (1,8 ekv). Nakon toga reakcijska smjesa miješana je pri temperaturi povrata otapala.

Tablica 59. Aromatizacija derivata 3,4-dihidropirimidinona **124**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt		
				Spoj	TLC konverzija[a] / %	Iskorištenje[b] / %
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	**125-I-a**	98	90
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	**125-I-b**	99	90
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	**125-I-c**	100	84
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	**125-I-d**	99	92
p-$CH_3CH_2OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-e**	**125-I-e**	80	97
p-$CH_3CH_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-f**	**125-I-f**	99	93
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	**125-I-h**	100	84
p-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-i**	**125-I-i**	99	98
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-j**	**125-I-j**	80	52
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	**125-I-k**	100	98
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	**125-I-l**	95[c]	97
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	**125-I-m**	100[d]	60
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	**125-I-n**	99	60
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	**125-I-o**	99[d]	90
1-naftil	Me	*i*-Pr	**124-I-p**	**125-I-p**	99[e]	95
m-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-b**	**125-II-b**	100[f]	96
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	100[f]	83
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	**125-II-d**	100[f]	89
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	**125-II-e**	98[f]	97
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	**125-II-f**	100[f]	70
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	**125-II-i**	98[f]	72
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	**125-II-j**	99[f]	79
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	**125-II-m**	100[f]	71

[a]Konverzija reaktanata **124** u produkte **125**

[b]Nakon izolacije produkta

[c]*t*-BuOK (3,0 ekv), I_2 (6 mol.%), *t*-BHP (7,2 ekv)

[d]*t*-BuOK (1,5 ekv)

[e]*t*-BuOK (1,5 ekv), I_2 (4 mol.%), *t*-BHP (3,6 ekv)

[f]*t*-BuOK (2,0 ekv)

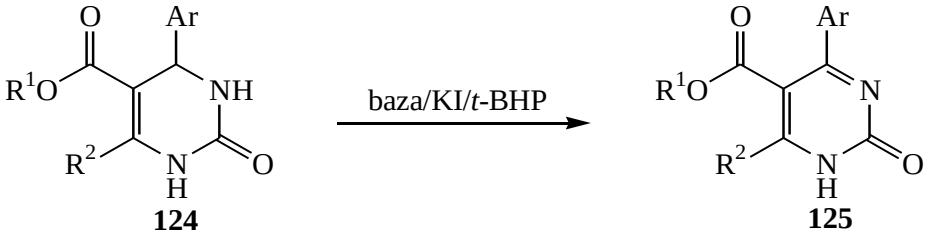
Reakcije oksidacije trajale su 5 minuta pri čemu su odgovarajući pirimidinoni (sirovi produkti) dobiveni u iskorištenju od 52 % - 98 %. Zabilježene konverzije prema TLC analizi iznosile su pritom vrlo visokih 98 % - 100 %. Iznimka od spomenutog bile su reakcije oksidacije derivata **124-I-e** i **124-I-j** čija je konverzija, pri spomenutim uvjetima reakcije

iznosila 80 %. Kako bi se pri aromatizaciji „steričkih“ derivata **124-I-l**[c], **124-I-m**[d], **124-I-o**[d] i **124-I-p**[e] postigla potpuna konverzija, osnovna metoda je modificirana na način da je povećana količina pojedinih reagenasa; [c]*t*-BuOK (3,0 ekv), I_2 (6 mol.%), *t*-BHP (7,2 ekv), [d]*t*-BuOK (1,5 ekv), [e]*t*-BuOK (1,5 ekv), I_2 (4 mol.%), *t*-BHP (3,6 ekv). Sterička zaklonjenost i utjecaj nepovoljno supstituiranih grupa evidentno su pridonijeli nižoj konverziji derivata u dehidrogenirane produkte.

4.2.4 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi

Prilikom preliminarnih ispitivanja, kombinacija reagenasa *t*-butilhidroperoksid/kalijev jodid u baznim uvjetima, također je pokazala zamjetne rezultate pri aromatizaciji modelnog 3,4-dihidropirimidinona (Shema 54), što se pokazalo opravdanim razlogom za daljnje ispitivanje metode.

Shema 54.



124 **125**

4.2.4.1 Optimiranje parametara pri aromatizaciji 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi

Reakcije optimiranja parametara korištenjem modelnog derivata provedene su na način da je suspenziji 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** u ispitivanom otapalu, pri sobnoj temperaturi, u jednom obroku dodana baza. Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na istoj temperaturi nakon čega je dodan katalizator. Reakcijskoj smjesi zatim je dodan oksidans, a miješanje je nastavljeno do potpune konverzije.

U prvom koraku pristupilo se optimiranju vrste otapala, Tablica 60. U tu svrhu ispitana su četiri različita polarna protična otapala: metanol, etanol, izopropanol i voda. Reakcije su provedene uz 5,0 ekv kalijevog hidroksida, 50 mol.% kalijevog jodida i 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida pri sobnoj temperaturi u ispitivanom otapalu. U vodi kao otapalu reakcija oksidacije nije krenula dok je u etanolu i izopropanolu nakon 24 sata postignuta konverzija

reaktanta u produkt od 50 % odnosno 40 %. U ovu svrhu metanol se pokazao najboljim izborom (reakcija 1). U istom vremenskom periodu, postignuta je konverzija od vrlo visokih 99 %. Navedeno ne iznenađuje s obzirom da metanol u odnosu na preostala ispitivana dva organska otapala posjeduje najvišu dielektričnu konstantu (33), a samim time je i najpolarniji.

Tablica 60. Optimiranje vrste otapala.

Reakcija	Otapalo	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	MeOH	24	99
2	EtOH	24	50
3	*i*-PrOH	24	40
4	voda	24	0

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

U svrhu pronalaska optimalnih uvjeta metode, potom se pristupilo optimiranju vrste baze. Ispitani su kalijev hidroksid, kalijev *t*-butoksid, natrijev hidroksid, natrijev hidrid i kalijev karbonat. Optimiranje vrste baze (5,0 ekv) provedeno je uz 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida i 50 mol.% kalijevog jodida u metanolu pri sobnoj temperaturi. Prema dobivenim rezultatima, koji su prikazani u Tablici 61, najboljim izborom pokazali su se kalijev hidroksid (reakcija 1) i kalijev *t*-butoksid (reakcija 2) uz koje je nakon 24 sata reakcije postignuta konverzija od visokih 99 %.

Tablica 61. Optimiranje vrste baze.

Reakcija	Baza	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	KOH	24	99
2	*t*-BuOK	24	99
3	NaOH	24	90
4	NaH	24	80
5	K_2CO_3	24	2

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Kako je ranije u tekstu napomenuto, kalijev *t*-butoksid je jaka, sterički zaklonjena nenukleofilna baza. Otapanjem kalijevog *t*-butoksida u metanolu dolazi do nastanka kalijevog metoksida i *t*-butanola i to zbog činjenice da je metanol jača kiselina od *t*-butanola. Zbog toga je baza u reakciji, u ovom slučaju, kalijev metoksid. Obzirom da je u prve dvije metode aromatizacije, opisane u ovoj doktorskoj disertaciji, kao baza korišten kalijev *t*-butoksid, u

ovom smo se slučaju odlučili za kalijev hidroksid. S obzirom na lošije rezultate dobivene ostalim bazama, njihovo korištenje nije razmatrano.

U svrhu detekcije optimalne količine izabrane baze provedene su reakcije aromatizacije modelnog derivata uz količine kalijevog hidroksida od 2,0 ekv, 3,0 ekv, 4,0 ekv, 5,0 ekv i 6,0 ekv te uz 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida i 50 mol.% kalijevog jodida u ranije izabranom otapalu, metanolu, pri sobnoj temperaturi. Na temelju dobivenih rezultata prikazanih u Tablici 62, odlučili smo se za 5,0 ekv kalijevog hidroksida. Korištenjem manje količine ove baze, konverzija niti nakon 24 sata nije privedena kraju.

Tablica 62. Optimiranje količine kalijevog hidroksida.

Reakcija	ekv KOH	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	6,0	24	100
2	5,0	24	99
3	4,0	24	98
4	3,0	24	98
5	2,0	24	80

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Slijedeće četiri reakcije provedene su s ciljem pronalaženja optimalne količine oksidansa, odnosno *t*-butilhidroperoksida (Tablica 63). Reakcije su provedene uz 50 mol.% kalijevog jodida i 5,0 ekv kalijevog hidroksida u metanolu pri sobnoj temperaturi. Od ispitane količine oksidansa od 1,0 ekv, 1,5 ekv, 2,0 ekv i 3,0 ekv, optimalni rezultati postignuti su uz 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida. Oksidacijom uz manju količinu od samo 0,5 ekv, polazni spoj niti nakon 48 sati nije potpuno konvertirao u produkt.

Tablica 63. Optimiranje količine *t*-butilhidroperoksida.

Reakcija	ekv *t*-BHP	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	3,0	24	99
2	2,0	24	99
3	1,5	48	95
4	1,0	48	50

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

S ciljem utvrđivanja uloge kalijevog jodida u reakciji aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona, provedene su reakcije aromatizacije modelnog spoja uz 50 mol.% ostalih

kalijevih halogenida kako je prikazano Tablicom 64; kalijev fluorid, kalijev klorid i kalijev bromid. Reakcije su provedene uz *t*-butilhidroperoksid (2,0 ekv) i kalijev hidroksid (5,0 ekv) u metanolu pri sobnoj temperaturi.

Tablica 64. Optimiranje vrste katalizatora.

Reakcija	Katalizator	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	KF	24	0
		48	0
2	KCl	24	0
		48	0
3	KBr	24	0
		48	0
4	KI	24	99
		48	100

[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

Prema dobivenim rezultatima, do formiranja željenog produkta dolazi jedino uz kalijev jodid kao katalizator i to uz visoku konverziju od iznad 99 %. Upotrebom ostalih katalizatora, do reakcije uopće ne dolazi. Iz navedenog zaključujemo kako jedino jodidni anion (I^-) daje aktivnu vrstu oksidacije što je uostalom, ukoliko se usporede veličine aniona i sklonost k oksidaciji kako je ispod navedeno, i za očekivati.

$$\underset{\text{jodid}}{I^-} > \underset{\text{bromid}}{Br^-} > \underset{\text{klorid}}{Cl^-} > \underset{\text{fluorid}}{F^-}$$

Posljednji parametar optimiranja metode bilo je utvrđivanje količine katalizatora; kalijevog jodida. Reakcije su provedene uz 2,0 ekv *t*-butilhidroperoksida i 5,0 ekv kalijevog hidroksida u metanolu pri sobnoj temperaturi. Kalijev jodid je ispitan u količinama od 0 mol.%, 10 mol.%, 20 mol.%, 30 mol.%, 40 mol.%, 50 mol.% i 60 mol.% (Tablica 65). Na temelju dobivenih rezultata, odlučeno je u reakcije aromatizacije različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona krenuti s 50 mol.% ovog katalizatora (reakcija 2).

Zanimljivo je za napomenuti kako je u slučaju reakcije oksidacije bez dodatka kalijevog jodida (reakcija 7), nakon 48 sati miješanja reakcijske smjese zabilježena konverzija od minimalnih 2 %, za razliku od reakcija provedenih uz ostale kalijeve halogenide (Tablica 64)

u slučaju kojih je, također nakon 48 sati miješanja reakcijske smjese, zabilježena konverzija od 0 %.

Tablica 65. Optimiranje količine kalijevog jodida.

Reakcija	mol.% KI	*t* / h	TLC konverzija[a] / %
1	60	48	100
2	50	48	100
3	40	48	95
4	30	48	50
5	20	48	50
6	10	48	50
7	0	48	2

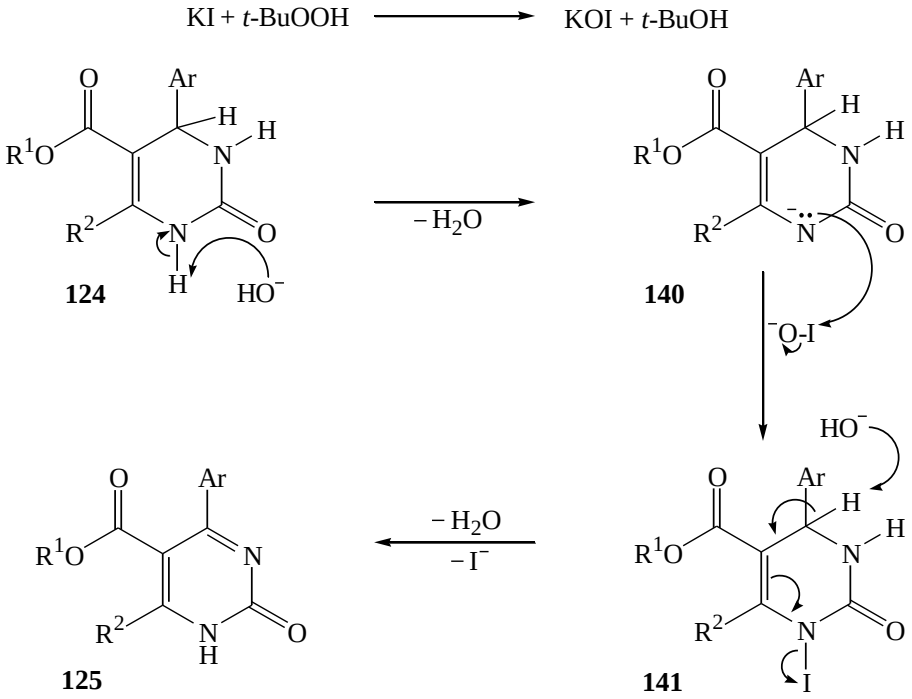
[a]Konverzija reaktanta **124-I-b** u produkt **125-I-b**

4.2.4.2 Pretpostavka mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi

Tijekom ispitivanja mehanizma aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona metodom uz *t*-BHP, KOH i KI u MeOH pri sobnoj temperaturi, UV/Vis-spektrofotometrijom, spektri svih ispitivanih otopina (KI/MeOH, *t*-BHP/MeOH, KOH/MeOH, KI/KOH/MeOH, *t*-BHP/KOH/MeOH, *t*-BHP/KI/MeOH, *t*-BHP/KI/KOH/MeOH) ne pokazuju odziv u ispitivanom području valnih duljina. Iz ovoga je zaključeno da aktivna vrsta ili ne apsorbira svjetlost u analiziranom području ili joj je koncentracija preniska za detekciju ili je vrlo nestabilna i teško se detektira UV/Vis-spektrofotometrijom. Stoga je mehanizam aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona ovom metodom pretpostavljen na temelju do sad stečenog znanja i iskustava pri ispitivanju mehanizama reakcija. Pretpostavljeni mehanizam aromatizacije prikazan je Shemom 55.

Inicijalni korak bila bi deprotonacija 3,4-dihidropirimidinona **124** jakom bazom (KOH) na položaju *N*-1 azaheterocikličke jezgre pri čemu nastaje intermedijer **140**. Reakcijom novonastalog intermedijera **140** i hipojodita, koji nastaje reakcijom kalijevog jodida i *t*-butilhidroperoksida, formiran je *N*-jodo kompleks **141**. U slijedećem koraku, ponovnim napadom jake baze, ovog puta na C-4 proton kompleksa **141**, dolazi do nastanka konačnog produkta, aromatiziranog 3,4-dihidropirimidinona **125**, uz istovremeni izlazak molekule vode i jodidnog aniona iz strukture.

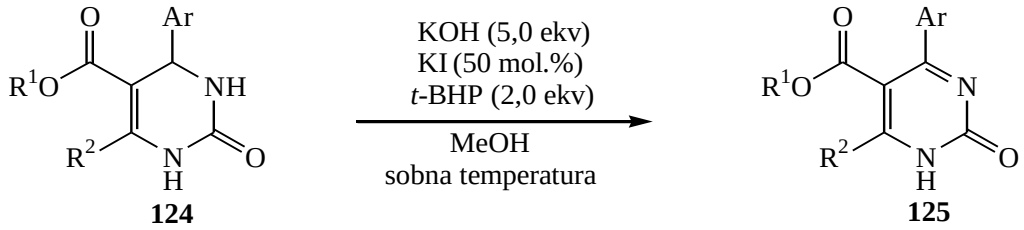
Shema 55.



4.2.4.3 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz *t*-butilhidroperoksid, kalijev jodid i kalijev hidroksid u metanolu pri sobnoj temperaturi

Niz različito supstituiranih „steričkih“ i „nesteričkih“ derivata oksidiran je efikasnom metodom uz *t*-butilhidroperoksid i kalijev hidroksid uz kalijev jodid kao katalizator (Shema 56, Tablica 66). Reakcije su provedene u metanolu kao otapalu pri sobnoj temperaturi.

Shema 56.



Reakcije aromatizacije različitih derivata po optimiranoj metodi provedene su na način da je suspenziji 3,4-dihidropirimidinona u metanolu, na sobnoj temperaturi, u jednom obroku dodan kalijev hidroksid (5,0 ekv). Reakcijska smjesa miješana je 1 - 2 minute na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan kalijev jodid (50 mol.%). Reakcijskoj smjesi zatim je dodan *t*-butilhidroperoksid nakon čega je reakcijska smjesa ostavljena miješati na sobnoj temperaturi

do potpune konverzije. Nakon obrade reakcijske smjese i sušenja sirovog produkta na zraku do konstantne mase, dobiveni su praškasti kristali.

Vrijeme trajanja reakcija dehidrogenacije kretalo se u rasponu od 19 - 48 sati, ovisno o vrsti i položaju supstituenata vezanih na azaheterocikličku jezgru (Ar, R^1, R^2). Dobivena su iskorištenja od 60 % - 98 % na izoliranom produktu, dok su zabilježene konverzije prema TLC analizi iznosile vrlo visokih 98 % - 100 %. Oksidacija derivata **124-I-a**, **124-I-b**, **124-I-d** i **124-II-i** trajala je duže od oksidacije ostalih derivata (26 ili 48 sati). U ovom slučaju riječ je o *ortho*-supstituiranim derivatima te o derivatu koji u para položaju fenilnog prstena, vezanog na C-4 položaj heterocikličke jezgre, posjeduje vezan atom fluora koji zbog svog jakog elektron odvlačećeg efekta destabilizira prijelazno stanje do produkta. Iako s jedne strane vrsta supstituenata na položajima 5 i 6 dihidropirimidinonske jezgre ne utječe na vrijeme reakcije, s druge strane prisustvo *ortho*-supstituiranog arilnog prstena kao i prisustvo elektron odvlačećih skupina, zbog steričkih i elektronskih razloga, ometa reakciju i čini ju sporijom.

Tablica 66. Aromatizacija derivata 3,4-dihidropirimidinona **124**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt			
				Spoj	*t* / min	TLC konverzija[a] / %	Iskorištenje[b] / %
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	**125-I-a**	48	99	95
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	**125-I-b**	48	100	87
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	**125-I-c**	19	100	87
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	**125-I-d**	26	100	94
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	**125-I-h**	19	100	98
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	**125-I-k**	19	100	82
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**125-II-c**	24	100	77
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	**125-II-d**	24	99	90
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	**125-II-e**	24	100	93
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	**125-II-f**	24	100	81
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	**125-II-g**	19	100	89
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	**125-II-i**	48	98	60
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	**125-II-j**	24	99	66

[a]Konverzija reaktanata **124** u produkte **125**

[b]Nakon izolacije produkta

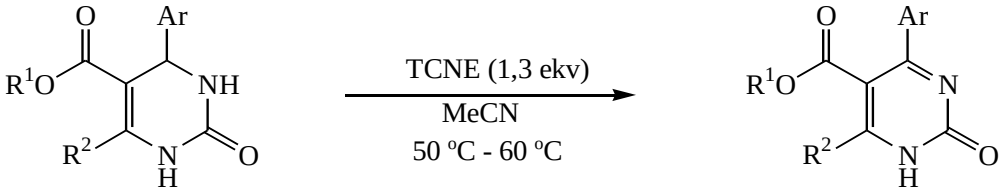
Duže trajanje reakcija oksidacije C-4 sterički zaklonjenih spojeva upućuje da bi najsporiji korak reakcije mogla biti upravo deprotonacija vodika na položaju C-4 dihidropirimidinona.

4.2.5 Aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona 124 uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi

Ova jednostavna metoda dehidrogenacije 3,4-dihidropirimidinona (Shema 57) otkrivena je prilikom preliminarnih ispitivanja i to na temelju literaturnih podataka o primjenjivosti tetracijanoetilena kao dehidrogenacijskog sredstva.

Tetracijanoetilen, točnije etentetrakarbonitril, organski je spoj bez boje koji se sastoji od ugljikove dvostruke veze u kojoj su četiri vodikova atoma zamijenjena cijano skupinama. Tetracijanoetilen se stoga ubraja u skupinu cijanougljikovodika. Ovaj spoj često se koristi kao akceptor elektrona i to zahvaljujući niskoj energiji π* orbitala svojih cijano skupina. Prisutnost takovih četiriju skupina vezanih na središnju C = C dvostruku vezu čini konjugirani π sustav, što ovom cijanougljikovodiku daje karakteristike izvrsnog elektron akceptora. Zbog svoje planarnosti i sposobnosti da prihvati elektrone, tetracijanoetilen je često korišten reagens u organskoj kemiji.

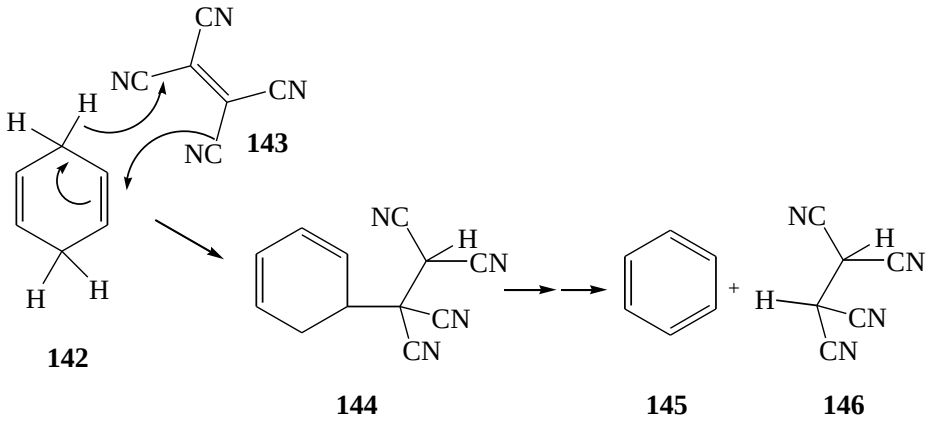
Shema 57.



124 **125**

Reakcije s konjugiranim dienima dobro su poznate, no tetracijanoetilen se pokazao i kao vrlo efikasan akceptor vodika u reakcijama aromatizacije različitih nekonjugiranih cikloalkadiena.[183] Jedna od takvih reakcija je i aromatizacija 1,4-dihidrobenzena s tetracijanoetilenom, Shema 58. Nishiguchi i suradnici[184] su pretpostavili kako se reakcija temelji ili na napadu na hidrid ili na transferu elektron-proton-elektron, posljedica čega je nastanak cikloheksadienil kationa. U ovom je slučaju dokazano kako je aromatizacija inicirana interakcijom 1,4-dihidrobenzena (**142**) i tetracijanoetilena (**143**), posljedica čega je nastanak 5-(1,1,2,2-tetracijanoetil)-1,3-cikloheksadiena (**144**). Pretpostavlja se da se intermedijer **144** potom, putem cikloheksadienil kationa i tetracijanoetil aniona, razgrađuje u krajnje produkte benzen (**145**) i tetracijanoetan (**146**).

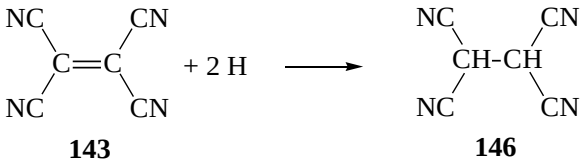
Shema 58.



Nekoliko godina ranije, Haselbach i Rossi[185] su tijekom svojih ispitivanja izolirali reaktivnu vrstu **144** koja nastaje reakcijom tetracijanoetilena i 1,4-cikloheksadiena no, nisu detaljno ispitali koliki utjecaj ona zapravo ima u reakciji aromatizacije.

Zamijećeno je kako u reakcijama dehidrogenacije uz tetracijanoetilen kao nusprodukt nastaje i bijela kristalinična komponenta koju je moguće izolirati iz reakcijske smjese. Ovaj spoj okarakteriziran je kao 1,1,2,2-tetracijanoetan (**146**) i to usporedbom temperatura tališta i IR spektara sa standardnim uzorkom. Navedeno ukazuje da se u reakcijskoj smjesi događa i reakcija prikazana Shemom 59.

Shema 59.



U literaturi postoje radovi koji opisuju kako tetracijanoetilen podliježe reakcijama supstitucije s alkoholima, aminima i aromatskim komponentama, zatim reakcijama adicije s ketonima te Diels-Alderovoj reakciji s dienima, uključujući i antracene. Stoga, kako bi se produkt dehidrogenacije dobio u zadovoljavajućem iskorištenju, brzina same reakcije dehidrogenacije mora biti veća od potencijalno mogućih spomenutih nusreakcija.[184]

4.2.5.1 Aromatizacija supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona **124** metodom uz tetracijanoetilen u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi

Reakcije aromatizacije provedene su na način da je suspenzija 3,4-dihidropirimidinona u acetonitrilu zagrijana je na 50 °C - 60 °C, nakon čega je u reakcijsku smjesu dodan tetracijanoetilen (1,3 ekv). Reakcijska smjesa miješana je na toj temperaturi, a tijek reakcije praćen je metodom tankoslojne kromatografije. Svi ispitivani derivati izreagirali su u produkte uz 100 % - tnu konverziju, pri čemu je priroda supstituenta na C-4 položaju heterocikličkog prstena odigrala značajnu ulogu u brzini svake pojedine reakcije. Vrijeme potrebno za završetak reakcija kretalo se u intervalu od 15 - 90 minuta ovisno o vrsti supstituiranog derivata na fenilnom prstenu.

Tablica 67. Aromatizacija derivata 3,4-dihidropirimidinona **124**.

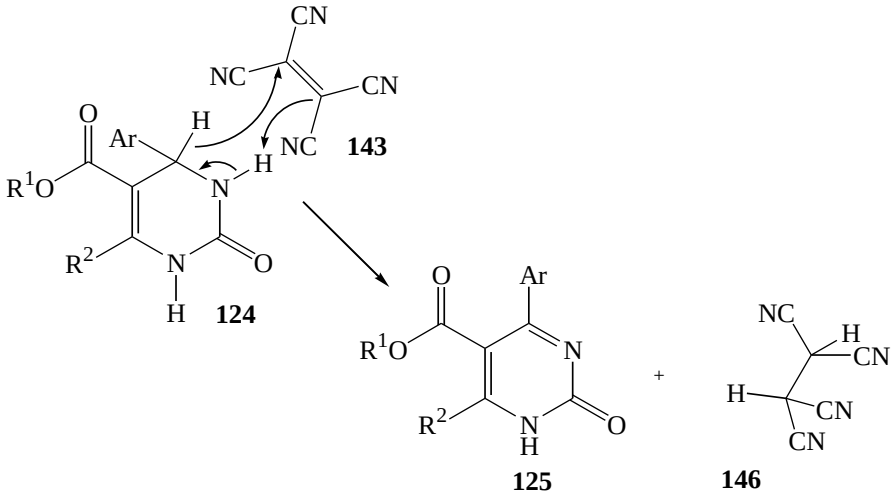
Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt	TLC konverzija[a] / %	*t* / min
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	**125-I-b**	100	60
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	**125-I-d**	100	90
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	**125-I-k**	100	45
p-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	**125-I-c**	100	90
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	**125-I-m**	100	20
o-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	**125-I-a**	100	30
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	**125-I-h**	100	45
2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	**125-I-n**	100	20
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	**125-I-l**	100	15
o-$CH_3CH_2OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-g**	**125-I-g**	100	20

[a]Konverzija reaktanata **124** u produkte **125**

Različito vrijeme potrebno za postizanje potpune konverzije reaktanta u produkt ovisno je o vrsti polaznog derivata, odnosno o vrsti supstituenta vezanog na arilnu skupinu na položaju C-4 azaheterocikličke jezgre. Naime, prisutnost alkilnih i alkoksi skupina na fenilnom prstenu, koje su elektron donirajuće grupe, stabiliziraju formiranje intermedijera, a samim time i skraćuju vrijeme trajanja reakcije. Dakle, supstituenti (**124-I-a**, **124-I-g**, **124-I-h**, **124-I-l**, **124-I-n**) koji mogu donirati elektrone u benzenski prsten će stabilizirati karbokation kao i prijelazno stanje koje dovodi do njega, a time i ubrzati reakciju. S druge strane, prisutnost atoma klora i fluora na fenilnom prstenu (derivati: **124-I-b**, **124-I-c**, **124-I-d**, **124-I-k**), koji su slabo deaktivirajući supstituenti, odnosno posjeduju elektron odvlačeći efekt, destabilizira

međuprodukt i usporava reakciju, a samim time i produljuje vrijeme trajanja reakcije dehidrogenacije.

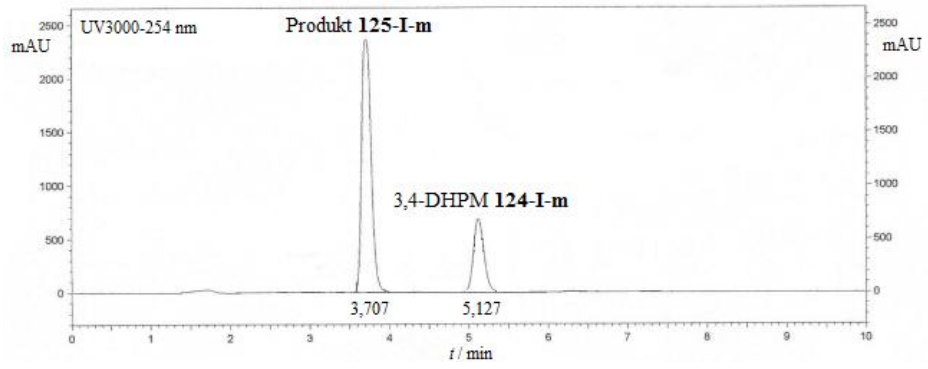
Shema 60.



Mehanizam dehidrogenacije 3,4-dihidropirimidinona uz tetracijanoetilen nije detaljno proučavan, no na temelju opisanog utjecaja prirode supstituenata na fenilnom prstenu, može se pretpostaviti kako je direktno uklanjanje hidrida s C-4 položaja dihidropirimidinonske jezgre, uz usklađenu deprotonaciju, put oksidacije 3,4-dihidropirimidinona do produkta **125** i 1,1,2,2-tetracijanoetana (**146**), Shema 60.

4.2.6 Analiza spojeva 124 i 125 tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti

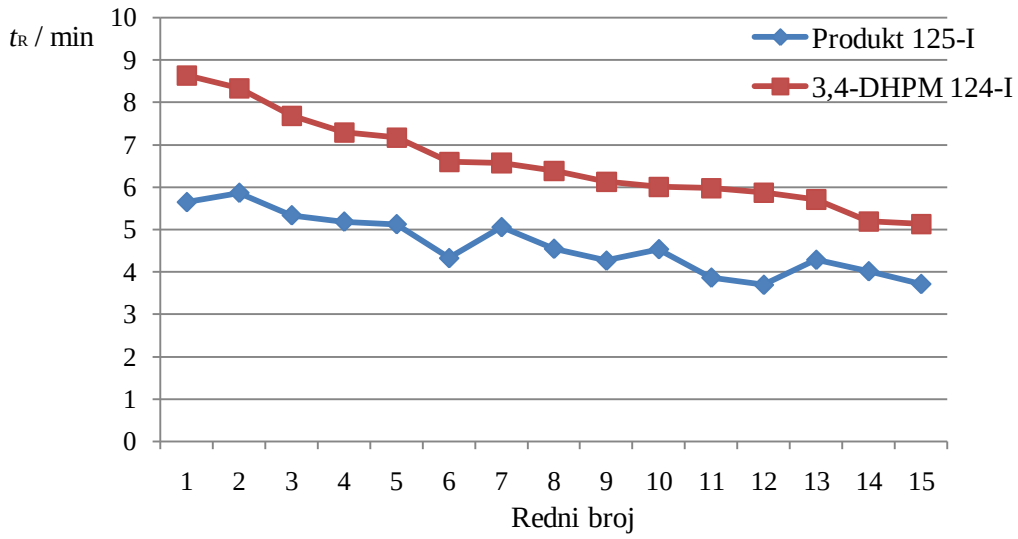
U svrhu preciznije identifikacije pripravljenih 3,4-dihidropirimidinona **124** i njihovih dehidrogeniranih produkata **125** opisanim metodama, kao i u svrhu dobivanja šire slike o karakteristikama ovih spojeva, preciznije utjecaja različito supstituiranih grupa na njihovu polarnost, provedena je i analiza spojeva tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti.



Slika 24. Kromatogram 3,4-dihidropirimidinona **124-I-m** i produkta **125-I-m**.

Tablica 68. Prikaz vremena zadržavanja (t_R) različito supstituiranih derivata „steričkih“ 3,4-dihidropirimidinona **124-I** (R^2 = *i*-Pr) i njihovih dehidrogeniranih produkata **125-I**.

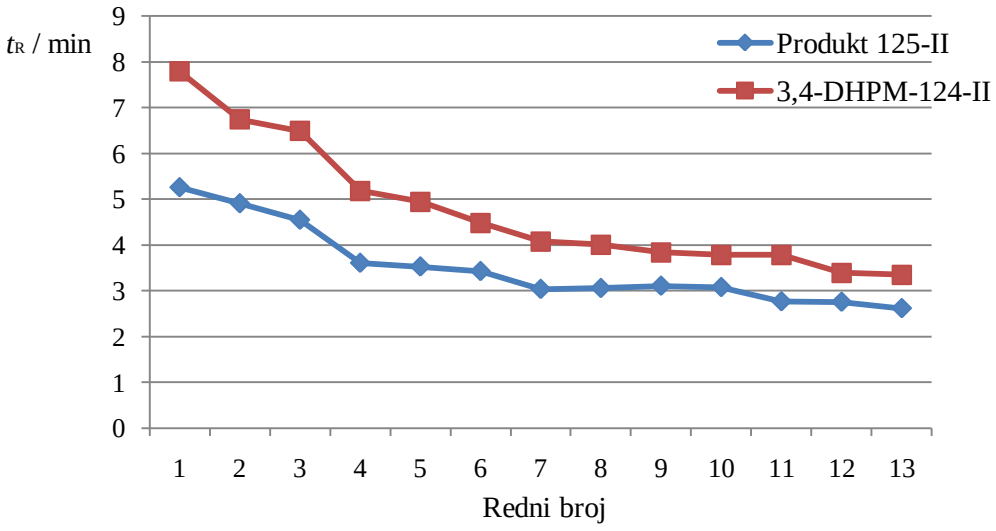
Redni broj	Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM,	t_R / min	Produkt,	t_R / min
1	1-naftil	Me	*i*-Pr	**124-I-p**	8,63	**125-I-p**	5,64
2	*p*-$C_2H_5C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-f**	8,33	**125-I-f**	5,86
3	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	Me	*i*-Pr	**124-I-n**	7,68	**125-I-n**	5,33
4	*p*-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-c**	7,29	**125-I-c**	5,18
5	*m*-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	7,17	**125-I-k**	5,12
6	*o*-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	6,59	**125-I-d**	4,32
7	*o*-$C_2H_5OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-g**	6,57	**125-I-g**	5,05
8	*p*-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	6,38	**125-I-h**	4,54
9	*o*-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-a**	6,12	**125-I-a**	4,26
10	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-i**	6,00	**125-I-i**	4,53
11	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-j**	5,98	**125-I-j**	3,86
12	*o*-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	5,87	**125-I-l**	3,69
13	*p*-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	5,71	**125-I-b**	4,28
14	*p*-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	5,19	**125-I-o**	4,01
15	Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	5,13	**125-I-m**	3,71



Slika 25. Grafički prikaz vremena zadržavanja (t_R) različito supstituiranih derivata „steričkih“ 3,4-dihidropirimidinona **124-I** (R^2 = *i*-Pr) i njihovih dehidrogeniranih produkata **125-I**.

Tablica 69. Prikaz vremena zadržavanja (t_R) različito supstituiranih derivata „nesteričkih“ 3,4-dihidropirimidinona **124-II** (R^2 = Me) i njihovih dehidrogeniranih produkata **125-II**.

Redni broj	Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM,	t_R / min	Produkt,	t_R / min
1	Ph	Bz	Me	**124-II-e**	7,79	**125-II-e**	5,26
2	2-naftil	Et	Me	**124-II-l**	6,74	**125-II-l**	4,91
3	Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	6,49	**125-II-f**	4,55
4	1-naftil	Me	Me	**124-II-h**	5,18	**125-II-h**	3,61
5	Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	4,94	**125-II-d**	3,53
6	*p*-ClC_6H_4	Me	Me	**124-II-n**	4,48	**125-II-n**	3,43
7	Ph	Et	Me	**124-II-c**	4,08	**125-II-c**	3,04
8	*p*-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	4,01	**125-II-m**	3,06
9	*p*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	3,84	**125-II-j**	3,11
10	*m*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-k**	3,78	**125-II-k**	3,08
11	*o*-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	3,78	**125-II-i**	2,77
12	*p*-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	3,39	**125-II-g**	2,76
13	Ph	Me	Me	**124-II-a**	3,35	**125-II-a**	2,62



Slika 26. Grafički prikaz vremena zadržavanja (t_R) različito supstituiranih derivata „nesteričkih“ 3,4-dihidropirimidinona **124-II** (R^2 = Me) i njihovih dehidrogeniranih produkata **125-II**.

Uzorci svih ispitanih derivata pripravljeni su otapanjem u metanolu i mobilnoj fazi (smjesa acetonitril/20 mmol L^{-1} KH_2PO_4 pufer otopina), a vrijeme trajanja analize bilo je 20 minuta. Rezultati ispitivanja prikazani su Slikama 23, 24 i 25 te Tablicama 68 i 69. Iz prikazanih rezultata dolazi se do slijedećih zaključaka:

3,4-Dihidropirimidinoni **124-I** koji u položaju 6 heterocikličkog prstena posjeduju izopropilnu skupinu („sterički" derivati) u odnosu na derivate **124-II** koji na istom položaju posjeduju metilnu skupinu („nesterički" derivati) manje su polarni. Navedeno je vidljivo usporedbom vremena retencije npr. „steričkog" derivata **124-I-m** (5,13 minute) i „nesteričkog" derivata **124-II-a** (3,35 minute).

Ar	R^1	R^2	**3,4-DHPM,**	t_R **/ min**	**Produkt,**	t_R **/ min**
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	5,13	**125-I-m**	3,71
Ph	Me	Me	**124-II-a**	3,35	**125-II-a**	2,62

Dehidrogenirani produkti **125** i „steričkih" i „nesteričkih" derivata polarniji su od svojih polaznih molekula **124**.

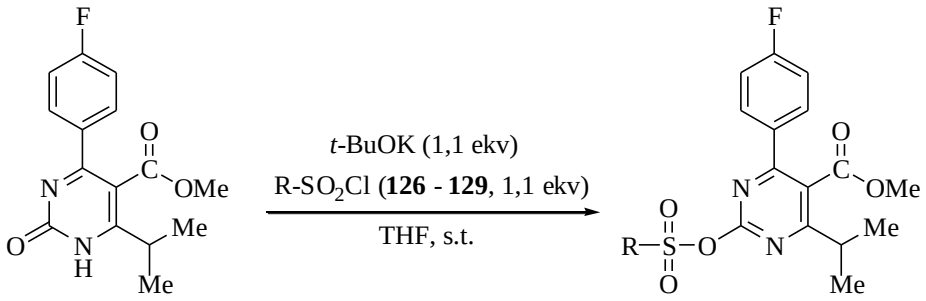
Polarnost aromatiziranih „nesteričkih" produkata oksidacije (**125-II**) raste/pada linearno kao i kod pripadajućih 3,4-dihidropirimidinona (**124-II**), Graf 2, dok kod „steričkih" produkata oksidacije (**125-I**) dolazi do oscilacija, odnosno linearnost nije u potpunosti popraćena, Graf 1. Riječ je o spojevima **124-I-f** (Ar = *p*-$C_2H_5C_6H_4$), **124-I-g** (Ar = *o*-$C_2H_5OC_6H_4$), **124-I-i** (Ar = *p*-$NO_2C_6H_4$) i **124-I-b** (Ar = *p*-FC_6H_4).

U slučaju prisutnosti atoma klora na fenilnom prstenu 3,4-dihidropirimidinona **124-I** (**124-I-d**, **124-I-k**, **124-I-c**), polarnost molekule opada u smjeru *o*-Cl > *m*-Cl > *p*-Cl. Do iste konstatacije dolazimo i ukoliko promotrimo derivate s nitro (**124-I-j**, **124-I-i**) i metilnom (**124-I-a**, **124-I-h**) skupinom vezanom na fenilni prsten dihidropirimidinona. U slučaju „nesteričkih" derivata **124-II** uočavamo isto pravilo. Naime, u slučaju prisutnosti nitro skupine na fenilnom prstenu 3,4-dihidropirimidinona **124-II** (**124-II-i**, **124-II-k**, **124-II-j**), polarnost molekule također opada u smjeru *o*-NO_2 > *m*-NO_2 > *p*-NO_2. Dakle, prisutnost hetero atoma, alkilne ili nitro skupine na fenilnom prstenu, odnosno položaj te grupe na fenilnom prstenu utječe kako na polarnost polaznog 3,4-dihidropirimidinona tako i na polarnost dehidrogeniranog produkta. Što je atom/skupina udaljenija od pirimidinonske jezgre (*para* položaj), to je polarnost molekule niža.

4.3 PRIPRAVA 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-2-RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH PIRIMIDINA 131

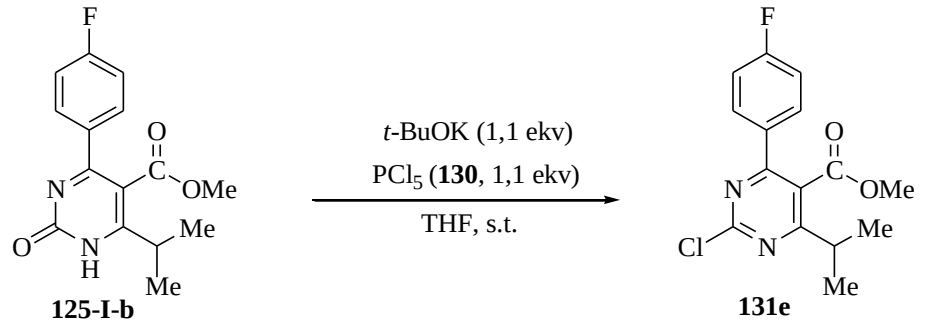
U našem istraživanju, u svrhu priprave 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina **131**, odnosno u svrhu ispitivanja mogućnosti „aktivacije" derivata **125-I-b**, s ciljem približavanja strukturi aldehida **139**, ispitane su reakcije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidinona (**125-I-b**) s *p*-toluensulfonil kloridom (**126**), metansulfonil kloridom (**127**), benzensulfonil kloridom (**128**), etansulfonil kloridom (**129**) i fosforovim pentakloridom (**130**) u tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi, uz kalijev *t*-butoksid kao bazu, tijekom 4 sata, kako je prikazano Shemama 61 i 62 te Tablicom 70.

Shema 61.



125-I-b **131a-d**

Shema 62.



125-I-b **131e**

4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilat (**131a**) pripravljen je prema Shemi 61. Nakon 4 h miješanja reakcijske smjese na sobnoj temperaturi postignuta je konverzija od 90 %, a produkt je izoliran u iskorištenju od 52 %.

4-(4-Fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-mesilat (**131b**) pripravljen je također prema Shemi 61. U istom reakcijskom vremenu postignuta je konverzija od 90 % uz iskorištenje od 54 %.

Produkt reakcije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidinona (**125-I-b**) i benzensulfonil klorida (**128**), 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-besilat (**131c**, Shema 61) pripravljen je uz konverziju od visokih 99 % te iskorištenje od 37 %.

Derivat **131d**, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-esilat (Shema 61), dobiven je u iskorištenju od 63 %. Zabilježena konverzija u ovom slučaju iznosila je 90 %.

Posljednji derivat čija je priprava ispitana u svrhu mogućnosti „aktivacije" derivata **125-I-b**, 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-klorid (**131e**, Shema 62), iz reakcijske je smjese izoliran u iskorištenju od 64 %. Konverzija reaktanta u produkt, prema analizi tankoslojnom kromatografijom, iznosila je visokih 99 %.

Tablica 70. Priprava 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-2-različito supstituiranih pirimidina **131a-e**.

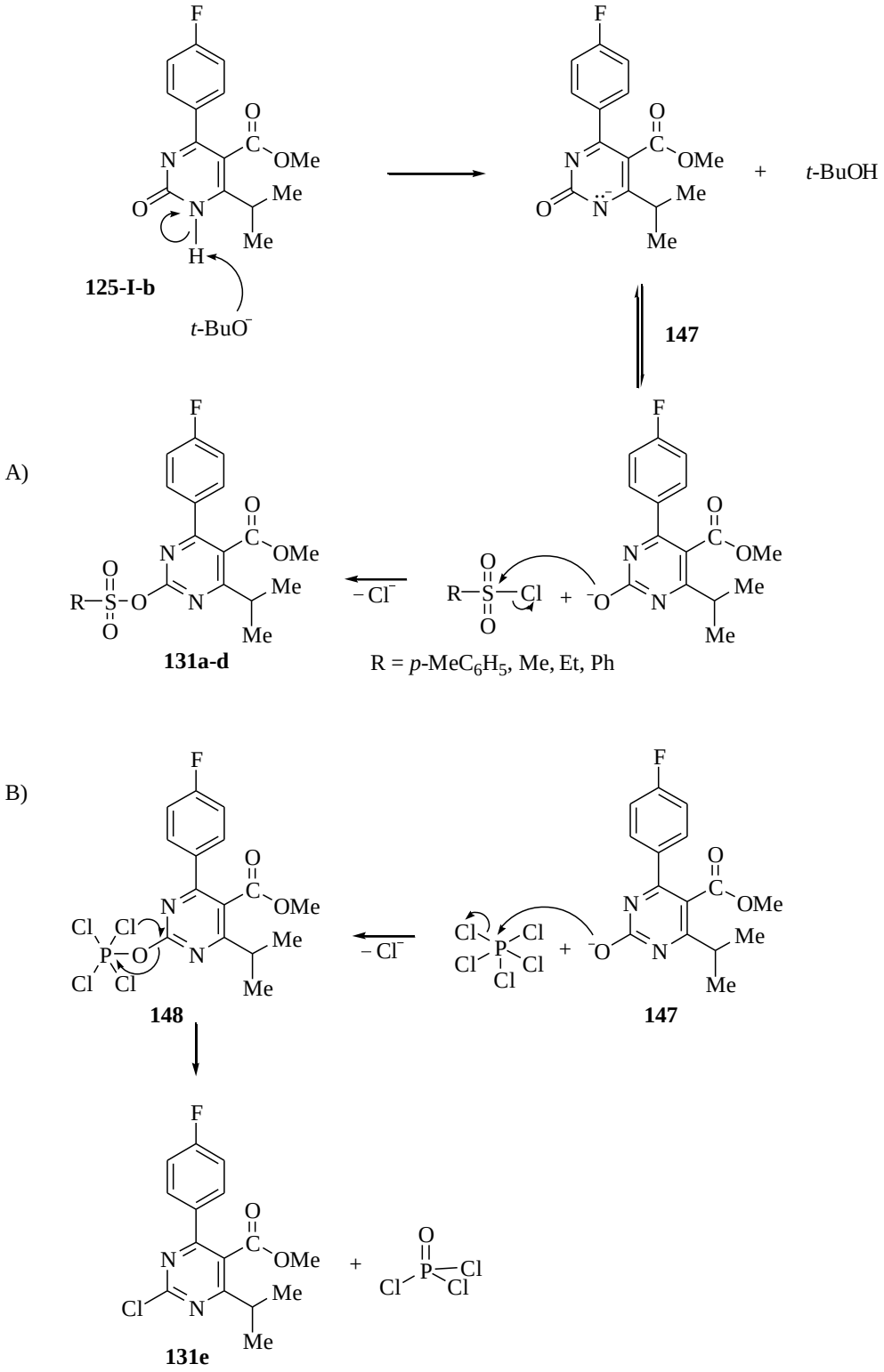
Reagens		R	Produkt	Konverzija TLC[a] / %	Iskorištenje[b] / %
Naziv	Spoj				
p-toluensulfonil klorid	**126**	*p*-MeC_6H_4	**131a**	90	52
metansulfonil klorid	**127**	Me	**131b**	90	54
benzensulfonil klorid	**128**	Ph	**131c**	99	37
etansulfonil klorid	**129**	Et	**131d**	90	63
fosforov pentaklorid	**130**	-	**131e**	99	64

[a]Konverzija reaktanata **125-I-b** u produkte **131a-e**

[b]Nakon izolacije produkta

Mehanizam „aktivacije" 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidinona (**125-I-b**) opisan je Shemom 63. Inicijalni korak bila bi deprotonacija derivata **125-I-b** na položaju *N*-1 azaheterocikličke jezgre od strane *t*-butoksi aniona, posljedica čega je nastanak *t*-butanola i intermedijera **147** koji se stabilizira tautomerizacijom. Novonastali intermedijer **147** predstavlja nukleofil koji potom napada korišteni sulfonilklorid u reakciji (**126**-**129**), posljedica čega je nastanak odgovarajućeg produkta **131a-d** (Shema 63 A). U drugom slučaju, kako je opisano Shemom 63 B, reakcijom intermedijera **147** s fosforovim pentakloridom nastaje intermedijer **148** koji se potom konvertira u odgovarajući produkt **131e**.

Shema 63.


125-I-b
t-BuO⁻
t-BuOH
147
A)
131a-d
R = p-MeC6H5, Me, Et, Ph
− Cl⁻
B)
148
147
131e

4.4 REAKCIJE SUPSTITUCIJE 4-(4-FLUORFENIL)-6-IZOPROPIL-5-METOKSIKARBONIL-PIRIMIDIN-2-IL-TOSILATA 131a

Nukleofil je ključan faktor svake reakcije supstitucije. U ovom tipu reakcija, to je skupina koja „zamjenjuje“ izlaznu skupinu. Aktivan dio ove komponente čini njegov slobodni elektronski par. Polarizirani nukleofil posjeduje više negativnog naboja od svojeg dvojnika čija je aktivna komponenta jedino njegov slobodan elektronski par. Prema tome, dobri nukleofili su obično negativno nabijene vrste, ali također to mogu biti i neutralne molekule. Za nukleofile koji dijele isti aktivni atom, nukleofilnost otprilike slijedi Brønstedovo pravilo bazičnosti.

$$CH_3CH_2O^+H_2 < CH_3CH_2OH < CH_3CH_2O^-$$

porast nukleofilnosti ⟶

Iz navedenog bi se moglo zaključiti kako je nukleofilnost izravno povezana s bazičnosti prema Brønstedu, no to nije potpuno točno. Bazičnost je definirana konstantom ravnotežne u reakciji s kiselinom. Nukleofilnost je pak definirana konstantom brzine reakcije supstitucije. Prema tome, nukleofilnost je kinetička varijabla, dok je bazičnost termodinamička. Povećana bazičnost prema Brønstedu nije nužno povezana s povećanom nukleofilnošću. Npr., jodidni ion je vrlo dobar nukleofil, a istovremeno je slaba baza. Jodid je često bolji nukleofil od etoksida, ali je dovoljno slaba baza da bude dobra izlazna skupina.

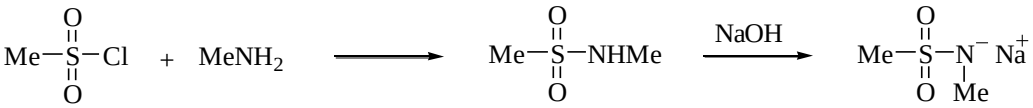
Nukleofilnost određene komponente u kemijskoj reakciji ovisna je o vrsti izabranog otapala. Naime, polarna otapala pogoduju da nukleofil bude visoko polariziran. Dakle, ona povećavaju nukleofilnost. Protična otapala pak smanjuju nukleofilnost vrste i to stvaranjem vodikovih veza, vežući se za slobodan elektronski par. Vodikove veze na taj način ometaju nukleofilnost molekule te se prije nukleofilnog napada moraju prekinuti. Iz navedenih razloga, reakcijama nukleofilne supstitucije najviše pogoduju polarna, aprotična otapala poput acetona, dimetil formamida, tetrahidrofurana ili pak acetonitrila koji je i kod naših ispitivanja korišten.

Tablica 71. Reagensi korišteni pri reakciji supstitucije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata.

Reagens	Produkt
natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida (**132**)	**135a**
metilamin (**133**)	**135b**
N-benzilmetilamin (**134**)	**135c**

Kao nukleofili, pri reakciji supstitucije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata (**131a**), u svrhu približavanja strukturi aldehida **139**, upotrijebljeni su slijedeći reagensi: natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida, metilamin i *N*-benzilmetilamin (Tablica 71).

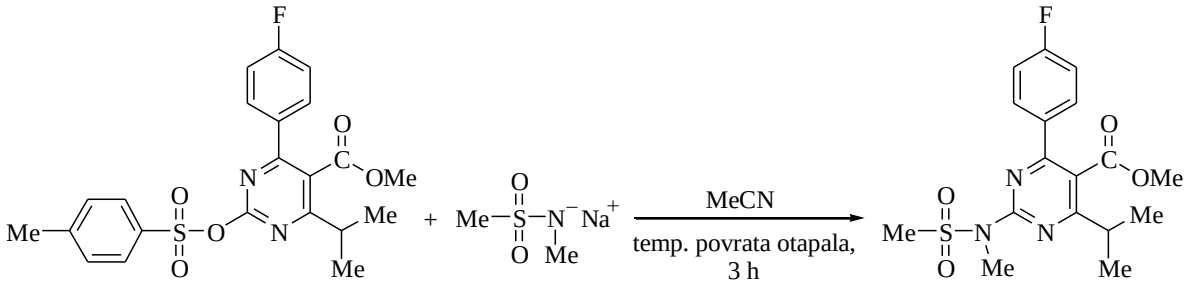
Shema 64.



127 **133** **149** **132**

Natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida (**132**) je pripravljena tzv. „one pot“ reakcijom prema Shemi 64, dok su metilamin i *N*-benzilmetilamin komercijalno lako dostupni reagensi.

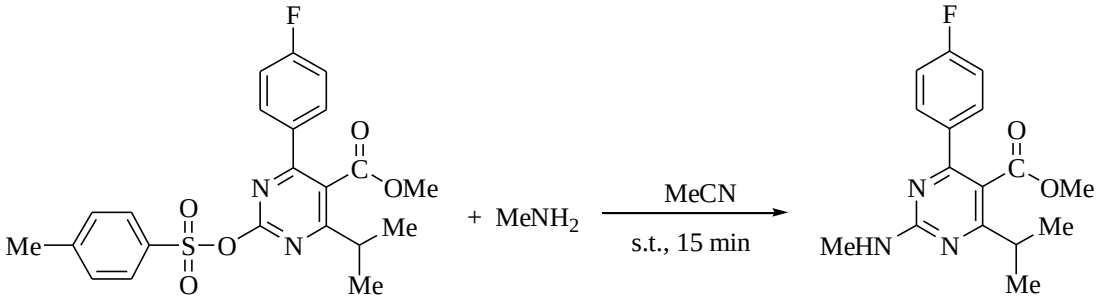
Shema 65.



131a **132** (1,1 ekv) **135a**

Metil-[4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-2-(*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino)]-pirimidin-5-karboksilat (**135a**) pripravljen je prema Shemi 65. Nakon 3 sata miješanja reakcijske smjese, pri temperaturi povrata acetonitrila, postignuta je konverzija od 95 %, a produkt je izoliran u visokom iskorištenju od 89 %.

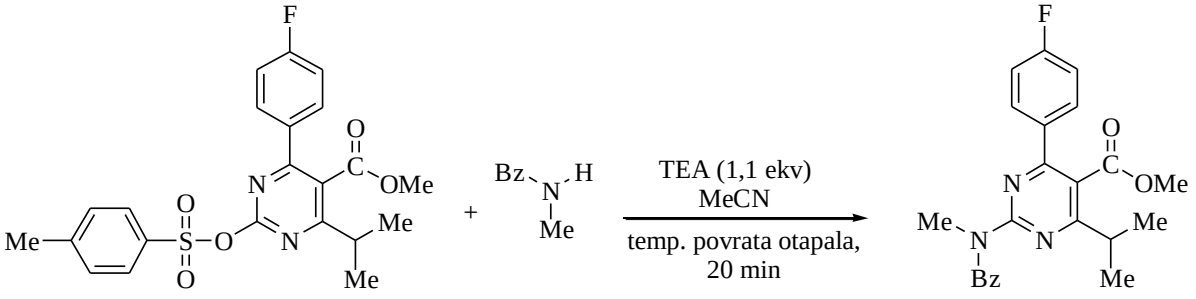
Shema 66.



131a **133** (2,2 ekv) **135b**

Supstitucija spoja **131a** metilaminom provedena je uz 2,2 ekv ovog reagensa i to zbog niske konverzije reakcije od maksimalno 90 % korištenjem njegovih 1,1 ekv (Shema 66). Željeni spoj **135b** u obliku svijetlo žute krutine dobiven je u iskorištenju od 93 %, a reakcija je provedena na sobnoj temperaturi tijekom 15 minuta.

Shema 67.



131a **134** (1,1 ekv) **135c**

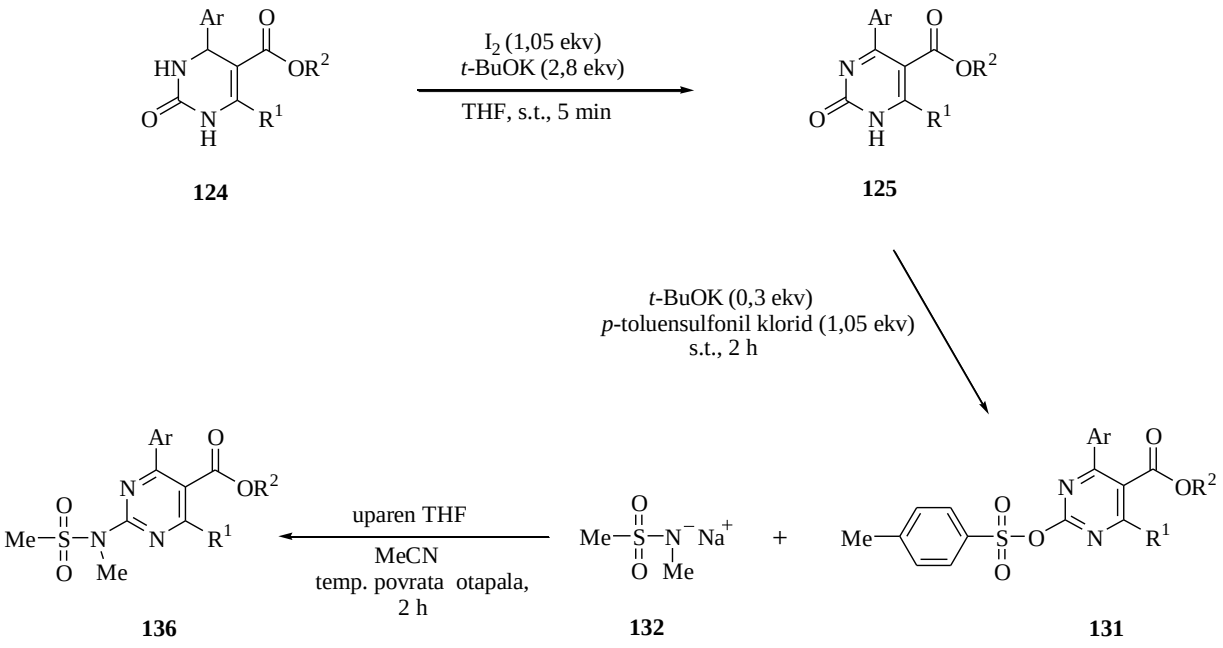
Posljednja reakcija supstitucije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata provedena je uz *N*-benzilmetilamin te trietilamin kao bazu (Shema 67). Tijekom 20 minuta na temperaturi povrata acetonitrila postignuta je konverzija od 100 %, a produkt **135c** dobiven je u iskorištenju od 90 % u obliku gustog bezbojnog ulja koje stajanjem kristalizira.

Supstitucija tosilata dušikovim nukleofilima jednostavan je postupak priprave Biginellijevih derivata koji se inače sintetiziraju korištenjem teško dostupnih amidinskih reaktanata.

4.5 PRIPRAVA RAZLIČITO 4-,5-,6-SUPSTITUIRANIH DERIVATA 2-(*N*-METIL-*N*-METILSULFONILAMINO)-PIRIMIDIN-5-KARBOKSILATA 136

Kako je spomenuto ranije u tekstu, jedan od intermedijera pri sintezi rosuvastatin kalcija jest aldehid **139**. Ovaj intermedijer u našem je laboratoriju pripravljen prema postupku kako prikazuje Shema 46. Sastavni dio ovog znanstvenog istraživanja bilo je ispitati mogućnost priprave derivata **136**, intermedijera pri pripravi aldehida **139**, i to uzevši u obzir različito supstituirane polazne spojeve, odnosno različite derivate 3,4-dihidropirimidinona. Derivati **136** pripravljeni su kako je opisano u nastavku teksta, prema Shemi 68 (Tablica 72). Cilj je bio provesti cijelu sintezu bez izolacije intermedijera.

Shema 68.



Reakcijom Biginellijevog produkta **124** u suhom tetrahidrofuranu, pri sobnoj temperaturi, uz dodatak kalijevog *t*-butoksida i molekularnog joda pripravljeni su odgovarajući dehidrogenirani intermedijeri **125**. U reakcijsku smjesu zatim je dodana manja količina kalijevog *t*-butoksida i tosil-klorid. Tosiliranje svakog derivata provedeno je pri sobnoj temperaturi. Uparavanjem reakcijske smjese dobiven je uparni ostatak u obliku stvrdnute mase kojem je potom dodan suhi acetonitril. Suspenziji je zatim dodana i natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida. Po završetku reakcije koja je provedena pri temperaturi povrata otapala, reakcijska smjesa obrađena je ekstrakcijom. Sirovi produkt zatim je pročišćen kromatografijom na koloni, a naposlijetku je i digeriran u 96 % - tnom etanolu. Takva sinteza,

koja uključuje tri različita koraka u tzv. „one pot“ reakciji, prema našem saznanju, do sad u literaturi nije opisana.

Tablica 72. Priprava različito 4-,5-,6-supstituiranih derivata 2-(*N*-metil-*N*-metil-sulfonil-amino)-pirimidin-5-karboksilata **136**.

Ar	R^1	R^2	3,4-DHPM	Produkt	
				Spoj	Iskorištenje[a] / %
p-FC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-b**	**136a**	55
o-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-d**	**136b**	14
p-$CH_3C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-h**	**136c**	38
o-$NO_2C_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-i**	**136d**	12
m-ClC_6H_4	Me	*i*-Pr	**124-I-k**	**136e**	67
o-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-l**	**136f**	35
Ph	Me	*i*-Pr	**124-I-m**	**136g**	59
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	*i*-Pr	**124-I-o**	**136h**	71
Ph	Me	Me	**124-II-a**	**136i**	26
Ph	Et	Me	**124-II-c**	**136j**	22
Ph	*i*-Pr	Me	**124-II-d**	**136k**	41
Ph	Bz	Me	**124-II-e**	**136l**	46
Ph	*i*-Bu	Me	**124-II-f**	**136m**	45
p-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**124-II-g**	**136n**	25
o-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-i**	**136o**	13
p-$NO_2C_6H_4$	Me	Me	**124-II-j**	**136p**	41
p-$CH_3C_6H_4$	Me	Me	**124-II-m**	**136q**	40

[a]Nakon izolacije produkta

Različito supstituirani Biginellijevi produkti uspješno su modificirani kroz sva tri stupnja sinteze. Praćenjem tijeka reakcija metodom tankoslojne kromatografije definirano je optimalno vrijeme svakog stupnja reakcije. Aromatizacija derivata provedena je tijekom 5 minuta, aktivacija oksidiranog derivata zahtijevala je vrijeme od 2 sata, a za reakciju nukleofilne supstitucije bila su također potrebna 2 sata. Prema metodi tankoslojne kromatografije, konverzija sva tri stupnja modifikacije, generalno za sve derivate, kretala se u intervalu od 80 % - 100 %, no konačno iskorištenje na finalnom produktu bilo je značajno niže i iznosilo je 12 % - 71 %, ovisno o pojedinom derivatu. Razlog ovako niskog iskorištenja, posebice za određene derivate, pronalazimo prvenstveno u kompleksnoj obradi reakcijske smjese, a ne u samim reakcijama. Pri izoliranju produkta najkompleksniji stupanj obrade pokazala se ekstrakcija, odnosno odjeljivanje organskog i vodenog dijela. No, bez

obzira na poteškoće prilikom obrade reakcijske smjese, što se tehnološki vjerojatno može i značajno doraditi, opisana priprava svih navedenih derivata predstavlja jednostavnu metodu njihove sinteze, konverzijom iz Biginellijevih 3,4-dihidropirimidinona.

ZAKLJUČAK

5. ZAKLJUČAK

Pri sintezi rosuvastatin kalcija (**137**), lijeka koji se uspješno koristi u borbi protiv povišenoga kolesterola i kardiovaskularnih bolesti, prema patentnoj literaturi, kao jedan od intermedijera može poslužiti aldehid **139**. U sklopu ove doktorske disertacije ispitana su prva četiri stupnja pri sintezi prekursora **139** s posebnim naglaskom na aromatizaciju 3,4-dihidropirimidinona **124**. Naime, aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona **124-I-b** predstavlja važan korak pri sintezi rosuvastatin kalcija.

Biginellijevom reakcijom, prema literaturno poznatoj metodi, pripravljeni su brojni različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidinona **124**.

Obzirom na važnost aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona pri sintezi rosuvastatin kalcija, koristeći modelni 3,4-dihidropirimidinon **124-I-b**, provedena su opsežna preliminarna istraživanja u svrhu prikupljanja relevantnih informacija vezanih uz mogućnost aromatizacije ovih spojeva novim metodama. Ispitan je velik broj oksidacijskih agenasa, katalizatora, otapala i reakcijskih uvjeta, rezultat čega su četiri nove, do sad neopisane metode oksidacije.

Razvijena je brza i selektivna metoda aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona uz molekularni jod (1,05 ekv) i kalijev *t*-butoksid (2,8 ekv) u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi. U sklopu optimiranja metode ispitana je podobnost različitih baza u kombinaciji s različitim otapalima. Isto tako, provedeno je optimiranje količine molekularnog joda i kalijevog *t*-butoksida. Na temelju UV/Vis-spektrofotometrijskih podataka, koji ukazuju na nastanak nove vrste u kemijskoj reakciji, *t*-butilhipojodita, predložen je mehanizam aromatizacije. Opisanom metodom, provedena je uspješna aromatizacija 24 različito supstituirana derivata 3,4-dihidropirimidinona **124**.

Niz različito supstituiranih 3,4-dihidropirimidinona oksidiran je metodom uz *t*-butilhidroperoksid (1,8 ekv) i molekularni jod (2 mol.%) kao katalizator, pri temperaturi povrata *t*-butilacetata, pri čemu je kao baza korišten kalijev *t*-butoksid (1,0 ekv/2,0 ekv). Na temelju eksperimentalnih rezultata predložen je mehanizam aromatizacije koji se također temelji na nastanku *t*-butilhipojodita. Opisanom katalitičkom metodom provedena je aromatizacija 23 različita derivata. Reakcije oksidacije trajale su 5 minuta uz visoku konverziju reaktanata u produkte od 98 % - 100 %.

Razvijena je efikasna metoda aromatizacije niza različito supstituiranih derivata uz *t*-butilhidroperoksid (2,0 ekv) i kalijev hidroksid (5,0 ekv) uz kalijev jodid (50 mol.%) kao katalizator. Reakcije su provedene u metanolu pri sobnoj temperaturi. Mehanizam aromatizacije 3,4-dihidropirimidinona predložen je na temelju literaturno i eksperimentalno prikupljenih informacija. Dehidrogenacija niza derivata provedena je vrlo uspješno, pri čemu su odgovarajući produkti dobiveni uz konverziju od vrlo visokih 98 % - 100 %.

Različito supstituirani derivati 3,4-dihidropirimidinona dehidrogenirani su u odgovarajuće produkte metodom uz tetracijanoetilen (1,3 ekv) u acetonitrilu pri povišenoj temperaturi (50 °C - 60 °C). Ispitivani „sterički derivati“ (**124-I**) uspješno su dehidrogenirani pri čemu je u slučaju oksidacije svakog pojedinog derivata zabilježena konverzija reaktanta u produkt od maksimalnih 100 %. Vrijeme potrebno za završetak reakcija kretalo se u intervalu od 15 - 90 minuta, ovisno o vrsti i položaju vezane skupine na fenilnom prstenu dihidropirimidinona.

Na temelju praćenja reakcija aromatizacije različito supstituiranih derivata 3,4-dihidropirimidinona različitim metodama, zaključeno je kako je efikasnost oksidacije ovih spojeva, osim o karakteristikama metode, ovisna i o vrsti derivata, odnosno o položaju i prirodi supstituenata vezanih na azaheterocikličku jezgru (Ar, R^1, R^2). Sterička zaklonjenost i utjecaj nepovoljno supstituiranih grupa evidentno pridonosi nižoj konverziji te duljem trajanju reakcija oksidacije.

U svrhu daljnje nadogradnje osnovnog skeleta 3,4-dihidropirimidinona, s ciljem približavanja strukturi aldehida **139**, provedena je „aktivacija“ 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidinona (**125-I-b**) u reakcijama s *p*-toluensulfonil kloridom, metansulfonil kloridom, benzensulfonil kloridom, etansulfonil kloridom i fosforovim pentakloridom. Sve reakcije aktivacije derivata **125-I-b** provedene su na zadovoljavajući način uz visoku konverziju (90 % - 99 %) i prihvatljivo iskorištenje (37 % - 64 %) na izoliranom produktu **131a-e**.

Ispitivanje supstitucije 4-(4-fluorfenil)-6-izopropil-5-metoksikarbonil-pirimidin-2-il-tosilata (**131a**) provedeno je uz natrijevu sol *N*-metil-metansulfonamida, metilamin i *N*-benzilmetilamin. Odgovarajući produkti **135a-c** izolirani su u iskorištenju od 89 % - 93 % te konverziju reaktanata u produkte od 95 % - 100 %. Visoka iskorištenja izoliranih produkata opravdala su očekivanja.

Vezana sinteza triju polaznih koraka pri sintezi rosuvastatin kalcija (aromatizacija 3,4-dihidropirimidinona novorazvijenom metodom uz molekularni jod i kalijev *t*-butoksid u suhom tetrahidrofuranu pri sobnoj temperaturi, njihova aktivacija tosiliranjem te supstitucija odgovarajućim nukleofilom; natrijeva sol *N*-metil-metansulfonamida) provedena je u jednoj reakcijskoj tikvici, bez izolacije međuprodukata, na 17 različito supstituiranih derivata. Reakcije su provedene uspješno uz konverziju od 80 % - 100 %, u sva tri stupnja sinteze, te uz iskorištenje na izoliranom produktu **136a-q** od 12 % - 71 %. Opisana sinteza derivata **136**, provedena tzv. „one pot“ reakcijom predstavlja finalni korak ovog znanstvenog istraživanja.

POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AIDS	Sindrom stečenog nedostatka imuniteta (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)
AZT	Zidovudin (engl. *Zidovudine, ZDV/Azidothymidine, AZT*)
t-BHP	*t*-Butilhidroperoksid
br s	Prošireni singlet
BPO	Benzoil peroksid
BTPBPDS	1,4-Bis(trifenilfosfonij)-2-buten peroksodisulfat
i-Bu	Izobutil
t-Bu	*t*-Butil
n-BuLi	*n*-Butil-litij
t-BuOAc	*t*-Butilacetat
t-BuOH	*t*-Butanol
t-BuOK	Kalijev *t*-butoksid
Bz	Benzil
CAN	Cerijev amonijev nitrat
$CDCl_3$	Deuterirani kloroform
CH_2Cl_2	Diklormetan
d	Dublet
d.d.	Dublet dubleta
DDC	Zalcitabin (engl. *Zalcitabine/2'-3'-Dideoxycytidine*)
DDI	Didanozin (engl. *Didanosine/2',3'-Dideoxyinosine*)
DDQ	2,3-Diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon
1,4-DHP	1,4-Dihidropiridin (engl. *1,4-Dihydropyridine*)
3,4-DHPM-on	3,4-Dihidropirimidin-2(*1H*)-on (engl. *3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-one*)
DIB	(Diacetoksijodo)benzen
DMSO	Dimetilsulfoksid
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina

Et	Etil
EtOAc	Etilacetat
EtOH	Etanol
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
HDL-kolesterol	Kolesterol visoke gustoće (engl. *High-Density Lipoprotein Cholesterol*)
HIV	Virus humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*)
HPLC	Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *High Performance Liquid Chromatography*)
IR	Infracrvena spektroskopija (engl. *Infrared Spectroscopy*)
kumen-HP	Kumen hidroperoksid
LC-MS	Vezani sustav tekućinski kromatograf/spektrometar masa (engl. *Liquid Chromatography/Mass Spectrometry*)
LDL-kolesterol	Kolesterol niske gustoće (engl. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*)
m	Multiplet
Me	Metil
MeCN	Acetonitril
MeOH	Metanol
MS	Masena spektrometrija (engl. *Mass Spectrometry*)
m/*V*	Odnos volumena korištenog otapala u reakcijskoj smjesi prema masi polaznog spoja u reakciji
MW	Mikrovalno zračenje
$NaBO_3$	Natrijev perborat
Na_2CO_3 x H_2O_2	Natrijev perkarbonat
NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NBS	*N*-bromsukcinimid
NHPI	*N*-hidroksiftalimid

NMR	Nuklearna magnetska rezonancija (engl. *Nuclear Magnetic Resonance*)
PCC	Piridinijev klorokromat
Ph	Fenil
i-Pr	Izopropil
i-PrOH	Izopropanol
q	Kvartet
R_F	Faktor zadržavanja
RNK	Ribonukleinska kiselina
s	Singlet
s.t.	Sobna temperatura
t	Triplet
TCNE	Tetracijanoetilen
TFA	Trifluoroctena kiselina
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Tankoslojna kromatografija (engl. *Thin Layer Chromatography*)
TMS	Tetrametilsilan
t.p.o.	Temperatura povrata otapala
t_R	Vrijeme zadržavanja
t.t.	Temperatura tališta
UVP, Urea x H_2O_2	Urea vodikperoksid
UV/Vis-spektrofotometrija	Ultraljubičasta/vidljiva-spektrofotometrija (engl. *Ultraviolet/Visible-Spectrophotometry*)
XRD	Rendgenska difrakcija X zrakama (engl. *X-Ray Diffraction*)

LITERATURNA VRELA

7. LITERATURNA VRELA

1. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital*. **23** (1893) 360-416.
2. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem*. **215** (1882) 1-82.
3. E. L. Khanina, G. Siliniece, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim. Farm. Zh.* **12** (1978) 72-74.
4. K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 5898-5907.
5. K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 806-811.
6. G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J. D. Di Marco, J. Gougoutas, A. Hedberg, M. Malley, J. P. McCarthy, R. Zhang, S. Moreland, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 119-129.
7. D. Nagarathnam, S. W. Miao, G. Chiu, J. Fang, B. Lagu, D. T. G. Murali, J. Zhang, S. Tyagarajan, M. R. Marzabadi, F. Zhang, W. C. Wong, W. Sun, D. Tian, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. Broten, T. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, R. Ransom, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrel, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 4764-4777.
8. T. G. M. Dhar, D. Nagarathnam, M. R. Marzabadi, B. Lagu, W. C. Wong, G. Chiu, S. Tyagarajan, S. W. Miao, F. Zhang, W. Sun, D. Tian, Q. Shen, J. Zhang, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. P. Broten, T. W. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, R. Ransom, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrell, K. P. Vyas, K. Zhang, J. Gilbert, D. J. Pettibone, M. A. Patane, M. G. Bock, R. M. Freidinger, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 4778-4793.
9. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. Mitchison, *J. Science* **286** (1999) 971-974.
10. D. Russowsky, R. F. S. Canto, S. A. A. Sanches, M. G. M. D'Oca, A. de Fatima, R. A. Pilli, L. K. Kohn, M. A. Antonio, J. E. de Carvalho, *Bioorg. Chem.* **34** (2006) 173-182.
11. D. Bozsing, P. Sohar, G. Gigler, G. Kovacs, *Eur. J. Med. Chem.* **31** (1996) 663-668.
12. B. Tozkoparan, M. Ertan, P. Kelicen, R. Demirdamar, *Il Farmaco* **54** (1999) 588-593.
13. S. S. Bahekar, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1733-1736.
14. S. Wisen, J. Androsavich, C. G. Evans, L. Chang, J. E. Gestwicki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (2008) 60-65.

15. U. K. Jinwal, Y. Miyata, J. III Koren, J. R. Jones, J. H. Trotter, L. Chang, J. O'Leary, D. Morgan, D. C. Lee, C. L. Shults, A. Rousaki, E. J. Weeber, E. R. P. Zuiderweg, J. E. Gestwicki, C. A. Dickey, *J. Neurosci.* **29** (2009) 12079-12088.
16. S. W. Fewell, C. M. Smith, M. A. Lyon, T. P. Dumitrescu, P. Wipf, B. W. Day, J. L. Brodsky, *J. Biol. Chem.* **279** (2004) 51131-51140.
17. A. Rodina, M. Vilenchik, K. Moulick, J. Aguirre, J. Kim, A. Chiang, J. Litz, C. C. Clement, Y. Kang, Y. She, N. Wu, S. Felts, P. Wipf, J. Massague, X. Jiang, J. L. Brodsky, G. W. Krystal, G. Chiosis, *Nat. Chem. Biol.* **3** (2007) 498-507.
18. C. G. Evans, S. Wisen, J. E. Gestwicki, *J. Biol. Chem.* **281** (2006) 33182-33191.
19. M. M. Ghorab, Y. A. Mohamed, S. A. Mohamed, Y. A. Ammar, *Phosphorus Sulfur.* **108** (1996) 249-256.
20. M. Ashok, B. S. Holla, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 380-385.
21. A. M. Magerramov, M. M. Kurbanova, R. T. Abdinbekova, I. A. Rzaeva, V. M. Farzaliev, M. A. Allakhverdiev, *Russ. J. Appl. Chem.***79** (2006) 787-790.
22. J. Wichmann, G. Adam, S. Kolczewski, V. Mutel, T. Woltering, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9** (1999) 1573-1576.
23. E. W. Hurst, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **98** (1962) 275-286.
24. M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan, D. P. Funeriu, *Curr. Org. Synth.* **8** (2011) 356-373.
25. I. T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum, R. L. Nongkhlaw, *Rasāyan J. Chem.* **2** (2009) 662-676.
26. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Screen. Science* **286** (1999) 971-974.
27. S. J. Haggarty, T. U. Mayer, D. T. Miyamoto, R. Fathi, R. W. King, T. J. Mitchison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **7** (2000) 275-286.
28. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wother, Organic chemistry, Oxford university press (2006) 1180.
29. C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 3109-3118.
30. R. A. Janis, P. J. Silver, D. J. Triggle, *Adv. Drug. Res.* **16** (1987) 309-591.
31. F. Bossert, W. Vater, *Med. Res. Rev.* **9** (1989) 291-324.
32. K. Atwal, G. C. Rovnyak, J. Schwartz, S. Moreland, A. Hedberg, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, D. M. Floyd, *J. Med. Chem.* **33** (1990) 1510-1515.

33. K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, D. M. Floyd, S. Moreland, B. N. Swanson, J. Z. Gougoutas, J. Schwartz, K. M. Smillie, M. F. Malley, *J. Med. Chem.* **33** (1990) 2629-2635.
34. M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms*, Akademie Verlag, Berlin, (1994).
35. K. S. Atwal, S. Moreland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1** (1991) 291-294.
36. C. I. Carswell, G. L. Plosker, B. Jarvis, *Drugs* **62** (2002) 2075-2085.
37. J. H. Darbyshire, *The Lancet* **353** (1999) 2014-2015.
38. E. De Clercq, *Biochimica et Biophysica Acta* **1587** (2002) 258-275.
39. L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **29** (2000) 57-67.
40. A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. De Brosse, S. Mai, A. Truneh, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen, R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. M. Potts, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 1182-1188.
41. P. Shanmugam, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **62** (2006) 9726-9734.
42. H. R. Memarian, M. Ranjbar, *J. Mol. Catal. Chem.* **356** (2012) 46-52.
43. I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **18** (1994) 115-122.
44. R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **29** (1996) 123-131.
45. L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2** (1998) 363-371.
46. S. L. Dax, J. J. McNally, M. A. Youngman, *Curr. Med. Chem.* **6** (1999) 255-270.
47. A. Dömling, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1** (1998) 1-22.
48. S. L. Schreiber, *Science* **287** (2000) 1964-1969.
49. K. Folkers, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **55** (1933) 3781-3791.
50. F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 8741-8749.
51. C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 7201-7204.
52. M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko, *Mol. Divers.* **13** (2009) 5-25.
53. I. Cepanec, M. Litvić, M. Filipan-Litvić, I. Grüngold, *Tetrahedron* **63** (2007) 11822-11827.
54. M. Litvić, I. Večenaj, Z. Mikuldaš Ladišić, M. Lovrić, V. Vinković, M. Filipan-Litvić, *Tetrahedron* **66** (2010) 3463-3471.
55. E. H. Hu, D. R. Sidler, U.-H. Dolling, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 3454-3457.
56. C. O. Kappe, S. F. Falsone, *Synlett* **7** (1998) 718-720.
57. B. C. O'Reilly, K. S. Atwal, *Heterocycles* **26** (1987) 1185-1188.

58. K. S. Atwal, B. C. O'Reilly, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, *Heterocycles* **26** (1987) 1189-1192.
59. A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **3** (2001) 624-630.
60. P. Wipf, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 7819-7822.
61. M. G. Valverde, D. Dallinger, C. O. Kappe, *Synlett* **6** (2001) 741-744.
62. C. O. Kappe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 49-51.
63. A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 2917-2924.
64. Z. Maliga, T. M. Kapoor, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.* **9** (2002) 989-996.
65. L.-Z. Gong, X.-H. Chen, X.-Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **13** (2007) 8920-8926.
66. K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 806-811.
67. Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 16386-16387.
68. X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc*. **128** (2006) 14802-14803.
69. J. M. Goss, S. E. Schaus, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 7651-7656.
70. Y. Wang, Y. Yang, J. Yu, Z. Miao, R. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **351** (2009) 3057-3062.
71. J. Xin, L. Chang, Z. Hou, D. Shang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 3177-3181.
72. Y. Y. Wu, Z. Chai, X. Y. Liu, G. Zhao, S. W. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **6** (2009) 904-911.
73. M. Hudlicky, (1990) Oxidations in Organic Chemistry, American Chemical Society, Washington, DC.
74. W. J. Mijs, C. R. De Jonge, (1986) Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds, Plenium, New York.
75. J.-E. Bäckvall, (2004) Modern Oxidation Methods, Wiley-VCH, Weinheim.
76. E. L. Khanina, G. Duburs, *Khim. Geterotskl Soedin.* (1982) 535-538.
77. P. Shanmugam, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **63** (2007) 666-672.
78. J. J. Vanden Eynde, N. Audiart, V. Canonne, S. Michel, Y. Van Haverbeke, C. O. Kappe, *Heterocycles* **45** (1997) 1967-1978.
79. E. L. Khanina, E. E. Liepinsh, D. K. Mutseniets, G. Duburs, *Khim. Geterotskl Soedin*. (1987) 668-671.
80. C. O. Kappe, P. Roschger, *J. Heterocycl. Chem.* **26** (1989) 55-64.

81. A. Puchala, F. Belaj, J. Bergman, C. O. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.* **38** (2001) 1345-1352.
82. F. Tamaddon, Z. Razmi, *Synth. Commun.* **41** (2011) 485-492.
83. M. M. Cox, D. L. Nelson, (2005) Lehninger Principles of Biochemistry, Oxford.
84. J.-J. Li, E. J. Corey, (2005) Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley Interscience.
85. D. Richter, H. Mayr, *Angew. Chem. Int.* **48** (2009) 1958-1961.
86. B. R. Prashantha Kumar, P. Masih, E. Karthikeyan, A. Bansal, V. P. Suja, *Med. Chem. Res.* **19** (2010) 344-363.
87. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **14** (1881) 1637-1638.
88. B. Bulbul, G. S. Ozturk, M. Vural, R. Simsek, Y. Sarioqlu, A. Linden, M. Ulqen, C. Safak, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 2052-2058.
89. C. O. Kappe, *Tetrahedron* **49** (1993) 6937-6963.
90. F. P. Guengerich, M. V. Martin, P. H. Beaune, P. Kremers, T. Wolf, D. J. Waxman, *Metabolism J. Biol. Chem.* **261** (1986) 5051-5060.
91. V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **107** (2007) 1862-1891.
92. V. Sridharan, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **110** (2010) 3805-3849.
93. G. Savitha, S. K. Niveditha, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 2943-2947.
94. G. Savitha, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 3589-3593.
95. S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, B. Banerjee, *Arkivoc* **ix** (2003) 34-38.
96. B. C. Hamper, K. Z. Gan, T. J. Owen, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 4973-4976.
97. M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **58** (2002) 5069-5073.
98. H. N. Karade, J. Acharya, M. P. Kaushik, *Tetrahedron Lett.* **53** (2012) 5541-5543.
99. N. P. Tale, A. V. Shelke, N. N. Karade, *Synth. Commun.* **42** (2012) 2959-2964.
100. G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.* **97** (1966) 1408-1421.
101. N. N. Karade, S. V. Gampawar, J. M. Kondre, G. B. Tiwari, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 6698-6700.
102. A. Varvoglis, (1997) Hypervalent Iodine in Organic Synthesis, Academic Press, London.
103. H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem. Int.* **39** (2000) 1306-1308.
104. H. Tohma, T. Maegawa, Y. Kita, *Synlett* **5** (2003) 723-725.

105. M. Ochiai, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 3557-3559.
106. K. Singh, K. Singh, *Aust. J. Chem.* **61** (2008) 910-913.
107. G. Piancatelli, F. A. Luzzio, (2007) Pyridinium Chlorochromate, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley.
108. H. C. Brown, C. G. Rao, S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 2809-2810.
109. K. Okunaga, Y. Nomura, K. Kawamura, N. Nakamichi, K. Eda, M. Hayashi, *Heterocycles* **76** (2008) 715-726.
110. S. O. Nwaukwa, P. M. Keehn, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 35-38.
111. S. O. Nwaukwa, P. M. Keehn, *Tetrahedron Lett*. **23** (1982) 3131-3134.
112. M. A. Zolfigol, S. Mallakpour, A. Khazaiae, R. G. Vaghaie, M. Torabi, *Bull. Korean Chem. Soc.* **25** (2004) 1251-1252.
113. R. R. Liang, G. L. Wu, W. T. Wu, L. M. Wu, *Chin. Chem. Lett.* **20** (2009) 1183-1186.
114. K. K. Ghosh, M. L. Satnami, D. Sinha, J. Vaidya, *J. Mol. Liq.* **116** (2005) 55-60.
115. O. Banjoko, I. A. Babatunde, *Tetrahedron* **61** (2005) 8035-8040.
116. O. Banjoko, I. A. Babatunde, *Tetrahedron* **60** (2004) 4645-4654.
117. Y. L. Shen, O. Liu, G. L.Wu, L. M. Wu, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 1220-1222.
118. M. M. Kodape, A. S. Aswar, N. D. Gawhale, V. T. Humne, B. A. Mir, *Chin. Chem. Lett.* **23** (2012) 1339-1342.
119. M. Gündüz, S. Bilgiç, O. Bilgiç, D. Özöğüt, *Arkivoc* **13** (2008) 115-121.
120. K. Yamamoto, Y. G. Chen, F. G. Buono, *Org. Lett.* **7** (2005) 4673-4676.
121. J.-Q. Yu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **4** (2002) 2727-2730.
122. J.-Q. Yu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 3232-3233.
123. J.-Q. Yu, E. J. Corey, *Org. Lett.* **7** (2005) 1415-1417.
124. Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *S. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76** (2003) 2399-2403.
125. K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **9** (2003) 4353-4361.
126. K. Maruyama, T. Kusukawa, Y. Higuchi, A. Nishinaga, *Chem. Lett.* **7** (1991) 1093-1096.
127. B. Han, R.-F. Han, Y.-W. Ren, X.-Y. Duan, Y.-C. Xu, W. Zhang, *Tetrahedron* **67** (2011) 5615-5620.
128. B. Han, Q. Liu, Z.-G. Liu, R.-Z. Mu, W. Zhang, Z.-L. Liu, W. Yu, *Synlett* **15** (2005) 2333-2334.
129. B. Han, Z.-G. Liu, Q. Liu, L. Yang, Z.-L. Liu, W. Yu, *Tetrahedron* **62** (2006) 2492-2496.

130. Y.-X. Chen, L.-F. Qian, W. Zhang, B. Han, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 9330-9333.

131. Y. Ishii, T. Iwahama, S. Sakaguchi, K. Nakayama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 4520-4526.

132. Y. Yoshino,Y. Hayashi, T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 6810-6813.

133. D. A. House, *Chem. Rev*. **62** (1962) 185-203.

134. D. A. Skoog, J. J. Leary (1992) Principles of Instrumental Analysis, Horcourt Brace College Publishers.

135. J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 1651-1659.

136. P. D. Bartlett, J. D. Colman, *J. Am. Chem. Soc*. **71** (1949) 1419-1422.

137. J. K. Rasmussen, S. M. Heidmann, P. E. Tron, A. V. Pocius, T. A. Kotnar, *J. Am. Chem. Soc*. **105** (1983) 6845-6849.

138. I. M. Kolthoff, I. K. Miller, *J. Am. Chem. Soc*. **73** (1951) 3055-3059.

139. C. Srinivasan, P. Kuthalingam, N. Arumugam, *Can. J. Chem.* **56** (1978) 3043-3046.

140. H. R. Memarian, I. Mohammadpoor-Baltork, M. M. Sadeghi, Z. S. Samani, *Indian J. Chem.* **40B** (2001) 727-728.

141. S.-C. Hsu, T.-M. Don, W.-Y. Chiu, *Polymer Degradation and Stability* **75** (2002) 73-83.

142. Y. S. Choi, H. T. Ham, I. Chung, *J. Polymer.* **44** (2003) 8147-8154.

143. H. R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, *Ultrasonics Sonochem.***17** (2010) 579-586.

144. H. R. Memarian, A. Farhadi, *Ultrasonics Sonochem*. **15** (2008) 1015-1018.

145. H. R. Memarian, A. Farhadi, *J. Iran. Chem. Soc.* **6** (2009) 638-646.

146. H. R. Memarian, H. Sabzyan, A. Farhadi, *Z. Naturforsch.* **64b** (2009) 532-540.

147. T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **26** (1997) 443-451.

148. G. J. Price, A. A. Clifton, *Polymer* **37** (1996) 3971-3973.

149. M. Gorjizadeh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **34** (2013) 1751-1754.

150. A. R. Hajipour, S. Zahmatkesh, A. E. Ruoho, *Synth. Commun.* **36** (2006) 71-76.

151. H. Tajik, I. Mohammadpoor - Baltork, J. Albadi, *Synth. Commun.* **37** (2007) 323-328.

152. H. R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, M. Soleymani, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **209** (2010) 95-103.

153. H. R. Memarian, A. Farhadi, *Monatsh. Chem.* **140** (2009) 1217-1220.

154. Q. Liu, Y.-N. Li, H.-H. Zhang, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 1444-1447.

155. K. S. Schanze, D. B. MacQueen, T. A. Perkins, L. A. Cabana, *Coord. Chem. Rev.* **122** (1993) 63-89.

156. J. Hawecker, J. M. Lehn, R. Ziessel, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1990-2012.

157. F. P. A. Johnson, M. W. George, F. Hartl, J. J. Turner, *Organometallics* **15** (1996) 3374-3387.

158. Y. Hayashi, S. Kita, B. S. Brunschwig, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 11976-11987.

159. H. Takeda, K. Koike, H. Inoue, O. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 2023-2031.

160. H. R. Memarian, L. Hejazi, A. Farhadi, *Z. Naturforsch.* **67b** (2012) 263-268.

161. J. C. Bevington, S. W. Breuer, T. N. Huckerby, B. J. Hunt, R. Jones, *Eur. Polym.* **34** (1998) 539-542.

162. T. Tsubota, O. Hirabayashi, S. Ida, S. Nagaoka, M. Nagata, Y. Matsumoto, *Diam. Rel. Mat.* **11** (2002) 1374-1378.

163. M. M. M. Sadeghi, H. R. Memarian, A. R. Momeni, *J. Sci. I. R.* **3** (2001) 141-143.

164. P. Kamat, (1996) Molecular level artificial photosynthetic materials, in: G.J. Mayer (Ed.), Progress in Inorganic Chemistry Series, vol. 44, Wiley & Sons, New York.

165. K. Demeestere, A. De Visscher, J. Dewulf, M. Van Leeuwen, H. Van Langenhove, *Appl. Catal. B* **54** (2004) 261-274.

166. M. Nasr-Esfahani, M. Montazerozohori, K. Abdi, *Arkivoc* **x** (2009) 255-264.

167. D. De Lloyd, *Drying ether and THF using sodium wire*, Chem. Dept, The University of The West Indies, St. Augustine campus, The Republic of Trinidad and Tobago, 2000, http://delloyd.50megs.com, (preuzeto 20. veljače 2014. god.)

168. UC Davis, Chem Wiki, *Drying solvents*, http://chemwiki.ucdavis.edu/Reference/Lab_Techniques/Distillation/Drying_Solvents, (preuzeto 20. veljače 2014. god.)

169. WebMD, *Cholesterol and Triglycerides Health Center*, 2014, http://www.webmd.com/cholesterol-management/guide/diseases-linked-high-cholesterol, (preuzeto 13. ožujka 2014. god.)

170. D. Rozman, K. Monostory, *Pharmacology Therapy* **127** (2010) 19-40.

171. A. Astarita, M. Della Greca, M. R. Iesce, S. Montanaro, L. Previtera, F. Temussi, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **187** (2007) 263-268.

172. Y. Asai, H. Kano, H. Matsui, A. Iguchi, *Atheroschlerosis* **155** (2001) 347-357.

173. G. Ljubić, Belupo, Statini u borbi protiv povišenoga kolesterola i kardiovaskularnih bolesti, 2007, http://www.belupo.hr/Default.aspx?sid=5617, (preuzeto 2. siječnja 2015. god.)

174. H. Kentaro, I. Teruyuki, Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors, EP 0521471 (1993).

175. K. H. Kyoto, T. I. Osaka, H. K. Kyoto, M. W. Shiga, *Pyrimidine derivatives*, US005260440A (1993).

176. Y. Kumar, S. De, M. Rafeeq, H. N. P. N. Meeran, S. Sathyanarayana, *Process for the preparation of rosuvastatin*, US 2005/0222415 A1 (2005).

177. S. Varma Rajender, P. Naicker Kannan, *Organic Lett.* **1** (1999) 189-192.

178. M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković, *Tetrahedron* **64** (2008) 5649-5656.

179. E. J. Corey, M. Ishiguro, *Tetrahedron Lett.* **20** (1979) 2745-2748.

180. S. Rizk, Academia, *Oxidation, Reduction and organometallic Reaction, N-Bromosuccinimide*, 2015, http://www.academia.edu/3595114/Oxidation_Reduction_and_organometallic_Reaction, (preuzeto 2. siječnja 2015. god.)

181. K. Surendra, N. Srilakshmi Krishnaveni, V. Pavan Kumar, R. Sridhar, K. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 4581-4583.

182. Rockwood Lithium, *Potassium t-butoxide (KTB), powder*, 2012, www.rockwoodlithium.com, (preuzeto 3. siječnja 2015. god.)

183. T. D. Longone, G. L. Smith, *Tetrahedron Lett.* **5** (1962) 205-207.

184. T. Nishiguchi, A. Ohaki, H. Sakakibara, F. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2803-2808.

185. E. Haselbach, M. Rossi, *Helv. Chim. Acta* **59** (1976) 2635-2652.

ŽIVOTOPIS

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE

Ime i prezime:	Danijela Lesjak Kolarović
Datum rođenja:	12.03.1980.
Mjesto rođenja:	Koprivnica, Hrvatska
Email:	danijela.lesjakkolarovic@belupo.hr
Tel.	091 5858 527

RADNO ISKUSTVO

2009. − danas	Belupo d.d., Sektor Istraživanje i razvoj, Razvoj ambalaže
2007. − 2009.	Belupo d.d., Sektor Istraživanje i razvoj, Odjel istraživanja

OBRAZOVANJE

2009. – danas	Prirodoslovno-matematički fakultet, Poslijediplomski sveučilišni (doktorski) studij Kemija, Sveučilište u Zagrebu
1999. – 2006.	Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer: Organski procesi i proizvodi, Sveučilište u Zagrebu
1994. – 1998.	Rudarska i kemijska srednja škola u Varaždinu

ČLANSTVA U DRUŠTVIMA

Društvo kemičara i tehnologa Koprivnica
Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa

DODATNE INFORMACIJE

Patent

I. Cepanec, M. Litvić, D. Lesjak, G. Ljubić, M. Glavanović, M. Popijač, Pharmaceutical composition comprising rosuvastatin calcium and magnesium carbonate hydroxide pentahydrate as a stabilizer, WO 2009/112870 A1.

Priopćenja na znanstvenim skupovima

M. Litvić, M. Filipan-Litvić, M. Regović, M. Glavanović, I. Edišar, K. Mlinarić, D. Lesjak, V. Vinković, Z. Mikuldaš Ladišić, Utjecaj kompleksa s prijenosom naboja na količinu produkata dealkilacije tijekom aromatizacije supstituiranih 4-alkil-1,4-dihidropiridina, *XXI. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*, Zagreb, 2009, Knjiga sažetaka, str. 114.

M. Litvić, I. Edišar, Z. Mikuldaš Ladišić, D. Lesjak, K. Mlinarić, M. Regović, M. Glavanović, M. Filipan-Litvić, V. Vinković, Aluminijev tetrafluoroborat kao jaka i selektivna Lewisova kiselina u organskoj sintezi: jednostavna i efikasna priprava dihidropirimidinona Biginellijevom reakcijom, *XXI. Hrvatski*

skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, 2009, Knjiga sažetaka, str. 115.

S. Prekupec, D. Makuc, V. Krištafor, M. Cetina, D. Lesjak, J. Plavec, M. Kralj, K. Pavelić, J. Balzarini, E. De Clercq, M. Mintas, S. Raić-Malić, Novi fluorirani C-6 supstituirani derivati uracila: sinteza, biološka ispitivanja , ^{1}H i ^{13}C NMR konform. i rendgenska kristalna strukturna analiza, *XX. Jubilarni hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*, Zagreb, 2007, Knjiga sažetaka, str. 62.

Sudjelovanje na znanstvenim skupovima

Sudjelovanje na radionici Biotehnologija u farmaceutskoj industriji, PBF 2009., Zagreb.
Sudjelovanje na: The 10th Central European NMR Symposium 2008, Zagreb & The 10th Central European Bruker NMR Users Meeting 2008, Zagreb.

Znanstveni radovi

D. Lesjak Kolarović, V. Vinković, M. Litvić "*In situ* formed *tert*-butyl hypoiodite as an efficient oxidant for rapid, room temperature, metal-free dehydrogenation of Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones under basic conditions" *Arkivoc* **3** (2016) 271-286.
DOI: http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.562

Ostalo

Velik broj projekata, internih i eksternih edukacija s ciljem poboljšanja i unaprijeđenja rada i organizacije unutar Belupa d.d.

Udana i majka dvoje djece.