

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO-METALURŠKI FAKULTET

Mr. Aleksandar D. Marinković, dipl. inž. tehnologije

**PROUČAVANJE SINTEZE, STRUKTURE I
OSOBINA DERIVATA 4,6-DISUPSTITUISANIH-3-
CIJANO-2-PIRIDONA**

doktorska disertacija



Beograd, 2009.

Mentor:

Dr. Bratislav Jovanović, redovni profesor
Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd

Članovi komisije:

1. Dr Dušan Mijin, vanredni profesor
Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd

2. Dr Mila Laušević, redovni profesor
Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd

3. Dr Janoš Čanadi, redovni profesor
Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad

Datum odbrane doktorskog rada _____

Kandidat: Aleksandar D. Marinković, dipl. inž. tehnologije

Eksperimentalni deo ovog rada urađen je na Katedri za Organsku hemiju Tehnološko-metalurškog fakulteta u Beogradu, pod rukovodstvom profesora Dr Bratislava Jovanovića. Korisnim savetima u toku eksperimentalnog rada, kao i pri diskusiji rezultata, pružio mi je izuzetnu pomoć na čemu mu izražavam posebnu zahvalnost.

Ovim putem, takođe se zahvaljujem profesorki Dr Mili Laušević kao i profesoru Dr Dušanu Mijinu za njihovu svesrdnu pomoć i savete, kako pri izradi disertacije tako i pri tumačenju rezultata.

Profesoru Dr Janošu Čanadiju se zahvaljujem na pomoći pri tumačenju rezultata dobijenih NMR spektroskopskim metodama.

Posebno se zahvaljujem Prof. Dr Ivanu Juraniću i Mr Branku Drakuliću na izuzetnoj pomoći pri izračunavanju i analizi optimalne geometrije ispitivanih jedinjenja.

Na kraju se zahvaljujem svim članovima Katedre za organsku hemiju na njihovoj pomoći u toku izrade doktorske disertacije.

IZVOD

U cilju proučavanja strukture i svojstava derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona izvršena je sinteza dve serije jedinjenja: *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona i 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona. Ispitan je uticaj temperature, vremena reakcije i molskog odnosa reaktanata na prinos i čistoću proizvoda dobijenih različitim klasičnim metodama sinteze, kao i mikrotalasnom sintezom sa ili bez rastvarača.

Prenošenje elektronskih efekata supstituenata koji se nalaze na *N*- i fenilnom jezgru u položaju 4 piridonskog prstena, analizirani su na osnovu ¹H i ¹³C NMR hemijskih pomeranja ugljenikovih atoma izazvanim supstituentom (SCS). Analiza ¹H i ¹³C NMR hemijskih pomeranja se zasnivala na principima linearnih korelacija slobodnih energija korišćenjem jednoparametarske Hammett-ove jednačine (SSP) u sledećem obliku:

$$SCS = \rho\sigma + h$$

kao i dvoparametarske (proširena Hammett-ova jednačina) DSP jednačine

$$SCS = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + h$$

koja omogućava uspešno razdvajanje prenosa efekata supstituenata do pojedinih ugljenikovih atoma prstena na induktivni i rezonacioni efekat.

DSP jednačina koja uključuje nelinearnu karakteristiku rezonacionog efekta supstituenta naziva se DSP-NLR (dvoparametarska jednačina sa nelinearnom karakteristikom rezonacionog efekta) jednačina:

$$SCS = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R^0/(1 - \varepsilon\sigma_R^0) + h$$

Određivanjem veličine parametra ε , definisane su veličine zahteva pojedinih ugljenikovih atoma za elektronima. Poređenjem rezultata korelacija ispitivanih jedinjenja sa literaturnim podacima za jedinjenja koja imaju bočni niz, uspešno i detaljno su razdvojeni i objašnjeni doprinosi različitih efekata supstituenata na polarni (induktivni, efekat polja i π -polarizacija) i rezonacioni, a nagovešten je i uticaj sternog efekta *orto*-supstituenata.

Reversna polarizacija je uočena za određen broj ugljenikovih atoma u slučaju negativnih vrednosti konstanti proporcionalnosti dobijenih primenom LFER jednačina. Rezultati korelacija ukazuju da se prenos elektronskih efekata supstituenta prevashodno odigrava polarizacijom π -lokalizovanih jedinica piridonskog jezgra, pri čemu doprinosi lokalizovane i proširene π -polarizacije zavise od prisutnog supstituenta.

U cilju definisanja potpune geometrije ispitivanih jedinjenja izračunate su konformacije sa minimumom energije primenom semi-empirijske MO PM6 metode, kao i

B3LYP (DFT) hibridne metode. Neplanarnost *N*- i supstituisanog fenilnog jezgra u polžaju 4 piridonskog prstena je određena veličinom torzionih uglova između 4- i 6-fenilnih jezgara i piridonskog prstena u seriji 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, kao i *N*-fenilnog jezgra i piridonskog prstena u seriji *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona. Načini prenosa efekata supstituenata su razmatrani u svetlu izračunatih geometrija sa minimalnom energijom.

Imajući u vidu rezultate istraživanja i odgovarajuća tumačenja iznesena u ovoj disertaciji, može se zaključiti da su mehanizmi prenosa elektronskih efekata supstituenata kompleksni. Na osnovu rezultata korelacija dobijenih LFER analizom može se konstatovati da se sve, a posebno DSP-NLR jednačina kojom se adekvatno objašnjava nelinearni doprinos rezonacionog efekta ukupnom efektu supstituenta, mogu koristiti za objašnjenje prenosa efekata kroz ispitivane sisteme.

Analiza MS i MS/MS spektara 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, dobijenih elektron jonizacijom, ukazuje na veličinu doprinosa elektronskih efekata supstituenata i njihove geometrije na fragmentacione puteve i intenzitete uočenih jona. Takođe, primenom elektro-sprej masene spektrometrije uočen je i diskutovan uticaj elektronskih efekata prisutnih supstituenata i geometrije 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona na njihove fragmentacione puteve, kao i uticaj tautomernih oblika ispitivanih jedinjenja (2-piridon/2-hidroksipiridin). Ispitivana jedinjenja u primenjenim uslovima ESI jonizacije grade dvostruko naelektrisane klastere koji imaju značajan intenzitet u MS spektrima. Jedinjenja koja imaju jake elektron-donorske grupe pokazuju značajan afinitet prema protonu, a time usled protonovanja fragmentacije supstituenta su najintenzivniji procesi u odgovarajućim spektrima. Ostala jedinjenja pokazuju gubitak vode, HCN, benzena ili celog supstituenta u prvom koraku MS fragmentacija. Spektri negativnih jona svih jedinjenja pokazuju gubitak CO moleula u prvom koraku fragmentacija.

ABSTRACT

In order to study structure and properties of 4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridones a synthesis of two series of *N*-(substituted phenyl)-3-cyano-4,6-dimethyl-2-pyridones and 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1*H*)-pyridones have been done. Influences of different reaction parameters: temperature, reaction time and reactant molar ratio on the purity and product yield have been studied. The compounds was obtained by different classical methods, as well as microwave method using solvent or by solvent free synthesis.

Transmission of substituent electronic effect, situated at *N*- and 4-phenyl rings of pyridone ring, respectively, was analyzed on the basis of ¹H and ¹³C NMR chemical shifts. Analysis of both ¹H NMR and ¹³C substituent induced chemical shifts (SCS) is based on the principles of linear free energy relationships (LFER) using the single substituent parameter (SSP) Hammett equation in the form:

$$\text{SCS} = \rho\sigma + h$$

as well as dual substituent parameter (extended Hammett) DSP equation

$$\text{SCS} = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + h$$

which allow succesfull quantification of inductive and resonance effects contribution in overall substituent effect.

DSP analysis, which include substituent non-linear resonance effect, is termed DSP-NLR equation:

$$\text{SCS} = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R^0/(1 - \varepsilon\sigma_R^0) + h$$

Determination of parameter ε from DSP-NLR equation was used for the definition of the values of the electron demand of appropriate carbons. Comparison of correlation results of investigated compounds with literature data for structurally similar compounds enable an comprehensive study on the contribution of particular substituent effects: polar (inductive, field effect and π -polarization effect), resonance effect and steric effect of *ortho*-substituent.

Negative ρ values were found for several correlations (reverse substituent effect), localized and delocalized π -units of investigated molecules are polarized under substituent dipole influences individually or as whole netowrk depending on substituent present.

In order to calculate optimal geometries of investigated compounds, a conformation with minimum energies were determined using semi-empirical PM6 method, as well as B3LYP (DFT) hybride method. Deviation, nonplanarity of investigated compounds are determined by the values of torsional angles between phenyl rings at 4- and 6-position and

pyridone ring in series 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1*H*)-pyridones, as well as *N*-phenyl and pyridone ring in series *N*-(substituted phenyl)-3-cyano-4,6-dimethyl-2-pyridones. Transmission mode of substituent effect are discussed in the light of such calculated optimal molecular geometries.

Considering correlation results and explanations given in this dissertation, it could be concluded that substituent electronic effect transmission through investigated molecules are very complex. However, the analysis of statistical data obtained by the use of LFER equations provide very good opportunities, especially DSP-NLR equation, for explaining non-linear contribution of resonance effect to the overall substituent effect transmission.

Analysis of MS and MS/MS spectra of 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1*H*)-pyridones, obtained by electron ionisation, indicate significant contribution of electronic substituent effects and their geometries on the fragmentation paths and ions intensities. Application of electro-spray mass technique was used to study influences of electronic substituent effects and geometries of 3-cyano-4-(substituted phenyl)-6-phenyl-2(1*H*)-pyridones on their fragmentation paths, as well as influences of their tautomeric forms (2-pyridone/2-hydroxypyridine). Investigated compounds creates double charged clusters ion which have high intensities in MS spectra. Compounds with substituent of high electron-donating power shows significant affinity to the proton, what cause intensive substituent fragmentation. Other compounds shows loss of water, HCN, benzene or whole substituent in the first fragmentation step. Spectra of negative ions of all compounds shows CO molecule loss in first fragmentation step.

SADRŽAJ

IZVOD

ABSTRACT

UVOD

i

1. TEORIJSKI DEO

1

1.1 Sinteza derivata piridina iz acikličnih jedinjenja

1

1.1.1 Sinteza 3-cijano-2-piridona iz simetričnih 1,3-diketona i cijanoacetamida

2

1.1.2 Sinteza 3-cijano-2-piridona iz asimetričnih 1,3-diketona i cijanoacetamida

3

1.1.3 Mehanizam reakcije kondenzacije 1,3-diketona i cijanoacetamida u prisustvu baznog katalizatora

5

1.1.4 Sinteze 3-cijano-2-piridona iz β -diketona, β -ketoaldehida i malonaldehida

7

1.1.5 Reakcija kondenzacije iz derivata β -keto kiselina

10

1.1.6 Reakcija kondenzacije iz α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja

11

1.2 Reakcija kondenzacije 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata i acetofenona

13

1.3 Reakcije kondenzacije iz nezasićenih derivata kiselina

16

1.4 Reakcije kondenzacije iz β -dimetilaminoketo jedinjenja

17

1.5 Reakcije kondenzacije iz α,β -nezasićenih nitrila

19

1.6 Sinteze 3-cijano-2-piridona iz halogenskih derivata 2-piridona

19

1.7 Sinteza organskih jedinjenja pomoću mikrotalasa

20

1.7.1 Mikrotalasno zračenje

21

1.7.2 Interakcije mikrotalasnog zračenja sa materijom

21

1.7.3 Ekološki značaj

23

1.7.4 Sinteze 3-cijano-2-piridona pomoću mikrotalasnog zračenja

23

1.8 Korelaciona analiza u NMR spektroskopiji

24

1.8.1 Doprinis lokalnog uticaja elektrona sa posmatranog atoma

29

1.8.2 Primeri korelacija NMR hemijskih pomaka protona i ugljenika-13 sa prihvaćenim parametrima linearne korelacije slobodne energije

39

1.9 Masena spektrometrija

51

1.10 Keto-enolna tautomerija derivata 2(1*H*)-piridona

54

1.11 Primena i komercijalno značajni derivati 3-cijano-2(1*H*)-piridona

57

2. EKSPERIMENTALNI DEO

58

2.1 Opšte napomene u vezi eksperimentalnih tehnika korišćenih pri karakterisanju sintetisanih jedinjenja	58
2.2 Sinteza <i>N</i> -alkil i <i>N</i> -(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona	59
2.2.1. Sinteza cijanoacetilhlorida	59
2.2.2. Sinteza <i>N</i> -alkil i <i>N</i> -(supstituisani fenil)cijanoacetamida	60
2.2.3. Sinteza <i>N</i> -(supstituisani fenil)cijanoacetamida iz cijanoacetilhlorida	60
2.2.4 Sinteza <i>N</i> -alkil i <i>N</i> -(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona mikrotalasnom metodom	61
2.2.5 Sinteza <i>N</i> -alkil i <i>N</i> -(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona klasičnom metodom	62
2.3 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona različitim klasičnim i mikrotalasnom metodom	63
2.3.1 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona u reakcionom sistemu DMSO/ <i>tert</i> -BuOK i atmosferi kiseonika	63
2.3.2 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona iz 3-(supstituisani fenil)-1-fenil-2-propen-1-ona u prisustvu natrijum-etoksida	63
2.3.3 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona iz etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata kao intermedijera	64
2.3.4 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona bez sinteze etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata kao intermedijera	64
2.3.5 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona uz korišćenje međufaznih katalizatora	64
2.3.6 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridona mikrotalasnom metodom	65
3. REZULTATI I DISKUSIJA	67
3.1 Rezultati sinteza derivata 4.6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona različitim metodama sinteze	67
3.2 Korelaciona analiza NMR hemijskih pomaka vodonika i ugljenika ispitivanih 3-cijano-2-piridona	74
3.3 Ispitivanja uticaja elektronskih efekata supstituenata na fragmentacione puteve pri različitim uslovima jonizacije	94
4. ZAKLJUČAK	111
5. LITERATURA	115

UVOD

2-Piridoni ulaze u sastav mnogih prirodnih jedinjenja, od kojih neka pokazuju i značajnu farmakološku i fiziološku aktivnost. U ova jedinjenja spadaju i 4,6-disupstituisani-3-cijano-2-piridoni sa izrazito antiinflamatornim, analgetičnim, kardiotoničnim i antidijabetskim svojstvima. Dosadašnja saznanja potvrdila su da aktivnost ovih jedinjenja zavise od njihove strukture i elektronskih efekata prisutnih supstituenata na prstenu 2-piridona. Navedena jedinjenja sadrže u svom molekulu grupu –NHC(=O)–, koja je slična proteinskoj amidnoj vezi i može biti podložna tautomeriji tipa piridinol-piridon, što svakako utiče na aktivnost ovih jedinjenja. Na osnovu navedenog, proučavanja metoda sinteze 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona, ravnoteža tautomernih oblika koje postoje u rastvorima, kao i ispitivanja fiziološke aktivnosti imaju izuzetno veliki značaj.

U okviru ove teze, u cilju sagledavanja strukture i svojstava navedenih jedinjenja, sintetisaće se dve serije jedinjenja: *N*-(4-supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona i 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona. Ispitivana jedinjenja iz obe serije će se sintetisati različitim klasičnim metodama sinteze (u prisustvu različitih katalizatora), kao i mikrotalasnom sintezom sa ili bez rastvarača, kako bi se sagledao uticaj različitih parametara (temperatura, vreme reakcije, molski odnos) i metoda sinteze na prinos i čistoću proizvoda reakcije.

Prenošenje elektronskih efekata supstituenata koji se nalaze na *N*-fenilnom i fenilnom jezgru u položaju 4 piridonskog prstena, analiziraće se na osnovu ¹H i ¹³C NMR hemijskih pomeranja posmatranih ugljenikovih atoma. Analiza ¹H i ¹³C NMR hemijskih pomeranja će se zasnivati na principima linerarnih korelacija slobodnih energija (LFER), korišćenjem SSP (Hammett-ova jednačina) u sledećem obliku

$$SCS = \rho\sigma + h$$

kao i DSP (proširena Hammett-ova) jednačine

$$SCS = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R + h$$

koja omogućava razdvajanje induktivnih i rezonacionih udela efekata u ukupnom elektronskom efektu supstituenta.

Takođe će se primeniti i DSP-NLR jednačina koja uključuje nelinearnu karakteristiku rezonacionog doprinosa supstituenata, i koja služi za modelovanje prenosa efekata supstituenata kada se oni ne korelišu primenom Hammett-ovih jednačina:

$$SCS = \rho_I\sigma_I + \rho_R\sigma_R^0/(1 - \varepsilon\sigma_R^0) + h$$

Potreba za definisanjem σ_R vrednosti koja će adekvatno opisati nelinearni rezonacioni efekat supstituenata za date sisteme, ostvariće se uvođenjem parametra ε kao

karakteristike grupe koja se nalazi vezana za ugljenik koji se ispituje. Izračunavanjem veličine parametra ε , definisaće se veličine zahteva za elektronima ugljenikovih atoma piridonskog prstena obe serije ispitivanih jedinjenja.

Primenom LFER jednačina i analizom izračunatih vrednosti konstanti proporcionalnosti (ρ , ρ_I , ρ_R i ρ_R^+ i drugih), diskutovaće se, na osnovu veličine i znaka konstanti, načini prenosa efekata supstituenata i veličine naelektrisanja pojedinih atoma ispitivanih molekula. Izračunavanjem odnosa konstanti proporcionalnosti uz induktivnu i rezonacionu konstantu supstituenta iz DSP i DSP-NLR jednačina sagledaće se veličine doprinosa pojedinih efekata supstituenata za ispitivane ugljenikove atome: polarnog (induktivni/efekat polja) i rezonacionog efekta.

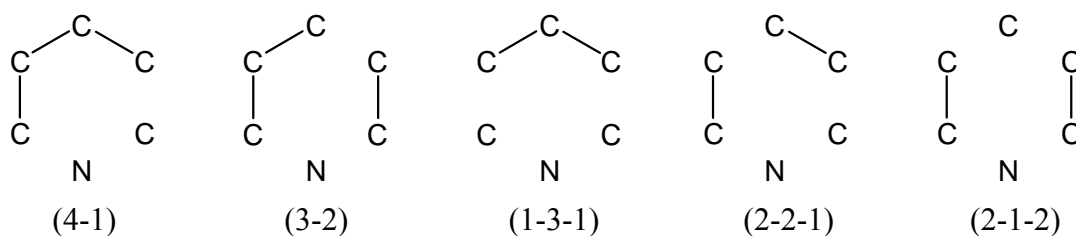
Prenošenje elektronskih efekata supstituenata bitno određuje geometriju ispitivanih serija jedinjenja. Kako su ispitivani molekuli izuzetno složeni, a u cilju nedvosmislenog određivanja hemijskih pomeraja posmatranih atoma i geometrije ispitivanih jedinjenja primeniće se savremene metode 2D NMR analize, kao i semi-empirijska i kvantno-mehanička izračavanja geometrija koje imaju minimalnu energiju. Optimizovane konformacije molekula će se izračunati primenom MO PM6 semi-empirijske metode, kao i korišćenjem *ab initio* DFT(B3LYP) hibridne metode, LanL2DZ i STO/6-311**G++ bazis seta. Primenom 1D ^{13}C i ^1H NMR, i 2D NOESY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HETCOR, HMBC i HSQC tehnika nedvosmisleno će se odrediti hemijska pomeranja posmatranih atoma, kao i geometrija ispitivanih jedinjenja. Načini prenosa efekata supstituenata će biti diskutovani u svetlu korelacionih rezultata dobijenih primenom LFER jednačina u odnosu na izračunate geometrije sa minimalnom energijom.

Ispitivanja fragmentacija 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona će se vršiti sa ciljem detaljnog ispitivanja uticaja elektronskih efekata supstituenata, geometrije molekula i uslova primenjene jonizacione tehnike na fragmentacione puteve ispitivanih jedinjenja. Navedena ispitivanja će se vršiti primenom dve tehnike jonizacije: bombardovanjem elektronima i primenom elektro-sprej jonizacije. Analizom dobijenih MS/MS spektara uočiće se fragmentacioni putevi i pretpostaviti verovatna struktura nastalih jona, a na osnovu njihove zastupljenosti diskutovati uticaj navedenih efekata. Primenom elektro-sprej jonizacione tehnike će se sagledati i doprinos proton-akceptorskog afiniteta jedinjenja, kao i uticaj tautomernih oblika ispitivanih jedinjenja na stabilnost jona i uočene fragmentacione puteve.

1. TEORIJSKI DEO

1.1. Sinteza derivata piridina iz acikličnih jedinjenja

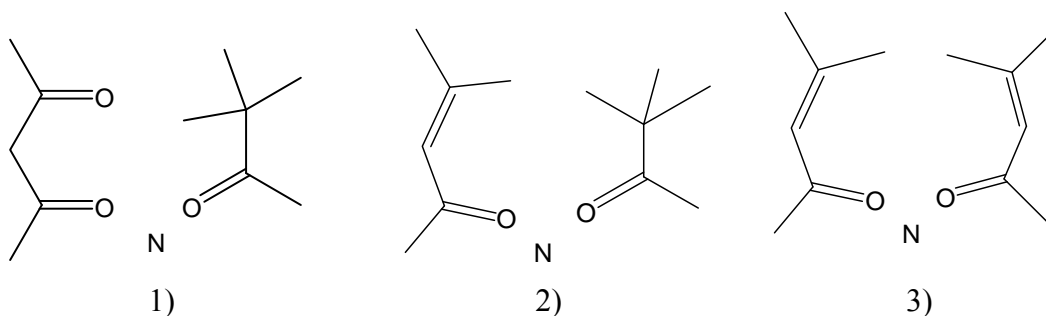
Sinteza derivata piridina iz acikličnih jedinjenja obuhvata veliki broj varijanti i postupaka koji se razvrstavaju prema veličini fragmenata ugljenikovog niza koji ulaze u sastav jezgra. Kondenzacije ovog tipa mogu biti 4-1, 3-2, 1-3-1, 2-2-1, 2-1-2, što je predstavljeno na slici 1.1. Brojevi 1, 2, 3 i 4 predstavljaju broj ugljenikovih atoma acikličnog fragmenta.¹ Kondenzacija tipa 4-1 znači da dva aciklična sistema od kojih jedan ima četiri, a drugi jedan ugljenikov atom grade prsten. Azot može da bude u sastavu jednog od fragmenata, ili da se uvede kao zaseban fragment.



Slika 1.1 Tipovi kondenzacije

Sinteza derivata 2-piridona se najpogodnije izvodi kondenzacijom tipa 3-2, u kojoj je moguće kombinovati sledeće fragmente sa tri i dva ugljenikova atoma, prikazane na slici 1.2.

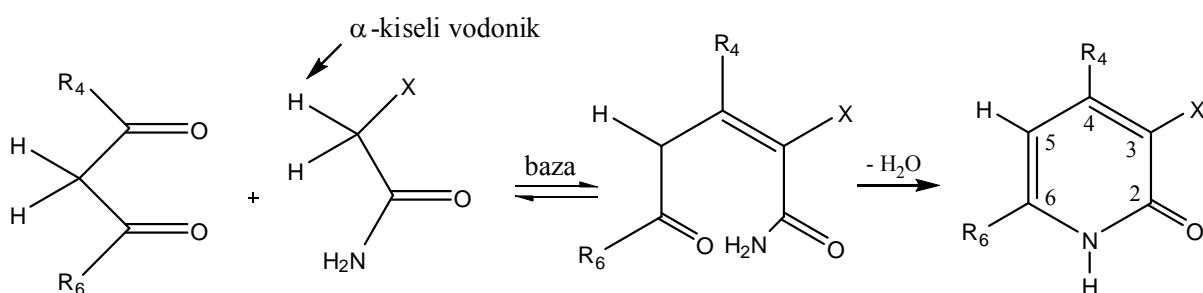
Molekuli sa tri ugljenikova atoma, koji se koriste u sintezi, mogu da budu: β -ketoaldehidi, β -ketoestri, ili β -diketoni ili njihovi derivati. Molekuli sa dva ugljenikova atoma mogu da sadrže estarske, amidne ili nitrilne funkcionalne grupe.



Slika 1.2 Moguće kombinacije reaktanata za kondenzacije tipa 3-2

Mehanizam kondenzacije 2-piridona je složen i uključuje Knoevenagel-ovu, Michael-ovu adiciju ili Perkin-ovu reakciju, pri čemu stepen enolizacije diokso jedinjenja određuje veće učešće Michael-ove adicije.^{2,3} Reakcija anjona metilenske grupe i elektrofilnije

karbonilne grupe diokso jedinjenja, praćene reakcijom ciklizacije daje 4,6-disupstituisani-2-piridon, što je prikazano na slici 1.3.



Slika 1.3 Knoevenagelova reakcija pri sintezi 2-piridona

Elektrofilniji ugljenikov atom diketo jedinjenja postaje ugljenikov atom piridonovog prstena označen brojem 4. Michael-ove adicije obuhvata reakciju adicije nukleofilnog agensa

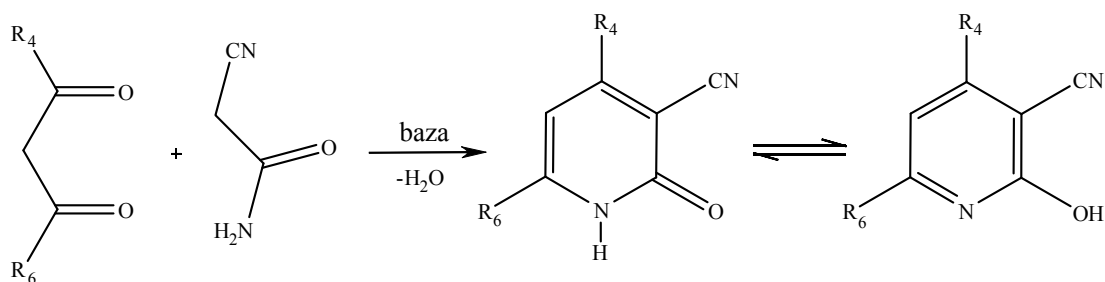
karbanjona tipa $Z-\overset{\ominus}{C}(R_1)(R_2)$ na diketo jedinjenje. Karbanjon sadrži elektron-akceptorsku grupu (Z), koja može da bude: -CHO, -COR, -COOR, -CN, -CONH₂, -NO₂, itd., i koje doprinose stabilizaciji nastalog karbanjona. Kod ovog tipa reakcije nukleofilna čestica ima slobodan elektronski par, kojim se vezuje za jedan od elektrofilnih ugljenika dvostruke veze. Simultano tokom napada, nukleofilni agens izaziva pomeranje π -elektronske gustine dvostruke veze ka drugom karbonilnom ugljeniku, pri čemu se generiše negativno naelektrisanje lokalizovano na kiseoniku karbonilne grupe. Nakon eliminacije vode i ciklizacije, formira se 2-piridonski prsten. Reakcija cijanoacetamida sa 1,3-diketonima je primer široko korišćenog puta za sintezu 3-cijano-2-piridona. U daljem tekstu su diskutovani parametri koji utiču na proizvod primenjene metode sinteza, sa posebnim osvrtom na uticaj strukture diokso jedinjenja na selektivnost reakcije.

1.1.1 Sinteza 3-cijano-2-piridona iz simetričnih 1,3-diketona i cijanoacetamida⁴

Originalna Guareschi-Thorpe-ova sinteza 4,6-dimetil-3-cijano-2-piridona^{5,6} od samog otkrivanja je primenjena za sintezu velikog broja piridona, da bi se kasnija istaživanja proširila na ispitivanja uslova i selektivnosti⁶⁻¹⁰ primenjenog postupka sinteze. Derivati 2-piridona se dobijaju iz acikličnih jedinjenja, reakcijom kondenzacije simetričnih 1,3-dikarbonilnih jedinjenja sa cijanoacetamidima, u baznoj sredini. Hemizam reakcije prikazan je na slici 1.4, pri čemu se dobija jedinstven proizvod ($R_4=R_6$) sa mogućnošću postojanja dva tautomerna oblika, 2-piridona i 2-hidroksipiridina (laktam \rightleftharpoons laktim), čiji doprinos u ravnoteži zavisi od strukture piridona i rastvarača u kome se ravnoteža posmatra.

Kondenzacijom 2,4-pentandiona (acetilaceton) sa cijanoacetamidom u prisustvu kalijum-karbonata i ključalom etanolu, dobija se 3-cijano-4,6-dimetil-2-piridon sa prinosom

od 87 %.¹¹ Prinos 3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona bitno zavisi od rastvarača i vrednosti pH sredine u kojoj se reakcija izvodi.⁴



Slika 1.4 Reakcija kondenzacije 1,3-dikarbonilnih jedinjenja sa cijanoacetamidima u baznoj sredini

Katalizatori za ove reakcije mogu da budu alkalni hidroksidi (natrijum- ili kalijum-hidroksid itd.), alkalni karbonati (kalijum-karbonat, natrijum-karbonat itd.), sekundarni amini (dietilamin, piperidin u alkoholnom rastvoru), katalizatori za međufaznu katalizu (tetrabutilamonijum-halogenidi ili sulfati, trietilbenzilamonijum-halogenidi ili sulfati, itd.).⁴ Ove reakcije se odigravaju pri veoma blagim uslovima i u vodenim rastvorima, tako da se smatra da se mogu odigravati i u prirodi. Bolji prinosi se dobijaju korišćenjem alkalnih karbonata i hidroksida u odnosu na organske amine. Takođe sinteza 3-cijano-2-piridona katalizovana enzimima daje zadovoljavajuće prinose pri blagim uslovima sinteze,¹² i to veće prinose pri upotrebi lipaze iz *Candida Cylindracea* i lipaze iz svinjske jetre.¹³

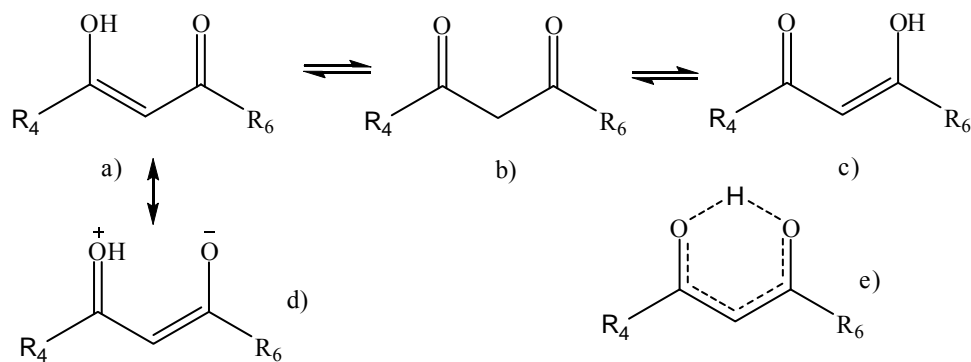
1.1.2. Sinteza 3-cijano-2-piridona iz asimetričnih 1,3-diketona i cijanoacetamida⁴

Sintezom 3-cijano-2-piridona iz nesimetričnih 1,3-diketona ($R_4 \neq R_6$, slika 1.4), sa cijanoacetamidom dobijaju se dva izomerna derivata 3-cijano-2-piridona, u kojima grupe R_4 i R_6 mogu da izmene mesta. Proučavanja ovih kondenzacija pokazuju da prvo reaguje ona karbonilna grupa koja je deficitarnija elektronima, usled elektrostatičkih i elektronskih efekata koji diriguju nukleofilni napad na elektrodeficitarniji ugljenik. Ugljenikov atom karbonilne grupe napadnute u prvom koraku nalazi se u položaju 4 piridinskog jezgra.

Ovakva orijentacija supstituenata u krajnjem proizvodu objašnjava se na osnovu postojanja tautomernih oblika 1,3-diketona u rastvorima. Infracrveni (IR) spektri³ diketona ne pokazuju normalnu apsorpciju konjugovanih ketona, već nam ukazuju na intramolekulsku vodoničnu vezu, stabilizovanu rezonancijom. Konjugacija i doprinos vodonične veze u enolnom obliku pomeraju apsorpciju C=O grupe ka nižim vrednostima, što ukazuje na znatno smanjenu elektronsku gustine karbonilne grupe (slika 1.5 a) i c)).

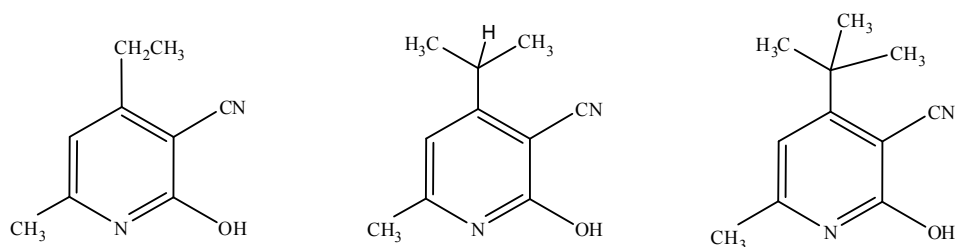
U slučajevima kada je moguće da se nagradi stabilna intramolekulska vodonična veza,³ vodonikov atom se pojavljuje kao član stabilnog šestočlanog prstena, i gradi vodonične veze sa kiseonicima iz obe karbonilne grupe (slika 1.5 e)). Na primeru acetilacetona u kome

se javlja najintenzivnija karbonilna traka (1613 cm^{-1}) koja potiče od $\nu(\text{C}=\text{O}\cdots\text{H})$ iz enolnog oblika (slika 1.5 a) i c)), koga ima 64% na temperaturi od $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (bez rastvarača). Pored nje, na $\sim 1725\text{ cm}^{-1}$ nalaze se i dve znatno slabije trake pripisane karbonilima iz slobodnog oblika (Slika 1.5 b, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{CH}_3$). Do pretpostavljene rezonancione stabilizacije može doći, samo ukoliko ostalih pet članova prstena poseduju *p*-orbitale, tako orijentisane da se može uspostaviti potreban nivo delokalizacije koji doprinosi stabilizaciji tog prstena.



Slika 1.5 Intramolekulska vodonična veza

Orijentacija reakcija u kojoj učestvuju nesimetrični diketoni: 2,4-heksandion,¹⁴ 5-metil-2,4-heksandion¹⁴ i 5,5-dimeil-2,4-heksandion¹⁴ sa cijanoacetamidom daju isključivo proizvod kod koga se voluminoznija alkil-grupa, etil-, izopropil- i terc-butil-, nalazi u položaju 4 piridinovog jezgra, kako je prikazano na slici 1.6.



Slika 1.6 Položaj voluminozne alkil-grupe na prstenu 3-cijano-2-piridona

Na osnovu analize sintetisanog proizvoda, pomoću NMR i MS spektroskopije, nedvosmisleno je potvrđena navedena orijentacija.^{14,15} Prethodni rezultati su ukazivali da se voluminoznija grupa nalazi na ugljeniku 6 piridonskog prstena, mada je utvrđeno da se dobija smeša proizvoda.¹⁶ Poređenjem vrednosti polarnih¹⁷ i sternih¹⁸ vrednosti konstanti alkil-grupa diketona uočava se važnost sternog efekta koji utiče na orijentaciju sinteze. Takođe, enolizacija može imati veoma veliki doprinos. Najstabilnija konformacija diketona je ona u kojoj su keto grupe prostorno najudaljenije. U slučaju da su prisutne voluminozne grupe, enolizacija ima veći doprinos u odnosu na prostorno orijentisanje keto grupa. Na osnovu NMR ispitivanja je pokazano da enolizacija ima veoma značajan efekat u slučaju razgranatih alkil supstituenata,¹⁹ što je i pokazano na osnovu odgovarajućih IR spektara.

Ukupan doprinos navedenih efekata određuje napad nukleofila na karbonilnu grupu koja je u većoj mjeri destabilizovana. Hiperkonjugacija ima veći doprinos kod metil-grupe, u odnosu na razgranate alkil-grupe, što ukazuje da je karbonilna grupa bliže metil-grupi stabilnija i otuda ona ne reaguje u prvom koraku reakcije.¹⁵ Ukoliko je alkil grupa diokso jedinjenja voluminoznija uočava se drastičan pad prinosa proizvoda reakcije.⁴ Prinos proizvoda bitno zavisi od korišćenog katalizatora: najveći prinos je moguće ostvariti u prisustvu kalijum-karbonata i rastvaraču heksanu, a najmanji u prisutvu organskih amina. Ispitivana je i orijentacija supstitucije u reakcijama sinteze 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona iz 1-metil-3-(supstituisanih fenil)-1,3-propandiona sa cijanoacetamidom.²⁰ Odnos izomera u reakcionom proizvodu je određivan na osnovu rezultata ¹H NMR spektroskopije, tj. odnosu integrala koji odgovaraju H(5) vodonocima oba izomera (odnos 4:6 izomera). Zaključeno je da elektronski efekti supstituisanog fenilnog jezgra doprinose elektrofilnosti susjednog karbonilnog ugljenika. Metil-grupa svojim hiperkonjugacionim efektom utiče na elektronska svojstva drugog karbonilnog ugljenika, čime je bitno određena orijentacija nukleofilnog napada. Literaturni rezultati²⁰ ukazuju na to da jake elektron-akceptorske grupe na fenilnom prstenu favorizuju supstituciju u položaju 4 piridonskog prstena, a obratno važi za elektron-donore. Iako se uočava bitan doprinos elektronskih efekata na selektivnost reakcije,²⁰ ne može se zanemariti doprinos drugih faktora na orijentaciju supstitucije.

1.1.3. Mehanizam reakcije kondenzacije 1,3-diketona i cijanoacetamida u prisustvu baznog katalizatora

Mehanizam reakcije kondenzacije acetilacetona i cijanoacetamida u prisustvu baznih katalizatora je detaljno ispitan primenom originalno razvijene UV-vis spektrofotometrijske metode.¹⁵ Razvijena metoda je pružala mogućnost praćenja promene apsorpcije reaktanata i proizvoda, ali za kinetička izračunavanja je bilo moguće koristiti samo promene koncentracija nastajanja proizvoda.¹⁵ Preliminarna istraživanja²¹⁻²³ su ukazivala na složenost reakcionog mehanizma. Potpun dokaz mehanizma je zasnovan na određivanju kinetičkih i termodinamičkih parametra reakcije.¹⁵ Prvi korak reakcije predstavlja kiselo-bazna ravnoteža katalizatora i cijanoacetamida u kome nastaje nukleofilna čestica (slika 1.7). Naredni koraci reakcije obuhvataju Claisen-ovu, Michael-ovu ili Perkin-ovu kondenzaciju, kao i dehidrataciju nastalih intermedijera. Mehanizam reakcije je ispitan na primeru acetilacetona, 5-metilheksan-2,4-diona i 5,5-dimetilheksan-2,4-diona, pri različitim uslovima reakcije (koncentracije i temperature). Detaljna ispitivanja su posvećena reakciji u kojoj učestvuje acetilacetona, zbog veće brzine reakcije, nastajanja samo jednog izomera i sternog faktora koji je minimalan. Utvrđeno je da oba reaktanta, kao i katalizator utiču na brzinu reakcije, čak i pri

malim koncentracijama. Iako je pretpostavljeni mehanizam reakcije ukazivao na reakciju trećeg reda, kinetički podaci su izvanredno korelisani jednačinom kinetičkog zakona drugog reda (korelacioni koeficijenti 0.997-0.999). Takav rezultat je u saglasnosti sa nepromenljivom koncentracijom katalizatora. Usvajanjem koncepta aproksimiranog ravnotežnog stanja, kinetička ispitivanja pri ekvimolarnom odnosu reaktanata, kao i višku reaktanata su ukazivala da je spori korak reakcije napad karbanjona cijanoacetamida na diokso jedinjenje (drugi korak reakcije). Termodinamički parametri ispitivane reakcije takođe ukazuju na činjenicu da je drugi korak reakcije najsporiji stupanj. Na osnovu navedenih rezultata zaključeno je da se reakcija 1,3-diketona sa cijanoacetamidima u prisustvu baze, kao katalizatora, odigrava prema mehanizmu prikazanom na slici 1.7.

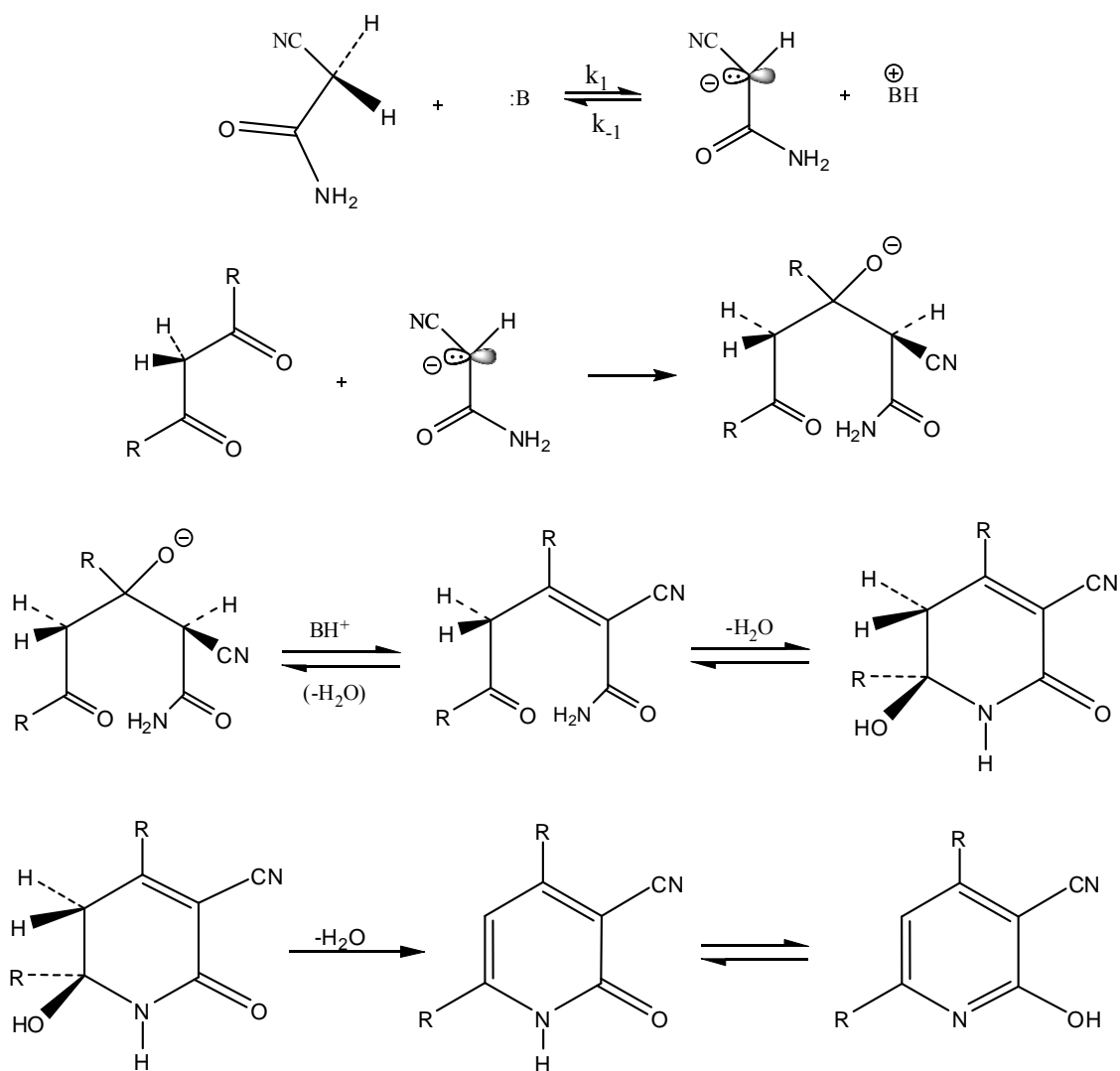
Prvi stupanj reakcije je brz, povratan i pomeren u smeru stvaranja proizvoda. To se može videti iz relativno visoke vrednosti konstante brzine reakcije pri višku cijanoacetamida.

Drugi stupanj reakcije je ciklizacija koja se odigrava nukleofilnim napadom azota amidne grupe na karbonilnu grupu. Ciklizacija je olakšana proton-donorskim efektom katalizatora koji aktivira karbonilnu grupu.

Navedenim istraživanjima je trebalo pokazati da li se odigrava nukleofilna adicija karbanjona na karbonilnu grupu diketo jedinjenja (Knoevenagel-ova kondenzacija), ili nukleofilna adicija karbanjona na dvostruku vezu enolnog oblika diketo jedinjenja. Na ovo pitanje još uvek nije dat definitivni odgovor. Međutim, bez obzira na moguće mehanizme, reakcija karbanjona cijanoacetamida sa karbonilnom grupom diketona, predstavlja najsporiji stupanj reakcije.

Sledeći stupnjevi obuhvataju: protonovanje–dehidrataciju, ciklizaciju i dehidrataciju. Najverovatnije je da su, ova poslednja tri stupnja reakcije spontana i brza.

Pretpostavka o sporom stupnju reakcije može da se potvrdi i visokom negativnom vrednošću entropije aktivacije ($\Delta S = -199 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). Ova činjenica ukazuje na to da je drugi stupanj reakcije spor stupanj, tj. da je u prelaznom stanju potrebna uređena orijentacija molekularnih vrsta koje učestvuju u tom koraku.⁷ Određeni kinetički parametri, zajedno sa podacima, dobijenim IR, ¹H NMR i MS spektroskopije, o strukturi i reaktivnosti proizvoda dobijenih pri kondenzaciji 3,5-heksandiona, 2-metil-3,5-heksandiona i 2,2-dimetil-3,5-heksandiona potvrđuju predloženi mehanizam o sporom stupnju reakcije.

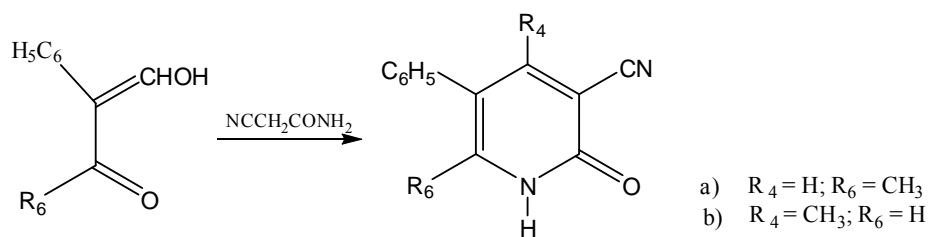


Slika 1.7 Mehanizam bazno katalizovane kondenzacije 1,3-diketona sa cijanoacetamidom

Mnogobrojni primeri sinteza derivata 3-cijano-2-piridona koji polaze iz diketo jedinjenja ukazuju na bitan uticaj strukture reaktanata i uslova reakcije na prinos i strukturu nastalih proizvoda. Takav koncept otvara mogućnost neograničenog planiranja sinteza derivata 3-cijano-2-piridona, što je prikazano u daljem tekstu.

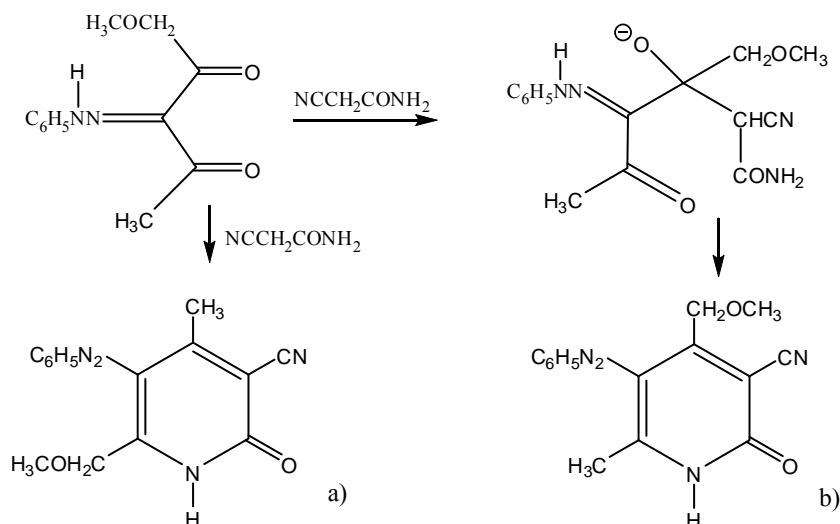
1.1.4. Sinteze 3-cijano-2-piridona iz β -diketona, β -ketoaldehida i malonaldehida

1-Hidroksimetilen-1-fenil-2-propanon može da se kondezuje sa cijanoacetamidom u prisustvu piperidina dajući 3-cijano-6-metil-5-fenil-2-piridon u malom prinosu (slika 1.8). Isti derivat reaguje sa etil-cijanoacetatom u metanolnom rastvoru i prisustvu piperidina dajući 3-karbmetoksi-6-metil-5-fenil-2-piridon.²⁴ Etil-2-keto-3-fenillevulinat i cijanoacetamid u metanolu, uz piperidin kao katalizator daju smešu metil- i etil-3-cijano-6-metil-5-fenil-2-piridon-4-karboksilata.²⁴ 1,3-Difenil-1,2-pentandion i cijanoacetamid u vodenom rastvoru natrijum-karbonata daju 3-cijano-5-fenil-6-(2-feniletil)-2-piridon.²⁵



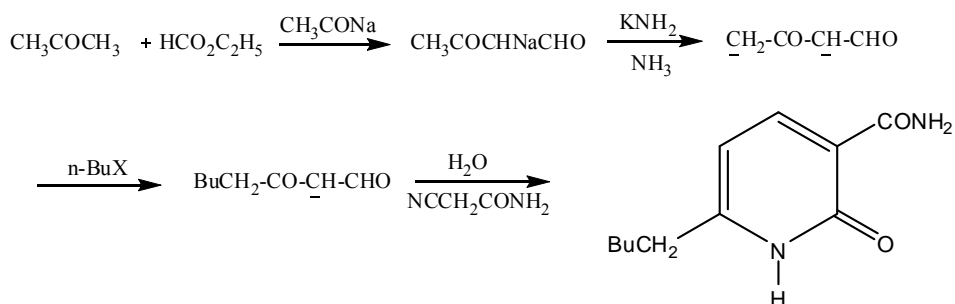
Slika 1.8 Sinteza 3-cijano-4(6)-metil-5-fenil-2-piridona

Reakcija 1-metoksi-3-fenilhidrazon-2,4-pentandiona i cijanoacetamida u prisustvu natrijum-etoksida daje dva moguća proizvoda (slika 1.9), pri čemu se dobija višak 3-cijano-4-metoksimetilen-5-fenilazo-2-piridona²⁶ u reakcionom proizvodu. Pretpostavlja se da induktivni efekat metoksi-grupe čini da je 2-karbonil elektrofilniji, i da prvenstveno nukleofilni napad ide na taj ugljenik.²⁴



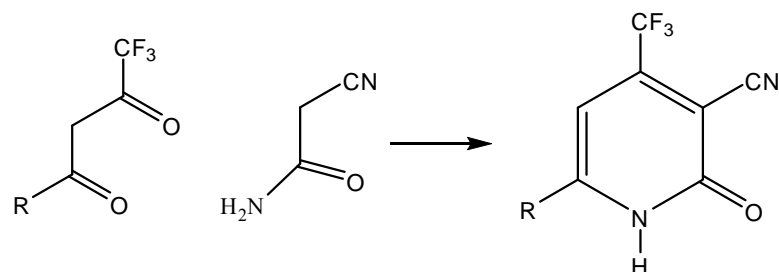
Slika 1.9 Sinteza 3-cijano-4-metoksimetilen-5-fenilazo-2-piridona

Dikarbanjon acetoacetaldehida se alkiluje u γ -položaju dajući odgovarajuće soli 3-ketoaldehida, koje mogu da se prevedu u 3-cijano-2-piridone u reakciji sa cijanoacetamidom. Alkilovanjem, npr. butil-hloridom, dianjona α -benzilacetoacetaldehida i sukcesivnom ciklizacijom cijanoacetamidom u vodenom rastvoru, dobija se 3-karboksamido-6-pentil-2-piridon (slika 1.10).²⁷



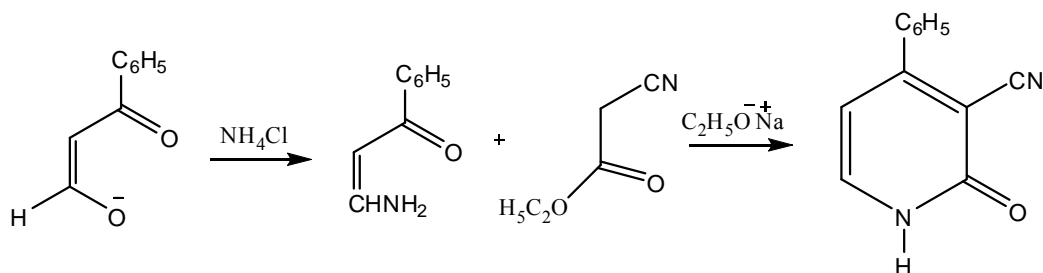
Slika 1.10 Sinteza 3-karboksamido-6-pentil-2(1H)-piridona

Sinteza 3-cijano-4-trifluorometil-2-piridona je izvršena polazeći od trifluorometildiketona ili 4,4,4-trifluoroacetoacetata i cijanoacetamida.²⁸ Elektron-privlačna trifluorometil-grupa aktivira karbonilnu grupu dirigujući nukleofilni napad na γ -ugljenik dajući na taj način 3-cijano-4-trifluorometil-6-alkil-2-piridon (slika 1.11), a ne odgovarajući izomer 3-cijano-6-trifluorometil-4-alkil-2-piridon.²⁸



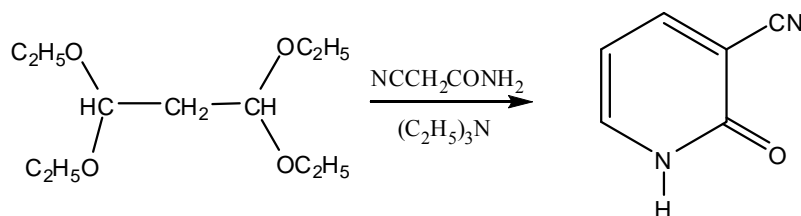
Slika 1.11 Sinteza 3-cijano-4-trifluorometil-6-alkil-2-piridona

Transformacija 3-cijano-6-trifluorometil-4-alkil-2-piridona u analog vitamina B₆ (5-hidroksi-6-metil-4-trifluorometil-3-piridinmetanol), ilustruje primenjivost transformacija derivata 2-piridona.²⁹ Etil-cijanoacetat i 1-amino-2-benzoiletlen mogu da kondezuju u prisustvu natrijum-etoksida dajući 3-cijano-4-fenil-2-piridon (slika 1.12).³⁰



Slika 1.12 Sinteza 3-cijano-4-fenil-2-piridona

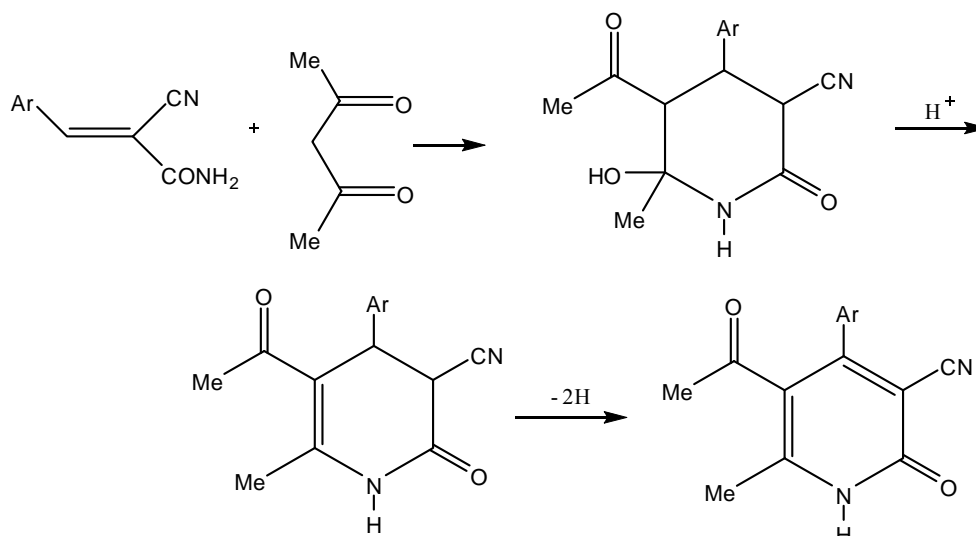
1,1,3,3-Tetraetoksipropan (malondialdehid dietil acetal) i cijanoacetamid u vodenom rastvoru i prisustvu trietilamina daju 3-cijano-2-piridon (slika 1.13).³¹



Slika 1.13 Sinteza 3-cijano-2-piridona iz 1,1,3,3-tetraetoksipropana

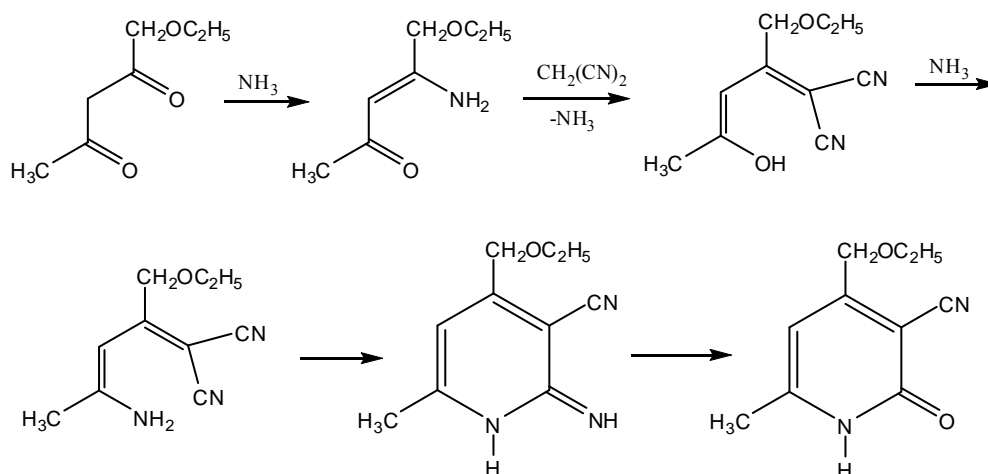
Reakcija između β -dikarbonilnih jedinjenja i cijanoacetamida daje odgovarajuće 3-cijano-2-piridone, koji mogu prevođenjem u 2-halogenenske derivate, i redukcijom u prisustvu 5% Pd/C dati vrlo korisne derivate 3-cijano-4- i 6-supstituisanih piridina.³² Acetoacetamid i acetilacetone u 10% etanolnom HCl daju 3-acetil-4,6-dimetil-2-piridone.³³ 2-Cijano-3-

arilakrilamid i acetilaceton su korišćeni za sintezu 3-cijano-2(1*H*)piridona u kojima je acetil-grupa vezana u položaju 5 piridonskog prstena (slika 1.14).³⁴



Slika 1.14 Sinteza 5-acetil derivata 3-cijano-2-piridona

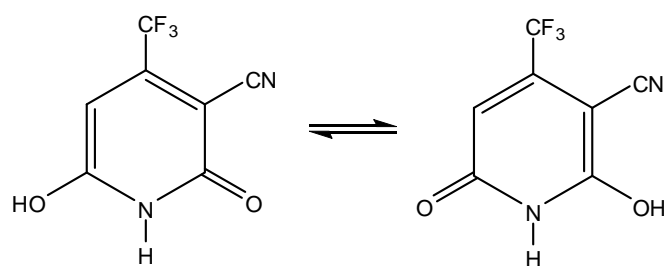
Enamin 1-etoksi-2,4-pentandiona,^{35,36} sintetisan iz etoksiacetonitrila i acetona,³⁷ reaguje sa malonitrilom uz gubitak amonijaka dajući dicijano derivat. Nakon reakcije sa amonijakom i ciklizacije dobija se 2-imino derivat odgovarajućeg piridona, koji hidrolizom daje 3-cijano-4-etoksimetilen-6-metil-2-piridon (slika 1.15).³⁷



Slika 1.15 Sinteza 3-cijano-4-etoksimetilen-6-metil-2-piridona

1.1.5. Reakcija kondenzacije iz derivata β -keto kiselina

Ciklizacije β -keto estara sa cijanoacetamidom ili sa etil-cijanoacetatom i amonijakom daju 5-cijano-6-hidroksi-2-piridone.^{38,39} Etil-4,4,4-trifluoroacetoacetat i cijanoacetamid u prisustvu natrijum-metoksida daju 3-cijano-6-hidroksi-4-trifluorometil-2-piridon. Ovaj piridon tautomerizacijom u čvrstom stanju prelazi u 5-cijano-6-hidroksi-4-trifluorometil-2-piridon (slika 1.16).²⁸

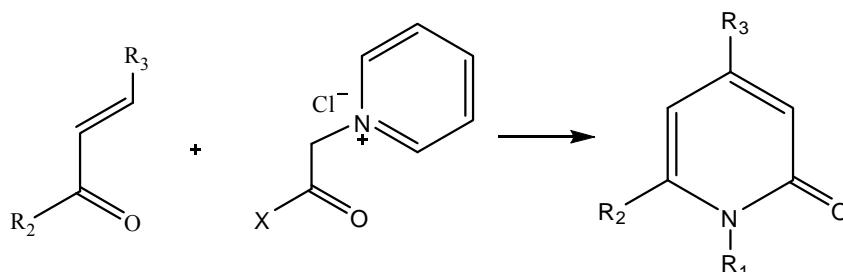


Slika 1.16 Tautomerizacija 5-cijano-6-hidroksi-4-trifluorometil-2-piridona u čvrstom stanju

Izuzetno mali prinosi 6-aril-4-metil-2-piridona se dobijaju reakcijom etil-cijanoacetata, arilmetilketona i amonijum-acetata.⁴⁰ Postupak koji su razvili Hauser i Eby,⁴¹ je korišćen za sintezu supstituisanih 4-fenil-2-piridona, jedinjenja koja su slična streptonigrinu, derivatu koji sadrži hinonsku jedinicu, a proizvodi ga *Streptomyces flocculus*.

1.1.6. Reakcija kondenzacije iz α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja

Jedinjenja tipa 2-piridinijum-acetata ili njihovi *N*-metil derivati u metanolnom rastvoru dimetilamina ili natrijum-hidroksida, reaguju sa benzilidenacetofenonima, benzilidenacetofenonima i cinamaldehydima dajući odgovarajuće 4,6-disupstituisane-2-piridone (slika 1.17).⁴²⁻⁴⁶ Reakcija se najverovatnije odvija prema mehanizmu iniciranom Michael-ovom adicijom i ciklizacijom prstena.

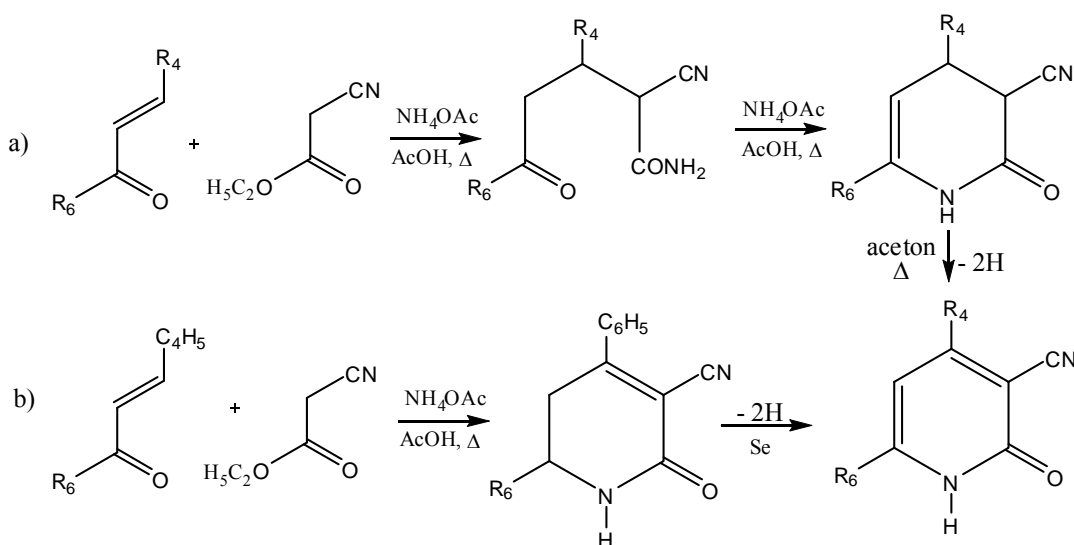


Slika 1.17 Sinteza 4,6-disupstituisani-2-piridona iz α,β -nezasićenih karbonilnih jedinjenja

Sinteza 4,6-di(supstituisani fenil)-2-piridona iz *N*-karbetoksimetil piridinium bromida i amonijum-acetata u sirćetnoj kiselini daje čistiji proizvod⁴⁴ u odnosu na prethodno prikazan postupak. Sinteza 3-cijano-4,6-di(supstituisanih fenil)-2-piridona iz benzilidenacetofenona i amonijum-acetata u sirćetnoj kiselini na 140 °C daje i sporedni proizvod 2,4,6-trifenilpiridin.⁴⁶ Retrokondenzacija benzilidenaetofenona se odvija do benzaldehida i acetofenona, koji dalje reaguje sa benzilidenacetofenomom i amonijum-acetatom gradeći trifenilpiridin prema mehanizmu Chichibabin-ove reakcije, koja uključuje dehidrogenizaciju u poslednjem koraku.⁴⁷

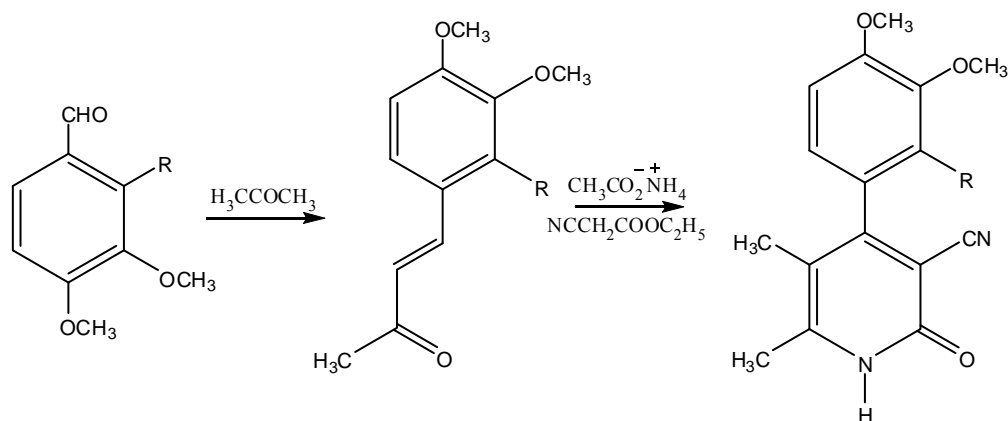
Alkaloid duvana Nicotellin (2,4-di-(3-piridil)piridin), je sintetisan iz 1-(karbamoilmetil)piridinijum-hlorida i proizvoda Claisen-ove kondenzacije između

nikotinaldehida i 3-acetilpiridina.⁴² Vinilketoni, etil-cijanoacetat i amonijum-acetat daju 3-cijano-4,6-disupstituisane-2-piridone reakcijom koja uključuje Majklovu adiciju i dehidrogenizaciju, pri čemu se intermedijarni 3,4-dihidro-2-piridonski derivat nije detektovan. Ako se koristi benzilidenacetofenon u benzenu, reakcija teče prema mehanizmu koji uključuje Knoevenagel-ovu kondezaciju, i tada je moguće izolovati 3-cijano-5,6-dihidro-4,6-difenil-2-piridon, koji se može da dehidrogenizuje u ključalom acetonu do 2-piridona (Slika 1.18, a)).⁴⁸ Kondezacija benzilidenacetofenona i cijanoacetamida u etanolu i prisustvu natrijum-etoksida daje 3-cijano-2-piridon u toku 3 sata, a kondezacija u prisustvu piperidina daje 3,4-dihidro-3-cijano-2-piridon koji može da se dehidrogenuje sa 10% natrijum-hidroksidom ili selenom (Slika 1.18, b)).⁴⁹



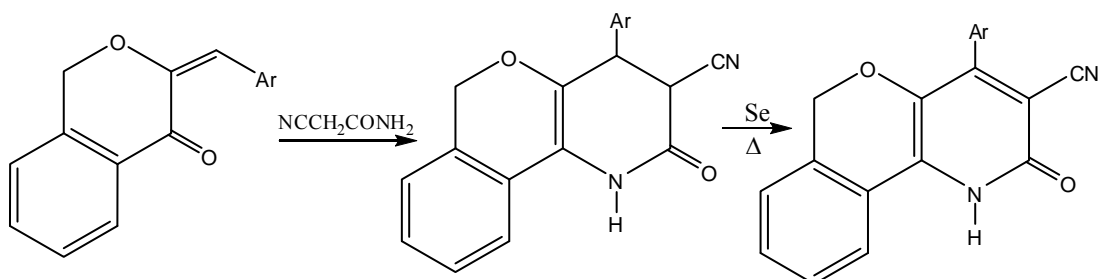
Slika 1.18 Reakcija kondenzacije 3-cijano-4,6-disupstituisanih-2-piridona iz benzilacetofenona

Kondenzacija veratraldehida (3,4-dimetoksibenzaldehid) ili 2-supstituisanih derivata sa etilmetilketonom daje supstituisane vinilketone koji mogu da reaguju sa etil-cijanoacetatom u prisustvu amonijum-acetata dajući 4-aril-3-cijano-5,6-dimetil-2-piridone (slika 1.19).⁵⁰



Slika 1.19 Sinteza 4-aril-3-cijano-5,6-dimetil-2-piridona

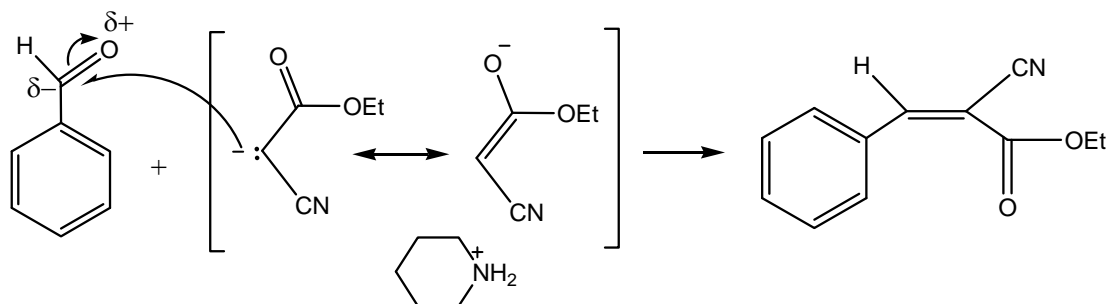
Reakcijom α,β -nezasićenih cikličnih ketona sa cijanoacetamidom ili odgovarajućim estrom mogu da se grade kondezovani prstenovi, cikloaromatični ili heterociklični, a izborom α,β -nezasićenih heterocikličnih sistema mogu se uvoditi novi heterociklični prstenovi koji mogu imati interesantna fiziološka svojstva. 3-Cijano-3,4-dihidroizohromano[3,4-*b*]piridin-2(1*H*)-on ili njegov dehidrogenovan analog se mogu dobiti iz izohroman-4-ona i cijanoacetamida u ključalom etanolu i prisustvu piperidina (slika 1.20).⁵¹



Slika 1.20 Sinteza 3-cijano-3,4-dihidroizohromano[3,4-*b*]piridin-2(1*H*)-on

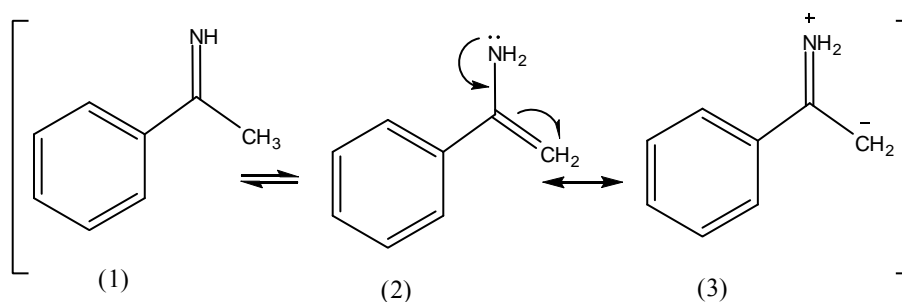
1.2. Reakcija kondenzacije 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata i acetofenona

Sinteza 3-cijano-4,6-disupstituisanih-2-piridona iz 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata i acetofenona se pokazala kao veoma jednostavna metoda koja daje relativno male prinose proizvoda.⁵² Sinteza intermedijarnih 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata, tip Knoevenagel-ove kondenzacije, je postupak koji daje visoke prinose proizvoda, pri čemu se, kao akceptori protona, mogu koristiti neorganske baze i amini (slika 1.21).⁵³⁻⁵⁵



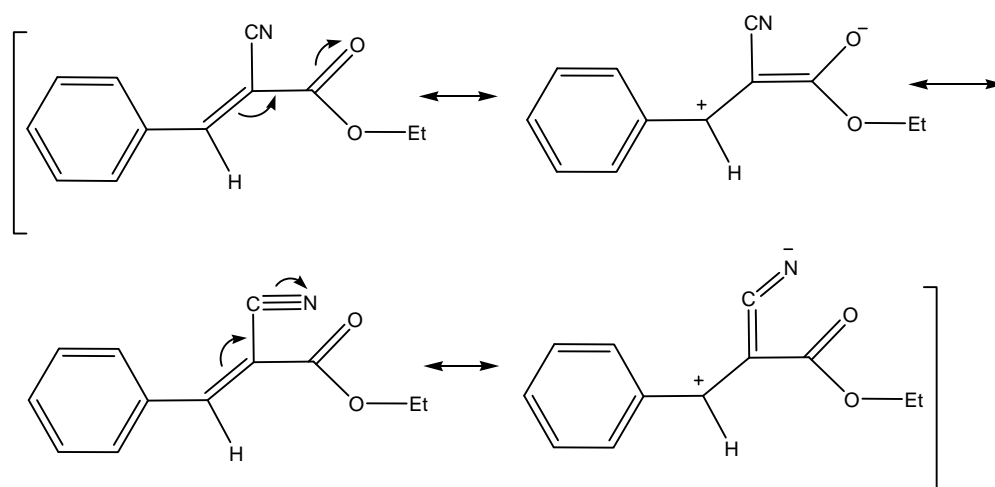
Slika 1.21 Sinteza intermedijarnih 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata

Kondenzacija 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata i acetofenona se izvodi u prisustvu amonijum-acetata, kao izvora amonijaka. U prvom koraku reakcije se, najverovatnije, gradi imin acetofenona (slika 1.22), koji vrši adiciju na β -ugljenikov atom molekula 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata. Rezonancione strukture (2) i (3) (slika 1.22) opisuju delokalizaciju negativnog naelektrisanja (ugljenik nukleofilni centar).



Slika 1.22 Tautomerna ravnoteža imin-enamin i rezonancione strukture imina acetofenona

Nukleofilni napad molekula imina acetofenona, je znatno olakšan izraženim pozitivnim naelektrisanjem na β -ugljenikovom atomu molekula 2-cijano-3-(supstituisanih fenil)akrilata, usled prisustva elektron-akceptorskih grupa: -cijano i -estarske (slika 1.23).

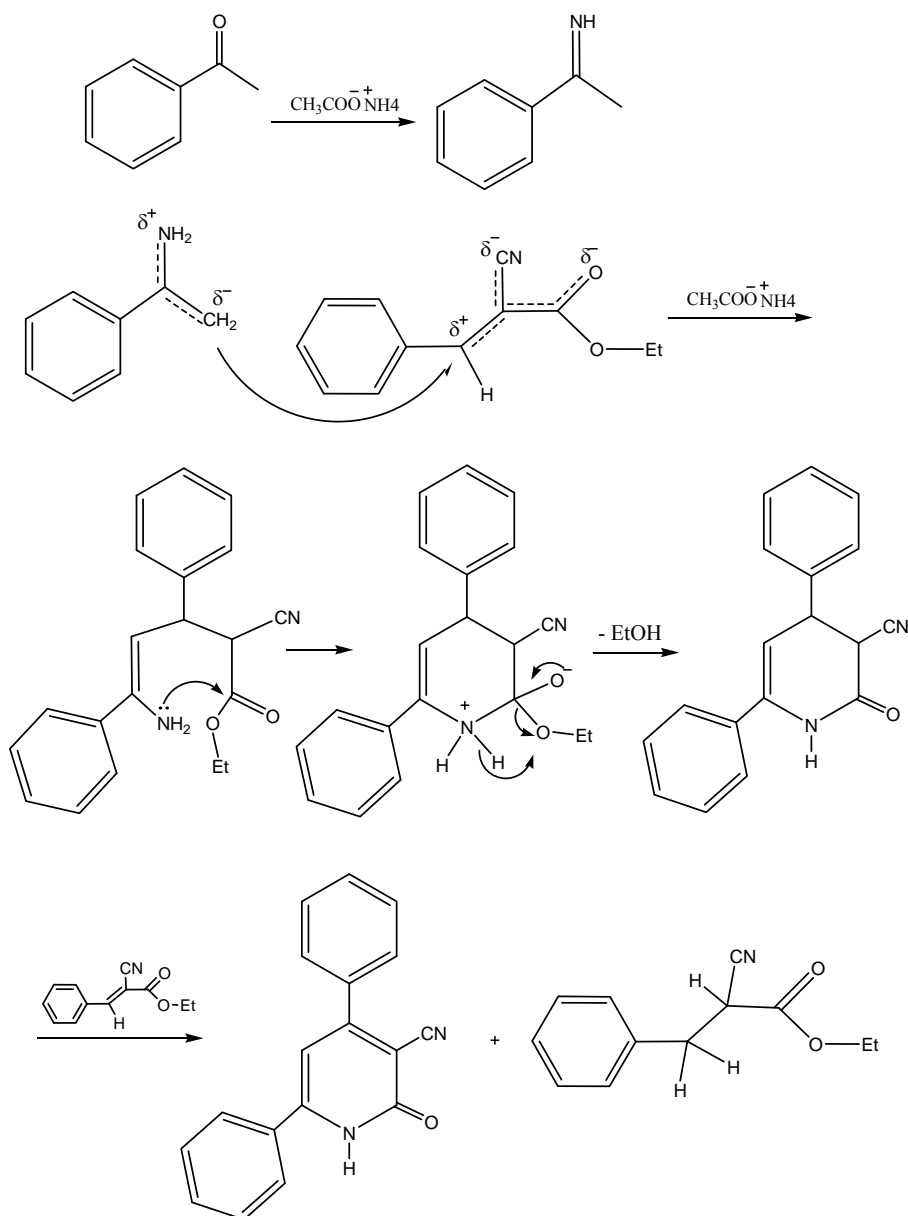


Slika 1.23 Rezonancione strukture molekula 2-cijano-3-fenilakrilata

Sinteza 2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata se može izvoditi bez rastvarača, čime se olakšava uklanjanje katalizatora i prečišćavanje reakcionog proizvoda. Reakcije se izvode u čvrstom stanju ili pri uslovima kada je temperatura reakcione smeše iznad temperature topljenja reaktanata. Knoevenagel-ova reakcija između cijanoacetamida i odgovarajućih aldehida se odigrava u kvantitativnom prinosu u uslovima reakcije u čvrstom stanju, kao i reakcije u rastopu. Da bi se uspešno izvela reakcija u čvrstom stanju neophodno je dovesti trietilamin (katalizator) kao gas, koji se lako može ukloniti zajedno sa stehimetrijskom količinom vode koja se izdvaja u reakciji. Katalizator se može izbeći ako se reaktanti stope na 150-170 °C, pri čemu proizvod direkto kristališe nakon hlađenja.⁵⁶

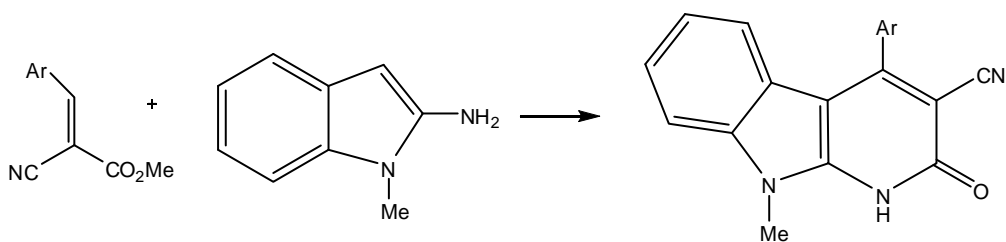
Najverovatniji mehanizam reakcije je prikazan na slici 1.24, kada se u poslednjem stupnju kondenzacije vrši dehidrogenovanje 3,4-dihidro-2-piridinskog derivata do 2-piridona. Mehanizam reakcije nije dokazan, ali je najverovatniji spori stupanj reakcije Michael-ova adicija imino derivata acetofenona na β -ugljenikov atom 2-cijano-3-(supstituisanih

fenil)akrilata (slika 1.24). Detaljno je ispitan mehanizam oksidacije⁵⁷ derivata 1,4-dihidropiridina (proizvodi Hantzsch-ove sinteze) polazeći iz etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata, koji mogu na istovetan način da izvrše oksidaciju dihidro derivata 3,4-dihidro-3-cijano-2-piridona do krajnjeg proizvoda.



Slika 1.24 Mehanizam reakcije dobijanja 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona

Prema pretpostavljenom mehanizmu reakcije (slika 1.24), prvi korak reakcije predstavlja napad enamino derivata na β -ugljenikov atom, što je potvrđeno reakcijom etil-2-cijano-3-arylakrilata i 2-amino-1-metilindola pri čemu nastaje derivat pirido[2,3-*b*]indola,⁵⁸⁻⁹ prikazanoj na slici 1.25.

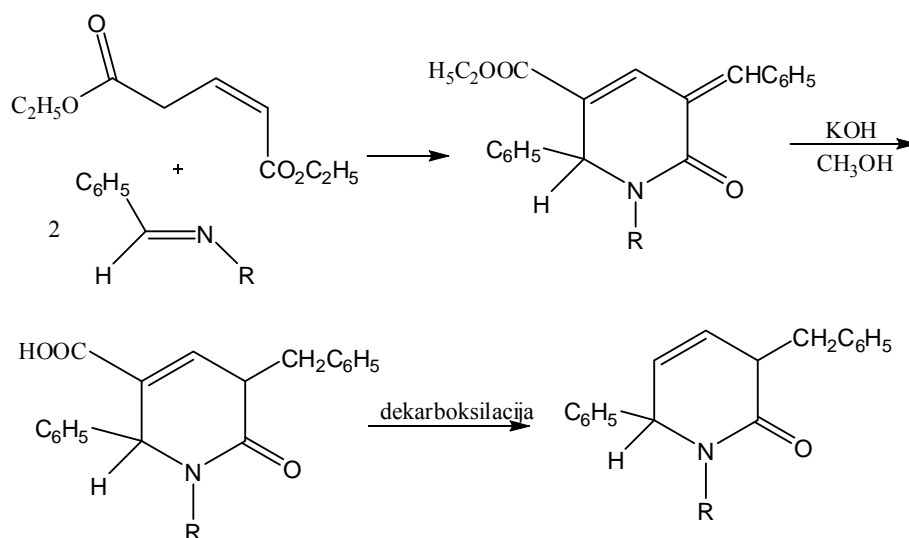


Slika 1.25 Reakcija etil-2-cijano-3-arilakrilata i 2-amino-1-metilindola

Saito i saradnici,⁶⁰⁻¹ su korišćenjem cikličnih ketona proširili sintetske mogućnosti navedene reakcije. Upotrebom navedenih ketona pri sintezi derivata akrilata, sintetisani su derivati 3-cijano-2-piridona, kondezovani cikloaromatični sistemi ili proizvodi koji sadrže cikloalkil supstituent.

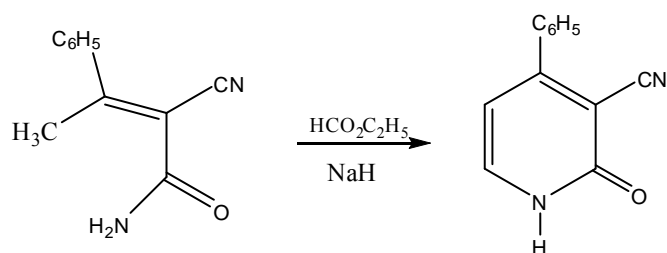
1.3. Reakcije kondezacije iz nezasićenih derivata kiselina

Dietilglutakonat i dva mola *N*-benzilidenmetilamina ($R=CH_3$) ili benzilidenanilina ($R = C_6H_5$) u ksilenu daju 1-supstituisani-3-benziliden-5-karbotoksi-2-okso-6-fenil- Δ^4 -piperidin (na osnovu NMR analize). Zagrevanjem tog jedinjenja u metanolnom kalijum-hidroksidu dobija se 1-supstituisani-3-benzil-5-karboksi-6-fenil-2-piridon, koji dekarboksilacijom daje 1-supstituisani-3-benzil-6-fenil-2-piridon (slika 1.26).⁶²



Slika 1.26 Sinteza 1-supstituisanog-3-benzil-6-fenil-2-piridona

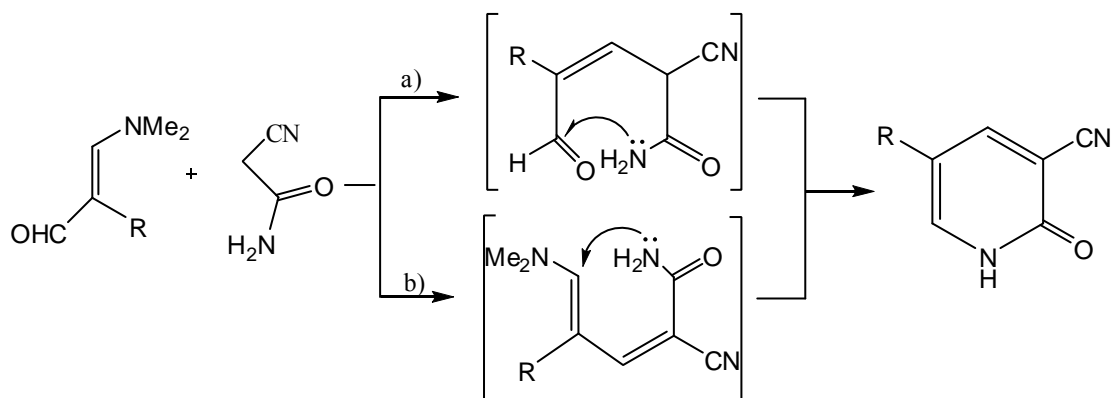
α -Cijano- β -metil- β -fenilakrilimid i etil-fumarat u prisustvu natrijum-hidrida daju 3-cijano-4-fenil-2-piridon (slika 1.27).⁶³



Slika 1.27 Sinteza 3-cijano-4-fenil-2(1*H*)-piridona

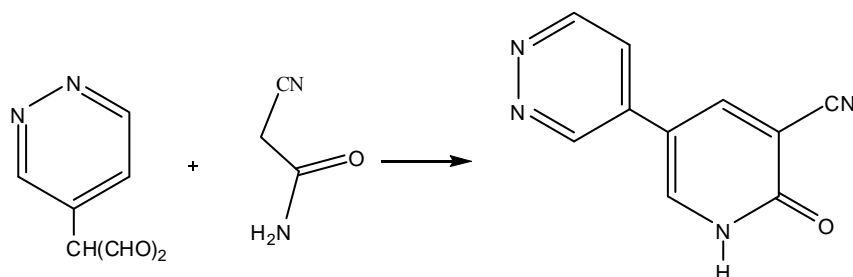
1.4. Reakcije kondenzacije iz β -dimetilaminoketo jedinjenja

Sinteze biološki aktivnih supstanci koje polaze od karbonilnih jedinjenja ili njihovih β -enamino ili alkoksi derivata dobijaju sve veći značaj. Velika reaktivnost navedenih derivata⁶⁴ omogućava planiranje sinteza željenih jedinjenja, kao i postizanje većih prinosa proizvoda reakcije. β -Dimetilaminoakrolein i cijanoacetamid u prisustvu metalnih alkoksida u alkoholu daju 3-cijano-5-supstituisane-2(1*H*)piridone.⁶⁵⁻⁷⁰ Nukleofilna supstitucija dialkilamino grupe karbanjonom cijanoacetamida daje intermedijer koji ciklokondenzacijom između amidne i aldehydne grupe daje krajnji proizvod (slika 1.28).



Slika 1.28 Mogući putevi sinteze 3-cijano-2-piridona iz β -enamino derivata

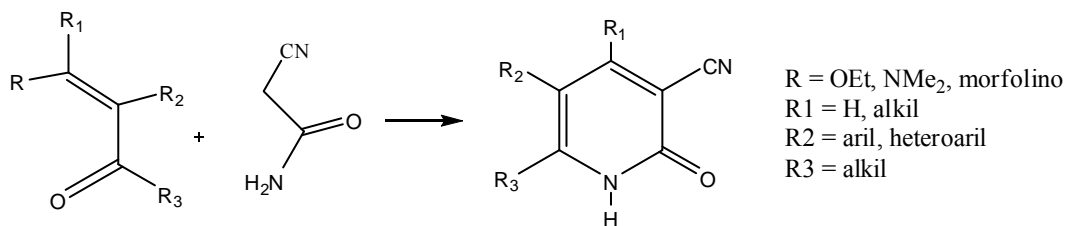
Analogno, 2-okso-(piridazin-4-il)-1,2-dihidripiridin-3-karbonitril se dobija reakcijom 4-piridazindialdehida sa cijanoacetamidom u etanolu u prisustvu natrijum-etoksida (slika 1.29).⁷¹



Slika 1.29 Sinteza 2-okso-(piridazin-4-il)-1,2-dihidripiridin-3-karbonitrila

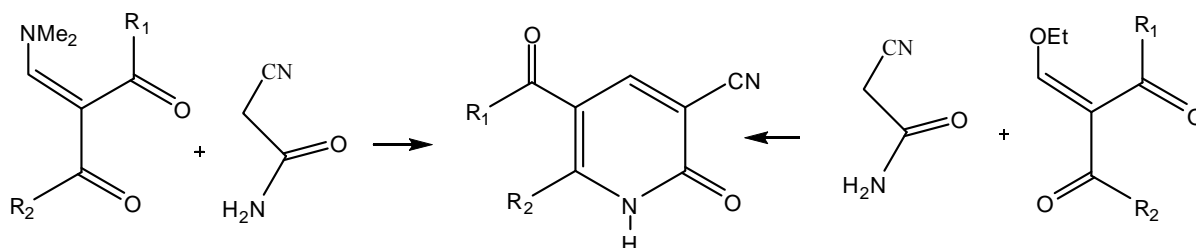
Treba naglasiti da je sinteza derivata 3-cijano-2-piridona ima svoja ograničenja korišćenjem α -supstituisanih β -enamino ili alkoksi ketona. Uspešne sinteze su ostvarene kada

β -enamino keto jedinjenje ima heterociklične grupe na α -položaju supstituisanog etilena, i to ako se sinteza vrši u alkoholu ili DMF-u, u prisustvu natrijum-metoksida ili hidroksida (slika 1.30).⁷²⁻⁸



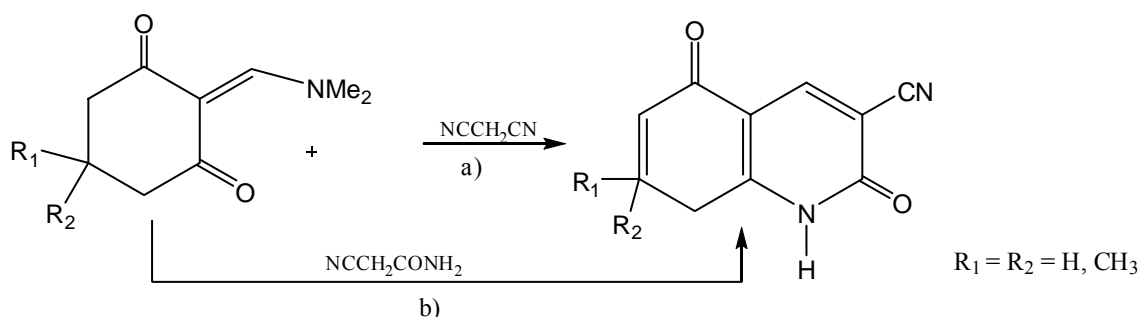
Slika 1.30 Primer sinteza 3-cijano-2-piridona iz β -enamino ili alkoksi derivata

Sinteza 3-cijano-2-piridona koji u položaju 5 imaju supstituisanu karbonilnu grupu se može izvesti reakcijom β -enamino(etoksi)ketona, dobijenih iz simetričnih i asimetričnih diketona, i cijanoacetamida.⁷⁸⁻⁸² Na primer, 2-dimetilaminometilen-1,3-pentandion reaguje sa cijanoacetamidom uz zagrevanje, u struji argona i prisustvu natrijum-hidrida u anhidrovanom tetrahidrofuranu⁸¹ ili DMF-u,⁸² dajući 5-acetil-3-cijano-6-metil-2(1*H*)-piridon (slika 1.31).



Slika 1.31 Sinteza 5-alkilketo derivata 3-cijano-2-piridona iz β -enamino ili alkoksi derivata

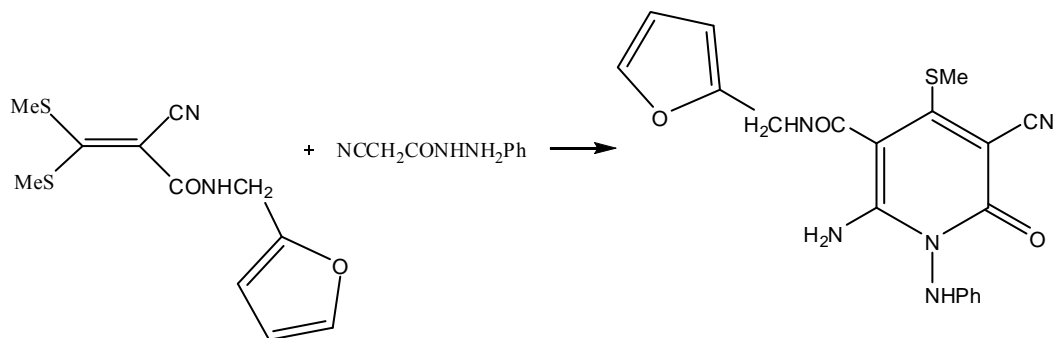
Supstituisani enamini 1,3-cikloheksandiona se uspešno koriste za sintezu piridona koji imaju enonsku strukturu u bočnom prstenu podložnu daljim transformacijama ili hidrogenizaciji do hinolinskih derivata. Dobijaju se reakcijom enamina 1,3-cikloheksandiona sa malonitrilom (Slika 1.32, a)) ili cijanoacetamidom (Slika 1.32, b)), u prisustvu natrijum-etoksida i ključalom etanolu.⁸³⁻⁴



Slika 1.32 Sinteza 5,6-kondezovanih derivata 3-cijano-2-piridona

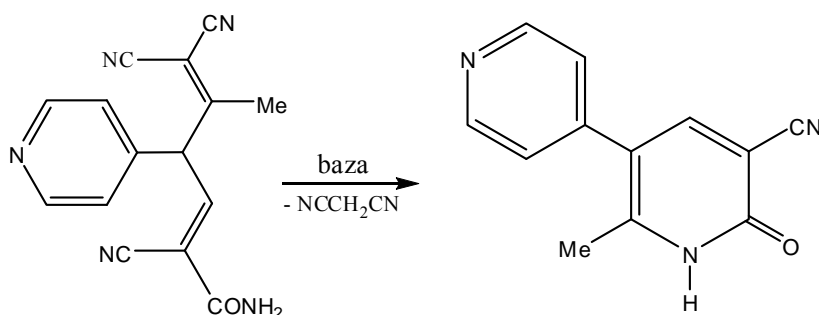
1.5. Reakcije kondezacije iz α,β -nezasićenih nitrila

Interesantna jedinjenja ispitivana u cilju sinteze derivata 3-cijano-2-piridona su α,β -nezasićeni nitrili, jedinjenja koja imaju lako odlazeću grupu u β -položaju, i koja pri kondezaciji sa cijanoacetamidima daju derivate 3-cijano-2-piridona. Tako na primer, *N*-furfurilakrilamid reaguje sa cijanoacetfenilhidrazidom dajući 6-amino-3-cijano-*N*-fenilamino-4-metiltio-5-((*N*-(2-tetrahidrofuril)metilen)aminokarbonil)-2-piridon (slika 1.33).⁸⁵



Slika 1.33 Sinteza 6-amino-3-cijano-*N*-fenilamino-4-metiltio-5-((*N*-(2-tetrahidrofuril)metilen)aminokarbonil)-2-piridona

Ako se u reakciji sa 2-cijanoakrilnim estrom koriste heterosupstituisane ketoni dobijaju se derivati 4*H*-hinolizinona.⁸⁶⁻⁹⁰ Postoje patentni podaci o sintezi 3-cijano-5-(4-piridil)-6-metil-2(1*H*)-piridona (Milrinon, slika 1.34), inhibitora fosfodiesteraze, koji se dobija ciklizacijom tricijano-1,4-dienkarboksamida u prisustvu natrijum-hidroksida, natrijum-karbonata ili natrijum-alkoksida, uz eliminaciju malonitrila, u odgovarajućem alkoholu (slika 1.34).⁹¹

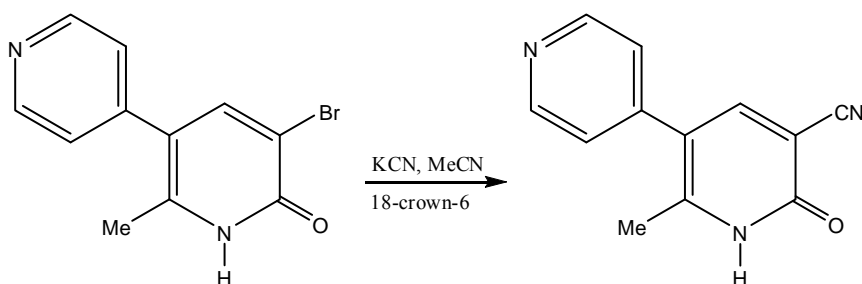


Slika 1.34 Sinteza Milrinona iz tricijano-1,4-dienkarboksamida

1.6. Sinteze 3-cijano-2-piridona iz halogenskih derivata 2-piridona

Nukleofilne supstitucije u seriji halogen supstituisanih 2-piridona mogu se primeniti za sintezu derivata 3-cijano-2(1*H*)-piridona. Nukleofilni reagens može biti derivat alkohola,⁹²⁻³ fenola,⁹⁴⁻⁵ naftola,⁹⁶⁻⁷ hidrohinolina⁹⁸⁻⁹ i hidroksiindola¹⁰⁰⁻¹ u prisustvu alkalnih metalnih hidrida ili hidroksida. Milrinon se može dobiti polazeći od 3-brom-6-metil-5-

(piridin-4-il)-2(1*H*)piridona sa kalijum-cijanidom u acetonitrilu u prisustvu 1,4,7,10,13,16-heksaoksaciklooktadekana (18-crown-6 etar) (slika 1.35).¹⁰²



Slika 1.35 Sinteza Milrinona supstitucijom halogenskog derivata

Zamena halogen u položaju 2 2-halogeno-3-cijanohinolina metoksi grupom daje 2-metoksi derivat koji podvrgnut kiselj hidrolizi daje derivat hinolinona, jedinjenja koja imaju potencijalnu biološku aktivnost.¹⁰³⁻⁴

1.7. Sinteza organskih jedinjenja pomoću mikrotalasa

Uobičajeni načini dovođenja toplote, pri izvođenju hemijskih reakcija, su do sedamdesetih godina bili različiti izvori toplotne energije. Krajem sedamdesetih godina 20. veka, mikrotalaska tehnika je prvo primenjena u neorganskoj hemiji, a od sredine osamdesetih i u organskoj hemiji za izvođenje organskih sinteza. Inače se u nekim drugim oblastima, kao što je prehrambena tehnologija, sama mikrotalaska tehnika primenjuje već skoro pola veka.¹⁰⁵⁻⁶

Primena mikrotalaska tehnike u organskoj hemiji i organskoj hemijskoj tehnologiji se odvijala sporo zbog niske reproduktivnosti rezultata, otežane kontrole, niske bezbednosti kao i zbog nerazumevanja same tehnike. Od sredine devedesetih godina 20. veka, broj publikacija iz ove oblasti se značajno povećao, zbog pojave pristupačne komercijalne mikrotalaska opreme kao i povećanja bezbednosti izvođenjem reakcija u odsustvu rastvarača, a posebno zbog kraćih reakcionih vremena pri izvođenju ovih reakcija.¹⁰⁵

Kraća reakciona vremena kao i sve veći broj reakcija koje se odvijaju uz pomoć mikrotalaska tehnike pogoduju primeni ove tehnike u industriji. Na primer, savremena farmaceutska industrija zahteva stvaranje sve većeg broja novih molekula, što primorava hemičare da koriste veći broj eksperimenata u što kraćem vremenskom periodu.¹⁰⁵ Takođe, mikrotalaska tehnika se koristi i u prehrambenoj industriji kao i u pirolizi otpadnog materijala¹⁰⁶, pripremi uzoraka za analizu¹⁰⁷, ekstrakciji prirodnih jedinjenja¹⁰⁸ i hidrolizi proteina i peptida.¹⁰⁹

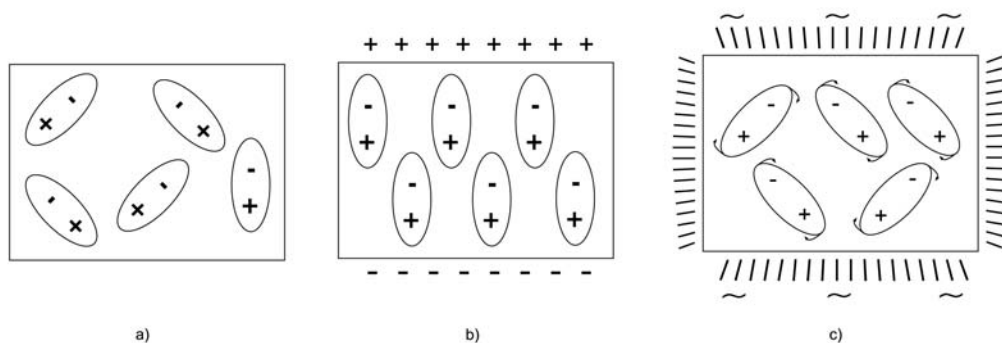
1.7.1. Mikrotalasno zračenje^{105,106,110}

Zagrevanje pomoću mikrotalasa (MT) zasniva se na sposobnosti nekih tečnosti i čvrstih supstanci da prevode elektromagnetno zračenje u toplotu pri čemu dolazi do hemijskih reakcija. U elektromagnetnom spektru, oblast mikrotalasnog zračenja se nalazi između infracrvenog zračenja i radio talasa. Mikrotalasi imaju frekvenciju između 0,3 GHz i 300 GHz, što odgovara talasnim dužinama između 1 cm i 1 m. Većinu frekvencija pokrivaju telekomunikacioni i radarski uređaji.

1.7.2. Interakcije mikrotalasnog zračenja sa materijom^{105,106,110}

Da bi došlo do interakcije neke supstance ili reakcione smeše sa mikrotalasima, tako da dođe do zagrevanja, potrebno je da budu ispunjeni određeni uslovi. Prvo, potrebno je da reakciona smeša sadrži dipolarne molekule ili jone. Samo zagrevanje je posledica dva mehanizma: dipolarne polarizacije i kondukcije.

Dipoli su osetljivi na dejstvo spoljašnjeg električnog polja i pokušavaju da se usklade sa oscilovanjem polja. Polje obezbeđuje energiju, a kretanjem dipoli gube energiju usled trenja, čime dolazi do zagrevanja. Stepem zagrevanja zavisi od prirode dipola i frekvencije primenjene radijacije. Ukoliko je frekvencija previsoka, dipol ne može da prati promene polja, i pošto ne dolazi do kretanja, nema ni zagrevanja. Zagrevanja nema ni ako dipol prati promene polja idealno, što se dešava pri niskim frekvencijama. Pri mikrotalasnog zračenju, dipoli mogu da prate polje i ukoliko su promene dovoljne brze, dipoli ga ne prate idealno, pa to dovodi do zagrevanja (slika 1.36).



Slika 1.36 Efekti električnog polja na orijentaciju dipola: a) dipoli bez dejstva polja b) dipoli pod dejstvom kontinualnog električnog poolja c) dipoli pod dejstvom naizmeničnog električnog polja visoke frekvencije¹¹¹

Drugi mehanizam zagrevanja kondukcijom zasnovan je na kretanju jona usled dejstva mikrotalasnog zračenja i tada je zagrevanje mnogo jače nego što je pri zagrevanju usled dipolarne polarizacije. Zato se supstance i reakcione smeše značajno brže zagrevaju pri

dejstvu mikrotalasnog zračenja. Ovo svojstvo jona se može iskoristiti za poboljšanje zagrevanja nepolarnih rastvarača pri mikrotalasnom zračenju.

Pri poređenju sposobnosti rastvarača za interakciju sa mikrotalasnim zračenjem važna je:

- sposobnost rastvarača da apsorbuju mikrotalasnu energiju,
- njegova sposobnost da apsorbovanu energiju prevede u toplotnu energiju.

Interakcija rastvarača sa mikrotalasnim zračenjem je veoma složena. Ona zavisi od permitivnosti rastvarača, koja zavisi od temperature rastvarača i frekvencije primenjenog polja, kao i od viskoznosti rastvarača, koja je opet funkcija temperature. Ovaj fenomen ima takođe veliki značaj i pri zagrevanju čvrstih materijala kao što su metali i njihovi oksidi.¹¹¹⁻²

Komercijalne i laboratorijske mikrotalasne pećnice za domaćinstvo

Veći broj objavljenih radova baziran je na reakcijama u komercijalnim mikrotalasnim pećnicama za zagrevanje hrane u domaćinstvu (slika 2.1). Glavni razlog za upotrebu ovih pećnica je u njihovoj dostupnosti i niskoj ceni. Upotreba ovih pećnica je veoma rizična za korisnike u organskoj sintezi, jer može dovesti do eksplozija i drugih incidenata, usled slabe kontrole reakcije. Jedan od načina da se ovakvi problemi prevazdju je primena reakcija u kojima se neće koristiti rastvarač i izvodjenje reakcija na čvrstim nosačima kao što su: razne gline, aluminijum(III)-oksid i silicijum(IV)-oksid. Reakcije u odsustvu rastvarača se mogu smatrati bezbednim i za čovekovu okolinu, jer se izbegava upotreba organskih rastvarača i obezbeđuje se lakše prečišćavanje proizvoda reakcije.

Savremene laboratorijske mikrotalasne pećnice imaju širok spektar mogućnosti koje se ogledaju u mogućnosti vođenja i kontrolisanja zadatih reakcionih uslova (slika 1.37). Konstrukcijski su izrađene od različitih materijala, u zavisnosti od namene, i mogu da izdrže sve agresivne uslove u kojima se reakcije izvode. Reakcije se mogu izvoditi prema tačno definisanom metodu (temperatura, vreme, pritisak, redosled i kontrola dodavanje reaktanata), uz mogućnost intenzivnog mešanja kako bi se uspostavio ravnomeran temperaturni gradijent.



Slika 1.37 Laboratorijska mikrotalasna pećnica

Refluksni sistemi

U cilju korišćenja rastvarača u mikrotalasnoj pećnici, bez opasnosti od eksplozija, razvijen je veći broj refluksnih sistema. Neki sistemi predstavljaju modifikovane komercijalne mikrotalasne pećnice za domaćinstvo, dok su druge mikrotalasne pećnice posebno projektovane. Kod refluksnih sistema je mala opasnost od eksplozije jer je to otvoren sistem na atmosferskom pritisku, pa se zapaljive pare rastvarača ne mogu osloboditi unutar mikrotalasne pećnice. Temperatura se ipak ne može povisiti više od 13-26 °C iznad normalne temperature ključanja rastvarača i ostvaruje se samo u kratkom vremenskom periodu (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Temperature ključanja nekih tipičnih polarnih rastvarača (°C)¹¹²

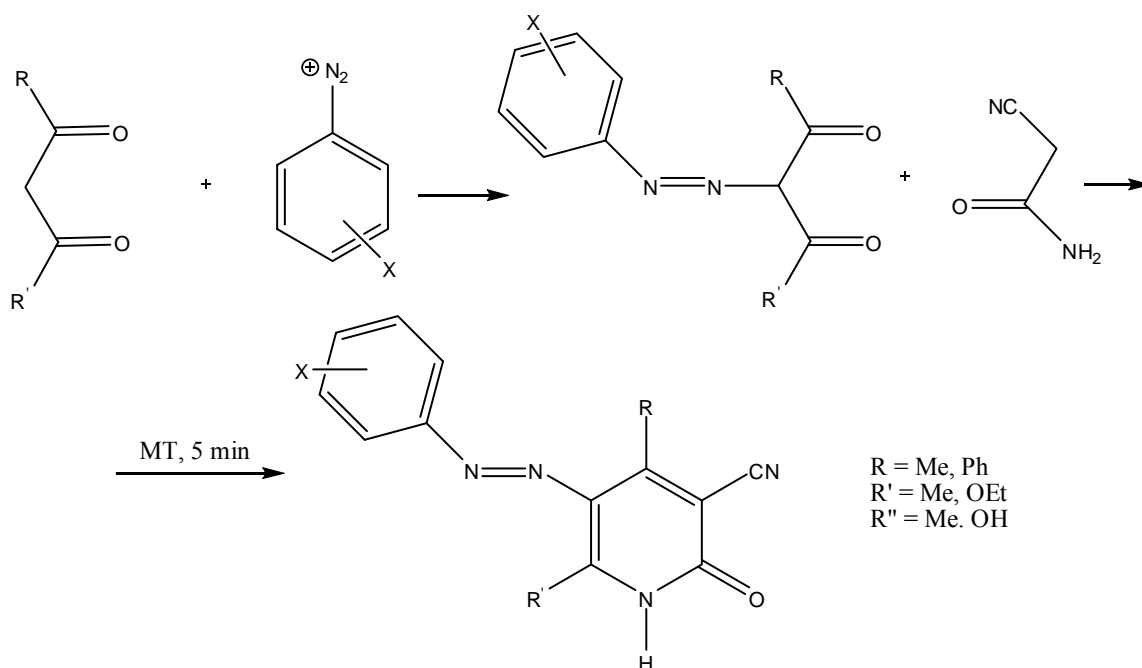
Rastvarač	Pod normalnim uslovima	Pod dejstvom mikrotalasa	Razlika
Voda	100	105	5
Metanol	65	84	19
1-Butanol	117	138	21
1-Pentanol	136	157	21
Etil acetat	77	102	25
2-Butanol	98	127	29
1-Heptanol	176	208	32
Aceton	56	89	33
Tetrahidrofuran	67	103	36
Acetonitril	82	120	38

1.7.3. Ekološki značaj¹¹³

Mikrotalasno zračenje omogućava rad u “suvom medijumu” tj. u odsustvu rastvarača, što je dobro, jer su rastvarači često skupi, otrovni i teško se izdvajaju ako imaju visoku temperaturu ključanja. Odsustvo rastvarača smanjuje rizik od eksplozije u mikrotalasnim aparatima a ujedno se sprečava i zagađenje okoline. Mikrotalasna tehnologija omogućava takodje i izvodjenje reakcija bez metalnih katalizatora, čime se smanjuje velika količina toksičnog otpada. Samo mikrotalasno zračenje nije jonizujuće i ne spada u štetna zračenja. Mikrotalasne sinteze se ubrajaju među metode koje poštuju principe takozvane ”zelene hemije” što predstavlja veliki doprinos i razlog više za orjentisanje ka ovakvom načinu izvodjenja sinteza.

1.7.4 Sinteze 3-cijano-2-piridona pomoću mikrotalasnog zračenja¹¹⁴

Glavna primena mikrotalasnog zračenja u organskoj hemiji, ogleda se u izvodjenju reakcija u cilju postizanja ili većeg prinosa ili kraćeg reakcionog vremena.¹¹⁵⁻⁶ Arilazo piridonske boje se koriste u tekstilnoj industriji i njihova sinteza se može odvijati na dva načina, pri čemu se bolji prinosi dobijaju primenom prvo diazotovanja (slika 1.37):



Slika 1.38 Sinteza azo boje primenom mikrotalasnog zračenja

Značajno skraćanje vremena sinteze, postiže se upotrebom mikrotalasne sinteze u drugom stupnju, kada je reakcija gotova za 5 min uz bolji prinos u odnosu na klasičnu reakciju sa istim katalizatorom (slika 1.38).¹¹⁷⁻⁸

Različiti autori vršili su sinteze piridona uz primenu mikrotalasa. Dr Horst Schmid je patentno zaštitio sintezu 6-hidroksi-4-metil-3-cijano-2-piridona.²⁶ Polazna jedinjenja za ovu sintezu su acetsirćetni etilestar i cijanoacetamid. Kao katalizator korišćen je piperidin. Mikrotalasnim zračenjem jačine 300 W zagrevana je reakciona smeša, u trajanju od pet minuta. Prinos proizvoda, dobijenog pri ovakvim uslovima reakcij, iznosio je 96 %.¹¹⁹

Grupa francuskih i kubanskih autora sintetisala je 5-alkoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropiridon iz Meldrumove kiseline, metilacetoacetata i odgovarajućeg benzaldehida, u prisustvu amonijum-acetata i bez rastvarača. Dobijeni su visoki prinosi, od 81 % do 91 %.¹²⁰ U Indiji su vršene sinteze 4,6-disupstutuisanih-3-cijano-2-piridona, polazeći iz 1,3-diarilpropen-1-ona i cijanoacetamida i katalizator kalijum-hidroksid.¹²¹

1.8. Korelaciona analiza u NMR spektroskopiji¹²²

Korelaciona analiza u NMR spektroskopiji ima za cilj pronalaženje potencijalnih međuzavisnosti NMR podataka kao i zavisnosti NMR podataka sa: (a) molekulskim parametrima (elektronegativnost, jonizacioni potencijal, elektronska gustina, parametri koji karakterišu veze među molekulima); (b) parametrima rastvarača; (c) uobičajenim efektima magnetnog i električnog polja; (d) parametrima strukture i reaktivnosti, koji se nazivaju

konstante supstituenata, odnosno, parametri *linearne korelacije slobodne energije* (engl. LFER: Linear Free Energy Relationship).

Posebnu pažnju zaslužuju korelacije NMR podataka, naročito hemijskih pomaka (δ), primenom principa *linearnih korelacija slobodnih energija* (LFER), i Hammett-ovih σ konstanti¹²³⁻⁴ ili analognih parametara koje su odredili drugi autori.¹²³⁻⁴⁴ Činjenica da su mnogo bolji rezultati postignuti korelacijom NMR hemijskih pomaka (δ) nego konstati sprežanja (J), je posledica zavisnosti konstante sprežanja (J) od s -elektronske gustine na jezgri, odnosno, od prirode orbitalne interakcije na putu na kome se dešava sprežanje. Oba ova faktora smanjuju verovatnoću korelacije sa konstantama supstituenta (σ) koji su, u osnovi, mera lokalne ukupne elektronske gustine. Korelacije hemijskih pomaka (δ) Hammett-ovskog tipa su dale veoma dobre rezultate naročito u oblasti efekata supstituenata u aromatičnim jedinjenjima.

Hammett-ove σ konstante i analogni parametri su od značaja za NMR spektroskopiju zahvaljujući svom *empirijskom* karakteru. Do nedavno je empirijski pristup bio jedini način pronalazjenja makar i polu-kvantitativnog racionalnog tumačenja NMR podataka, a uspešna primena Hammett-ove jednačine na drugim poljima, ukazala je na njenu potencijalnu primenu pri tumačenju fenomena zaklonjenosti jezgra (engl. **nuclear shielding**), a takođe i na *spin*-sprežanje jezgara (engl. **nuclear spin coupling**). Uprkos velikom potencijalu NMR podataka za potpunu karakterizaciju elektronskog uređenja unutar molekula, razvoj prave teorijske osnove daleko zaostaje za dostupnim empirijskim podacima. Osim što su na polju empirijske racionalizacije NMR podataka ostvareni značajni rezultati, razumevanje teorijskih osnova je, takođe, veoma uznapredovalo.

Međutim, većina objavljenih rezultata u oblasti korelacije NMR podataka primenom LFER analize ima dva nedostatka. Prvi se odnosi na znatne poteškoće pri procenjivanju realnih ograničenja ovakvog načina tumačenja NMR podataka, dok se drugi, mnogo značajniji, odnosi na probleme pri tumačenju stvarnog značaja konkretne statističke karakterizacije pretpostavljene korelacije.

Očekivanja da (eventualno) prisutna *linearna* korelacija hemijskih pomaka i parametara strukture i reaktivnosti ima neki stvaran smisao, se zasnivaju na činjenici da i hemijski pomaci i parametri strukture i reaktivnosti zavise od elektronske raspodele u osnovnom (nepobuđenom) stanju molekula, odnosno, od načina na koji prisutni supstituenti utiču na raspodelu elektronske gustine unutar molekula. Mada su Hammett-ove σ konstante određene na osnovu praćenja termodinamičkih ili kinetičkih ponašanja konkretnih izučavanih sistema, one u svakom slučaju karakterišu bilo krajnje bilo prelazno stanje, u odnosu na

pobuđeno/osnovno stanje unutar molekula. Zahvaljujući tome, postoje izvesne teorijske potvrde pretpostavki da su ove, eksperimentalno određene konstante, mera elektronskih promena unutar osnovnog stanja molekula, nastalih kao posledica prisutnog uvedenog supstituenta. Teorijska podloga ovakve pretpostavke je zasnovana na klasičnim elektronskim argumentima i na kvantno-mehaničkoj analizi.

Nuklearna-magnetna rezonancija (NMR) i NMR-spektroskopija¹⁴⁵

Do *nuklearne-magnetne rezonancije* (NMR) dolazi kada se atomska jezgra nekih elemenata, poput jezgara atoma vodonika (¹H), ugljenika-13 (¹³C), azota-14 (¹⁴N), fluora-19 (¹⁹F), fosfora-31 (³¹P), kobalta-59 (⁵⁹Co), izlože dejstvu jakog i homogenog spoljašnjeg magnetnog polja (\vec{B}_0) i istovremeno ozrače elektromagnetnim talasima iz radio-frekventnog (RF) dela spektra ($\lambda > 1$ m). Tom prilikom dolazi do izmene energije između jezgara i radio-frekventnog (RF) zračenja, prilikom koje jedan broj jezgara *apsorbuje*, a preostali broj *emituje* zračenje iste frekvencije (ν). Da bi neko jezgo bilo *spin*-aktivno, odnosno, da bi pod pomenutim uslovima moglo stupiti u rezonanciju sa radio-frekventnim (RF) zračenjem, dotično jezgro mora imati *ugaoni momenat* (spin; \vec{I}) različit od nule. S' obzirom da se *spin*-aktivna jezgra kreću, ona, kao i sve naelektrisane čestice, imaju i *magnetni momenat* ($\vec{\mu}$). Unutrašnje osobine nekog jezgra su okarakterisane ugaonim (\vec{I}) i magnetnim ($\vec{\mu}$) momentom.

Naelektrisane mikročestice, poput *spin*-aktivnih atomskih jezgara i nesparenih elektrona, pod uticajem spoljašnjeg homogenog magnetnog polja (\vec{B}_0), osim što se obrću oko svoje ose, istovremeno se kreću i konusnom putanjom oko pravca spoljašnjeg magnetnog polja (\vec{B}_0). Ovakvo kretanje, nastalo kao kombinacija dejstva ugaonog momenta (\vec{I}) naelektrisane mikročestice i dejstva spoljašnjeg homogenog magnetnog polja (\vec{B}_0), naziva se *precesija* (analogija sa žiroskopom).

Primenom *kvantno-mehaničkog modela* na fenomen *nuklearne magnetne rezonancije*, odnosno, uzimajući u obzir dozvoljene orijentacije spinova atomskih jezgara u magnetnom polju i njihove interakcije sa radio-frekventnim (RF) zračenjem, izvedena je poznata jednačina (1.1) za precesionu frekvenciju *ogoljenog spin*-aktivnog atomskog jezgra (ν):

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (1.1)$$

gde je: ν - precesiona frekvencija *ogoljenog spin*-aktivnog atomskog jezgra (Hz); γ - žiromagnetni odnos ($\text{rad T}^{-1} \text{s}^{-1}$); B_0 - primenjeno stalno magnetno polje (T). Žiromagnetni

odnos (γ), s' obzirom da predstavlja količnik magnetnog (μ) i ugaonog momenta (I) posmatranog jezgra ($\gamma = \mu/I$), fizička je veličina koja karakteriše dotično jezgro. (Izraz *ogoljeno* se odnosi na neko izolovano, hipotetičko *spin*-aktivno atomsko jezgro bez elektronskog omotača i svega onoga što se smatra njegovim okruženjem).

Hemijski pomaci¹⁴⁵

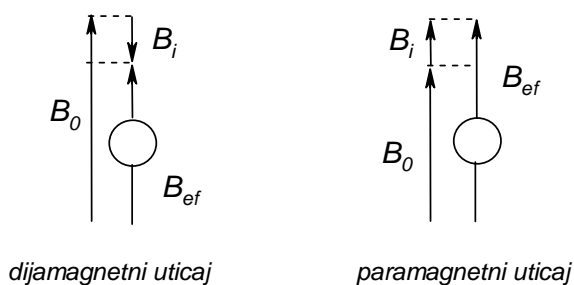
Mogućnost primene NMR spektroskopije za strukturalna određivanja se zasniva na vezi između precesione (rezonancione) frekvencije posmatranog jezgra (ν) i jačine efektivnog magnetnog polja (B_{ef}) koje ono oseća u molekulu. Svako jezgro u molekulu se nalazi u nekom okruženju. Jezgro neposredno okružuje njegov elektronski oblak, dok se u njegovoj blizini nalaze i ostali elektroni, kako iz istog, tako i iz drugih molekula. Svi elektroni iz elektronskog okruženja nekog jezgra, kada se nađu u primenjenom spoljašnjem polju (B_0), indukuju svoja lokalna magnetna polja (B_i) koja su reda veličine ppm-a. Ta indukovana lokalna magnetna polja (B_i) su direktno proporcionalna spoljašnjem polju (B_0):

$$B_i = \sigma \times B_0 \quad (1.2)$$

gde je: B_i - indukovano lokalno magnetno polje (T); B_0 - primenjeno spoljašnje homogeno magnetno polje (T); σ - konstanta proporcionalnosti koja se naziva *konstanta zaštite* (engl. shielding constant), odnosno, *konstanta zaklanjanja* (engl. screening constant). Efektivno magnetno polje (B_{ef}) koje oseća posmatrano jezgro, može se predstaviti jednačinom (1.3):

$$B_{ef} = B_0 - B_i = B_0 - \sigma \times B_0 \quad (1.3)$$

gde je: B_{ef} - efektivno magnetno polje (T).



Slika 1.39 Promena intenziteta efektivnog magnetnog polja (B_{ef}) oko posmatranog jezgra pod uticajem okoline¹⁴⁵

U zavisnosti od predznaka *konstante zaštite* (σ), efektivno magnetno polje oko jezgra (B_{ef}) se smanjuje ili povećava (slika 1.40). Kada konstanta zaštite (σ) ima pozitivan predznak ($\sigma > 0$), efektivno magnetno polje (B_{ef}) se smanjuje i naziva *dijamagnetni uticaj*, i suprotno kada se efektivno magnetno polje povećava naziva se *paramagnetni uticaj*.

Uzevši u obzir gore pomenuto, stvarna precesiona frekvencija nekog spin-aktivnog atomskog jezgra (ν) se dobija kada se u jednačini (1.4), B_0 zameni sa B_{ef} , odnosno:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (1 - \sigma) \quad (1.4)$$

gde je: ν - stvarna precesiona frekvencija *ogoljenog spin-aktivnog* atomskog jezgra (Hz); γ - žiromagnetni odnos ($\text{rad T}^{-1} \text{s}^{-1}$); B_0 - primenjeno stalno magnetno polje (T); σ - konstanta zaštite jezgra.

Hemijskim pomakom, odnosno, *hemijskim pomeranjem* se naziva položaj signala u NMR spektru. Izražava se jedinicama bez dimenzija, tzv. δ -jedicama (ppm), koje su uvedene iz razloga što njihova vrednost ne zavisi od jačine primenjenog magnetnog polja (B_0), odnosno, radne frekvencije instrumenta (ν_0). Bezdimenzione jedinice hemijskog pomaka (δ) se izvode prema jednačini (1.5):

$$\delta = \frac{\nu - \nu_s}{\nu_0} \times 10^6 (\text{ppm}) \quad (1.5)$$

gde je: $(\nu - \nu_s)$ - razlika frekvencije posmatranog signala i standarda (Hz); ν_0 - radna frekvencija instrumenta (Hz).

Kod opisivanja relativnog položaja nekog signala u NMR spektru, još uvek se koriste izrazi (sada već zastareli) poput: *pomeren ka višem magnetnom polju* (engl. upfield ili dijamagnetna pomeranja) što označava nižu frekvenciju (manja δ -vrednost) i *pomeren ka nižem magnetnom polju* (engl. Downfield shift ili paramagnetna pomeranja) – što označava višu frekvenciju (veća δ -vrednost).

Uslovljenost hemijskog pomaka spin-aktivnog atomskog jezgra njegovom strukturnom i stereohemijskom okolinom^{122,145}

Kako je hemijski pomak (δ) nekog *spin-aktivnog* jezgra (N), u direktnoj vezi sa ukupnom zaštitnom konstantom dotičnog jezgra (σ^N), a da bi se izbegle moguće zabune usled sličnosti sa simbolima usvojenim u oblasti *zavisnosti strukture i reaktivnosti*, analiziranju uticaja kombinovanog dejstva više različitih magnetnih uticaja okoline na ukupnu zaštitnu konstantu *spin-aktivnog* jezgra (N) je moguće pristupiti i sa aspekta hemijskog pomaka. Shodno pomenutom, hemijski pomak nekog jezgra (δ^N) se može predstaviti kao zbir četiri različita doprinosa ukupnoj zaštiti jezgra, što je prikazano jednačinom (1.6):

$$\delta^N = \delta_d^{NN} + \delta_p^{NN} + \delta_{lr}^{NN'} + \delta_m^N \quad (1.6)$$

gde je: δ^{NN} - doprinos lokalnog uticaja elektrona sa posmatranog atoma; $\delta_{lr}^{NN'}$ - doprinos elektrona sa ostalih atoma u molekulu; δ_m^N - doprinos medijuma (rastvarača). [Potpisani znaci

d , p i lr , označavaju (respektivno): *dijamagnetni* (engl. diamagnetic), *paramagnetni* (engl. paramagnetic) i *doprinos na daljinu* (engl. long-range)].

1.8.1. Doprinos lokalnog uticaja elektrona sa posmatranog atoma

Lokalni dijamagnetni doprinos

Dijamagnetno kruženje lokalnih elektrona unutar sferno simetričnih orbitala, izazvano primenjenim spoljašnjim magnetnim poljem, za posledicu ima *indukovano* magnetno polje koje se suprotstavlja *spoljašnjem* polju i tako umanjuje njegovo dejstvo na posmatrano jezgro (N). Drugim rečima, jezgro je pod uticajem elektrona koji kruže oko njega delimično *zaštićeno* (zaklonjeno) od dejstva spoljašnjeg polja.¹⁴⁵ Ovaj dijamagnetni doprinos lokalnog uticaja elektrona sa posmatranog atoma (δ_d^{NN}) čini veliki, a često i najveći deo ukupne zaštite jezgra okruženog orbitalama koje imaju sfernu simetriju. On može biti predstavljen jednačinom (1.7), poznatom kao Lamb-ova zavisnost:

$$\delta_d^{NN} = -\frac{e^2}{3mc^2} \sum_i \langle r_i^{-1} \rangle \quad (1.7)$$

gde je: $\langle r_i^{-1} \rangle$ - recipročna vrednost udaljenosti elektrona i od jezgra; e - naelektrisanje elektrona; m - masa elektrona; c - brzina svetlosti u vakuumu.

Iz jednačine (1.7) je očigledno da veličina δ_d^{NN} u velikoj meri zavisi od elektronske gustine oko jezgra i naročito je velika za ona *spin*-aktivna jezgra oko kojih postoji sferna raspodela naelektrisanja.¹⁴⁵ Tako je, na primer, lokalna dijamagnetna zaštita protona ($N = {}^1\text{H}$) daleko veća nego lokalna dijamagnetna zaštita ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) koji spada u *spin*-aktivna jezgra okružena orbitalama aksijalne simetrije.

Ukoliko su ostali faktori koji utiču na veličinu δ_d^{NN} zanemarljivi, za očekivati je da postoji dobra linearna korelacija hemijskog pomaka (δ) sa elektronegativnosti supstituenta/induktivnom konstantom σ_I . Ovakve zavisnosti su veoma eksploatisane kod jednostavnih alifatičnih sistema, pogotovo kada su u pitanju hemijski pomaci protona ($N = {}^1\text{H}$).¹⁴⁶

Lokalni paramagnetni doprinos

Paramagnetni doprinos (δ_p^{NN}) ima pozitivnu vrednost i on remeti lokalnu dijamagnetnu zaštitu jezgra. Posledica je mešanja (preklapanja) ugaonog elektronsko-orbitalnog momenta sa spinskim momentom jezgra¹²² ili drugačije rečeno, posledica je mešanja osnovnih elektronskih energetskih stanja sa pobuđenim,¹⁴⁵ do koga dolazi pod dejstvom primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja. Iako je tačno vrednovanje paramagnetnog doprinosa veoma teško, s' obzirom da zahteva precizne podatke o talasnim

funkcijama pobuđenog stanja,¹⁴⁷ jednačina (1.8) Karplus-a i Pople-a¹⁴⁷ u dovoljnoj meri ilustruje zavisnost paramagnetnog doprinosa (δ_p^{NN}) i elektronske gustine.

$$\delta_p^{NN} = \frac{e^2 \hbar^2}{2m^2 c^2 \Delta E} \langle r^{-3} \rangle_{2p} \sum_{N'} Q_{NN'} \quad (1.8)$$

gde je: $\langle r^{-3} \rangle_{2p}$ - odnosi se na dimenzije atomskih p -orbitala; $\sum Q_{NN'}$ - u opisu osnovnog stanja molekula molekulsko-orbitalnom teorijom sadrži elemente matričnog reda: gustina naelektrisanja-veza i odražava asimetričnu raspodelu orbitalnog naelektrisanja; ΔE - srednja vrednost energije pobuđivanja; $\hbar = h/2\pi$; h - Planck-ova konstanta. Ostali simboli imaju značenje identično onome u jednačini (1.7).

Iz jednačine (1.8) je očigledno da, ukoliko su svi faktori koji utiču na veličinu dijamagnetnog doprinosa (δ_p^{NN}) podjednako važni, ona ne predstavlja linearnu zavisnost. Međutim, uz izvesne aproksimacije je pomenutu zavisnost moguće dodatno uprostiti. Srednja vrednost energije pobuđivanja (ΔE) predstavlja empirijski parametar i obično se, u okviru posmatrane serije jedinjenja (npr. supstituisani derivati benzena), smatra konstantnom veličinom. Dokazano je da parametar $\langle r^{-3} \rangle_{2p}$ zavisi od elektronske gustine.¹⁴⁷ Povećanjem elektronske gustine smanjuje se efektivno naelektrisanje jezgra, što je praćeno širenjem $2p$ -orbitala [npr. u slučaju ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) ili fluora-19 ($N = {}^{19}\text{F}$)], odnosno, linearnim smanjenjem paramagnetnog doprinosa (δ_p^{NN}). Promene unutar parametra $Q_{NN'}$ su manje-više zanemarljive, pogotovo u seriji jedinjenja u kojoj se ista razlikuju samo po prirodi supstituenta. Sveopšti prihvaćeni stav je da se zavisnost paramagnetnog doprinosa (δ_p^{NN}) od elektronske gustine najvećim delom ogleda kroz parametar $\langle r^{-3} \rangle_{2p}$. Svojevrsna potvrda ispravnosti ovakvog stanovišta je postojanje mnogih prihvatljivih linearnih korelacija hemijskih pomaka ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) ili fluora-19 ($N = {}^{19}\text{F}$), sa elektronskom gustinom. Ipak, prisutne poteškoće pri interpretaciji pomenutih korelacija, ukazuju da moguće varijacije unutar parametara: ΔE i $Q_{NN'}$ nisu potpuno bez značaja.

Za protone ($N = {}^1\text{H}$) je paramagnetni doprinos (δ_p^{NN}) veoma mali, s' obzirom da distorzija $1s$ -orbitale nije velika i da najbliža odgovarajuća eksitovana orbitala ($2p$) ima veoma veliki sadržaj energije. Za sva ostala *spin*-aktivna jezgra je paramagnetni doprinos (δ_p^{NN}) znatno veći iz razloga što su kod njih dostupne nisko-ležeće (engl. low-lying) p - i d -orbitale. Tako je za ugljenik-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) ili fluor-19 ($N = {}^{19}\text{F}$), numerička vrednost dijamagnetnog doprinosa (δ_d^{NN}) veća od vrednosti paramagnetnog doprinosa (δ_p^{NN}) i

suprotnog je znaka ali je zato paramagnetni doprinos (δ_p^{MN}) znatno podložniji elektronskim efektima i odgovoran je za promene u hemijskom pomaku. Neka istraživanja ukazuju da, u slučaju ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$), promene unutar dijamagnetnog doprinosa (δ_d^{MN}) mogu imati veću važnost od očekivane.¹⁴⁷

Doprinos elektrona sa ostalih atoma u molekulu

Treći član u jednačini 1.6, odnosno, doprinos elektrona sa ostalih atoma u molekulu ($\delta_{ir}^{NN'}$), obuhvata magnetni poremećaj unutar *spin*-aktivnog jezgra (N) koji nastaje pod uticajem elektrona sa ostalih atoma u molekulu kao i indukovanu cirkulaciju elektrona oko drugih jezgara u molekulu (N'), pod uticajem primenjenog spoljašnjeg homogenog polja (B_0). S' obzirom da doprinos elektrona sa ostalih atoma u molekulu ($\delta_{ir}^{NN'}$) može poticati od *lokalizovanih* (najčešće individualnih veza) i/ili *delokalizovanih* grupa elektrona, ovaj doprinos se može predstaviti jednačinom 1.9:

$$\delta_{ir}^{NN'} = \delta_{loc}^{NN'} + \delta_{deloc}^{NN'} \quad (1.9)$$

gde je: $\delta_{loc}^{NN'}$ - anizotropija unutar dijamagnetne osetljivosti pojedinačnih veza (engl. anisotropy in the diamagnetic susceptibility of the individual bonds); $\delta_{deloc}^{NN'}$ - anizotropija unutar dijamagnetne osetljivosti elektrona u delokalizovanim orbitalama (engl. anisotropy in the diamagnetic susceptibility of the electrons in delocalized orbitals).

Anizotropija unutar dijamagnetne osetljivosti pojedinačne veze $\delta_{loc}^{NN'}$ može biti predstavljena poznatom McConnell-ovom jednačinom (1.10):

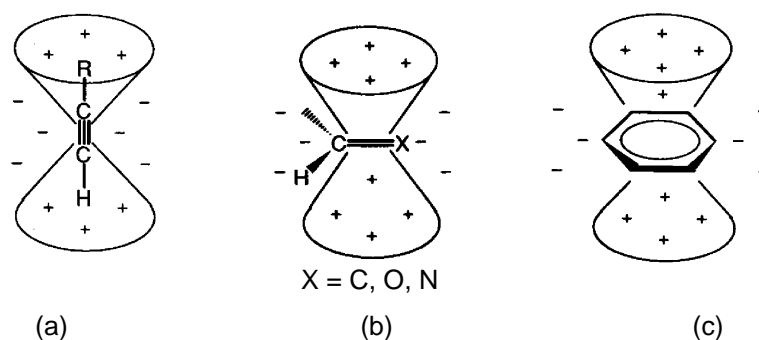
$$\delta_{loc}^{NN'} = \sum \Delta\chi(3\cos^2\theta - 1)/3r^3 \quad (1.10)$$

gde je: $\Delta\chi$ - anizotropija magnetne osetljivosti konkretne veze; r - udaljenost jezgra N od centra veze; θ - ugao između r i veze.

Elektroni iz σ - i π -orbitala koje nisu sferno simetrične indukuju magnetna polja, koja u najvećem broju slučajeva imaju veoma veliki uticaj na efektivno magnetno polje (B_{ef}) koje oseća neko *spin*-aktivno jezgro (N), što je naročito izraženo kod protona ($N = {}^1\text{H}$). Efektivno magnetno polje (B_{ef}) koje oseća neko *spin*-aktivno jezgro (N) je naročito podložno uticaju indukovanih magnetnih polja pokretljivih π -elektrona u nezasićenim jedinjenjima. Pokretljivi π -elektroni pod uticajem spoljašnjeg magnetnog polja (B_0) indukuju magnetna polja čije se dejstvo, na posmatrano *spin*-aktivno jezgro (N), prenosi direktno kroz prostor. Veličina ovog indukovanog magnetnog polja nije ista u svim pravcima i veoma brzo opada sa povećanjem rastojanja ($\propto r^{-3}$). Ovaj efekat spada u grupu *anizotropnih efekata*, s' obzirom da njegova veličina zavisi i od pravca i od rastojanja. Drugim rečima, anizotropne magnetne efekte

pokazuju grupe koje nemaju sfernu raspodelu naelektrisanja. Osim pomenutih, postoje i *izotropni magnetni efekti*, čiji intenzitet zavisi samo od rastojanja i koji se prostiru u svim pravcima podjednako.¹⁴⁵

Teorijski gledano, prilikom sumiranja doprinosa *lokalizovanih* grupa elektrona ($\delta_{loc}^{NN'}$) trebalo bi uzeti u obzir anizotropije svih pojedinačnih veza u molekulu. Međutim, praktično to nije slučaj s' obzirom da je anizotropija nekih veza gotovo zanemarljiva. Tako, na primer, kada se posmatraju efekti supstituenata, u obzir se uzimaju samo novoformirane veze. Magnetni poremećaj unutar *spin*-aktivnog jezgra (*N*) zavisi od njegove udaljenosti od anizotropije pojedinačnih veza ili grupa. Kada je reč o aromatičnim jedinjenjima, pod značajnijim uticajem supstituenta se nalaze samo ona atomska jezgra koja se nalaze u *orto* položaju prema supstituisanoj grupi.



Znakom '+' je prikazana oblast sa povećanom zaštitom (oblast dijamagnetnog dejstva).
Znakom '-' je prikazana oblast sa smanjenom zaštitom (oblast paramagnetnog dejstva).

Slika 1.40 Magnetna anizotropija: (a) trostruke veze; (b) dvostruke veze; (c) u delokalizovanim orbitalama (aromati).

Za razliku od anizotropije unutar dijamagnetne osetljivosti pojedinačnih veza ($\delta_{loc}^{NN'}$), anizotropija unutar dijamagnetne osetljivosti elektrona u delokalizovanim orbitalama ($\delta_{deloc}^{NN'}$) nije prosta suma klasičnih lokalnih doprinosa veze, već je znatno složeniji pojam. Kod aromatskih prstenova, ona potiče od delokalizovanih π -orbitala i zove se *efekat toka prstena* (engl. ring-current effect). Magnetna anizotropija elektrona u delokalizovanim orbitalama aromatičnih sistema, to jest magnetni anizotropni efekat koji utiče na pomeranje aromatskih protona, tesno je povezan sa stepenom aromatičnosti pojedinih jedinjenja. Zahvaljujući tome, NMR spektroskopija se koristi kao eksperimentalna metoda za određivanje aromatičnosti. S' obzirom da prihvaćeni parametri *linearne korelacije slobodne energije* (LFER) sami po sebi ne odražavaju čist magnetni efekat, od velike je važnosti saznanje u kom je stepenu konkretan supstituent na jezgru benzena ili heterocikla, u stanju da svojim efektom magnetne

anizotropije putem ($\delta_{deloc}^{NN'}$), modifikuje delokalizovane π -orbitale i tako utiče na promene u hemijskim pomacima protona ($N = {}^1\text{H}$) ili ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$).

Članovi u jednačini 1.9 ne zavise od prirode *spin*-aktivnog jezgra (N), što znači da će efekat magnetne anizotropije, odnosno doprinos ($\delta_{lr}^{NN'}$), imati isti značaj za sva jezgra iste orijentacije prema nekom udaljenom jezgru (N'). Ovo dalje znači da efekat magnetne anizotropije unutar veze ili delokalizovanih orbitala, ima relativno veći značaj za hemijske pomake protona ($N = {}^1\text{H}$), koji se ispoljavaju samo u veoma malom opsegu, kao posledica promena u lokalnoj dijamagnetnoj zaštiti (δ_d^{NN}). Suprotno tome, u poređenju sa ostalim efektima, doprinos magnetne anizotropije u ukupnoj zaštitnoj konstanti ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) je znatno manji. Relativna hemijska pomeranja različito hibridizovanih ugljenika su u najvećoj meri rezultat delovanja lokalnog paramagnetnog efekta (δ_p^{NN}).

Doprinos medijuma

Četvrti član u jednačini 1.6, odnosno, doprinos medijuma (rastvarača) (δ_m^N), posledica je prisustva medijuma, a tiče se intermolekulskih interakcija tipa: rastvorak-rastvarač (engl. solute-solvent) i rastvorak-rastvorak (engl. solute-solute). Pomenute interakcije je moguće podeliti u nekoliko doprinosa, ali ovde su od interesa samo one koje se odnose na sveukupni poremećaj elektronske raspodele u rastvorku, usled dipolarnih ili disperzionih efekata. Fizičke osobine rastvarača (dielektrična konstanta, sposobnost obrazovanja vodoničnih veza, polarizabilnost) su najvećim delom odgovorne za promene unutar doprinosa lokalnog uticaja elektrona sa posmatranog atoma (δ^{NN}).

Činjenica da se za određivanje hemijskih pomaka (δ) i σ konstanti u praksi koriste različiti rastvarači (respektivno: hloroform- d_1 i ugljentetrahlid; metanol ili vodeni rastvori) ukazuje da su efekti rastvarača od velike važnosti za korelacije između ovih parametara. Pri određivanju hemijskih pomaka (δ) i σ konstanti je nemoguće ukloniti pomenuti apsolutni efekat korišćenih rastvarača (po prirodi različitih), te on gubi na značaju. Za uspešna poređenja preko Hammett-ovskih zavisnosti, mnogo je bitnija doslednost korišćenja izabranog rastvarača unutar serije merenja hemijskih pomaka atomskih jezgara iz istog sistema (molekula).

Interakcije tipa rastvorak-rastvorak često su veoma značajne, posebno za ${}^1\text{H}$ -NMR. Jedan od glavnih nedostataka korelacione analize u NMR spektroskopiji, sa njenih početaka, je što o pomenutim interakcijama nije vođeno računa. Međutim, dotične korelacije je moguće revidirati korišćenjem podataka dobijenih u uslovima beskonačnog razblaženja. Kako su sva *spin*-aktivna jezgra osetljiva na efekte rastvorka i rastvarača, u budućnosti će jedan od

prioriteta svakako biti pokušaj da se parametar koji se odnosi na doprinos medijuma (δ_m^N), u svim Hammett-ovim korelacijama hemijskih pomaka svede na konstantnu veličinu, tako što će se težiti postizanju uslova beskonačnog razblaženja u uobičajenim rastvaračima.

Uticao različiti faktora na hemijski pomak protona i ugljenika-13¹⁴⁵

Jezgra ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) mnogo jače osećaju uticaje supstituenata, nego protoni ($N = {}^1\text{H}$) čija je magnetna okolina mnogo manje osetljiva na efekte supstituenata, s' obzirom da se isti prenose preko ugljenika. Iz tog razloga je spektralna oblast hemijskih pomaka ugljenika-13 (~250 ppm) znatno šira od spektralne oblasti protona (~12 ppm).

Faktori od kojih zavisi elektronska gustina oko protona, direktno su odgovorni za veličinu lokalne dijamagnetne zaštite protona, odnosno, za njegov hemijski pomak (tabela 3). Među one posebno važne se ubrajaju: (a) elektronski efekti supstituenata (induktivni i rezonancioni); (b) tip hibridizacije ugljenika na kome se nalazi proton; (c) mogućnost obrazovanja vodonične veze (posebno važno za protone koji se nalaze na heteroatomima); (d) sterne interakcije Van der Waals-ovog tipa; (e) efekti električnih polja.¹⁴⁵ Kada se *s*-elektronska gustina oko protona smanjuje (kiselost se povećava), smanjuje se i doprinos lokalne dijamagnetne zaštite ukupnoj zaštiti, što ima za posledicu povećanje efektivnog magnetnog polja (B_{ef}) oko protona. Povećanjem efektivnog magnetnog polja (B_{ef}) oko protona, povećava se njegova precesiona frekvencija (ν), odnosno, njegov hemijski pomak. Povećanje *s*-elektronske gustine će za posledicu imati smanjenje hemijskog pomaka protona.

Uticao različiti faktora na hemijski pomak protona

Uticao elektronskih efekata supstituenata

(-I) Elektronegativne grupe: induktivno privlače elektrone, *smanjuju* lokalnu dijamagnetnu zaštitu protona i tako utiču na povećanje njegovog hemijskog pomaka. Ovaj efekat najjače osećaju α -protoni.

(+I) Elektropozitivne grupe: induktivno odaju elektrone, *povećavaju* lokalnu dijamagnetnu zaštitu protona i tako utiču na smanjenje njegovog hemijskog pomaka. Ovaj efekat najjače osećaju α -protoni.

(+R, -I) Sadrže heteroatom direktno vezan za nezasićeni sistem ($X = \text{OR}, \text{NR}_2, \text{Halogen itd.}$), odaju elektrone putem rezonancije, dok ih privlače induktivno. Delokalizacijom slobodnog elektronskog para sa heteroatoma se povećava elektronska gustina na β -ugljeniku što ima za posledicu *povećanje* lokalne dijamagnetne zaštite β -protona, odnosno, smanjenje njegovog hemijskog pomaka. Posebno smanjuju elektronsku gustinu na α -ugljeniku i tako povećavaju hemijski pomak α -protona.

(-R, -I) Privlače elektrone i induktivno i rezonanciono. Smanjuju efektivnu elektronsku gustinu na α - i na β -ugljeniku. Smanjuju lokalnu dijamagnetnu zaštitu protona na pomenutim ugljenicima i tako utiču na *povećanje* njihovih hemijskih pomaka.

Uticao Van der Waals-ovih interakcija

U molekulima krute konformacije sterna interakcija između prostorno bliskih funkcionalnih grupa izaziva deformacije elektronskih oblaka oko njih. To za posledicu ima smanjenje lokalne dijamagnetne zaštite protona koji učestvuju u ovakvim interakcijama (hemijski pomak protona se povećava).

Uticao vodonične veze (značajno za protone vezane za heteroatom)

Naročito dolazi do izražaja u koncentrovanim rastvorima i čistim tečnim uzorcima. Obrazovana vodonična veza delimično sprečava dijamagnetnu cirkulaciju elektrona oko protona. Za posledicu ima *povećanje* hemijskog pomaka vodonično vezanih protona, koji osećaju uticaj dva heteroatoma. Kada u NMR rastvorima postoji ravnoteža između slobodnog oblika molekula i onog sa vodonično vezanim vodonikom, a s' obzirom na veliku brzinu pomenutih procesa, postojaće samo jedan signal karakterističnog protona čiji će hemijski pomak biti između hemijskog pomaka za vodonično vezani i slobodan oblik. Što je razblaženje veće, pomenuti signal je bliži signalu slobodnog oblika. Van der Waals-ova interakcija sa bliskim kiseonicima, takođe, doprinosi smanjenju ukupne zaštite vodonično vezanih protona.

Uticao hibridizacije ugljenika na kome se nalazi proton

Lokalna dijamagnetna zaštita protona se smanjuje sa povećanjem udela *s*-orbitale u hibridnoj orbitali (*sp*, *sp*², *sp*³), s' obzirom da se u istom smeru povećava elektronegativnost ugljenika na kome se on nalazi. Međutim, suprotno očekivanju, hemijski pomaci vinilnih i aromatičnih protona su znatno veći nego hemijski pomaci acetilenskih protona [¹H-NMR: $\delta(\text{=CRH}) > \delta(\text{≡CH}) > \delta(\text{-CR}_2\text{H})$]. Ovo je posledica lokalnog magnetnog anizotropnog uticaja π -elektrona nezasićenih veza i uticaja delokalizovanih π -elektrona u aromatima. Magnetni anizotropni uticaj σ -elektrona jednostruke veze je gotovo zanemarljiv (od značaja je u krutim cikličnim strukturama), u poređenju sa pomenutim uticajem π -elektrona.

Na ukupnu zaštitnu konstantu ugljenika-13 utiče čitav niz raznih faktora, od kojih treba posebno istaći: (a) hibridizaciju posmatranog ugljenika; (b) elektronske efekte supstituenata (induktivni i rezonancioni); (c) sterne interakcije (Gauche efekat); (d) efekti električnih polja; (e) hiperkonjugacija; (f) mezomerne interakcije π -elektronskih sistema; (g)

dijamagnetna zaštita pod uticajem teškog supstituenta; (h) anizotropni efekti susednih grupa; (i) vodonične-veze; (j) izotopni efekat.¹⁴⁵

Uticaj različitih faktora na hemijski pomake ugljenika-13

Uticaj hibridizacije posmatranog ugljenika

Apsolutna vrednost lokalne paramagnetne zaštite ugljenika-13 se smanjuje sa povećanjem radijusa (dimenzija) $2p$ -orbitale. Relativni hemijski pomaci različito hibridizovanih ugljenika-13 su u najvećoj meri rezultat delovanja lokalnog paramagnetnog efekta. Postoji slučajna koincidencija sa relativnim hemijskim pomacima u ^1H NMR spektrima, odnosno, ^{13}C NMR: $\delta(\text{karbonil}) > \delta(=\text{CRH, aromati}) > \delta(\equiv\text{CH}) > \delta(-\text{CR}_2\text{H})$.

Uticaj induktivnog efekta supstituenata

Elektronegativne grupe ($-I$): induktivno privlače elektrone, *smanjuju* dimenzije $2p$ -orbitala α -ugljenika što je uzrok *povećanja* apsolutne vrednosti njegove lokalne paramagnetne zaštite, odnosno, smanjenja njegove ukupne zaštite (povećanja hemijskog pomaka). Shodno načinu prenošenja $-I$ efekta duž ugljeničnog lanca (po teoriji), odnosno, specifičnoj raspodeli naelektrisanja u ugljeničnom nizu, pod uslovom da deluje isključivo $-I$ efekat, očekivalo bi se povećanje ukupne zaštite β -ugljenika (smanjenje hemijskog pomaka) i smanjenje ukupne zaštite γ -ugljenika (povećanje hemijskog pomaka). U n -alkanima su stvarni efekti upravo suprotni. Pomenuto ukazuje da se induktivni efekat supstituenta na hemijske pomake β - i γ -ugljenika (pa čak ni α -ugljenika) ne može posmatrati sasvim izolovano.

Uticaj sternih interakcija

Među najznačajnije svakako spada prostorni sterni uticaj supstituenta ($X = \text{alkil, heteroatom}$) na γ -ugljenik u sinklinalnom (*gauche*) položaju, poznat kao γ -Gauche efekat. Usled sterne kompresije dolazi do polarizacije C,H-veza posmatranog γ -ugljenika, povećava se elektronska gustina na γ -ugljeniku te dolazi do širenja njegovih $2p$ -orbitala. Pomenuto za posledicu ima *smanjenje* apsolutne vrednosti lokalne paramagnetne zaštite posmatranog γ -ugljenika (dijamagnetni efekat), odnosno, smanjenje njegovog hemijskog pomaka. Činjenice da se γ -Gauche efekat ne javlja kod kvaternernog γ -ugljenika i da dolazi do smanjenja lokalne dijamagnetne zaštite protona sa γ -ugljenika (tabela 3, uticaj 2), potvrđuju ovu teoriju. Osim u krutim konformacionim sistemima, u manjoj meri se sreće i kod mobilnih sistema. Heteroatomi kada se nalaze u antiperiplanarnom položaju prema γ -ugljeniku, usled hiperkonjugacije, pokazuju γ -anti efekat.

Uticaj hiperkonjugacije

Kada se nalaze u antiperiplanarnom položaju prema γ -ugljeniku, heteroatomi usled hiperkonjugacije, pokazuju γ -anti efekat. Ovaj dijamagnetni efekat zapravo predstavlja hiperkonjugacionu interakciju slobodnih elektronskih parova heteroatoma (supstituent na α -ugljeniku) sa orbitalom veze između α - i β -ugljenika, što dovodi do povećanja elektronske gustine na γ -ugljeniku (smanjuje mu se hemijski pomak). Zbog izuzetno pogodnih uslova za hiperkonjugaciju (dužine veza heteroatom-ugljenik i dimenzije njihovih orbitala) γ -anti efekat je naročito izražen kod heteroatoma iz prve kratke periode ($X = N, O, F$). U slučaju grupa poput: $X = C(CH_3)_3, Si(CH_3)_3, Ge(CH_3)_3, Sn(CH_3)_3, Pb(CH_3)_3$ γ -anti efekti su paramagnetni. Kada je bilo koji od α -, β - ili γ -ugljenika kvaternerni, pomenuti γ -anti efekat se ne pojavljuje

Uticaj električnih polja

Kod molekula koji sadrže heteroatome, pod uticajem električnog polja dipola veze ugljenik-heteroatom dolazi do polarizacije drugih veza u molekulu (kroz prostor). Što je veza polarizabilnija to je podložnija ovakvoj vrsti uticaja. U vezama koje se nađu pod uticajem električnog polja dipola veze ugljenik-heteroatom, obično je polarizacija takva da se na ugljeniku povećava elektronska gustina (povećava se njegova zaštita), dok se na onom drugom atomu iz dotične veze elektronska gustina smanjuje.

Uticaj rezonancionog efekta supstituenata

Supstituenti koji svojim efektima utiču na raspodelu π -elektronske gustine na nezasićenim ugljenicima, menjaju njihovu lokalnu paramagnetnu zaštitu. Povećanje elektronske gustine oko posmatranog ugljenika ima za posledicu smanjenje apsolutne vrednosti njegove paramagnetne zaštite (manji hemijski pomak) i obrnuto. Posmatraju li se ugljenici iz aromatičnog prstena benzena, efekti supstituenata će se najviše osećati u *orto* i *para* položajima. Pri tome će najveće hemijsko pomeranje imati ugljenici za koje su vezani supstituenti, usled jakih efekata privlačenja elektrona od strane supstituenta ($-I$). Na ugljenik u *orto* položaju će supstituent još dodatno delovati svojim sternim i anizotropnim efektima.

Uticaj teškog atoma

Atomi halogena manifestuju dva suprotna efekta: (a) povlače elektrone induktivno ($-I$) i tako povećavaju lokalnu paramagnetnu zaštitu α -ugljenika što rezultira smanjenjem njegove ukupne zaštite; (b) usled postojanja dijamagnetnih struja elektrona oko halogena dolazi do povećanja lokalne dijamagnetne zaštite α -ugljenika i do povećanja njegove ukupne zaštite. Što atom halogena ima više elektrona, njihova dijamagnetna strujanja su od većeg značaja, pa

preovlađuje drugi efekat (kod broma i joda). Kod manjih atoma, fluora i hlora, je jače izražen induktivni efekat

Uticaj vodonične veze

Ovoj vrsti uticaja je posebno podložan ugljenik koji je vezan za bazan heteroatom koji gradi vodoničnu vezu. Na pomenutom ugljeniku dolazi do smanjenja elektronske gustine, pa on ima nešto veći hemijski pomak u odnosu na isti u slobodnom molekulu.

Uticaj težeg izotopa

Zameni li se neki atom u molekulu njegovim težim izotopom (deuterijumom, ugljenikom-13, kiseonikom-18), doći će do povećanja lokalne magnetne zaštite α - i β -ugljenika, odnosno, do smanjenja njihovih hemijskih pomaka, kao posledica skraćivanja veze ugljenik–teži izotop.

Skalarno sprezanje (kuplovanje) spinova¹⁴⁵

Pojava interakcije spinova susednih *spin*-aktivnih jezgara se naziva *spin-spin*sko sprezanje (engl. spin-spin coupling), skalarno sprezanje (engl. scalar coupling) ili spin-spinosko cepanje (engl. spin-spin splitting). Sprezanje spinova zapravo znači da magnetni momenat jednog spin-aktivnog jezgra modifikuje magnetnu okolinu susednog spin-aktivnog jezgra. Za homo-/heteronuklearno spin-spinosko skalarno sprezanje su odgovorni vezivni elektroni koji se nalaze između *spin*-aktivnih jezgara koja u njemu učestvuju. Bilo da su sprezanja homonuklearna (npr. $A = X = {}^1\text{H}$) ili heteronuklearna (npr. $A = {}^1\text{H}$, $X = {}^{13}\text{C}$), uvek je uticaj jednog jezgra na precesionu frekvenciju onog drugog sa kojim se skalarno spreže, jednak uticaju drugog jezgra na precesionu frekvenciju prvog.

Oblik NMR signala (multiplicitet) je uslovljen prirodom spin-spinoskog sprezanja. Kada je signal sastavljen od dve ili više linija, naziva se multiplom. Da bi NMR signal imao oblik multiploma, neophodno je da spin-aktivna jezgra koja se sprežu imaju različite hemijske pomake (*anizohrona* jezgra) i da budu u određenom međusobnom strukturnom i stereohemijskom odnosu. *Konstantom sprezanja* (nJ , Hz; n je ceo broj koji označava broj hemijskih veza preko kojih se vrši sprezanje), odnosno konstantom kuplovanja (engl. coupling constant), se naziva rastojanje između dve susedne linije multiploma. Ona ne zavisi od primenjenog spoljašnjeg homogenog polja (B_0). Konstanta sprezanja (J) karakteriše jačinu spin-spinoskog sprezanja, koje zavisi od: (a) vrste jezgara koja se sprežu; (b) broja i tipova hemijskih veza preko kojih se sprezanje prenosi; (c) od međusobnog prostornog odnosa jezgara. U zavisnosti od broja hemijskih veza preko kojih se obavlja homo-/hetero-nuklearno spin-spinosko sprezanje dva *spin*-aktivna jezgra, postoji: direktno (preko jedne hemijske veze),

geminalno (preko dve hemijske veze), vicinalno (preko tri hemijske veze) i daljinsko (preko više od tri hemijske veze) sprezanje.

Velika relativna prirodna zastupljenost protona (99,98%) znači da svi molekuli nekog jedinjenja isključivo sadrže vodonikov izotop ^1H , pa je stoga homonuklearno sprezanje tipa proton-proton, osnovna karakteristika ^1H NMR spektara. Poznato je da veličine sprezanja opadaju sa rastojanjem, odnosno, smanjuju se sa povećanjem broja hemijskih veza preko kojih se obavljaju. Tako na primer, veličina geminalnih ($^2J_{HH}$) i vicinalnih ($^3J_{HH}$) proton-protonskih sprezanja ne prelazi 20 Hz. Od daljinskih sprezanja protona su od značaja samo ona koja se vrše preko manje od šest veza, odnosno, sprezanja preko četiri ($^4J_{HH}$) ili pet veza ($^5J_{HH}$), a reda su veličine nekoliko Hz (0-3 Hz).

Sa druge strane, u ^{13}C NMR spektrima nema *homonuklearnog* sprezanja ugljenik-ugljenik, što je posledica male relativne prirodne zastupljenosti izotopa ^{13}C (1,11%). Mala je verovatnoća da se u jedan molekul nekog organskog jedinjenja ugrade dva atoma ugljenika-13 i to na dovoljno bliskom rastojanju da bi se mogla skalarno sprežati. Grupa od nekolicine molekula (nekog organskog jedinjenja) koji sadrže jedan izotop ^{13}C , čini smešu molekularnih oblika koji se međusobno razlikuju samo po položaju na kome se nalazi ugrađeni izotop ^{13}C (*izotopomeri*). Upravo se signali tih izotopomera nekog organskog jedinjenja detektuju u ^{13}C -NMR spektru.

Uzevši u obzir malu relativnu prirodnu zastupljenost ugljenika-13 ($N = ^{13}\text{C}$), odnosno, da su protoni ($N = ^1\text{H}$), čija je relativna prirodna zastupljenost neuporedivo veća, pretežno okruženi *spin*-neaktivnim jezgrima ugljenika-12 ($N = ^{12}\text{C}$; $I = 0$), shvatljivo je zašto *heteronuklearna* sprezanja ugljenika-13 i protona gotovo da ne utiču na izgled ^1H NMR spektara. S' druge strane, jezgra ugljenika-13 se u izotopomerima nalaze okružena protonima, pa je heteronuklearno sprezanje tipa ugljenik-proton veoma zastupljeno u ^{13}C NMR spektrima. Od značaja su: direktna ($^1J_{CH}$), geminalna ($^2J_{CH}$) i vicinalna ($^3J_{CH}$) ugljenik-protonska sprezanja.

Kako su rezultati teorijskih izračunavanja u oblasti konstanti sprezanja (J) uglavnom na nivou kvalitativnih predviđanja, većina korelacija sa konstantama sprezanja je *empirijske* prirode. Pokušaji korelacije konstanti sprezanja sa parametrima poput σ konstanti su dali značajnije rezultate samo u slučaju nekih proton-proton konstanti kuplovanja.¹⁴⁶

1.8.2. Primeri korelacija NMR hemijskih pomaka protona i ugljenika-13 sa prihvaćenim parametrima linearne korelacije slobodne energije¹²²

Sveukupna zavisnost hemijskog pomaka (δ) od elektronske gustine je veoma složena ukoliko se u obzir uzimaju svi članovi iz jednačine 1.6. Opšti osnovni minimum zahteva za

postojanje linearne korelacije hemijskih pomaka (δ) sa elektronskom gustinom je da su doprinosi na daljinu ($\delta_{lr}^{NN'}$) i doprinosi medijuma (δ_m^N) zanemarljivi ili konstantni. U slučaju pomenutih korelacija hemijskih pomaka ugljenika-13 ($N = {}^{13}\text{C}$) ili fluora-19 ($N = {}^{19}\text{F}$) je neophodno dodatno uprošćenje. Ono podrazumeva da se u izrazu za lokalni paramagnetni uticaj elektrona sa posmatranog atoma (δ_p^{NN}), odnosno jednačini 10, važnost pridaje isključivo članu koji se odnosi na dimenzije atomskih p -orbitala $\langle r^{-3} \rangle_{2p}$.

Pokušaj razdvajanja hemijskog pomaka (δ) na σ i π doprinos je veoma složen, s' obzirom na razlike koje postoje između zavisnosti dijamagnetnih i paramagnetnih doprinosa zaštite *spin*-aktivnog jezgra, od σ - i π -elektronske gustine (osetljivosti za ova dva tipa orbitala se razlikuju). Ovaj problem je u izvesnoj meri uprošćen za korelacije hemijskih pomaka (δ) sa Hammett-ovim parametrima, s' obzirom da Hammett-ove σ konstante zapravo predstavljaju kombinaciju σ i π efekata. Međutim, pitanje je da li hemijski pomaci (δ) i σ konstante na isti način odgovaraju pojmovnom razdvajanju elektronskih doprinosa. Primenom dvo-parametarske analize (engl. DSP: Dual Substituent Parameter Analysis), korišćenjem ostalih parametara *linearne korelacije slobodne energije* (LFER) kod kojih su efekti supstituenata na aromatskom jezgru podeljeni na polarne i rezonancione efekte, stvaraju se dodatne mogućnosti, ali i svojevrsne komplikacije pri interpretaciji korelacija ovoga tipa.

Aromatska jedinjenja

U ${}^1\text{H}$ i ${}^{13}\text{C}$ NMR spektroskopiji se prilikom korelacije efekata supstituenata u slučaju aromatskih i heteroaromatskih sistema, koriste jedno-, dvo- i tro-parametarske jednačine koje su prilagođene korelaciji hemijskih pomaka. Jednostavna Hammett-ova jednačina¹²³⁻⁴ (1.11) spada u jedno-parametarske jednačine (eng. single substituent parameter equation – SSP):

$$\delta_x(N) = \rho\sigma_x + h \quad (1.11)$$

gde je: $\delta(N)$ - korelisani hemijski pomak; ρ - mera osetljivosti hemijskog pomaka na efekte supstituenata; σ - konstanta supstituenta; h - odsečak. U jednačini (11) i svim narednim jednačinama umesto hemijskih pomaka može da se pojavljuje vrednost SCS (eng. substituent chemical shift). SCS predstavlja hemijsko pomeranje posmatranog ugljenika izazvano prisutnim supstituentom, i to je ustvari relativna vrednost hemijskog pomeranja datog ugljenika u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

Osnovne konstante supstituenata σ_m i σ_p su određene na osnovu reakcije disocijacije m - i p - supstituisanih benzoevih kiselina u vodi na 25 °C, pri $\rho = 1$ (ρ - reakciona konstanta).

One izražavaju ukupan elektronski efekat supstituenata, koji se manifestuje kroz rezonancioni i polarni efekat. Osnovnu Hammett-ovu jednačinu (1.11) je moguće prilagoditi nekom konkretnom sistemu, korišćenjem analognih parametara: (a) Taft-ovih¹²⁵ σ^0 konstanti za sisteme u kojima ne postoji direktna konjugacija između supstituenta i reakcionog centra; (b) nukleofilnih konstanti supstituenata (σ^-)¹²⁶⁻⁷ za sisteme u kojima postoji direktna konjugacija elektron-akceptorskih ($-R$) *para*-supstituenata sa elektron-bogatim reakcionim centrom; (c) elektrofilnih konstanti supstituenata (σ^+)¹²⁸ za sisteme u kojima postoji direktna konjugacija elektron-donorskih ($+R$) *para*-supstituenata sa elektron-deficitarnim reakcionim centrom.

Među modifikovane Hammett-ove jednačine spadaju: jednačina (1.12) koju su predložili Yukawa i Tsuno¹²⁹⁻³⁰ i jednačina (1.13), Yoshioka i saradnika.¹³¹

$$\delta_X(N) = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^+ - \sigma_X)] + h \quad (1.12)$$

$$\delta_X(N) = \rho [\sigma_X + r(\sigma_X^- - \sigma_X)] + h \quad (1.13)$$

gde je: $\delta(N)$ - korelisani hemijski pomak; ρ - mera osetljivosti hemijskog pomaka na efekte supstituenata; σ - konstanta supstituenta; σ^+ - elektrofilna konstanta supstituenta; σ^- - nukleofilna konstanta supstituenta; r - konstanta koja predstavlja korekciju rezonancione interakcije supstituenta i reakcionog centra; h - odsečak. Taft i Lewis¹³²⁻³ su predložili izraze (1.14) i (1.15) koji omogućavaju kvantitativno razdvajanje ukupnog efekta supstituenata na induktivni i rezonancioni doprinos, kroz konstante σ_m i σ_p :

$$\sigma_m = \sigma_I + \alpha \sigma_R \quad (1.14)$$

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (1.15)$$

Za osnovne Hammett-ove konstante predložena vrednost za prenosni koeficijent $\alpha = 0,33$; za konstante σ^0 $\alpha = 0,50$; za σ^+ i σ^- $\alpha = 0,20$. Znači, na osnovu poznatih konstanti σ , σ^0 , σ^+ , σ^- i σ_I se mogu izračunati vrednosti σ_R , σ_R^0 , σ_R^+ , σ_R^- .

Exner¹³⁴⁻⁵ je prilikom razdvajanja efekata supstituenata pretpostavio da postoji razlika u intenzitetu induktivnog efekta u *meta*- i *para*-položaju (jednačine 1.16 i 1.17). Prenosni koeficijent $\lambda = 1,14$.

$$\sigma_m = \sigma_I + 0,33 \sigma_R \quad (1.16)$$

$$\sigma_p = \lambda \sigma_I + \sigma_R \quad (1.17)$$

Model sistemi (npr. 4-supstituisane biciklo [2.2.2.] oktankarbonske kiseline) u kojima je sprečena svaka rezonanciona interakcija između supstituenta i reakcionog centra su poslužili za određivanje σ_I konstanti.¹³⁶⁻⁴⁰

Od dvo-parametarskih jednačina (engl. dual substituent parameter equation - DSP) treba spomenuti tzv. proširenu Hammett-ovu jednačinu (1.18) koju su predložili Taft i Lewis,¹³² kao i jednačinu (1.19) Swain-Lupton.¹⁴¹⁻²

$$\delta_X(N) = \rho_I \sigma_{IX} + \rho_R \sigma_{RX} + h \quad (1.18)$$

gde je: $\delta(N)$ - korelisani hemijski pomak; σ_I - induktivna konstanta, σ_R - rezonanciona konstanta; ρ_I , ρ_R - relativni udeli induktivnog, odnosno, rezonancionog efekta; h - odsečak.

$$\delta_X(N) = f \mathfrak{S}_X + r \mathfrak{R}_X + h \quad (1.19)$$

gde je: $\delta(N)$ - korelisani hemijski pomak; \mathfrak{S} - konstanta polja; \mathfrak{R} - rezonanciona konstanta; f , r - relativni udeli efekta polja, odnosno, rezonancionog efekta; h - odsečak.

Konstante \mathfrak{S} i \mathfrak{R} su izračunate na osnovu Hammett-ovih konstanti σ_m i σ_p uz pretpostavku da se konstante supstituenata mogu izraziti preko zavisnosti (1.20):

$$\sigma = f \mathfrak{S} + r \mathfrak{R} \quad (1.20)$$

Ovakav pristup bazira se na dve osnovne pretpostavke: (a) $r = 0$ za konstante σ' koje su određene za reakciju jonizacije 4-supstituisanih biciklo [2.2.2] oktankarbonskih kiselina. S obzirom da je svaka konjugacija isključena u ovom sistemu, sledi da je:

$$\sigma' = a \sigma_m + b \sigma_p \quad (1.21)$$

odnosno:

$$\mathfrak{S} = a \sigma_m + b \sigma_p \quad (1.22)$$

(b): Da bi vrednost \mathfrak{R} predstavljala zadovoljavajuću meru rezonancionog efekta supstituenata, bilo je neophodno ukloniti udeo efekta polja iz vrednosti σ_p , odnosno odrediti koeficijent α u jednačini:

$$\sigma_p = \alpha \mathfrak{S} + \mathfrak{R} \quad (1.23)$$

Za koeficijent α je uzeta vrednost od 0,45 pod pretpostavkom da je rezonancioni efekat trimetilamonijumovog-jona kao supstituenta $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+]$ jednak nuli, tj. $\mathfrak{R} = 0$.

Sada su iz jednačine (1.23) na osnovu odgovarajućih σ_p , α i prethodno izračunatih \mathfrak{S} , određene rezonancione konstante supstituenata. I u ovoj interpretaciji elektronskih efekata supstituenata (kao i kod ostalih ovde pomenutih), za vodonik kao supstituent $\mathfrak{S} = 0$ i $\mathfrak{R} = 0$. Uvođenjem semiempirijskog parametra Q , dvo-parametrarske jednačine (1.18) i (1.19) postaju tro-parametrarske (1.24) i (1.25).¹⁴³

$$\delta_X(N) = \alpha \sigma_{IX} + \beta \sigma_{RX} + \gamma Q_X + h \quad (1.24)$$

$$\delta_X(N) = f \mathfrak{S}_X + r \mathfrak{R}_X + q Q_X + h \quad (1.25)$$

Aromatska jedinjenja pogodna za proučavanje efekata supstituenata na hemijske pomake je moguće predstaviti opštom formulom $X-S-N$.¹²² Tri osnovne komponente su: X - supstituent (promenljiv po tipu i orijentaciji prema N), N - ispitivano jezgro (vezano za S) i S - molekulska osnova koja prenosi efekte. Ukoliko je jezgro benzena molekulska osnova koja prenosi efekte, onda je $S = \phi$. Sve važne modifikacije unutar opšte formule se mogu obuhvatiti formulama: $X-Z-\phi-N$ i $X-\phi-Z-N$.¹²² Komponenta Z predstavlja grupu koja premošćava, a može biti heteroatom, mala grupa (metilenska- ili vinil-) ili drugo benzenovo jezgro.

Dvo-parametarska jednačina sa nelinearnom karakteristikom rezonancionog efekta (engl. dual substituent non-linear resonance equation - DSP-NLR)¹⁴⁴ je uspešan metod za modelovanje efekata na ^{13}C NMR hemijska pomeranja na velikom rastojanju (u supstituisanim aromatskim sistemima), koji pokazuju odstupanje od Hammett-ove korelacije (jednačina (1.11)). Primenom navedenog metoda doprinos rezonancionog efekta ugljenikovog atoma za elektronima se definiše kao njegov zahtev za elektrona tj. kao veličina rezonancione interakcije sa supstituentom.¹⁴⁴ Kvantifikovanje zahteva za elektronima se postiže uvođenjem parametra ϵ , i koji je karakteristika grupe koja je vezana za taj ugljenik (jednačina (1.26)):

$$\delta_X(N) = \alpha\sigma_{IX} + \beta\sigma_{RX}^0 / (1 - \epsilon\sigma_{RX}^0) + h \quad (1.26)$$

Jedinjenja tipa $X-\phi(C)$

Prve ozbiljnije korelacije hemijskih pomaka ugljenika-13 [$\delta(C)$] sa Hammett-ovim σ konstantama su se ticale monosupstituisanih benzena.¹⁴⁹⁻⁵² U ovim sistemima je pronađena dobra veza između efekata supstituenata na *para* ugljenikovom atomu [$\delta(C_p)$] i za njega vezanom protonu [$\delta(H_p)$]. Iako korelacije nisu bile posebno dobre niti sa σ_p konstantama niti sa Taft-ovim rezonancionim parametrima σ_R , ipak su navele na zaključak da je induktivne i anizotropne doprinose u *para* položaju moguće zanemariti. Promene u π -elektronskoj gustini su pripisane isključivo rezonancionom efektu supstituenata. Proširenjem serije uvođenjem novih supstituenata¹⁵³ je potvrđeno da između hemijskog pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] i konstanti σ_R ili σ_R^0 , nedvosmisleno postoji linearna zavisnost. Korelacije sa veličinom [$\delta(C_p) - \delta(C_m)$] su dale nešto bolje rezultate, što je protumačeno u smislu razdvajanja induktivnog i rezonancionog doprinosa hemijskom pomaku *para* ugljenika [$\delta(C_p)$]. Dodatno malo poboljšanje je postignuto primenom metoda dvo-parametarske analize (DSP), primenom σ_I i σ_R konstanti.¹⁵⁴⁻⁵

Gore pomenuto treba uzeti sa izvesnom rezervom, s' obzirom da su ^{13}C -NMR spektri u vreme iz koga datiraju prve značajnije korelacije hemijskih pomaka ugljenika-13 sa

konstantama supstituenata, snimani uz kontinualno ozračivanje uzorka velike koncentracije. Početkom sedamdesetih godina dvadesetog veka, pojavom nove generacije NMR spektrometara je znatno povećana osetljivost detekcije ugljenika-13 i ostalih *spin*-aktivnih jezgara koja imaju slabe magnetne momente i čija je relativna prirodna zastupljenost mala, a samim tim su i podaci sadržani u spektrima postali znatno verodostojniji.

Od novijih značajnijih serija podataka vezanih za monosupstituisane benzene svakako treba istaći dobru korelaciju hemijskih pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] (^{13}C NMR, CDCl_3)¹⁵⁶ sa σ_p^+ konstantama Swain-a i Lupton-a¹⁴¹⁻² ($n = 13$, $r = 0,98$). Na osnovu ove korelacije su izračunate nove σ_p^+ za supstituente poput: $\text{N}=\text{C}=\text{O}$, COCl i $\text{C}\equiv\text{CH}$.

Pokušaj da se pronađu analogne zavisnosti hemijskih pomaka *meta* ugljenika [$\delta(C_m)$] sa konstantama supstituenata dale su slabije rezultate. Tako na primer, ne postoji korelacija hemijskih pomaka *meta* ugljenika [$\delta(C_m)$] sa elektronegativnosti supstituenata,¹⁴⁹ niti sa konstantama: σ_I ,¹⁵² σ_m ¹⁴⁸ i σ_m^+ .¹⁵⁷ Međutim, ukoliko se supstituenti sa slobodnim elektronskim parovima (pokazuju $+R$ i $-I$ efekte) posmatraju izdvojeno, hemijski pomaci *meta* ugljenika [$\delta(C_m)$] se veoma dobro korelišu sa σ_m^+ ($n = 6$, $r = 0,978$),¹⁵⁷ dok je u slučaju ostalih supstituenata (pokazuju $-R$ i $-I$ efekte) korelacija sa konstantama σ_m^+ ($n = 5$, $r = 0,902$) loša.¹⁵⁷ Mada ovakvo ponašanje nije sasvim jasno, ono najverovatnije ukazuje da su rezonancioni efekti supstituenata u *meta* položaju značajniji nego što se smatra. Efekat supstituenta na direktno vezane (C_{ipso}) i *orto* (C_o) ugljenike na jezgru monosupstituisanih benzena je po prirodi veoma složen, pa nije verovatna pretpostavka da postoji korelacija hemijskih pomaka pomenutih ugljenika sa Hammett-ovim parametrima. Međutim, hemijski pomaci direktno vezanih [$\delta(C_{\text{ipso}})$] i *orto* ugljenika [$\delta(C_o)$] se dobro korelišu sa semiempirijskim parametrom Q ,¹⁵⁷ koji može biti predstavljen jednačinom (1.27).¹⁵⁸

$$Q = P/Ir^3 \quad (1.27)$$

gde je: P - polarizabilnost; r - dužina C,X -veze (X - atom preko koga je supstituent direktno vezan za benzenovo jezgro); I - prvi jonizacioni potencijal atoma X . Za poliatomske supstituente je parametar Q određen na čisto empirijskoj osnovi. Pretpostavlja se da Q donekle predstavlja meru lokalnih magnetnih efekata. (Parametar Q nema prosto fizičko značenje, već ukazuje na postojanje interakcije između supstituenta i reakcionog centra).

Koristeći kombinaciju parametara: \mathfrak{S} , \mathfrak{R} (respektivno: konstanta polja i rezonanciona konstanta¹⁴¹⁻²) i Q , odnosno, primenom tro-parametarske analize (engl. TPA: Triple-Parameter Analysis) je moguće hemijske pomake svih ugljenika u prstenu *orto*-supstituisanih fluorbenzena uz izvesna podešavanja postaviti na pravu liniju.¹⁵⁸ Međutim, primena ove vrste

analize nema podjednagog smisla za hemijske pomake svih ugljenika u prstenu. Nije realno očekivati da će semiempirijski parametar Q biti statistički značajan za korelacije hemijskih pomaka *para* [$\delta(C_p)$] i *meta* [$\delta(C_m)$] ugljenika. Sa druge strane, korelacija predstavljena jednačinom trostrukog supstituentuskog parametra (1.28) ($n = 11$, $r = 0,909$) pokazuje da u slučaju direktno vezanog ugljenika (C_{ipso}) parametar Q ima stvarni značaj.

$$\delta(C_{ipso}) = 0,38\mathfrak{S} + 37,40\mathfrak{R} - 19,73Q + 44,40 \quad (1.28)$$

Korelacija hemijskih pomaka *orto* ugljenika koja je predstavljena jednačinom (1.29) ($n = 11$, $r = 0,968$) ukazuje da statistički značaj parametra Q i u ovom slučaju postoji.

$$\delta(C_o) = -5,518\mathfrak{S} + 3,043\mathfrak{R} + 6,491Q - 10,870 \quad (1.29)$$

Nije pronađena čvršća veza između parametra Q i paramagnetnog doprinosa u slučaju hemijskih pomaka *orto* vodonika [$\delta(H_o)$] u benzenu, niti *orto* fluora [$\delta(F_o)$] u supstituisanim fluorbenzenima.¹⁵⁸⁻⁶⁰ Činjenica da zavisnost hemijskog pomaka (δ) od semiempirijskog parametra (Q) i konstante polja (\mathfrak{S}) nije istog znaka u svim slučajevima, verovatno ukazuje da semiempirijski parametar predstavlja neku vrstu alternativnog induktivnog efekta, koji je samo delom sadržan u konstanti polja (\mathfrak{S}).

Supstituisani bifenili su se pokazali kao veoma interesantan sistem. Hemijski pomaci *para* [$\delta(C_p)$] i *meta* [$\delta(C_m)$] ugljenika (u acetonu) su korelisani sa elektrofilnim konstantama, respektivno: σ_p^+ i σ_m^+ .¹⁵⁷ Korelacija $\delta(C_p)$ sa konstantama σ_p^+ je dala odlične rezultate ($n = 12$, $r = 0,993$). U slučaju $\delta(C_m)$ je korelacija sa konstantama σ_m^+ bila veoma loša ($n = 12$, $r = 0,406$), osim kada su supstituenti sa slobodnim elektronskim parovima (kao kod monosupstituisanih benzena) posmatrani odvojeno. Set podataka je smanjen sa 12 na 5 ili 6, što nije učinilo da korelacija sa σ_m^+ konstantama bude ni približno dobra kao sa elektrofilnim konstantama σ_m^+ . U seriji 4,4'-dihalogenbifenila, korelacije hemijskih pomaka *para* [$\delta(C_p)$] i *meta* [$\delta(C_m)$] ugljenika sa elektronegativnosti supstituenta,¹⁶¹ su bile promenljivog kvaliteta.

Primena metode dvo-parametarske analize, uz parametre Swain-a i Lupton-a ($\mathfrak{S}, \mathfrak{R}$) na hemijske pomake protona [$\delta(H)$] i ugljenika [$\delta(C)$] je dala dobre rezultate u sistemima poput *para*-supstituisanih stirena i α -stirena.¹⁶²⁻³ Korelacija *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] u *para*-supstituisanim stirenima je predstavljena jednačinom (1.30) ($n = 22$, $r = 0,985$):

$$\delta(C_p) = 2,98\mathfrak{S} + 15,78\mathfrak{R} \quad (1.30)$$

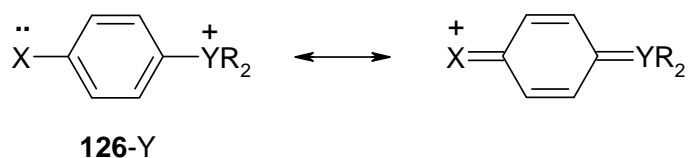
Uvođenje supstituenta u bočni lanac *para*-supstituisanih stirena (serija α -stirena), čini da se pri korelaciji [$\delta(C_p)$] sa parametrima Swain i Lupton ($\mathfrak{S}, \mathfrak{R}$) (jednačina 1.29), koeficijent uz konstantu polja (\mathfrak{S}) neznatno menja, dok se koeficijent uz rezonancionu

konstantu (\mathfrak{R}) povećava sa povećanjem glomaznosti supstituenta (npr. α -Me i α -tBu, respektivno, 18,03 i 18,79). Pomenuto je za očekivanje u slučaju povećanja ograničenja rezonancione interakcije između benzenovog jezgra i supstituenta, kao posledica nepotpune koplanarnosti π -sistema. Za razliku od korelacija *meta* ugljenika [$\delta(C_m)$] monosupstituisanih benzena i bifenila sa konstantama σ_m^+ ,¹⁵⁷ korelacija [$\delta(C_m)$] sa parametrima Swain-a i Lupton-a ($\mathfrak{S}, \mathfrak{R}$) ($n = 22$, $r = 0,898$) (analogija sa jednačinom 29) se pokazala kao veoma dobra u seriji α -stirena, obuhvatajući set podataka raznorodnih supstituenata.

U strukturi monosupstituisanih bifenila se supstituisani prsten može posmatrati kao most između supstituenta i drugog prstena. Korelacija hemijskih pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] na drugom prstenu sa σ_p^+ ili σ_p konstantama je dala odlične rezultate (za set od $n = 12$ podataka respektivno, $r = 0,991$ i $r = 0,997$),¹⁵⁶ dok su korelacije *meta* ugljenika [$\delta(C_m)$] bile znatno slabije. Hemijski pomaci *orto* ugljenika [$\delta(C_o)$] na drugom prstenu su se dobro korelisali sa σ_p^+ konstantama ($n = 12$, $r = 0,95$), a što je još interesantnije, dobijeni su dobri rezultati pri korelaciji hemijskih pomaka direktno vezanog ugljenika [$\delta(C_{ipso})$] na drugom prstenu sa σ_m konstantama ($n = 12$, $r = 0,947$). Poslednja pomenuta korelacija je delimično nejasna iz razloga što je nagib pravolinijske zavisnosti negativnog znaka.

Poznato je da su rezonancioni efekti supstituenata dominantni u slučaju *para* ugljenikovog atoma. Poređenje rezultata korelacija hemijskih pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] sa različitim parametrima strukture i reaktivnosti,¹²² poput Hammett-ovih (σ_p),¹²³⁻⁴ Swain-Lupton-ovih (σ_p^+)¹⁴¹⁻² ili Exner-ovih (σ_R)¹³⁴⁻⁵ konstanti, ukazuje da su elektrofilne σ_p^+ konstante adekvatnija mera kombinovanog (polarnog i rezonancionog) efekta supstituenta.

Korelacije sa σ_p^+ konstantama su opravdane za sisteme u kojima postoji direktna konjugacija supstituenta sa elektron-deficitarnim reakcionim centrom u bočnom lancu (od posebne važnosti za reakcije u kojima dolazi do razvijanja pozitivnog naelektrisanja u prelaznom stanju). Osnovna razlika između σ^+ i σ konstanti se ogleda u tome što elektrofilne σ^+ konstante sadrže doprinos koji je u velikoj meri nezavisan od karakteristika molekula u osnovnom stanju, pa bi trebalo očekivati da se one lošije korelišu sa hemijskim pomacima *para* ugljenika [$\delta(C_p)$].



Slika 1.41 Sistemi u kojima postoji direktna rezonanciona interakcija supstituenta sa elektron-deficitarnim reakcionim centrom u bočnom lancu.

Pored toga, trebalo bi očekivati da je konjugacija hinonskog tipa u osnovnom stanju, od značaja za elektronsku gustinu na *para* ugljeniku (C_p), a tako i za njegov hemijski pomak. Kako su u pomenutom sistemu smanjene uobičajene rezonancione interakcije, efekat konjugacije u osnovnom stanju je prisutan samo ukoliko supstituent Y (slika 42) privlači elektrone putem rezonancije ($-R$ efekat). Treba dodati, da se razlike između korelacija hemijskih pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] sa σ_p^+ i σ_p , menjaju u skladu sa prirodom supstituenta Y (slika 42).¹²² Ne treba pridavati veliki značaj činjenici da su bolje korelacije hemijskih pomaka *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] sa σ_p^+ nego sa σ_p konstantama. Može se smatrati da elektrofilne σ_p^+ konstante sasvim slučajno bolje odražavaju elektronske efekte supstituenata, što se prenosi i na hemijske pomake. Iz ovoga proizilazi da su hemijski pomaci *para* ugljenika [$\delta(C_p)$] mera elektronskih efekata supstituenata na drugačiji način nego σ_p konstante.

Zajednička osnova σ konstanti i hemijskih pomaka (δ) je bazirana na činjenici da će usled prisustva supstituenta doći do elektronskih promena u osnovnom ili ranom prelaznom stanju. Upravo je iz ovog razloga važno uspostavljanje zavisnosti σ konstanti ili hemijskih pomaka (δ) sa izračunatim elektronskim gustinama (q), a koj zavise od vrste korišćenog orbitalno-molekulskog metoda. Njihova parametrizacija (q^π i q^σ) ima za cilj da otkrije postojeću smisaonu kvantitativnu korelaciju sa hemijskim pomakom (δ). Za hemijske pomake ugljenika u jednostavnim sistemima supstituisanih benzena, važi jednačina (1.31):¹²²

$$\delta(C) = a(q^\pi + q^\sigma) + b \quad (1.31)$$

Jedinjenja tipa X- ϕ -N

Za monosupstituisane benzene pri velikom razblaženju (u ugljentetrahloridu) je pronađena odlična korelacija hemijskih pomaka *para* protona [$\delta(H_p)$] sa σ_p^+ ($n = 11$, $r = 0,997$)¹⁶⁴ i nešto lošija sa σ_p konstantama ($n = 13$, $r = 0,951$).¹⁴⁶ Dvo-parametarska analiza,¹⁶⁵⁻⁶ je primenom σ_I i σ_R konstanti, dala bolji uvid u elektronski efekat supstituenata

na hemijske pomake *para* [$\delta(H_p)$] [jednačina (1.32), *rms* (engl. root-mean-square) *error* = 0,04 ppm] i *meta* [$\delta(H_m)$] protona (jednačina (1.33)).

$$\delta(H_p) = 0,45\sigma_I + 1,14\sigma_R - 0,08 \quad (1.32)$$

$$\delta(H_m) = 0,28\sigma_I + 0,41\sigma_R - 0,03 \quad (1.33)$$

Pokušaj uspostavljanja korelacije hemijskih pomaka *meta* protona [$\delta(H_m)$] sa σ_m konstantama je dao rezultat tek pošto su u obzir uzete korekcije za anizotropiju supstituenata i efekat toka prstena ($n = 8$, $r = 0,971$).¹⁶⁷ Značaj korekcije nije sasvim jasan, jer i bez nje dvo-parametarska analiza (jednačina 1.34) je dala dobre rezultate (sličnu zavisnost su dobili Taft i saradnici¹⁶⁸). Rezultati dvo-parametarske analize (set od $n = 5$ jedinjenja)¹⁶⁸ uz primenu Swain-Lupton-ovih parametara, ukazuju na veoma malu razliku u osetljivosti hemijskog pomaka *para* [$\delta(H_p)$] (36%) i *meta* [$\delta(H_m)$] (32%) protona na rezonancione efekte supstituenata.

S' obzirom na moguće doprinose sternih efekata i lokalnih magnetnih efekata, nije verovatno da primena zavisnosti Hammett-ovskog tipa na hemijske pomake *orto* protona [$\delta(H_o)$] u supstituisanim benzenima, može dati zadovoljavajući rezultat. Međutim, pri velikom razblaženju je za hemijske pomake *orto* protona [$\delta(H_o)$] uspostavljena dobra korelacija¹⁶⁵⁻⁶ sa σ_I i σ_R konstantama [proširena Hammettova jednačina (1.34), ($n = 10$, *rms* = 0,07)]. Supstituenti poput NMe₂, CMe₃, CN i I su isključeni iz korelacije.

$$\delta(H_o) = 0,85\sigma_I + 1,96\sigma_R - 0,06 \quad (1.34)$$

Kao rezultat mnogo opsežnije analize¹⁶⁹ je dobijena proširena Hammett-ova jednačina (1.35) ($n = 24$, $R = 0,936$) oblika:

$$\delta(H_o) = 0,64\sigma_I + 1,27\sigma_R - 0,186 \quad (1.35)$$

Nikakvo poboljšanje iste nije postignuto uključivanjem sternog parametra. U seriji 4-supstituisanih *o*-dinitrobenzena¹⁷⁰ bi trebalo očekivati da razlika hemijskih pomaka protona u položaju 3 i 4 [$\Delta\delta = \delta(H_3) - \delta(H_4)$] ostaje nepromenjena ukoliko se konformacija nitro grupe u položaju 2 (2-NO₂) ne menja. Međutim, korelacija $\Delta\delta$ sa σ_p^+ konstantama predstavlja široku linearnu zavisnost,¹⁷⁰ kao posledica elektronskog *potpornog* efekta nitro grupe u položaju 1 (1-NO₂) što je praćeno rotacijom nitro grupe u položaju 2 (2-NO₂).

Smith i njegovi saradnici^{160,172} su ukazali na veliki značaj semiempirijskog parametra Q ¹⁵⁹ za korelacije hemijskih pomaka *orto* protona [$\delta(H_o)$] u sistemima poput monosupstituisanih benzena, *o*-disupstituisanih benzena, *p*-disupstituisanih benzena i 1-supstituisanih naftalena. Pokazalo se da je u slučaju supstituenata bez aksijalne simetrije parametar Q zavisan od konformacije.

$$\delta(H_3) = 0,101\mathfrak{S} + 0,110\mathfrak{R} + 0,253Q + 6,70 \quad (1.36)$$

Korelacija hemijskih pomaka vodonika u položaju 3 sa Swain-Lupton-ovim parametrima i parametrom Q, u seriji 1-hlor-2-supstituisanih benzena je dala odlične rezultate [jednačina 1.35, ($n = 12, R = 0,997$)].¹⁶⁰

Korelacije hemijskih pomaka α -ugljenika [$\delta(C_\alpha)$] su uglavnom ograničene na sisteme poput stirena, α -stirena i sličnih jedinjenja sa nezasićenim bočnim lancem (fenilbutadieni, fenilacetileni itd.).¹⁷³⁻⁵ Promene unutar hemijskog pomaka α -ugljenika [$\delta(C_\alpha)$] su uvek male. Za stirene i α -stirene se pokazalo da na [$\delta(C_\alpha)$] deluju isključivo efekti polja [$\delta(C_\alpha) = -1,30\mathfrak{S} \quad (r > 0,95)$].¹⁶²⁻³ Suprotno tome, kod hemijskih pomaka stirenskih β -ugljenika [$\delta(C_\beta)$] se pokazalo da su veoma osetljivi na rezonancione efekte [jednačina 36, ($n = 22, R = 0,99$)], a da pokazuju umerenu (pozitivnu) osetljivost na efekte polja. Slično je utvrđeno i kod supstituisanih fenilacetilena.¹⁷³

$$\delta(C_\beta) = 2,82\mathfrak{S} + 7,14\mathfrak{R} \quad (1.37)$$

Za supstituisane fenilbutadiene su Hammett-ove korelacije $\delta(C_\alpha)$ imale negativnu ρ vrednost ($\rho = -5,8$), dok su korelacije $\delta(C_\beta)$ imale pozitivnu vrednost reakcione konstante ($\rho = 5,07$). U ovim sistemima dalje duž nezasićenog bočnog lanca vrednost ρ takođe varira (za C_γ je negativna, a za C_δ je pozitivna). Smatra se da je u slučaju α - i γ -ugljenika (respektivno, C_α i C_γ) za negativnu zavisnost od efekta polja odgovorna π -polarizacija.¹⁷³⁻⁶

Jedinjenja tipa X – ϕ – Z – N

Najčešće proučavana aromatska jedinjenja iz ove grupe su ona u kojima je ispitivano jezgro proton ($N = {}^1\text{H}$), vezan za bočni lanac (Z). Važno je napomenuti da su upravo saznanja o korelacijama hemijskih pomaka protona [$\delta(\text{H})$] iz ove grupe jedinjenja, imala ključnu ulogu prilikom formiranja opšteg stava o zavisnosti hemijskih pomaka (δ) i parametara *linearne korelacije slobodne energije* (LFER).

Kako je priroda bočnog lanca (Z) veoma odgovorna za osetljivost ispitivanog protona ka rezonacionim efektima supstituenta, ako parametri strukture i reaktivnosti nisu dovoljno fleksibilni prema promenama unutar odnosa polarnog i rezonacionog efekta supstituenta, korelacije hemijskih pomaka protona [$\delta(\text{H})$] će biti veoma različitog kvaliteta. Proton koji je direktno vezan za benzenovo jezgro (u jedinjenju X – ϕ – H) se ne nalazi u istom geometrijskom odnosu prema supstituentu kao onaj koji je vezan za bočni lanac (u jedinjenju X – ϕ – Z – H). Prilikom korelacije hemijskih pomaka (δ) je neophodno uzeti u obzir činjenicu da udaljenost supstituenta od reakcionog centra [$f(r)$] i njegova prostorna orijentacija prema istom [$f(\theta)$], direktno uslovljava u kojoj meri će se elektronski uticaj supstituenta, putem efekta polja, preneti do reakcionog centra.

Odsusvo zavisnosti između rezonancionih parametara i parametara polja, je zapravo osnova da isti mogu poslužiti kao mera polarnih i rezonancionih efekata supstituenata na konkretne (pojedinačne) hemijske pomake protona [$\delta(H)$] u bočnom lancu. Prihvatljive korelacije hemijskih pomaka *para* protona [$\delta(H_p)$], *para* ugljenika-13 [$\delta(C_p)$] i *para* fluora-19 [$\delta(F_p)$] u supstituisanim benzenima i *para*-supstituisanim fluorobenzenima sa σ_p i σ_p^+ konstantama, usled sličnosti ovih sistema sa sistemima supstituisanih benzoevih kiselina.

Nedostatak korelacija Hammett-ovskog tipa je svakako i činjenica da one u regresionu analizu istovremeno uključuju *meta*- i *para*-supstituente. S' obzirom da se polarni efekat supstituenta na reakcioni centar ($N = {}^1H$) razlikuje u jedinjenjima tipa $X - \phi - H$, odnosno, tipa $X - \phi - Z - N$, nedostaci jedno-parametarske analize su još dodatno pojačani koanalizom. Svakako da treba očekivati da je primena dvo-parametarske analize bolji i efikasniji način da se okarakterišu elektronske promene na bilo kom jezgru (reakcionom centru) u bilo kom sistemu. Međutim, i u ovoj vrsti analize je preporučljivo grupe *meta*- i *para*-supstituenata posmatrati odvojeno (posebno kod upotrebe jednačine (12)).

Korelacija hemijskih pomaka stirenskih β -protona H_{cis} i H_{trans} [respektivno, $\delta(H_{cis})$ i $\delta(H_{trans})$] sa Swain-Lupton-ovim parametrima je dala veoma dobre rezultate (jednačine (1.38) i (1.39), za set od $n = 13$ podataka, respektivno, $R = 0,996$ i $R = 0,997$).¹⁶²⁻³

$$\delta(H_{cis}) = 0,100\mathfrak{S} + 0,414\mathfrak{R} \quad (1.38)$$

$$\delta(H_{trans}) = 0,166\mathfrak{S} + 0,420\mathfrak{R} \quad (1.39)$$

Rezultati ove dvo-parametarske analize ukazuju da je za promene hemijskih pomaka stirenskih β -protona gotovo u potpunosti odgovoran efekat polja, dok se uticaj rezonancionog efekta supstituenata može zanemariti.

Dvo-parametarska analiza uz primenu Swain-Lupton-ovih parametara je dala dobre rezultate i u slučaju korelacije hemijskih pomaka protona [$\delta(H)$] iz bočnog lanca nekih drugih derivata benzena i to: *para*-supstituisanih acetofenona ($n = 10$, $R = 0,978$),¹⁷⁷ *para*-supstituisanih fenola ($n = 14$, $R = 0,994$),¹⁶⁹ *meta*-supstituisanih N-trimetilanilinijumovih-katjona ($n = 7$, $R = 0,999$),¹⁶⁹ *para*-supstituisanih fenilacetilena ($n = 12$, $R = 0,988$)¹⁷³ itd.

Korelacije hemijskih pomaka protona iz bočnog lanca, sa σ_m konstantama u *meta*-supstituisanim sistemima (npr. anizolima, β -fenilstirenima, acetofenonima i fenilacetenima)¹⁶⁷ nisu dale zadovoljavajuće rezultate. Izvesno poboljšanje je postignuto primenom Yukawa-Tsuno jednačine. U slučaju *orto*-supstituisanih toluena, anilina i anizola korelacije hemijskih pomaka protona iz bočnog lanca sa σ_I i σ_R konstantama su

promenljivog kvaliteta.¹⁷⁰ Među korelacionim koeficijentima nije uočena gotovo nikakva pravilnost, pa čak ni kada je uziman u obzir sterni efekat supstituenata.

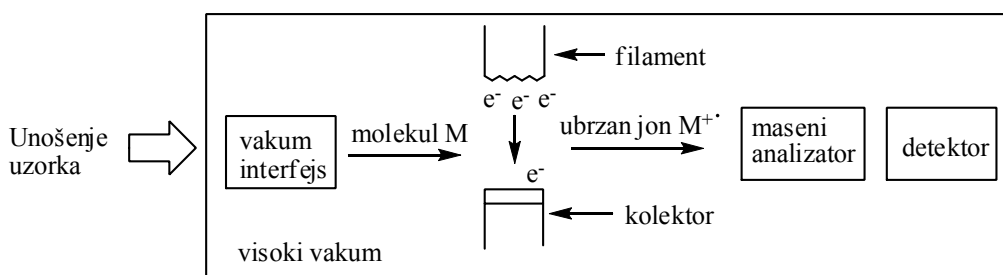
Svi objavljeni rezultati iz oblasti korelacija hemijskih pomaka (δ) sa σ konstatama su nesumnjivo podložni kritici,¹⁷⁸ i to sa različitih aspekata poput: osetljivost različitih grupa; efikasnost (realnost) π - nasuprot σ -prenošenju elektronskih efekata; uloga električnih polja, efekata anizotropije, induktivnih i rezonacionih efekata; povezanost sa povećanjem elektronske gustine. To je posledica raskoraka koji postoji između strogo definisanih pojmova sa jedne, i preciznosti eksperimentalnih podataka sa druge strane.

1.9 Masena spektrometrija

Masena spektrometrija (MS) je analitička metoda kojom se razdvajaju naelektrisane čestice prema odnosu mase i naelektrisanja (m/z).¹⁷⁹ Svaki maseni spektrometar sastoji se iz jonskog izvora (deo instrumenta u kome se obrazuju joni), analizatora (deo koji služi za razdvajanje jona na osnovu odnosa njihove mase i naelektrisanja (m/z vrednosti) i detektora. Klasični magnetni instrumenti se zamenjuju kvadrupolnim filtrima, spektrometrima koji mere vreme preleta jona, Furije-transform masenim spektrometrima i jonskim trapovima.¹⁸⁰

Veliki broj tehnika se koristi za jonizaciju molekula koji se analiziraju. Jonizacija molekula bombardovanjem elektronima izaziva izbijanje elektrona pri čemu nastaju radikal katjoni. Druge jonizacione tehnike, kao hemijska jonizacija i elektro sprej jonizacija, uključuju reakcije jona i molekula koji se analizira pri čemu se dobijaju adukt joni tipa (MH^+). Najvažniji faktori koji utiču na veličinu fragmentacija su fizičko stanje molekula koji se analizira i primenjena jonizaciona tehnika.

Jonizacija izazvana bombardovanjem elektronima (Electron Ionization (EI))¹⁸¹ je uobičajena jonizaciona tehnika korišćena u masenoj spektrometriji. EI tehnika je primenjiva za molekule u gasnoj fazi, pa ima svoja ograničenja. Iako su maseni spektri reproduktivni i široko korišćeni za karakterizaciju i ispitivanja različitih serija jedinjenja, EI tehnika izaziva preterano fragmentisanje tako da je često nemoguće uočiti molekulski jon ispitivanog jedinjenja. Fragmentacije koje se dobijaju na osnovu MS spektara su veoma korisne jer obezbeđuju strukturne informacije kojima se interpretiraju spektri nepoznatnih jedinjenja. Na slici 1.42 je dat šematski prikaz masenog spektrometra sa EI jonskim izvorom.



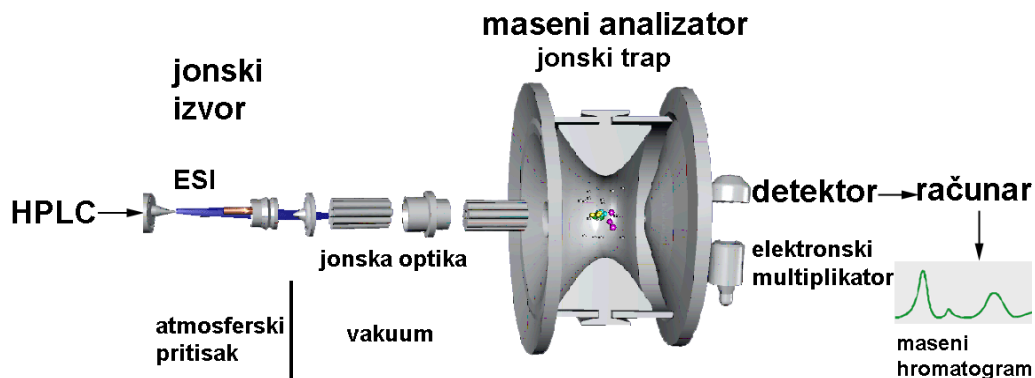
Slika 1.42 Šematski prikaz interfejsa i masenog detektora

Elektroni za pobuđivanje se emituju sa katode i ubrzavaju se ka kolektoru. Kinetička energija se povećava delovanjem električnog polja između katode i anode čime se proizvodi zrak elektrona visoke energije. Kada molekul koji se analizira prolazi kroz zrak elektrona, sudarom elektrona sa molekulom i izbijanjem valentnog elektrona dobija se odgovarajući radikal katjon koji je bitno određen strukturom jona roditelja koji se analizira. Elektron koji je ubrzan prolazi dovoljno blizu valentnih elektrona elektronskog oblaka molekula, pri čemu se deo kinetičke energije elektrona prenosi na elektronski oblak. Ako je preneto dovoljno energije molekul će da izbaciti valentni elektron i formiraće radikal katjon. Uobičajeno je da se elektroni ubrzavaju do 70 eV, što je dovoljno kinetičke energije da izazove značajno fragmentisanje. Prenos kinetičke energije je bitno određen brzinom elektrona i blizinom prolaska u odnosu na molekul. Kako se zna da približno 30 eV je neophodno da se izazove jonizacija većine organskih jedinjenja, pri čemu energija veze u molekulu iznosi približno 3 eV, uočava se da bez obzira na raspodelu predate energije od strane elektrona ta energija je dovoljna da izazove fragmentaciju molekula.

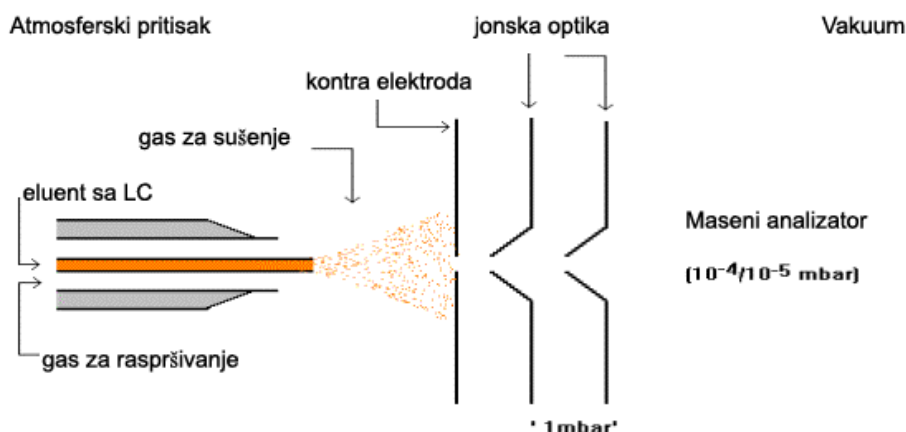
Jonizacija molekula sudarom sa elektronima se koristi opsežno u analitičke svrhe jer sama distribucija jona proizvoda koji nastaju fragmentacijom jona roditelja se koristi za definisanje fragmentacionih puteva i strukture ispitivanih molekula.

*Elektron-sprej jonizaciona tehnika (ESI)*¹⁸²⁻⁶ je tehnika koja se izvodi na atmosferskom pritisku i pogodna je za analize polarnih molekula mase manje od 100 Da do više od 1,000,000 Da molekulskih masa. ESI je jedna od najčešće korišćenih tehnika jonizacije u HPLC-MS analizi, a šematski prikaz ESI spektrometra sa jonskim trapom kao analizatorom je prikazan na slici 1.44. Uzorak se rastvori u polarnom, isparljivom rastvaraču u struji azota, a zatim se raspršuje kroz čeličnu kapilaru čiji je vrh pod visokim naponom. Pod dejstvom električnog polja uzorak napušta kapilaru u vidu aerosola sastavljenog od visoko naelektrisanih kapljica (slika 1.44). Isparavanjem rastvarača kapljice se smanjuju i u određenom trenutku, kada površinski napon ne može da izdrži nagomilano naelektrisanje, dolazi do eksplozije kapljica (slika 1.45). Ovaj proces se ponavlja i kao rezultat toga dobijamo jone analita, oslobodjene od rastvarača, koji kroz jonsku kapilaru stižu do jonskog

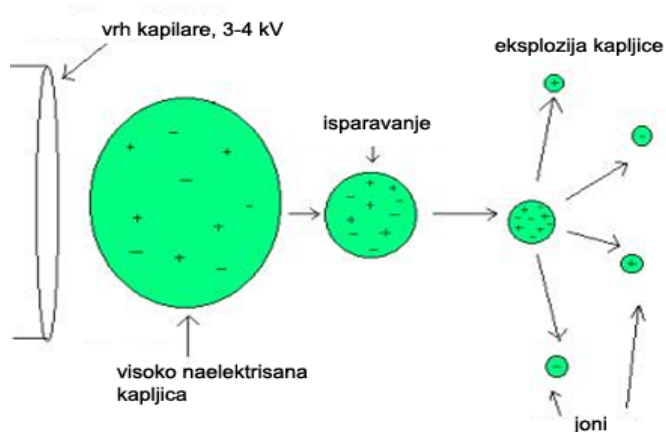
trapa. Joni selektovani u jonskom trapu, na osnovu njihovog m/z odnosa šalju se dalje na detektor i na taj način dobija se maseni spektar. Tipično se u MS spektru dobijenom ESI tehnikom dobijaju protonovani ili deprotonovani molekularni joni ($[M+H]^+$, odnosno $[M-H]^-$), u zavisnosti od primenjenog napona. Česta je i pojava višestruko naelektrisanih jona, tipa $[M+nH]^{n+}$, kao i adukata jona sa rastvaračem ($[M+R+H]^+$, odnosno $[M+R-H]^-$).



Slika 1.43 Šematski prikaz ESI spektrometra

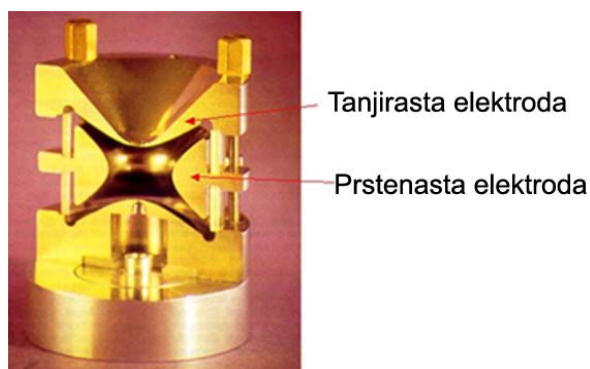


Slika 1.44 Elektro-sprej jonski izvor



Slika 1.45 Šematski prikaz nastajanja jona primenom elektrosprej jonizacije

Jonski trap se sastoji od tri elektrode: jedne u obliku prstena i dve tanjiraste elektrode koje zatvaraju prsten sa obe strane (slika 1.46). Postoje trapovi sa eksternom i internom jonizacijom. U prvom slučaju joni formirani u jonskom izvoru se ubacuju u trap, a u drugom molekuli uzorka se ubacuju u unutrašnju šupljinu prstena gde se jonizuju. Nastali joni se pod uticajem radiofrekventnog polja na prstenastoj elektrodi kreću po stabilnim putanjama i mogu da se čuvaju u trapu. Maseni spektar se dobija kada se menja električno polje prstenaste elektrode. Pri tom se joni izbacuju iz unutrašnjosti trapa po redosledu koji odgovara odnosu njihove mase i naelektrisanja.

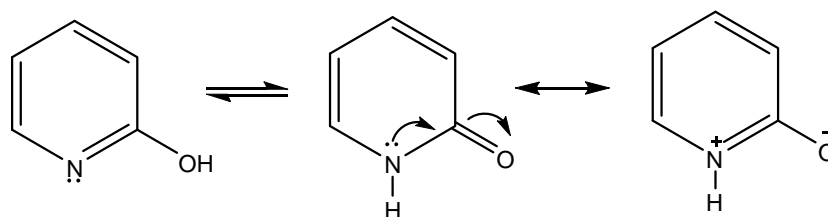


Slika 1.46 Presek jonskog trapa

Jedna od bitnih prednosti jonskog trapa u odnosu na druge masene detektore je mogućnost tandem masene spektrometrije (MS/MS) – jon od interesa može da se izoluje u trapu i da se fragmentira (razloži na manje, fragmentne jone, koji se zatim analiziraju). Na taj način posmatrani joni mogu da se identifikuju ne samo na osnovu mase već i na osnovu karakterističnih fragmenata.

1.10 Keto-enolna tautomerija derivata 2(1*H*)-piridona¹⁸⁷

Klasično ispitivanje tautomerne ravnoteže jeste laktam/laktim (2-piridon/2-hidroksipiridin) ravnoteža tautomernih oblika 3-cijano-2(1*H*)piridona, prikazane na slici 1.47 sa doprinosom dipolarne rezonancione strukture tautomernog oblika 2-piridona:



Slika 1.47 Tauomerna ravnoteža 2-piridon/2-hidroksipiridin

U Tabeli 1.4 su date vrednosti konstanti ravnoteže $K_T = 2\text{-piridon}/2\text{-hidroksipiridin}$ tautomernih oblika 2(1*H*)piridona na različitim temperaturama.

Tabela 1.2 Tautomerne ravnotežne konstante $K_T = [2\text{-piridon}/2\text{-hidroksipiridin}]$ u gasnoj fazi i rastvorima na 25...30 °C

Rastvarač	2-Hidroksipiridin	4-Hidroksipiridin
Gasna faza ^a	0.4 ± 0.25 (ULj metod) ^c 0.5 ± 0.3 (IC metod) ^d	< 0.1 ^d
Cikloheksan ^b	1.7	-
Trihlormetan ^b	6.0	1.3
Acetonitril ^b	148	406
Voda ^a	910	1900

^a referenca 187; ^b referenca 187; ^c na 130 °C; ^d na 250 °C

IR i UV, masena spektrometrija, fotoelektronska, mikrotalasna, kao i IR merenja nisko temperaturnih izolovanja iz matrice su pokazala da 2- i 4-hidroksipiridini postoje u gasnoj fazi i u inertnoj atmosferi (N₂ i Ar), u uslovima ravnoteže, uglavnom u laktim (hidroksi) obliku u odnosu na situaciju koja postoji u rastvoru. U nepolarnim rastvaračima, kao što je cikloheksan i hloroform, postoje ravnotežne količine tautomernih oblika u rastvoru, za razliku od polarnih rastvarača, kao što je voda, kada je tautomerna ravnoteža potpuno pomerenjena u korist laktam oblika (okso oblik), što važi i za 2-piridone u kristalnom stanju. Superkritični fluid 1,1-difluoretan može da se koristi za pomeranje i podešavanje konstante tautomerne ravnoteže $K_T = [2\text{-piridon}/2\text{-hidroksipiridin}]$, kontinualno izotermalno od gasne faze do vrednosti koja su određene u polarnim rastvaračima, jednostavno povećavajući pritisak.

Vrednosti ravnotežnih konstanti u gasnoj fazi se razlikuju od onih u vodenoj fazi za približno faktor 10⁴. Velika razlika u stabilnosti tautomernih oblika u gasnoj fazi i rastvoru ukazuje na dominantan uticaj solvatacije na relativnu stabilnost molekula.

Razmatrajući ravnoteže tautomernih oblika u rastvaračima promenljive polarnosti, uočeno je da se sa povećanjem polarnosti rastvarača ravnoteža pomera ka piridonskom tautomernom obliku. Keto oblik je dipolarniji nego hidroksi oblik, zbog doprinosa rezonancione strukture u kojoj se javlja razdvajanje naelektrisanja. Kada rastvarač ima mali uticaj na elektronsku strukturu osnovnog stanja molekula laktim oblika (hidroksi oblik), značajan uticaj na geometriju molekula, distribuciju naelektrisanja, i vibracione frekvencije laktam oblika (keto oblik), što se lako može razumeti u smislu većeg doprinosa dipolarne rezonancione strukture u polarnim rastvaračima. Takođe građenje vodoničnih veza igra značajnu ulogu usled bolje stabilizacije okso oblika proton-donorskim rastvaračima, a proton-

akceptorski rastvarači bolje stabilizuju hidroksi oblik. Na primer, okso oblik 6-hlor-4-metil-2-hidroksipiridina je dominantan u vodi, dok u većem broju organskih rastvarača dominantan je hidroksi oblik: 67 cmol/mol u metanolu, 56 cmol/mol u hloroformu, 96 cmol/mol u dimetilsulfoksidu, i 95 cmol/mol.

Precizno određivanje prototropne tautomerne ravnotežne konstante K_T za 2(4)-hidroksipiridin \rightleftharpoons 2(4)-piridone je izuzetno teško usled asosovanja molekula, čak i u vrlo razblaženim rastvorima tautomera u nepolarnom rastvaraču kakav je cikloheksan. Asocijacija tautomera utiče na vrednost K_T konstante koja je značajno različita u odnosu na vrednost i određene za slobodne molekule.

Različiti modeli su razvijeni kako bi se na adekvatan način opisalo realno stanje u rastvorima, različite solvatacije oblika hidroksipiridin/piridon tautomernog para u odnosu na reakciono polje i mogućnošću građenja vodonične veze, korišćenjem više-parametarske regresione analize. *Ab initio* i druge metode proračuna korektno predviđaju veću stabilnost 2-hidroksipiridina, u poređenju sa 2-piridonskim oblikom, u gasnoj fazi. Izračunate razlike slobodnih energija za laktim/laktam par u gasnoj fazi na 25 °C je $\Delta G = 2.9$ KJ/mol u korist laktim oblika, što je u dobroj saglasnosti sa eksperimentalnim vrednostima.

1.11 Primena i komercijalno značajni derivati 3-cijano-2(1*H*)-piridona¹⁸⁸

Iako postoji izuzetno veliki broj sintetisanih jedinjenja koja pripadaju derivatima 2-piridona relativno mali broj jedinjenja je našao praktičnu primenu u različitim oblastima ljudskih aktivnosti. Derivati 3-cijano-2(1*H*)-piridona su značajni bilo kao krajnji proizvodi, bilo kao intermedijeri koji se koriste za sinteze složenijih jedinjenja koja imaju različitu primenu. U poslednjoj dekadi prošlog veka ponovo se javio veliki interes za sintezu i ispitivanja derivata 3-cijano-2(1*H*)-piridona. Jedinstvena svojstva koja poseduju različiti derivati 3-cijano-2(1*H*)-piridona daje im mogućnost da se koriste ne samo u proizvodnji boja, pigmenata, goriva i aditiva za goriva, već i za sinteze različitih derivata koji imaju širok spektar biološke aktivnosti. Derivati 3-cijano-2(1*H*)-piridona i tiona su našli primenu u proizvodnji boja, pigmenata, aditiva za gorivo i lubrikante, stabilizatore za polimere i premaze, kiselobazne indikatore itd. Međutim, u poslednje vreme posebna pažnja na ispitivanju 3-cijano-2(1*H*)-piridona je usmerena ka sintezi i ispitivanju njihove biološke aktivnosti. Derivatima koji imaju kardiotoničnu aktivnost pripada veoma veliki broj jedinjenja. Takođe, jedinjenja sa kardiovaskularnim, koronarnim, i vazodilatatornom aktivnošću, pri čemu se posebno podrazumeva čitava serija jedinjenja iz koje su proistekli komercijalni lekovi Milrinone i Amrinone, i jedinjenja koja utiču na bolju cirkulaciju krvi. Između ostalih jedinjenja sa različitom biološkom aktivnošću mogu se pomenuti antidijabetici, diuretici i sodiodiuretici, antioksidanti, antivirusni lekovi, antiinflamatorni lekovi, i antibakterijski lekovi. U vezi sa prethodno navedenim činjenicama treba posebno istaći otkriće inhibitora reversne transkriptaze HIV-1 među derivatima 2-piridona. Takođe, derivati 2-piridona mogu služiti kao oksido-redukциони modeli koenzima NAD i NADP i sintona za proizvodnju folne kiseline, vitamina B₆, i drugih biološki aktivnih jedinjenja. Biološki degradabilni proizvodi, regulatori rasta biljaka, pesticidi, i herbicidi su sintetisani na bazi 3-cijanopiridin-2(1*H*)-čalkogenona.

2. EKSPERIMENTALNI DEO

2.1 Opšte napomene u vezi eksperimentalnih tehnika korišćenih pri karakterisanju sintetisanih jedinjenja

1D ^{13}C i ^1H NMR spektri su snimani na aparatu Bruker AC 250 (250 MHz) na temperaturi 25 °C. Hemijska pomeranja su izražena u *ppm* vrednostima u odnosu na TMS ($\delta_{\text{H}}=0$ *ppm*) u ^1H NMR spektrima, i u odnosu na signal rastvarača DMSO- d_6 ($\delta_{\text{C}}=39.5$ *ppm*) u ^{13}C NMR spektrima. Karakterizacija hemijskih pomeranja: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, dd = dupli dublet.

2D NOESY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HETCOR, HMBC i HSQC spektri su snimani na Bruker DRX 500 spektrometru (500.13 MHz za ^1H , 125.77 MHz za ^{13}C) opremljenog trostruko rezonantnom inverznom mernom glavom (TXI). Za snimanje 2D spektara korišćeni su mikroprogrami iz Brukerovog standardnog softverskog paketa. 2D NOESY spektri su snimani sa spektralnim prozorom od 5 kHz u *F2* i *F1* domenu; $1\text{K} \times 512$ tačaka podataka su prikupljeni na svakih 32 skena po inkrementu i relaksacionom zadržkom od 2.0 s između svakih ponavljanja pulsnih sekvencija. Vreme mešanja tokom NOESY eksperimenata je bilo 1s. Obrada rezultata je izvršena na osnovu $1\text{K} \times 1\text{K}$ matričnih podataka. Inverzno detektovani 2D heteronuklearno korelisani spektri su mereni sa 512 složenih tačaka podataka u *F2* i 256 u *F1* projekciji, prikupljajući 128 (HSQC) ili 256 (HMBC) skenova po inkrementu sa relaksacionim vremenom 1.0 s. Spektralna širina je bila 5 i 27 kHz u *F2* i *F1* dimenzijama. HSQC eksperimenti su optimizovani za direktna C–H kuplovanja u prosečnoj vrednosti od 145 Hz; HMBC eksperimenti su optimizovani za long-range C–H kuplovanja vrednosti 8 Hz. Fourier-ova transformacija je urađena na 512×512 podataka matrici. Kod svih 2D transformacija obe dimenzije (*F1* i *F2*) sinusne korekcionne funkcije su bile sa faktorom $\pi/2$.

Za snimanje masenih spektara ispitivanih jedinjenja korišćene su dve različite jonizacione tehnike: bombardovanje molekula uzorka elektronima (EI - electron impact) jonizacija ili elektro-sprej jonizacija (ESI - electrospray ionization). EI maseni spektri su snimani na Thermo Finnigan Polaris Q jon trap masenom spektrometru, koji uključuje TraceGC 2000 (Thermo Finnigan Corp., Austin, TX, USA), integrisani GC-MS/MS sistem. Uzorak je u jonski izvor ubacivan direktno pomoću DIP metoda (direct insertion probe), a snimani su EI/MS i EI/MS/MS spektri. Jonizacioni uslovi: temperature jonskog izvora 200°C, maksimalna energija elektrona 70 eV, struja 150 μA . Za snimanje MS/MS spektara korišćen je helijum kao sudarni gas (collision gas) pri pritisku od 1 mT, u toku 8 ms izolacije i 15 ms pobudjivanja, pri *qz* vrednosti od 0.30. Napon detektora je bio 1400 V. Odabrani joni su

rezonantno pobuđeni podešavanjem napona u opsegu 1-2 V, u zavisnosti od ispitivanog jedinjenja. Dobijeni rezultati su obrađivani korišćenjem softvera XcaliburTM 1.3.

ESI Maseni spektri su dobijeni na LCQ Advantage (Thermo, San Jose, CA, USA) masenom spektrometru sa kvadrupolnim jonskim trapom. Elektrosprej jonizaciona tehnika je korišćenja u pozitivnom i negativnom modu. Rastvor ispitivanog piridona (0,1 mg/ml u CH₃OH) je direktno ubrizgan u ESI izvor pomoću pumpe, pri protoku 5 $\mu\text{L min}^{-1}$ i analiziran pod sledećim uslovima: temperatura kapilare 250 °C; protok azota 38 au; napon izvora 4,5 kV, napon kapilare 35 V i -26 V u pozitivnom negativnom jonizacionom modu. Da bi se dobili MS² spektri odabrani jon je izolovan i fragmentisan sudarom sa helijumom, pri energiji sudara u opsegu 30-50 %. Rezultati su obrađivani korišćenjem softvera XcaliburTM 1.2.

Optimizovane konformacije molekula su dobijene semi-empirijskom metodom MO PM6,¹⁸⁹ uključujući solvataciju rastvarača DMSO (COSMO) (Ključne reči: EF, GNORM=0.01, EPS=48, NSPA=92 i LETDDMIN=0.0) korišćenjem MOPAC2007TM programskog paketa. VEGA ZZ 2.2.0 je korišćenja kao grafički interfejs (GUI).¹⁹⁰ Optimizacija geometrije nekih jedinjenja 4-supstituisanih (4-NO₂, 4-OCH₃ i 4-Cl) i *orto*-supstituisanih jedinjenja (2-NO₂, 2-OCH₃ i 2-Cl), je određena primenom *ab initio* DFT(B3LYP) metoda, LanL2DZ i STO/6-311**G++ bazis seta.

2.2 Sinteza *N*-alkil i *N*-(4-supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona

Sinteza *N*-alkil i *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida

Sinteza *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida je izvršena prema sledećim metodama:

1. reakcijom između odgovarajućeg amina i etil-cijanoacetata
2. reakcija između amina i cijanoacetilhlorida.

Sinteza *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida prema dugom postupku je ostvarena prethodnom sintezom cijanoacetilhlorida, jedinjenja koje je izuzetno nestabilno i mora se odmah nakon sinteze koristiti.

2.2.1 Sinteza cijanoacetilhlorida¹⁹¹

U trogrli balon opremljen povratnim hladnjakom, termometrom i levkom za ukapavanje, doda se 0,1 mol cijanosirćetne kiseline u suvom ugljentetrahloridu. Reakciona smeša se ohladi na 10-20 °C i počne sa dodavanjem suspenzije fosfor(V)hlorida u ugljentetrahloridu, održavajući temperaturu konstantnom. Nakon završenog dodavanja, nastavi se sa mešanjem 1 h na sobnoj temperaturi. Pod vakumom vodene pumpe ukloni se rastvarač i nastali fosforoksihlorid, pri čemu temperatura destilata ne sme preći 28 °C.

Ostatak se frakciono destiliše i hvata se čist proizvod na 30 °C/0.5 mbar. Dobijeni cijanoacetilhlorid je izuzetno nestabilan i odmah se koristi za dalje sinteze.

2.2.2 Sinteza *N*-alkil i *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida¹⁹²

U balon opremljen povratnim hladnjakom doda se etil-cijanoacetat (0,078 mol), alkilamin ili 4-supstituisani anilin (0,078 mol) i 20 ml metanola. Smeša se zagreva uz refluks 4 h na vodenom kupatilu. Nakon završene reakcije reakciona smeša se upari do polovine zapremine. Hlađenjem reakcione smeše, u slučaju *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida, izdvajaju se kristali koji se filtriraju, a zatim prekrystališu iz etanola. Kada se kao reakcioni proizvod dobijaju *N*-alkilcijanoacetamidi, vrši se vakum frakciona destilacija, a hlađenjem destilata iskristališe proizvod koji se prekrystališu iz smeše metanol/voda. Prinosi i temperature topljenja sintetisanih cijanoacetamida su dati u Tabeli 2.1.

Tabela 2.1 Pregled sintetisanih *N*-alkil i *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida prema metodi 2.2.2

supstituent	t.t. (°C)	lit.t.t (°C)	prinos (g)	teorijski prinos (g)	prinos (%)
metil	84-86	80 ¹⁹²	4,8	7,6	63,1
etil	70-72	74 ¹⁹²	3,4	7,2	47,2
propil	44-46	45-46 ¹⁹²	4,5	8,2	54,9
butil	59-63	53-54 ¹⁹²	8,6	19,6	43,9
fenil	198-200	198 ¹⁹³	10,6	22,4	47,3
4-metilfenil	180-183	186-187 ¹⁹⁴	4,0	5,7	70,2
4-metoksifenil	127-8	134-135 ¹⁹⁴	3,7	6,2	59,6
4-jodfenil	202-205	207-209 ¹⁹⁴	4,0	9,0	45,0
4-bromfenil	193-195	198-200 ¹⁹⁴	4,3	7,1	60,6
4-hlorfenil	190-196	198-199 ¹⁹⁴	3,1	5,4	57,4

2.2.3 Sinteza *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida iz cijanoacetilhlorida

U balon opremljen povratnim hladnjakom, levkom za ukapavanje i termometrom doda se odgovarajući supstuisani anilin (0,078 mol), trietilamin (0,078 mol) i 20 ml odgovarajućeg suvog rastvarača (Tabela 2.2). Naredna 2 h ukapava se rastvor cijanoacetilhlorida u istom rastvaraču, i nastavi sa mešanjem na sobnoj temperaturi 1 h. Iskristalisani proizvod se procedi i ispere destilovanom vodom, a zatim prekrystališu iz etanola. Prinosi i temperature topljenja sintetisanih *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida su dati u Tabeli 2.2.

Tabela 2.2 Pregled sintetisanih *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamida prema metodi 2.2.4

	rastvarač	t.t. (°C)	lit.t.t (°C)	prinos (g)	Teorijski prinos (g)	(%)
4-nitro	dietiletar	213-216	198-202 ¹⁹⁴	1,5	3,3	45,4
4-hidroksi ^a	etilemtilketon	217-220	-	1,6	3,3	48,5
4-karboksi ^a	voda ^b	165-170	-	1,3	2,0	65,0
4-sulfonyl ^a	voda ^b	190-193	-	0,6	1,3	46,2
4-acetil ^a	dietiletar	190-193	-	0,8	1,5	53,3

^a nova jedinjenja¹⁹⁵; ^b koristi se dvostruko veća količina trietilamina

Nova jedinjenja su okarakterisana sledećim podacima iz FTIR, ¹H i ¹³C NMR spektara:

***N*-(4-hidroksifenil)cijanoacetamid:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3395.64, 3314.06, 2948.23, 2915.09, 2269.49, 1671.17, 1608.89, 1562.45, 1441.51, 1223.25, 836.70; ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO) 3.829 (s, 3H); 6.696-7.376 (dd, 4H), 9.307 (s, 1H), 10.049 (s, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (26.681, 115.554, 116.410, 121.435, 130.226, 154.173, 160.546).

***N*-(4-karboksifenil)cijanoacetamid (4-(2-cijanoacetamido)benzoeva kiselina):** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3381.96, 3285.84, 3206.29, 2987.4, 2884.24, 2269.49, 1691.89, 1601.89, 1562.45, 1309.11, 1255.43, 794.92; ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 3.983 (s, 2H); 7.560-7.977 (dd, 4H); 10.630 (s, 1H), 12.744 (bs, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (27.264, 116.064, 118.886, 126.058, 126.151, 130.867, 142.811, 165.498, 167.192).

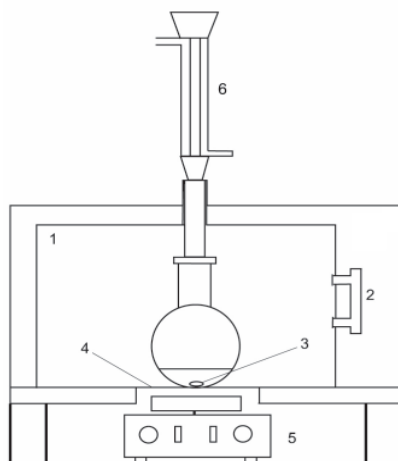
***N*-(4-sulfoksifenil)cijanoacetamid (4-(2-cijanoacetamido)benzensulfonska kiselina):** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3270.96, 3208.66, 2955.47, 2260.57, 1669.18, 1600.41, 1560.17, 1300.39, 763.05; ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 3.728 (s, 2H); 3.864 (s, 1H); 6.872-7.509 (dd, 4H); 10.180 (s, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (26.736, 55.377, 114.261, 116.319, 121.126, 131.741, 155.921, 160.764).

***N*-(4-acetilfenil)cijanoacetamid:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3322.27, 3290.97, 3109.67, 2968.02, 2259.53, 1697.73, 1655.45, 1600.13, 1542.3, 1410.87, 1341.53, 1177.42, 829.72, ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 2.547 (s, 3H); 3.994 (s, 2H); 7.680-7.988 (dd, 4H); 10.662 (s, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (26.663, 27.282, 116.009, 118.795, 129.866, 132.506, 142.921, 162.021, 196.852).

2.2.4 Sinteza *N*-alkil i *N*-(4-supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona mikrotalasnom metodom

U erlenmajer od 25 ml se stavi smeša ekvimolarnih količina acetilacetona (5 mmol) i *N*-(4-supstituisani fenil)cijanoacetamid (5 mmol), kao i 0,5 ml piperidina i smeša se ozrači na 200 W u toku 7 min u kućnoj mikrotalasnoj pećnici (Slika 2.1). Dobijeni proizvod se

suspenduje u destilovanoj vodi, filtrira, ispere etrom a zatim prekrystalise iz smeše etanol/piridin. Prinosi i temperature topljenja dobijenih proizvoda su dati u Tabeli 3.1.



Slika 2.1. Mikrotalasna pećnica: 1-rearna, 2-generator mikrotalasnog zračenja, 3-magnetno zrno, 4-aluminijska ploča, 5-magnetna mešalica, 6-povratni hladnjak

2.2.5 Sinteza *N*-alkil i *N*-(4-supstisuani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona klasičnom metodom

U balon od 50 ml stavi se smeša ekvimolarne količine acetilacetona (5 mmol) i *N*-alkil ili *N*-(4-supstisuaniog fenil)cijanoacetamida (5 mmol) u 20 cm³ smeše voda/etanol (50/50), a zatim doda nekoliko kapi piperidina kao katalizatora. Reakcioan smeša se greje 4 h na uljanom kupatilu uz reflux. Nakon završene reakcije u reakcionu smešu se doda 30 cm³ destilovane vode, nastali talog se filtrira i ispere etrom, a zatim prekrystalise iz smeše etanol/piridin. Prinosi i temperature topljenja dobijenih proizvoda su dati u Tabeli 3.1.

Nova jedinjenja, sintetisana na osnovu klasične i mikrotalasne metode, su okarakterisana FTIR, ¹H i ¹³C NMR spektrima:

***N*-(4-etilfenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridon:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3065, 3043, 2967, 2932, 2875, 2218, 1659, 1585, 1538, 1512, 1459, 1441, 1407, 1360, 1208, ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO) 1.231 (t, 3H); 1.961 (s, 3H); 2.382 (s, 3H); 2.680 (q, 2H); 6.448 (s, 1H); 7.181-7.406 (dd, 4H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (15.520, 20.782, 21.729, 27.956, 100.096, 109.054, 116.155, 127.863, 129.155, 135.219, 144.923, 152.680, 159.763, 160.837).

***N*-(4-*N,N*-dimetilfenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridon:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3068, 2888, 2808, 2215, 1658, 1610, 1586, 1524, 1445, 1368, 1188, 1079, 807, ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 1.983 (s, 3H); 2.366 (s, 3H); 2.957 (s, 6H); 6.408 (s, 1H); 6.759-7.065 (dd, 4H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (20.764, 21.856, 43.680, 108.890, 112.623, 128.263, 150.531, 159.435, 160.970).

***N*-(4-karboksifenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridon:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3144, 3067, 2222, 1730, 1718, 1643, 1608, 1572, 1539, 1465, 1412, 1375, 1236, 1212, 1113, 1099, 1022, 850, 775, 758, ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 1.976 (s, 3H); 2.401 (s, 3H); 6.481 (s, 1H); 7.461-8.124 (dd, 4H); 13.238 (s, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (20.856, 21.585, 100.255, 109.322, 115.985, 128.675, 130.860, 131.752, 141.383, 151.979, 160.172, 160.591, 166.818).

***N*-(4-hidroksifenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridon:** IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3206, 3065, 2930, 2223, 1647, 1613, 1578, 1540, 1515, 1455, 1436, 1409, 1285, 1208, 1166, 1097, 840, ¹H NMR (δ /ppm) (DMSO): 1.972 (s, 3H); 2.366 (s, 3H); 6.409 (s, 1H); 6.854-7.089 (dd, 4H); 9.843 (s, 1H); ¹³C NMR (δ /ppm) (DMSO): (20.747, 21.730, 100.00, 108.921, 116.222, 128.602, 128.985, 153.181, 157.951, 159.535, 161.010).

2.3. Sinteza 3-cijano-4-(supstituisanih fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona klasičnim i mikrotalasnom metodom

2.3.1 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona u reakcionom sistemu DMSO/terc-BuOK i atmosferi kiseonika¹⁹⁶

Kalijum terc-butoksid (terc-BuOK) (0,4 mol) se dodaje u jednoj porciji u rastvor 3-(supstituisani fenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,01 mol) i cijanoacetamida (0,011 mol) u 20 ml dimetilsulfoksida (DMSO). Temperatura reakcione smeše od sobne temperature, usled egzotermne reakcije, poraste. Nakon 30 minuta, bez hlađenja, reakciona smeša se razblaži sa 80 ml vode, a zatim sa 100 ml (4 mol/dm³) HCl dodatih lagano uz snažno mešanje. Istaloženi sirovi proizvod se filtrira, ispira vodom i suši na vazduhu. Prekristalizacijom sirovog proizvoda iz smeše etanol/piridin dobija se čisto jedinjenje u prinosu od 78-93 % (Tabela 3.2).

2.3.2 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona iz 3-(supstituisani fenil)-1-fenil-2-propen-1-ona u prisustvu natrijum-etoksida¹⁹⁷

Sinteza 2-piridona se odigrava reakcijom između 3-(supstituisani fenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,01 mol) i cijanoacetamida (0,011 mmol) u prisustvu natrijum-etoksida (0,019 mmol), 24 h uz refluks u apsolutnom etanolu. Topao rastvor se pažljivo zakiseli do neutralne sredine

sa 5 % HCl, talog se filtrira i ispere sa vodom do neutralne sredine. Prekristalizacija sirovog proizvoda iz smeše piridin/etanol daje čist proizvod, prinosa datih u Tabeli 3.2. Sinteza istih piridona uz korišćenje drugih baza: dietilamin, piperidin, natrijum- i kalijum-hidroksid, daje manje prinose u odnosu na eksperimente kada se koristi natrijum-etoksid.¹⁵

2.3.3 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona iz etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata kao intermedijera⁵²

Opšti postupak sinteze etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata:

U balon od 100 ml stavi se (0,1 mol) etil-cijanoacetata, (0,1 mol) supstituisanog benzaldehida u 50 ml etanola. Doda se 3-4 kapi piperidina i smeša zagreva uz refluks 1 h. Uparavanjem dela rastvarača i hlađenjem izdvajaju se kristali 2-cijano-3-(supstituisanog fenil)akrilata koji se filtriraju, a zatim prekristališu iz etanola. Prinosi i temperature topljenja sintetisanih jedinjenja su dati u Tabeli 3.3.

U balon od 100 ml stavi se 0,1 mol odgovarajućeg etil 2-cijano-3-(supstituisanog fenil)akrilata, 0,1 mol acetofenona i 0,15 mol amonijum-acetata u 50 ml etanola. Smeša se zagreva uz refluks 30-60 min pri čemu se izdvaja talog proizvoda. Nakon hlađenja talog se odvoji filtriranjem, ispere vodom i etrom, a zatim prekristališe iz odgovarajućeg rastvarača (smeša piridin/etanol ili DMF/etanol). Prinosi i temperature topljenja sintetisanih jedinjenja su dati u Tabeli 3.3. Na osnovu ove metode sintetisana je serija 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona koja su korišćena u daljim ispitivanjima (Tabela 2.3).

2.3.4 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona bez sinteze etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata kao intermedijera¹⁹⁸

Smeša acetofenona (0,01 mol), etil cijanoacetata (0,01 mol), supstituisanog benzaldehida (0,01 mol) i amonijum-acetata (0,08 mol) u 30 ml etanola se zagreva uz refluks 6 sati. Tokom reakcije iskristališe proizvod, koji se filtrira nakon hlađenja, ispere vodom a zatim prekristališe iz smeše etanol/piridin ili DMF/etanol. Prinosi i temperature topljenja sintetisanih jedinjenja su dati u Tabeli 3.3.

2.3.5 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona uz korišćenje međufaznih katalizatora¹⁹⁹

Smeša 3-(supstituisani fenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (0,01 mol), cijanoacetamida (0,01 mol), benziltriethylamonijum-hlorid (phase-transfer catalyst-PCT) (TEBA, 0,005 mol) u

10 ml toluena se meša sa vodenim rastvorom natrijum-hidroksida (2 ml, 50%) u toku 4 h. Reakcija je blago egzotermna, a početni bistar rastvor vremenom očvrstne. U tom momentu se doda mala količina vode kako bi se reakciona smeša lakše mešala. Reakciona smeša se zatim zakiseli sa 5 ml 5% HCl, nastali talog se filtrira i ispere vodom do neutralne reakcije. Prekristalizacijom sirovog proizvoda iz smeše piridin/etanol ili DMF/etanol dobija se čist proizvod.

2.3.6 Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona mikrotalasnom metodom

U erlenmajer od 25 ml stavi se 0,1 mol odgovarajući etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilat, 0,1-0,2 mol acetofenona i 0,1-0,2 mol amonijum-acetata, i ozrači snagom od 200 ili 100 W, u toku 90, 120 ili 150 s, u kućnoj mikrotalasnoj pećnici (slika 2.1). U slučaju sinteza 3-cijano-4-(fenil supstituisani)-6-fenil-2(1*H*)-piridona u prisustvu rastvarača se izvodi na analogan način kao pri sintezi bez rastvarača. Dobijeni proizvod se suspenduje u destilovanoj vodi, filtrira a zatim ispere etrom. Sirov proizvod se prekristališe iz smeše etanol/piridin (ili DMF/etanol). Prinosi i temperature topljenja dobijenih proizvoda su dati u Tabeli 3.4.

Tabela 2.3 Prinosi i temperature topljenja 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona dobijenih prema metodu 2.3.3

supstituent	etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilat			3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1 <i>H</i>)-piridon		
	literaturna temperatura topljenja (°C)	eksperimentalna temperatura topljenja (°C)	prinos (%)	literaturna temperatura topljenja (°C)	eksperimentalna temperatura topljenja (°C)	prinos (%)
H	49.5 ⁵³	44-6	97	312-3 ⁵²	312-3	35
4-CH ₃	92 ⁵³	90-2	86	302-4 ⁵²	300-2	40
4-OCH ₃	83 ⁵³	80-1	91	305-6 ⁵²	305-6	36
3,4-di-OCH ₃	156-8 ⁵⁴	150-2	97	274-6 ⁵²	281-3	8
4-Cl	92 ⁵³	90-2	90	308-10 ⁵²	308-10	32
2,4-di-Cl	72 ²⁰⁷	78-9	85	297-8 ²⁰⁹	296-7	36
4- <i>N</i> -(CH ₃) ₂ ^a	128 ⁵³	124-5	69	-	313-5	65
4-Py	103-4 ²⁰¹	98-100	66	>300 ²¹⁰	315-7	58
4-NO ₂	170-1 ⁵³	168-170	85	>330 ²¹³	>330	83
3-NO ₂ ^a	135 ⁵³	132	91	-	>330	41
3-Cl ^a	102-3 ²⁰³	99-101	91	-	253-5	26
3-Py	75-7 ²⁰⁴	75-6	35	>300 ²¹¹	319-21	45
4-Br	97.5 ⁵³	92-4	56	327-8 ²¹³	327-8	14
2-OCH ₃	75 ²⁰²	74-6	91	264-6 ²¹³	264-6	20
2-Cl	54-5 ²⁰⁵	50-2	91	268-70 ²⁰⁹	268-70	31
2-Cl, 5-NO ₂ ^d	83-4 ²⁰⁶	82-4	95	287-9 ²¹³	287-9	36
2-NO ₂	101-2 ⁵⁵	97-9	89	275-7 ²¹³	275-7	11
2,6-di-Cl ^e	-	75	64	182-5 ²¹³	182-5	33
3-OCH ₃	53-4 ²⁰⁰	50-1	65	239-41 ²¹³	239-41	32
3-Oph ^a	-	-	96	-	244-46	34
3-CH ₃	-	82-3	89	335 (subl.) ²¹²	241-3	12
4-CN ^a	156-7 ²⁰⁸	154-5	78	-	323-5	25

^a Nova jedinjenja²¹³

^b 4-piridil grupa u položaju 4 piridonskog prstena

^c 3-piridil grupa u položaju 4 piridonskog prstena

^d 2-hlor-5-nitro supstituent

^e 2,6-dihlor supstituent

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Derivati 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona ispitivani u ovom radu su sintetisani različitim metodama u cilju ispitivanja uspešnosti različitih postupaka sinteze na prinos željenih jedinjenja. U daljem radu, sintetisana jedinjenja su korišćena za proučavanje

- prenošenja elektronskih efekata supstituenata prisutnih na *N*- i 4-fenilnom jezgru ispitivanih piridona na osnovu ^1H i ^{13}C NMR hemijska pomeranja posmatranih ugljenikovih atoma
- uticaja elektronskih efekata supstituenata na fragmentacione puteve ispitivanih jedinjenja pri različitim metodama jonizacije.

3.1. Rezultati sinteza derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona različitim metodama sinteze

Sinteze derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona ispitivanih u radu su izvedene različitim klasičnim metodama (eksperimentalni deo: metode 2.2.5 i 2.3.1-2.3.5) i MT metode (eksperimentalni deo: metod 2.2.4 i 2.3.6), sa ili bez rastvarača.

Sinteza *N*-alkil- i *N*-(4-supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona klasičnim i mikrotalasnom metodom

Serijske *N*-alkil- i *N*-(4-supstituisanih fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona su sintetisani polazeći iz acetilacetona (2,4-pentandion) i odgovarajući *N*-supstituisani cijanoacetamid korišćenjem mikrotalasnog zračenja i klasične sinteze. Polazni *N*-supstituisani cijanoacetamidi su dobijeni poznatom metodom.^{192,195} Piperdin je korišćen kao katalizator u oba postupka sinteze. Klasična sinteza je izvođena u smeši vode i etanola na temperaturi ključanja smeše. Mikrotalasna sinteza je izvođena u komercijalnoj mikrotalasnoj pećnici za domaćinstvo (slika 2.1). Rezultati sinteza su dati u Tabeli 3.1.

Tabela 3.1 Prinosi i temperature topljenja *N*-alkil i *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona dobijenih prema metodama 2.2.4 i 2.2.5

No.	supstituent	mikrotalasna sinteza		klasična sinteza	
		prinos (%)	Eks. t.t. (°C) ^b	prinos (%)	Eks. t.t. (°C) ^b
1	H	85	285-7	80	285-6
2	Me	81	198-200	60	197-199
3	Et	71	168-170	55	170-171
4	Pr	72	101-103	46	104-6
5	Bu	66	94-96	30	99-100
6	Ph	96	250-2	75	252-3
7	4-MeOC ₆ H ₄	95	240-2	72	247-9
8	4-ClC ₆ H ₄	95	307-8	73	314-6
9	4-MeC ₆ H ₄	97	268-70	75	274-6
10	4-FC ₆ H ₄	99	266-8	72	266-8
11	4-EtC ₆ H ₄ ^a	84	226-8	73	222-4
12	4-NMe ₂ C ₆ H ₄ ^a	90	303-6	73	300-303
13	4-BrC ₆ H ₄	86	306-8	76	307-9
14	4-IC ₆ H ₄	86	300-2	73	300-2
15	4-AcC ₆ H ₄	91	259-61	80	259-261
16	4-NO ₂ C ₆ H ₄	84	280-2	64	278-81
17	4-COOHC ₆ H ₄ ^a	78	325(dec.)	13	323(dec.)
18	4-OHC ₆ H ₄ ^a	34	246-7	91	245-7

^anova jedinjenja i literaturne temperature topljenja *N*-(supstituisanih fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona; ¹¹⁵⁻⁶ ^bEksperimentalna temperatura topljenja

Izuzev 3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona koji je sintetisan pri 100 W i 30 sec (konencionalna sinteza 30 min, refluks), svi ostali *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridoni su dobijeni pri 200 W i posle 7 min ozračivanja. Poređenjem rezultata MT i klasične sinteze, uočava se da su prinosi dobijeni MT sintezom viši i ostvareni su pri kraćim reakcionim vremenima (klasična sinteza 4 h, refluks).

Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2-(1*H*)-piridona različitim klasičnim metodama

Rezultati sinteza 3-cijano-4-(supstituisanih fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona različitim metodama (metode 2.3.1-2.3.5; eksperimentalni deo), su dati u Tabelama 3.2 i 3.3.

Tabela 3.2 Rezultati sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona prema metodama 2.3.1 i 2.3.2

supstituent	Literaturna t. t. (°C)	Metod 2.3.1		Metod 2.3.2	
		Eksperimentalna t.t. (°C)	prinos (%)	Eksperimentalna t.t. (°C)	prinos (%)
4-OCH ₃	305-6 ⁵²	305-6	78	305-6	74
4-CH ₃	302-4 ⁵²	300-2	80	300-2	81
3-OCH ₃	239-41 ⁵²	239-41	89	239-41	86
H	312-3 ⁵²	312-3	88	312-3	86
4-Cl	308-10 ⁵²	308-10	85	308-10	83
4-Br	327-8 ²¹³	327-8	84	327-8	82
3N	>300 ²¹¹	319-21	92	319-21	88
4N	>300 ²¹⁰	315-7	93	315-7	86
4-NO ₂	>330 ²¹³	>330	87	>330	83

Sinteza 2-piridona prema Metodu 2.3.1 pruža mogućnost dobijanja proizvoda u kratkom vremenskom periodu, pri čemu se dobijaju visoki prinosi proizvoda. Na osnovu rezultata iz Tabele 3.2 može se zaključiti da se nešto viši prinosi dobijaju u slučaju sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, prema metodu 2.3.1, koji imaju elektron-akceptorske supstituente na fenilnom jezgru, što je u saglasnosti sa predloženim mehanizmom reakcije.¹⁹⁶ Značajniji doprinos stabilizaciji dianjonskog intermedijera se ostvaruje prisustvom elektron-akceptorskih supstituenata.

Na osnovu rezultata sinteza primenom metoda 2.3.1 i 2.3.2 može se uočiti iz Tabele 3.2 da visoki prinosi sintetisanih jedinjenja mogu biti postignuti u prisustvu jakih baza, kao što su kalijum *terc*-butoksid i natrijum etoksid, a sinteze izvedene u prisustvu slabijih baza (natrijum- i kalijum-hidroksid, piperidin i dietilamin) daju niži prinos željenih 3-cijano-4-(supstituisanih fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, i to u opsegu 55-77%.¹⁵

U Tabeli 3.3 su dati rezultati sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona prema sledećim postupcima: polazeći od etil-2-cijano-3-(supstituisanih fenil)akrilata (metod 2.3.3), ili bez prethodne pripreme intermedijera (metod 2.3.4).

Tabela 3.3 Rezultati sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona prema metodama 2.3.3 i 2.3.4

X	Etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilat		Metod 2.3.3		Metod 2.3.4	
	Eksperimentalna t. t. (°C)	Prinos (%)	Eksperimentalna t. t. (°C)	Prinos (%)	Eksperimentalna t. t. (°C)	Prinos (%)
4-OCH ₃	80-1	91	304-6	36	305-6	32
4-CH ₃	90-2	86	300-2	40	301-2	35
3-OCH ₃	50-1	65	239-40	32	238-40	33
H	44-6	97	310-2	35	311-3	34
4-Cl	90-2	90	308-9	32	307-9	30
4-Br	92-4	56	325-6	14.3	325-7	16
3N	75-6	35	319-21	44.5	320-22	40
4N	98-100	66	314-6	58.3	317-9	49
4-NO ₂ *	168-170	85	-	-	-	-

*sinteza nije uspešna primenom metoda 2.3.3 i 2.3.4

Na osnovu rezultata datih u Tabeli 3.4 ne može se uočiti značajan doprinos prethodne sinteze intermedijera (na osnovu metode 2.3.3), ili *in situ* sintezom intermedijera primenom metoda 2.3.4. Treba naglasiti da se primenom metode 2.3.4 koristi značajno veći višak amonijum-acetata u odnosu na metod 2.3.3, kao i da su reakciona vremena znatno duža.

Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona u prisustvu PTC katalizatora je izvršena u cilju ispitivanja uticaja svojstava različitih katalizatora na prinos proizvoda. Sinteze 2-piridona su vršene u prisustvu TBAHS (tetrabutilamonijum-hidrogensulfat) i TEBA (benziltriethylamonijum-hlorid) PTC katalizatora, organofilnog i hidrofilnog katalizatora, i u prisustvu baza natrijum-hidroksid (NaOH), kalijum-karbonata (K₂CO₃) i kalijum hidroksida (KOH). U svim eksperimentima, u uslovima dvofaznog sistema, uočava se značajan doprinos PTC katalizatora na prinos 2-piridona. Nešto veći prinosi 2-piridona se dobijaju korišćenjem kalijum-karbonata kao baze (5-10%). Uticaj strukture katalizatora na veličinu katalitičkog efekta je ispitivan korišćenjem sledećih katalizatora: TBAHS, TEBA, TMB (benziltrimetilamonijum-hlorid), TBA (tetrabutilamonijum-hlorid) i 1,4,7,10,13,16-heksaoksaciklooktadekana (18-crown-6-ether). Prinosi 2-piridona dobijeni u prisustvu odabranih PTC katalizatora ukazuju na njihov značajan katalitički efekat (bez katalizatora prinos je 8%), pri čemu se uočava najveći doprinos za TBAHS i TBA katalizatore. Takav rezultat ukazuje da značajniji katalitički efekat pokazuju organofilni katalizatori, što ukazuje da se reakcija odvija ekstrakcionim mehanizmom.¹⁹⁹ Rezultati sinteza pri korišćenju TBA katalizatora se kreću u opsegu 46% (4-OCH₃ supstituisano jedinjenje) do 64% (4-NO₂ supstituisano jedinjenje), a prinosi 2-piridona u prisustvu TBHAS katalizatora su za 2-6% viši.

Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona primenom mikrotalasa

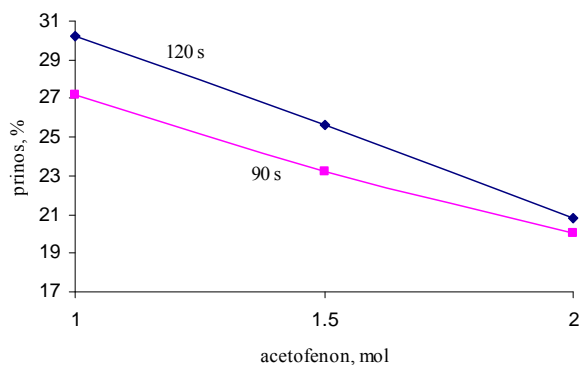
Ispitivanja sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona pomoću mikrotalasnog zračenja (eksperimentalni deo; metod 2.3.6) je izvršena u odnosu na sledeće reakcione parametre: molarni odnos reaktanata, sinteza proizvoda bez rastvarača, sinteza proizvoda u prisustvu rastvarača pri čemu su varirane vrste i količine rastvarača, reakciono vreme, kao i jačina mikrotalasnog zračenja. Ispitivan je uticaj navedenih parametara reakcije na prinos i čistoću sintetisanih jedinjenja.

Izbor rastvarača za sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona se zasnivao na sledećim kriterijumima: vrsti rastvarača tj. njegovim svojstvima kao dielektrika i optimalnoj količini rastvarača za sintezu. Takođe se vodilo računa da rastvarač ne bude zapaljiv i da se može lako ukloniti pri prečišćavanju proizvoda. Na osnovu navedenih kriterijuma izvršen je izbor sledećih rastvarača: metanol, etanol, etilenglikol i dimetilformamid. Pri izboru parametara procesa, kao što su odnos reaktanata, količina rastvarača pošlo se od već poznatih literaturnih uslova sinteze.⁵² Svi eksperimenti sinteze priemnom MT metode su vršeni na primeru osnovnog jedinjenja 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona.

Rezultati sinteze pomoću mikrotalasnog zračenja su poređeni sa rezultatima dobijenih primenom klasične metode (Tabela 3.4).

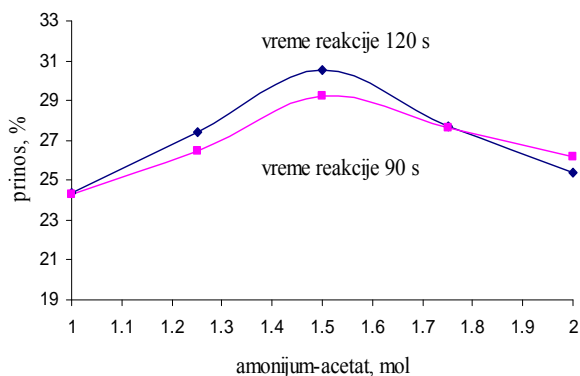
Ispitivanje MT sinteze 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona u odsustvu rastvarača i pri različitim molarnim odnosima reaktanata

Sinteze 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona, primenom MT metode i bez prisustva rastvarača, su izvođene u različitim količinama acetofenona, koji je služio kao medijum za izvođenje reakcija. U ovom delu eksperimentalnog rada, izvršena su četiri seta eksperimenata. Molski odnos etil-2-cijano-3-fenil akrilat:acetofenon:amonijum-acetat se kretao u opsegu 1:1:1,5 do 1:2:1,5. Ispitan je uticaj snage MT zračenja od 100 i 200 W na prinos 2-piridona, pri čemu su na slici 3.1 dati rezultati sinteza pri snazi od 200W. Vreme ozračivanja iznosilo je 90 i 120 s.



Slika 3.1. Prinos 3-cijano-4,6-difenil-2(1*H*)-piridona pri različitim količinama acetofenona, vremenu reakcije i pri MT zračenju od 200 W

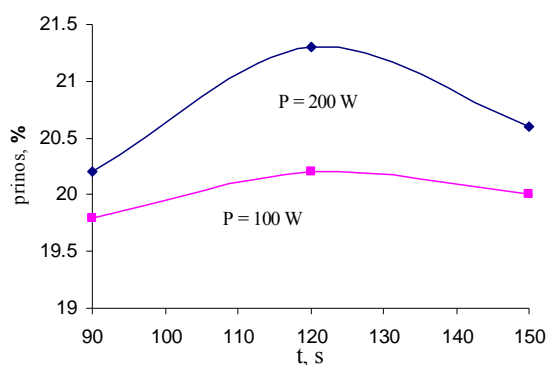
Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da je prinos najviši (30,5%) pri zračenju snage 200 W, vremenu reakcije 120 s i stehiometrijskom odnosu reaktanata 1:1:1,5. Pri zračenju snage 100 W prinosi su nešto niži za oba seta eksperimenata (za reakciono vreme od 120 s, prinos je 29,4 %). Kako je iz prethodnih eksperimenata utvrđen najpovoljniji molarni odnos acetofenona u odnosu na etil-2-cijano-3-fenil akrilat, u narednim eksperimentima ispitivan je optimalni molarni odnos amonijum-acetata, koji se kretao se u opsegu 1:1:1 do 1:1:2, prema ostalim reaktantima. Takođe, i u ovom slučaju vreme ozračivanja reakcione smeše iznosilo je 90 i 120 s. Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da pri reakcionom vremenu od 120 s i stehiometrijskom odnosu reaktanata 1:1:1,5 ostvaruje se najviši prinos od 30,5% (slika 3.2). Uočava se, takođe, da su prinosi, pri ekvimolarnom stehiometrijskom odnosu reaktanata 1:1:1 i pri odnosu 1:1:2 slični i značajno niži od prinosa pri optimalnim uslovima. Dobijeni rezultati ukazuju da verovatno usled pregrevanja reakcione smeše, pri molarnom odnosu 1:1:1, nemoguće ostvariti maksimalnu konverziju usled gubitaka slobodnog amonijaka iz reakcionog sistema, a pri odnosu 1:1:2, najverovatnije da višak oslobođenog amonijaka utiče na favorizovanje sporednih reakcija.



Slika 3.2. Zavisnost prinosa 3-cijano-4,6-difenil-2(1*H*)-piridona pri 200 W snage MT zračenja, promenljivoj količini amonijum-acetata i različitim vremenima reakcije

Ispitivanje uticaja svojstava rastvarača, snage MT zračenja i vremena reakcije na sintezu 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona

U daljem radu ispitana je mogućnost sinteze 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona u odabranim rastvaračima. Prva grupa eksperimenata je vršena u promenljivoj zapremini etanola i pri molarnom odnosu reaktanata 1:1:1,5, pri snazi MT zračenja 100 i 200W i za vremena 90, 120 i 150 s. Kako je utvrđeno da je optimalna zapremina etanola 2 ml, u narednim eksperimentima je ispitivan uticaj snage i vremena ozračivanja na prinos proizvoda, a što je prikazano na slici 3.3.



Slika 3.3. Zavisnost prinosa 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona pri MT sintezi u etanolu (2 ml), različitim vremenima reakcije i snazi MT zračenja od 100 i 200 W

Rezultati sinteze 3-cijano-4,6-difenil-2(1H)-piridona u uslovima primene rastvarača su pokazali da se postižu viši prinosi pri 200 W MT zračenja i reakcionom vremenu od 120 s (21,3%). Međutim, ostvareni su znatno niži prinosi piridona u odnosu na eksperimente koji se izvode bez prisustva rastvarača. Na analogan način, eksperimenti sinteze su vršeni u metanolu, i pri tome konstantovano da je etanol bolji rastvarač za navedene sinteze. Generalno se može zaključiti da monohidroksilni alkoholi nisu dobri medijumi za ispitivanu reakciju pri MT uslovima sinteze. Najverovatniji razlog malih prinosa, pri korišćenju alkohola, su niske temperature ključanja koje uslovljavaju povećanu isparljivost usled pregrevanja reakcione smeše.

Da bi se isključio uticaj isparljivosti rastvarača, alkoholi su zamenjeni etilenglikolom, rastvaračem visoke temperature ključanja. Najveći prinos (18%) je ostvaren pri reakcionom vremenu 120 s, zapremini rastvarača 3 ml i molarnom odnosu reaktanata (1:1:1,5). Evidentno je da protični rastvarači ne doprinose povećanju prinosa sintetisanog piridona. Najverovatnije da hidroksilni rastvarači u ovakvom reakcionom sistemu koji dobija energiju od MT zraka nepovoljno utiče na stabilizaciju aktiviranog kompleksa stupnja koji određuje brzinu reakcije.

Sinteze 3-cijano-4,6-difenil-2(1*H*)-piridona u dimetilformamidu (DMF), aprotičnom rastvaraču, pri molarnom odnosu reaktanta 1:1:1,5 su pokazala da se najviši prinos ostvaruje korišćenjem 2 ml DMF-a. Variranjem snage MT zračenja na 100 i 200 W, vremena 90, 120 i 150 s, utvrđeno je da je prinos najveći (29,4%) pri reakcionom vremenu od 120 s i snazi MT zračenja 200 W.

Očigledno je, na osnovu prethodnih rezultata, da se bolji rezultati dobijaju sintezom piridona bez rastvarača. Najbolji prinos se dobija korišćenjem jakog aprotičnog rastvarača dimetilformamida, koji najverovatnije složenim mehanizmom interakcija utiče na povećanje prinosa proizvoda. Rezultati sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona na osnovu klasične i MT sinteze su prikazani u Tabeli 3.4.

Tabela 3.4 Prinosi i temperature topljenja sintetisanih 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona primenom MT metode

supstituent	literaturna temperatura topljenja (°C)	prinos, klasična sinteza (%)	eksperimentalna temperatura topljenja (°C)	prinos, mikrotalasna sinteza (%)	eksperimentalna temperatura topljenja (°C)
3-NO ₂	>330	35	312-3	40	314-5
4-CH ₃	302-4	40	300-2	32	301-3
4-OCH ₃	305-6	30	305-6	34	305-6
4-Cl	308-10	32	308-10	33	308-10
4-Py	>300	58	315-7	52	316-8
4-NO ₂	>330	83*	>330	23	>330
3-Cl	-	26	253-5	29	254-5
4-Br	327-8	14.3	327-8	20	327-8
2-NO ₂	275-7	12	282-4	16	281-3

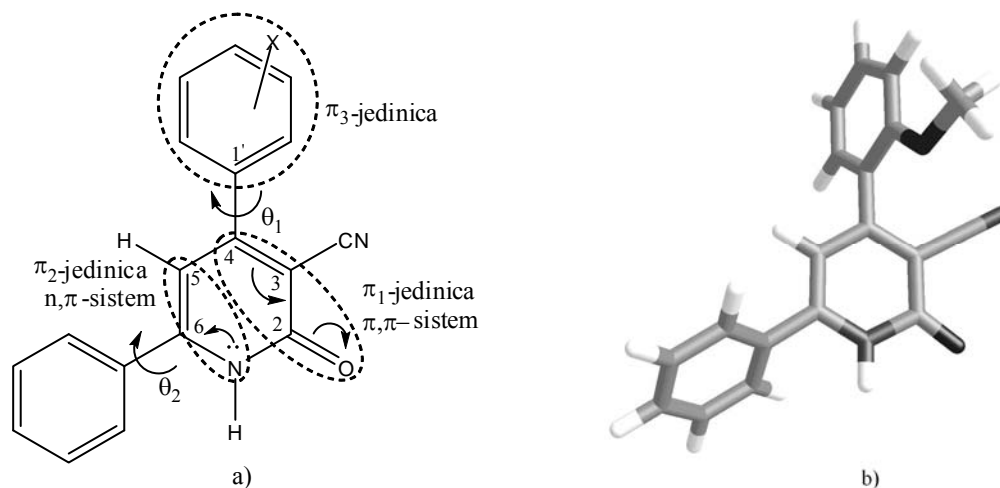
*reakcija nije dala rezultat polazeći od etil-(4-nitrofenil)-2-cijanoakrilata, pa se navedeno jedinjenje dobija polazeći od 3-(4-nitrofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona

3.2. Korelaciona analiza NMR hemijskih pomeraja vodonika i ugljenika ispitivanih 3-cijano-2-piridona

Ispitivanja prenošenja efekata supstituenata kroz 3-cijano-4-(supstituisane fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridone

Prenošenje elektronskih efekata, polarnog i rezonacionog, kroz 3-cijano-4-(supstituisane fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridone (Slika. 3.4 a)), od supstituenta (X) na fenilnom jezgru u položaju 4 do ugljenika u piridonskom prstenu, kao i do H(5) i N-H vodonika, su ispitivani korišćenjem jednačina (1.11), (1.18) i (1.26). Rezultati izračunavanja geometrije, primenom semi-empirijske MO-PM6 metode, ukazuju na neplanarne konformacije ispitivanih jedinjenja. Doprinos elektronskih efekata supstitutenata i drugih faktora koji utiču

na hemijska pomeranja ispitivanih ugljenika diskutovana su u odnosu na tako izračunate geometrije molekula. Radi lakše diskusije, ovih inače vrlo složenih efekata supstituenata, ispitivani molekuli piridona su definisani kao tri π -rezonancione jedinice (Slika 3.4 1a). Konformacija sa najmanjim sadržajem energije, na primeru 3-cijano-4-(2-metoksifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, je data na slici. 3.4 b).



Slika 3.4. Struktura 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona sa prikazanim π -rezonancionim jedinicama (a), i optimizovana konformacija 3-cijano-4-(2-metoksifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona (b)

Relativna hemijska pomeranja (SCS) ugljenikovih atoma piridonskog prstena, H(5) i N-H vodonika, su data u Tabeli 3.5, u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

Tabela 3.5 SCS vrednosti H(5), N-H i ugljenikovih atoma 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona u DMSO-d₆^a

	X	H(5)	N-H	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
1	H ^b	6,837	12,837	162,312	106,468	160,054	116,8	151,697
2	4-OMe	-0,034	-0,12	0,146	-0,255	-0,528	0,32	-0,474
3	4-Me	-0,056	-0,061	0,091	-0,164	-0,109	0,138	-0,237
4	4-Cl	0,015	0,032	-0,091	-0,109	-1,293	-0,281	0,20
5	4-Br	0,011	0,034	-0,091	-0,164	-1,22	-0,19	0,346
6	4-CN	0,067	0,111	-0,182	-0,072	-1,802	-0,445	0,637
7	4N ^c	0,105	0,168	-0,292	-0,028	-0,494	-0,372	1,313
8	4-NO ₂	0,128	0,142	-0,430	-0,166	-2,300	-0,704	0,602
9	3-Me	-0,021	-0,005	0,018	-0,036	0,109	-0,044	-0,091
10	3-OCH ₃	0,021	0,014	-0,01	0,013	-0,501	-0,433	0,009
11	3-OPh	0,021	-0,026	0,0	-0,072	-0,874	-0,172	0,203
12	3-Cl	-0,021	-0,008	-0,109	0,0	-1,675	-0,281	0,328
13	3N ^d	0,133	0,091	-0,182	0,019	-3,022	-0,281	0,51
14	3-NO ₂	0,169	0,137	-0,182	0,164	-2,391	-0,408	0,71
15	2-OCH ₃	-0,091	-0,055	-0,337	1,16	-3,978	-0,36	0,446
16	2-Cl	-0,001	0,156	-0,556	0,705	-1,702	-1,033	0,41
17	2-NO ₂	0,104	0,155	-0,738	-0,387	-1,393	-1,124	0,483
18	2-Cl, 5-NO ₂ ^e	0,128	0,269	-0,683	0,614	-3,942	-1,215	1,138
19	2,4-di-Cl ^f	0,025	0,183	-0,673	0,583	-2,767	-1,118	0,673

^a ¹³C Hemijska pomeranja (u ppm.) izražena u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

^b Hemijska pomeranja nesupstituisanog jedinjenja u odnosu na TMS (¹H) i signal rastvarača na 39.5 ppm (¹³C).

^{c,d} 3- i 4-piridil grupe na 4-položaju piridonskog prstena; ^e 2-hlor-5-nitro supstituent; ^f 2,4-dihlor supstituent.

Vrednosti SCS iz Tabele 3.5 ukazuju da supstituenti na fenilnom jezgru imaju relativno mali uticaj na elektronsku gustinu na svim ugljenikovim atomima i vodoncima. Inverzni efekat supstituenata se uočava na C(2) i C(5) ugljeniku za sve supstituente, zatim na C(4) za elektron-akceptore i *orto*-supstituente, i na C(3) za *orto*-supstituente. Jedan od faktora koji utiče na prenos elektronskih efekata supstituenata je geometrija ispitivanih piridona određena veličinom ugla rotacije θ_1 i θ_2 između ravni fenilnih prstenova u položaju 4 i 6 piridona (Slika 3.4 b)). Ispitivanja aromatičnosti 2-piridona NMR tehnikom su pokazala da 2-piridoni pokazuju približno 35% aromatičnosti benzena, što je ustanovljeno na osnovu merenja veličine indukovane struje prstena.²¹⁴ Ova činjenica takođe ukazuje na mogućnost neplanarnosti ispitivanih 2-piridonskih struktura.

Da bi objasnili prenošenje elektronskih efekata supstituenata, primenjena je LFER analiza korišćenjem SSP jednačine (1.11), i $\sigma_{o/m/p}$ literaturnih vrednosti,²¹⁵⁻⁶ pri čemu su izračunate aditivne vrednosti konstanti supstituenata za jedinjenja (18) i (19). Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 3.6.

Tabela 3.6 Rezultati korelacija ispitivanih jedinjenja dobijenih primenom SSP jednačine

atom		ρ	h	r^a	$s.d.^b$	F^c	n^d
H(5)	<i>ea i ed</i>	0,151 ($\pm 0,012$)	-0,009 ($\pm 0,005$)	0,965	0,016	160	14
	<i>o</i>	0,154 ($\pm 0,013$)	-0,10 ($\pm 0,012$)	0,991	0,013	164	5
N-H	<i>ea, ed i o</i>	0,220 ($\pm 0,016$)	-0,031 ($\pm 0,010$)	0,958	0,030	188	19
C(2)	<i>ea i ed</i>	-0,335 ($\pm 0,021$)	0,024 ($\pm 0,011$)	0,976	0,033	245	14
	<i>o</i>	-0,271 ($\pm 0,047$)	-0,357 ($\pm 0,048$)	0,965	0,053	33	5
C(3) ^e	<i>ed</i>	0,990 ($\pm 0,090$)	0,012 ($\pm 0,014$)	0,992	0,018	124	4
	<i>o</i>	-0,770 ($\pm 0,110$)	1,270 ($\pm 0,17$)	0,977	0,130	60	5
C(4)	<i>ed^f</i>	3,185 ($\pm 0,580$)	0,365 ($\pm 0,109$)	0,984	0,082	30	3
	<i>ea i o^g</i>	-2,985 ($\pm 0,313$)	-0,221 ($\pm 0,191$)	0,944	0,370	90	13
C(5)	<i>ed^h</i>	-1,909 ($\pm 0,327$)	-0,174 ($\pm 0,047$)	0,946	0,110	34	6
	<i>ea</i>	-0,502 ($\pm 0,10$)	-0,053 ($\pm 0,055$)	0,872	0,090	25	10
	<i>o</i>	-0,414 ($\pm 0,044$)	-0,744 ($\pm 0,041$)	0,989	0,014	88	4
C(6)	<i>ea i ed</i>	1,120 ($\pm 0,064$)	-0,064 ($\pm 0,022$)	0,985	0,064	302	11
	<i>o</i>	1,144 ($\pm 0,115$)	-0,403 ($\pm 0,102$)	0,971	0,115	97	8 ⁱ

^a korelacioni koeficijent. ^b standardna devijacija korelacija. ^c F-test značajnosti regresione analize. ^d broj tačaka uključenih u korelaciju. ^e korelacija male statističke vrednosti za elektron-akceptore; ^f bez H; ^g bez 2-OCH₃, 2-NO₂, 4-NO₂ i 4N; ^h uključujući 2-OCH₃ i 3-OCH₃; ⁱ uključujući 4-NO₂, 3N and 4N.

ea označava elektron-akceptore, *ed* elektron-donore i *o* *orto*-supstituentne.

Korelacije dobijene na osnovu jednačine (1.11) za SCS C(3) i C(5) (elektron-akceptori) ugljenike su male statističke vrednosti, a za ostale su ili dobre ili izvrsne, kao što su za SCS_{H(5)} (*orto*-supstituenti) i SCS_{C(3)} (elektron-donori), respektivno (Tabela 3.6). Izračunate ρ vrednosti za oba protona ukazuju na različitu osetljivost hemijskih pomeranja prema efektima supstituenata, pri čemu je N-H vodonik ima veću osetljivost.

Na osnovu izračunatih ρ vrednosti za sve ugljenikove atome, jasno je da hemijska pomeranja C(4) atoma pokazuju povećanu osetljivost na efekte supstituenata (veća za elektron-donore), u odnosu na ostale ugljenikove atome. Statistički neprihvatljiva korelacija za C(5) ugljenik, je značajno poboljšana ako se $\sigma_{m/p}^+$ vrednosti²¹⁷ koriste za 3N, 4N, 3-NO₂ i 4-NO₂ supstituentne. Dobijaju se sledeći korelacioni parametri za elektron-akceptorske supstituentne: $\rho = -0.620$; $r = 0.985$; $s.d. = 0.09$; $F = 25$ i $n = 10$.

Uopšteno je prihvaćeno da se efekti supstituenata u *orto*-položaju mogu klasifikovati kao elektronski, sterni i anizotropni,²¹⁸⁻⁹ prva dva efekta su značajnija, jer anizotropni efekat ima mali doprinos na ¹³C NMR hemijska pomeranja ugljenika. Anizotropni efekat zavisi od konformacije molekula, ali je nezavisan od jezgra koje se proučava.²²⁰ Sterni efekat uključuje sve one faktore koji se iskazuju kroz uticaj konformacije na posmatrani atom, kao što su dužine veza i uglovi, kao i efekat usled veličine *orto*-supstituenta. Dijamagnetni anizotropni efekti *orto*-supstituisane fenil grupe mogu na određeni način da utiču na $SCS_{H(5)}$, ali ne na SCS_{N-H} . Hemijska pomeranja N-H vodonika su osetljivija na efekte supstituenta, verovatno zbog *para*-položaja N-H vodonika prema supstituisanoj fenil grupi u 4 položaju piridonskog prstena.

Mada SSP analiza uključuje aditivne vrednosti induktivnog i rezonacionog efekta supstituenata ipak predstavlja prihvatljiv metod kvantitativnog i kvalitativnog opisivanja prenosa elektronskih efekata supstituenata kroz ispitivane sisteme. Da bi se razdvojili efekti supstituenata na polarni (induktivni/efekat polja) i rezonacioni efekat supstituenta (X), regresiona analiza se proširuje primenom jednačine (1.18), tj. DSP analize, korišćenjem σ_R^0 , σ_R , σ_R^+ vrednostima supstituenta.²¹⁵⁻⁷ Rezultati analize su dati u Tabeli 3.7.

Tabela 3.7 Rezultati korelacija ispitivanih jedinjenja primenom DSP jednačine

atom	Skala ^a		ρ_I	ρ_R	h	r	$s.d.$	F	n	λ^b	f^c
H(5)	σ_R	<i>ed i</i> <i>ea</i>	0,155 (±0,017)	0,157 (±0,026)	-0,011 (±0,008)	0,975	0,015	94	14	1,01	0,208
		<i>o</i>	0,192 (±0,042)	0,271 (±0,081)	-0,154 (±0,034)	0,972	0,029	17	5	1,41	0,341
N-H	σ_R	<i>ed, ea</i> <i>i o</i>	0,180 (±0,027)	0,296 (±0,043)	-0,012 (±0,015)	0,961	0,030	97	19	1,64	0,159
C(2)	σ_R	<i>ed i</i> <i>ea</i>	-0,297 (±0,044)	-0,391 (±0,048)	0,011 (±0,020)	0,974	0,037	99	14	1,32	0,253
		<i>o</i>	-0,348 (±0,050)	-0,266 (±0,047)	-0,32 (±0,038)	0,988	0,035	41	5	0,76	0,056
C(3) ^d	σ_R	<i>ed</i>	0,703 (±0,164)	1,058 (±0,148)	0,007 (±0,012)	0,996	0,018	58	4	1,50	0,117
		<i>o</i>	-0,490 (±0,096)	-0,863 (±0,054)	1,093 (±0,075)	0,994	0,068	139	5	1,76	0,092
C(4)	σ_R	<i>ed</i>	2,262 (±0,780)	1,332 (±0,133)	0,183 (±0,102)	0,991	0,169	55	4	0,59	0,177
		<i>ea i o</i>	-3,441 (±0,320)	-1,528 (±0,650)	-0,026 (±0,200)	0,965	0,308	69	13 ^e	0,44	0,149
C(5)	σ_R	<i>ed</i>	-2,284 (±0,530)	-2,248 (±0,532)	-0,156 (±0,080)	0,935	0,131	11	6 ^f	0,98	0,346
		<i>ea</i>	-0,605 (±0,161)	-0,360 (±0,218)	-0,001 (±0,085)	0,887	0,880	13	10	0,59	0,980
		<i>o</i>	-0,392 (±0,056)	-0,345 (±0,107)	-0,770 (±0,056)	0,992	0,016	34	4	0,88	0,105
C(6)	σ_R	<i>ed i</i> <i>ea</i>	1,034 (±0,104)	1,447 (±0,172)	0,013 (±0,046)	0,979	0,080	95	11	1,39	0,130
		<i>o</i>	1,350 (±0,200)	0,579 (±0,194)	-0,541 (±0,144)	0,965	0,137	34	8 ^g	0,43	0,201

^a σ_I i σ_R literaturne vrednosti ref. 13 i 14; ^b $\lambda = \rho_R/\rho_I$; ^c Taft-ove f vrednosti, $f = s.d./r.m.s.$ (r.m.s. – root mean square); ^d korelacija za elektron-akceptore je usled loših statističkih parametara neprihvatljiva; ^e bez 2-OCH₃, 2-NO₂, 4-NO₂ i 4N; ^f uključujući 2-OCH₃; ^g uključujući 4-NO₂, 3N i 4N.

Rezultati korelacija na osnovu primene DSP jednačine su statistički slični ili nešto bolji u odnosu na rezultate dobijene primenom SSP jednačine. Izračunate ρ_I i ρ_R vrednosti za H(5) i N-H protone ukazuju na nešto značajniji doprinos rezonacionog efekta za amidni vodonik. Uzimajući u obzir raspored ugljenika u piridonskom prstenu (Slika 3.4 a)), može se konstantovati da shodno njihovom položaju pokazuju različite osetljivosti prema polarnom i rezonacionom efektu supstituenata.²²¹ Uopšteno, polarni efekt je značajniji efekat, izuzev za SCS_{C(2)} i SCS_{C(6)} (elektron-donori i -akceptori), i SCS_{C(3)} za sve supstituente (Tabela 3.7). Može se konstantovati, na osnovu korelacionih rezultata, da je efekat polja direktno zavisi od dužine veza i uglova između njih, induktivni σ efekat od dužine veza i pravca kojim se taj efekat prenosi. Kako se doprinos polarnog efekta manifestuje u vidu promena vrednosti ρ_I koeficijenta (Tabela 3.7), može se konstantovati različit doprinos na SCS vrednosti različitih ugljenika. Veličina uočene promene sadrži i doprinos kojim se opisuje efekat supstituenata koji se prenose mehanizmom polarizacije veza. Takav efekat je posebno izražen kada je ρ_I

vrednost negativna i značajno veća od odgovarajuće ρ_R vrednosti. Prenos rezonancionog efekta supstituenata značajno zavisi od geometrije ispitivanih molekula.

Kako rezonancioni efekat ima značajan i različit doprinos za različite ugljenike u ispitivanim molekulima, veličina tog efekta se ne može adekvatno opisati korišćenom σ_R skalom. Rezonancioni efekat se može adekvatno kvantifikovati upotrebom DSP-NLR jednačine, na osnovu koje se izračunavanjem parametra ε definišu elektronski zahtevi ispitivanih ugljenika. Rezultati DSP-NLR analize su dati u Tabeli 3.8:

Tabela 3.8 Rezultati korelacija ispitivanih jedinjenja dobijenih primenom DSP-NLR jednačine

atom		ρ_I	ρ_R	h	ε	r	$s.d.$	F	n	λ	f
H(5)	<i>ea i ed</i>	0,150 (±0,012)	0,147 (±0,014)	-0,014 (±0,005)	-0,16	0,989	0,010	244	13 ^a	0,98	0,157
N-H	<i>ea i ed</i>	0,198 (±0,014)	0,267 (±0,009)	0,008 (±0,007)	-0,65	0,997	0,014	918	13 ^b	1,35	0,076
C(2)	<i>ea i ed</i>	-0,289 (±0,038)	-0,375 (±0,020)	0,002 (±0,017)	-0,64	0,992	0,033	297	12 ^c	1,30	0,147
C(4)	<i>ea i o</i>	-3,459 (±0,190)	-3,270 (±0,453)	-0,084 (±0,117)	-1,75	0,990	0,184	198	10 ^d	0,94	0,086
C(5)	<i>ea</i>	-0,612 (±0,051)	-0,486 (±0,043)	-0,013 (±0,025)	-	0,992	0,028	210	9 ^e	0,79	0,078
C(6)	<i>ea i ed</i>	0,967 (±0,118)	1,337 (±0,106)	-0,035 (±0,051)	-	0,988	0,096	245	13 ^f	1,38	0,156

^a bez 3N; ^b bez 3N; ^c bez 4N i 3-OPh; ^d bez 2-OCH₃, 2-NO₂, 4-CN i 4N;

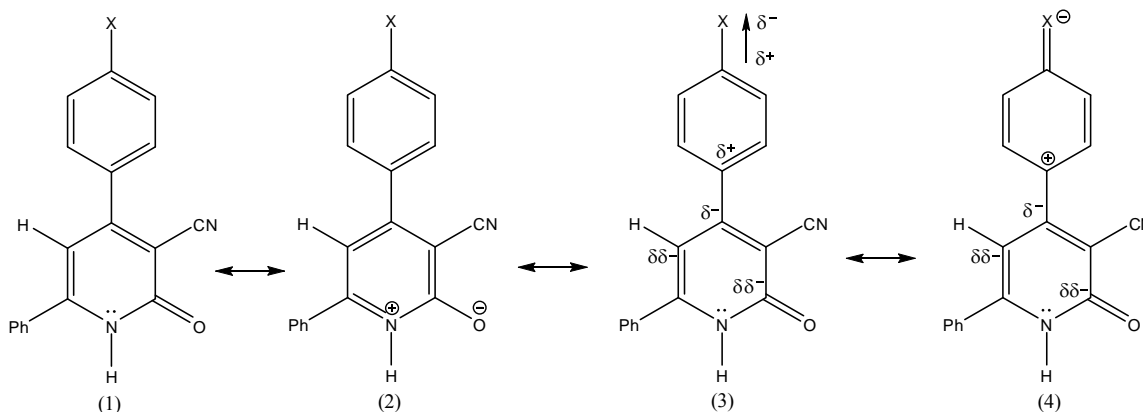
^e DSP korelacije: σ_{mp}^+ za 3N, 4N, 3-NO₂ i bez 4-NO₂; ^f DSP korelacija: σ_p^- za 3N i 4N, bez 4-NO₂.

Rezultati korelacija iz Tabele 3.8 dobijenih na osnovu DSP-NLR jednačine pokazuju slične ili bolje statističke parametre u odnosu na rezultate dobijene DSP jednačinom. Uopšteno govoreći, na osnovu napred predstavljenih rezultata, može se zaključiti da su dva suprotna efekta, doprinos elektronskih efekata supstituenata na fenilnom jezgru i elektronskih interakcija u piridonskom jezgru su uravnoteženi i daju ukupan doprinos SCS vrednostima posmatranih ugljenika. Izračunate vrednosti koeficijenata ρ_I i ρ_R (Tabela 3.8), ukazuju da je polarni efekat (induktivni/efekat polja) značajan na C(5) ugljeniku. Može se uočiti da su ρ_I i ρ_R koeficijenti negativni za C(2), C(4) i C(5) atome, dok su za ostale atome pozitivni. Negativan znak ρ_I koeficijenta ukazuje na inverzni SCS efekat supstituenata, tj. elektron-akceptorske grupe izazivaju pomeranja ka višem magnetnom polju, što se može objasniti efektom π -polarizacije.²²² Sličan efekat je uočen i u drugim sistemima, kod *N*-1-*p*-supstituisanih fenil-5-metil-4-karboksiuracila,²²³ 3-aril-2-cijanoakrilamida,²²⁴ *N*-benzilidenanilina,²²⁵ 2-supstituisanih-5-*N,N'*-dimetilaminofenil-*N,N*-dimetil karbamata,²²⁶ i u drugim sistemima koji sadrže bočni niz.

U literaturi je navedeno da se π -polarizacija udaljenih π -sistema indukovana dipolom ne prenosi samo polarizacijom celog π -sistema,²²² što je i dokazano teoretskim

izračunavanjima. Indukovani dipol na supstituentu može da izazove polarizaciju individualnih π -jedinica, efekat koji se definiše kao “lokalizovana polarizacija” (direktna π -polarizacija). Osim toga terminalni atomi pokazuju dodatnu polarizaciju konjugovanog π -sistema u celini, efekat koji je nazvan “proširena π -polarizacija”.²²⁷

Prenos elektronskih efekata supstituenata kroz posmatrane sisteme može se predstaviti rezonancinim strukturama elektron-akceptor supstituisanih jedinjenja sa doprinosom π -polarizacije (slika. 3.5):

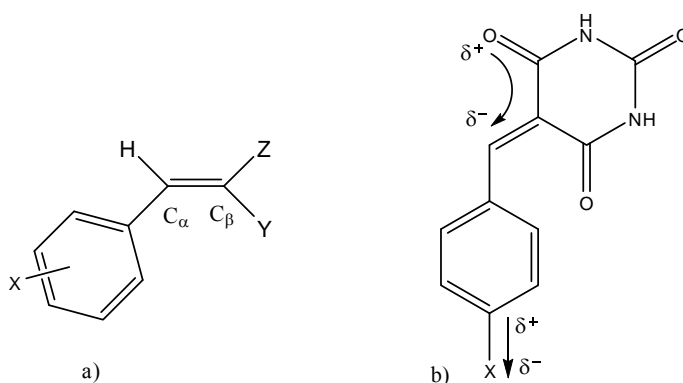


Slika 3.5 Rezonancione structure elektron-akceptor supstituisanih jedinjenja sa doprinosom π -polarizacije

Ako je supstituent X elektron-akceptor, indukuje se dipol na X (ili na C-X vezi) (struktura (3)), čiji se efekat prenosi kroz strukturu molekula i izaziva polarizaciju individualnih π jedinica (lokalizovana polarizacija). Mehanizam polarizacije malih lokalizovanih π -jedinica, prestavljen strukturama (3) i (4), je veoma značajan, dok polarizacija celog konjugovanog sistema ispitivanih jedinjenja doprinosi u manjem obimu (proširena polarizacija). Rezonanciona interakcija u proširenom konjugovanom sistemu piridonskog jezgra (struktura (2)) ima suprotan efekat u odnosu na polarizaciju izazvanu elektron-akceptorskim supstituentom (struktura (4)). Ukupan doprinos elektronskih efekata supstituenata se ogleda u povećanju elektronske gustine na C(2), C(4) i C(5) ugljenikovim atomima, a time i u povećanju njihove zaštite. Rezonanciona interakcija u navedenim jedinjenjima umnogome zavisi i od prostorne konformacije molekula (Tabela 3.9, θ_l ugao), i može biti efikasno ostvarena do C(1') ugljnika.

Interakcija π_1 - i π_3 -jedinice se može analizirati na osnovu novog definisanog π -sistema koji sadrži π_3 -jedinicu i C(3)-C(4) dvostruku vezu. SCS vrednosti i rezultati korelacija u sličnim sistemima (Slika 3.6. a)) koji sadrže bočni niz, kao kod supstituisanih stirena,²²⁸ *meta* i *para*-supstituisanih *trans*-cinamonitrila²²⁹ i *para*-supstituisanih *cis*-cinamonitrila²³⁰ potvrđuju veći značaj rezonancionog efekta na C $_{\beta}$ atomu, dok se inverzna

polarizacija uočava na C_α atomu. Uočen je sličan trend uticaja efekata supstituenata na SCS posmatranih atoma na istom položaju u strukturi ispitivanih piridona. Prevažodan uticaj rezonancionog efekta na C(3) ugljeniku uočava se za elektron-donore i *orto*-supstituente, dok je inverzna polarizacija izazvana elektron-akceptorima i *orto*-supstituentima uočena na C(4) ugljeniku. Povećan doprinos polarnog efekta na C(4) atomu ukazuje da prisutne grupe na C(3) ugljeniku doprinose povećanju ρ_1 vrednosti, i to značajnije za elektron-akceptore. Ovakav zaključak je u skladu sa razmatranjem da povećanje proširene polarizacije u π_1 -jedinici izazvane dipolom supstituenta, indukuje prenos elektronske gustine od terminalnog atoma bočnog niza ka C(4) ugljeniku. Povećan doprinos ρ_1 vrednosti za atom u položaju sličnom (4) kod piridona, je takođe uočen u konjugovanom sistemu arilidenbarbiturnih kiselina²³¹ koje sadrže *cis*- π -enonske jedinice, i pokazuju dodatnu polarizaciju konjugovanog π -sistema (Slika 3.6 b)). Ovaj doprinos je opisan sledećom korelacijom : $SCS_{C_\alpha} = -4.4\sigma_I - 1.7\sigma_R^-$; $f = 0.24$.

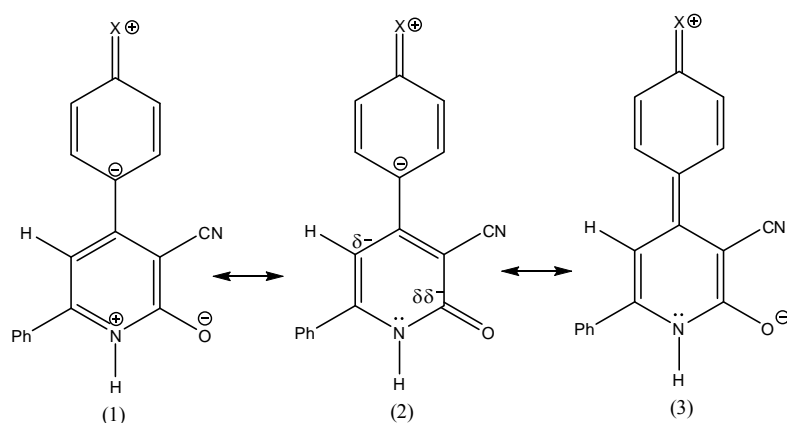


Slika 3.6. SCS u bočnom nizu derivata stirena a), i doprinos proširene π -polarizacije kod arilidenbarbiturnih kiselina b)

Prenos efekata supstituenata se može bolje sagledati razmatranjem rezultata optimizacije geometrije ispitivanih jedinjenja. Rezultati optimizacije ukazuju na značajnu izvijenost 4-fenil supstituisanog jezgra u odnosu na piridonsko jezgro (Tabela 3.9). Indukovani dipol, ili na X ili na celom supstituisanom fenilnom jezgru verovatno elektrostatički intereaguje kroz prostor sa ugljenicima u molekulu, što ukazuje da je doprinos efekta polja kroz prostor značajan. Manifestacija svih navedenih efekata se ogleda u visokim ρ_1 vrednostima za C(4), C(5) i C(6) atome. Optimizacija geometrije nekih 4-supstituisanih (4-NO₂, 4-OCH₃ i 4-Cl) i *orto*-supstituisanih jedinjenja (2-NO₂, 2-OCH₃ i 2-Cl), korišćenjem *ab initio* DFT(B3LYP) metoda, LanL2DZ i STO/6-311**G++ bazis seta, ukazuje na pozitivna atomska naelektrisanja na oba ugljenika, značajnije veća na C(4). *orto*-Supstituenti mogu prilagođavanjem orijentacije negativnog kraja dipola, da kroz prostor elektrostatičnim silama stabilizuju pozitivna naelektrisanja koja su im u okruženju. Takođe, u

slučaju 2-metoksi supstituisanog jedinjenja, orijentisane nevezujuće π -orbitale kiseonika mogu da značajno stabilizuju pozitivno naelektrisanje na oba ugljenika. Uočava se značajan doprinos efekta polja kroz prostor na promene π -elektronske gustine piridonskog prstena bez direktne interakcije dva π -sistema.

Sličan trend efekata supstituenata se uočava za sve ugljenike ispitivanih jedinjenja, izuzev za C(4) ugljenik. Suprotan trend na C(4) ugljeniku (V oblik korelacije) ukazuje da se na ovom ugljeniku osećaju različiti načini prenosa elektronskih efekata supstituenata. Prenos elektronskih efekata elektron-donorskih supstituenata se može predstaviti rezonancionim strukturama ispitivanih piridona sa doprinosom π -polarizacije (Slika. 3.7):



Slika 3.7 Rezonancione strukture elektron-donor supstituisanih jedinjenja sa doprinosom π -polarizacije

Na osnovu MO izračunavanja (HOMO orbitale), elektron-donori jako polarizuju supstituisano fenilno jezgro u položaju 4 piridonskog prstena, povećavajući elektronsku gustinu na tom jezgrou koje deluje kao π -donor. Elektron-donorski supstituenti ostvaruju kompleksan uticaj na elektronsku gustinu piridonskog prstena, delujući u istom smeru kao i rezonanciona interakcija u enonskoj π_1 -jedinici i suprotno od doprinosa n, π -konjugacije u π_2 -jedinici. Drugim rečima, smanjenje elektronske gustine na C(5) ugljeniku je ustvari tip “push-efekta” izazvanog supstituisanim fenilnim jezgrom bogatog elektronima, što se reflektuje povećanjem elektronske gustine na C(6) ugljeniku.

Bolje razumevanje elektronske strukture ispitivanih jedinjenja se može sagledati na osnovu optimizovanih geometrija ispitivanih jedinjenja. Rezultati optimizacije, primenom semi-empirijske MO-PM6 metode, su dati u Tabeli 3.9.

Tabela 3.9 Elementi optimizovane geometrije 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona dobijenih primenom PM6 semi-empirijske metode

	torzioni uglovi		Međuatomska rastojanja						
	θ_1	θ_2	N(1)-C(2)	C(2)-C(3)	C(3)-C(4)	C(4)-C(5)	C(5)-C(6)	C(6)-N(1)	C(4)-C(1)
1	119,7	126,7	1,4359	1,4472	1,3988	1,4113	1,3876	1,3850	1,4800
2	125,2	126,4	1,4345	1,4466	1,4009	1,4137	1,3861	1,3856	1,4730
3	123,2	126,4	1,4355	1,4468	1,4001	1,4128	1,3866	1,3855	1,4730
4	117,8	126,9	1,4365	1,4476	1,3982	1,4100	1,3866	1,3843	1,4808
5	116,3	126,9	1,4366	1,4477	1,3978	1,4094	1,3889	1,3841	1,4818
6	113,3	127,1	1,4370	1,4481	1,3971	1,4083	1,3898	1,3836	1,4839
7	109,8	127,2	1,4374	1,4484	1,3963	1,4071	1,3906	1,3831	1,4854
8	104,2	127,2	1,4378	1,4487	1,3959	1,4061	1,3914	1,3826	1,4867
9	118,5	126,8	1,4359	1,4474	1,3982	1,4110	1,3877	1,3850	1,4822
10	113,9	126,9	1,4364	1,4479	1,3969	1,4091	1,3890	1,3843	1,4859
11	115,4	126,7	1,4367	1,4479	1,3971	1,4087	1,3894	1,3839	1,4850
12	116,7	127,0	1,4366	1,4479	1,3975	1,4092	1,3891	1,3840	1,4828
13	119,9	126,9	1,4369	1,4476	1,3987	1,4099	1,3889	1,3838	1,4761
14	115	127,3	1,4375	1,4482	1,3973	1,4079	1,3902	1,3832	1,4822
15	89,5	127,3	1,4379	1,4463	1,3998	1,4101	1,3886	1,3841	1,4755
16	118,4	131,6	1,4360	1,4476	1,3974	1,4102	1,3895	1,3845	1,4790
17	87,8	127,2	1,4371	1,4483	1,3959	1,4074	1,3903	1,3836	1,4886
18	99,63	127,5	1,4382	1,4483	1,3964	1,4058	1,3915	1,3825	1,4832
19	118,9	132,3	1,4369	1,4478	1,3973	1,4097	1,3902	1,3843	1,4794

Optimizovane konformacije ispitivanih molekula su u dobroj saglasnosti sa konformacijama dobijenim na osnovu 2D NOESY spektara. Uspostavljene korelacije između H(5) vodonika i *orto*-vodonika na fenilnom jezgru u 4 i 6 položaju jezgra piridona za 3- i 4-supstituisana jedinjenja nedvosmisleno potvrđuju zaokrenutu orijentaciju oba fenilna jezgra. Prostorno rastojanje dva para *orto*-vodonika u odnosu na H(5) vodonik, dobijenih na osnovu NOESY spektara, su u saglasnosti sa međuatomskim rastojanjima koja su dobijena iz optimizovanih geometrija molekula. Vredne informacije se takođe dobijaju iz 2D NOESY spektara 2-metoksi supstituisanog jedinjenja koje pokazuje najveći korelacioni pik vodonika iz OCH₃ grupe sa meta vodonikom fenilnog jezgra. Navedeni dokaz je nedvosmislena potvrda izračunate optimalne geometrije tog jedinjenja date na Slici 3.4 b). Torzioni uglovi između fenilnog jezgra u položaju 6 piridona i ostatka molekula su približno isti i ne zavisi od prirode supstituenta na fenilnom jezgru, što ukazuje da je uticaj fenilnog jezgra u položaju 6 piridonskog prstena mali. Vrednosti torzionog ugla θ_1 zavise od prisutnog supstituenta, u slučaju jakih elektron-akceptora i *orto*-supstituenata teže vrednosti 90°, što

bitno utiče na smanjenje prenosa efekata supstituenata. Uzimajući u razmatranje i vrednosti dužina veza C(4)-C(1'), C(3)-C(4), C(5)-C(6) i N(1)-C(2) (Tabela 3.9), kao i molekularno-orbitalnih izračunavanja dobija se poptuna slika o distribuciji elektronske gustine. Na osnovu navedenih rezultata može se konstatovati da elektron-akceptori privlače elektronsku gustinu sa piridonskog prstena, doprinose smanjenju rezonancione interakcije u π_1 -lokalizovanoj jedinici, i povećavajući doprinos n,π -konjugacije u π_2 -lokalizovanoj jedinici. Suprotno važi za elektron-donor supstituisana jedinjenja.

Analiza načina prenosa elektronskih efekata supstituenata je takođe bila usmerena ka razmatranju doprinosa prenosa efekata π -polarizacionim mehanizmom kroz različito orijentisane π -jedinice ispitivanih molekula. Dielektrična svojstva molekula mogu da modifikuju prenos elektronskih efekata efekta polja. Efekat polarizacije ne mora da se prenosi u direktnom pravcu od supstituenta do posmatranog ugljenika, i može da se manifestuje u složenim interakcijama π -lokalizovanih jedinica, ili unutar njih samih, a efekat polarizacije zavisi takođe i od geometrije jedinjenja koje se analizira. Usled navedenog supstituenti utiču na različite osetljivosti ispitivanih ugljenika koje se kvantitativno izražavaju kao vrednosti λ i zahteva posmatranog ugljenika za elektronima ϵ .

Najveći zahtev za elektronima ($\epsilon = -1.75$) je izračunat za C(4) ugljenik za elektron-akceptore i *orto*-substituente. Veću osetljivost na efekte supstituenta, u odnosu na C(4), pokazuje C(1') ugljenik, što se može videti na osnovu rezultata SSP analize: $\rho = 9.803$; $r = 0.978$; s.d. = 1.039; $F = 270$ i $n = 14$, i DSP analize: $\rho_I = 10.321$ i $\rho_R = 12.427$; $r = 0.979$; s.d. = 1.069; $F = 128$ i $n = 14$. Elektron-donor supstituisana jedinjenja pokazuju pozitivne vrednosti ρ_I i ρ_R za C(4) ugljenik, dok su te vrednosti negativne za elektron-akceptor supstituisana jedinjenja. Normalan efekat supstituenata je uočen za C(1') ugljenik, što ukazuje da supstituenti na različit način utiču na π -elektronsku gustinu ova dva susedna ugljenika. Za C(4) ugljenik važi odnos $\rho_I > \rho_R$, i za elektron-donore i za elektron-akceptore (Tabela 3.8), suprotno važi za C(1'), $\rho_R > \rho_I$. Značajno smanjen prenos rezonancionog efekta do C(4) ugljenika nedvosmisleno potvrđuje neplanarnost supstituisanog fenilnog i piridonskog prstena. Smanjen doprinos prenosa polarnog efekta nije samo određeno rastojanjem između π_1 i π_3 -jedinice, već i uticajem neplanarnosti sistema čime je doprinos prenosa efekata supstituenata efektom polja kroz prostor značajno smanjen.

Nešto manji zahtev za elektronima ($\epsilon = -0.64$) se uočava za C(2) atom piridonskog jezgra. Polarizabilnost π -elektrona karbonilne grupe je uslovljena blizinom elektron-privlačnog kiseonika, pri čemu je doprinos π -polarizacionog mehanizma značajan. Rezonanciona sposobnost karbonilne grupe utiče na veću polarizabilnost π_1 -enonske jedinice,

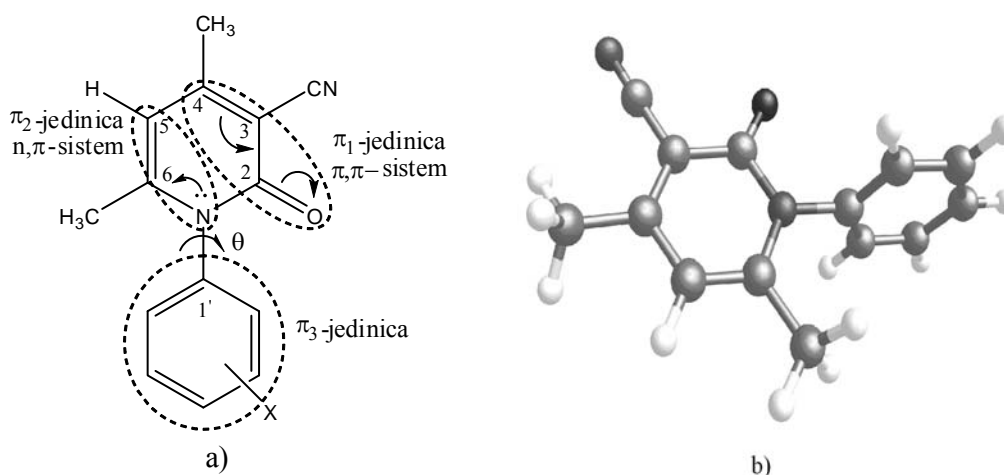
što doprinosi smanjenju zahteva za elektronima tog ugljenika. Slična literaturna vrednost¹⁴⁴ ε za CHO grupu (-0.60), ukazuje da je elektronska gustina piridonskog prstena pomerena u određenom meri ka karbonilnoj grupi, u zavisnosti od prisutnog supstituenta.

Rezultati DSP korelacija za C(5) i C(6) ugljenike su bolje u odnosu na DSP-NLR, ukazujući da literaturne σ_R vrednosti na dobar način opisuju rezonancione efekte supstituenata za te ugljenike. Rezultati korelacija iz Tabele 3.8. ukazuju da je π -polarizacioni mehanizam operativan na C(5) ugljeniku, dok rezonancioni efekat ima značajan doprinos na C(6) ugljeniku. *orto*-Supstituenti povećavaju zaštićenost na oba ugljenika u π_2 -jedinici, kao i N-H i H(5) vodoncima. Na osnovu prethodnog se može zaključiti da se π_2 -jedinica ponaša kao izolovan fragment u određenom obimu, što je u skladu sa izračunatim dužinama veza C(4)-C(5), C(5)-C(6) i C(6)-N(1).

Ispitivanja prenošenja efekata supstituenata kroz *N*-(supstituisane fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridone

Ispitivanja prenošenja efekata supstituenata kroz *N*-(supstituisane fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridone (Slika 3.8 a)), su vršena kako bi se sagledali načini prenosa efekata supstituenata do posmatranih atoma, kao i da bi se dobijeni rezultati poredili sa prethodnim rezultatima dobijenim za 3-cijano-4-(supstituisane fenil)-6-fenil-2(1*H*)-pyridone. Na taj način će se sagledati uticaj položaja supstituisanog fenilnog jezgra (*N*- ili položaju 4 piridonskog prstena) na vrednosti SCS posmatranih ugljenika.

Prenos elektronskih efekata supstituenata do posmatranih ugljenika, kao i H(5) vodonika, su takođe analizirani primenom jednačina (1.11), (1.18) i (1.26). Utvrđeno je da su optimalne konformacije ispitivanih jedinjenja neplanarne, i određene su primenom semi-empirijske MO PM6 metode. Neplanarna konformacija je data na primeru *N*-fenil-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona (Slika. 3.8 b)).



Slika 3.8 Struktura *N*-fenil-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona sa prikazanim π -rezonancionim jedinicama a), i optimizovana konformacija *N*-fenil-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona

Relativna hemijska pomeranja (SCS) ugljenikovih atoma piridonskog prstena, C(1') ugljenika, kao i H(5) vodonika, su dati u Tabeli 3.10, u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

Tabela 3.10 SCS vrednosti za H(5-Pyr), C(1') i ugljenike piridonskog prstena *N*-(4-supstituisani fenil)-3-cijano-2(1*H*)-piridona u DMSO- d_6^a

X	H(5)	C(2)	C(3)	C(5)	C(6)	C(1')
H ^b	6,459	159,845	109,085	100,164	152,434	137,614
NMe ₂	-0,051	-0,41	-0,195	-0,214	1,852	-9,351
OH	-0,05	-0,31	-0,164	-0,164	0,747	-9,012
OMe	-0,018	-0,137	-0,068	-0,105	0,628	-7,494
Me	-0,011	-0,082	-0,031	-0,164	0,246	-2,577
Et	-0,011	-0,082	-0,031	-0,068	0,246	-2,395
F	0,003	0,155	0,115	-0,032	0,191	-3,834
Cl	0,008	0,182	0,109	-0,022	-0,217	-1,183
Br	0,006	0,182	0,109	-0,020	-0,218	-0,728
I	0,002	0,191	0,133	-0,014	-0,227	-0,247
NO ₂	0,058	0,646	0,424	0,150	-0,701	5,616
COCH ₃	0,042	0,355	0,224	0,106	-0,428	3,959
COOH	0,022	0,327	0,237	0,091	-0,455	3,769

^a ¹³C hemijska pomeranja (u p.p.m.) izražena u odnosu na nesupstituisano jedinjenje.

^b Hemijska pomeranja nesupstituisanog jedinjenja u odnosu na TMS (¹H) i signal rastvarača na 39.5 ppm (¹³C).

Vrednosti SCS iz Tabele 3.10 ukazuju da supstituenti na fenilnom jezgru imaju relativno mali uticaj na elektronske gustine na svim ugljenikovim atomima piridonskog prstena, izuzev C(1') ugljenika *N*-fenilnog jezgra. Elektron-donorski supstituenti utiču na smanjenje elektronske gustine na C(6) ugljeniku (pomeranje ka nižem magnetnom polju) (uključujući F supstituent), što govori da je reversni efekat supstituenata operativan na tom

ugljeniku. Obrnuto važi za elektron-donore. Analiza hemijskih pomeranja C(4) ugljenika primenom LFER jednačina nema statističku vrednost.

Na osnovu poređenja SCS vrednosti za sve ostale ugljenike piridonskog prstena može se zaključiti da su C(5) i C(3) atomi bolje zaštićeni, što najverovatnije može biti pripisano njihovom položaju u konjugovanom sistemu piridonskog jezgra. Na osnovu podataka iz Tabele 3.10, može se, kao i za prethodnu seriju, zaključiti da geometrija ispitivanih piridona bitno utiče na distribuciju elektronske gustine (vrednost ugla θ (Slika 3.8 a)). Osim toga može se konstantovati da je geometrija molekula bitno određena načinom na koji se prenose elektronski efekti supstituenata (n,π - ili π,π -konjugacija).²³²⁻³

Da bi se navedena zapažanja objasnila, primenjena je LFER analiza korišćenjem SSP jednačine i σ_p vrednosti supstituenata.²¹⁵ Dobijeni rezultati su dati u Tabeli 3.11.

Tabela 3.11 Korelacije SCS vrednosti ispitivanih jedinjenja korišćenjem SSP jednačine

atom	ρ	h	r^a	$s.d^b$	F^c	n^d
H(5)	0,070 ($\pm 0,006$)	-0,004 ($\pm 0,002$)	0,959	0,009	127	13
C(2)	0,671 ($\pm 0,040$)	0,045 ($\pm 0,016$)	0,981	0,059	278	13
C(3)	0,395 ($\pm 0,032$)	0,047 ($\pm 0,013$)	0,966	0,046	155	13
C(5)	0,247 ($\pm 0,024$)	-0,047 ($\pm 0,010$)	0,950	0,036	102	13
C(6)	-1,53 ($\pm 0,132$)	0,203 ($\pm 0,054$)	0,961	0,193	133	13
C(1')	10,57 ($\pm 1,243$)	-2,33 ($\pm 0,506$)	0,932	1,810	72	13

^a Korelacioni koeficijent. ^b Standardna greška merenja. ^c F-test regresione vrednosti. ^d broj podataka.

Na osnovu znaka konstante proporcionalnosti ρ (Tabela 3.11) može se uočiti reversni efekat supstituenata na C(6) ugljeniku. Bolja korelacija za H(5) atom se dobija uvrščavanjem σ_p^+ vrednosti za hidroksi grupu: $\rho = 0,62$ ($r = 0,978$; $s.d. = 0,006$; $F = 243$; $n = 6$). Statistički bolje korelacije se dobijaju razdvajanjem korelacije za C(3) ugljenik, i to: $\rho = 0,239$ ($r = 0,997$; $s.d. = 0,006$; $F = 713$; $n = 5$) za elektron-donore (OH grupa isključena) i $\rho = 0,517$ ($r = 0,984$; $s.d. = 0,026$; $F = 155$; $n = 7$) za elektron-akceptore (F supstituent isključen). Korelacija za C(6) ugljenik je takođe značajno poboljšana ako se σ_p^+ vrednosti koriste za N(Me)₂; OH, OCH₃ i F supstituenti: $\rho = -0,981$; $r = 0,990$; $s.d. = 0,101$; $F = 509$; $n = 13$), što ukazuje da elektron-donorski supstituenti ostvaruju bolju rezonancionu interakciju sa tim elektrofilnim ugljenikom. Najveći uticaj supstituenti imaju na C(1') ugljenik, a statistički vredna korelacija se dobija za sledeće dve grupe supstituenata: $\rho = 10,130$; $r = 0,997$; $s.d. = 0,434$; $F = 646$; $n = 6$) za N(Me)₂, Me, Et, H,

COOH i COCH₃ supstituenti, i $\rho = 12,860$; $r = 0,990$; $s.d. = 0,745$; $F = 256$; $n = 7$ za OH, OCH₃, F, Cl, Br i NO₂ supstituenti.

Analiza rezultata dobijenih na osnovu SSP jednačine pruža zadovoljavajući kvantitativni i kvalitativni opis prenosa efekata supstituenata kroz ispitivane sisteme. Da bi se kvantitativno odredili doprinosi induktivnog i rezonacionog efekta supstituenta (X), izvršena je regresiona analiza korišćenjem DSP jednačine, i σ_R^o , σ_R , σ_R^+ konstanti supstituenata.²¹⁵⁻⁷ Rezultati korelacija su prikazani u Tabeli 3.12.

Tabela 3.12 Korelacije SCS vrednosti ispitivanih jedinjenja korišćenjem DSP jednačine.

atom	skala ^a	ρ_I	ρ_R	h	r	$s.d.$	F	n	f^b
H(5)	σ_R^o	0,066 ($\pm 0,016$)	0,093 ($\pm 0,014$)	-0,004 ($\pm 0,006$)	0,931	0,012	33	13	-
	σ_R	0,061 ($\pm 0,013$)	0,076 ($\pm 0,009$)	-0,004 ($\pm 0,005$)	0,957	0,009	55	13	-
	σ_R^+	0,055 ($\pm 0,017$)	0,042 ($\pm 0,006$)	0,002 ($\pm 0,006$)	0,926	0,012	31	13	-
C(2)	σ_R^o	0,803 ($\pm 0,030$)	0,827 ($\pm 0,032$)	0,057 ($\pm 0,012$)	0,997	0,022	780	11 ^c	0,078
	σ_R	0,770 ($\pm 0,049$)	0,594 ($\pm 0,038$)	0,011 ($\pm 0,020$)	0,993	0,036	292	11 ^c	0,128
	σ_R^+	0,712 ($\pm 0,110$)	0,352 ($\pm 0,043$)	0,027 ($\pm 0,044$)	0,966	0,081	70	13	0,282
C(3)	σ_R^o	0,482 ($\pm 0,026$)	0,478 ($\pm 0,028$)	0,017 ($\pm 0,011$)	0,994	0,020	352	11 ^c	0,113
	σ_R	0,464 ($\pm 0,048$)	0,335 ($\pm 0,037$)	0,018 ($\pm 0,020$)	0,981	0,036	103	11 ^c	0,208
	σ_R^+	0,439 ($\pm 0,073$)	0,174 ($\pm 0,031$)	0,022 ($\pm 0,030$)	0,957	0,053	44	11 ^c	0,312
C(5)	σ_R^o	0,225 ($\pm 0,044$)	0,332 ($\pm 0,031$)	-0,046 ($\pm 0,018$)	0,979	0,025	92	11 ^c	0,231
	σ_R	0,164 ($\pm 0,047$)	0,276 ($\pm 0,027$)	-0,010 ($\pm 0,020$)	0,978	0,026	87	11 ^c	0,236
	σ_R^+	0,131 ($\pm 0,073$)	0,155 ($\pm 0,024$)	0,020 ($\pm 0,033$)	0,950	0,040	37	11 ^c	0,354
C(6)	σ_R^o	-1,300 ($\pm 0,416$)	-2,000 ($\pm 0,365$)	0,193 ($\pm 0,157$)	0,904	0,311	23	13	0,475
	σ_R	-1,171 ($\pm 0,254$)	-1,740 ($\pm 0,175$)	0,058 ($\pm 0,100$)	0,966	0,189	70	13	0,289
	σ_R^+	-1,016 ($\pm 0,122$)	-1,052 ($\pm 0,048$)	-0,022 ($\pm 0,046$)	0,995	0,083	361	11 ^d	0,122
C(1')	σ_R^o	5,890 ($\pm 0,692$)	17,932 ($\pm 0,750$)	-0,362 ($\pm 0,283$)	0,994	0,518	349	11 ^c	0,116
	σ_R	5,142 ($\pm 0,957$)	12,927 ($\pm 0,748$)	-0,228 ($\pm 0,393$)	0,989	0,717	183	11 ^c	0,159
	σ_R^+	4,125 ($\pm 2,179$)	6,788 ($\pm 0,934$)	-0,049 ($\pm 0,910$)	0,944	1,559	33	11 ^c	0,357

^a σ_I , σ_R^o , σ_R i σ_R^+ - Ref. 13,14; ^b Taft-ova f vrednost, $f = s.d./r.m.s.$; ^c COOH i OH isključeni; ^d OCH₃ i F isključeni; ^e CH₃ i H isključeni.

Korelacioni rezultati (Tabela 3.12) ukazuju da SCS vrednosti C(6) ugljenika daju bolju korelaciju sa σ_R^+ konstantama, a $SCS_{H(5)}$ sa σ_R konstantama, dok za ostale ugljenike sa σ_R^0 vrednostima. Najbolja korelacija SCS vrednosti za C(6) sa σ_R^+ konstantama ukazuje na značajnu rezonacionu interakciju elektron-donora sa tim ugljenikom, kao i njegov značajan zahtev za elektronima tog ugljenika. Bolje korelacije SCS vrednosti, za ostale ugljenike, su ostvarene sa σ_R^0 konstantama supstituenata što ukazuje na značajan efekat prigušenja prenosa efekata supstituenata. Različite ρ_I vrednosti (Tabela 3.12) za različite ugljenikove atome ukazuju na značajan uticaj geometrije molekula ispitivanih jedinjenja na prenos induktivnog efekta supstituenata. Takođe, izračunate ρ_R vrednosti zavise od geometrije molekula za različite σ_R skale, što nam govori da je zahtev pojedinih ugljenika za elektronima značajno različit.

Kako bi se adekvatno sagledao prenos rezonacionih efekata supstituenata izvršena je korelaciona analiza na osnovu literaturne metode,¹⁴⁴ čime su određeni zahtevi za elektronima ispitivanih ugljenika (DSP-NLR analiza), a rezultati su dati u Tabeli 3.13:

Tabela 3.13 Rezultati korelacije ispitivanih jedinjenja dobijenih primenom DSP-NLR jednačine

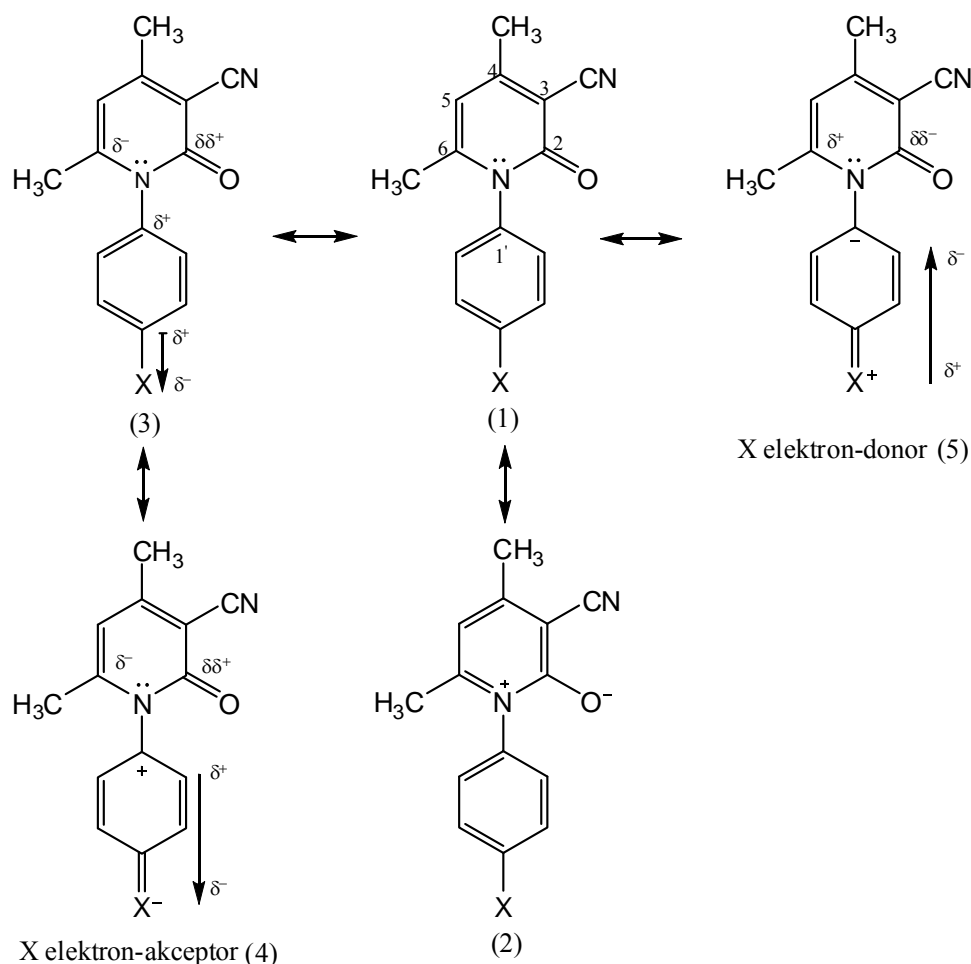
atom	ρ_I	ρ_R	h	ε	r	<i>s.d.</i>	<i>F</i>	<i>n</i>	<i>f</i>
C(2)	0,805 ($\pm 0,027$)	0,775 ($\pm 0,028$)	0,007 ($\pm 0,01$)	-0,18	0,998	0,020	935	11 ^a	0,071
C(3)	0,480 ($\pm 0,025$)	0,510 ($\pm 0,029$)	0,016 ($\pm 0,010$)	0,20	0,995	0,018	384	11 ^a	0,108
C(5)	0,215 ($\pm 0,040$)	0,312 ($\pm 0,027$)	-0,038 ($\pm 0,017$)	-0,24	0,982	0,023	110	11 ^c	0,213
C(6)	-1,134 ($\pm 0,080$)	-0,802 ($\pm 0,024$)	0,065 ($\pm 0,030$)	-1,50	0,998	0,056	819	11 ^b	0,081
C(1')	5,942 ($\pm 0,573$)	16,133 ($\pm 0,558$)	-0,313 ($\pm 0,235$)	-0,28	0,996	0,430	510	11 ^a	0,095

^a OH i COOH isključeni; ^b OCH₃ i F isključeni; ^c CH₃ i H isključeni.

Rezultati iz Tabele 3.13 pokazuju da se iste i/ili značajno bolje korelacije ispitivanih ugljenika dobijene korišćenjem DSP-NLR jednačine u odnosu na rezultate dobijene DSP jednačinom. Takođe i u ovoj seriji piridona, na osnovu napred navedenih rezultata, može se zaključiti dva suprotna efekta, elektronski efekti supstituenta na fenilnom jezgru i elektronske interakcije u piridonskom prstenu molekula su balansirani dajući ukupni efekat na hemijska pomeranja svih ugljenikovih atoma ispitivanih molekula. Dva π -polarizabilna sistema, supstituisano fenilno jezgro i piridonsko jezgro, su definisana na osnovu MO PM6 izračunavanja. Optimizovane strukture nedvosmisleno pokazuju normalnu orijentaciju ta dva prstena za sva ispitivana jedinjenja (Slika 3.8 b)), izuzev za

nitro supstituisano jedinjenje koje ima torzioni ugao 72° . Prenos elektronskih efekat supstituenata je na taj način značajno umanjen za sva ispitivana jedinjenja.

Izračunate ρ_I i ρ_R vrednosti (Tabela 3.13) ukazuju na značajan doprinos polarnog efekta (induktivni/efekat polja) na C(2) i C(6) ugljenikovim atomima. Negativne ρ_I i ρ_R vrednosti ukazuju na reversan efekat supstituenata na C(6) atomu, a za ostale atome su ponašaju u skladu sa saznanjima o uticaju supstituenata na hemijska pomeranja posmatranih atoma. Negativan znak ρ_I vrednosti je indikacija reversnog SCS efekta, odnosno zapažanja da i elektron-akceptorski supstituenti povećavaju elektronsku gustinu na ugljenikovim atomima piridonskog prstena, što se može objasniti π -polarizacijom. Na identičan način kao u prethodnoj seriji piridona, prenos efekata supstituenata se može predstaviti doprinosom mezomernih struktura ispitivanih molekula, kao i doprinosa π -polarizacije (Slika 3.9).



Slika 3.9 Rezonancione strukture za elektron-donor i elektron-akceptor supstituisana jedinjenja sa doprinosom π -polarizacije

Ako je supstituent X na strukturi (1) elektron-akceptor, indukuje se dipol na X ili na supstituisanom fenilnom jezgru (struktura (4)), i interakcija ovog dipola kroz prostor

izaziva polarizaciju individualnih π -jedinica (lokalizovana polarizacija). U slučaju elektron-donor supstituisanih jedinjenja, usled rezonancione interakcije na supstituisanom fenilnom jezgru (π_3 -jedinica) indukuje se dipol suprotnog smera (struktura (5)). Mehanizam polarizacije malih lokalizovanih π -jedinica, predstavljen strukturama (3 i 4) i (5) je veoma važan, kao i doprinos proširene polarizacije kroz konjugovane sisteme ispitivanih jedinjenja. Rezonanciona interakcija u delokalizovanom π -sistemu piridonskog prstena (struktura (2)) ima suprotan efekat polarizaciji uzrokovanoj elektron-akceptorskim efektom supstituenata (struktura (4)). Ukupan rezultat je da elektron-akceptoski supstituent povećavaju elektronsku gustinu na C(6) ugljeniku, na taj način povećavajući njegovu zaštićenost. Elektron-donorski supstituenti povećavaju doprinos n,π -konjugacije, a time i doprinos π,π -konjugacije u π_1 -jedinici.

Korelacioni rezultati SCS vrednosti za C(1') ugljenik i konstanti supstituenata korišćenjem DSP-NLR metod ($r = 0.996$ i $f = 0.095$) pokazuju da je zahtev za elektronima ovog atoma $\varepsilon = -0.28$. Znak i vrednost parametra ε ukazuje da prsten piridona, poredeći literaturni podatak za COOEt grupu -0.48 ,¹⁴⁴ pokazuje umeren elektron-akceptorski karakter. Ova činjenica se može objasniti malim doprinosom rezonancione strukture (2), kojom se objašnjava elektron-akceptorski karakter piridonskog jezgra.

Nešto manji zahtev za elektronima ($\varepsilon = -0.18$) se uočava za C(2) atom piridonskog prstena. Manja polarizabilnost π -karbonilnih elektrona je uzrokovano elektron-akceptorskim karakterom kiseonika koji doprinosi njihovoj manjoj osetljivosti.

Najveći zahtev za elektronima ($\varepsilon = -1.50$) se uočava za C(6) ugljenik. Elektron-akceptorski supstituenti izazivaju pomeranje ka višem magnetnom polju (doprinos struktura (3) i (4)), delujući suprotno konjugaciji u piridonskom prstenu. Suprotan efekat pokazuju elektron-donori (doprinos strukture (5)). Zahtev za elektronima C(3) ugljenika iznosi 0.20 , i najverovatnije je umanjen zbog doprinosa susedne cijano grupe koja privlači elektronsku gustinu ka tom ugljeniku. Slična literaturna vrednost $\varepsilon = 0.25$ ¹⁴⁴ za NMe₂ grupu potvrđuje da je elektronska gustina piridonskog prstena pomešana ka karbonilnoj grupi, što je i potvrđeno i na osnovu molekularno-orbitalnih izračunavanja elektronske gustine. Zahtev za elektronima C(5) ugljenika je -0.24 , što ukazuje takođe na značajno povećanu elektronsku gustinu u odnosu na C(6) ugljenik.

Doprinos individualnih efekata supstituenata na fenilnom jezgru na ugljenike piridonskog prstena može biti analizirano na osnovu odnosa $\lambda = \rho_R/\rho_I$, vrednost koja odlikava doprinos individualnih efekata supstituenata na posmatranom ugljeniku. Uzimajući vrednosti ρ_R i ρ_I iz Tabele 3.13, izračunate su vrednosti λ za C(2),

C(3), C(5), C(6) i C(1') atome: 0,96, 1,06, 1,45, 0,71 i 2,72. Vrednost λ za C(6) ugljenik ukazuje na dominantan doprinos polarnog efekta supstituenta, koji je najverovatnije posledica blizine pozitivnog naelektrisanja indukovano na amidnom azotu (strukture (3) i (4)). Izračunate vrednosti λ na osnovu DSP analize (za isti set ugljenikovih atoma) iznose 1,03, 1,04, 0,99, 1,46 i 3,04. Poređenjem vrednosti λ na osnovu DSP (jed. 1.18) sa λ iz DSP-NLR (jed. 1.26) ukazuje na značajno smanjenje vrednosti samo za C(6) ugljenik, tj. ugljenik koji ima najveći zahtev za elektronima ($\epsilon = -1.50$), a što ukazuje da je lokalizovana π -polarizacija dominantna u π_1 -jedinici.

Doprinos rezonancione i induktivne komponente efekta supstituenta na C(2) i C(3) je sličan, dok je na C(5) ugljeniku doprinos rezonancione komponente dominantan. Na osnovu položaja u konjugovanom sistemu piridonskog prstena i uticaja elektronskih efekata supstituenta C(5) ugljenik je značajnije podložan promenama π -elektronske gustine koja je izazvana rezonacionim efektom supstituenta.

Elektronski efekti supstituenta se prenose kroz fenilno jezgro polarnim (induktivni/efekat polja) i rezonacionim efektom ka C(1') ugljeniku indukujući različita naelektrisanja na ugljenicima fenilnog jezgra. Elektronska gustina, na osnovu MO PM6 izračunavanja, je lokalizovana na C(2')-C(3') i C(5')-C(6') molekulskim HOMO orbitalama. Značajno prigušenje prenosa elektronskih efekata supstituenta do amidnog azota je uzrokovano ortogonalnim položajem fenilnog i piridonskog prstena, izuzev nitro supstituisanog jedinjenja kada usled jakog negativni induktivnog i rezonacionog efekta supstituenta vrednost torzionog ugla θ iznosi 72° , čime se povećava doprinos n, π -konjugacije. Elektron-donorski supstituenti povećavaju negativno naelektrisanje na C(1') ugljeniku (struktura (5)), a suprotno važi za elektron-akceptore (struktura (4)).

Ukupan elektronski efekat supstituenta koji se prenosi do π -elektrona piridonskog prstena se ostvaruje prevashodno doprinosom polarnog efekta (induktivni/efekat polja). Elektrostatičko odbijanje π -elektrona karbonilne grupe i π -elektrona supstituisanog *N*-fenilnog jezgra, izaziva takođe elektrostatičko odbijanje (efekat polja kroz prostor) π -elektronske gustine fenilnog jezgra i π -elektrona C(6)-C(5) dvostruke veze. Efekat odbijanja („push effect”) dva elektronska oblaka značajno utiče na smanjenje elektronske gustine na C(6) ugljeniku. Suprotan efekat izazivaju elektron-akceptori. Na osnovu MO izračunavanja, elektronska gustina π -piridonskog sistema je lokalizovana na C(6)-C(5) i C(3)-C(2) vezama (HOMO orbitale), za sva ispitivana jedinjenja. Na osnovu prethodnih rezultata se uočava da elektronski efekti supstituenta prevashodno utiču na polarizaciju malih π -polarizabilnih jedinica piridonskog jezgra, pri čemu doprinosi lokalizovane i proširene delokalizacije zavise od supstituenta prisutnog na *N*-fenilnom jezgru.

3.3. Ispitivanja uticaja elektronskih efekata supstituenata na fragmentacione puteve pri različitim uslovima jonizacije

Ispitivanja fragmentacije 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona bombardovanjem molekula uzorka elektronima

U okviru navedenih ispitivanja obuhvaćena su jedinjenja koja imaju sledeće supstituente (X) (Slika 3.4 a): 2-Cl (1); 2-Cl,6-Cl (2); 2-NO₂ (3); 4-NO₂ (4); 2-Cl,5-NO₂ (5); 4-Br (6); 2-OCH₃ (7) i 3-OCH₃ (8). Odgovarajući podaci iz masenih spektara su dati u Tabeli 3.14.

Tabela 3.14 Maseni podaci 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona

Jedinjenje	m/z (%) ^a
1	309(6), 308(32), 307(19), 306(M ⁺ ,100), 305(50), 280(5), 278(15), 242(27), 215(5), 214(10), 140(9), 104(6), 77(8), 51(2)
2	344(10), 343(11), 342(61), 341(20), 340(M ⁺ ,100), 339(58), 308(2), 307(11), 306(6), 305(37), 279(8), 277(25), 183(93), 157(85), 129(16), 104(40), 103(49), 77(33), 51(9)
3	318(21), 317(M ⁺ ,100), 316(43), 263(19), 242(20), 215(29), 170(19), 104(96), 77(44), 51(13)
4	318(21), 317(M ⁺ ,100), 271(13), 242(9), 215(8), 104(8), 77(11), 51(11)
5	353(4), 352(3), 351(M ⁺ ,12), 307(7), 305(24), 279(3), 277(11), 242(13), 215(11), 140(5), 104(4), 77(10), 67(5), 41(100)
6	352(30), 350(M ⁺ ,32), 326(12), 324(13), 271(8), 242(100), 215(48), 140(17), 94(53)
7	303(20), 302(M ⁺ ,100), 301(41), 274(53), 246(11), 104(37), 77(11)
8	303(21), 302(M ⁺ ,100), 301(37), 274(21), 244(11), 104(9), 77(25)

a) Zastupljenost jona je izražena u % u odnosu na najintenzivniji jon

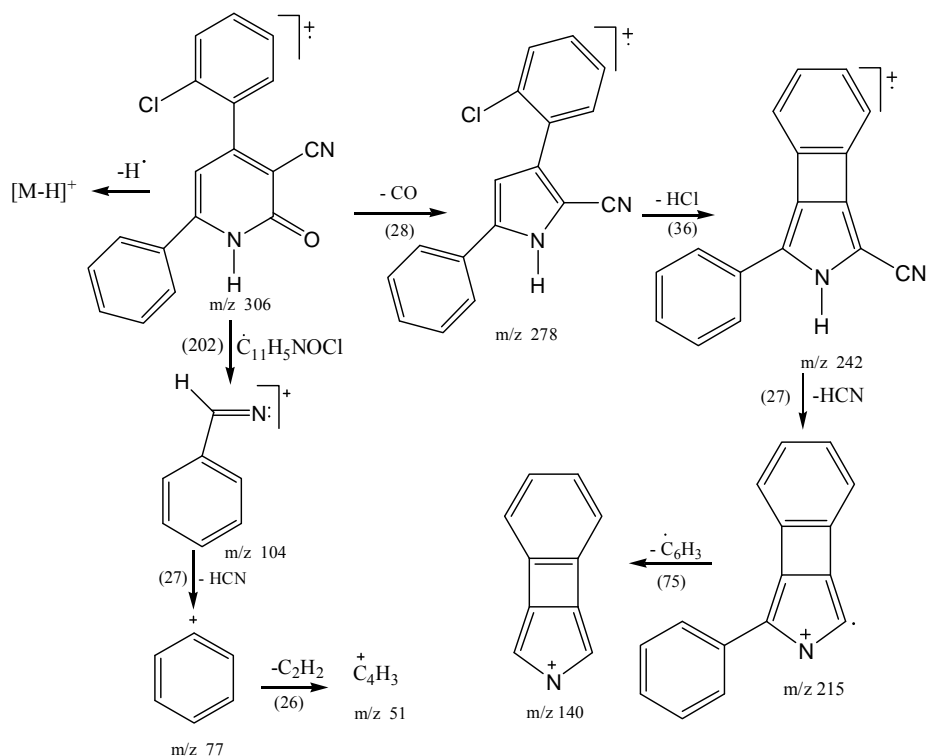
Za sva jedinjenja, izuzev **5** i **6**, može se uočiti iz Tabele 3.14, da je molekulski jon najintenzivniji jon u masenom spektru. Fragmentacioni putevi nastajanja jona, detektovanih u masenim spektrima, su detaljno ispitani na osnovu njihovih MS/MS spektara. Rezultati MS/MS analize su dati u Tabeli 3.15. Joni koji imaju zastupljenost manju od 3% nisu prikazani u Tabeli 3.15.

Tabela 3.15 MS/MS podaci 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona

jedinjenje	jon roditelj, m/z	MS/MS, m/z (%) ^b
1	306	305 (7), 280 (3), 278 (10), 104(5)
	278	242 (9)
	242	215 (6)
	215	140 (7)
	104	77 (11)
	77	51 (5)
2	340	339 (6), 307 (4), 305 (11), 183 (10), 104 (7)
	305	279 (4), 277 (12)
	183	157 (11)
	157	129 (10)
	129	103 (12)
3	317	316 (5), 263 (27), 242 (11), 170 (9), 104 (6)
	242	215 (5)
4	317	271 (25), 242 (10), 104 (8)
	242	215 (9)
5	351	307 (4), 305 (12)
	305	279 (3), 277 (11)
	277	242 (9)
	242	215 (7)
	215	140(8)
	140	67(5)
6	350	326 (9), 324 (10), 271 (9), 242 (10)
	324	94 (12)
	242	215 (6)
	215	140 (5)
7	302	301 (5), 274 (13), 246 (12), 104 (10)
8	302	301 (4), 274 (15), 104 (8)
	274	244 (12)

b) Zastupljenost jona je izražena u % u odnosu na jon roditelj

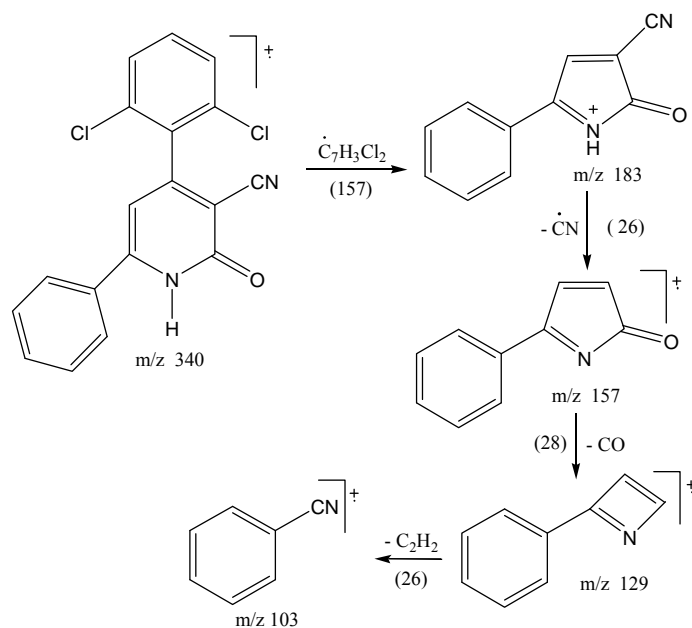
Fragmentacije jedinjenja **1** su date na slici 3.10.



Slika 3.10 Fragmentacioni putevi 3-cijano-4-(2-hlorfenil)-6-fenil-2(1H)-piridona

Nakon gubitka molekula CO, tipična fragmentacija za piridone, sledi gubitak HCl molekula pri čemu se dobija jon m/z 242. Eliminacijom HCN molekula iz m/z 242 jona dobija se jon m/z 215, a konsektivna eliminacija C_6H_3 radikala daje m/z 140 jon. Direktna fragmentacija molekulskog jona daje jon m/z 104, koji eliminacijom HCN daje fenil katjon (m/z 77). Capanjem fenilnog katjona, uz gubitak acetilena, dobija se jon m/z 51.

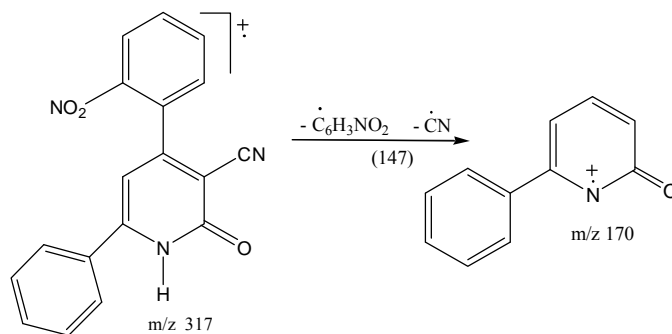
Dva fragmentaciona puta su tipična za jedinjenje **2**. Nakon gubitka jednog atoma hlora, sukcesivne fragmentacije teku analogno fragmentacijama uočenim za jedinjenje **1** (Slika 3.10). Fragmentacijama jedinjenja **2** dobijaju se joni m/z 183 i 157 (2H-pirol-2-on tip), m/z 129 (azet tip) i m/z 103 (Slika 3.11).



Slika 3.11 Fragmentacioni putevi 3-cijano-4-(2,6-dihlorfenil)-6-fenil-2(1H)-piridona

Raskidanje C(3)-C(4) i C(4)-C(5) veza piridonskog prstena, uz transfer protona, daje jon m/z 183 značajnog inteziteta.

Različiti fragmentacioni putevi se uočavaju za nitro supstituisana jedinjenja **3** i **4**. Gubitak CO i CN iz molekulskog jona jedinjenja **3** dobija se m/z 263 jon. Gubitkom CO i HNO_2 molekula dobija se jon m/z 242, koji se dalje fragmentira analogno jedinjenju **1** (Slika 3.10). Jon m/z 170, nastaje kao rezultat eliminacije CN i $\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2$ radikala iz molekulskog jona jedinjenja **3** (Slika 3.12).

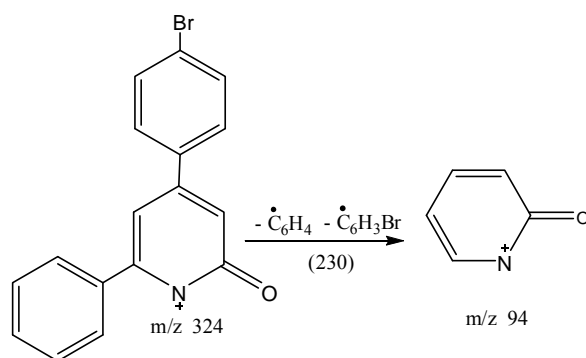


Slika 3.12 Nastajanje jona m/z 170

Gubitkom NO_2 radikala iz molekulskog jona jedinjenja **4**, dobija se m/z 271 jon, strukture tipične za nitro jedinjenja.²³⁴ Fragmentacije molekulskog jona jedinjenja **4** daju jone m/z 242, 215, 104, 77 i 51, analogno jedinjenjima **1** i **3**. Razlike u fragmentacijama jedinjenja **3** i **4** su posledica položaja i jačine elektron-akceptorskog karaktera nitro grupe. Nitro grupa u položaju 2 (jedinjenje **3**) sternim interakcijama izaziva rotaciju fenilnog jezgra za neki ugao θ (Slika 3.4 a). Time se značajno smanjuje elektron-akceptorski karakter nitro grupe u položaju 2, što nije slučaj za nitro grupu u položaju 4. Jon m/z 305

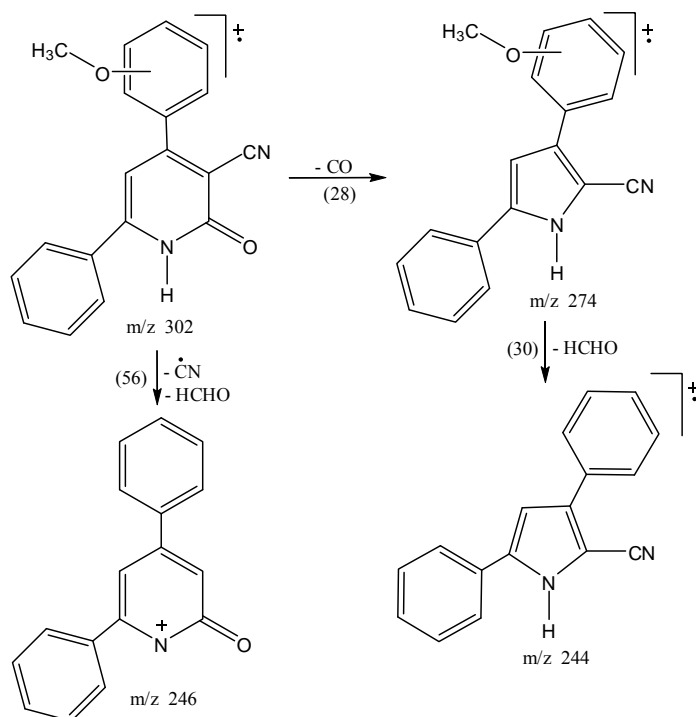
je rezultat eliminacije NO_2 radikala iz molekulskog jona jedinjenja **5**, koji se dalje fragmentira analogno jedinjenju **1**. Najintenzivniji jon u spektru jedinjenja **5** je m/z 41, a nastaje kao rezultat eliminacije acetilena iz jona m/z 67 (pirol tip), što je ustvari tipična fragmentacija za 2-piridone.²³⁵

U masenom spektru jedinjenja **6** uočava se najintenzivniji jon m/z 242, koji nastaje kao rezultat eliminacije CO i HBr molekula iz molekulskog jona. Naredne fragmentacije ovog jona su analogne fragmentacijama jedinjenja **1** (Slika 3.10). Gubitak CN radikala iz molekulskog jona daje jon m/z 324, a sukcesivni gubitak radikala broma daje jon m/z 271. Nastajanje jona m/z 94, pretpostavljene deprotonovane 2-piridonske strukture, je prikazano na Slici 3.13.



Slika 3.13 Nastajanje jona m/z 94

Fragmentacioni putevi jedinjenja **7** i **8** su dati na Slici 3.14.



Slika 3.14 Predloženi fragmentacioni putevi 3-cijano-4-(2- i 3-metoksifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona

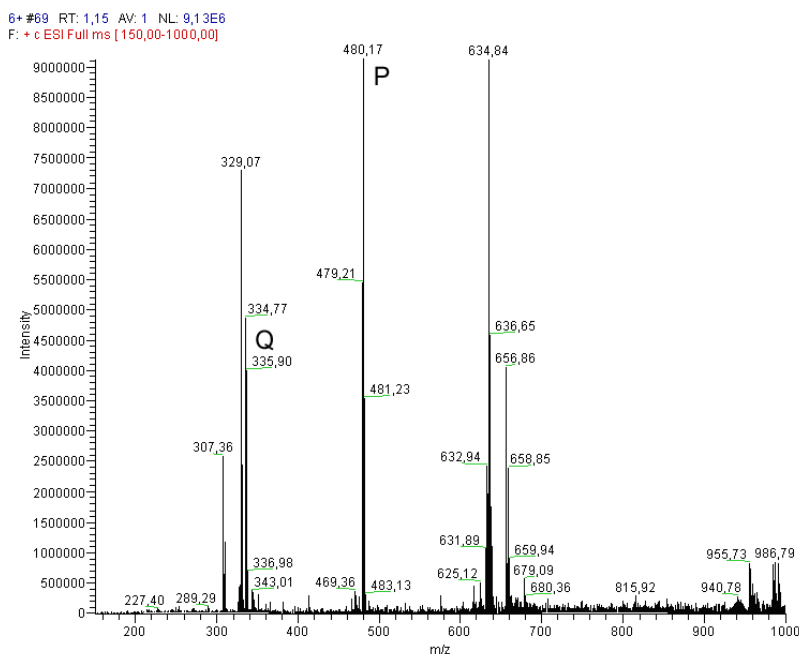
Nastajanje jona m/z 246 iz molekulskog jona je uočeno za jedinjenje **7**, ali ne i za jedinjenje **8**. Prisustvo metoksi grupe u položaju 2 (jedinjenje **7**), orto-supstituenta sa umeren elektronskim-donorskim svojstvima, izaziva rotaciju fenilnog jezgra u položaju 4 piridona. Slab elektron-akceptorski karakter metoksi grupe u položaju 3 fenilnog jezgra (jedinjenje **8**), različito utiče na elektronsku strukturu i geometriju tog jedinjenja. Jon m/z 274, koji nastaje iz molekulskog jona jedinjenja **7** i **8**, dalje gubi CH_2O molekul dajući jon m/z 244, što je uočeno samo za jedinjenje **8**.

Prisustvo $[\text{M-H}]^+$ jona je fragmentacija uočena za jedinjenja **1**, **2**, **3**, **7** i **8**. Jedinjenja **1**, **2**, **3**, **7** imaju orto supstituente koji svojim sternim efektima izazivaju rotaciju 4-supstituisane fenil grupe u odnosu na piridonsko jezgro. Time je bitno određen prenos elektronskih efekata supstituenata do N-H vodonika, kao i geometrija molekula. Navedeni efekti utiču na polarizabilnost N-H veze koja je podložnija homolitičkom cepanju.

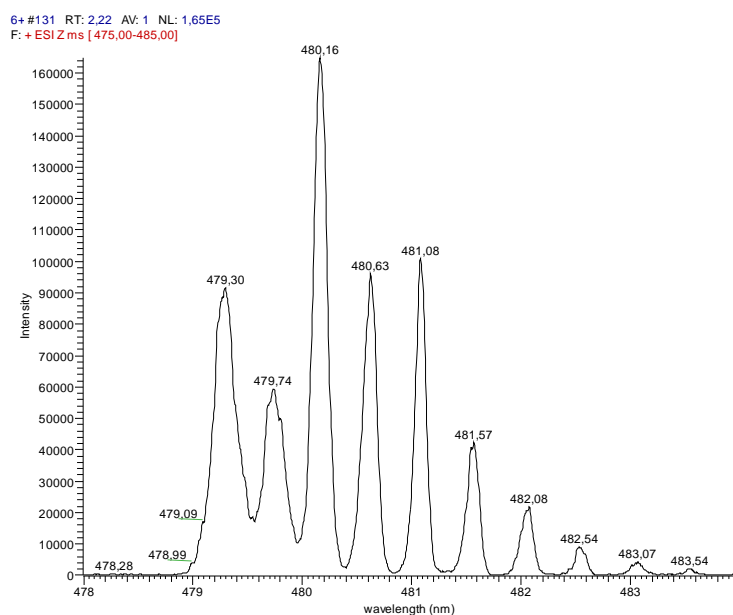
Ispitivanja fragmentacija 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1H)-piridona u uslovima ESI jonizacije

Elektro-sprej jonizacija je tehnika korišćena za ispitivanja uticaja elektronskih efekata supstituenata, geometrije i tautomerije 2-piridona na nastajanje pozitivnih ili negativnih jona ispitivanih piridona.²³⁶ Primer masenog spektra pozitivnih jona 3-cijano-4-(3-hlorfenil)-6-fenil-2(1H)-piridona je dat na Slici 3.15.

Protonovani molekulski joni $[\text{M+H}]^+$ svih jedinjenja su prisutni u pozitivnim ESI-MS spektrima. Pored $[\text{M+H}]^+$ jona u spektru se nalaze i adukti $[\text{M+Na}]^+$, kao i klasteri tipa $[\text{2M+Na}]^+$, $[\text{2M-H+2Na}]^+$, $[\text{2M-2H+3Na}]^+$. Značajan intezitet u spektrima imaju dve grupe pikova označene kao 'P' i 'Q'. Dvostruko naelektrisanje tih jona je potvrđeno primenom „zoom scan“ opcije, što je dato na primeru pika 'P' na Slici 3.16. Nominalna masa pika 'P', za sva jedinjenja, odgovara vrednosti $[\text{3M+H+K}]^{2+}$. Kada se jon 'P' izbaci iz jonskog trapa, jon 'Q' nestaje iz odgovarajućeg spektra. Na osnovu toga se može zaključiti da je dvostruko naelektrisan jona 'P' jon, jon roditelj dvostruko naelektrisanog jona 'Q'.



Slika 3.15 ESI-MS spektar pozitivnih jona 3-cijano-4-(3-hlorfenil)-6-fenil-2(1H)-piridona

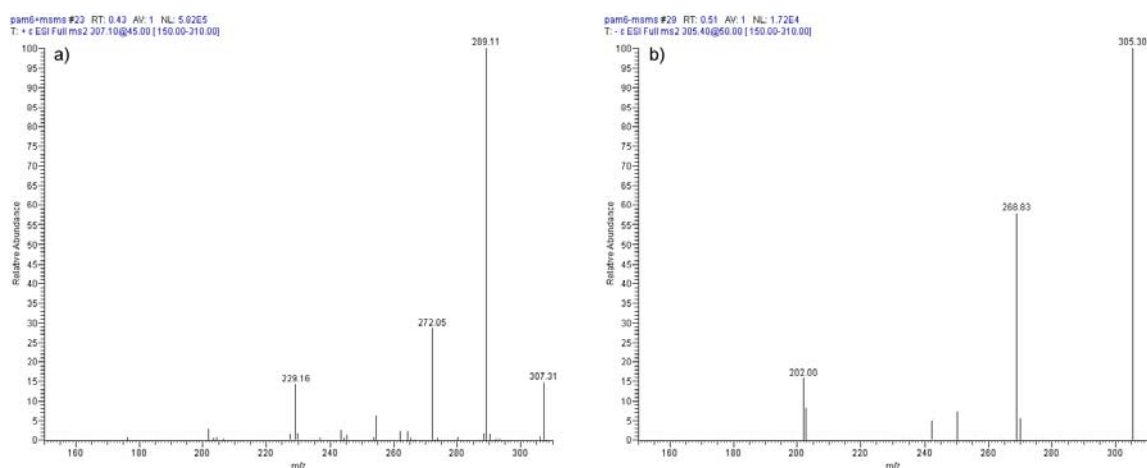


Slika 3.16 “Zoom scan” grupe pikova “P” sa Slike 3.15

Maseni spektri negativnih jona ispitivanih piridona sadrže značajno manje jona nego odgovarajući spektri pozitivnih jona. Osim detektovanog deprotonovanog jona $[M-H]^-$, mogu se uočiti i klasteri $[2M-2H+Na]^-$ i $[3M-3H+2Na]^-$. Poredeći MS spektre negativnih sa spektrima pozitivnih jona, uočava se da je ukupna jonska struja najmanje deset puta manja u spektrima negativnih jona, što se može objasniti visokim protonskim afinitetom ispitivanih jedinjenja.

Fragmentacione reakcije $[M+H]^+$ jona: MS^2 i pseudo MS^3 spektri

Da bi se razumeo uticaj različitih supstituenata prisutnih na fenilnom jezgru na stabilnost jona u gasnoj fazi, primenjena je metoda disocijacije izazvane sudarom (collision-induced dissociation-CID) protonovanog molekuskog jona. Protonovani molekulski joni, prisutni u spektrima piridona, su izolovani u jonskom trapu i podvrgnuti sudaru sa helijumom kako bi se dobili MS^2 spektri ispitivanih jedinjenja. Takođe, ispitana je jonizacija u izvoru (in source collision-induced dissociation-ISD) protonovanog molekuskog jona i poređena sa CID rezultatima. Kako se ISD u poređenju sa CID spektrima protonovanog molekuskog jona neznatno razlikuju u intezitetu pikova, bilo je moguće dobiti pseudo MS^3 spektar jona nastalih u jonskom izvoru. Podaci iz masenih spektara ispitivanih piridona pozitivnih jona su dati u Tabeli 3.16. CID spektar protonovanog molekuskog jona 3-cijano-4-(3-hlorlifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona je dat na Slici 3.17 a). kao primer MS^2 spektra.



Slika 3.17 MS^2 spektri a) $[M+H]^+$ i b) $[M-H]^-$ jona 3-cijano-4-(3-hlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona

Fragmentacioni putevi odgovarajućih $[M+H]^+$ jona ispitivanih jedinjenja u MS^2 i kvazi MS^3 su dati na Slikama 3.18-3.20, a mase fragmentnih jona i njihovi intenziteti u Tabeli 3.14. LCQ Advantage spektrometar nema mogućnost merenja tačnih masa jona, tako da se tačna struktura detektovanih jona i gubitak fragmenata ne može precizno odrediti. Pretpostavljene strukture na Slikama 3.18-3.20 su zasnovane na podacima iz literature i hemijskoj logici.

Tabela 3.16 Maseni spektri pozitivnih jona 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona

jedinjenje/X		[M+H] ⁺ Protonovani molekulski jon	MS ² spektri Jon roditelj za pseudo MS ³ spektar	Fragmenti i inteziteti pozitivnih jona u pseudo MS ³ spektrima
1.	H	273	255 ^{a1*} (100) 195 ^{c1} (20)	228 ^{a2} (30); 201 ^{a3} (3); 167 ^{c2} (53); 140 ^{c3} (10)
2.	4-CH ₃	287	269 ^{a1} (100) 260 ^{b1} (13) 242 ^{a2} (14) 209 ^{c1} (23)	242 ^{a2} (26); 215 ^{a3} (5) 242 ^{a2} (30); 234 ^{b4} (3); 215 ^{a3} (3) 227 ^{a5} (61); 215 ^{a3} (67) 181 ^{c2} (14); 154 ^{c3} (15)
3.	3-CH ₃	287	269 ^{a1} (77) 260 ^{b1} (26) 244 ^{d2} (7) 242 ^{a2} (12) 209 ^{c1} (5)	254 ^{a4} (12); 242 ^{a2} (100); 215 ^{a3} (12); 191 ^{a6} (8) 242 ^{a2} (20); 232 ^{b2} (3) - 227 ^{a5} (25); 215 ^{a3} (54) 181 ^{c2} (100); 154 ^{c3} (37)
4.	3-Cl	307	289 ^{a1} (100) 272 ^{d1} (29) 254 ^{a4} (7) 229 ^{c1} (14)	262 ^{a2} (19); 254 ^{a4} (31); 227 ^{a5} (9) 255 ^{d4} (15); 244 ^{d2} (100) 227 ^{a5} (19) 201 ^{c2} (30); 174 ^{c3} (18)
5.	4-Cl	307	289 ^{a1} (100) 272 ^{d1} (26) 254 ^{a4} (4) 229 ^{c1} (25)	262 ^{a2} (16); 254 ^{a4} (40); 227 ^{a5} (15) 255 ^{d4} (15); 244 ^{d2} (100) 227 ^{a5} (88) 202 ^{c5} (6); 201 ^{c2} (38); 174 ^{c3} (65)
6.	2,4-di-Cl	341	323 ^{a1} (100) 306 ^{d1} (59) 288 ^{a4} (19) 263 ^{c1} (60)	288 ^{a4} (100); 261 ^{a5} (15) 289 ^{d4} (6); 278 ^{d2} (29); 271 ^{d6} (9) 261 ^{a5} (12); 253 ^{a7} (100); 236 ^{c5} (6); 228 ^{c4} (63); 208 ^{c3} (16)
7.	4-CN	298	280 ^{a1} (100) 253 ^{a2} (4) 220 ^{c1} (12)	253 ^{a2} (12) 226 ^{a3} (10) -
8.	3-OPh	365	348(100) 337(18) 320(10) 287(13) 272 ^{d1} (25) 262 ^{c6} (18) 254 ^{a4} (13)	320(18) - 292(23) - 255 ^{d4} (10); 244 ^{d2} (36) - -
9.	4-OCH ₃	303	288(100) 260(10)	260(100); 216(3) 242(3); 232(17); 182(5)
10.	3,4-di-OCH ₃	333	318(100) 289(28) 272(13)	289(13); 271(3); 261(15); 241(2); 211(9) 271(3); 261(15); 211(7) 244(28); 141(4)
11.	3-NO ₂	318	288(6) 272 ^{d1} (100) 260(9)	260(100); 232(3) 254 ^{d4} (11); 244 ^{d2} (100); 217 ^{d3} (6); 169 ^{d5} (4) 242(14); 232(38); 217(9); 156(6)
12.	4-N(CH ₃) ₂	316	300(100) 273(5)	282(36); 273(51); 256(11); 222(46) 258(18); 256(11); 246(9); 195(9)

*Superskript m/z vrednosti definiše odgovarajuću strukturu na Slikama 3.18-3.21.

▪Jedinjenje 11 sledi put d1-d4 uz gubitak vode, umesto hidroksi radikala.

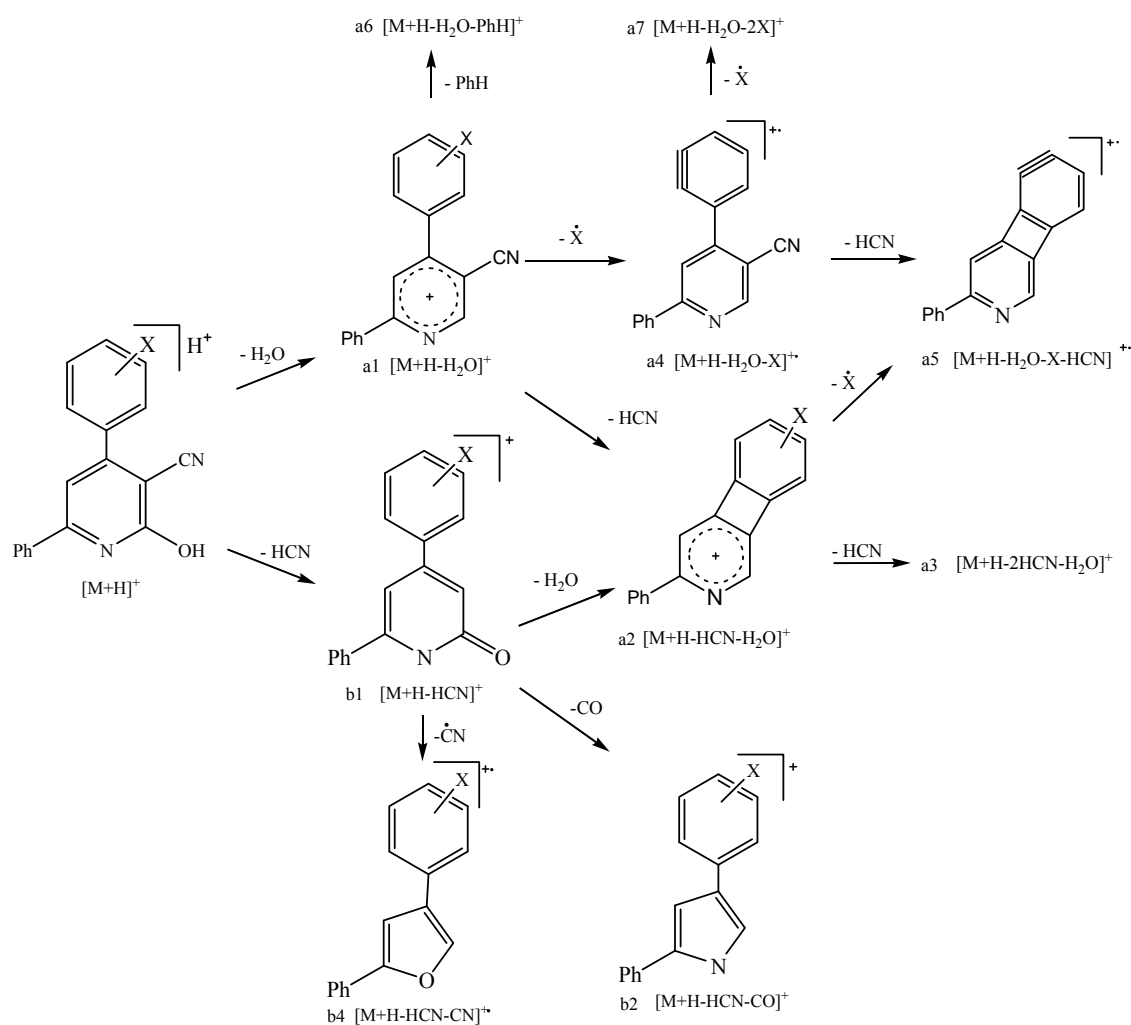
Na osnovu CID i ISD/CID masenih spektara iz Tabele 3.16, uočena su dva fragmentaciona puta ispitivanih piridona.

Prvi fragmentacioni put obuhvata gubitak molekula vode, HCN ili benzena (PhH) u prvom koraku MS² fragmentacija. Ovi gubici su uočeni za jedinjenja **1-7** (Tabela 3.16) i predstavljeni su na Slikama 3.18 i 3.19. Piridonski prsten ovih jedinjenja je destabilizovan protonovanjem azota ili kiseonika, čime je favorizovana fragmentacija piridonske strukture.

Potpuno različiti fragmentacioni putevi se uočavaju za jedinjenja **8-12** (Tabela 3.16). Elektron-donorski supstituenti se lako protonuju, što dovodi do destabilizacije fenilnog jezgra u položaju 4 piridonskog prstena (jedinjenja **8-10** i **12**). Usled toga fragmentacioni procesi se detektuju kao gubitak fragmenata supstituenta ili supstituisanog fenilnog jezgra. Gubitak hidroksi radikala iz [M+H]⁺ jona jedinjenja **8**, detektovanog u MS² spektru (m/z 348), a ne molekula vode, potvrđuje konstantaciju da je protonovanje i fragmentacija supstituenta glavni proces. Uočeni izuzetak je najverovatnije posledica prisustva fenoksi grupe koja sternim odbijanjem izaziva neplanarnu konformaciju molekula, a time i polarizabilnost C(2)-OH koja je podložna homolitičkom cepanju.

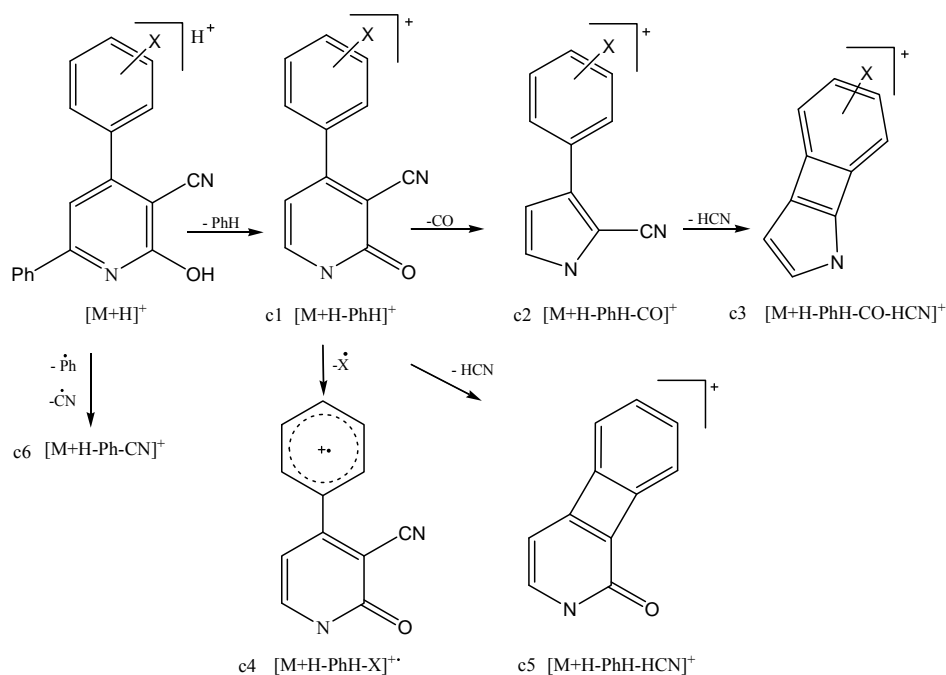
Rastvarač metanol ima proton-akceptorska i proton-donorska svojstva, i može značajno da utiče na tautomernu ravnotežu ispitivanih piridona (67 mmol/mol za 2HYP/2PYR).¹³ Hidroksi grupa se lako protonuje u uslovima ESI⁺ jonizacije, eliminacija vode je najintenzivnija fragmentacija u prvom koraku za jedinjenja **1-7** (Slika 3.18). Nakon gubitka vode, fragmentacioni putevi u narednim koracima su bitno određeni elektronskim svojstvima prisutnih supstituenata. Jedinjenja u kojima su prisutni elektron-donori pokazuju a1-a2-a3 fragmentacione puteve, dok jedinjenja sa elektron-akceptorima daju intenzivne jone a4 i a5. Disupstituisano jedinjenje **6** sledi put a1(m/z 323) - a4 (m/z 288) gubeći jedan hlorni radikal.

Gubitak HCN u prvom koraku fragmentacija je uočen u spektrima jedinjenja **2** i **3** (fragmentacioni “put b”, Slika 3.18). Prisustvo slabih elektron-donorskih metil grupa na fenilnom jezgru ne doprinosi značajnije stabilizaciji tog prstena, što uslovljava da se fragmentacije primarno dešavaju na piridonskom jezgru. Naredne fragmentacije, gubitak CO ili CN radikala, utiču na formiranje petočlanih heterocikličnih prstenova (b2 i b4 joni, Slika 3.18).



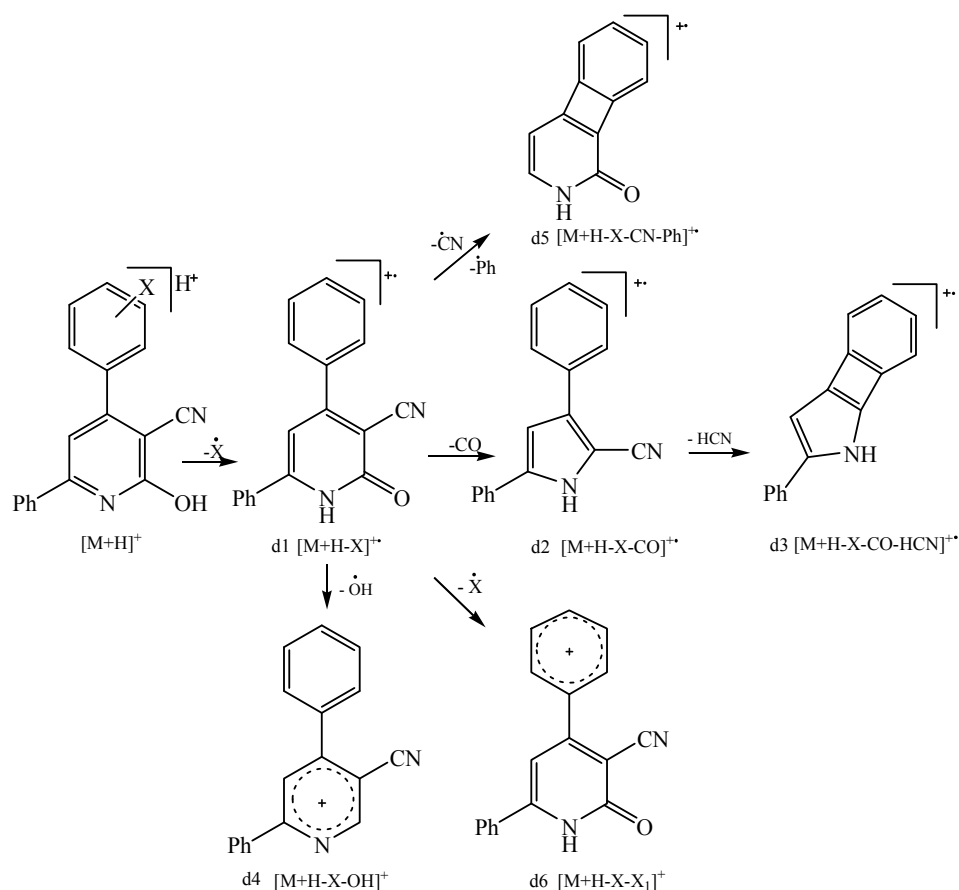
Slika 3.18 Predloženi fragmenacioni putevi $[M+H]^+$ jona pri gubitku H_2O ili HCN molekula u prvom koraku fragmentacija

Gubitak PhH molekula je fragmentacija uočena za jedinjenja **1-7**, i dešava se primarno kao deo $c1-c2-c3$ sekvence (Slika 3.19.). Nakon gubitka PhH molekula, naredne fragmentacije su određene elektronskim svojstvima prisutnih supstituenata. Piridoni koji imaju slabe elektron-donore ili hlorni supstituent (jedinjenja **1-5**), u narednim koracima fragmentacija gube CO ili HCN iz piridonskog jezgra dajući $c3$ jon. Izuzetak je jedinjenje **6**, koje usled prisustva dva atoma hlora (jak elektron-akceptorski i sterni efekat), utiču da jedinjenje **6** pokazuje ili put do $c3$ jona bez prisustva $c2$ jona, ili eliminaciju Cl radikala ili HCN iz $c1$ jona dajući $c4$ i $c5$ jone, respektivno. Značajna zastupljenost $c4$ jona u pseudo MS^3 spektru jedinjenja **6** ukazuje na povećanu stabilizaciju tog jona pozitivnim rezonacionim efektom atoma hlora. Strukture $c4$ i $c5$ nastale od disupstituisanog jedinjenja **6** sadrže jedan i dva atoma hlora, respektivno. Jedinjenje **7**, usled prisustva cijano grupe (jak elektron-akceptor) se fragmentiše samo do $c1$ jona, što ukazuje na značajnu stabilnost protonovanog molekulskog jona.



Slika 3.19 Predloženi fragmentacioni putevi $[M+H]^+$ jona pri gubitku PhH molekula u prvom koraku fragmentacija

Gubitak celog supstituenta iz $[M+H]^+$ jona u prvom koraku fragmentacija, kao i fragmentacioni putevi pozitivnih jona nakon gubitka supstituenta su dati na slici 3.20. Jedinjenja **4** i **5** pokazuju intenzivnu fragmentaciju do jona d2 u pseudo MS³ spektrima. Takva konstatacija nam ukazuje da transformacija piridonskog prstena do pirolnog, doprinosi stabilnosti d2 jona. Može se, takođe, uočiti da je uticaj elektronskih efekata atoma hlora na fragmentacione puteve (jedinjenja **4** i **5**) relativno mali. Suprotno, fragmentacioni putevi jedinjenja **6** se znatno razlikuju. Prisustvo atoma hlora u orto-položaju izaziva rotaciju 4-supstituisanog fenilnog jezgra, a time i definisanu geometriju jedinjenja **6** koja bitno utiče na fragmentacione puteve. Jedinjenje **6**, nakon gubitka jednog atoma hlora iz $[M+H]^+$ jona, se dalje fragmentiše na d1, d2 i d4 jone. Joni d1, d2 i d4 imaju jedan vezan atom hlora na odgovarajućim strukturama na slici 3.20.



Slika 3.20 Predloženi fragmentacioni putevi $[M+H]^+$ jona pri gubitku supstituenta u prvom koraku fragmentacija

Ako supstituent na ispitivanom molekulu ima značajan proton-akceptorski afinitet, fragmentacioni putevi tih jedinjenja su kompleksni i zavise od veličine tog efekta. Jedinjenje **9**, (sa jednom metoksi grupom) i jedinjenje **10** (sa dve metoksi grupe) pokazuju određene sličnosti i takođe razlike u fragmentacionim putevima $[M+H]^+$ jona. Metoksi grupa nakon gubitka metil radikala generiše hidroksi grupu koja je podložna ili eliminaciji ugljen-monoksida (m/z 232), ili molekula vode (m/z 242). Suprotno, kod jedinjenja **10** nakon gubitka metil grupe, sledi gubitak formil radikala sa druge metoksi grupe dajući m/z 289 jon. Naredne fragmentacije, gubitak CO, PhH i H₂O molekula, su uobičajene fragmentacije uočene za sva ispitivana jedinjenja. Fragmentacije jedinjenja **12** su bitno određene jakim proton-akceptorskim afinitetom dimetilamino grupe. Jedinjenje **12** lako oslobađa metan iz protonovane dimetilamino grupe dajući pik m/z 300 u MS² spektru. Jon m/z 300 gubitkom HCN molekula daje m/z 273 jon sa metilimino grupom koja ima značajnu stabilnost. Dalje fragmentacije jona m/z 273 se odigravaju eliminacijom PhH molekula ili OH radikala dajući m/z 195 i m/z 256 jone, respektivno. Nitro grupa prisutna kod jedinjenja **11** nema proton-akceptorski afinitet, ali nakon gubitka NO radikala, nastaje hidroksi grupa koja je dobar proton-akceptor (m/z 288).

Gubitak CO molekula je tipična fragmentacija 2-piridona kada su bombardovani elektronima.^{213,235} Eliminacija CO u prvom koraku fragmentacije za pozitivne jone, uočava se samo za jedinjenje **8**, koje daje m/z 337 jon malog inteziteta. Međutim, eliminacije CO iz b1, c1, d1 (m/z 288, m/z 260 i m/z 289, respektivno) jona su takođe uočene u kvazi MS³ spektrima. Na osnovu toga može se konstantovati da postoji određeni uticaj tautomernih oblika molekula iz uzorka koji se ispituje na njihove fragmentacione puteve.

Fragmentacione reakcije [M-H]⁻ jona

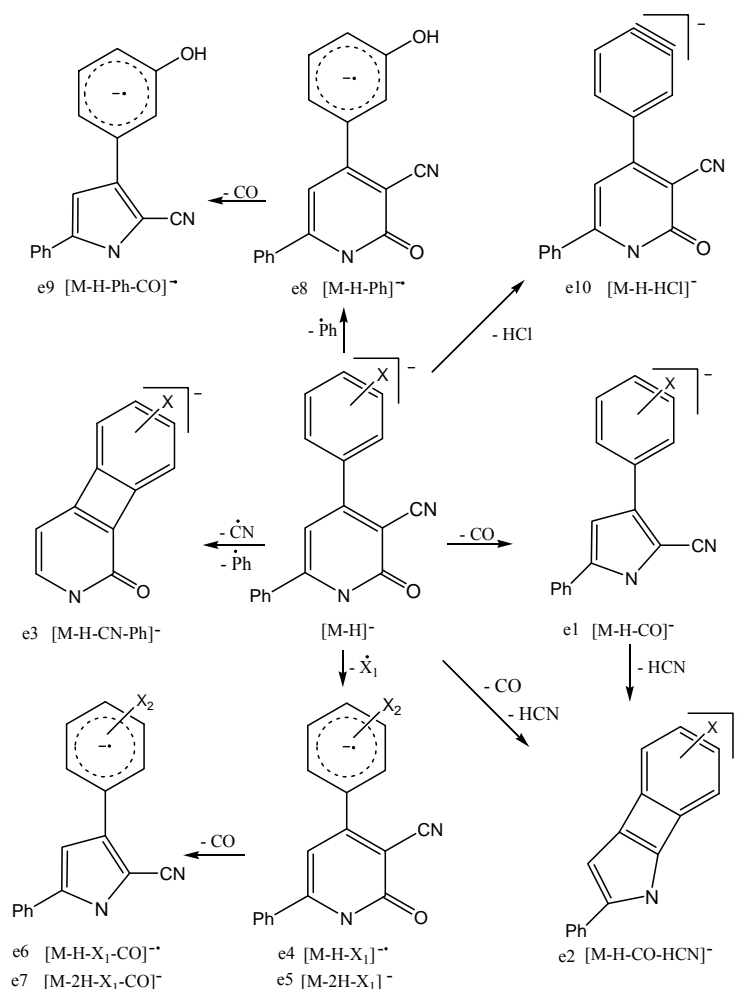
Različite fragmentacije u prvom koraku se uočavaju u spektrima pozitivnih i negativnih jona i to eliminacija vode za pozitivne, a eliminacija CO molekula za negativne jone. Primer MS² spektra [M-H]⁻ jona za 3-cijano-4-(3-hlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon je dat na slici 3.17 b). Maseni i MS² podaci negativnih jona ispitivanih jedinjenja su dati u Tabeli 3.17.

Tabela 3.17 Maseni podaci negativnih jona 3-cijano-4-(supstituisanih fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona

jedinjenje/X		[M-H] ⁻ Jon roditelj	MS ² spektar
1.	H	271(100)	243e ¹ (100)
2.	4-CH ₃	285(100)	257e ¹ (100)
3.	3-CH ₃	285(100)	257e ¹ (12)
4.	3-Cl	305(100)	269 ^{e10} (58); 250 ^{e2} (7); 242 ^{e6} (5); 202 ^{e3} (16)
5.	4-Cl	305(100)	269 ^{e10} (7); 250 ^{e2} (16)
6.	2,4-di-Cl	339(100)	303 ^{e10} (42); 236 ^{e3} (12)
7.	4-CN	296(100)	268 ^{e1} (17); 241 ^{e2} (30); 193 ^{e3} (30)
8.	3-OPh	363(100)	286 ^{e8} (100); 270 ^{e4} (6); 258 ^{e9} (12)
9.	4-OCH ₃	301(100)	286 ^{e4} (26)
10.	3,4-di-OCH ₃	331(100)	316 ^{e4} (100); 315 ^{e5} (63); 287 ^{e7} (15)
11.	3-NO ₂	316(100)	286 ^{e4} (100); 270 ^{e4} (78); 258 ^{e6} (4)
12.	4-N(CH ₃) ₂	314(100)	299 ^{e4} (35); 298 ^{e5} (8)

Superskript m/z vrednosti definiše odgovarajuće strukture na slici 3.21.

Fragmentacije jedinjenja **9**, **10** i **12**, koja imaju jake elektron-donorske supstituente, pokazuju gubitak metil radikala. Ove fragmentacije su slične odgovarajućim procesima koji se dešavaju u spektrima pozitivnih jona. Gubitak fenil radikala daje najintenzivniji pik u spektru jedinjenja **8**. Nitro grupa prisutna na jedinjenju **11**, se fragmentiše uz gubitak NO radikala. Jedinjenja koja imaju hlor kao supstituent pokazuju gubitak HCl molekula, koji nastaje vezivanjem potona od strane susednog negativnog hlora. Tipične fragmentacije negativnih jona ispitivanih jedinjenja su date na slici 3.21.



e4 i e6 joni: $X_1=CH_3$ za jedinjenje 9 (m/z 286; $X_2=OH$) i 10 (m/z 316; $X_2=3-OH$ i $4-OCH_3$), $X_1=CH_3$ za jedinjenje 12 (m/z 299; $X_2=NHCH_3$); $X_1=NO$ (m/z 286; $X_2=OH$) ili NO_2 (m/z 270; $X_2=H$) za jedinjenje 11; $X_1=OPh$ za jedinjenje 8 (m/z 270; $X_2=H$).

e5 i e7 joni: $X_1=CH_4$ za jedinjenje 10 (m/z 315; $X_2=3-OH$ i $4-OCH_3$); $X_1=CH_4$ za jedinjenje 12 (m/z 298; $X_2=NHCH_2$)

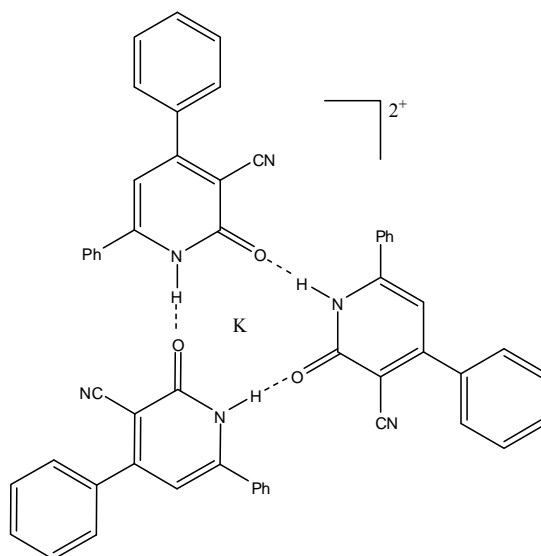
e10 jon za jedinjenje 6 sadrži jedan hlor

Slika 3.21 Predloženi fragmentacioni putevi $[M-H]^-$ jona u MS^2 spektrima

Fragmentacije i reakcije razdvajanja naelektrisanja dvostruko naelektrisanih klastera u MS^2 spektrima

Uočene grupe pikova označene sa 'P' i 'Q' na Slici 3.15. su dvostruko naelektrisani joni koji se uočavaju u spektrima pozitivnih jona svih ispitivanih piridona. Predložena struktura jona $[3M+H+K]^{2+}$ je data na Slici 3.22.

Nije potpuno jasno zašto ovaj klaster lakše ugradi jon kalijuma u odnosu na jon natrijuma, kao što je slučaj za jednostruko naelektrisane jone. Razlog najverovatnije leži u činjenici da veličina jonskog radijusa katjona kalijuma odgovara geometriji klastera, a time i jačim interakcijama sa elektronskim gustinama vodoničnih mostova. Time se ostvaruje stabilnija struktura trimera. MS^2 fragmentacije $[3M+H+K]^{2+}$ jona roditelja (Tabela 3.16), daje jednostruko naelektrisane klastera (u reakciji razdvajanja naelektrisanja), kao i dvostruko naelektrisane klastera (fragmentacione reakcije).



Slika 3.22 Predložena struktura dvostruko neelektrisanog protonovanog trimera piridona i katjona kalijuma

Postojanje dimera piridona u rastvoru je potvrđeno na osnovu NMR ispitivanja,²³⁷ semiempirijskim i DFT metodama proračuna stabilnosti dimera,²³⁸ kao i snimanjima spektara u daleko infracrvenoj oblasti i nisko-frekventnoj oblasti Ramanskih spektara.²³⁸ Rastvarač značajno utiče na ravnotežu i dimerizaciju 2-piridona, i to svojom polarnošću i proton-donorskim karakteristikama. Dokazano je da molekuli vode i 2-piridona mogu da grade vodonične veze čime je znatno povećana mobilnost N-H protona. Takav proces znatno snižava energetska barijeru procesa tautomerizacije.²³⁹⁻²⁴¹ NMR ispitivanja u toluenu, aprotičnom rastvaraču, pokazuju da 2-piridoni postoje dominantno kao dimeri.²⁴²

Interesantno je uočiti da su protonovani klasteri 'Q₁', uočeni u MS² spektrima svih jedinjenja, relativno stabilni u gasnoj fazi. Njihova zastupljenost u MS² spektrima iznosi preko 20% (Tabela 3.18). Suprotno tome, intezitet jona 'Q₂' je mali, ili je on potpuno odsutan iz MS² spektara. Jedino u MS² spektru jedinjenja **6**, 'Q₂' jon ima relativno visoku zastupljenost (39%). Značajan intezitet (100%) u MS² spektrima svih jedinjenja, izuzev jedinjenja **6**, imaju [2M+K+H₂O]²⁺ joni. Verovatnije je da ovi joni imaju [2M+K+H+OH]²⁺ strukturu. Hidroksi grupa potiče iz trećeg molekula piridona jona roditelja. Ovakvo tumačenje može biti potvrđeno reakcijama razdvajanja naelektrisanja usled pojave intezivnih [2M+K+OH]⁺ jona (Tabela 3.18).

Table 3.18 Fragmentacije i reakcije razdvajanja neelektrisanja klastera $[3M+H+K]^{2+}$

jedinjenje/X		Jon roditelj P^{2+} $[3M+H+K]^{2+}$ m/z	Fragmentacione reakcije jona roditelja u MS^2 spektru ($P^{2+} \rightarrow Q_n^{2+} + F$)				Rekacije razdvajanja naelektrisanja u MS^2 spektru ($P^{2+} \rightarrow Q_n^+ + F^+$)		
			$[2M+2H]^{2+}$ Q ₁ (%)	$2M+K+H]^{2+}$ Q ₂ (%)	$[2M+K+H_2O]^{2+}$ Q (%)	$[2M+K+32]^{2+}$ Q ₃ (%)	$[2M+K]^+$ Q ₄ (%)	$[2M+K+OH]^+$ Q ₅ (%)	$[2M+K+31]^+$ Q ₆ (%)
1	H	428	273 (20)	292 (5)	300.5 (100)	307.5 (7)	583 (3)	600 (19)	614(1)
2	4-CH ₃	449	287 (21)	306 (4)	314.5 (100)	321.5 (6)	611 (2)	628 (13)	642(1)
3	3-CH ₃	449	287 (21)	306 (8)	314.5 (100)	321.5 (2)	611(2)	628 (17)	642(1)
4	3-Cl	479	307 (36)	326 (2)	334.5 (100)	341.5 (3)	651(1)	668(15)	682(2)
5	4-Cl	479	307 (29)	326 (4)	334.5 (100)	341.5 (11)	651(1)	668(16)	682(2)
6	2,4-di-Cl	530	341 (31)	360 (39)	368.5 (100)	375.5 (14)	719(1)	736(9)	750(3)
7	4-CN	465.5	298 (36)	-	325.5 (100)	-	-	650 (3)	-
8	3-OPh	566	365 (21)	384 (3)	392.5 (100)	399.5 (11)	767 (3)	784 (29)	798 (3)
9	4-OCH ₃	473	303 (21)	322 (5)	330.5 (100)	337.5 (7)	643 (2)	660 (6)	-
10	3,4-di-OCH ₃	518	333 (21)	352 (6)	360.5 (100)	367.5 (9)	703 (1)	720 (10)	734(1)
11	3-NO ₂	495.5	318 (100)	-	345.5 (22)	353.5 (40)*	673 (3)	690 (63)	704 (6)
12	4-N(CH ₃) ₂	492.5	316 (21)	335 (3)	343.5 (100)	350.5 (12)	669(2)	686 (7)	700(2)

Fragmentacioni proizvod odgovara $[2M+K+33]^{2+}$

4. ZAKLJUČAK

U cilju proučavanja strukture i svojstava derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona izvršena je sinteza dve serije jedinjenja: *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona i 3-cijano-4(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona. Četiri jedinjenja iz prve serije piridona sa 4-OH, 4-COOH, 4-Et i 4-*N*(CH₃)₂ supstituentima i pet jedinjenja iz druge serije piridona sa 4-*N*(CH₃)₂, 3-NO₂, 3-Cl, 3-OPh i 4-CN supstituentima nisu do sada registrovana u literaturi. Čistoća sintetisanih jedinjenja je potvrđena temperaturom topljenja, ¹³C NMR i MS spektroskopskim podacima.

Ispitivana jedinjenja iz obe serije su sintetizovana različitim klasičnim metodama sinteze, kao i mikrotalasnom sintezom sa ili bez rastvarača.

Vreme reakcije pri sintezi *N*-(supstituisani fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridona, korišćenjem mikrotalasne tehnike, je znatno kraće, pri čemu se dobijaju značajno veći prinosi čistog jedinjenja.

Visoki prinosi 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona su ostvareni primenom klasičnih metoda sinteze u prisustvu jakih baza kao što su kalijum-*tert*-butoksid i natrijum-etoksid. Sinteze 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, uz prethodnu sintezu intermedijera etil-2-cijano-3-(supstituisanih fenil)akrilata ili direktnom sintezom, daju proizvode malog prinosa. Upotrebom PCT katalizatora postiže se značajan katalitički efekat, posebno u prisustvu organofilnih katalizatora TBAHS i TBA, pri čemu dobijaju se visoki prinosi proizvoda reakcije. Sinteza 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona mikrotalasnom metodom, uz prethodnu sintezu intermedijera etil-2-cijano-3-(supstituisani fenil)akrilata, nije dovela do značajnijih rezultata u smislu povećanja prinosa, ali je vreme reakcije značajno skraćeno.

Prenošenje elektronskih efekata supstituenata, koji se nalaze na *N*- i fenilnom jezgru u položaju 4 piridona, analizirani su na osnovu ¹H i ¹³C NMR hemijskih pomeranja posmatranih ugljenikovih i vodonikovih atoma primenom principa linearnih korelacija slobodnih energija. Analizom ¹H NMR spektara serije 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona, i uspostavljenih korelacija ¹H NMR hemijskih pomeranja za atome vodonika na azotu (N-H) i C(5) ugljenikovom atomu piridonskog prstena u zavisnosti od različitih konstanti supstituenta, kao i na osnovu znaka i vrednosti konstante proporcionalnosti ρ, zaključeno je da su efekti supstituenata na fenilnom jezgru u položaju 4 piridonskog prstena ponašaju u skladu sa saznanjima o uticaju supstituenata na hemijska pomeranja posmatranih atoma: elektron-donorski supstituenti povećavaju, dok elektron-akceptorski supstituenti smanjuju elektronsku gustinu.

Isti zaključak se može izvesti i iz analize ^{13}C NMR hemijskih pomeranja ugljenikovog atoma C(3) piridonskog prstena na kome se nalazi cijano grupa. Uočava se suprotan trend elektronskih efekata supstituenata na C(4) ugljeniku. Za sve ostale ugljenikove atome piridonskog prstena, analiza ^{13}C NMR hemijskih pomeranja je izuzetno kompleksna i ukazuje na tzv. reversni efekat supstituenata, odnosno zapažanja da i elektron-akceptorski supstituenti povećavaju elektronsku gustinu na ugljenikovim atomima piridonskog prstena i to: C(2) i C(5). Da bi se ovakav problem objasnio ispitivani molekuli su posmatrani kao tri π -lokalizovane jedinice, na osnovu čega je bilo moguće izvršiti detaljnu analizu doprinosa efekta π -polarizacije u ukupnom efektu supstituenata.

Izračunate najstabilnije konformacije ispitivanih jedinjenja ukazuju na neplanarnost supstituisanog fenilnog jezgra u položaju 4 i 6 i piridonskog prstena. Torzioni uglovi između fenilnog jezgra u položaju 6 piridona i ostatka molekula su približno isti i ne zavisi od prirode supstituenta na fenilnom jezgru u položaju 4, što ukazuje na mali doprinos prenosu efekata fenilnog jezgra u položaju 6 piridona. Primenom SSP i DSP analize, a obzirom na neplanarnu konformaciju i DSP-NLR analizu, uspešno su razdvojeni načini prenosa efekata supstituenata do pojedinih ugljenikovih atoma prstena na polarni (induktivni, efekat polja i π -polarizacija) i rezonacioni efekat, a nagovešten je i uticaj sternog efekta *orto*-supstituenata. Najveći zahtev za elektronima ima C(4) ugljenik ($\epsilon = -1,75$), što ukazuje na povećan doprinos proširene π -polarizacije u π_1 -lokalizovanoj jedinici izazvane dipolom supstituenta.

Drugi deo rezultata ^{13}C NMR ispitivanja odnosi se na *N*-(4-supstituisane fenil)-3-cijano-4,6-dimetil-2-piridone, koji imaju supstituentu na fenilnom jezgru na atomu azota piridonskog jezgra. Za potpunu analizu efekata supstituenata sa fenilnog jezgra na hemijska pomeranja ugljenika prstena piridona bilo je potrebno primeniti SSP i DSP jednačine, kao i DSP-NLR analizu, čime je omogućeno detaljno upoznavanje sa raspodelom elektronske gustine na pojedinim ugljenikovim atomima prstena piridona. Optimizovane geometrije ispitivanih jedinjenja, dobijene primenom semi-empirijske MO PM6 metode, ukazuje na ortogonalnu orijentaciju fenilnog i piridonskog prstena (izuzev nitro supstituisanog jedinjenja), čime je značajno sprečeno prenošenje efekata supstituenata sa *N*-fenilnog do piridonskog jezgra.

Rezultati DSP-NLR analize ukazuju da najveći zahtev za elektronima ima C(6) ugljenik ($\epsilon = -1.60$) što je posledica povećavog doprinosa π -polarizacije u π_2 -jedinici. Takođe je uočen manji doprinos rezonacionog efekta supstituenata na ugljenikovim atomima piridonskog prstena, izuzev na C(5) ugljeniku gde je taj efekat dominantan. Doprinos rezonacionog i induktivnog efekta je sličan na C(3) ugljeniku prstena piridona.

Ispitivanja uticaja elektronskih efekata supstituenata na fragmentacione puteve ispitivanih jedinjenja vršena su primenom dve tehnike jonizacije: bombardovanjem elektronima i elektro-sprej jonizacije.

Na osnovu rezultata analize MS i MS/MS spektara 3-cijano-4-(supstituisani fenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona dobijenih bombardovanjem elektronima, uočeni su sledeći fragmentacioni putevi:

- sva ispitivana jedinjenja pokazuju karakteristične gubitke CO, HCN molekula, kao i fragmentacije supstituentata i fenilnog jezgra

- jedinjenja 3-cijano-4-(2-hlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon i 3-cijano-4-(2,6-dihlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon pokazuju gubitak HCl molekula, pri čemu di-hlor supstituisano jedinjenje pokazuje fragmentacije analogne mono-hlor supstituisanom jedinjenju nakon gubitka jednog radikala hlora: gubitak CO, sledi gubitak HCl molekula pri čemu se dobija jon m/z 242. Eliminacijom HCN-a iz m/z 242 jona dobija se jon m/z 215, koji konsektivnom eliminacijom C_6H_3 radikala daje m/z 140 jon. Direktna fragmentacija molekulskog jona daje jon m/z 104.

- 3-cijano-4-(2,6-dihlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon takođe pokazuje gubitak $C_7H_3Cl_2$ radikala nakon čega konsektivnim reakcijama se dobija jon m/z 183, m/z 157 (gubitak CN radikala), m/z 129 (gubitak CO) i m/z 103 (gubitak acetilena).

- Različiti fragmentacioni putevi se uočavaju za nitro supstituisana jedinjenja 3-cijano-4-(2-nitrofenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon i 3-cijano-4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon, a posledica su položaja i jačine elektron-akceptorskog karaktera nitro grupe.

- Najintenzivniji jon u spektru 3-cijano-4-(2-hlor-5-nitrofenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridona je m/z 41, koji nastaje kao rezultat eliminacije acetilena iz jona m/z 67, što je ustvari tipična fragmentacija za 2-piridone.

- 3-cijano-4-(4-bromfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon, pokazuje slične fragmentacione puteve kao 3-cijano-4-(2-hlorfenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon, kao i nastajanje karakterističnog jona m/z 94, pretpostavljene deprotonovane 2-piridonske strukture.

- 3-cijano-4-(2-metoksifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon i 3-cijano-4-(3-metoksifenil)-6-fenil-2(1*H*)-piridon usled razlika u veličini sternog i elektronskog efekta metoksi grupe pokazuju različite fragmentacione puteve. Nastajanje jona m/z 246 iz molekulskog jona je uočeno samo za 2-metoksi supstituisano jedinjenje. Jon m/z 274, koji nastaje iz molekulskog jona oba jedinjenja, dalje gubi formaldehid dajući jon m/z 244, fragmentacioni put uočen samo za 3-metoksi supstituisano jedinjenje.

Analizom ESI MS spektara pozitivnih jona ispitivanih piridona uočena su dva fragmentaciona puta:

♦ prvi fragmentacioni put obuhvata gubitak molekula vode, HCN ili benzena (C_6H_6) u prvom koraku MS^2 fragmentacija uočenih za jedinjenja sa H, 4- CH_3 , 3- CH_3 , 3-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl i 4-CN supstituentima. Piridonski prsten ovih jedinjenja je destabilizovan protonovanjem azota ili kiseonika, čime je favorizovana fragmentacija piridonske strukture.

♦ potpuno različiti fragmentacioni putevi se uočavaju za jedinjenja sa 3-OPh, 4- OCH_3 , 3,4-di- OCH_3 i 4- $N(CH_3)_2$ supstituentima. Elektron-donorski supstituenti imaju značajan afinitet prema protonu, i usled protonovanja supstituenta uočava se gubitak fragmenata supstituenata.

♦ pored $[M+H]^+$ jona u spektrima pozitivnih jona uočeni su i adukti $[M+Na]^+$, kao i klasteri tipa $[2M+Na]^+$, $[2M-H+2Na]^+$, $[2M-2H+3Na]^+$, zatim dve grupe pikova 'P' i 'Q', koje imaju dvostruko naelektrisanje, i nominalnu masu koja odgovara $[3M+H+K]^{2+}$.

♦ eliminacija neutralnih molekula CO, HCN, H_2O , PhH (benzen) ili Ph i CN radikala, kao i različitih fragmenata fenilnog jezgra su procesi karakterisitčni za sva jedinjenja, a inteziteti jona zavise od prisutnog supstituenta.

♦ značajan intezitet u spektrima pozitivnih jona ispitivanih jedinjenja imaju dve grupe pikova čija nominalna masa odgovara $[3M+H+K]^{2+}$. Reakcijama fragmentacija ovi joni daju $[2M+K+H_2O]^{2+}$ jone, a reakcijama razdvajanja naelektrisanja daju intezivne $[2M+K+OH]^+$ jone, koji potvrđuju pretpostavljene mehanizme fragmentacija.

Analizom ESI MS spektara negativnih jona ispitivanih jedinjenja uočen je

♦ gubitak molekula CO kao najintenzivniji proces u MS spektrima svih jedinjenja.

♦ maseni spektri negativnih jona ispitivanih piridona pokazuju značajno manje jona u odnosu na spektre pozitivnih jona, u kojima osim detektovanog deprotonovanog jona $[M-H]^-$, uočeni i klasteri tipa $[2M-2H+Na]^-$ i $[3M-3H+2Na]^-$.

♦ eliminacija neutralnih molekula CO, HCN, ili Ph i CN radikala su procesi karakterisitčni za sva jedinjenja, a intezitet jona zavisi od prisutnog supstituenta.

LITERATURA

1. E. Klingsberg, *Pyridine and its Derivatives, Part I*, Interscience, New York, (1960) 272-273, 362-364.
2. M. Berson, J.P. Calmon, *C.R. Acad. Sci. Paris* (1971) 181.
3. R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morill, in *Spectrophotometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1981, strana 195, 316.
4. M. Mišić-Vuković, D. Mijin, M. Radojković-Veličković, N. Valentić, V. Krstić, *J. Serb. Chem. Soc.* **63** (8) (1998) 585.
5. J. Guareschi, *Chem. Zentr.*, **1** (1899) 289.
6. A.O. Fitton, R.K. Smalley, in *Practical Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, London, 1968, p. 71
7. J.C. Bardhan, *J. Chem. Soc.* (1929) 2223.
8. Basu, *J. Indian Chem. Soc.* **7** (1930) 815.
9. Basu, *J. Indian Chem. Soc.* **8** (1931) 119.
10. Basu, *J. Indian Chem. Soc.* **8** (1931) 481.
11. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, B. Stojković, *Fourth Yugoslav Symposium on Organic Chemistry*, Belgrade, 1987, PO 83, 240.
12. D. Ž. Mijin, D.G. Antonović, M. Mišić-Vuković, *Ind. J. Chem.* **33B** (1994) 309.
13. D. Ž. Mijin, D.G. Antonović, M. Mišić-Vuković, *Ind. J. Chem.*
14. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, B. Ilić, *Balkan Chemistry Days*, Athene, 1980, Ap-258, 304.
15. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (1992) 1965.
16. F. Brody, P.R. Ruby, in *Pyridine and its derivatives*, E. Klingsberg Ed., Interscience, New York, 1960, Part I, 362.
17. J. Shorter, in *Correlation Analysis in Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1973.
18. R.A.Y. Jones, in *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, MacMillan, London, 1976.
19. D.R. Clark, J. Emsley, F. Hibert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (1989) 1299.
20. V. Krstić, M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, *J. Chem. Res.* (S) (1991) 82; (M) 783.
21. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, R. Momčilović, *ESOC II*, Stresa, Italy, 1981.
22. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, D. Đukić, *ESOC II*, Aix-in-Provence, France, 1985, PB 12.
23. M. Mišić-Vuković, M. Radojković-Veličković, B. Stojković, *Fourth Yugoslav Symposium on Organic Chemistry*, Belgrade, 1987, PO 83, 240.
24. G.N. Walker, B.N. Weaver, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 4441.
25. S.D. Work, C.R. Hauser, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 725.
26. U. Schmidt, *Ann. Chem.* **657** (1962) 156.
27. T.M. Harris, S. Boatman, C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3273.

28. S. Portnoy, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 3377.
29. J.L. Greene, Jr., J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **6** (1963) 294.
30. L. Rateb, G.A. Mina, G. Soliman, *J. Chem. Soc. C*, (1968) 2140.
31. T.V. Protopopova, A.P. Skoldinov, *J. Gen. Chem. USSR*, **27** (1957) 1360.
32. G.F. Holland, J.N. Pereira, *J. Med. Chem.* **10** (1967) 149.
33. C. Bonsall, J. Hill, *J. Chem. Soc., C*, (1967) 1836.
34. A. Krauze, *Khim-Pharm. Zh.* **27** (1993) 39.
35. Hoffman, LaRoche & Co., Swiss Patent 217480 (1941); *Chem. Abstr.*, **42** (1948) 6377.
36. O. Schnider, US 2384136 (1945); *Chem. Abstr.* **40** (1946) 611.
37. F. Zymalkowski, P. Messinger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **300** (1967) 168.
38. D.Ž. Mijin, G.S. Učćumlić, N.U. Perišić-Janjić, N.V. Valentić, *Chem. Phys. Lett.* **418** (2006) 223.
39. G.S. Učćumlić, D.Ž. Mijin, N.V. Valentić, V.V. Vajs, B.M. Sušić, *Chem. Phys. Lett.* **397** (2004) 148.
40. A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 165.
41. W. Schulze, *J. Prakt. Chem.* **19** (1962) 91; *Chem. Abstr.* **58** (1963) 12509f.
42. J. Thesing, A. Müller, *Chem. Ber.* **90** (1957) 711.
43. J. Thesing, DE 1092016 (1960); *Chem. Abst.* **55** (1961) 19957.
44. F. Kröhke, K.E. Schnalke, W. Zecher, *Chem. Ber.* **103** (1970) 322.
45. M.A. Akhtar, W.G. Brouwer, J.A.D. Jeffreys, C.W. Gemenden, W.I. Taylor, R.N. Seelye, D.W. Stanton, *J. Chem. Soc. C*, (1967) 859.
46. W. Zecher, F. Kröhke, *Chem. Ber.* **94** (1961) 698.
47. W. Zecher, F. Kröhke, *Chem. Ber.* **94** (1961) 690.
48. A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40** (1967) 1680.
49. F.H. Al-Hajjar, A.A. Jarrar, *J. Heterocyclic Chem.* **17** (1980) 1521.
50. T. Kametani, A. Kozuka, S. Tanaka, *Yakugaku Zasshi*, **90** (1970) 1574; *Chem. Abst.*, **74** (1971) 53461.
51. M. Wang, *Chin. J. Appl. Chem.* **8** (1991) 38.
52. S. Kambe, K. Saito, A. Sakurai, T. Hayashi, *Synthesis*, **12** (1977) 841.
53. J. Zabicky, *J. Chem. Soc.* (1961) 683.
54. A.M. Crider, *J. Pharm. Sci.* **73**(11) (1984) 1585.
55. L.H. Briggs, *Aust. J. Chem.* **29**(2) (1976) 357.
56. G. Kaupp, M.R. Naimi-Jamal, J. Schmeyers, *Tetrahedron*, **59** (2003) 3753.
57. Z. Xiao-Qing, Z. Hong-Ling, Y. Ping-Wei, L. Yang, L. Cao, C. Jin-Pei, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, (2000) 1857
58. Anon, DE 286582 (1992).
59. Y. Portnov, *Khim. Geterosikl. Soedin.* (1992) 899.
60. K. Saito, S. Kambe, A. Sakurai, H. Midorokawa, *Synthesis*, **16** (1981) 211.
61. A. Sakurai, H. Midorokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40** (1967) 1680.

62. M. Shamma, R.W. Lagally, P. Miller, E.F. Walker, Jr., *Tetrahedron*, **21** (1965) 3255.
63. J.C. Powers, I. Ponticello, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 7102.
64. Y. Freimanis, in *Chemistry of Enamino Ketones, Enaminoimines, and Enaminothiones* (in Russian), Zinantne, Riga, 1974.
65. F.H. Campbell, US 4593028 (1987).
66. P.V. Gomez, H.P. Gonazalez, US 4563528 (1986).
67. G.Y. Lecher, C.J. Opalka, Jr., US 4559352 (1986).
68. F.H. Campbell, US 4539321 (1986).
69. G.Y. Lecher, C.J. Opalka, Jr., US 4515797 (1985).
70. B.F. Molino, F.H. Campbell, US 4764512 (1989).
71. N. Haider, *Pharmazie* **44** (1989) 598.
72. V. Hagen, *Pharmazie* **44** (1989) 809.
73. M. Yamanaka, H. Ohnara, US 4791202 (1989).
74. M. Yamanaka, *J. Labell. Comp. Radiopharm.* **31** (1992) 125.
75. J.A. Bristol, I. Sircar, US 4503061 (1985).
76. M. Yamanaka, H. Ohnara, US 4751227 (1989).
77. E. Ratemi, *J. Heterocyclic Chem.* **30** (1993) 1513.
78. I. Sircar, *J. Med. Chem.*, **30** (1987) 1023.
79. S. Kishimoto, S. Ohno, US 4524129 (1986).
80. L. Mosti, *Eur. J. Med. Chem.*, **24** (1989) 517.
81. H.P. Troendy, US 4992452 (1992).
82. W.D. Jones, R.C. Dage, US 4920229 (1991).
83. S. Grizik, *Khim-Pharm. Zh.*, **29** (1995) 29.
84. H. Juraszyk, H.J. Enenkel, DE 3406329 (1986).
85. Anon, DE 269848 (1990).
86. Anon, US 4904657 (1991).
87. K. Kurashina, H. Miyata, US 4935425 (1991)
88. K. Kurashina, H. Miyata, US 4940715 (1991).
89. K. Kurashina, H. Miyata, JP 1149783 (1990).
90. K. Kurashina, H. Miyata, JP 1149784 (1990).
91. Anon, DE 274620 (1990).
92. V. Hagen, *Pharmazie* **45** (1990) 189.
93. A. Rumler, *Pharmazie* **45** (1990) 657.
94. L. Markley, *J. Med. Chem.*, **29** (1986) 427.
95. C.Y. Tong, US 4558134 (1986).
96. R. Andree, M. Haug, DE 3829586 (1992).
97. R. Andree, M. Haug, DE 3837464 (1992).
98. M. Harre, F. Arndt, DE 3539571 (1988).

99. H. Franke, M. Harre, DE 3708213 (1989).
100. E. Panisheva, *Khim-Pharm. Zh.* **25** (1991) 19.
101. N. Fadeeva, *Khim-Pharm. Zh.* **25** (1991) 36.
102. M. Shaie, *Heterocycles* **31** (1990) 523.
103. C. Alabaster, *J. Med. Chem.* **31** (1988) 2048.
104. G. Theodoridis, US 4878941 (1991).
105. B. Wathey, J. Tirney, P. Lindstrom, J. Westman, *Drug Discovery Today* **7** (2002) 373,
106. Institut-for-energeteknik:www.ife.no/main/subjects-new/energy-enviroment/microwaves,
107. P. J. Walter, S. Chalk, H. M. Kingston, *Microwave-Enchanced Chemistry, Fundamentals, Sample Preparations and Applications*, ed. H. M. Kingston and S. J. Haswell, American Chemical Society, Washington, D.C., (1997) 55-222.
108. L. Jassie, R. Savesz, T. Kierstead, E. H. Asty, S. Matz, *Microwave-Enchanced Chemistry, Fundamentals, Sample Preparations and Applications*, ed. H. M. Kingston and S. J. Haswell, American Chemical Society, Washington, D.C., (1997) 569-611.
109. W. G. Engelhart, *Microwave-Enchanced Chemistry, Fundamentals, Sample Preparations and Applications*, (Eds. H. M. Kingston and S. J. Haswell), American Chemical Society, Washington, D.C., (1997) 613-638.
110. A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, (2002).
111. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **57** (2001) 9199.
112. C. C. Chen, I. J. Wang, *Dyes Pigments*, **15** (1991) 69.
113. Milestone: www.milestonesci.com/synth-fund.php
114. Z. Jovanović, *Diplomski rad*, TMF Beograd, (2004).
115. D. Mijin, A. Marinković, *Synth. Commun.* **36**(2) (2006) 193.
116. D. Mijin, A. Marinković, *Patentna prijava P-0154/2005* (2005).
117. D. Mijin, Z. Jovanović, G. Ućumlić, *43. Savetovanje SHD, Beograd, (24-25.1.2005.)* OH-10.
118. D. Mijin, G. Ućumlić, Z. Jovanović, *Patentna prijava P-855/2004* (2004).
119. S. Horst, DE 4314430 (Sandoz-Patent-GmbH) (1994).
120. S. Rodrigues, M. Suarez, R. Perez, A. Petit, A. Loupy, *Tetrahedron* **44** (2003) 3709.
121. K. Mogilaiah, G. Randheer, *Ind. J. Chem. Sec. B*, **43B**(4) (2004) 885.
122. Ewing, D. F. *Correlation of nmr Chemical Shifts with Hammett σ Values and Analogous Parameters* in: *Correlation Analysis in Chemistry* (Eds.: Chapman, N. B.; Shorter, J. S.) Plenum Press: New York and London, 1978.
123. L.P. Hammett, *Chem. Rev.* **37** (1935) 125.
124. L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **59** (1937) 96.
125. R.W. Taft, *J. Phys. Chem.* **64** (1960) 1805.
126. E.S. Lewis, M.D. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 2072.
127. L.A. Cohen, W.A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3398.
128. H.C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 4979.

129. Y. Yukawa, Y. Tsuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **32** (1959) 971.
130. Y. Yukawa, Y. Tsuno, M. Sawada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39** (1966) 2274.
131. M. Yoshioka, K. Hamamoto, T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **35** (1962) 1723.
132. R.W. Taft, I.C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 2436.
133. R.W. Taft, I.C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5343.
134. O. Exner, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **31** (1966) 65.
135. O. Exner, *The Hammett Equation—the Present Position* in: *Advances in Linear Free Energy Relationships* (Eds. Chapman, N.B.; Shorter, J.S.) Plenum Press: New York and London, 1972.
136. J.D. Roberts, W.T. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 2167.
137. H.D. Holts, L.M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 5188.
138. F.W. Backer, R.C. Parish, L.M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 4231.
139. C.W. Wilcox, C.L. Lenng, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 336.
140. M. Charton, *Electrical Effect Substituent constants for Correlation Analysis* in: *Progr. Phys. Org. Chem.* (Eds.: Taft, R. W.) John Wiley & Sons: New York, 1981, *Vol. 13*.
141. C.G. Swain, E.C. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 4328.
142. C.G. Swain, S.H. Unger, N.R. Rosenquist, M.S. Swain, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 492.
143. H.H. Jaffe, *Chem. Rev.* **53** (1953) 191.
144. J. Bromilow, R.T.C. Brownlee, D.J. Craik, M. Sadek, R.W. Taft, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 2429.
145. R.W. Taft, *Steric Effects in Organic Chemistry* (Eds. Newman, M.S.) Wiley: New York, 1956.
146. S.M. Milosavljević, *Strukturne instrumentalne metode*, Hemijski fakultet: Beograd, 1998.
147. T.M. Tribble, J.G. Traynham, *Linear Correlations of Substituent Effects in ¹H, ¹⁹F, and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* in: *Advances in Linear Free Energy Relationships* (Eds. Chapman, N.B.; Shorter, J.S.) Plenum Press: New York and London, 1972.
148. (a) M. Karplus, J.A. Pople *J. Chem. Phys.* **38** (1963) 2803. (b) R.J. Pugmire, D.M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 697. (c) J. Mason, *J. Chem. Soc. A*, (1971) 1038.
149. H. Spiesecke, W.G. Schneider, *J. Chem. Phys.* **35** (1961) 731.
150. P.C. Lauterbur, *Ann. New York Acad. Sci.* **70** (1958) 841.
151. P.C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1846.
152. P.C. Lauterbur, *Tetrahedron Lett.* (1961) 274.
153. G.E. Maciel, J.J. Natterstand, *J. Chem. Phys.* **42** (1965) 2427.
154. G.P. Syrova, V.F. Bystrov, V.V. Orda, L.M. Yagupol'skii, *Zh. Obshch. Khim.* **39** (1969) 1395.
155. G.P. Syrova, V.F. Bystrov, V.V. Orda, L.M. Yagupol'skii, *Zh. Obshch. Khim.* **39** (1969) 1364.
156. G.L. Nelson, G.C. Levy, J.D. Cargioli, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3089.
157. E.M. Schulman, K.A. Christensen, D.M. Grant, C. Walling, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2686.
158. W.B. Smith, D.L. Deavenport, *J. Magnetic Resonance* **7** (1972) 364.
159. F. Hruska, H.M. Hutton, T. Schaefer, *Can. J. Chem.* **43** (1965) 2392.
160. S.K. Dayal, R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 5595.
161. M. Imanari, M. Khono, M. Ohuchi, K. Ishizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 708.

162. G.K. Hamer, I.R. Peat, W.F. Reynolds, *Can. J. Chem.* **51** (1973) 897.
163. G.K. Hamer, I.R. Peat, W.F. Reynolds, *Can. J. Chem.* **51** (1973) 915.
164. B.M. Lynch, *Org. Magnetic Resonance* **6** (1974) 190.
165. K. Hayamizu, O. Yamamoto, *J. Mol. Spectroscopy* **28** (1968) 89.
166. K. Hayamizu, O. Yamamoto, *J. Mol. Spectroscopy* **29** (1969) 183.
167. H. Yamada, Y. Tsuno, Y. Yukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43** (1970) 1459.
168. W.J. Hehre, R.W. Taft, R.D. Topsom, *Progr. Phys. Org. Chem.* **12** (1976) 159.
169. G.R. Wiley, S.I. Miller, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 767.
170. M. Charton, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 266.
171. R.I. Herrmann, I.D. Rae, *Austral. J. Chem.* **25** (1972) 811.
172. W.B. Smith, D.L. Deavenport, A.M. Ihring, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 1959.
173. D.A. Dawson, W.F. Reynolds, *Canad. J. Chem.* **53** (1975) 373.
174. K. Izawa, T. Okuyama, T. Feueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2881.
175. T. Okuyama, K. Izawa, T. Feueno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 410.
176. W.F. Reynolds, I.R. Peat, M.H. Freedman, J.R. Lyster, *Can. J. Chem.* **51** (1973) 1857.
177. G.A. Caplin, *Org. Magnetic Resonance* **6** (1973) 99.
178. T. Yokoyama, G.R. Wiley, S.I. Miller, *J. Org. Chem.* **34** (1969), 1859.
179. D.O. Sparkman, *Mass spec desk reference*, Global View Publishing, Pittsburg, 2006.
180. E. de Hoffmann, V. Stroobant, *Mass spectrometry, Principles and Applications*, (Ed. E. de Hoffmann, 3rd ed.) Wiley, New York, 2007.
181. J.H. Gross, *Mass Spectrometry*, (Ed. J.H. Gross) Springer, Berlin, 2004, poglavlje 5.
182. B.N.Pramanik, A.K. Ganguly, M.L. Gross; *Applied Electrospray Mass Spectrometry, (Vol. 32 of the Practical Spectroscopy Series)*, Marcel Dekker, New York, 2002.
183. M. Yamashita, J.B. Fenn, *J. Phys. Chem.*, **88** (1984) 4451.
184. J.B. Fenn, M. Mann, C.K. Meng, S.F. Wong, C.M. Whitehouse, *Science* **246** (1989) 64.
185. D.T. Rossi, M.W. Sinz, *Mass Spectrometry in Drug Discovery*, CRC Press, 2002.
186. S.J.Gaskell, *J. Mass Spectrom.*, **32** (1997) 677.
187. C. Reichardt, in *Solvents and Solvent Effect in Organic Chemistry, Solvent Effects on Tautomeric Equilibria*, (Ed. C. Reichardt), Wiley, Weinheim, 2003. poglavlje 4 navedene reference.
188. V. P. Litvinov, S. G. Krivokolysko, V. D. Dyachenko, *Chem. Heterocyclic Comp.*, **35** (1999) 509.
189. J.J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, **13**, 1173-1213 (2007) Version 7.295.
190. A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli, *J. Comput. Aid. Mol. Des.* **18** (2004) 167; VEGA ZZ 2.1.0. (<http://www.ddl.unimi.it>).
191. I. I Kandror, *Ж. Obsch. Khim.*, **60**(9) (1990) 2160.
192. R. Schroder, US 4261731 (1981).
193. E. Wilhelm, *Ann.*, **10** (1977) 1642.

194. J. S. Shukla, *J. Ind. Chem. Soc.*, **55**(3) (1978) 281.
195. A. Marinković, D.Ž. Mijin, J. Nedeljković, S.D. Petrović, Patentna prijava II-768/03 (2003).
196. R. Jain, F. Roschangar, M.A. Ciufolini, *Tetrahedron Letters*, **36** (1995) 3307.
197. J. Kuthan, P. Nesvadba, M. Popl, J. Fahnrich, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **44** (1979) 2409.
198. A. Abadi, O. Al-Deeb, A. Al-Afify, H. El-Kashef, *Farmaco* **54** (1999) 195.
199. D.Ž. Mijin, M.M. Mišić-Vuković, *J. Serb. Chem. Soc.* **59** (1994) 959.
200. M.A. Crider, A. Michael, *J. Heterocyclic Chem.*, **25** (5) (1988) 1407.
201. J.A. Meshing, US 3185707 (1965).
202. X. Fan, X. Hu, X. Zhang, J. Wang, *Aust. J. Chem.* **57**(11) (2004) 1067.
203. L. Rong, X. Li, H. Wang, D. Shi, S. Tu, Q. Zhuang, *Synth. Commun.* **36**(16) (2006) 2407.
204. A. Narsaiah, A. Venkat, A.K. Basak, B. Visali, K. Nagiah, *Synth. Commun.* **34**(16) (2004) 2893.
205. F.D. Popp, *J. Org. Chem.* **25** (1960) 646.
206. P. Plath, K. Eicken, N. Goetz, J. Wild, N. Meyer, B. Wuerzer, DE 3603789 (1987).
207. K.J. Shah, D.K. Genge, J.J. Trivedi, *J. Indian Chem. Soc.* **36** (1959) 54.
208. I.S. MacClean, S.T. Widdows, *J. Chem. Soc., Transactions* **105** (1914) 2169.
209. L. Rong, X. Li, H. Wang, D. Shi, S. Tu, *Chem. Letters* **35**(11) (2006) 1314.
210. A.A. Bekhit, A.M. Baraka, *Eur. J. Med. Chem.* **40**(12) (2005) 1405.
211. S. Saito, K. Akane, K. Fujimoto, A. Shiraishi, S. Kurakata, H. Maeda, T. Tatsuta, JP 2001089452 (2001).
212. F.H. Al-Hajjar, A.A. Jarrar, *J. Heterocyclic Chem.* **17**(7) (1980) 1521.
213. A.D. Marinković, A.A. Peric-Grujić, B.Ž. Jovanović, N. Ilić, M. Nevescanin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **20**(17) (2006) 2630.
214. J.A. Elvidge, L.M. Jackman, *J. Chem. Soc.* (1961) 859.
215. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, **91** (1991) 165.
216. C. Hansch, A. Leo, D. Hoekman, *Exploring QSAR*, ACS Professional Reference Book, American chemical Society, Washington, DC 1995.
217. S. Ehrenson, R.C.T. Brownlee, R.W. Taft, *Prog. Phys. Org. Chem.* **10** (1973) 1.
218. F. Membrey, J. Duvernoy, *Spectrochim. Acta, Part A*, **41** (1985) 765.
219. D.J. Craik, B. Ternai, *Org. Magn. Reson.*, **15** (1981) 268.
220. S. Klod, E. Kleinpeter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (2001) 1893.
221. N.V. Valentić, G.S. Ušćumlić, *J. Serb. Chem. Soc.* **68** (2003) 67.
222. J. Bromilow, R.T.C. Brownlee, D.J. Clark, P.R. Fiske, J.E. Rowe, M. Sadek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1981) 753.
223. F.H. Assaleh, A.D. Marinković, B.Ž. Jovanović, J. Csanádi, *J. Mol. Struct.* **833** (2007) 53
224. S.P. Bhattaharya, A. De A.K. Chakravarty, J.S.A. Brunskill, D.F. Ewing, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1985) 473.
225. R. Akaba, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58** (1985) 1186.

226. R. Rittner, J.E. Barbarini, N.F. Höehr, *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* **44** (1999) 180.
227. R.T.C. Brownlee, D.J. Craik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1981) 760.
228. E.M. Shulman, K.A. Christensen, D.M. Grant, C. Walling, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2686.
229. G. Butt, R.D. Topsom, *Spectrochim. Acta.*, **36A** (1980) 811.
230. G. Butt, R.D. Topsom, *Spectrochim. Acta.*, **38A** (1982) 301.
231. C.N. Robinson, C.C. Irving Jr., *J. Heterocyclic Chem.*, **16** (1979) 921.
232. B.Ž. Jovanović, M. Mišić-Vuković, A. D. Marinković, V. Vajs, *J. Mol. Struct.*, **482-483** (1999) 375.
233. B.Ž. Jovanović, M. Mišić-Vuković, A.D. Marinković, V.Vajs, *J. Mol.Struct.*, **642** (2002) 113.
234. *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Budzikiewicz H, Djerassi C, Williams DH. (ed). Holden-Day, Inc.: San Francisco, 1965.
235. *Mass Spectrometry*, Barker J. (ed). J. Wiley&Sons: Chichester, 1999.
236. Aleksandar D. Marinković, Tatjana M. Vasiljević, Mila D. Laušević, Bratislav Ž. Jovanović, *J. Serb. Chem. Soc.* **74** (2009) 1-13.
237. L. Forlani, G. Cristoni, C. Boga, P.E. Todesco, E. del Vecchio, S. Selva, M. Monari, *Arkivoc* **xi** (2002) 198.
238. a) S. Millefiori, A. Millefiori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63** (1990) 2981; b) M.J. Wojcik, W. Tatara, M. Boczar, A. Apola, S. Ikeda, *J. Mol. Struct.*, **596** (2001) 207..
239. G.M. Florio, C.J. Gruenloh, R.C. Quimpo, T.S. Zwier, *J. Chem. Phys.* **113** (2000) 11143.
240. A. Fu, H. Li, D. Du, Z. Zhou, *J. Phys. Chem.* **109** (2005) 1468.
241. Y. Matsuda, T. Ebata, N. Mikami, *J. Chem. Phys.* **110** (1999) 8397.
242. J. Guillerrez, B. Tiffon, B. Anclan, J. Aubard, J.E. Dubois, *J. Phys. Chem.* **87** (1983) 3015.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Изјављујем да је докторска дисертација под насловом

"Proučavanje sinteze, strukture i osobina derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис

У Београду, 10.02.2014. године

A Morincobut

Изјава о коришћењу

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

"Proučavanje sinteze, strukture i osobina derivata 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona"

која је моје ауторско дело.

Сагласан/на сам да електронска верзија моје дисертације буде доступна у отвореном приступу.

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

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

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци дат је на следећој страници.)

Потпис

А. Морићковић

У Београду, 10.02.2014. године

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.